

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БОРЗЕНКО ІРИНА БОРИСІВНА

УДК 618.34-06:616-091.8: 612.118.24

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА РАННЯ ДІАГНОСТИКА ЗАТРИМКИ РОСТУ
ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ**

за спеціальністю «222 – медицина»
спеціалізація «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Науковий керівник: Лазуренко В. В., доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Борзенко І. Б. Прогнозування та рання діагностика затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2020. Захист відбудеться у Харківському національному медичному університеті.

Плацентарна дисфункція (ПД) залишається однією з актуальних проблем акушерства, ця патологія зустрічається в 15-35% жінок при фізіологічній вагітності та в 24-80% пацієнток з акушерською та екстрагенітальною патологією, сягаючи 40% у структурі ускладнень вагітності та залишається основною причиною високого рівня перинатальної захворюваності й смертності.

Незважаючи на впровадження в акушерську практику нових методів діагностики та профілактики ПД, виразної тенденції до зниження її частоти не спостерігається. Тому є вкрай важливим використання новітніх методів досліджень як прогностичних критеріїв ПД та її маніфестної форми – затримки росту плода (ЗРП), які дозволять поліпшити прогноз перебігу гестації, розробити оптимальну стратегію терміну та способу розродження і, як наслідок, попередити розвиток акушерської та перинатальної патології.

Мета дослідження – оптимізація прогнозування та ранньої діагностики затримки росту плода в жінок із плацентарною дисфункцією шляхом обґрунтування та розроблення персоніфікованого діагностичного алгоритму.

Відповідно до мети першим етапом дослідження стало проведення ретроспективного аналізу 200 історій пологів та індивідуальних карток вагітності жінок з плацентарною дисфункцією для визначення факторів ризику виникнення ЗРП. На другому етапі проводили проспективне обстеження

та групу контролю (n=30). Основна група була розподілена на підгрупи вагітних із ПД та ЗРП (ЗРП) (n=40) та вагітних із ПД без ЗРП (n=30). Контрольну групу склали 30 вагітних із фізіологічним перебігом гестації. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного й вибіркового аналізу.

Поряд зі збором анамнестичних відомостей, акушерським та загальноклінічним обстеженням проводилося дослідження показників ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД), сироваткових концентрацій розчинних форм судинних та тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 (sCМКА-1 та sТЕМКА-1), показників атромбогенності судинної стінки (тромбомодулін, тромбоспондин, тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногену-1), судинно-ендотеліального фактору росту (СЕФР), показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи (МДА, ДК, каталази та СОД), спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового-кровообігу, перебіг вагітності та пологів, стан новонародженого, патоморфологічне та гістометричне дослідження плаценти.

За результатами ретроспективного аналізу даних вагітності та історій пологів 200 жінок з плацентарною дисфункцією було виявлено, що пацієнтки із ПД мали обтяжений соматичний анамнез (захворювання ШКТ – 39,0% та захворювання сечовидільної системи – 30,5%); обтяжений гінекологічний анамнез (дисменорея – 40,5%, бактеріальний вагіноз – 39,0%); досить великий відсоток завмерлої вагітності (28,0%); скомпрометовану вагітність, починаючи з першого триместру (децидуальна васкулопатія – 57,0%, прееклампсія – 52,5%, патологія плацентації – 32,0%); значну кількість передчасних пологів (31,0%), крім того у 52 (26%) пацієнток із ПД сталися перинатальні втрати.

У результаті проведеного проспективного дослідження соціально-побутового аналізу було визначено, що ПД частіше розвивалася в жінок, які проводили за комп'ютером більше 6 годин на добу (p=0,04), у пацієнток, які

мали низький соціально-економічний статус ($p=0,0002$), вели малорухливий спосіб життя ($p=0,04$), палили протягом 3-7 років ($p=0,0001$). 18,6 % жінок із ПД продовжували палити під час настання вагітності. Вживання слабоалкогольних напоїв до вагітності відмічали 54,3 % жінок основної групи.

При аналізі частоти та структури екстрагенітальної захворюваності у вагітних жінок із ПД було доведено, що найчастіше супутньою екстрагенітальною патологією були захворювання серцево-судинної системи ($p=0,05$), наявність варикозної хвороби ($p=0,02$), захворювання гастроінтестинального тракту, а саме – дискінезії жовчовивідних шляхів ($p=0,03$), інфекційні захворювання в дитинстві ($p=0,04$).

Важливе місце у розвитку ПД також посідав спадковий сімейний анамнез, а саме – випадки артеріальної гіпертензії ($p=0,02$), тромботичні ускладнення ($p=0,02$), наявність ендокринної патології ($p=0,02$), перинатальних ускладнень ($p=0,0025$), порушень оваріально-менструального циклу ($p=0,04$).

Аналіз акушерського анамнезу жінок із ПД дозволив виявити, що попередні вагітності в жінок із плацентарною патологією були ускладнені самовільними викиднями ($p=0,03$), артифіціальними абортами ($p=0,002$), порушеннями вагінального мікробіоценозу ($p=0,03$). Акушерська патологія також була представлена передчасними пологами ($p=0,04$) та загрозливим викиднем ($p=0,008$). У цілому, загрозу переривання, ймовірно, потрібно оцінювати як інтегральний показник клінічного прояву неповноцінності інвазії цитотрофобласту, що у подальшому може стати причиною плацентарної дисфункції.

При оцінюванні ендотеліотропних вазотонічних властивостей в обстежених вагітних використовували пробу з реактивною гіперемією плечової та задньогомілкової артерій із застосуванням ультразвуку високої виокремнівності – показники ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД). У вагітних з маніфестованим перебігом ПД, а саме ЗРП, визначались критичні

порушення вазорегулюючої функції ендотелію за обома досліджуваними судинами, із виразним достовірним вазоконстрикторним компонентом наприкінці II-го та в III-му триместрах, навіть порівняно з аналогічними показниками жінок із доклінічною плацентарною недостатністю ($p < 0,05$).

У вагітних жінок із ПД та ЗРП відзначалось підвищення сироваткових показників СЕФР ($6,57 \pm 0,32$ пг/мл). Концентрація тромбоспондину у сироватці крові пацієток із ЗРП була збільшеною у 2,3 рази ($3,44 \pm 0,40$ пг/мл) порівняно з показниками у вагітних з групи контролю ($p < 0,05$) й відносно результату у жінок із доклінічно-значущою формою ПД ($p < 0,05$).

Окрім оцінки вмісту основних вазоконстрикторів та вазодилаторів, про функціональний стан судинного ендотелію може свідчити визначення рівня розчинних молекул міжклітинної адгезії. Ми спостерігали підвищення рівня розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 (sСМКА-1) до $1635,75 \pm 160,57$ нг/мл у сироватці крові при ПД, що була ускладнена ЗРП, відносно аналогічних показників при фізіологічній вагітності – $790,50 \pm 74,80$ нг/мл та донозологічній плацентарній дисфункції – $1031,75 \pm 122,32$ нг/мл ($p < 0,05$). Аналіз результатів вмісту sТЕМКА-1 у сироватці крові вагітних з ПД показав зниження концентрації розчинної форми вищезазначеної МКА щодо зразків, що були отримані від практично-здорових вагітних респонденток – $95,8 \pm 8,7$ нг/мл. Але нами не було відзначено статистично-вірогідної різниці ($p > 0,05$) між сироватковими показниками sТЕМКА-1 в жінок, які мали ускладнену плацентарну дисфункцію – $67,9 \pm 7,0$ нг/мл, та тими, у кого була діагностована неманіфестована ПД – $77,5 \pm 5,7$ нг/мл. Зростання концентрації sСМКА-1 при одночасному достовірному зниженні sТЕМКА-1 при ПД можна розглядати як доказ ендотеліальної дисфункції, що може бути корисним для стратифікації ризику маніфестації перинатальної патології плацентарного генезу – ЗРП.

Результат дослідження тканинного активатора плазміногену (ТАП) у сироватці крові мав достовірну різницю ($p < 0,05$) у вагітних із фізіологічним перебігом гестації та пацієток із ПД та ЗРП, тоді як різниця між показниками у жінок з нормальним перебігом вагітності та пацієтками з неманіфестованою ПД не мала статистично-вірогідної відмінності ($p > 0,05$). Концентрація інгібітора активатора плазміногену-1 у пацієток із ПД та ЗРП перевищувала таку в жінок із нормальним перебігом гестації в 1,26 раза та сягала $78,31 \pm 6,74$ нг/мл. Показники ендотеліотропного маркера тробогенності судинної стінки мали переважно предикторне значення як додатковий фактор ризику виникнення перинатальної патології.

При дослідженні вмісту в сироватці крові тромбомодуліну – рецептора тромбіну, що експресується на мембранах ендотеліальних клітин, було визначено, що за наявності ПД відзначалося суттєве зростання рівня зазначеного маркера тробогенності судинної стінки відносно результатів вірогідна відмінність ($p < 0,05$) була відзначена у пацієток, у котрих діагностовано ЗРП – $7,95 \pm 0,81$ нг/мл не тільки щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності, але й відносно вагітних пацієток, які не мали будь-якої клінічної маніфестації плацентарної дисфункції – $5,37 \pm 0,65$ нг/мл, тощо.

Під час дослідження були діагностовані активація системи перекисного окиснення ліпідів та супресія системи антиоксидантного захисту у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією. У пацієток із ПД, ускладненою ЗРП, було визначено вірогідне ($p < 0,05$) збільшення рівня малонового діальдегіду до перебігом гестації ($4,37 \pm 0,56$ мкмоль/л). Отримані дані про активність каталази свідчили про достовірне ($p < 0,05$) зменшення її показників у пацієток із ПД та ЗРП до $0,11 \pm 0,04$ у.о./л відносно аналогічних показників, представлених у жінок із нормальним перебігом вагітності ($0,28 \pm 0,05$ у.о./л).

Результати доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину дали змогу з'ясувати, що в жінок з плацентарною дисфункцією відзначалося порушення гемодинамічного забезпечення плода. У терміні вагітності 28–30 тижнів пацієнтки із синдромом затримки росту плода мали достовірне зменшення пульсаційного індексу до $1,59 \pm 0,14$ проти аналогічного показника у вагітних жінок з контрольної групи – $2,04 \pm 0,16$ ($p < 0,05$). Зазначені зміни доплерометричних показників можуть бути свідченням фето-плацентарної недостатності та порушення кровопостачання мозку плода. Наприкінці третього триместру при доплерометричному дослідженні кровоплину у СМА було виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) пульсаційного індексу у вагітних пацієнток із ЗРП до $1,31 \pm 0,13$ порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,79 \pm 0,09$). Статистично-вірогідний результат між жінками із маніфестованою формою плацентарної дисфункції та вагітними з контрольної групи був виявлений також за показником СДВ

Перебіг пологів та післяпологового періоду серед вагітних із ЗРП був асоційований зі збільшенням випадків передчасних пологів ($p = 0,04$), кількості кесаревих розтинів ($p = 0,015$), з випадками гострого дистресу плода ($p = 0,014$) та розвитком аномалій пологової діяльності ($p = 0,04$). Також наявність клінічно-маніфестованої форми ПД було причиною народження дитини з достовірно меншою вагою ($p < 0,05$), нижчими оцінками стану немовляти ($p < 0,05$) на 1-й й 5-й хвилинах за шкалою APGAR та зростанням частоти несприятливих перинатальних наслідків ($p = 0,07$) порівняно із жінками, що мали фізіологічний перебіг вагітності. За частотою перевага також належала новонародженим, матерям яких був встановлений діагноз ЗРП на тлі ендотеліальної дисфункції.

При проведенні аналізу морфофункціональних особливостей плаценти у пацієнток із ПД в ендотелії відбувалося зменшення висоти ендотеліоцитів до $4,78 \pm 0,06 \times 10^{-6}$ мм, зменшення діаметра клітин до $2,97 \pm 0,04 \times 10^{-6}$ мм, збільшення

відносного обсягу пошкоджених ендотеліоцитів з $6,16 \pm 0,23\%$ до $47,07 \pm 3,61\%$. Розвиток ЗРП за наявності ПД відбувається на тлі посилення ушкодження ендотелію спіральних артерій, яке характеризується висотою ендотеліоцитів ендотеліоцитів $78,86 \pm 0,22\%$, що супроводжується розвитком ішемічних ушкоджень і склеротичних змін (питома щільність грубої сполучної тканини зменшенням площини просвітів на 57%, що супроводжувалося зменшенням периметра та площі зазначених судин. Також у міометральних сегментах спіральних артерій привертали до себе увагу явища проліферації ендотелію, гіпертрофія м'язового шару, виражене розростання периваскулярної сполучної тканини з формуванням так званих “фіброзних манжет”, що спричиняло додаткове звуження просвіту судин, аж до їх повної облітерації.

На підставі отриманих клініко-морфологічних та ендотеліотропних критеріїв розроблено та впроваджено персоніфікований клінічний алгоритм ведення вагітних із плацентарною дисфункцією. Під час аналізу результатів вагітності в проведеному проспективному клінічному дослідженні доведено, що, завдяки запропонованому алгоритму персоніфікації ризику розвитку перинатальної патології, вдалося не тільки уникнути випадків антенатальної смертності, а й попередити інтранатальні та ранні неонатальні втрати у пацієнток із плацентарною дисфункцією й затримкою росту плода.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, затримка росту плода, гестаційна ендотеліопатія, судинно-ендотеліальний фактор росту, тканинний активатор плазміногену, розчинні молекули адгезії.

ABSTRACT

Borzenko I. B. Prediction and early diagnosis of fetal growth retardation in pregnant women with placental dysfunction. – Qualifying scientific paper, manuscript.

T

h

e

s

i

Placental dysfunction remains one of the urgent problems of obstetrics. It occurs in 15-35% of women in physiological pregnancy and in 24-80% of patients with obstetric and extragenital pathology, reaching 40% in the structure of complications of pregnancy, it also remains the main cause of high severity of the perinatal incidence and mortality.

Despite the introduction of new methods of diagnosis and prevention of placental dysfunction into obstetric practice, there is no clear tendency to decrease its frequency. Therefore, it is extremely important to use the latest research methods as prognostic criteria for placental dysfunction and its manifest form like fetal growth retardation, which will improve the prognosis of gestation, develop an optimal strategy for the term and mode of delivery and, as a consequence, prevent the development of obstetric and perinatal pathology.

The purpose of the study was to optimize the prognosis and early diagnosis of fetal growth retardation in women with placental dysfunction by substantiating and developing a personalized diagnostic algorithm.

P

h

i

Taking into account the purpose of the first stage of the study we conducted a retrospective analysis of 200 medical records and individual pregnancy maps of women with placental dysfunction to determine the risk factors for the occurrence of placental dysfunction. In the second stage, we conducted a prospective survey of 100 pregnant women, who were divided into the main group (pregnant women with placental dysfunction) (n = 70) and the control group (n = 30). The main group was divided into groups of pregnant women with placental dysfunction and fetal growth

D

retardation (subgroup A, n = 40) and pregnant women with placental dysfunction without fetal growth retardation (subgroup B, n = 30). The control group consisted of 30 pregnant women with physiological gestational course. Formation of observation groups was carried out by methods of continuous and selective analysis.

Together with the anamnestic data collection, we carried out obstetric and general clinical examination of endothelium-dependent vasodilation, serum concentrations of soluble forms of vascular and platelet-endothelial molecules of cell adhesion 1 (sVCAM and sPECAM), indicators of atherogenicity of the vascular wall (thrombomodulin, thrombospondin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1), vascular endothelial growth factor, lipid peroxidation and antioxidant system (MDA, DC, catalase and SOD), monitoring of the fetus using ultrasound scanning, Doppler ultrasound examination of uterine placental-fetal circulation, pregnancy and delivery, condition of the newborn, pathomorphological examination of the placenta.

Having analyzed pregnancy data and medical records of 200 women with placental dysfunction retrospectively, we found out that patients with placental dysfunction had a complicated somatic anamnesis (gastrointestinal diseases – 39.0% and diseases of the urinary system – 30.5%); aggravated gynecological anamnesis (dysmenorrhea – 40.5%, bacterial vaginosis – 39.0%); sufficiently large percentage of dead pregnancy (28.0%); compromised pregnancy since the first trimester (decidual vasculopathy – 57.0%, preeclampsia – 52.5%, placental pathology – 32.0%); a significant number of preterm births (31.0%); in addition, 52 (26%) patients with placental dysfunction had perinatal losses.

A prospective study of social and household conditions showed that placental dysfunction more often developed in women who spent more than 6 hours a day at the computer ($p = 0.04$), in patients who had low socio-economic status ($p = 0.0002$), led a sedentary lifestyle ($p = 0.04$), smoked for 3-7 years ($p = 0.0001$). 18.6% of women with placental dysfunction continued to smoke during their current pregnancy. 54.3%

of women in the main group indicated that they had drunk light alcohol beverages before pregnancy.

When analyzing the frequency and structure of extragenital morbidity in pregnant women with placental dysfunction, we noted that the most common concomitant extragenital pathology was connected with the cardiovascular system ($p = 0.05$), varicose veins ($p = 0.02$), disease gastric-intestinal tract, namely, dyskinesia of the biliary tract ($p = 0.03$), infectious diseases which they had in the childhood ($p = 0.04$).

An important place in the development of placental dysfunction was also occupied by hereditary family history, namely cases of arterial hypertension ($p = 0.02$), thrombotic complications ($p = 0.02$), endocrine pathology incidence ($p = 0.02$), perinatal complications ($p = 0.0025$), disorders of the ovarian-menstrual cycle ($p = 0.04$).

Analysis of the obstetric diseases of women with placental dysfunction allowed us to establish that previous pregnancies in women with placental pathology were complicated by involuntary miscarriages ($p = 0.03$), artificial abortions ($p = 0.002$), and disorders of vaginal microbiocenosis ($p = 0.03$). Obstetric pathology was also presented with preterm birth ($p = 0.04$) and threatening miscarriage ($p = 0.008$). In general, the threat of miscarriages may be evaluated as an integral indicator of the clinical manifestation of inferiority of cytotrophoblast invasion, which may subsequently lead to placental dysfunction.

When evaluating endotheliotropic vasotonic properties in the examined pregnant women, we used a test with reactive hyperemia of the brachial and posterior

t
i
b
i
a
l
a

the second and in the third trimester, even in comparison with women who had preclinical placental insufficiency ($p < 0.05$).

Pregnant women with placental dysfunction and fetal growth retardation in gestational endotheliopathy had an increase in serum indicators of vascular endothelial growth factor (6.57 ± 0.32 pg/ml). Serum thrombospondin concentration in patients with fetal growth retardation increased by 2.3 times (3.44 ± 0.40 pg / ml), compared with those in pregnant women of the control group ($p < 0.05$) and compared with the results of women with preclinical significant form of placental dysfunction ($p <$

0 In addition to assessing the content of major vasoconstrictors and vasodilators, the functional state of the vascular endothelium allowed us to assess the level of soluble molecules of intercellular adhesion. We observed an increase in the level of soluble forms of vascular cell adhesion molecules 1 (sVCAM -1) to 1635.75 ± 160.57 ng/ml in serum during placental dysfunction, which was complicated by fetal growth retardation compared to similar indicators during physiological pregnancy – 790.50 ± 74.80 ng/mg and donological placental dysfunction – 1031.75 ± 122.32 ng/ml ($p < 0.05$). Analysis of the results of sPECAM -1 presence in the serum of pregnant women with placental dysfunction showed a decrease in the concentration of soluble form of the above-mentioned MKA compared with the samples obtained from almost healthy pregnant respondents ($95,8 \pm 8,7$ ng/ml). However, we did not observe a statistically significant difference ($p > 0.05$) between serum levels of sPECAM -1 in women who had complicated placental dysfunction (67.9 ± 7.0 ng/ml) and those who were diagnosed with unmanifested placental dysfunction (77.5 ± 5.7 ng/ml). An increase in the concentration of sVCAM -1 with simultaneous significant reducing sPECAM-1 during placental dysfunction may evidence endothelial dysfunction, which may be useful for stratifying the risk of manifestation of perinatal pathology of placental genesis – fetal growth retardation.

The study of tissue plasminogen activator in patients had a significant difference ($p < 0.05$) between the results of tissue plasminogen activator in pregnant women with physiological gestational course and patients with fetal growth retardation. At the same time, the difference between serum tissue plasminogen activator scores in women with normal pregnancy and patients with unmanifested placental dysfunction had no statistically significant difference ($p > 0.05$). The concentration of plasminogen-1 activator inhibitor in patients with fetal growth retardation exceeded that of women with normal gestation by 1.26 times and reached 78.31 ± 6.74 ng/ml. Indicators of endotheliotropic marker of vascular tribogenicity were predominantly predictive, as an additional risk factor for perinatal pathology.

The study of serum thrombomodulin (the thrombin receptor expressed on endothelial cell membranes) showed that there was a significant increase in the indicated marker of vascular thrombogenicity in women with placental dysfunction, compared to the results of practically healthy pregnant women (4.35 ± 0.53 ng/ml). However, a statistically significant difference ($p < 0.05$) was observed in patients diagnosed with fetal growth retardation (7.95 ± 0.81 ng/ml), not only in women with physiological pregnancy, but also in practically healthy pregnant women, who did not have any clinical manifestation of placental dysfunction (5.37 ± 0.65 ng/ml).

During the study, we noted activation of the lipid peroxidation system and suppression of the antioxidant protection system in pregnant women with placental dysfunction. A significant ($p < 0.05$) increase in malondialdehyde level (7.83 ± 0.88 $\mu\text{mol/l}$) was found in patients with placental dysfunction complicated with fetal growth retardation, compared with malondialdehyde level in pregnant women with physiological gestational course (4.37 ± 0.56 $\mu\text{mol/l}$). The obtained data on the catalase activity indicated a significant ($p < 0.05$) decrease in its indicators in patients with placental dysfunction and fetal growth retardation to 0.11 ± 0.04 c.u./l, compared with the same indicators in practically healthy pregnant women (0.28 ± 0.05 c.u./l).

The results of the Doppler metamorphosis of the placental fetal blood flow, showed that women with placental dysfunction on the background of gestational endotheliopathy had violation of hemodynamic support of the fetus. At the 28-30 weeks of pregnancy, the patient with fetal growth retardation syndrome had a significant decrease in the pulsation index to 1.59 ± 0.14 compared with a similar indicator in pregnant women from the control group (2.04 ± 0.16) ($p < 0.05$). These changes in Doppler metrics may be evidence of fetal-placental insufficiency and impaired blood supply to the fetal brain. At the end of the third trimester, a significant decrease ($p < 0.05$) of the pulsation index (to 1.31 ± 0.13) was found in Doppler ultrasound examination of blood flow of pregnant patients with fetal growth retardation compared with women who had a physiological course of the gestational process (1.79 ± 0.09). A statistically significant result between women with manifested placental dysfunction and pregnant women from the control group was also found in terms of GVA (2.06 ± 0.3 and 3.26 ± 0.33 , respectively).

Birth and birth postpartum in pregnant women with placental dysfunction were associated with an increase in premature births ($p = 0.04$), cesarean sections ($p = 0.015$), cases of acute fetal distress ($p = 0.014$), and the development of birth abnormalities ($p = 0.04$). The clinically manifested form of placental dysfunction was the reason for bearing babies with significantly smaller weight ($p < 0.05$), lower estimates of the infant's condition ($p < 0.05$) at the 1st and 5th minutes on the APGAR scale, and an increase in the frequency of adverse perinatal outcomes ($p = 0.07$) compared with women who had physiological pregnancies. The infants whose mothers were diagnosed with fetal growth retardation on the background of endothelial dysfunction also prevailed in frequency.

When analyzing the morphofunctional features of the placenta in patients with placental dysfunction, the endothelium had a decrease in the height of endothelial cells by $4.78 \pm 0.06 \times 10^{-6}$ mm, a decrease in cell diameter by $2.97 \pm 0.04 \times 10^{-6}$ mm, an increase in the relative volume of damaged endothelial cells from $6.16 \pm 0.23\%$ to

47.07±3.61%. The development of fetal growth retardation in the presence of placental dysfunction occurred on the background of increased damage to the endothelium of the spiral arteries, characterized by the height of endothelial cells $3.91 \pm 0.08 \times 10^{-6}$ m, their diameters $2,69 \pm 0,05 \times 10^{-6}$ m, the predominance of damaged endothelial cells by 78.86±0,22% followed by the development of ischemic lesions and sclerotic changes (specific density of coarse connective tissue 35,51±2,37%). Placental vessels in the course of early placental dysfunction were characterized by a 57% decrease in the area of the windows accompanied by a decrease in the perimeter and area of these vessels. The phenomena of endothelial proliferation, hypertrophy of the muscle layer, pronounced growth of perivascular connective tissue with the formation of the so-called "fibrous cuffs" in the myometrial segments of the spiral arteries also attracted our attention. These phenomena led to an additional narrowing of the transparent vessels.

The obtained clinical-morphological and endotheliotropic criteria allowed us to develop and implement a personalized clinical algorithm for managing pregnant women with placental dysfunction. Having analyzed the results of pregnancy in the prospective clinical study, we proved that thanks to the proposed algorithm for personification of the risk of perinatal pathology, it was possible not only to avoid cases of antenatal mortality, but also to prevent intranatal and early neonatal losses in patients with placental dysfunction and fetal growth retardation.

Keywords: placental dysfunction, fetal growth retardation, gestational endotheliopathy, vascular-endothelial growth factor, tissue plasminogen activator, soluble adhesion molecules.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Паращук ЮС, Борзенко ІБ, Гаргін ВВ. Морфофункціональні особливості спіральних артерій децидуальної оболонки за наявності пре еклампсії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. Київ, 2016; 2 (38): 320-4.
2. Лазуренко ВВ, Кондратова ІЮ, Борзенко ІБ. Особливості анамнезу та клінічної характеристики вагітних з плацентарною дисфункцією. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. 2018; 19 (3):33-37.
3. Борзенко ІБ, Коньков ДГ, Лазуренко ВВ, Білий ЄЄ. Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції. East European Scientific Journal. 2019; 7 (47):37-41.
4. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ. Роль гестаційної ендотеліопатії в розвитку затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2019; 3:33-37.
5. Lazurenko VV, Borzenko IB, Tertyshnik DYU. Labor course and condition of newborns in women with placental dysfunction due to gestational endotheliopathy. World Science. 2019; 9(49): 4-8.
6. Borzenko IB, Konkov DG, Kondratova IY, Basilayshvili O, Gargin VY. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian medical news. 2019;10 (296):131-135.
7. Борзенко ІБ. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(2):7-17.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Паращук ЮС, Борзенко ІБ, Гаргін ВВ. Стан спіральних артерій за наявності пре еклампсії. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2016 Жовт. 5-7; Дніпро; 2016, с. 120.
9. Чаплинський РП, Горяінов АГ, Кондратова ІЮ, Борзенко ІБ. Оптимізація субарахноїдальної анестезії при операції кесаревого розтину. В: Дев'ятий Британсько-Український симпозіум; 2017 Квіт. 19-22; Київ; 2017, с. 107.

10. Borzenko IB, Konkov DG, Belkaniya GS, Piskun A. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»; 2018 Трав. 10-11; Вінниця; 2018, с. 3-5.
11. Борзенко ИБ, Коньков ДГ. Особенности оценки динамики показателей микроальбуминурии при гестационной эндотелиопатии. В: X Юбилейная Международная научно-практическая конференция «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования»; 2018; Витебск: Витебский гос. мед. Университет; 2018, с. 141-146.
12. Борзенко ИБ. Clinical characteristics and anamnesis of pregnant women with placental dysfunction. В: Fourth International Conference of European Academy of Science; 2019 Jan. 20-30; Bonn, Germany; 2019, p. 47.
13. Борзенко ИБ, Лазуренко ВВ, Кондратова Ю. Особливості соматичного анамнезу у вагітних з плацентарною дисфункцією. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети»; 2019 Лют. 21-22; Чернівці; 2019, с. 31-32.
14. Борзенко ИБ, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА. Деякі аспекти прогнозування плацентарної дисфункції. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення»; 2019 Серп. 23-24; Львів; 2019, с. 9-11.
15. Борзенко ИБ, Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б. Эндотелиопатия как фактор возникновения плацентарной дисфункции. В: Topical issues of the development of modern science; 2019 Sept. 18-20; Sofia, Bulgaria; 2019, с. 199-203.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

16. Борзенко ИБ, Парашук ЮС, Кондратова Ю, Гаргін ВВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб патолого-морфологічної діагностики спіральних артерій децидуальної оболонки плаценти від матерів, вагітність яких була ускладнена преєклампсією. Патент України № 118231. 2018 Груд 10.
17. Парашук ЮС, Борзенко ИБ, Коньков ДГ, Кливак ВВ. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестіційної ендотелиопатії. Патент України № 131757. 2019 Січ 25.

18. Борзенко ІБ, Паращук ЮС, Коньков ДГ, Кливак ВВ. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, патентовласник. Спосіб доклінічної діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії. Патент України №131761. 2019 Січ 25.
19. Борзенко И.Б. Характеристика факторов ангиогенеза эндотелиального происхождения у беременных женщин с плацентарной дисфункцией. Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии (Баку). 2018;4:34-8.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АОС	- антиоксидантна система
АП	- артерія пуповини
АТ-III	- антитромбін III
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
ВШ	- вірогідність шансів
ГЕ	- гестаційна ендотеліопатія
ДІ	- довірчий інтервал
ДК	- дієнові кон'югати
ЕЗВД	- ендотелійзалежна вазодилатація
ЗРП	- затримка росту плода
ІАП-1	- інгібітор активатора плазміногену 1-го типу
ІР	- індекс резистентності
КТГ	- кардіотокографія
МА	- маткові артерії
МАУ	- мікроальбумінурія
МДА	- малоновий діальдегід
М	
ПА	- плечова артерія
ЇД	- плацентарна дисфункція
ПЕ	- прееклампсія
PrI	- протромбіновий індекс
Матково-плацентарний індекс	
ПОЛ	- перекисне окиснення ліпідів
РКФМ	- розчинні комплекси фібрин-мономерів
СА	- спіральні артерії
СДВ	- систоло-діастолічне відношення
СЕФР	- судинно-ендотеліальний фактор росту
СМА	- середня мозкова артерія плода
СОД	- супероксиддисмутаза
ТМ	- тромбомодулін
ТПА	- тканинний активатор плазміногену
ТС	- тромбоспондин
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФПК	- фето-плацентарний комплекс
РАІ-1	- інгібітор активатора плазміногену 1-го типу
sСМКА-1	- судинна молекула клітинної адгезії 1-го типу
sТЕМКА-1	- тромбоцитарно-ендотеліальна молекула клітинної адгезії 1-го типу

тканинний активатор плазміногену

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ.....	
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ....	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	19
В	22
Розділ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ Д	31
Особливості патогенезу плацентарної дисфункції та її роль у розвитку затримки росту плода.....	31
Проблематика оптимальної діагностики плацентарної дисфункції	42
Сучасний клінічний менеджмент плацентарної дисфункції.....	48
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55
Клінічні групи дослідження.....	55
Методи дослідження.....	58
Статистичний аналіз.....	67
Розділ 3 РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЮ Д	
Розділ 4 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИФУНКЦІЄЮ	
Розділ 5 РОЛЬ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ.....	
Дослідження ендотелій-залежної вазорегуляції у вагітних із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода. Характеристика маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із плацентарною дисфункцією	
Характеристика анти- та прокогулянтної систем у пацієнток із плацентарною дисфункцією	
Верифікація гестаційної ендотеліопатії у вагітних із плацентарною дисфункцією.....	

	Аналіз показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у вагітних із плацентарною дисфункцією.....
	Особливості плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з плацентарною дисфункцією
Розділ 6	РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК.....
Розділ 7	МОРФОГІСТОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОСЛІДУ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОСТУ ПЛОДА.....
	Морфогістометричні особливості посліду пацієток із фізіологічним перебігом вагітності.....
	Морфогістометричні особливості посліду пацієток із плацентарною дисфункцією без затримки росту плода.....
	Морфогістометричні особливості посліду вагітних із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода.....
	Аналіз отриманих результатів досліджень плацент.....
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....
	ВИСНОВКИ.....
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ
	Д
	Д
	Д

ВСТУП

Актуальність теми

Плацентарна дисфункція (ПД) залишається однією з актуальних проблем акушерства і зустрічається у 15-35% жінок при фізіологічній вагітності та у 24-структурі ускладнень вагітності без тенденції до зниження, та є підґрунтям високого рівня перинатальної захворюваності й смертності, порушень нейропсихичного розвитку та адаптації дітей [2, 9, 16, 42, 101, 144, 154, 165].

Незважаючи на впровадження в акушерську практику нових методів діагностики та профілактики ПД, виразної тенденції до зниження її частоти не спостерігається, а зазначена проблема продовжує бути актуальною в сучасному акушерстві. Дефектна плацентація та, як наслідок, ПД є прямою причиною «великих акушерських синдромів»: прееклампсії, синдрому затримки росту плода (ЗРП), передчасних пологів, передчасних розривів плодових оболонок, передчасного відшарування плаценти [99, 127, 186, 206, 217]. ПД має розглядатися як клінічний синдром, що пов'язаний з морфофункціональними змінами в плаценті із порушенням компенсаторно-приспосувальних властивостей [3, 6, 18, 85, 91, 200, 209]. При ПД існує комплекс порушень трофічної, транспортної, ендокринної та метаболічної функції плаценти, які є підставою для розвитку патології плода та новонародженого [84, 111, 186]. Характер і ступінь впливу різної патології під час вагітності на плід визначається різними чинниками: терміном гестації, тривалістю впливу, станом компенсаторно-приспосувальних механізмів у системі мати-плацента-плід [13,

Причини плацентарної дисфункції, що лежать в основі ЗРП, переважно полягають у порушенні ендотелій-залежної ремодуляції спіральних артерій, насамперед в ендометріальному сегменті [31, 85, 95, 119, 120, 133]. Ремодуляція спричиняє те, що дистальний кінець спіральних артерій перетворюється з судин

невеликого калібру з нормальною вазореактивністю на судини широкого калібру, що заповнені цитотрофобластичними заторами, які запобігають централізації кровообігу [25, 26, 29, 85]. Проксимальні кінці спіральних артерій не заповнюються цитотрофобластом, але розширюються на початку вагітності, як й інші відділи маткових артерій [153]. Унаслідок різкого зниження резистентності збільшується приплив крові до матки, водночас розширення спіральних артерій спричиняє те, що приплив крові до плаценти є відносно повільним та нетурбулентним, що допомагає запобігти пошкодженню ворсинкового дерева та полегшує дифузний обмін по всій плаценті [149].

В останні роки найбільший інтерес викликає проблема гестаційної ендотеліопатії (ГЕ) – порушення вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних функцій ендотелію, що виникає під час вагітності. Унаслідок чого відбуваються дискоординація тонуусу судин, активація проліферативних процесів судинної стінки, зміни структури та кількості ендотеліоцитів, набуття внутрішньою поверхнею судинної стінки адгезивних властивостей [26, 27, 104, 114, 119, 121].

Дослідження ролі ГЕ в розвитку перинатальної патології та методи профілактики акушерських ускладнень вельми нечисленні, украй суперечливі та містять різні погляди на зазначену проблему. З огляду на вищесказане, доцільним є вивчення клініко-морфологічних маркерів тробогенності судинної стінки та факторів регуляції адгезивних субстанцій ендотеліального походження при ПД. Значущість ролі різних проангіогених факторів у формуванні ГЕ визначає перспективність вивчення можливості використання новітніх методів досліджень як прогностичних критеріїв ПД, що обумовлюють формування ЗРП. Саме тому комбінований підхід на підставі оцінки маркерів ендотеліальної дисрегуляції відкриває нові можливості в розумінні патогенетичних механізмів ранньої плацентарної дисфункції, особливо на її доманіфестованій стадії, та подальшого розвитку затримки росту плода. Проте у центрі уваги сучасних

клініцистів певні заходи при плацентарній дисфункції, що дозволять поліпшити прогноз перебігу гестації, виникнення ЗРП, розробити персоніфіковану стратегію оптимального терміну та способу розродження і, як наслідок, попередити розвиток акушерської та ранньої неонатальної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики ускладнень у вагітних та при захворюваннях репродуктивної системи» (№ державної реєстрації 0114U004147), де дисертантка є співвиконавцем.

Мета дослідження – оптимізація прогнозування та ранньої діагностики затримки росту плода у жінок із плацентарною дисфункцією шляхом обґрунтування та розробки персоніфікованого діагностичного алгоритму.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі **завдання дослідження:**

1. Проаналізувати фактори ризику виникнення плацентарної дисфункції та затримки росту плода у вагітних в умовах ретроспективного дослідження та оцінити фактори, що були достовірно асоційовані із розвитком затримки росту плода у жінок із плацентарною дисфункцією в рамках проспективного дослідження.
2. Оцінити показники ангіогенних факторів ендотеліального походження та молекул клітинної адгезії при плацентарній дисфункції на підставі ендотеліальної дисрегуляції.
3. Вивчити динаміку показників різних ланок системи гемостазу, атромбогенні властивості судинного ендотелію та стан показників перекисного окиснення ліпідів й антиоксидантної системи у пацієнток із плацентарною дисфункцією.

4. Проаналізувати певні аспекти плацентарно-плодової гемодинаміки у жінок із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода.
5. Визначити особливості морфології плацент у жінок із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода, зумовлених гестаційною ендотеліопатією.
6. Розробити та впровадити персоніфікований клінічний алгоритм ведення вагітних жінок із плацентарною дисфункцією на основі клініко-морфологічних та ендотеліотропних критеріїв.

Об'єкт дослідження: плацентарна дисфункція, затримка росту плода.

Предмет дослідження: особливості перебігу вагітності та пологів, функціональний стан плацентарного комплексу, роль гестаційної ендотеліопатії (показники ангіогенних факторів ендотеліального походження, молекул клітинної адгезії, атромбогенні властивості судинного ендотелію), стан показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, аспекти плацентарно-плодової гемодинаміки, особливості морфології плаценти у пацієнок з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода.

Методи дослідження: катамнестичні, клініко-лабораторні, біохімічні, інструментальні, ультразвукові, доплерометричні, морфологічні, морфогістометричні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Уточнено наукові дані про фактори ризику виникнення ранньої плацентарної дисфункції ендотеліотропного генезу в жінок, які проводили за комп'ютером більше 6 годин на добу ($p=0,04$), мали низький соціально-економічний статус ($p=0,0002$), вели малорухомий образ життя ($p=0,04$), перенесли захворювання серцево-судинної системи ($p=0,049$), варикозну хворобу ($p=0,02$), дискінезію жовчовивідних шляхів ($p=0,03$), мали попередні передчасні пологи ($p=0,04$), а в анамнезі – артифіціальні аборти ($p=0,002$).

Доповнено наукові дані про те, що предикторами розвитку плацентарної дисфункції із ЗРП була наявність загрозливого викидня з явищами децидуальної васкулопатії ($p=0,04$), предиктором розвитку ПД без ЗРП був ранній токсикоз (

Отримано наукові свідчення судинної дезадаптації у пацієнток із ПД, які мали достовірно знижені концентрації ендотелій-залежних маркерів атромбогенності судинної стінки ($p<0,05$) та достовірні порушення ($p <0,05$) динаміки продукції розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 (sCMKA-1) та тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 гестації.

Доповнено наукові дані про те, що розвиток ПД ендотеліотропного походження супроводжується змінами внутрішньоклітинного метаболізму, зокрема утворенням і порушенням утилізації активних форм кисню та достовірним порушенням ($p<0,05$) фетоплацентарної гемодинаміки (збільшення ПІ й ІР в артерії пуповини та зменшення ПІ та СДВ у середній мозковій артерії).

Плацентарні спіральні артерії при ЗРП у жінок з ПД характеризуються зменшенням площини просвітів на 57%. Також у спіральних артеріях спостерігаються явища проліферації ендотелію, гіпертрофія м'язового прошарку, виразне зростання периваскулярної сполучної тканини з формуванням так званих «фіброзних манжет», що спричиняє звуження просвіту судин до їх облітерації.

Практичне значення одержаних результатів. Проведене дослідження дозволило переглянути традиційні погляди на механізми розвитку перинатальної патології при ранній плацентарній дисфункції та визначити роль гестаційної ендотеліопатії в розвитку затримки росту плода.

Розроблено та впроваджено метод доманіфестованої діагностики ранньої плацентарної дисфункції та розвитку ЗРП – визначення маркерів порушення

тромбогенності судинної стінки – тромбомодуліну та тромбоспондину; маркерів неоптимальної гестаційної перебудови судин – тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногену-1.

Результати дослідження дозволили сформувати диференційний підхід моніторингу вагітності в жінок з ПД ендотеліотропного генезу та розвитку ЗРП на основі вивчення катамнезу, достовірних змін маркерів неоангіогенезу ендотеліального походження в жінок (зростання показників СЕФР та тромбоспондину); достовірне зменшення атромбогенних властивостей стінки судин; достовірної активації системи ПОЛ та супресії системи антиоксидантного захисту; виразні порушення фетоплацентарної гемодинаміки, що пов'язані із ризиком маніфестації перинатальної патології та потребують персоналізованого підходу до тактики спостереження та своєчасного розродження.

Розроблено та адаптовано для практичного використання алгоритм клінічного ведення вагітних з ранньою ПД із урахуванням патогенетичної ролі гестаційної ендотеліопатії в розвитку ЗРП на основі клініко-морфологічних та ендотеліотропних критеріїв.

Впровадження результатів роботи в практику. Методика доклінічної діагностики плацентарної дисфункції запатентована у патентах на корисну модель № 131757 «Спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестаційної ендотеліопатії» та № 131761 «Спосіб доклінічної діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії», № 118231 «Спосіб патолого-морфологічної діагностики спіральних артерій децидуальної оболонки плаценти від матерів, вагітність яких була ускладнена прееклампсією». Одержані результати досліджень, схему персоніфікованого діагностичного алгоритму впроваджено в лікувальну практику Харківського регіонального перинатального центру, Харківського міського перинатального центру,

Харківського міського клінічного пологового будинку №1, Харківського міського клінічного пологового будинку № 7, Клініки репродуктивної медицини ім. акад. В. І. Грищенка. Положення, викладені в матеріалах дисертаційної роботи, використані у педагогічному процесі кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача Авторкою самостійно проаналізовано вітчизняну та зарубіжну літературу за темою дисертації, здійснено проблемно-орієнтований патентно-інформаційний пошук та написано відповідно обрала тему дослідження, чітко визначила мету та сформулювала завдання дослідження, Разом із науковим керівником розробила дизайн клініко-лабораторного обстеження та формування досліджуваних груп.

Дисертантка опанувала існуючі та є автором принципово нових методик доклінічної діагностики плацентарної дисфункції; провела ретроспективний аналіз та комплексне проспективне клініко-лабораторне обстеження жінок із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода. Матеріали усіх розділів дисертації відображені в опублікованих працях. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, дисертанту належали проведення клініко-лабораторного обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертантом не запозичено результати та ідеї співавторів публікацій. Авторкою самостійно проведений набір та статистична обробка фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові роботи та виступи. Усі результати, наведені у дисертації, отримані самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертаційного дослідження доповідались на конгресах та конференціях: на 10-ій ювілейній міжнародній науково-практичній конференції «Дисфункція ендотелія: экспериментальные и клинические исследования» (Вітебськ, Білорусь, 2018 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 2017, 2018, 2019 рр.), пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: Тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (м. Київ, 2018 р.) та «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м. Київ,

р
Т
h
і
І
n
t

Публікації результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць (з них – 1 одноосібно), з яких 6 статей надруковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, що входять до Міжнародних наукометричних баз даних Google Scholar, Index надруковано 9 тез, які пов'язані з виконаною роботою; отримано 3 деклараційні патенти України на корисну модель.

о

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 207 Сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг складають 181 сторінок). Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження; 5

п

f

e

розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 217 джерел, з яких 80 – кирилицею, 137 – латиницею. Дисертацію ілюстровано 25 таблицями та 40 рисунками.

Розділ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО МЕНЕДЖМЕНТУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Особливості патогенезу плацентарної дисфункції та її роль у розвитку затримки росту плода

Плацентарна дисфункція – це клінічний синдром, пов'язаний із порушеннями функції плаценти (транспортної, трофічної, ендокринної, метаболічної), що зумовлені морфофункціональними змінами за ініціації розладів матково-плацентарної перфузії.

За даними літератури, частота плацентарної дисфункції (ПД) при звичному невиношуванні коливається від 50 до 77%, при преєклампсії цей показник сягає понад 65%, при вагітності на фоні екстрагенітальної патології – 24-45%, у вагітних, які перенесли вірусну або бактеріальну інфекції – більш ніж у 60% спостережень [29, 113, 127, 154, 168]. Плацентарна дисфункція є причиною внутрішньоутробного страждання плода (дистресу), затримки його росту (ЗРП), патологічних станів та захворювань новонародженого. За даними ВООЗ, кількість новонароджених із затримкою росту коливається від 6,5% у розвинених країнах Європи до 31,1% у Центральній Азії. У США ЗРП зустрічається на кожні 10-15% пологів; при цьому виражена інтранатальна гіпоксія спостерігається у 30%. Перинатальна смертність у жінок, які перенесли плацентарну дисфункцію, становить серед доношених новонароджених 10,3%, серед недоношених – 49%. У 60% випадків ПД призводить до формування затримки росту плода [29, 81, 84, 86, 126, 157].

Ступінь і особливості впливу патологічних факторів та стану вагітної жінки на плаценту й плід залежать не лише від терміну гестації, а й від

збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів у матково-фетоплацентарній системі.

Порушення формування функціональності плаценти обумовлені захворюваннями серця та судинної системи вагітної (вади серця, недостатність кровообігу, артеріальна гіпертензія та гіпотензія), патологією нирок, печінки, легенів, крові, хронічною інфекцією, захворюваннями нейроендокринної системи (цукровий діабет, гіпо- та гіперфункція щитоподібної залози), акушерсько-гінекологічною патологією, соціально-побутовими факторами та цілою низкою інших патологічних станів [13, 29, 167].

За результатами дисертаційного дослідження Ю.В. Копилової [2014], захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка, дискінезія жовчовивідних прогтоків) діагностували майже у третини пацієток із плацентарною дисфункцією (27,6%). У тій самій роботі хронічний пієлонефрит зустрічався в 2 рази частіше у пацієток з ПД порівняно з контрольною групою. Хронічний цистит діагностували в 4 рази частіше у пацієток з ПД порівняно зі здоровими вагітними. Сечокам'яна хвороба зустрічалася у 6,9% жінок із плацентарною недостатністю, тоді як у здорових пацієток не була діагностована [29]. У дослідженні І. А. Жабченко з співавт. [2012] було зазначено, що в анамнезі 15,6% жінок із ПД було діагностовано захворювання сечо-видільної системи (хронічний або гестаційний пієлонефрит у фазі ремісії) [67]. Подібні результати було знайдено у публікації Е. Н. Гужвина та О. Б. Мамієва [2012], наголошувалося, що хронічний пієлонефрит мав місце в анамнезі екстрагенітальної патології у 40,0% пацієток з плацентарною недостатністю [9].

За захворюваннями матері, що достеменно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ПД, традиційно вважають діабет з судинними захворюваннями, помірне й тяжке порушення функції нирок, антифосфоліпідний синдром та

х

р

о

н

Згідно з результатами дослідження В. В. Овчарук [2017], у вагітних з ПД було діагностовано високий індекс соматичної захворюваності із достовірно вищою часткою дитячих інфекційних захворювань $40,83 \pm 4,49\%$ (ВШ 5,2; 95 % ДІ: 3,2-12,8; $p < 0,01$), ГРВІ під час вагітності у $26,25 \pm 4,92\%$ жінок, захворювань серцево-судинної системи – $23,33 \pm 3,86\%$, хронічної анемії – $21,67 \pm 3,76\%$ [42].

За даними А. З. Муллагіної [2011] визначено, що фетоплацентарна недостатність у пацієнток з порушеннями мікробіоценозу спостерігається у 2-4 рази частіше, ніж у здорових вагітних [39].

Відповідно до результатів дослідження В. В. Сімрока [2008], перебіг вагітності в жінок, у яких формується первинна плацентарна недостатність, ускладнюється загрозою переривання з ранніх строків, високою частотою кров'яних виділень із статевих шляхів, ранніх гестозів [137].

За результатами дисертаційного дослідження В. В. Овчарук [2017], особливістю перебігу вагітностей у жінок із ПД був високий відсоток невиношування вагітності – ВШ 6,2; 95 % ДІ: 2,2-12,1, $p < 0,01$; розвиток преєклампсії – $27,50 \pm 4,08\%$, а перинатальні наслідки характеризувалися високим рівнем дистресу плода при вагітності – у $27,50 \pm 4,08\%$ та ЗРП – у $25,0 \pm 4,84\%$. При аналізі наслідків вагітності за терміном гестації автором було з'ясовано, що передчасні пологи у вагітних з плацентарною дисфункцією зустрічались у 4,2 рази частіше, ніж у жінок контрольної групи ВШ 4,2; 95 %, ДІ 3,8-13,3, $p < 0,01$. Слід також відмітити високу питому вагу ускладнених і патологічних пологів – $(41,65 \pm 4,49)\%$ проти $(16,66 \pm 2,41)\%$ у контролі ($p < 0,05$)

У роботі Л. В. Герман [2015] та Р. J. Brunton [2013] також було наголошено, що порівняно з вагітними, у яких не було відмічено проявів ПД, у вагітних основної групи соціально-гігієнічні показники (погані матеріально-побутові умови: мати або обоє батьків – учні; праця батьків, особливо матері, пов'язана із профшкідливостями; низький рівень загальної і санітарної культури сім'ї) були

значно вищими ($p < 0,05$), що могло свідчити про суттєве значення цих факторів у виникненні плацентарної недостатності [6, 100].

Згідно з даними наукової літератури тютюнопаління та прийом алкогольних напоїв є незалежним фактором ризику перинатальної патології асоційовані з плацентою синдроми та структурні зміни плаценти, такі як збільшення вмісту мезенхімального контенту, потовщення трофобластичних мембран, зниження васкуляризації, набряк аортеріол та кальцифікації [107, 143]. Подібні зміни можуть викликати погіршення проліферації, диференціювання та регуляції трофобласту, а також порушених рівнів транскрипції мРНК та змінених активностей ферментів, що метаболізують плацентарні стероїди [138]. Безпосередньо пошкоджуючий вплив шкідливих речовин на ендотелій може посідати провідне місце в генезі плацентарної дисфункції [123, 213].

Первинна ПД починає розвиватися у ранні терміни вагітності (до 14 – генетичних, ендокринних, інфекційних та факторів зовнішнього середовища. Велике значення в розвитку первинної ПД відіграють ферментативна недостатність децидуальної тканини (при недостатності лютеїнової фази), порушення структури та локалізації плаценти, а також дефекти васкуляризації й порушення морфології хоріона. При первинній ПД частіше виявляють вади розвитку плода, хромосомні аномалії та внутрішньоутробне інфікування [29,

Вторинна плацентарна дисфункція може виникати на тлі вже сформованої плаценти після 18 тижнів вагітності під впливом екзогенних факторів. Морфологічним субстратом вторинної ПД є порушення матково-плацентарного та фетоплацентарного кровообігу, а також пов'язані з ними інволютивно-дистрофічні зміни ворсин хоріона, що поєднуються з клітинними та тканинними компенсаторно-приспосувальними реакціями плаценти [29, 54, 186].

За клінічним перебігом ПД поділяють на гостру та хронічну. Гостра – розвивається при раптовому порушенні децидуальної перфузії та порушенні адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності. При морфологічному дослідженні виявляються крововиливи у плаценті. Гостра ПД може виникати в будь-який термін вагітності, під час пологів та є причиною гострого дистресу й загибелі плода.

Хронічна ПД спостерігається в кожній третій вагітній з високим ризиком розвитку перинатальної патології, її перебіг більш тривалий унаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів у поєднанні з циркуляторними розладами, інволютивно-дистрофічними змінами, що можуть бути пов'язані із захворюваннями жінки під час вагітності [29, 22, 75, 128, 199]. Прийнято розрізняти дві форми хронічної плацентарної дисфункції залежно від рівня пошкодження трансплацентарного обміну. Перша форма – трофічна недостатність (порушення трофічної функції) – порушення всмоктування та засвоєння поживних речовин та синтезу власних продуктів обміну організму плода. Друга форма – дихальна недостатність (порушення транспорту вуглекислоти та кисню) [31, 206].

За станом компенсаторно-адаптаційних реакцій ПД проявляється у вигляді компенсованої, субкомпенсованої та декомпенсованої форм. Зазначена класифікація ґрунтується на наявності та виразності ознак внутрішньоутробного страждання плода, ступеня гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід, характеру порушень гормональної функції плаценти [29, 210].

Компенсована форма ПД, при якій мають місце початкові прояви патологічного процесу при збереженні компенсаторних реакцій у матково-фетоплацентарному комплексі (МФПК). Компенсаторно-приспосувальні механізми, що діють на тканинному, клітинному та молекулярному рівнях синцитіотрофобласту, активуються, що може створювати певні несприятливі умови для подальшого розвитку плода та прогресування вагітності. При цьому

виявляються ЗРП плода I ступеня, гемодинамічні ізольовані порушення I ступеня матково-плацентарної або плодово-плацентарної ланки, нормальний тип кардіомоніторингу плода (з оцінкою серцевої діяльності плода 8-10 балів).

Субкомпенсована форма ПД характеризується посиленням тяжкості ускладнень. Компенсаторно-приспосувальні механізми відчують певну напругу, що не дозволяє забезпечити їх реалізацію достатньою мірою для адекватного розвитку плода. Виявляється ЗРП II ступеня, гемодинамічні порушення II ступеня з ураженням як матково-плацентарної, так й плодово-плацентарної ланок, початкові ознаки централізації кровоплину плода, помірне маловоддя, показники плодового кардіомоніторингу оцінені на 5-7 балів.

Декомпенсована ПД проявляється перенапругою та повним зривом компенсаторно-приспосувальних механізмів, які вже не можуть забезпечити необхідних умов для подальшого прогресування вагітності. У плодово-плацентарній системі відбуваються незворотні морфофункціональні порушення. Прогресують пошкодження плаценти інволюційно-дистрофічного, циркуляторного та запального характеру, що супроводжується відсутністю компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти на тканинному рівні. При цій формі ПД спостерігаються ЗРП III ступеня, гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід III ступеня: критичний стан плодово-плацентарного кровоплину (відсутність або негативні значення діастолічного компонента в спектрі кровоплину в артерії пуповини) у поєднанні із двостороннім порушенням кровоплину в маткових артеріях та централізацією плодового кровоплину, кардіомоніторинг плода нижче ніж 5 балів, маловоддя [29, 155, 185].

ЗРП та некомпенсована ПД суттєво впливають не тільки на внутрішньоутробний стан плода, а й зумовлюють подальший розвиток дитини та становлення всіх життєвих функцій, спричиняючи несприятливі наслідки стану здоров'я на подальших етапах онтогенезу [18, 162, 166]. У дослідженнях С. І. Трухина із співавт. [2014] була представлена оцінка фізичного розвитку

дітей та успішність їх навчання з народження до 16 років. Встановлено, що у дівчаток, народжених від матерів з ПД, переважно знижувалася швидкість інтелектуального розвитку, а у хлопчиків – як інтелектуального, так й фізичного

За морфофункціональними характеристиками плацентарної дисфункції розрізняють плацентарно-мембранну (пов'язана з патологічними змінами клітинної активності плаценти та трофобласта), клітинно-паренхіматозну (характеризується зниженням транспорту метаболітів плацентарної мембраною) та гемодинамічну ПД (виявляється порушеннями матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину), що відповідно може вказувати на порушення транспортної, ендокринної, метаболічної, а також газообмінної функції плаценти [129, 156, 209].

Залежно від того, в яких структурних одиницях плаценти первинно виникають патологічні зміни, розрізняють декілька основних механізмів патогенезу плацентарної дисфункції: недостатня інвазія трофобласту в децидуальну оболонку та порушення оптимальної гестаційної трансформації у спіральних артеріях; зменшення припливу крові у міжворсинчастий простір у результаті артеріальної гіпотензії у матері або спазму маткових судин при підвищенні артеріального тиску; утруднення венозного відтоку внаслідок тривалих скорочень матки; порушення капілярного кровоплину у ворсинках хоріону; зміна реологічних та коагуляційних властивостей крові матері та плода; ендокринна дисфункція [6].

З'ясовано, що судинні та гемодинамічні порушення, а саме: ураження плацентарного бар'єру із порушенням його проникності, редукцією матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину, незрілість ворсинчатого дерева є первинною причиною формування плацентарної дисфункції [159].

Провідне місце серед вищезазначених порушень належить функціональному стану ендотелію судин, що є одним з головних факторів

регуляції судинного тону, міграції клітин крові у судинну стінку, синтезі протизапальних факторів, протекторних функцій [26, 33, 52, 80]. Ендотелій судин також відіграє ключову роль у підтримці нормального їх функціонування за допомогою синтезу вазоактивних субстанцій, насамперед оксиду азоту (NO) та ендотеліну, які регулюють судинний тонус, агрегацію тромбоцитів та проліферацію гладеньком'язових елементів судинної стінки, стану мікроциркуляції та всіх її складників [26, 58, 119]. Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) цілком ймовірно виступає важливим тригером розвитку плацентарної дисфункції. Унаслідок ГЕ відбувається дискоординація тону судин; активація проліферативних процесів судинної стінки; зміни структури та числа ендотеліоцитів; набуття внутрішньої поверхні судинної стінки адгезивних властивостей з подальшою трансміграцією лейкоцитів у периваскулярну тканину [26, 120].

Порушення плацентарного кровоплину розвивається, коли процес інвазії охоплює спіральні артерії нерівномірно. Унаслідок цього плацентарні судини зберігають ендотелій та м'язовий шар. Просвіт спіральних артерій звужується, з'являється чутливість до дії вазоактивних факторів, що формує високо-резистентний кровоплин. Діаметр спіральних артерій становить лише 30-40% величини, необхідної для фізіологічного перебігу вагітності [41, 97, 158]. При порушенні постачання плаценти кров'ю компенсаторно збільшується площа капілярної мережі плодової частини плаценти. Порушення надходження кисню в міжворсинчастий простір спричиняє повторне пошкодження ендотелію ворсинчатого трофобласта, де відбуваються процеси вільнорадикального окиснення. В умовах недостатнього надходження кисню відбувається виснаження енергетичних ресурсів клітин. Для активації ендогенних джерел енергії необхідне надходження іонів кальцію, які провокують вивільнення ендотеліну та вазоспазм [32, 41]. Таким чином, недостатнє кровопостачання трофобласта є основним чинником, що призводить до порушення регуляції

кровоплину в плаценті. Провідна роль у патогенезі ішемічних пошкоджень плаценти та плода належить перепадам тиску в плацентарних судинах [207].

Результати інших досліджень свідчать про те, що матково-плацентарні порушення кровоплину при ПД пов'язані із послідовними етапами розвитку локального стазу, тромбозу та внутрішньосудинної агрегації. Результатом гіперкоагуляції є активація судинно-тромбоцитарного гемостазу, утворення мікротромбів та порушення мікроциркуляції в судинах плаценти [15, 20, 47].

За результатами дослідження Корнюшиной Е.А. зі співавт. [2008] відмічено зниження часу згортання крові в матковому кроплині після відокремлення плаценти, тимасом як у периферичному кровоплині це не спостерігалось [30]. Згідно з даними імуногістохімічних досліджень, проведених Н. Г. Зубжитською [2005], було виявлено, що кров у міжворсинчатому просторі не коагулюється через наявність атромбогенних факторів (анексин V, тромбомодулін, оксид азоту та інші) на поверхні ворсин. Автором було зроблено висновок, що мікрворсинки, покриті глікокаліксом, створюють умови для нормальної циркуляції материнської крові у міжворсинчатому просторі [17]. У дослідженнях М. С. Зайнулиной [2010] було доведено провідну роль балансу між прокоагулянтним та антикоагулянтним потенціалом синцитіотрофобласту для імплантації та розвитку плаценти [14].

Доведено, що анексин V визначається у синцитіотрофобласті та міжворсинчатому просторі та відіграє важливу роль у підтримці кровоплину. Апоптоз синцитіотрофобласту ініціює зниження експресії анексину V, що спричиняє формування пристінкового тромбоутворення та стазу крові у міжворсинчатому просторі та створення умов для утворення інфарктів та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. [15, 20, 74].

Важливим показником антикоагулянтного потенціалу синцитіотрофобласту є тромбомодулін, який експресується зі зруйнованих клітин ендотелію та трофобласта, може зворотньо зв'язуватися з тромбіном,

утворивши комплекс тромбомодулін-тромбін. Цей комплекс активує природний антикоагулянт циркуляції протеїн С. Результати досліджень, проведених М. С. Зайнулиной [2010], свідчать про активацію комплексу тромбомодулін-тромбін у пацієнток з хронічною фетоплацентарною недостатністю [14, 15].

У дослідженнях С.А. Селькова [2011] був детально вивчений цитокіновий спектр у плаценті вагітних при плацентарних порушеннях. Відзначено збільшення експресії ФНП- α та зниження ІЛ-1 в плаценті при ПД. Отримані результати дозволили автору зробити висновок про те, що імунологічні маркером порушення імплантації та передчасного відшарування плаценти може

л Таким чином, представлені дані свідчать про важливе значення порушення антикоагуляційного потенціалу синцитіотрофобласта в патогенезі ПД, яка клінічно може ускладнюватися перинатальними втратами.

у Слід зазначити, що розвиток плаценти забезпечують адекватний васкулогенез та ангиогенез [15, 56, 94]. Головною регулюючою ланкою ембріонального васкулогенезу є судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР). За рахунок реалізації паракринного шляху СЕФР впливає на ендотелій судин, регулюючи у такий спосіб формування та роботу судин плаценти. Гіпоксія може змінювати активність СЕФР; виявлено, що в умовах гіпоксії клітини здатні збільшувати експресію рецепторів, а також збільшувати продукцію СЕФР. Фактор гіпоксії стимулює швидке зростання трофобласта на початкових етапах вагітності та відіграє роль у процесі плацентации за рахунок стимуляції синтезу СЕФР та його рецепторів. Формування просвіту судини так само забезпечується СЕФР. Зниження вмісту СЕФР є причиною апоптозу ендотелію, що призводить до обструкції й регресії судин [31, 93]

й Виявлено, що мезенхімальні клітини плода мігрують у трабекули плаценти та перетворюються на ангиобласти, які, своєю чергою, диференціюються у гемопоетичні клітини та ендотеліоцити. Рецептори

і

в

е

сімейства СЕФР є ранніми індикаторами цих клітин. Зростання ворсин визначається капілярним ангиогенезом у ворсинах, у результаті чого клітини ендотелію судин ворсин заміщуються клітинами фетального трофобласта. Ці клітини експресують фенотип ендотеліоцитів та беруть на себе їхню функцію гемангіобластів у процесі васкулогенезу перетворюються на капіляри. Важливу роль на цьому етапі васкулогенезу відіграють ФНП- α (фактор некрозу пухлин- α), IL-1 (інтерлейкін-1), IL-8, які продукуються моноцитами/макрофагами.

Важливою складовою частиною нормального ангиогенезу плаценти є синтез антиангіогенних факторів. Результати досліджень R. Romero [2007] встановили той факт, що локальна гіпоксія при плацентарній дисфункції може регулювати експресію PlGF у плацентарній тканині та підвищувати продукцію розчинної fms-подібної тирозинкінази 1 (sFlt-1), яка може конкурентно зв'язувати вільно циркулюючі проангіогенні фактори росту (судинно-ендотеліальний та плацентарний) та посилювати дисбаланс у бік а

н За даними G. Girardi [2009], в умовах гіпоксії в кров матері при розвитку плацентарного трофобласту починає надходити велика кількість антиангіогенних факторів, таких як sFlt-1. Відомо, що підвищення концентрації sFlt-1 пригнічує плацентарну диференціацію трофобласта та може порушувати процеси інвазії. Це відіграє провідну роль у формуванні плацентарної дисфункції та ЗРП [130].

і У своїх дослідженнях Ф. С. Дивакова та М. П. Фоміна [2014] відзначили, що порушення плацентації можуть бути пов'язані зі зростанням концентрації кисню у міжворсинчатому просторі, що викликає пошкодження хоріального древа на ранніх етапах вагітності та викликає розвиток субхоріальних,

р

н

о

р

о

Таким чином, для нормального розвитку та функціонування плаценти необхідною є рівновага між ангиогенезом та апоптозом, яка має підтримуватися співвідношенням проангіогенних та антиангіогенних факторів, що секретуються ендотеліальними клітинами.

Проблематика оптимальної діагностики плацентарної дисфункції

Одним з важливих завдань є доклінічна діагностика порушень стану плода. Це важливо тому, що раннє виявлення недостатності фетоплацентарної системи в деяких випадках дозволяє визначити подальшу тактику ведення вагітності. Розроблення методів дослідження фетоплацентарного комплексу в динаміці дозволяє своєчасно діагностувати одну з основних клінічних форм страждання плода – ЗРП. Пренатальна діагностика зазначених станів традиційно включає ультразвукове дослідження (УЗД), ультразвукову доплерометрію, також проводиться кардіотокографія (КТГ), дослідження сигнальних пептидів та гормонів плаценти [44, 111, 115, 117, 122].

Найбільш уживаними упродовж останніх десятиліть у повсякденній практиці для виявлення різних форм плацентарної дисфункції є оцінка плодового кровоплину та матково-плацентарної гемодинаміки. Перевага вищеназваних способів дослідження з метою виявлення ПД пояснюється патогенезом цієї патології: порушення гемодинаміки у матково-плацентарно-плодовому комплексі є основною причиною формування ПД [31, 87, 88, 118,

Дослідження кровоплину у матково-плацентарних та плодових ланках має виключно важливе значення, оскільки виявляє порушення на доклінічному рівні основне значення має не абсолютна швидкість руху крові, а співвідношення швидкостей кровоплину в різні фази серцевого циклу. На підставі

співвідношення цих показників обчислюють пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР) та систоло-діастолічне відношення (СДВ), значення яких зростають при збільшенні периферичного опору кровоплину. Найчастіше досліджують кровоплин у маткових, спіральних артеріях, артерії пуповини та її термінальних гілках, середній мозковій артерії й аорті плода. Порушення матково-плацентарно-плодового кровоплину об'єктивно характеризує ступінь страждання плода. До індикаторів перинатального ризику належать передусім відношення систоли–діастоли й індексу судинної резистентності в судинах пуповини [192].

Допплерометрія швидкості кровоплину в артерії пуповини відтворює стан мікроциркуляції в плодовій частині плаценти, судинний опір якої відіграє ключову роль у фетоплацентарній гемодинаміці. Діагностичні критерії: фізіологічний кровоплин (високий компонент діастоли на доплерограмі відносно ізолінії, співвідношення амплітуди систоли до діастоли становить не більше 3); патологічний кровоплин: сповільнений кровоплин (зниження компоненту діастоли, співвідношення амплітуди систоли до діастоли становить більше 3); термінальний кровоплин (на доплерограмі відсутній компонент діастоли); негативний (реверсний, зворотний) кровоплин у фазі діастоли набуває зворотного напрямку (на доплерограмі компонент діастоли низький відносно ізолінії). Характер та ступінь виразності порушень у різних ланках кровоплину в системі мати–плацента–плід дає змогу оцінити ступінь гіпоксії плода, визначити тактику ведення вагітності та пологів, а також спрогнозувати перебіг періоду новонародженості [49, 132].

І. О. Буштирева зі співавт. [2012] продемонстрували, що збільшення резистентності у маткових артеріях (МА) в терміні 6-8 тижнів гестації є прогностично несприятливою гемодинамічною ознакою перебігу та наслідків вагітності. Згідно з даними, представленими R. Саруссі зі співавт. [2011] та

ЗРП реалізується більш ніж у 5 разів частіше. Однак для повної оцінки внутрішньоутробного стану плоду необхідний комплексний аналіз всієї гемодинаміки у ФПК (кроволин МА, у спіральних артеріях, термінальних гілках артерії пуповини, аорті, СМА плода та ін.), а не ізольованих кроволинів

Ультразвуковими критеріями плацентарної недостатності у I триместрі, на думку Н. К. Волик зі співавт. [2010], була тріада (деструктивні зміни в хоріоні, гіпертонус міометрію, патологія жовточного мішка), чутливість, специфічність та точність яких 64,4%, 20,0% та 71,3 % відповідно [51].

Переконаливими критеріями внутрішньоутробного страждання плода при ПД вважають зниження варіабельності серцевого ритму, появу глибоких та тривалих (більше 60 сек.) децелерацій на КТГ. Це переважно відповідає випадкам з критичним порушенням кровотоку в аорті плода та артерії пуповини. КТГ використовують після 30 тижнів вагітності, проте її прогностична здатність підвищується після 35 тижнів. Під час вагітності застосовують непряму кардіотокографію. Електронна система наведеного методу дослідження реєструє зміни інтервалів між окремими циклами серцевої активності плода у миттєву частоту його серцевих скорочень (визначає кількість ударів за хвилину та постійно веде її запис). На КТГ визначається базальний ритм, амплітуда та частота осциляцій, наявність або відсутність децелерацій і акцелерацій. Отриманий запис відображає стан міокардіального рефлексу, а також визначає інші компенсаторні й пристосувальні механізми залежно від наявності ПД та ступеня її вираженості [19].

Проте КТГ є лише додатковим методом діагностики плацентарної дисфункції, отримана інформація відображає невелику частину різних патофізіологічних процесів, що відбуваються в системі мати-плацента-плід [19]. За наявності рухів плода в нормі ЧСС може підвищуватися на 10 ударів за хвилину й більше. Ареактивний НСТ є результатом, за якого відсутні

акцелерації на момент рухів плода у тимчасовому інтервалі спостереження в 30 хв, а також при варіабельності базального ритму менш ніж 5 ударів за хвилину. Компенсована ПД досить часто поєднується з початковим порушенням реактивності серцево-судинної системи плода, субкомпенсована – характеризується помірними порушеннями реактивності, декомпенсована плацентарна недостатність – виразними порушення реактивності з боку серцево-судинної системи плода. Проте у зв'язку з візуальним суб'єктивізмом, інформативність КТГ, біофізичного профілю плода, функціональних проб при визначенні клінічного стану плода вкрай низька: для КТГ - $Se = 43,84\%$, $Sp = 77,33\%$; для біофізичного профілю плода - $Se = 61,2\%$, $Sp = 39\%$. Дослідження прогностичної значущості даних методів показують відсутність значущого впливу на перинатальний результат, у зв'язку з чим їх використання обмежене

Серед маркерів первинної ПД автори називають передлежання і низьке розташування плаценти, плаценту, що оточена валиком, двочасткову або додаткову частку плаценти, крайове або оболонкове прикріплення пуповини. Маркерами вторинної ПД вважають «плівчасту» або «мембранну» плаценту, потовщення (більше 5 см) або стоншування (менше 2 см) плаценти, розширення міжворсинчастого простору, інфаркти плаценти, багатоводдя або маловоддя

Відповідно до результатів дослідження І. В. Тихоненко [2014] у 6-8 тижнів гестації при розвитку ПД виявляються диспропорція розвитку амніотичної та хоріальної порожнин ($p=0,016$), неоднорідність ехоструктури ворсинчастого хоріона з наявністю дрібних анехогенних включень з ехогенних контуром підвищенням резистентності його артерій. Відзначалися підвищення судинної резистентності в лівій матковій артерії та у спіральних артеріях в 1,4 раза зі зниженням кінцево-діастолічної швидкості кровотоку в 1,5 раза ($p<0,001$) [72].

На думку інших дослідників, прогностичними ознаками ПД також можуть бути кровоплин II типу в жовтому тілі вагітності в ранні терміни гестації (ВШ = 8,62, 95%, ДІ 1,90-14,93), більш високі значення індексів резистентності в маткових артеріях на боці розташування ворсинчатого хоріона порівняно з протилежним боком (ВШ = 2,71, 95% ДІ 1,51-4,84); у 20-22 тижні гестації – більш високі значення індексів резистентності в маткових артеріях на боці локалізації плаценти порівняно з протилежним боком (ВШ = 3,21, 95% ДІ 1,96-5,26), кісти плаценти (ВШ = 12,36, 95% ДІ 1,57-97,50), багатоводдя (ВШ = 4,62, 95% ДІ 1,47-14,52), маловоддя (ВШ = 18,24, 95% ДІ 2,33-142,79), відношення індексу резистентності в правій матковій артерії до індексу резистентності в спіральних артеріях менш 1,5 в 6-8 тижнів, 1,3 – у 20-22 тижні, 1,1 – у 34-36 тижнів гестації ($p < 0,01$) [1]. Розвиток плацентарної дисфункції супроводжувався зниженням у 6-8 тижнів вагітності вмісту прогестерону в сироватці крові в 1,2 раза, ХГЧ – в

–

у

Ранніми предикторами плацентарної дисфункції, на думку Ю. М. Мельник інтерлейкіну-3, показники III спіральних артерій, термінальних гілок артерії дуповини та маткових артерій [57].

6

У комплексі з іншими методами також використовують визначення різних типів специфічних білків вагітності. Інформативним показником вважають зниження рівнів АФП, γ -глобуліну. Діагностичне значення має визначення концентрації трофобластспецифічного β -глікопротеїну (ТБГ), оскільки за цим показником визначають гестаційний вік плода. ТБГ корелює з масою тіла плода та плаценти. Найпоширенішими серед гормональних показників функції плаценти й стану плода є показники концентрації естріолу, кортизолу та плацентарного лактогену в крові матері та екскреції естріолу із сечею. Концентрацію гормонів оцінюють загалом, в абсолютних числах й у відсотках

від нормального рівня для кожного терміну гестації. У стадії компенсаторних змін спостерігають підвищення в крові рівня одного чи двох гормонів та зниження вмісту інших. У разі подальшого розвитку патологічних змін відбувається зрив компенсаторних механізмів, що проявляється різким зниженням концентрації (на 30–50 % й більше) для естріолу та кортизолу. Зниження рівня плацентарного лактогену (більше ніж на 20%) та зменшення співвідношення вмісту плацентарного лактогену в крові вагітних до такого в навколоплідних водах (до 6:1 й менше) свідчать про плацентарну дисфункцію та тяжкі порушення стану плода [49].

Доведено, що зміна продукції простагліцину та тромбоксану A_2 не тільки впливає на системний кровоплин, а й сприяє збільшенню периферичного опору у матково-плацентарному басейні [26].

Порушення співвідношення модуляторів судинного тону у I триместрі вагітності можуть розцінюватися у подальшому як прогностичний фактор розвитку ПД [5]. Патогенетична основа закладена в дисбалансі вазоконстрикторів та вазодилататорів (зниження стабільних метаболітів оксиду азоту в 3 рази на тлі тенденції до підвищення рівня ендотеліну-1, big-ендотеліну в 2 рази порівняно з контрольною групою), що формує прозапальний та протромбогенний потенціал ендотелію та може стати причиною алоїмунного відторгнення в ранні терміни вагітності, а при пролонгації вагітності обумовлює формування морфологічного субстрату ПД та ЗРП. Так само в жінок, вагітність яких згодом ускладнилася ПД, виявлено підвищений рівень антифосфоліпідних антитіл, дисбаланс факторів росту, що ще раз підкреслює роль імуноопосередкованих субстанцій у розвитку цього ускладнення гестації. Саме комплекс цих маркерів з ранніх строків вагітності має високу предикторну значущість і пропонується як модель прогнозування гестаційних ускладнень – плацентарної дисфункції та затримки росту плода.

1.3. Сучасний клінічний менеджмент плацентарної дисфункції

Профілактика плацентарної дисфункції, особливо на ранніх термінах гестації, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники. Лікування ПД у третьому триместрі істотно не впливає на розвиток плода. При ознаках декомпенсованої ПД питання про лікування не розглядається, йдеться про дострокове розродження. Одним з показників критичного стану плода стає нульовий або діастолічний кровоплин, реєстрований в артерії пуповини або аорті плода при доплерометрії. Виявлення критичного кровоплину, а також зміни на кардіотокограмі («німий» тип кривої, ареакивний нестресовий тест) свідчать про необхідність термінового розродження.

Терапію ПД необхідно розпочинати з лікування основного захворювання та усунення впливу несприятливих факторів [44]. Аналогічної думки дотримуються й інші дослідники, які вважають, що патогенетичною основою терапії плацентарної дисфункції та ЗРП є корекція патології перебігу вагітності або лікування фонових захворювань, що обумовили виникнення зазначеної патології [78]. Ефективність терапії підтверджується поліпшенням показників стану плодово-плацентарного комплексу, за даними ехографічного дослідження: відповідності темпів росту плода гестації, характеру серцевої діяльності та рухової активності, стану тонуусу плода, ехографічних критеріїв плаценти й навколоплодових вод [23, 214]. Стає очевидною необхідність подальших досліджень у даному напрямку й пошуку нових методик.

Профілактика плацентарної дисфункції передбачає підтримку метаболічних процесів, що затримує подальше посилення ускладнень [216]. Вибір препарату залежить від етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, а тривалість профілактики ПД залежить від форми. Великий науково-практичний інтерес становить вивчення препаратів, що впливають на ендотеліальну функцію.

Під час вагітності NO впливає на імплантацію, децидуалізацію, регуляцію кровотоку в плаценті. У фізіологічній концентрації NO стимулює процеси внутрішньоутробного росту, а дефіцит NO викликає його затримку [42]. Слід зазначити, що система синтезу та вивільнення NO ендотелієм має значні резервні можливості, однак потреба у постійному стимулюванні його синтезу спричиняє виснаження субстрату NO - L-аргініну, заповнити який покликаний новий клас ендотеліопротекторів – прекурсори NO. L-аргінін допомагає подолати блокаду експресії eNOS, що спричинюється ендогенними інгібіторами, а також підвищує активність аргінази [28, 114].

Призначення L-аргініну (200 мг/кг) одноразово на добу протягом 7-ми діб, на думку дослідників, надавало протективну дію при експериментальній преєклампсії на моделі L-NAME-індукованої NO-дефіцитної ендотеліальної дисфункції, що проявлялося в нормалізації плацентарної мікроциркуляції, зниженні коефіцієнта ендотеліальної дисфункції, значень біохімічних маркерів та морфометричних показників плаценти [38].

Ефективність застосування L-аргініну при ускладненому перебігу вагітності встановлена у кількох дослідженнях. На основі дослідження T. Dorniak-Wall [2014], був зроблений висновок, що для жінок ризиком виникнення преєклампсії, призначення L-аргініну було пов'язано із зниженням ризику плацентарної патології (ВР 0,34, 95% ДІ 0,21 - 0,55) та зниженням ризику передчасних пологів (ВР 0,48, 95% ДІ 0,28 - 0,81); для жінок з гіпертонічною хвороби зниження преєклампсії (ВР 0,21, 95% ДІ 0,05-0,98). Згідно з даними мета-аналізу, призначення L-аргініну перевершувало ефект плацебо у пролонгуванні вагітності у пацієнтів з гестаційною гіпертонією з або без протеїнурії, але ефект зниження систолічного тиску, збільшення ваги новонароджених не був статистично значущим [204]. При прийомі L-аргініну у вагітних спостерігалася посилення кровоплину в системі «мати - плацента - плід» на 37,7%, зменшення ознак перенесеної внутрішньоутробної гіпоксії на

19,9%, нормалізація судинного опору в спіральних артеріях матки та артеріях пуповини, зростання діастолічного кровоплину, зниження ІР до $0,35 \pm 0,21$, СДВ до $1,54 \pm 0,34$. Після використання L-аргініну для лікування ПД відзначаються нормалізація показників біофізичного профілю плода, зниження ознак внутрішньоутробної гіпотрофії на 15,4%, частоти розвитку ЗРП - в 4 рази, частоти дистресу плода - на 9,6%, загрози передчасних пологів - в 2,3 рази [50].

Аналогічні дані існують відносно аргініну, рівень якого в сироватці крові змінюється протягом вагітності, значно збільшуючись до III триместру та знижуючись до референтних показників напередодні пологів, що опосередковано може мати відношення до індукції пологової діяльності [53, 70, триместрі свідчить про можливість збільшення синтезу NO, тобто підвищення вмісту в крові аргініну забезпечує оптимальний рівень синтезу NO і сприяє фізіологічному перебігу вагітності [42].

Для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з плацентарною дисфункцією В. В. Овчарук [2017] рекомендував застосовувати проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів: внутрішньовенно крапельно 100 мл комплексу, що містить в 1 мл розчину 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину на добу протягом 7 днів з подальшим пероральним застосуванням сиропу L-аргініну у дозі 5 мл (1 г розчину L-аргініну аспартату) 3-4 рази на добу та розчину левокарнітину 10 мл (100 мг/мл левокарнітину) перорально 2 рази на добу [42].

Досить перспективним вважається застосування донорів гідрогенсульфіду гестаційних процесів, таких як кровоплин, розширення кровоносних судин, адгезія лейкоцитів. Зниження біодоступності H_2S може бути чинником плацентарної вазоконстрикції [156]. Дослідження при модельній патології показали, що H_2S є потужним ендотеліозалежним вазодилататором. Для H_2S

також притаманна проангіогенна, цитопротективна дії та інгібування агрегації тромбоцитів [143]. H₂S терапія донорами (NaHS, Na₂S), прекурсором (цистеїн, полісульфіди) та інгібіторами H₂S-синтезуючих ензимів (пропалгілгліцин, β-ціаноаланін), при модельних дослідженнях, зменшує ішемічно-реперфузійні пошкодження та оксидативний стрес, відновлює кровоплин в ішемізованих тканинах за NO-залежним типом [4, 191].

зі співавт. [2013] вказували на те, що використання 100 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти (АСК) рекомендовано як мінімальна доза для профілактики ускладнень під час вагітності. Виконання зазначених рекомендацій зменшили частоту розвитку прееклампсії, передчасних пологів та ЗРП [106]. При порівняльному дослідженні S.Roberge et al. [2013] був зроблений висновок, що прийом АСК, що був розпочатий до 16 тижнів вагітності пов'язаний з достовірним зниженням перинатальної смерті та інших несприятливих перинатальних наслідків, ніж розпочатий раніше 16 тижнів

Механізм дії АСК може бути пов'язаний з диференціальним гальмуванням тромбоцитів та судинної циклооксигенази, поліпшенням інвазії трофобласта у матковій спіральній артерії [89]. Деякі дослідники припускають, що низькі дози АСК є більш ефективним у запобіганні плаценто-залежних факторів (плацентарна дисфункція) на початку вагітності, тому що трансформація спіральних артерій матки зазвичай починається приблизно у 8-10 тижнів та завершується на 16-18 тижні [183, 187]. Насправді, початок профілактичного лікування у першому триместрі був пов'язаний з поліпшення опору плин крові маткової артерії при адекватному ремоделюванні спіральних артерій [135].

У разі порушень коагуляційних властивостей крові, викликаних одночасною активацією плазмової та тромбоцитарної ланок гемостазу, доцільним є призначення препаратів гепарину, ураховуючи їхню здатність блокувати локальний тромбоз та запобігати генералізації процесу в усій системі

мікро- та макроциркуляції [36]. Гепарин, крім його антикоагулянтного ефекту, запобігає втраті вагітності, пригнічуючи активацію комплементу на трофобласті. Основною небезпекою гепаринової терапії під час вагітності є остеопороз, оскільки його застосування під час вагітності триває й вагітність та лактація також викликають реверсивну демінералізацію кісток, тому адекватне споживання кальцію та вітаміну D₃ необхідне для запобігання остеопорозу. Низькомолекулярні гепарини (НМГ) мають меншу кількість ускладнень з боку вагітної, ніж звичайний гепарин, частіше використовуються під час вагітності, тому що не проникають через плаценту, про ускладнення з боку плоду не повідомлялося [179].

Силденафіл також виявляється потенційним кандидатом для профілактики та терапії ПД. Maharaj et al. [2009] вивчали ефекти та механізми дії силденафілу цитрату в хоріонічних артеріях людини *ex vivo*. Автори дійшли висновку, що силденафіл цитрат має судинноділятуєчий ефект у фетоплацентарному комплексі через гуанозин-монофосфат-залежний механізм, що включає підвищену чутливість до закису азоту [160]. Von Dadelszen et al. [2011] вивчав роль силденафіл-цитратної терапії при плацентарній дисфункції та ЗРП. Автори встановили, що використання силденафілу пов'язано із більш сприятливим перинатальним результатом для пацієток із ПД [211].

Згідно з результатами дисертаційного дослідження Е. Н. Гужвиной [2012], профілактику плацентарної недостатності в групі високого ризику здійснювали препаратами природного походження («Траумель С», «Плацента композитум») курсами по 3-4 тижні в термінах вагітності 10-14 тижнів та 20-24 тижнів. Зазначена терапія нормалізувала інформативні біохімічні показники (хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, прогестерон) та гемодинаміку в системі мати-плацента-плід [8].

З метою ранньої профілактики порушень плацентарної мікроциркуляції, О. П. Крамаренко [2012] пропонувала включити в лікувальний комплекс

курантил та вобензим. Ю. П. Вдовиченко та співавт. [2011] пропонували проводити корекцію плацентарної дисфункції в терміні 20-21 тиждень препаратами хофітол, актовегін, мілдронат. Хофітолу віддається перевага в жінок із печінковою та нирковою патологіями, а також за наявності анемії та прееклампсії, мілдронату – при ендокринній патології [6].

Результати дослідження Ю. В.Тезикова [2015] показали, що до комплексної терапії ПД доцільно включити ангіопротектор диосмін, тому що у вагітних, які отримували такий вид лікування, відзначено достовірне поліпшення плодово-плацентарного кровоплину, нормалізацію процесів програмованої клітинної загибелі, клітинної проліферації, енергозабезпечення та компенсаторних реакцій у плаценті, що сприяло народженню дітей із к

р Г. І. Резниченко із співавт. [2011] у терапії хронічної плацентарної дисфункції пропонують використання препарату із політропним фармакологічним ефектом – тіотриазоліну, що збільшує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, сприяє збереженню АТФ, має антиоксидантну м

к Таким чином, на цей час залишаються не до кінця вивченими положення про вплив гестаційної ендотеліопатії на розвиток різних патологічних станів, що обтяжують вагітність, та досить мало досліджень, присвячених особливій ролі вуглиних факторів у формуванні плацентарної дисфункції та розвитку ЗРП. Детальне вивчення основ фетоплацентарного ангіогенезу, причин порушень формування плаценти та розвитку плода дозволить розробити комплекс заходів щодо ранньої діагностики плацентарної дисфункції для своєчасного вибору оптимальної тактики ведення вагітності з метою зниження перинатальної захворюваності та смертності.

н

к

ц

і

п

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені в наукових статтях у фахових журналах, які рекомендовані ДАК МОН України:

1. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ. Роль гестаційної ендотеліопатії в розвитку затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією.
2. Борзенко ІБ. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту.

а

б

в

г

д

е

ж

з

и

й

к

л

м

н

о

п

р

с

т

у

ф

х

ц

ч

ш

щ

ъ

ы

ь

и

т

з

в

п

р

о

а

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічні групи дослідження

Дослідження було виконане в період з 2016 р. по 2020 р. та проводилося на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету в Харківському регіональному перинатальному центрі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

Відповідно до мети та завдань роботи наукове дослідження з використанням клінічних та лабораторно-інструментальних методів було виконане у два етапи.

Першим етапом стало проведення ретроспективного аналізу 200 історій пологів та індивідуальних карток вагітності жінок з плацентарною дисфункцією для визначення факторів ризику виникнення ЗРП.

На другому етапі проводили проспективне обстеження 100 вагітних жінок, які були розподілені на основну групу (вагітні із гестаційною ендотеліопатією) вагітних жінок із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода (ЗРП) із фізіологічним перебігом гестації. Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного і вибіркового аналізу.

Поряд зі збором анамнестичних відомостей, акушерським та загально-клінічним дослідженнями проводилося дослідження показників ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД), сироваткових концентрацій розчинних форм судинних та тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 (sCMKA-1 та sTEMKA-1), показників атромбогенності судинної стінки (тромбомодулін, тромбоспондин, тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногену-1), судинно-ендотеліального фактору роста

СЕФР), показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи (МДА, ДК, каталази та СОД), спостереження за станом плода з використанням ультразвукового сканування, доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу. Також на етапі проспективного дослідження проводили патоморфологічне дослідження плаценти: органометричне, макроскопічне та гістологічне.

На кожну вагітну шляхом індивідуального опитування заповнювалася спеціально розроблена анкета, до якої вносилися результати досліджень та спостережень з індивідуальної карти вагітної, історії пологів, історії розвитку новонародженого. В анкеті також ураховувалися наявність факторів перинатального ризику, клініко-анамнестичні дані, результати власних досліджень, особливості клінічного перебігу вагітності, терміни та методи розродження, оцінка внутрішньоутробного стану плода та клінічна характеристика новонароджених. На особливу увагу заслуговує не тільки особистий анамнез, але й сімейний анамнез, а саме – наявність у близьких родичів обтяжливого соматичного та акушерського анамнезів.

Перевірка критеріїв зарахування та відрахування, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися при першому відвідуванні пацієнтки.

Критерії зарахування пацієнток: II-III триместр вагітності спостереження за розвитком перинатальної патології (плацентарної дисфункції, ЗРП, прееклампсії, втрати плода та ін.); вік від 20 до 34 років (у більш старшому віці збільшується ризик розвитку різних хронічних захворювань, що можуть стати причиною ендотеліальної дисфункції); одноплідна вагітність; відсутність наявної соматичної патології; бажання та можливість брати участь у дослідженні; етнічна однорідність.

Критерії відрахування пацієнток. Будь-які клінічно значущі стани, які могли б вплинути на безпеку пацієнтки, результати оцінок, проведених у межах

дослідження, або порушити процес проведення дослідження. Наявні на цей час захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності досліджуваної терапії або які є протипоказаннями до неї: ознаки кровотечі або підвищений ризик кровотечі, пов'язаний з порушенням гемостазу; органічні ураження зі схильністю до кровоточивості; гострі інфекційні захворювання бактеріальної етіології; гострі запальні захворювання під час вагітності; тромбофілічні стани.

Критеріями включення до контрольної групи «фізіологічний перебіг вагітності» стали відсутність акушерської патології при клінічному, ультразвуковому, доплерометричному, гормональному та біохімічному дослідженнях.

Формування групи «плацентарна дисфункція» передбачало використання таких критеріїв включення: порушення гемодинаміки в судинах матково-плацентарно-плодового комплексу, за даними доплерометрії; асиметрична або симетрична форма затримки росту плода; незадовільні показники біофізичного профілю плода: невідповідність ступеня зрілості плаценти гестаційному терміну, зміни характеру серцевої діяльності, дихальних рухів, тонуусу плода, рухової активності плода, наявність ареактивного нестресового тесту, маловоддя.

При зборі анамнезу звертали увагу на час появи першої менструації, характер менструальної функції, регулярність та тривалість циклів; репродуктивний та соматичний анамнез найближчих родичок обстежених; перенесені гінекологічні захворювання; дітородну функцію: паритет, свідчення про кожну з попередніх вагітностей – результат для матері та плода, перебіг пологів, післяпологового періоду, оперативні втручання; особливості перебігу аналізованої вагітності: наявність раннього гестозу половини вагітності, загрози викидня, тривалості зазначеної патології, принципи терапії.

Після отримання необхідних анамнестичних даних розпочинали зовнішній огляд, при якому звертали увагу на статуру, проводили антропометричні обстеження, вимірювання артеріального тиску, обстеження органів кровообігу, дихання. Екстрагенітальні захворювання виявляли у результаті комплексу клінічних, лабораторних та функціональних досліджень.

У пологах звертали увагу на їх динаміку, тривалість, час відходження навколоплідних вод та їх характер, час відділення плаценти та народження посліду, визначали крововтрату в пологах. Стан новонародженого при народженні оцінювали спільно з неонатологом за шкалою APGAR, вимірювали масу, довжину тіла.

Рандомізація вибірки проводилася за допомогою методики контрольованих клінічних досліджень. При цьому дотримувалися суворі умови часу проведення, послідовності і кратності досліджень. Верифікація результатів проводилася при комплексному аналізі наявних у вагітної ультразвукових, доплерометричних досліджень, результатів пологів і стану народжених дітей.

2.2. Методи дослідження

Крім загально-прийнятого клініко-лабораторного обстеження вагітних згідно наказу МОЗ України №417 від 15 липня 2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» використовували наступні додаткові методи дослідження для визначення ендотеліопатії:

Методика визначення вазорегулюючих властивостей судинного ендотелію. За допомогою ультразвукового апарату фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчику 12 МГц визначали у продольному зрізі плечову на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надмищелка. Оцінювали якість візуалізації, діаметр вимірювали від передньої до задньої лінії, що розділяла м'язову та адвентиціальну оболонки, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у мм в діастолу.

Потім проводили пробу з реактивною гіперемією, артерії перетискалися манжеткою манометра для вимірювання артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм. рт. ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хвилин. Після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) реєстрували швидкість кровоплину на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). Ендотелій-залежна дилатація артерії викликала реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровоплину манжеткою, що накладалася проксимальніше місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровоплину оцінювали до та після компресії артерій. Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважається їх дилатація більше за 15%. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважається патологічною реакцією, яка свідчила про дисфункцію ендотелію. Вагітна має знаходитись у горизонтальному положенні не менше 10 хв, при цьому проводили вимірювання вихідного артеріального тиску. Вимірювання проводили за аналогічною схемою (у вертикальному положенні). За 48 годин до проведення дослідження пацієнтці скасовували лікарські препарати, які спроможні впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магnezія).

За допомогою ультразвукової доплерографії проводили такі вимірювання: діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1); діаметр плечової артерії через 60с після декомпресії, мм (ДП2); швидкість кровотоку у стані спокою, $V_{ps}, \text{cm/сек}$; пульсаційний індекс, (ПІ); індекс резистентності (периферійний опір), (ІР). Розрахунок формул:

$$\text{ЕЗВД} = \frac{\text{ДП}_2 - \text{ДП}_1}{\text{ДП}_2} \times 100\%,$$

де ЕЗВД – ендотелій-залежна вазодилатація плечової артерії [10].

Методика визначення мікроальбумінурії. Результат відношення альбуміну до креатиніну визначали за допомогою діагностичних тест-стрічок «МікроальбуФан» виробництва Pliva Lachema Diagnostika, які призначені для вимірювання мікроальбумінурії [10]. Діагностували гестаційну ендотеліопатію

при результаті відношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг альбуміну/ммоль креатиніну.

Методика дослідження судинно-ендотеліального фактору росту.

Вміст СЕФР було виміряно методом ELISA з використанням комерційних лабораторних наборів виробництва «BIOMEDICA» (Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Методика дослідження розчинних молекул адгезії. Сироваткові рівні розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 (sCMCA-1) та тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 (sTEMCA-1) були виміряні імуноферментним методом з використанням набору «BIOMEDICA» (Німеччина). Імуноферментний аналіз (ELISA) виконувався на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм та диференціальним фільтром 630 нм. Побудова калібрувального графіку та розрахунок концентрацій sVCAM-1 та sPECAM-1 проводилася за рівняннями лінійної регресії у логарифмічних координатах.

Методика дослідження тромбоспондину, тромбомодуліну.

Тромбоспондин визначали імуноферментним методом за допомогою набору рівень виявлення 0,355 пг/мл. Показник тромбомодуліну у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням комерційних тест-систем досліджень використовували стандартні зразки для побудови калібрувальної кривої та контрольні зразки. Підрахунок результатів аналізу проводили інструментально шляхом вимірювання оптичної щільності на мікропланшетному фотометрі ELx808 виробництва BioTek Instruments Inc. (США) при довжині хвилі 450 нм. Результати дослідження оцінювали відповідно до рекомендацій виробника.

Методика дослідження тканинного активатора плазміногену та інгібітора активатора плазміногену-1. Кількість t-PA та PAI-1 визначали, використовуючи імуноферментний аналіз у модифікації ELISA [147]. Через 15, 30, 60 хвилин вимірювали зміну оптичного поглинання за довжини хвилі 405 - спектрофотометрі приймали за умовні одиниці при аналізі вмісту досліджуваного білка (нг/мл).

Методика дослідження показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи.

Порушення в системі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) є одним з механізмів формування антиоксидантної недостатності унаслідок надмірного посилення ПОЛ.

Принципом методу визначення малонового діальдегіду (МДА) стало те, що тіобарбітурова кислота в кислому середовищі взаємодіє з низькомолекулярними діальдегідами з утворенням забарвленого комплексу.

Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за пригніченням швидкості відновлення тетразолію нітросинього (НСТ) у неензиматичній системі феназинметасульфат (ФМС) – НАДН. Реакцію запускали додаванням НАДН. Реєстрували приріст оптичної щільності за 1 хв та 5 хв при довжині хвилі 540 нм. Активність реєстрували спектрофотометрично за приростом екстинкції через 1 хв при $\lambda = 540$ нм. Стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем активності каталази. Принцип методу базується на спроможності перекису водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс.

Дієнові кон'югати в плазмі крові визначали за методом Б. В. Гаврилова, А. Р. Гаврилової, Й. Ф. Хмари (1988) на спектрофотометрі СФ-26 та спектрофотометрі «Hitach». Принцип методу полягає у змішуванні плазми крові з гептан-ізопропанольною сумішшю із подальшим відокремленням гептанової фази та визначенням оптимальної щільності суміші при 232 нм.

Методика дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу. В обстежених жінок проводився підрахунок кількості тромбоцитів у капілярній крові у камері Горяєва із застосуванням фазово-контрастного мікроскопа для кращого контрастування тромбоцитів. Як гемолізуючу рідину використовували візуальним мікрометодом за Шитиковою А. С. (1999) з використанням індуктора АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М).

Методика дослідження коагуляційної та антикоагуляційної ланок гемостазу. Визначення показників коагуляційної (фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу) та антикоагуляційної (антитромбін III) ланок гемостазу проводилося з використанням апаратного методу, за допомогою чотирьохканального коагулометра TS 4000, НТІ, (США).

Метод визначення протромбінового індексу являє собою модифікацію визначення часу рекальцифікації плазми при додаванні в неї тканинного тромбопластину, що спричиняє «запуск» згортання за зовнішнім механізмом.

РФМК у плазмі крові хворих визначали фосфатним методом. Результати оцінювали напівкількісно, за формою осаду, що з'являвся: дрібні частинки - 0,035 мг/мл (1 у.о.), пластівчаста муть - 0,07 мг/мл (2 у.о.), пластівці, нитки - 0,105 мг/мл (3 у.о.), гелеподібний осад - 0,14 мг/мл (4 у.о.). Оцінка кількості РФМК відбувалася за калібрувальним графіком, отриманим для плазми крові донорів з додаванням відомої кількості мономерного фібрину людини.

Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження. Ультразвукові дослідження (УЗД) фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали у реальному масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell

При дослідженні визначали розміри та внутрішньоутробний стан плода, кількість амніотичної рідини, наявність фрагментарного потовщення міометрію, місце розташування плаценти, її площу, товщину й оцінювали ступінь зрілості плаценти за критеріями P. Grannum.

Затримку росту плода діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2 тижні і більше порівняно з гестаційними нормами. При цьому оцінювалися основні фетометричні показники (біпаріетальний розмір голівки при реєстрації лінії М-ехо, довжину стегна за максимальним поздовжнім перетином, окружність грудей на рівні серцевих стулкових клапанів, живота на рівні нирок або місця прикріплення пуповини), стан внутрішніх органів плода, товщина, локалізація і ступінь зрілості плаценти, обсяг навколоплідних вод.

Допплерометричні дослідження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину проводили в режимі, який дозволяв здійснювати кольорове доплерівське картування кровоплину та одночасну реєстрацію доплерограм. З метою усунення низькочастотних сигналів, що виникали внаслідок рухів стінок судин, застосовували фільтр 50-100 Гц. Дослідження кровоплину у судинах плода проводилося тільки у період їх рухового спокою та «апное». При оцінюванні швидкостей кровоплину використовували відносні показники, розрахунок яких не залежав від величини кута інсонації ультразвукового променя до досліджуваної судини та помилок у визначенні діаметра досліджуваної судини. Дослідження швидкостей кровоплину проводилися в артерії пуповини, середній мозковій артерії, спіральних та маткових артеріях (комбінований показник по правій та лівій). Кровоплин у артерії пуповини досліджували в середній частині судини на достатньому віддаленні від місця її входження, як у плаценту, так й у черевну порожнину плода. Середню мозкову артерію вивчали у площині основи черепа, представленій перетином стовбура мозку. На цьому рівні виявляли судини

артеріального кола великого мозку. У передній частині ніжок мозку визначали пульсацію основної артерії мозку, а наперед від неї – перетин внутрішньої сонної артерії та її біфуркацію на передню, середню мозкові артерії [139].

Маткові артерії визначали в сагітальному перетині на рівні внутрішнього вічка, датчик встановлювали поперечно до бічної стінки матки. Далі при використанні кольорового доплерівського картування, в ділянці перешийка матки, за межами стінки матки візуалізували основний судинний пучок, вище якого в товщі міометрію визначали маткову артерію з типовим для неї спектром кровотоку. Вимірювання характеристик спіральних артерій проводили в товщі ендометрію [121].

Оцінку кровоплину в артеріях проводили за допомогою таких відносних кут-незалежних коефіцієнтів: пульсового та індексу опору.

Індекс резистентності (ІР) визначався як частка від ділення різниці величин максимальної систолічної (А) та мінімальної діастолічної (В) швидкості на величину максимальної систолічної швидкості кровоплину: $IP=(A-B)/A$. Пульсаційний індекс (ПІ) розраховували як відношення різниці між максимальною систолічною (А) та мінімальною діастолічною (В) швидкістю до середньої (С) швидкості кровоплину: $PI=(A-B)/C$.

Критерієм порушення кровоплину слугувало підвищення периферичного судинного опору, а в мозкових судинах – зниження більше ніж на два сигмальних відхилення порівняно із референтними показниками.

Про ступінь зрілості плаценти судили відповідно до класифікації Р.А. Grannum та співавт. (1979), у якій виокремлюється її чотири ступені. Відповідність ступеня зрілості й товщини плаценти гестаційній нормі проводили на підставі даних, отриманих Г. М. Савельєвою та співавт. (1991). За норму приймали плаценту: 0 ступінь – до 30 тижнів, I ступінь – 30-32 тижня, II – 34-36 тижнів, III – з 37-38 тижнів. Передчасну появу ознак зрілості плаценти розцінювали як прискорене її дозрівання. Товщину плаценти оцінювали з

урахуванням даних про середні ультразвукові показники в III триместрі, при цьому враховували площу плаценти. Низьким вважали розташування плаценти, коли її край був менше ніж на 5 см у другому триместрі і на 7 см у третьому триместрі від внутрішнього вічка шийки матки. Для оцінки обсягу навколоплодових вод застосовували 4-квadrантну методику J. Phelan та співавт. (1987) визначення індексу амніотичної рідини, який вважали «уже низьким» при сумі 0-5,0 см; «низьким» – при сумі 5,1-8,0 см; «нормальним» – при сумі 8,1-18,0 см; «високим» – при сумі більш 18,0 см.

Морфологічні та гістометричні методи дослідження. Матеріалом для морфологічного дослідження був послід, що включав пуповину, оболонки та плаценту, що, як відомо має вирішальне значення для оцінки стану фетоплацентарного комплексу.

Макроскопічний опис посліду здійснювали з проведенням органометричного дослідження із визначенням лінійних розмірів та маси плаценти, плодових оболонок й пуповини. У кожному разі кількість узятих об'єктів для гістологічного дослідження становило не менше 12 шматочків розміром 1x1x1 см (з параумбілікальної, центральної та крайової зон з чергуванням субхоріальних та суббазальних ділянок зон плаценти, досліджували осередки патології та неуражені ділянки, 2 шматочки з пуповини: на висоті 2 см від плаценти та біля місця її перев'язки, 2 смужки з плодових оболонок, скручених у спіралі, - одна довжиною 5 см біля плаценти, інша – довжиною 7 – 8 см, з протилежного боку, за місцем розриву).

Для гістологічного вивчення плодових оболонок вирізали смужку довжиною до 8 см, шириною не більше 1 см з краєм плаценти та спіралеподібно згортали її амніоном назовні, плацентою всередину.

Послідовність вивчення посліду здійснювали за такою схемою: розміри плаценти (максимальний та мінімальний діаметр, товщина); вага плаценти; материнська поверхня; плодова поверхня (помутніння, зміна забарвлення,

крововиливи, абсцеси, гранульоми та ін.); вид плаценти на розрізах (консистенція, кровонаповнення, інфаркти); довжина пуповини, ступінь її звивистості, справжні вузли, крововиливи, надриви, розриви, набряк, помутніння, характер прикріплення до плаценти (центральне, крайове, оболонкове); стан оболонок (кількість навколоплодових вод, за даними акушера, потовщення та помутніння амніона, зміни його забарвлення тощо).

Узятий для гістологічного дослідження матеріал фіксували в нейтральному 10% формаліні. Ущільнення тканин фіксованих у формаліні досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, целоїдин, хлороформ із заливкою в парафін. Для подальшого забарвлення готувалися зрізи завтовшки 5×10^{-6} мм.

Морфологічну структуру після забарвлення парафінових зрізів вивчали за допомогою традиційних гістологічних та гістохімічних методик: забарвлення гематоксиліном та еозином за Маллорі, пікрофуксином за ван Гізоном, за Реґо, ставилася PAS-реакція. Для отримання порівнянних результатів усі гістохімічні реакції проведено з однаковим терміном фіксації та інкубації матеріалу.

Мікропрепарати вивчали на мікроскопі «Olympus BX-41» з подальшою обробкою програмою «Olympus DP-soft version 3.1», за допомогою якої, крім визначення інтенсивності гістохімічних реакцій, проводили й морфометричне дослідження. За допомогою зазначеної програми проводилася кількісна оцінка оптичної щільності зрізів у синьому спектрі світла шляхом відеомікроскопічної цитофотометрії. У кожному спостереженні вивчалася 20 випадково вибраних полів зору. Відносна щільність тих чи інших структурних компонентів визначалася додатковим накладанням на виведене на монітор комп'ютера зображення сіточок і подальшого підрахунку за допомогою програми «Olympus вибраних полів зору. Визначали відносні об'єми основних компонентів плаценти, розміри ворсин плаценти досліджуваних груп (стовбурові ворсини,

проміжні ворсини, термінальні ворсини), питому щільність судин, грубої сполучної тканини (%), виявляли характер розподілу клітин Кащенко-Гофбауера в досліджуваних групах. У спіральній артерії та її гілках вимірювали висоту ендотеліоцитів (ВЕ), діаметр їх ядер (ДЯЕ), визначали ядерно-цитоплазматичне відношення в ендотеліоцитах (ЯЦВЕ) та відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів (ВОПЕ).

Статистичний аналіз

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою пакету статистичного аналізу Microsoft Excel та програми Statistica-5.5 фірми Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Якісні показники досліджували за допомогою частотних таблиць цієї ж програми, де визначалась частота зустрічаності кожної ознаки в абсолютних числах та їх відсотковий вираз. Прояви синдромів оцінювалися за часткою (у %) жінок з тим чи іншим синдромом відповідно до числової сукупності з досліджуваної популяції (стану). Статистична обробка проводилася на основі непараметричних критеріїв та точного критерію Фішера. Критичне значення статистичних критеріїв для аналізу при прийнятому рівні значущості визначалося за таблицями (критичної межі) умовної ($p = 0,05$) та достовірною ($p < 0,05$) специфічності найбільшою з підгруп за сумарною часткою з однаковою ознакою (синдромом). Детальний опис методів статистичної обробки отриманих даних міститься у додатку В.

Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету виявлено, що проведене дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол № 7 від 06.11.2019 р.).

Розділ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, УСКЛАДНЕНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Першим етапом нашої наукової роботи було проведення ретроспективного порівняльного аналізу історій пологів та індивідуальних карт вагітних із плацентарною дисфункцією (ПД).

Відповідно до поставленої мети та завдань дисертаційного дослідження нами були відібрані індивідуальні картки вагітності та історії пологів 200 жінок, які відповідали критеріям зарахування до ретроспективного дослідження.

До дослідження були зараховані пацієнтки віком від 17 до 34 років. Віковий склад жінок, які були задіяні нами у ретроспективному дослідженні, був таким: до 20 ($18,6 \pm 1,1$) років – 23 (11,5%) пацієнток, 21-25 ($24,2 \pm 1,8$) років – 64 (32,0%), 26-30 ($28,5 \pm 2,3$) років – 75 (37,5%) жінок та після 30 ($31,4 \pm 2,8$) років – 38 (19,0%) обстежених. Середній вік жінок із ПД обстежених ретроспективно, складав $28,8 \pm 3,8$ років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Структура вікових груп у жінок

Вікові групи	Пацієнтки із плацентарною дисфункцією, n=200	
	Кількість	
До 20 років (включно)		
21-25 років		
26-30 років		
Після 30 років		

За результатами ретроспективного дослідження було визначено, що 154 (77,0%) пацієнтки проживали в межах обласного (м. Харків) та районних центрів. 46 (23,0%) жінок із плацентарною дисфункцією мали прописку у сільській місцевості.

Офіційно зареєстрований шлюб мали 145 ретроспективно обстежених пацієнток, які становили 72,5% від загальної кількості жінок, задіяних у дослідженні. Відносно реєстрації вагітності при постановці на облік слід відзначити, що 181 пацієнтка (90,5%) була зареєстрована з першого триместру гестації. Інші 19 обстежуваних ретроспективно жінок (8,5%) стали на облік по вагітності до 20 тижнів за місцем свого проживання.

При аналізі соціального статусу вагітних жінок із плацентарною дисфункцією нами було встановлено, що 116 респонденток (58,0%) не працювали або були у декретній відпустці. 48 обстежених ретроспективно жінок (24,0%) були студентками навчальних закладів. 26 (13,0%) пацієнток із плацентарною дисфункцією працювали на виробництві. Нарешті, 10 вагітних (5,0%) жінок були службовками.

Згідно даних з архівної медичної документації, ріст пацієнток із плацентарною дисфункцією, у середньому, становив $164,4 \pm 6,8$ см, тоді, як вага тіла, на момент госпіталізації до стаціонару на пологи, була $68,5 \pm 5,2$ кг. Індекс маси тіла (ІМТ) жінок, які були задіяні нами у ретроспективному дослідженні, більше за 25 кг/м^2 мав місце у 125 (62,5%) пацієнток, при тому, що ІМТ більше 30 кг/м^2 був встановлений нами у 53 жінок (26,5%). ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ відзначався у 75 (37,5 %) респонденток.

88 вагітних жінок із плацентарною дисфункцією (44,0%), які були зараховані до ретроспективного дослідження завагітніли вперше, тоді як кількість респонденток, які народжували вперше становила 113 (56,5%). (табл. 3.2). При тому, на більше ніж 2 пологів в анамнезі зазначали соматичний анамнез був виявлений у 133 жінок (66,5%). При чому, у 84 (42,0%) випадках у жінок одночасно спостерігалось декілька екстрагенітальних захворювань.

Таблиця 3.2

Розподіл жінок за паритетом

Паритет	Кількість	
Жінки, які завагітніли вперше		
Жінки, які завагітніли повторно		
Жінки, які народжували вперше		
Жінки, які народжували повторно		
Жінки, які народжували більше ніж 2 рази		

При проведенні ретроспективного аналізу соматичного анамнезу жінок було встановлено досить значний відсоток супутньої екстрагенітальної патології, структура якої наведена в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Структура соматичної патології пацієнток із плацентарною дисфункцією

Соматична патологія	Кількість	
Захворювання серцево-судинної системи		
Захворювання шлунково-кишкового тракту		
Ендокринні захворювання		
Захворювання сечовидільної системи		
Захворювання дихальних шляхів		
Захворювання печінки		
Захворювання ЛОР-органів		
Алергійні захворювання		
Дитячі захворювання		

Патологія серцево-судинної системи була знайдена у 43 (21,5%) вагітних жінок із плацентарною дисфункцією, серед яких у 9 (4,5%) респонденток було діагностовано вади серця, переважно пролапс мітрального клапана. У 2-х жінок (штучний клапан). У 23 ретроспективно обстежених пацієнток була виявлена варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (11,5%).

Патологія системи органів травлення була діагностована у 78 (39,0%) вагітних жінок обстежених ретроспективно. Серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), частіше за все були виявлені: хронічний гастрит – холецистопанкреатит. Хотілося б зазначити, що у 7 вагітних жінок (3,5%) був виявлений гепатит В. Ендокринні порушення визначались у 45 (22,5%) вагітних жінок із плацентарною дисфункцією. Ожиріння було зафіксовано у 24 (12,0%) випадках; на гіпотиреоз вказували 18 (9,0%) респонденток; цукровий діабет зустрічався у 9 (4,5%) обстежених ретроспективно пацієнток із плацентарною дисфункцією. Хронічні захворювання сечовидільної системи мали місце у нирок був хронічний пієлонефрит (42 пацієнтки (21,0%)), на цистит в анамнезі скаржились 18 (9,0%) вагітних жінок із плацентарною дисфункцією, сечокам'яна хвороба була виявлена у 6 жінок (5,4%).

Хронічна патологія органів дихання була зазначена 52 пацієнтками (26,0%), найбільша частка захворювань респіраторної системи припадала на хронічний бронхіт – 34 (17,0%) ретроспективно обстежених жінок, на пневмонію хворіли 16 респонденток, бронхіальна астма була виявлена у 5 жінок

На хронічний гайморит вказували 15 (7,5%) жінок із плацентарною дисфункцією, хронічний фронтит був встановлений у 6 жінок (3,0%) із наведеною вище перинатальною патологією. Хронічний синусит визначали у 8 (4,0%) жінок, що були задіяні у нашому проспективному дослідженні. Хронічний отит був виявлений у 2 (1,0%) респонденток.

Обтяжений алергологічний анамнез мали 28 (14,0%) жінок. Побутова алергія була встановлена у 12 пацієнток (6,0%), алергійні реакції на ліки були виявлені нами у 16 (8,0%) респонденток. Притому на полівалентну

медикаментозну алергію вказували 6 жінок (3,0%) із плацентарною дисфункцією.

При проведенні ретроспективного дослідження була виявлена досить велика група пацієток, які зазначали дитячі захворювання (84 жінок – 42,0%). вітряну віспу. 12 вагітних із плацентарною дисфункцією (6,0%) перенесли паротит. 24 ретроспективно обстежених жінки (12,0%) хворіли на червінку.

При ретроспективному дослідженні гінекологічного анамнезу звертали увагу на фактори, що могли б вплинути на можливість виникнення та розвитку плацентарної дисфункції. У ході ретроспективного обстеження нами були проаналізовані: початок менархе, менструальна функція, запальна та незапальна гінекологічна патологія, також аналізу піддавали випадки оперативних утручань на органах генеративної сфери.

Початок менархе у пацієток із плацентарною дисфункцією припадав у середньому на $15,4 \pm 1,3$ рокк. Встановлення менструального циклу проходило у $1,2 \pm 0,4$ року у жінок із плацентарною дисфункцією. 81 (40,5%) пацієток, на ретроспективному етапі дослідження мали болючі місячні. Тривалість циклу та кількість крововтрати під час місячних, у проаналізованій медичній документації ми не знаходили. Було зазначено, що 141 жінка розпочала статеве життя у віці від 14 до 17 років (70,5%) та 59 респонденток (29,5%) - від 18 до 21 року, відповідно. При дослідженні гінекологічного анамнезу обстежених жінок ми виявили, що 46 респонденток (23,0%) мали обтяжений анамнез у вигляді хронічної запальної патології додатків (табл. 3.4).

Привертала до себе увагу й частота дисбіотичних процесів генітальної сфери у 78 пацієток із плацентарною дисфункцією (39,0%). У 22 жінок (11,0%), які були задіяні у ретроспективному дослідженні, була наявна анамнестична інформація про наявність аномальних маткових кровотеч.

Спектр гінекологічної патології у жінок із плацентарною дисфункцією

Гінекологічна патологія	Кількість жінок	
Хронічний сальпінгоофорит		
Бактеріальний вагіноз		
Цервікальна неоплазія		
Дисменорея		
Аномальні маткові кровотечі		
Безплідність		
Синдром полікістозних яєчників		
Міома матки		

Відомості про наявність цервікальної інтраепітеліальної неоплазії мали надали 17 вагітних (8,5%) жінок. Досить зрідка у популяції пацієнток із плацентарною дисфункцією визначався й синдром полікістозних яєчників – міома матки 4 (2,0%), що, мабуть, визначалося середнім віком обстежених діагностовано безплідність.

Оперативні втручання на органах малого тазу, відповідно до даних, що були отримані із медичної документації, були виконані у 13 (6,5%) вагітних із плацентарною дисфункцією. У 7 (3,5%) жінок була проведена лапароскопічна кістектомія, у 5 (2,5%) пацієнток приводом до оперативного втручання була ектопічна вагітність та у 2 пацієнток (1,0%) були виконані сальпінголізис (оклюзія маткової труби). Артифіціальні аборти були виконані у 58 пацієнток (29,0%). У 28 вагітних із плацентарною дисфункцією у минулому відзначався один артифіціальний аборт (14,0%), у 30 пацієнток нашого ретроспективного обстеження мало місце два аборти (15,0%).

При проведенні аналізу невиношування попередніх вагітностей в обстежених жінок із плацентарною дисфункцією була виявлена достатньо велика кількість завмерлих вагітностей – 28,0% (табл. 3.5).

**Особливості невиношування попередніх вагітностей у жінок із
плацентарною дисфункцією**

Невиношування вагітності	Кількість	
Мимовільний викидень:		
до 12 тижнів		
до 20 тижнів		
Викидень, що не відбувся		
до 8 тижнів		
до 12 тижнів		
Передчасні пологи		

Анамнестичний викидень, що не відбувся (завмерла вагітність), був діагностований у терміні до 8 тижнів у 47 жінок із плацентарною дисфункцією (23,5%), до 12 тижнів – 9 (4,5%). Також відповідно до результатів ретроспективного дослідження у 27 жінок переривання вагітності (мимовільний викидень) визначався в терміні першого триместру (13,5%) у більш пізньому терміні (до 20 тижнів) у 5 (2,5%) пацієток, відповідно. По одному мимовільному анамнестичному викидню відзначали 23 жінки, обстежених ретроспективно (11,5%), по два викидні в анамнезі у 9 пацієток (4,5%). Анамнестичні передчасні пологи визначались у респонденток із плацентарною дисфункцією у 30 випадках (15,0%).

При аналізі перебігу вагітностей, що були ускладнені плацентарною дисфункцією, у представленому ретроспективному дослідженні було виявлено, що загрозливий стани у першому триместрі вагітності, що супроводжувався кров'яними виділеннями, був виявлений у 114 (57,0%) обстежених (табл. 3.6).

У першому триместрі у 62 (36,0%) ретроспективно обстежених жінок також діагностувався ранній токсикоз, який найбільше проявлявся у надмірній блювоті вагітних – 58 (29,0%).

Особливості перебігу вагітності у пацієнок із плацентарною дисфункцією

Патологія вагітності	Кількість	
Загрозливий викидень; викидень, що розпочався		
Ранній токсикоз вагітних		
Затримка внутрішньоутробного росту плода		
Патологія плацентації та локалізації плаценти		
Гіпертензивні розлади під час вагітності		
Передчасні пологи		

За результатами додаткових методів дослідження ЗРП була діагностована у 137 (68,5%) жінок. У 64 (32,0%) пацієнок із плацентарною дисфункцією були задокументовані різноманітні патології плацентації та локалізації плаценти, а також аномалії пуповини (передлежання плаценти, низьке розташування плаценти, патологія прикріплення пуповини, вузли пуповини). Гіпертензивні розлади під час вагітності було діагностовано у 105 (52,5%) вагітних жінок із плацентарною дисфункцією 62 пологів у пацієнок із ПД відбулися передчасно (31,0%), причому на частку новонароджених з вагою менше 2000 г. бала, у жінок із групи ретроспективного дослідження.

Було зафіксовано 52 випадки перинатальної смертності, у більшості медичної документації була наявна інформація про глибоку морфофункціональну незрілість, антенатальну асфіксію плода та інтранатальну асфіксію плода. Проте при аналізі документації вдалося визначити, що в більшості випадків як можлива причина були зазначені плацентарна недостатність (42 – 80,8%), відшарування плаценти (4 – 7,7%), гострий дистрес плода на тлі тугого обвиття пуповини або справжніх вузлів пуповини (6 –

При морфометричному дослідженні посліду було виявлено, що об'єм плаценти становив у середньому $768,5 \pm 94,4$ см³, тоді як вага плаценти була $478,6 \pm 63,2$ г. При морфологічному аналізі плацент було виявлено переважання опорних ворсин II та III порядку із вузьким просвітом та ознаки гіалінозу й склерозу ворсин. У 124 випадках (62,0%) інфаркти плаценти із відкладанням кальцифікатів та міжворсинчасті тромби. Також у 55,0% зустрічалися виразні компенсаторно-приспосувальні реакції у вигляді ангіоматозу термінальних ворсин та появою синцитіальних вузлів. До того ж, при патогістологічному дослідженні плацент було визначено підвищений вміст фібриноїду. Крім того, характерними морфологічними проявами були не тільки затримка й порушення розвитку плаценти, а й різноманітні дистрофічні та некротичні зміни, які виявлялися в усіх структурних елементах ворсинчастого хоріону.

Резюме

Таким чином, на етапі ретроспективного дослідження аналіз клініко-анамнестичних даних, акушерських та перинатальних наслідків підтвердив значущість анамнезу в ризику розвитку плацентарної дисфункції, що може бути значущим для практичної діяльності.

Було встановлено, що пацієнтки із ПД мали обтяжений соматичний анамнез (захворювання ШКТ – 39,0% та захворювання сечовидільної системи – 30,5%); обтяжений гінекологічний анамнез (дисменорея – 40,5%, бактеріальний вагіноз – 39,0%); достатньо великий відсоток завмерлої вагітності (28,0%); скомпрометовану вагітність, починаючи з першого триместру (децидуальна васкулопатія – 57,0%, преєклампсія – 52,5%, патологія плацентації – 32,0%); велику кількість передчасних пологів (31,0%). Також у 52 випадках у пацієнток із ПД сталися перинатальні втрати.

У той же час недостатня предикторна здатність вищезазначених факторів обумовлює необхідність проведення подальших досліджень з пошуку сучасних

доклінічних факторів ризику розвитку ПД, спрямованих на ранню діагностику та верифікацію тяжкості зазначеної патології.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у наукових статтях у фахових журналах, які рекомендовані ДАК МОН України та тезах:

1. Лазуренко ВВ, Борзенко ІБ, Кондратова ІЮ. Особливості анамнезу та клінічної характеристики вагітних з плацентарною дисфункцією. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. 2018;19(3):33-37.
2. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ, Кондратова ІЮ. Особливості соматичного анамнезу у вагітних з плацентарною дисфункцією. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети»; 2019 Лют. 21-22; Чернівці; 2019, с. 31-32.

Розділ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

До проспективного дослідження залучено 100 пацієнок, з яких першу групу (основну) склали 70 пацієнок з ПД, до другої групи (контрольної) було залучено 30 вагітних із фізіологічним перебігом гестації без ПД, без ендотеліальної дисфункції, клініко-лабораторні показники яких слугували контролем для порівняння даних обстеження вагітних із ПД основної групи. Зважаючи на генез розвитку ПД, для уточнення внеску факторів ризику в розвиток цього патологічного стану основна група була розподілена на 2 підгрупи: А – ПД без ЗРП.

Визначення наявності ПД у вагітних проводилася за даними клінічного перебігу вагітності, результатами ультразвукового та доплерометричного дослідження вагітних, лабораторного обстеження. ЗРП – відставання показників фетометрії на 2 тижні та більше від гестаційного терміну.

У всіх клінічних групах проспективного дослідження вік пацієнок коливався від 25 до 40 років, в середньому склавши, відповідно $31,0 \pm 4,3$ років у підгрупі А, $31,0 \pm 4,6$ років - у підгрупі В основної клінічної групи та $29,0 \pm 3,9$ років - у вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації.

Кількість вагітних, які народжували вперше та повторно, а також кількість пацієнок, які завагітніли вперше та повторно, у всіх підгрупах жінок із ПД була порівняно однакова та не мала між собою достовірних відмінностей (табл. 4.1).

Розподіл вагітних жінок із ПД за паритетом

Показники паритету	Підгрупа А		Підгрупа В		Вагітні з ПД		Контрольна група (n= 30)	
	абс.		абс.		абс.		абс.	
Жінки, які народжували вперше								
Жінки, які народжували повторно								
Жінки, які завагітніли вперше								
Жінки, які завагітніли повторно								

Примітка - порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

У групі вагітних із ПД переважна кількість обстежуваних (77,1 %) народжували вперше, лише 16 пацієток (22,9%) народжували повторно (без суттєвої відмінності між підгрупами А та В). У контрольній групі спостерігалася подібна тенденція поміж жінками, які народжували вперше –

Зареєстрований шлюб мали 58 (82,9 %) вагітних жінок в основній групі та 25 (83,3%) пацієток з контрольної групи. Проте хотілося б зазначити, що середня тривалість шлюбу у вагітних жінок із ПД на фоні гестаційної ендотеліопатії сягала $7,8 \pm 1,4$ року, тимчасом як у контрольній групі зазначений показник становив $3,4 \pm 0,6$ року ($p > 0,05$).

При проведенні аналізу соціального статусу вагітних було встановлено, що серед пацієток з основної групи проспективного дослідження, переважали жінки, які були домогосподарками – 43 (61,4%), працювали за трудовою угодою – 18 (25,7%) жінок із ПД на тлі ендотеліальної дисфункції, 6 (8,6%) працювали в

аптеках та 3 (4,3%) навчалися у вищих навчальних закладах. У контрольній групі 22 вагітні (73,3%) були домогосподарками та 8 пацієнок працювали на виробництві (26,7%).

При проведенні аналізу умов праці та професійних шкідливостей вагітних з ПД було визначено, що 22 (31,4%) пацієнтки відзначали на умови праці переважно у вимушеному положенні тіла, тимчасом як у контрольній групі на аналогічні умови праці скаржились 6 жінок (20,0%) (ВШ 1,83, 95% ДІ [0,66 – провадженням за комп'ютером більше 6-ти годин на добу (ВШ 2,62, 95% ДІ проспективного дослідження зазначали контакт під час праці з хімічними реактивами.

26 вагітних з основної групи мали задовільну матеріальну забезпеченість, чотириразове харчування та власне житло (37,1%). 24 жінки з контрольної групи (80,0%) також мали задовільну матеріальну забезпеченість. 62,9% пацієнок з основної групи та 20,0% - з групи контролю скаржилися на брак коштів, орендоване житло та проблеми із раціональним харчуванням (переважання вуглеводів) (ВШ 6,77, 95% ДІ [2,45 – 18,73], $p=0,0002$).

Було встановлено, що серед жінок основної групи із проблемною патологією палили 42 обстежені (60%), тимчасом як у жінок з контрольної групи тютюнопаління відмічали «лише» 4 особи (13,3 %) (ВШ 9,75, 95% ДІ роками. Під час вагітності 13 жінок із ПД продовжували палити (18,6 %). Про прийом слабоалкогольних напоїв (0,3-1,0 л на тиждень) до вагітності свідчили 38 жінок (54,3 %), на аналогічні зловживання вказували також 5 жінок з контрольної групи (16,7%) (ВШ 5,94, 95% ДІ [2,04 – 17,30], $p=0,0011$). Під час вагітності продовжували вживати слабоалкогольні напої 7 (10%) вагітних з основної групи проспективного дослідження. На прийом наркотичних

препаратів (канабіс) до вагітності вказували 8 жінок із ПД (1,14%), притому всі названі жінки були з підгрупи А (ПД та ЗРП). У вагітних із фізіологічним перебігом гестації, які були задіяні нами у проспективному дослідженні, використання наркотичних або психотропних препаратів не відзначалось.

На гіподинамію (малорухливий образ життя) вказували 29 вагітних жінок з основної групи дослідження (41,4 %), у контрольній групі про гіподинамію зазначали 6 жінок (20,0%) (ВШ 2,83, 95% ДІ [1,03 – 7,79], $p=0,04$). Спортивні секції, фітнес-центри та басейни відвідували 13 пацієток (18,6%) із групи перинатальної патології та 9 обстежених вагітних жінок з контрольної групи (30%) (ВШ 0,53, 95% ДІ [0,20 – 1,43], $p=0,21$).

На облік по вагітності всі жінки, як з основної ($n=70$), так й контрольної групи ($n=30$), стали у першому триместрі вагітності. Хотілося б зазначити, що у всіх вагітних жінок, які брали участь у проспективному дослідженні, вагітність була бажана, проте в групі вагітних із ПД лише у 21 (30 %) жінки вагітність планувалась обома членами родини. У контрольній групі, вагітність була з

а Під час проведення проспективного аналізу антропометричних показників у досліджуваних групах різниця між вагою тіла в основній групі порівняно з контрольною групою була недостовірною. Вага тіла вагітних жінок із ПД на момент ініціації дослідження становила у середньому у підгрупі А – $66,4 \pm 5,2$ кг, у підгрупі В – $62,8 \pm 4,6$ кг, проти $64,1 \pm 4,1$ кг при фізіологічному перебігу гестаційного процесу відповідно ($p > 0,05$). Також нами було обчислено, що індекс маси тіла у вагітних жінок з контрольної групи становив у середньому,

а

н

а При подальшому аналізі отриманих даних, було встановлено, що першу групу крові мали 36 (36%) вагітних жінок (основна група – 26 (37,1%), контрольна група – 10 (33,3 %)); другу - 48 (48,0 %) обстежених (основна група

2

3

– 29 (41,4 %), контрольна група – 17 (56,7%)); третя група крові була виявлена у 12 (12,0 %) вагітних пацієнток нашого проспективного дослідження (основна група – 10 (14,3 %), контрольна група – 2 (6,7 %)); четверту – 4 (4,0 %) респонденток (основна група – 3 (4,3 %), контрольна група – 1 (3,3%)). Також, було виявлено, що серед вагітних нашого проспективного клінічного дослідження, позитивний резус-фактор був визначений у 82 (82,0 %) вагітних жінок (основна група – 58 (82,9 %), контрольна група – 24 (80,0)), від'ємний резус-фактор діагностувався у 18 (18,0 %) жінок (основна група - 12 (17,1 %), контрольна група – 9 (20,0%)).

Аналіз екстрагенітальної супутньої патології, показав, що у вагітних основної клінічної групи, найбільш поширеною соматичною патологією були захворювання серцево-судинної системи (ССС), які були виявлені у 26 (37,1 %) обстежених (14 жінок у підгрупі А (35,0%) та 12 – у підгрупі В (40,0%)). У вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу було діагностовано 5 випадків (16,7%) на захворювання ССС (ВШ 2,95, 95% ДІ [1,01 – 8,66], $p=0,05$).

Вегето-судинна дистонія (ВСД) за гіпертонічним типом була встановлена у 10 пацієнток із ПД та ЗРП (25%) та у 8 вагітних жінок з групи В (26,7%). ВСД за гіпотонічним типом була діагностована у 5 вагітних основної клінічної групи (7,1%), проти 2 (6,7%) випадків у контрольній групі (ВШ 1,08, 95% ДІ [0,20 – 5,89], $p=0,09$). Причому при внутрішньогруповому розподілі спостерігалось переважання вказаної патології у вагітних з підгрупи В. ВСД по змішаному типу спостерігалась у 3-х обстежених (7,5%), як у групі вагітних із ПД, так і в контрольній (10,0 %), відповідно (ВШ 0,40, 95% ДІ [0,08 – 2,12], $p=0,28$).

Варикозну хворобу, у переважній кількості варикозне розширення вен нижніх кінцівок мали 24 вагітних основної групи (34,2%), у контрольній групі захворювання вен було констатоване у 3-х пацієнток (10%) (ВШ 4,70, 95% ДІ [1,29 – 17,07], $p=0,02$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Структура супутньої екстрагенітальної захворюваності в жінок, які брали участь у проспективному дослідженні (n=100)

Показники паритету	Підгрупа А		Підгрупа В		Контрольна група, n=30		Р (вагітні із ПД/контрольна група)
	абс.		абс.		абс.		
Дитячі інфекційні захворювання							
Захворювання ССС							
Варикозна хвороба							
Захворювання ШКТ:							
Хронічний гастрит							
Хронічний холецистит					-	-	-
Хронічний панкреатит			-	-	-	-	-
Дискінезія жовчовивідних шляхів							
Хронічний бронхіт					-	-	-
Захворювання щитоподібної залози					-	-	-
Хронічний пієлонефрит					-	-	-
Анемія							
Алергійний анамнез					-	-	-
Оперативні втручання в анамнезі					-	-	-

Примітка - порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Також хотілося б відзначити достатньо високий відсоток інфекційних захворювання, що перенесли жінки в дитинстві, – 26 жінок з підгрупи А

основної групи (65%) та 16 – із підгрупи В (53,3%), проти 9 респонденток із контрольною групи з подібною анамнестичною патологією (30%) (ВШ 2,58, 95% ДІ [1,05 – 6,32], $p=0,04$). При тому, що у більшості проспективно-обстежених жінок найчастіше зустрічалася ангіна та вітряна віспа.

Двадцять п'ять випадків патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) було виявлено у пацієток із ПД (35,7%) проти 4-х випадків у вагітних жінок з контрольної групи (13,3%) (ВШ 3,61, 95% ДІ [1,13 – 11,53], $p=0,03$). Патологія ШКТ була представлена хронічним гастритом (15%, 13,3% та 13,3% для підгруп А, В та контрольної групи, відповідно) (ВШ 1,08, 95% ДІ [0,31 – 3,53], $p=0,9$); хронічним холециститом (5% та 6,7% для підгруп А та В); дискінезію жовчовивідних шляхів (25%, 33,3% та 6,7% для підгруп А, В та контрольної групи, відповідно) (ВШ 5,60, 95% ДІ [1,22 – 25,74], $p=0,03$).

Хронічний пієлонефрит в анамнезі був діагностований у 23-х пацієток (32,9%) основної клінічної групи (13 (32,5%) у підгрупі А та 10 (33,3%) у підгрупі В). Хронічний бронхіт також був знахідкою лише в основній групі вагітних жінок із ПД – 10 (14,3%), у 6-х пацієток з підгрупи А (15%) та у 4-х – із підгрупи В (13,3%).

На захворюванні щитоподібної залози в анамнезі акцентували увагу підгрупи В.

Анемія легкого ступеня в анамнезі була зазначена 12-ма обстеженими пацієтками із ПД (17,1%) проти 2-х вагітних жінок з контрольної групи (6,7%) (ВШ 2,90, 95% ДІ [0,61 – 13,83], $p=0,18$).

Сім вагітних жінок із ПД мали в анамнезі оперативні втручання (10%). Обтяжливий алергологічний анамнез мали 10 пацієток з основної клінічної групи (14,3%), респондентки свідчили про випадки харчової та побутової алергії.

Слід зазначити, що виявлені екстрагенітальні захворювання перебували у стадії компенсації та не спричиняли змін загального стану вагітних.

При дослідженні спадкової патології було виявлено, що артеріальна гіпертензія зустрічалася в родичів вагітних основної групи у підгрупі А у контрольній групі лише 3 вагітних (10,0 %) мала родичів із артеріальною

г
і
п
е

Таблиця 4.3

За захворювання близьких родичів у вагітних із ПД

Р т е н	Показники паритету	Підгрупа А		Підгрупа В		Контрольна група, n=30		Р (вагітні із ПД/контрольна група)
		абс.		абс.		абс.		
	Артеріальна гіпертензія							
	Варикозна хвороба					-	-	-
	Тромботичний стан							
	Надмірна вага тіла							
	Ендокринні захворювання							
	Онкологічний стан							

Примітка – порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

4 Варикозну хворобу вен нижніх кінцівок у своїх родичів
взначали 14 вагітних пацієнок із основної групи (20%). Проте серед
5 респонденток з контрольної групи не було жодної жінки, у родичів якої була
0 виявлена варикозна хвороба. Надмірну вагу тіла у близьких родичів зазначали
проти 3-х випадків у вагітних жінок з контрольної групи (10%) (ВШ 3,118, 95%

9
5
%

ДІ [0,84 – 11,52], $p=0,09$). На тромботичні ускладнення (інфаркт міокарду, інсульт) у близьких родичів вагітних клінічної групи вказували 19 (27,1%) пацієток із ПД (12 (30 %) з підгрупи А та 7 (23,3 %) з підгрупи В) проти 1 респодентки з контрольної групи (3,3%), яка зазначила наявність інфаркту у свого батька (ВШ 10,80, 95% ДІ [1,37 – 84,93], $p=0,02$).

На наявність ендокринної патології у родичів (тиреоїдна патологія та цукровий діабет) вказували 26 вагітних пацієток основної групи (38,1 %) проти [1,21 – 12,24], $p=0,02$). Спадковий обтяжливий онкологічний анамнез у своїх родичів зазначали 17 (24,3 %) пацієток основної групи, тимчасом як у контрольній групі, онкологічні захворювання родичів вагітних мали місце у 2 (6,7%) випадках (ВШ 4,49, 95% ДІ [0,97 – 20,84], $p=0,06$).

Менструальну функцію оцінювали за такими параметрами, як вік початку менархе, час становлення регулярного циклу, тривалість менструального циклу, тривалість менструації, кількість менструальної крововтрати (табл. 4.4).

Середній вік початку становлення менструації у вагітних із ПД у підгрупі становив $15,6 \pm 1,3$ року, у підгрупі В – $15,1 \pm 1,2$ року. У контрольній групі (практично здорові вагітні жінки) зазначені вище показники становили $14,2 \pm 1,2$ року, відповідно ($p > 0,05$). Час становлення регулярного оваріо-менструального циклу в основній групі нашого проспективного дослідження становив в середньому 1,4 року, тоді як у контрольній групі аналогічний показник, що нами аналізувався, становив 0,9 років, відповідно ($p > 0,05$).

Тривалість оваріо-менструального циклу у пацієток підгрупи А у середньому становила $24,5 \pm 2,3$ доби, у вагітних жінок підгрупи В – $25,1 \pm 2,3$ доби, у респоденток з контрольної групи нашого проспективного клінічного дослідження – $25,4 \pm 2,3$ доби. Статистичної вірогідності за зазначеним показником нами не визначалась ($p > 0,05$).

Аналіз менструальної функції у вагітних із ПД, $M \pm m$

Характеристика менструального циклу	Підгрупа А (n= 40)	Підгрупа В (n= 30)	Контрольна група (n=30)	Р (вагітні із ПД/контрольна група)
Вік менархе (років)				
Час становлення регулярного менструального циклу (років)				
Тривалість менструального циклу (діб)				
Кількість менструальної крововтрати (мл)				
Передменструальний синдром (n/%)				
Альгоменорея (n/%)				

Примітка - порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Кількість менструальної крововтрати ми оцінювали приблизно, на основі свідчень жінок щодо кількості використаних тампонів або прокладок під час менструацій. У пацієток з основної групи, які мали ПД, загальна крововтрата під час місячних сягала $75,2 \pm 10,2$ мл у підгрупі А та $86,2 \pm 11,5$ мл - у підгрупі В. У контрольній групі - $65,4 \pm 10,3$ мл.

Після аналізу отриманих даних гінекологічного анамнезу було виявлено, що альгоменорея мала місце у 17 (15%) вагітних із ПД з основної групи (11 – з підгрупи А (27,5%) та 6 з підгрупи В (20%)), тоді як у жінок контрольної групи зазначена патологія була діагностована у 2-х випадках (6,7%) (ВШ 4,49, 95% ДІ [0,97–20,84], $p=0,06$). Передменструальний синдром визнавали 13 вагітних з ПД (8 – з підгрупи А (20%) і 5 з підгрупи В (16,7%) проти 2 пацієток (6,7%) з контрольної групи (ВШ 3,19, 95% ДІ [0,67 – 15,13], $p=0,14$).

У основній групі, при проведенні проспективного дослідження, обтяжливий гінекологічний анамнез було визначено у 29 жінок (41,4%), у вагітних пацієнток з контрольної групи анамнестична гінекологічна патологія була виявлена у 6 випадках (20%) (ВШ 2,83, 95% ДІ [1,03 – 7,79], $p=0,04$) (табл.

Таблиця 4.5

Структура гінекологічної патології у вагітних із ПД, $M \pm m$

Гінекологічні захворювання	Підгрупа А (n= 40) абс.(%)	Підгрупа В (n= 30) абс.(%)	Контрольна група абс.(%)	Р (вагітні із ПД /контрольна група)
Хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів				
Ектопія шийки матки				
Бактеріальний вагіноз				
Захворювання, що передаються статевим шляхом			-	-
Синдром полікістозних яєчників			-	-
Кісти яєчника				
Аномальні маткові кровотечі			-	-
Безпліддя			-	-

Примітка порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Структура обтяжливої гінекологічної патології у пацієнток з ПД, які були задіяні у нашому проспективному клінічному дослідженні, була представлена хронічними запальними захворюваннями (сальпінгіт, сальпінгоофорит) внутрішніх статевих органів у 15 вагітних (21,4%) з ПД (9 (22,5%) – пацієнтки з підгрупи А та 6 (20%) – у підгрупі В), проти 2 вагітних (6,7%) з аналогічною анамнестичною патологією у контрольній групі (ВШ 3,82, 95% ДІ [0,81 – 17,88], $p=0,09$).

У 16-ти вагітних жінок основної клінічної групи (22,9%) в анамнезі була діагностована та пролікована патологія шийки матки (10 (27,5%) – обстежених проспективно з підгрупи А та 6 (20%) – у підгрупі В), у вагітних контрольної групи вказана вище цервікальна патологія зустрічалася у 2-х випадках (6,7%) (ВШ 4,15, 95% ДІ [0,89 – 19,34], $p=0,07$).

Захворювання, що передавалися статевим шляхом (найчастіше хламідіоз) мали місце в анамнезі тільки у 9-ти вагітних (1,3 %) з ПД. Бактеріальний вагіноз поза вагітністю відзначали 25 вагітних (35,7%) пацієнток з основної клінічної групи та 4 (13,3%) серед вагітних жінок контрольної групи (ВШ 3,61, 95% ДІ [1,13 – 11,53], $p=0,03$).

Аномальні маткові кровотечі (АМК) було діагностовано у 4-х обстежених жінок з клінічної групи проспективного дослідження, у жінок контрольної групи випадки АМК не були зафіксовані. Синдром полікістозних яєчників також був виявлений в анамнезі лише у 7-ми пацієнток із ПД (10%). Кісти яєчника були визначені в 1-ї вагітної жінки (3,3%) з контрольної групи та у 9 пацієнток (12,9%) з основної групи дослідження (ВШ 5,12, 95% ДІ [0,62 – 42,45], $p=0,13$).

У 36-ти вагітних жінок (51,4%) із клінічної групи проспективного дослідження були анамнестичні артифіціальні аборти (22 – з підгрупи А (55%) і 14 з підгрупи В (46,7%) обстежених, тимчасом коли у контрольній групі 95% ДІ [1,82 – 15,41], $p=0,002$). На післяабортні ускладнення жінки з груп проспективного дослідження не скаржилися.

Кількість жінок з безплідністю становила досить невеликий відсоток серед обстежених жінок з ПД – 7 пацієнток (10%). У практично здорових вагітних жінок не було ніякої інформації про наявність безплідності. Також нами був проведений аналіз перебігу попередніх вагітностей у вагітних із ПД основної групи проспективного дослідження, результати якого подано в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Акушерські та перинатальні результати попередніх вагітностей жінок із ПД

Результати попередніх вагітностей	Підгрупа А (n= 40) абс.(%)	Підгрупа В (n= 30) абс.(%)	Контрольна група, n=30 абс.(%)	P (вагітні із ПД /контрольна група)
Мимовільний викидень				
Викидень, що не відбувся				
Передчасні пологи			-	-
Ускладнення вагітності:				
кров'яні виділення				
ранній токсикоз				
пreeклампсія				
вади розвитку плода		-	-	-
перинатальні втрати			-	-
МГВП/ЗРП			-	-
передчасний розрив навколоплідних оболонок				
патологічне розташування плаценти			-	-
Ускладнення в пологах			-	-
Ускладнення після пологів		-	-	-
Асфіксія новонароджених			-	-

Примітки: МГВП/ЗРП – малий для гестаційного віку плод/затримка росту плода; порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Інформацію про мимовільні викидні в анамнезі надали 26 (37,1%) вагітних жінок основної клінічної групи (14 (35%) та 12 (40%) обстежених пацієнок відповідно в підгрупах А та В) і 4 жінки з контрольної групи (13,3 %) (ВШ 3,54, 95% ДІ [1,11 – 11,36], $p=0,03$). На викидень, що не відбувся, у групах проспективного дослідження вказували 17 (24,3%) жінок з ПД та 2 пацієнтки (6,7%) з контрольної групи (ВШ 4,49, 95% ДІ [0,98 – 20,84], $p=0,06$). Передчасні пологи мали місце лише в анамнезі 8 жінок із ПД (11,4 %), тоді як передчасний розрив навколоплідних оболонок відзначали 18 пацієнок (25,7 %) з основної контрольної групи та 2 – з групи контролю (6,7 %) (ВШ 4,85, 95% ДІ [1,05 – 22,41], $p=0,04$).

На кров'яні виділення у ранньому терміні гестації вказували 32 пацієнтки з основної групи (45,7 %) та 5 практично здорових вагітних жінок (16,7%) (ВШ 4,21, 95% ДІ [1,44 – 12,26], $p=0,008$). Ранній токсикоз вагітних при попередній гестації зазначали 25 жінок (8%) із ПД та 2 пацієнтки (6,7 %) з контрольної групи (ВШ 7,78, 95% ДІ [1,71 – 35,40], $p=0,008$).

Гіпертензивні розлади вагітності було діагностовано у 12 (17,1 %) пацієнток з основної групи та 1 вагітної жінки (3,3 %) з контрольної групи (ВШ 6,42, 95% ДІ [0,74 – 48,42], $p=0,09$). Вади розвитку плода з боку серцево-судинної системи були у 2-х (5%) жінок з підгрупи пацієнток із ПД та затримкою росту плода. МГВП/ЗРП діагностувалися в анамнезі у 26 вагітних жінок (37,1 %) з ПД (16 (40%) та 10 (33,3%) обстежених пацієнток відповідно в підгрупах А та В). Про патологію плацентації свідчили 8 пацієнток (11,4 %) з ПД. Несвоєчасне відходження навколоплідних вод було відзначено у 18-ти вагітних пацієнток із клінічних груп дослідження та у 2-х жінок із фізіологічним перебігом гестації (ВШ 4,85, 95% ДІ [1,05 – 22,41], $p=0,043$).

Аntenатальна загибель плода була визначена у 7 (10%) вагітних основної клінічної групи проспективного дослідження. У 3-х вагітних жінок з основної групи (4,3%) була діагностована слабкість родової діяльності, що потребувала медикаментозної корекції. У 3-х пацієнток (7,5%) з підгрупи А післяпологовий період ускладнився ендометритом. В жодної з жінок, які були задіяні в проспективному дослідженні, не проводилось оперативних утручань у пологах та післяпологовому періоді. Асфіксія новонародженого в анамнезі мала місце у А та В, відповідно).

При аналізі гінекологічного та репродуктивного анамнезу близьких родичів по жіночій лінії (бабусі, матері та сестер) було виявлено порушення оваріо-менструального циклу; мимовільні викидні; викидень, що не відбувся; передчасні пологи та преєклампсія. Порушення оваріо-менструального циклу

визнавала у своїх родичів 21 вагітна з ПД (30%) та 3 жінки з фізіологічним перебігом гестаційного періоду (10%) (ВШ 3,86, 95% ДІ [1,05 – 13,12], $p=0,04$).

У 38 (54,3%) вагітних з ПД у близьких родичів мав місце обтяжливий акушерський анамнез, у вагітних пацієнток з контрольної групи перинатальна патологія у родичів зазначалась у 6 випадках (20,0 %) (ВШ 4,75, 95% ДІ [1,73 – 13,05], $p=0,0025$). У 20 пацієнток (28,6%) основної групи родичі мали в анамнезі викидні до 10 тижня вагітності, тоді як подібне сталося у 2 матусь жінок (6,7%) контрольної групи (ВШ 5,60, 95% ДІ [1,22 – 25,74], $p=0,03$).

На викидень, що не відбувся, у близьких родичів вказували 18 жінок (25,7 %) основної групи та 3 (10,0 %) – із контрольної групи (ВШ 3,11, 95% ДІ [0,84 – 11,52], $p=0,09$). Про передчасні пологи у своїх родичів зазначали 8 (11,4%) жінок із ПД з основної групи та 2 пацієнток із фізіологічним перебігом гестації (6,7 %) (ВШ 1,81, 95% ДІ [0,36 – 9,06], $p=0,47$). Преєклампсія була визнана у родичів (ВШ 5,22, 95% ДІ [1,13 – 24,05], $p=0,034$).

При порівнянні особливостей перебігу даної вагітності у пацієнток клінічних груп нами було виявлено, що провідним клінічним предиктором ПД у підгрупі А був загрозливий викидень, що супроводжувався незначними кров'яними виділеннями у I триместрі вагітності (табл. 4.7).

У 24-х пацієнток (60%) із ПД та затримкою росту плода проти 10 вагітних жінок (33,3%) у підгрупі В (ВР 1,80, 95% ДІ [1,02 – 3,17], $p=0,04$). Тоді як у підгрупі В (пацієнтки із ПД та без ЗРП), важливим клінічним предиктором ПД був ранній токсикоз, 18 жінок (60,0 %) проти 9 (22,5 %) з підгрупи А (ВР 0,37, 95% ДІ [0,20 – 0,71], $p=0,003$).

Також нами було відмічено певне асоціативне переважання випадків малота багатоводдя у пацієнток з підгрупи А порівняно із вагітними жінками з підгрупи В основної клінічної групи нашого проспективного дослідження,

проте подібна відмінність не мала статистичної вірогідності (ВР 1,12, 95% ДІ [0,35 – 3,64], p=0,84 та ВР 1,05, 95% ДІ [0,54 – 2,03], p=0,88).

Таблиця 4.7

Структура патології гестації у жінок із ПД на тлі ГЕ у I та II триместрах вагітності

Результати попередніх вагітностей	Підгрупа А (n= 40) абс.(%)	Підгрупа В (n= 30) абс.(%)	Відносний ризик (ВР)	Контрольна група,
Загрозливий викидень			ВР _{ав} 1,80, 95% ДІ [1,02– 3,17], p=0,04	-
Ранній токсикоз			ВР _{ав} 0,37, 95% ДІ [0,20– 0,71], p=0,003	-
Гестаційний пієлонефрит			ВР _{ав} 0,75, 95% ДІ [0,11– 5,02], p=0,30	-
Маловоддя			ВР _{ав} 1,12, 95% ДІ [0,35– 3,64], p=0,84	-
Багатоводдя			ВР _{ав} 1,05, 95% ДІ [0,54 – 2,03], p=0,88.	-
Прееклампсія			ВР _{ав} 1,95, 95% ДІ [1,12– 3,40], p=0,02	-
Патологія плацентації			ВР _{ав} 2,0, 95% ДІ [0,58– 6,91], p=0,27	-

Примітка - порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Навпаки, прееклампсія найчастіше була асоційована із ПД у вагітних підгрупи А (26 (50%)), тоді як у підгрупі В визначався слабкий асоціативний зв'язок із розвитком ПЕ (10 (33,3 %)) (ВР 1,95, 95% ДІ [1,12 – 3,40], p=0,02). Незважаючи на те, що випадків патологічної плацентації (за результатами УЗД) було вдвічі більше у жінок з ПД та ЗРП (підгрупа А) порівняно із підгрупою В, проте й зазначена відмінність не була достовірною (ВР 2,0, 95% ДІ [0,58 – 6,91], p=0,27).

Резюме.

Таким чином, ПД частіше розвивалася в жінок, які проводили за комп'ютером більше 6-ти годин на добу ($p=0,04$), мали низький соціально-економічний статус ($p=0,0002$), вели малорухливий образ життя ($p=0,04$), після перенесених захворювань серцево-судинної системи ($p=0,05$), варикозної хвороби ($p=0,02$), захворювань гастро-інтестинальної системи, а саме: дискінезії жовчовивідних шляхів ($p=0,03$), попередніх передчасних пологів ($p=0,04$), наявність в анамнезі артіфіціальних абортів ($p=0,002$).

Імовірність ускладнення вагітності ПД підвищується при тютюнопалінні ($p=0,0001$) та вживанні слабоалкогольних напоїв ($p=0,0011$), мимовільних викиднях ($p=0,03$) та загрозових викиднях ($p=0,008$), порушенні біоценозу піхви ($p=0,03$).

Важливе місце у розвитку ПД також посідав спадковий сімейний анамнез, а саме: випадки у близьких родичів вагітної артеріальної гіпертензії ($p=0,02$), тромботичні ускладнення ($p=0,02$), наявність ендокринної ($p=0,02$) та перинатальної патології ($p=0,0025$), порушення оваріо-менструального циклу ($p=0,04$).

Клінічними предикторами розвитку ПД з синдромом затримки росту плода, за результатами нашого проспективного дослідження, були наявність загрозового викидня з явищами децидуальної васкулопатії ($p=0,04$). Предиктором розвитку ПД без ЗРП був ранній токсикоз ($p=0,003$). Слід відзначити, що прееклампсія найчастіше асоціювалася із ПД у пацієнток підгрупи А ($p=0,02$).

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені в наукових статтях у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України та тезах:

1. Борзенко ІБ, Коньков ДГ, Лазуренко ВВ, Білий ЄЄ. Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції. East

Е
и
г
о

журнал входить до міжнародної науко-метричної бази Google Scholar,

2. Борзенко ІБ. Clinical characteristics and anamnesis of pregnant women with placental dysfunction. В: Fourth International Conference of European Academy of Science; 2019 Jan. 20-30; Bonn, Germany; 2019, p. 47.
3. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА. Деякі аспекти прогнозування плацентарної дисфункції. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення»; 2019 Серп. 23-24; Львів; 2019, с. 9-11.
4. Борзенко ІБ, Лазуренко В.В., Овчаренко О.Б. Ендотеліопатія як фактор виникнення плацентарної дисфункції. В: Topical issues of the development of modern science; 2019 Sept. 18-20; Sofia, Bulgaria; 2019, с. 199-203.

РОЛЬ ГЕСТАЦІЙНОЇ ЕНДОТЕЛІОПАТІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ

. Дослідження ендотелій-залежної вазорегуляції у вагітних із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода

Метою наступного етапу нашого проспективного дослідження стала динамічна оцінка ендотелій-залежної регуляції судинного тону у пацієнток, у яких була діагностована плацентарна дисфункція. Особливості регуляторної функції ендотелію ми виявляли шляхом дослідження ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією плечової (АП) та задньої великогомілкової (АВГ) артерій у пацієнток із ПД.

Ініціальне обстеження ЕЗВД провели в 100 жінок у терміні вагітності 26-без ЗРП; 30 вагітних з фізіологічним перебігом гестації. Наступне дослідження ЕЗВД у пацієнток нашого проспективного дослідження ми проводили у терміні вагітності 35-36 тижнів.

При аналізі результатів дослідження вазо-регуляторної функції було визначено, що в терміні вагітності 26-27 тижнів у жінок із фізіологічним перебігом гестації показники ЕЗВД у вертикальному положенні становили $16,1 \pm 0,9\%$ та $14,5 \pm 1,3\%$ відповідно по плечовій та задній великій гомілковій артеріях (рис. 5.1). Тоді як у горизонтальному положенні результати ЕЗВД становили $18,7 \pm 1,1\%$ та $16,2 \pm 1,3\%$ для АП та АВГ відповідно.

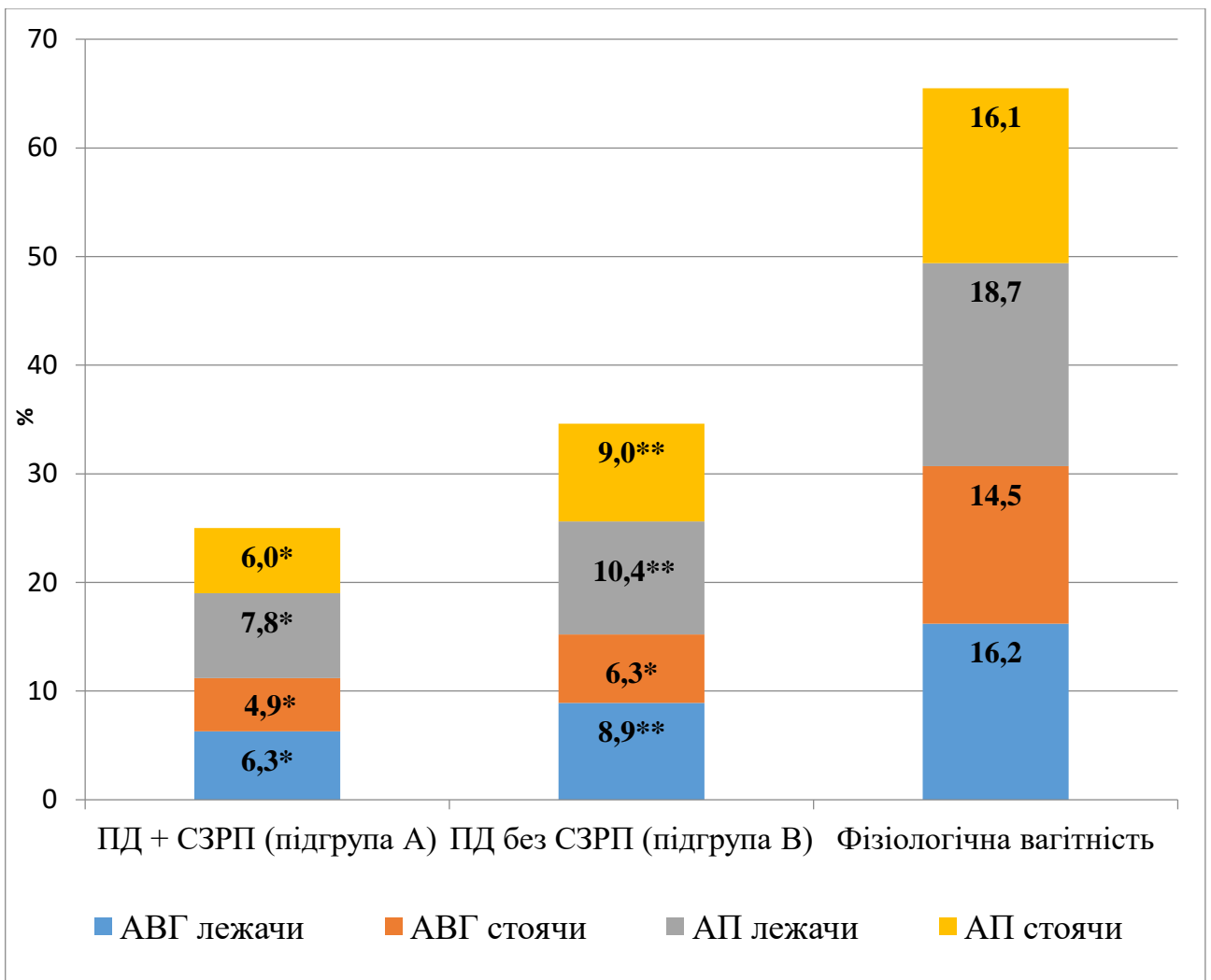


Рис. 5.1. Характеристика ендотелій-залежної вазодилатації у пацієток із ПД

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;

** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо пацієток з ПД без ЗРП.

У ході нашого проспективного дослідження позозалежної динаміки регуляції судинного тону у пацієток із плацентарною дисфункцією, не складненою ЗРП, було діагностовано, що у вищезазначеному терміні вагітності результати ЕЗВД за АП та АВГ у положенні «лежачи» становили $10,4 \pm 0,85\%$ та $8,9 \pm 0,8\%$ відповідно. Наведений результат за всіма компонентами мав статистично-вірогідну відмінність ($p < 0,05$), порівняно із вагітними без

гестаційних ускладнень. Також хотілося б зазначити, що у вертикальному положенні показники ЕЗВД (АП – $9,0 \pm 0,9$ %, так й по АВГ – $6,3 \pm 0,55$ %) у пацієток із другої підгрупи зберігалися статистична відмінність ($p < 0,05$) щодо аналогічних показників при фізіологічній вагітності .

Серед пацієток із ПД, що була ускладнена ЗРП, показники ЕЗВД за АП та АВГ були достовірно знижені ($p < 0,05$) не лише порівняно із показниками при фізіологічній вагітності, але й із результатами у пацієток без маніфестованої плацентарної дисфункції (рис. 5.1). Дійсно, у горизонтальному положенні, результати ендотелій-залежної регуляції судинного тонузу за АП становили у середньому $7,8 \pm 0,8$ %, за АВГ – $6,3 \pm 0,8$ %. Тоді як при переході у вертикальне положення зазначені результати знижувались до $6,0 \pm 0,7$ % ($p_v < 0,05$) та $4,9 \pm 0,5$ %, що мало достовірну різницю лише порівняно із тотожними показниками жінок із фізіологічною вагітністю ($p < 0,05$). До того ж, хотілося б зазначити, що на час проведення дослідження жодна з вагітних пацієток не отримувала як терапію препаратів, які навіть гіпотетично могли б вплинути на судинний тонус.

Під час проведення дослідження ЕЗВД у 35-36 тижнів було виявлено, що при фізіологічній вагітності показники АП та АВГ були меншими відносно результатів, які ми отримали у II триместрі (рис. 5.2). При положенні вагітної «лежачи», результати за АП становили $14,7 \pm 1,0$ %, а за АВГ – $13,0 \pm 1,2$ % відповідно.

При переході у вертикальне положення відзначались тотожні зміни порівняно до II триместру вагітності, а саме – деяке відносне зниження показників ЕЗВД за АП до $11,7 \pm 0,9$ % та за АВГ до $11,0 \pm 1,1$ %.

При попередньо діагностованій плацентарній дисфункції показники ЕЗВД у горизонтальному положенні вагітної пацієтки, як і наприкінці II триместру мали статистично вірогідну відмінність від аналогічних показників жінок із фізіологічним перебігом вагітності й становили за АП $9,2 \pm 1,2$ % та за АВГ – $7,3 \pm 0,9$ % відповідно ($p < 0,05$).

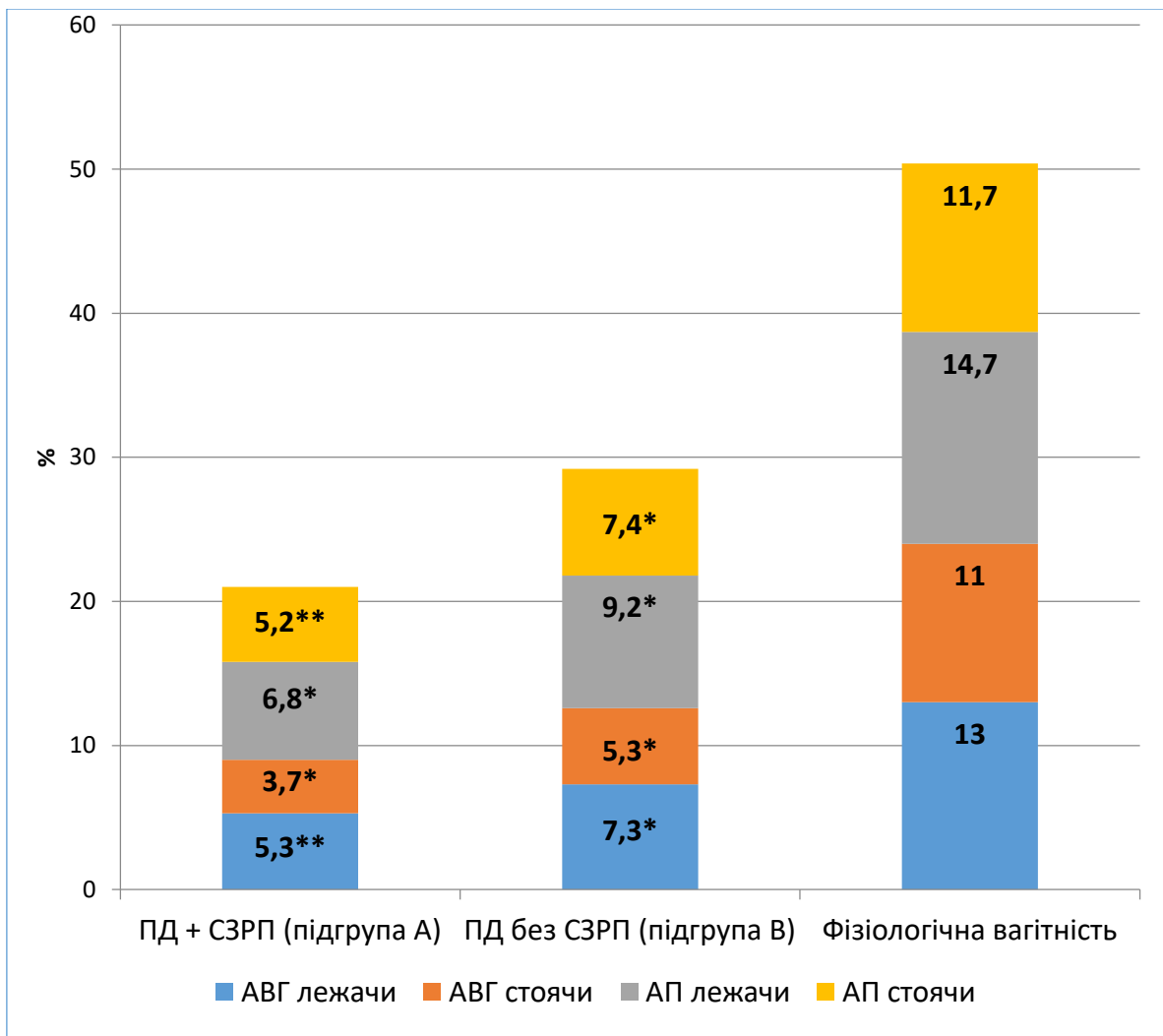


Рис. 5.2. Характеристика ендотелій-залежної вазодилатації у пацієток із ПД. Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності; ** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо пацієток з ПД без ЗРП.

У вертикальному положенні вагітної показники ЕЗВД становили $7,4 \pm 0,7\%$ та $5,3 \pm 0,8\%$ за АП та за АВГ відповідно ($p < 0,05$).

Достатньо цікаві дані були отримали й при подальшому аналізі результатів дослідження ЕЗВД у вагітних з маніфестованою формою плацентарної дисфункції (ЗРП). Було діагностовано, що порівнювані показники АП стоячи ($5,2 \pm 0,6\%$) та АВГ у горизонтальному положенні ($5,3 \pm 0,65\%$) мали статистичну достовірність не лише відносно показників жінок із фізіологічним перебігом

вагітності, але й по відношенню до результатів пацієток з другої клінічної підгрупи ($p < 0,05$). Наприкінці III триместру вагітності результати ЕЗВД свідчили про суттєве зниження ендотелій-залежної дилатації артерій як за АП у горизонтальному положенні – $6,8 \pm 0,7\%$, так й за АВГ – $3,7 \pm 0,4\%$ у вертикальному положенні жінки, проте лише порівняно з аналогічними результатами жінок із фізіологічним перебігом гестації ($p < 0,05$).

Таким чином, у результаті проведеного дослідження виявлено зміни ендотелій-залежної релаксації плечової та задньої великої гомілкової артерій на оклюзійну пробу (ЕЗВД) з урахуванням положення вагітної («лежачи-стоячи») свідчили про адаптацію гемодинамічного забезпечення вагітності при фізіологічному перебігу гестаційного процесу. Показники ЕЗВД при клінічно-неманіфестованій формі плацентарної дисфункції у вагітних свідчили про певні пристосувально-компенсаторні зміни ендотелій-залежної складової регуляції судинного тонусу. Тоді як у вагітних із маніфестованим перебігом ПД, а саме ЗРП, визначались критичні порушення вазорегулюючої функції ендотелію наприкінці II та протягом III триместрів. Оцінка функціонального стану ендотелію за допомогою ЕЗВД є оптимальним неінвазивним методом визначення характеру функціональності ендотелію у вагітних жінок. Також згадане дослідження можливо використовувати як ранній тест для своєчасної профілактичної корекції порушень механізмів гестаційно-залежної регуляції судинного тонусу.

5.2. Характеристика маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних із плацентарною дисфункцією

Ураховуючи переважання ендотеліального складника у розвитку плацентарної дисфункції, ми вирішили вивчити роль СЕФР та ТС у розвитку ЗРП на тлі гестаційної ендотеліопатії.

Із загальної кількості обстежених жінок було досліджено 60 вагітних у терміні 25-28 тижнів. Клінічна підгрупа А була представлена 20 вагітними із ПД, що ускладнилась ЗРП. У підгрупу Б до дослідження маркерів ангиогенезу були зараховані також 20 пацієток із ПД із відсутньою ЗРП. У 20 вагітних з фізіологічним перебігом гестації також був проведений забір крові на дослідження факторів ангиогенезу ендотеліального походження.

Відповідно до результатів нашого проспективного дослідження різниця сироваткового рівня СЕФР між жінками із фізіологічним перебігом вагітності та клінічної підгрупи В $3,10 \pm 0,43$ пг/мл та $4,73 \pm 0,64$ пг/мл відповідно не мала статистично-вірогідної відмінності ($p > 0,05$). Проте у вагітних пацієток із ПД та ЗРП у зазначений дослідженням термін вагітності, показник СЕФР у сироватці крові сягав $6,57 \pm 0,32$ пг/мл (рис. 5.3).

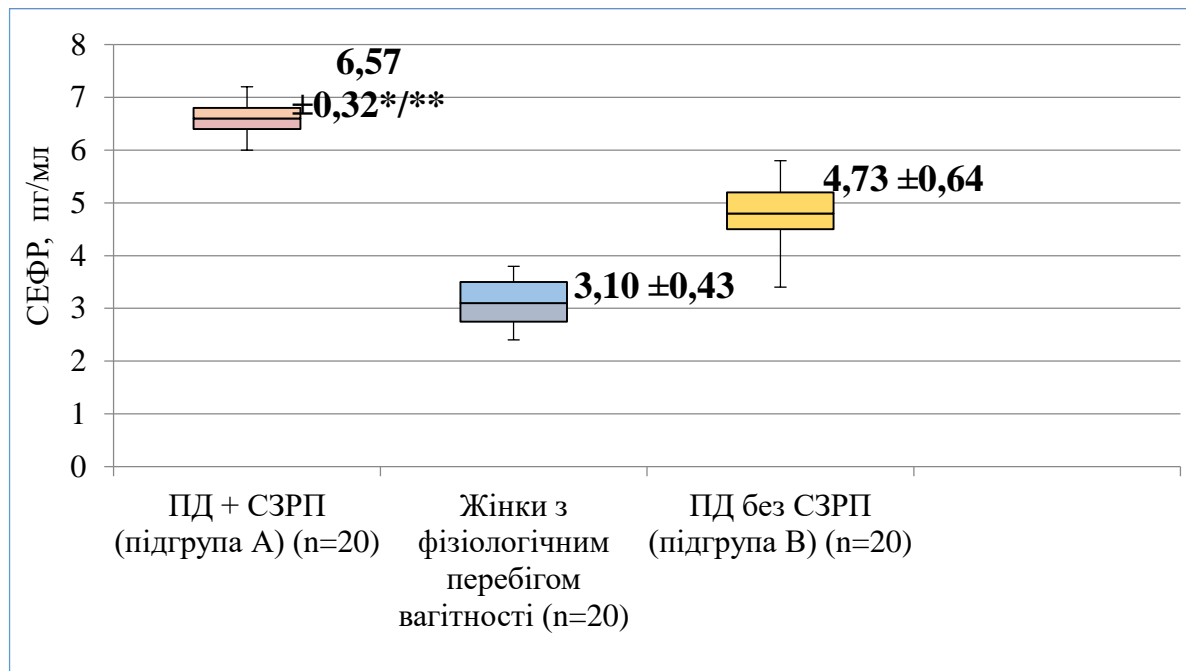


Рис. 5.3. Результати дослідження рівня СЕФР у сироватці крові у вагітних із плацентарною дисфункцією, n= 60

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;
 ** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо вагітних жінок з клінічної підгрупи В.

Вищенаведений результат СЕФР мав статистично-вірогідну відмінність не лише порівняно з аналогічними показниками в жінок з фізіологічним перебігом вагітності, але й з вагітними пацієнтками, у яких була діагностована неускладнена плацентарна дисфункція ($p < 0,05$).

Наведені результати дали підстави припустити, що підвищення вмісту СЕФР у сироватці крові вагітних із плацентарною дисфункцією, цілком вірогідно, може бути пов'язано з тим, що СЕФР є потенційним мітогеном для ендотеліоцитів, має сильний вплив на проникність судин усередині плацентарного ложа, є потужним ангіогенним білком, бере участь у процесах неоваскуляризації при гіпоксії, що пояснює певні ланки механізмів формування

а
к Тромбоспондин – один з головних інгібіторів ангіогенезу, що впливає на удгезію та проліферацію ендотеліальних клітин. Тромбоспондин є одним з антагоністів оксиду азоту у впливі його на структуру судинної стінки й її тромбогенну активність [14.29].

р Наприкінці другого триместру вагітності в жінок з ПД без ознак клінічної маніфестації акушерської патології (ЗРП) спостерігалось недостовірне вростання ТС до $2,16 \pm 0,34$ пг/мл відносно жінок з фізіологічною вагітністю

к
о Найвища концентрація ТС у сироватці крові була діагностована нами у вагітних жінок, які мали ПД поєднану з ЗРП – $3,44 \pm 0,40$ пг/мл. Отриманий результат мав виразну статистичну перевагу ($p < 0,05$) порівняно з результатами дослідження тромбоспондину, як у пацієток з неманіфестованою плацентарною дисфункцією (підгрупа В), так і у жінок, у яких вагітність мала перебіг без будь-яких ускладнень (рис. 5.4).

о Збільшення сироваткової концентрації тромбоспондину при ПД пов'язане з тим, що його експресія асоційована переважно з місцями активного відновлення пошкоджених тканин через гестаційну ендотеліопатію.

Г

і

ї

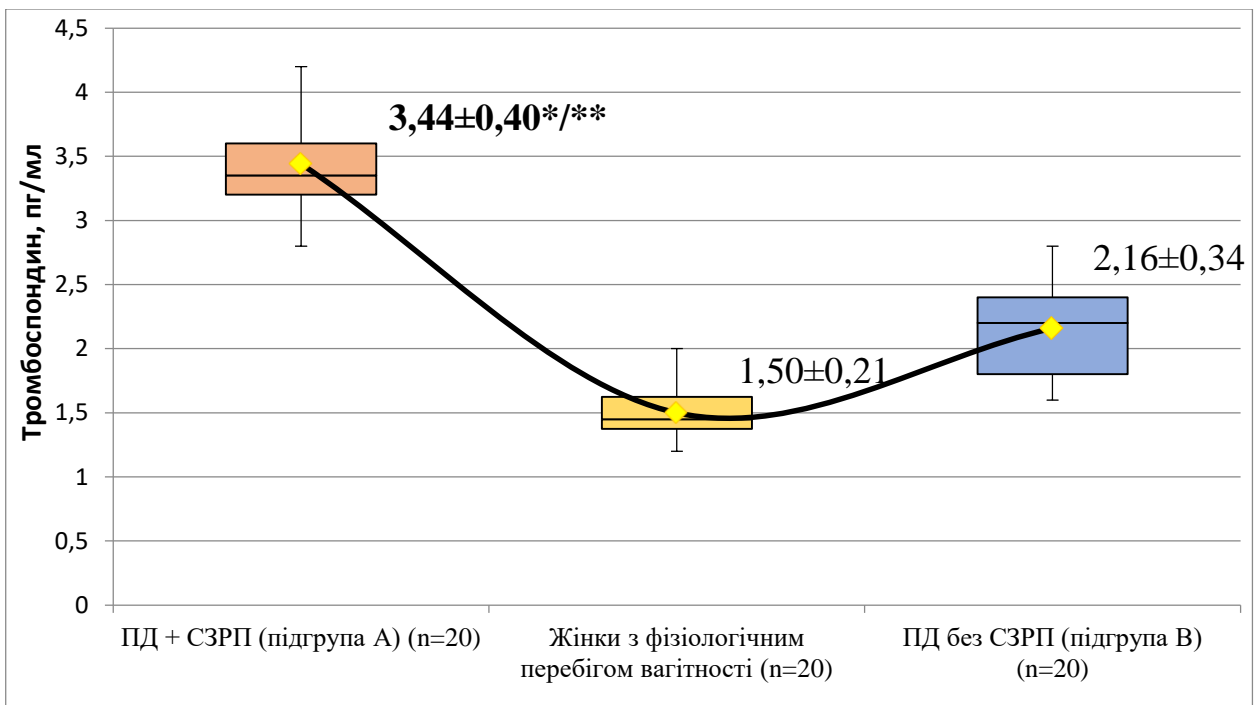


Рис. 5.4. Результати дослідження концентрації тромбоспондину у сироватці крові у вагітних з плацентарною дисфункцією, n= 60

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;
 ** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо вагітних жінок з клінічної підгрупи В.

Результат дослідження факторів ангиогенезу ендотеліального походження у жінок із плацентарною дисфункцією може бути свідченням порушення оптимального кровоплину у системі матка-плацента-плід та може викликати розлади системного кровообіг у матері, що визнається як визначний фактор стосовно подальшої клінічної маніфестації плацентарної дисфункції.

Регуляцію як системної, так і органної мікрогемодинаміки забезпечують молекули клітинної адгезії (МКА). Дослідження *in vitro* показали, що експресія цих молекул на поверхні ендотеліальних клітин жорстко регулюється і ця регуляція може мати вирішальну роль у патогенезі багатьох перинатальних ускладнень (пreeклампсія, передчасні пологи, загибель плода). Порушення динаміки продукції розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 (sCMCA-1) та тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1

sSTEMKA-1) може бути свідченням судинної дезадаптації та важливим діагностичним маркером гестаційної ендотеліопатії [148,193].

Згідно з результатами проведеного нами проспективного клінічного дослідження, при плацентарній дисфункції на фоні ендотеліопатії відзначалось зростання сироваткових показників sCMKA-1 у вагітних пацієнток наприкінці другого триместру (25-28 тижнів) порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу - $790,50 \pm 74,80$ нг/мл (рис. 5.5).

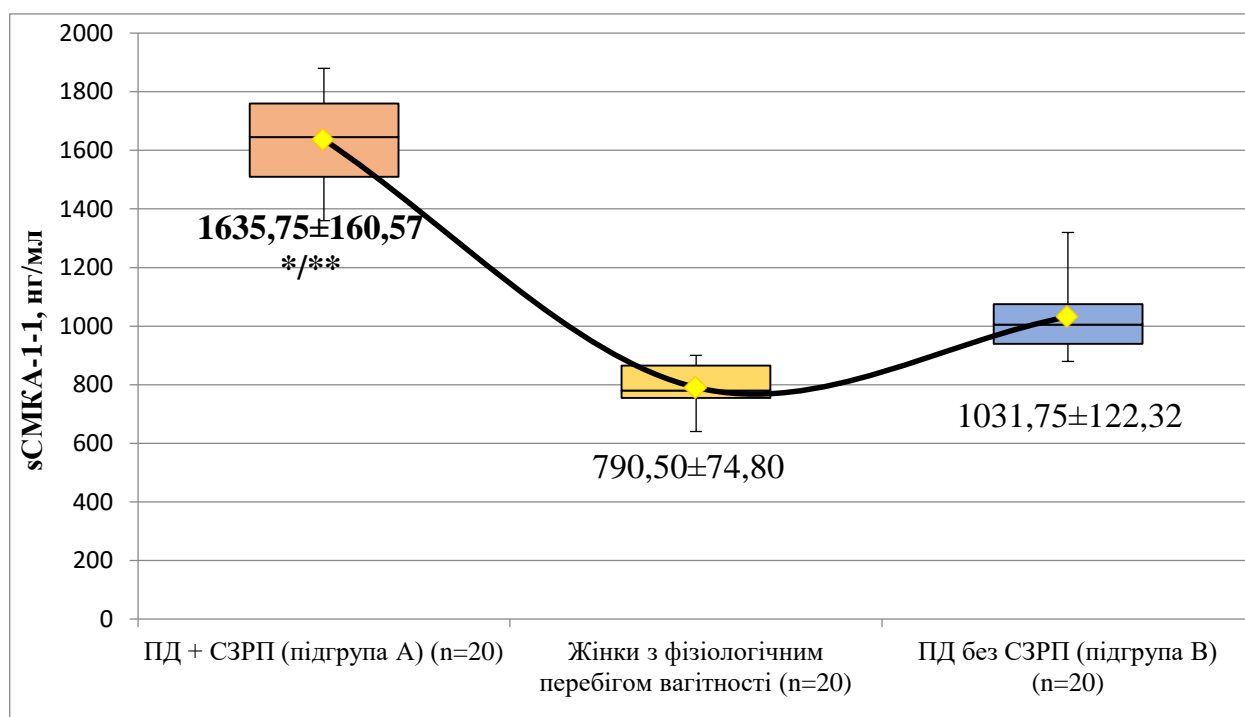


Рис. 5.5. Показники sCMKA-1 у сироватці крові у пацієнток із плацентарною

д

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;

с ** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо вагітних жінок з клінічної підгрупи В.

ф

у Також хотілося б зазначити, що концентрації sCMKA-1 у сироватці крові

н жінок з ПД, що була ускладнена ретардацією плода ($1635,75 \pm 160,57$ нг/мл) мала

к

ц статистично достовірне переважання ($p < 0,05$) не тільки над результатом

р визначеної МКА у вагітних з фізіологічним перебігом гестації, але й порівняно з

ю пацієнтками підгрупи В (неманіфестована плацентарна дисфункція). Водночас

не відзначалася статистична відмінність ($p > 0,05$) між сироватковою концентрацією sСМКА-1 в жінок контрольної групи та пацієток з неускладненою ПД ($1031,75 \pm 122,32$ нг/мл).

Аналіз результатів вмісту sТЕМКА-1 у сироватці крові вагітних жінок з ГЕ показав, що у згаданих зразках відзначалося зниження концентрації розчинної форми вищезазначеної МКА відносно зразків, що були отримані від практично-здорових вагітних респонденток (рис. 5.6).

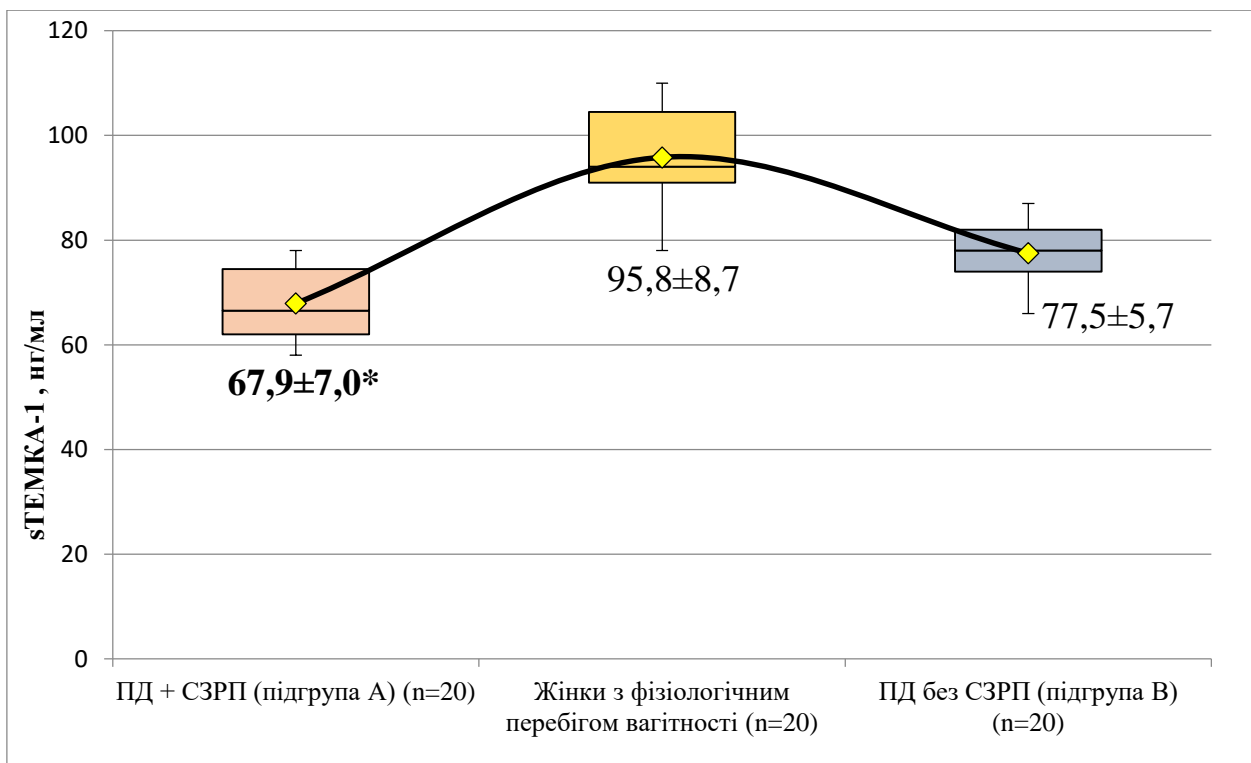


Рис. 5.6. Показники sТЕМКА-1 у сироватці крові пацієток із плацентарною дисфункцією, n= 60

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Нами не було відзначено статистично-вірогідної різниці ($p > 0,05$) між сироватковими показниками sТЕМКА-1 у жінок, які мали ускладнену плацентарну дисфункцію (ЗРП) – $67,9 \pm 7,0$ нг/мл та тими, у кого була діагностована неманіфестована ПД – $77,5 \pm 5,7$ нг/мл.

Ми також не відмітили достовірної відмінності ($p > 0,05$) між

аналогічними результатами дослідження sTEMKA-1 у жінок із фізіологічним перебігом гестації – $95,8 \pm 8,7$ нг/мл та пацієток з підгрупи В. Проте ми віднайшли вірогідну різницю між сироватковою концентрацією sTEMKA-1 у респонденток з фізіологічною вагітністю та пацієтками із маніфестацією

л Результати цього етапу нашого проспективного дослідження, що були отримані нами, свідчили про те, що показники розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 та тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1 при фізіологічній вагітності знаходились у межах статичної похибки ($p > 0,05$) порівняно з аналогічним результатом МКА, що досліджувались у вагітних пацієток із неманіфестованою формою плацентарної дисфункції. При тому, що відзначалась достовірна відмінність між сироватковою концентрацією pCMKA-1 та sTEMKA-1 в жінок із фізіологічним перебігом вагітності та пацієток із затримкою росту плода на тлі гестаційної ендотеліопатії ($p < 0,05$).

о Перебіг вагітності та її завершення залежать від умов, у яких відбувалися імплантація та подальше формування плаценти. Імунно-ендокринний метаболізм й ангіогенез безпосередньо впливають на оптимальність материнсько-плацентарно-плодового гемодинамічного забезпечення, у результаті чого за фізіологічних умов внутрішньо-судинний кровоплин, особливо у плаценті, зберігається за рахунок підвищеної коагуляційної ефективності у периваскулярних ділянках та високої фібринолітичної активності в просвіті ендометріальних судин. У створенні такої рівноваги бере участь увесь комплекс плазмових факторів: активаторів й інгібіторів коагуляції та фібринолізу, тоді як при ендотеліальній дисфункції зазначений баланс суттєво порушується, що може спричинити негативні наслідки насамперед з боку плода

ї Саме тому на наступному етапі проспективного клінічного дослідження ми звернули увагу на діагностичні маркери ендотеліопатії, за допомогою

показників яких можливо виявити порушення тромбогенності судинної стінки (тромбомодулін (ТМ), тканинний активатор плазміногену (ТПА)) та інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1).

При дослідженні вмісту у сироватці крові рецептора тромбіну, що експресується на мембранах ендотеліальних клітин – тромбомодуліну, нами було виявлено, що за наявності плацентарної дисфункції відзначалося суттєве зростання вказаного маркера тромбогенності судинної стінки відносно результатів ($4,35 \pm 0,53$ нг/мл) у практично-здорових вагітних жінок (рис. 5.7).

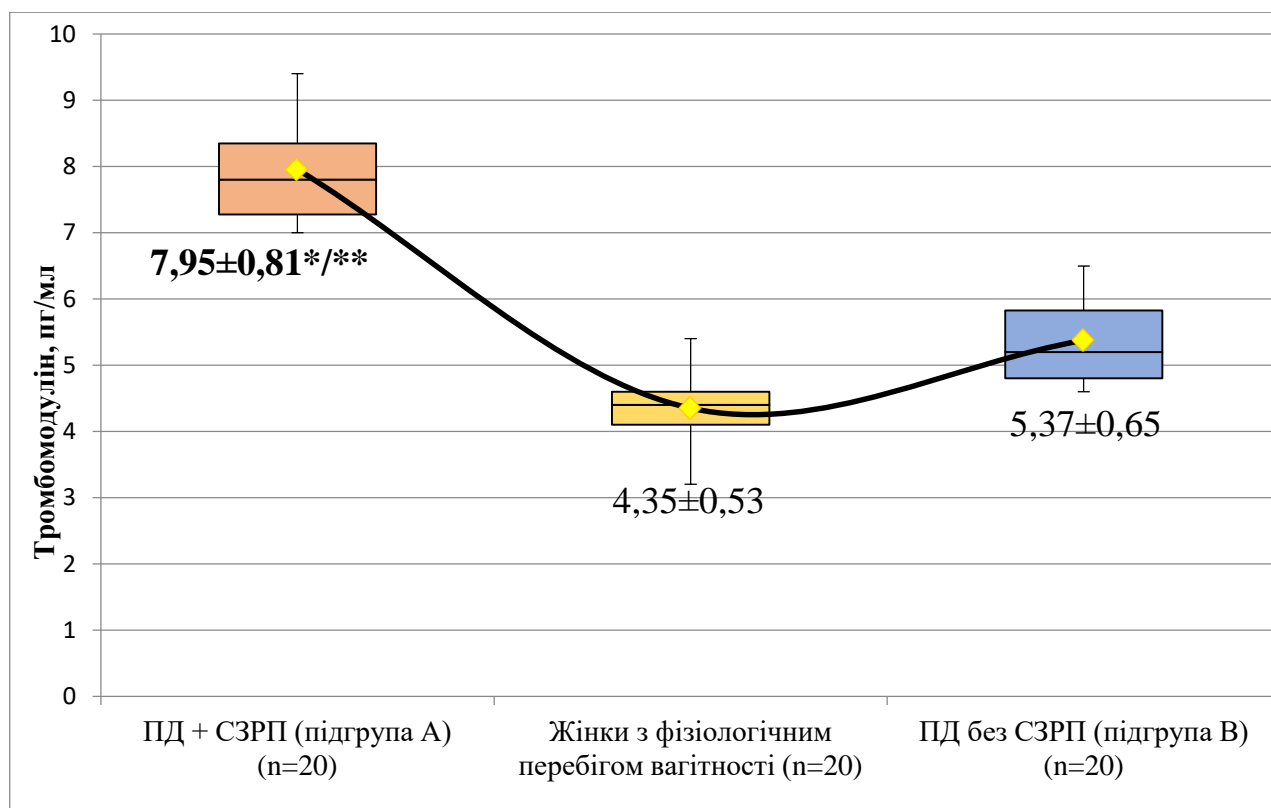


Рис. 5.7. Сироватковий рівень тромбомодуліну у пацієток із плацентарною дисфункцією, n= 60

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності;

** - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо вагітних жінок з клінічної підгрупи В.

До того ж, статистично-вірогідна відмінність ($p < 0,05$) була відзначена у пацієток, у котрих діагностовано затримку внутрішньоутробного росту плода – нг/мл, не тільки щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності, але й

відносно вагітних пацієнок, які не мали будь-якої клінічної маніфестації плацентарної дисфункції – $5,37 \pm 0,65$ нг/мл тощо.

Цікавим є той факт, що при дослідженні сироваткових показників тканинного активатора плазміногену у пацієнок з діагностованою ПД ми отримали майже тотожні результати (рис. 5.8).

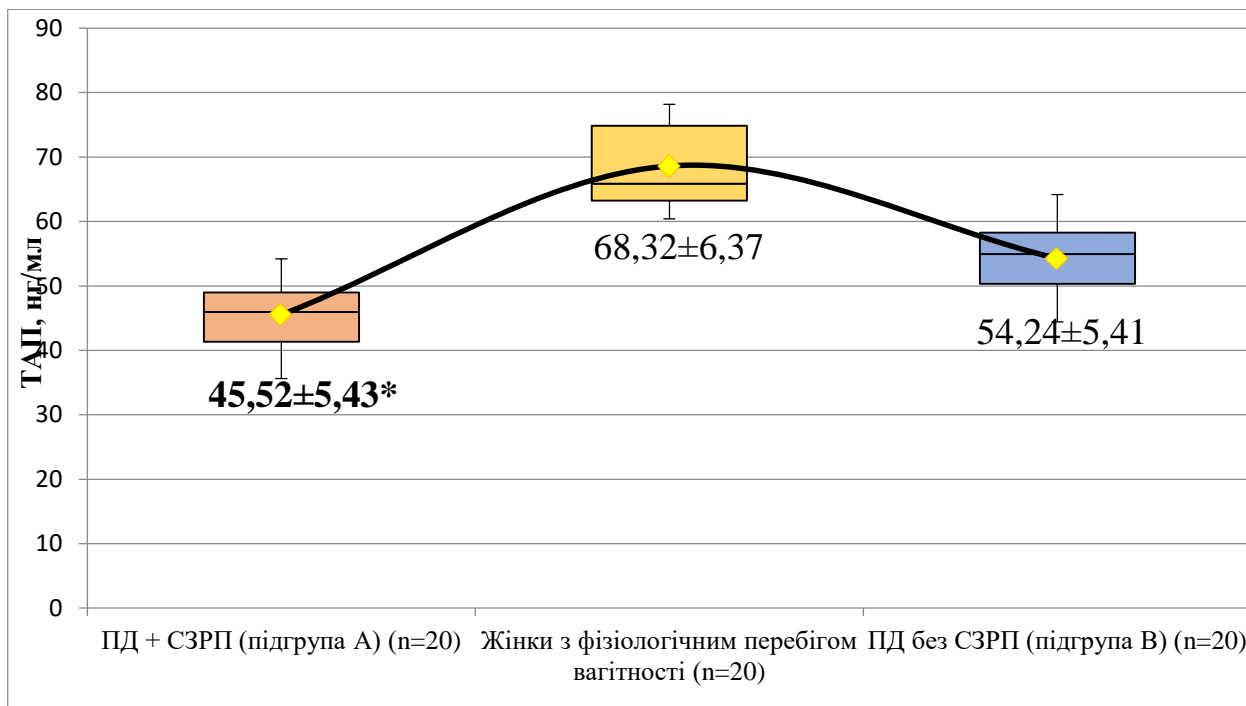


Рис. 5.8. Показник тканинного активатора плазміногену у сироватці крові пацієнок із плацентарною недостатністю, n= 60

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Як і у випадку дослідження ТМ, концентрація іншого маркера порушення функції атромбогенності судинної стінки мала достовірну різницю ($p < 0,05$) між результатом ТАП у вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації - $68,32 \pm 6,37$ нг/мл та пацієнок із наявною ПД, що була ускладнена затримкою внутрішньоутробного росту плода - $45,52 \pm 5,43$ нг/мл, відповідно.

Тоді як різниця між результатами тканинного активатора плазміногену у жінок зі звичайним перебігом вагітності та пацієнок з неманіфестованою

плацентарною дисфункцією - $54,24 \pm 5,41$ нг/мл, не мала статистично вірогідної відмінності ($p > 0,05$).

Сироватковий рівень протеїну ІАП-1, маркера порушення тромbogenних властивостей судинної стінки, у вагітних жінок із неускладненим перебігом плацентарної недостатності - $66,36 \pm 5,67$ нг/мл, не мав достовірної відмінності ($p > 0,05$) порівняно з аналогічним показником при фізіологічній вагітності - плазміногену-1 у пацієток із ЗРП перевищувала таку в жінок із нормальним перебігом гестації у 1,26 раза та сягала $78,31 \pm 6,74$ нг/мл, проте статистичної достовірності подібний результат не мав ($p > 0,05$).

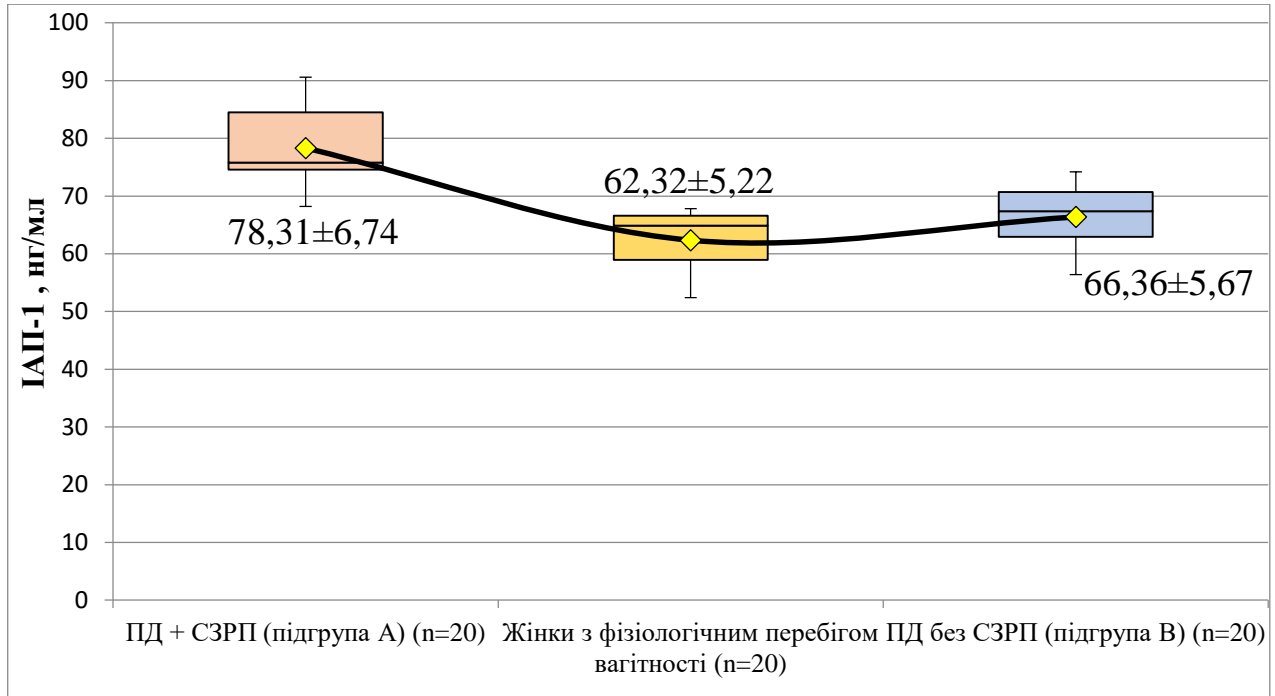


Рис. 5.9. Сироваткова концентрація інгібітора активатора плазміногену-1 у пацієток із ПД, n= 60

Результати проведеного етапу проспективного дослідження показали, що пацієтки із плацентарною дисфункцією мали значно знижені концентрації ендотелій-залежних маркерів атромbogenності судинної стінки порівняно з вагітними жінками, які мали фізіологічний перебіг гестації. Фізіологічні ефекти ТМ та ТАП полягають у тому, що вони беруть участь не тільки в гемостазі, а й в

диференціації кровоносних судин плаценти та є важливим фактором для підтримки плацентарного гемостазу [131,212].

Показники ендотеліотропного маркера тробогенності судинної стінки, ІАП, хоча й були підвищені у сироватці крові пацієток із плацентарною дисфункцією порівняно із практично здоровими вагітними жінками, проте зазначені зміни свідчили про незбалансований синтез названої субстанції та можливе предикторне значення як додатковий фактор ризику виникнення перинатальної патології.

Характеристика анти- та прокогулянтної систем у пацієток із плацентарною дисфункцією

Як було наведено у попередніх дослідженнях, нами було виявлено певні порушення атромбогенності та тромбогенності судинної стінки ендотеліального генезу у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією. Саме тому наступним завданням нашого проспективного дослідження було виявлення коагулопатичних змін в обстеженій вагітних.

Для оцінювання стану плазмового ланки гемостазу визначалися активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ), рівень фібриногену, ознаки тромбінемії – розчинні комплекси фібрин-мономерів (РФМК), оцінка рівня фізіологічних антикоагулянтів – антитромбін III.

При проведенні проспективного дослідження системи гемостазу у терміні вагітності 25-28 тижнів було визначено, що у вагітних з плацентарною дисфункцією кількість тромбоцитів, хоча й знаходилась у межах фізіологічних

Однак зниження аналізованого показника відносно аналогічного результату у вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації (245,3±12,7 пацієтки з ПД та ЗРП) - 213,5±16,1 *10⁹/л та підгрупі В (вагітні пацієтки з

а
т
и

ПД та ЗРП) - $221,1 \pm 14,1 \cdot 10^9/\text{л}$, клінічної групи проспективного дослідження не мало статистично-достовірної відмінності ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика показників гемостазиограми у вагітних з ПД при гестаційній ендотеліопатії та з фізіологічній вагітності, (n=100) (M±δ)

Показники гемостазиограми	Вагітні з ПД та ЗРП (n= 40)	Вагітні з ПД без ЗРП (n= 30)	Жінки із фізіологічною вагітністю (n= 30)
Тромбоцити* $10^9/\text{л}$			
Фібриноген, мг/л			
ПІ, %			
РКФМ, мг/%			
АЧТЧ, с			
Антитромбін III, %			

Примітки: * - відмінності статистично не достовірні ($p > 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Щодо коагуляційної ланки гемостазу, то статистично достовірне підвищення рівня фібриногену у жінок із фізіологічним перебігом вагітності ($3279,3 \pm 399,4$ мг/л), у вагітних з клінічно-маніфестованою гестаційною ендотеліопатією у вигляді затримки росту плода - $4242,4 \pm 405,4$ мг/л, не відзначалось ($p > 0,05$).

Так само не було статистично вірогідної відмінності ($p > 0,05$) й порівняно із результатами у вагітних жінок з клінічної підгрупи В ($3441,0 \pm 505,1$ мг/л). Подібна тенденція щодо достовірної різниці у пацієток з ускладненою ($94,5 \pm 4,7\%$) та неманіфестованою ($87,8 \pm 5,4\%$) плацентарною дисфункцією проти вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу – $87,1 \pm 6,4\%$, спостерігалась і стосовно показників протромбінового індексу, який відповідав за зовнішній шлях згортання ($p > 0,05$).

Активацію внутрішнього шляху згортання можливо було продіагностувати за рахунок зменшення величини АЧТЧ, достатньо чутливого тесту до дефіциту факторів згортання, характерною ознакою якого є незалежність від кількості

тромбоцитів. Сироваткові показники АЧТЧ у вагітних жінок, які брали участь у нашому клінічному дослідженні, також не мали достовірної різниці ($p>0,05$) між вагітними з плацентарною дисфункцією та жінками із фізіологічним перебігом вагітності. У пацієток із ПД, що ускладнилась ЗРП, та з не ускладненою ПД спостерігалось зниження АЧТЧ до $32,1\pm 3,2$ с та $35,1\pm 3,4$ с, відповідно, щодо аналогічних показників у практично-здорових вагітних жінок ($36,4\pm 3,4$ с), проте зазначені зміни, як зазначалося нами раніше, не мали статистичної вірогідності ($p>0,05$).

При оцінюванні результату маркера активації внутрішньо-судинного згортання крові (РКФМ) ми також не знайшли достовірної різниці між показниками згаданої субстанції між вагітними пацієнтками із проблемною патологією (плацентарна дисфункція) та жінками із фізіологічним перебігом вагітності ($p>0,05$). Зокрема, у респонденток з підгрупи А показник РКФМ був підвищений до $19,6\pm 1,6$ мг/%, у підгрупі В – до $17,4\pm 1,2$ мг/%, у той час як у терміні гестації 25-28 тижнів, на момент проведення проспективного дослідження, у вагітних жінок із фізіологічною вагітністю результат РКФМ у середньому становив - $16,8\pm 0,8$ мг/%.

Антикоагулянту активність плазми крові у пацієток із плацентарною дисфункцією оцінювали за результатом дослідження антитромбіну III. Ми встановили, що у жінок з фізіологічною вагітністю, показник антитромбіну III, у середньому, становив $95,0\pm 9,4$ %. Хотілося б відмітити, що у вагітних жінок із плацентарною недостатністю на тлі ендотеліальної дисфункції відзначався певний тренд на зниження антитромбіну III. Так у вагітних із неманіфестованою плацентарною дисфункцією діагностувалось незначне зниження антитромбіну III до $86,7\pm 11,9$ %. Тоді як у пацієток із затримкою внутрішньоутробного росту плода спостерігалось більш виразне зниження маркера антикоагулянтної активності плазми, до $81,3\pm 9,0$ %. Проте, вказане зниження показника

антикоагуляційної ланки гемостазу, у жінок із плацентарною дисфункцією не були достовірними ($p > 0,05$).

Таким чином, наприкінці II-го триместру вагітності у пацієток із плацентарною дисфункцією не визначалися статистично-значущі зміни параметрів гемостазу порівняно з аналогічними показниками при фізіологічній вагітності. Відсутність достовірних ознак гіперкоагуляції при плацентарній дисфункції поряд зі зниженням атромбогенного потенціалу стінки судини можуть бути лише наслідком неоптимальності гестаційної перебудови судин в ендометріальному та міометральному сегментах та не потребують додаткового призначення медикаментозних препаратів із антикоагулянтною активністю.

Верифікація гестаційної ендотеліопатії у вагітних із плацентарною дисфункцією

Для вирішення завдання щодо верифікації гестаційної ендотеліопатії та визначення прогностичних факторів ПД та ЗРП з обстежених жінок була сформована група дослідження, яка складалася із 60 вагітних.

На роль діагностичних маркерів гестаційної ендотеліопатії було вирішено вибрати показники мікроальбумінурії (МАУ) (діагностичні тест-смужки «МікроальбуФан», $< 5,0$ мг/ммоль – негативний результат), результат ендотелій-залежної вазодилатації по плечовій артерії (ЕЗВД) (< 10 % - негативний результат), концентрація судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР) у сироватці крові ($> 3,5$ пг/мл - негативний результат), сироваткові показники тромбомодуліну (ТМ) ($> 3,5$ нг/мл - негативний результат) та тромбоспондину (ТС) (> 2 пг/мл - негативний результат).

Маркер ГЕ, а саме результат мікроальбумінурії відрізнявся надзвичайно високою чутливістю (97,5% при 95% ДІ, 86,84% - 99,94%) та специфічністю в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

**Чутливість та специфічність методів дослідження
маркерів ендотеліопатії**

Маркери ГЕ	Чутливість, %	Специфічність, %
МАУ (n=60)		
ЕЗВД (n=60)		
Тромбомодулін (n=60)		
СЕФР (n=60)		
Тромбоспондин (n=60)		

Чутливість тесту із використанням ЕЗВД становила 90,0% (95% ДІ, 76,34% - 97,21%), а специфічність 85,0% (95% ДІ, 62,11% - 96,79%), відповідно. Сироваткові показники СЕФР також характеризувалися достатньо високим результатом чутливості й специфічності, 90,0% (95% ДІ, 76,34% - 97,21%) та 80,0 % (95% ДІ, 56,34% - 94,27%) відповідно. Діагностична цінність тромбомодуліну та тромбоспондину була порівняно меншою чутливість 75,0% при 95% ДІ 58.80% - 87.31% та 80,0% при 95% ДІ 64,35% - 90,95% й специфічність 80,05% при 95% ДІ 50,90% - 91,34% та 85,0% при 95% ДІ 62,11%

Також для визначення найбільш якісного тесту на наявність гестаційної ендотеліопатії ми вираховували та проаналізували позитивні та негативні відношення ймовірності (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Визначення позитивних та негативних відношень імовірності при
діагностиці ендотеліопатії**

Маркери ГЕ	Позитивні відношення ймовірності	Негативні відношення ймовірності
МАУ (n=60)		
ЕЗВД (n=60)		
Тромбомодулін (n=60)		
СЕФР (n=60)		
Тромбоспондин (n=60)		

Одержані нами результати підтвердили діагностичну значущість маркерів гестаційної ендотеліопатії (чутливість та специфічність), позитивне відношення ймовірності для тестів МАУ становило 9,75 при 95% ДІ 2,62 – 36,34, за результатом ЕЗВД – 6,0 при 95% ДІ, 2,10 – 17,12, за сироватковим показником СЕФР – 4,5 при 95% ДІ, 1,86 – 10,88. При визначенні концентрації ТМ та ТС у сироватці крові позитивне відношення ймовірності було 3,0 при 95% ДІ, 1,38 – оцінки тестів, негативне відношення ймовірності для МАУ було 0,03 при 95% ДІ, 0,0 – 0,19; результатам ЕЗВД та СЕФР по 0,12 при 95% ДІ, 0,05 – 0,30; тромбомодуліну – 0,33 при 95% ДІ, 0,18 – 0,60; тромбоспондину – 0,24 при 95% ДІ, 0,12 – 0,45. У вагітних показники позитивної прогностичної цінності (ППЦ) за МАУ становили 95,12% при 95% ДІ, 83,95% - 98,64% та 94,74% негативної прогностичної цінності (ПНЦ) при 95% ДІ, 72,1% - 99,21% відповідно (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники позитивної та негативної прогностичної цінності методик діагностики ГЕ

Маркери ГЕ	Позитивна прогностична цінність, %	Негативна прогностична цінність, %
МАУ (n=60)		
ЕЗВД (n=60)		
Тромбомодулін (n=60)		
СЕФР (n=60)		
Тромбоспондин (n=60)		

Показники діагностичної цінності, ППЦ та ПНЦ для ЕЗВД були встановлені - 92,31 % при 95% ДІ, 80,79% - 97,16% та 80,95% при 95% ДІ, 62,23% - 91,64%, відповідно.

При розрахунку прогностичної цінності за СЕФР ми враховували, що ППЦ згаданої методики становила 90,0% при 95% ДІ, 78,83% - 95,61%, а негативна прогностична цінність становила 80,0% при 95% ДІ, 60.61% - 91.23%.

Показники діагностичної прогностичної цінності відносно сироваткових результатів ТМ та ТС становили за ППЦ - 85,7% при 95% ДІ, 73,34% - 92,90% та негативної прогностичної цінності для тромбрмодуліну та тромбоспондину як маркерів гестаційної ендотеліопатії становили відповідно – 60,0% при 95% ДІ, 45,31% - 73,08% та 68,0% при 95% ДІ 52,68% - 80,22%,

Таким чином, найбільш діагностично значущою для встановлення гестаційної ендотеліопатії була визнана методика використання напівкількісного методу визначення МАУ (більше ніж 5,0 мг/ммоль у разовій порції) у вагітних (чутливість методу 97,5%, специфічність 90,0% позитивне відношення імовірності 9,75, ППЦ 95,12% та ПНЦ 94,74). Дослідження інших маркерів ГЕ ендотеліального походження дозволять встановити виразність ендотеліальної дисфункції. Зміни ЕЗВД, СЕФР, ТМ та ТС доцільно оцінити у сукупності наявної гестаційної патології, що дасть змогу ранньої діагностики виснаження адаптаційної складової ендотеліального походження.

Аналіз показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у вагітних із плацентарною дисфункцією

Наступним етапом нашого проспективного дослідження стала оцінка ролі системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ) у сироватці крові в генезі плацентарної недостатності на фоні ендотеліальної дисфункції. Систему ПОЛ оцінювали за сироватковими показниками малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК). Оцінка АОЗ проводилася на основі аналізу активності антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази (СОД) у вагітних пацієнток із плацентарною дисфункцією у терміні гестації 26-28 тижнів.

У ході проведених біохімічних досліджень у пацієнток із плацентарною дисфункцією, що була ускладнена ЗРП, було визначено вірогідне ($p < 0,05$)

збільшення рівня малонового діальдегіду до $7,83 \pm 0,88$ мкмоль/л порівняно з таким у 30 вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації із неускладненою плацентарною дисфункцією був збільшеним до достовірності ($p > 0,05$).

Таблиця 5.5

Сироваткова концентрація маркерів ПОЛ-АОЗ у пацієток із плацентарною дисфункцією, n=100

Показники, що досліджувались	Вагітні з ПД та ЗРП (n= 40)	Вагітні з ПД без ЗРП (n= 30)	Жінки із фізіологічною в
МДА, мкмоль/л			
ДК, мкмоль/л			
Каталаза, у.о./л			
СОД у.о./л			

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Тотожними виглядали й результати відносно показників ДК, проте сироваткова концентрація досліджуваного маркеру активації системи ПОЛ у підгрупі жінок із ЗРП, була у середньому більше ніж у 1,8 раза вище ($p < 0,05$) за аналогічний показник у групі нашого проспективного дослідження, до якого були зараховані практично здорові вагітні жінки ($7,29 \pm 1,0$ мкмоль/л проти наявності неускладненої ПД на тлі ендотеліальної дисфункції не був статистично вірогідним ($p > 0,05$) відносно практично здорових вагітних жінок.

Для розкриття механізмів нормалізації процесів ліпопероксидації у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією стало доцільним дослідження активності антиоксидантних ферментів, зокрема каталази та супероксиддисмутази, оскільки вони є найважливішими компонентами АОЗ, а також можуть лімітувати розгортання ПОЛ.

Отримані нами результати, що свідчили про активність каталази, свідчили про достовірне ($p < 0,05$) зменшення її показників у пацієток із ПД та ЗРП до із нормальним перебігом вагітності ($0,28 \pm 0,05$.о./л). Однак показники активності СОД не мали достовірної відмінності ($p > 0,05$) в жінок із ПД без ЗРП відносно результатів, які були отримані у практично здорових вагітних жінок дисфункцією свідчили про суттєве зниження системи антиоксидантного захисту за рахунок токсичного впливу активних форм кисню. У жінок і ЗРП концентрація СОД у сироватці крові була знижена майже у 2,5 рази до ПД – $0,25 \pm 0,04$ у.о./л. не мали підтвердженої статистичної достовірності

Таким чином, отриманий результат дозволяє припустити, що у генезі плацентарної дисфункції за наявності ендотеліопатії істотне значення мають розлади мембранних реакцій ПОЛ на тлі функціональної недостатності антиоксидантної системи. Згідно з отриманими нами даними, затримка росту плода достовірно супроводжується змінами внутрішньоклітинного метаболізму, у тому числі утворенням та порушенням утилізації активних форм кисню.

Особливості плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з плацентарною дисфункцією

Надалі ми оцінювали показники плацентарно-плодової гемодинаміки залежно від умов дослідження (клінічно-маніфестована та донозологічна форми плацентарної дисфункції). Дослідження кровоплину у фетоплацентарному комплексі проводили двічі: у терміні вагітності 28-30 тижнів та 34-36 тижнів гестації. Для оцінювання плодово-плацентарного кровообігу проводили

доплерометрію артерії пуповини (АП) та для оцінювання плодового кровообігу визначали аналогічні показники у середній мозковій артерії плода (СМА). Аналіз проведеного доплерометричного дослідження, у 28-30 тижнів вагітності, дозволив виявити зниження фетоплацентарного кровоплину у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією на тлі ендотеліопатії (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Допплерометричні показники плодово-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ПД у 28-30 тижнів вагітності (n=60)

Показники фето-плацентарного кровоплину		Вагітні з ПД та ЗРП	Вагітні з ПД без ЗРП	Жінки із фізіологічною вагітністю (n= 20)
Артерія пуповини	ПІ			
	ІР			
	СДВ			
Середня мозкова артерія плода	ПІ			
	ІР			
	СДВ			

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

У вагітних пацієнток, які мали клінічну маніфестацію ПД у вигляді ЗРП, було виявлено достовірне підвищення ($p < 0,05$) показників відношення різниці максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровоплину до їх середньої величини в артерії пуповини (ПІ $1,36 \pm 0,11$) порівняно з вагітними жінками із фізіологічним перебігом гестації з контрольної групи (ПІ $1,02 \pm 0,11$). Тоді як різниці між результатом ПІ між вагітними жінками з донозологічною ПД та вагітністю у практично здорових жінок ми не знайшли ($p > 0,05$).

Також нами не було знайдено будь-якої статистичної відмінності за результатом індексу резистентності й систоло-діастолічного відношення під час доплерометричного дослідження артерії пуповини між вагітними пацієнтками

із плацентарною дисфункцією на тлі гестаційної ендотеліопатії та жінками із фізіологічним перебігом гестаційного процесу ($p > 0,05$).

Тотожні результати, що свідчили про порушення адекватного гемодинамічного забезпечення плода, були нами отримані при дослідженні кровоплину у середній мозковій артерії. У терміні вагітності 28–30 тижнів пацієнтки із ЗРП мали достовірне зменшення пульсаційного індексу до $1,59 \pm 0,14$ проти аналогічного показника у вагітних жінок з контрольної групи (СДВ), достовірно відмінних результатів між пацієнтками із плацентарною дисфункцією та жінок із фізіологічним перебігом вагітності не було діагностовано ($p > 0,05$).

Оцінка результатів доплерометричного дослідження фетоплацентарної гемодинаміки в жінок із ПД у 34-36 тижнів вагітності дозволила встановити більш виразні порушення ФПК у пацієнток клінічних груп (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Результати доплерометричного дослідження плодово-плацентарної гемодинаміки у вагітних із ПД в 34-36 тижнів вагітності (n=60)

Показники фето-плацентарного кровоплину		Вагітні з ПД та ЗРП	Вагітні з ПД без ЗРП	Жінки із фізіологічною вагітністю (n= 20)
Артерія пуповини	ПІ		08	
	ІР			
	СДВ			
Середня мозкова артерія плода	ПІ			
	ІР			
	СДВ			

Примітки: * - відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$) щодо жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

В артерії пуповини достовірне підвищення ІІ ($p < 0,05$) відносно показника ІІ у вагітних жінок з контрольної групи ($0,83 \pm 0,08$) було діагностовано нами у вагітних із ЗРП ($1,16 \pm 0,11$).

Аналогічна тенденція ($p < 0,05$) була відмічена нами й стосовно показника відношення різниці максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкості кровоплину до максимальної систолічної швидкості кровоплину - $0,60 \pm 0,06$ у контрольній групі, проти $0,82 \pm 0,07$ у клінічній підгрупі А. Хотілося б відзначити, що, хоча й показники ІІ та ІР у вагітних жінок із донозологічною формою ПД по артерії пуповини були дещо підвищені, $0,96 \pm 0,08$ та $0,72 \pm 0,09$, відповідно, вірогідних відмінностей із аналогічними показниками в жінок інших груп не мали ($p > 0,05$).

При доплерометричному дослідженні кровоплину у СМА було виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) пульсаційного індексу у вагітних пацієток із ЗРП до $1,31 \pm 0,13$ порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,79 \pm 0,09$). Статистично-вірогідний результат між жінками із маніфестованою формою плацентарної дисфункції на тлі ГЕ та вагітними з контрольної групи був виявлений й за показником СДВ ($2,06 \pm 0,3$ проти $3,26 \pm 0,33$). За результатом індексу резистентності у СМА достовірних відмінностей між пацієтками із ПД та жінками із фізіологічним перебігом вагітності не було діагностовано. Наведене вище зниження периферійного опору кровоплину у середній мозковій артерії плода може бути адаптаційним механізмом плода до гіпоксемії або реакцією на погіршення кровоплину плода

Резюме.

Таким чином, стосовно чинників патогенезу плацентарної дисфункції хотілося б відзначити провідну роль порушень вазорегулюючої функції ендотелію наприкінці ІІ та протягом ІІІ триместрів; патологічних змін маркерів

неоангіогенезу ендотеліального походження в жінок (зростання показників СЕФР та тромбоспондину); достовірне зменшення атромбогенних властивостей стінки судин; достовірної активації системи ПОЛ та супресії системи антиоксидантного захисту; виразні порушення фетоплацентарної гемодинаміки (збільшення ПІ й ІР в артерії пуповини та зменшення ПІ та СДВ у середній мозковій артерії). Окремо хотілося б відмітити, що для вагітних жінок із плацентарною дисфункцією ендотеліального генезу не були характерні зміни в системі гемостазу. Отримані результати можливо використовувати з прогностичною метою та у вигляді маркерів ранньої діагностики ПД та ЗРП.

Матеріали, представлені в даному розділі дисертації, відображені в наукових статтях у фахових журналах, які рекомендовані ДАК МОН України та тезах:

1. Борзенко І.Б., Лазуренко В.В., Коньков Д.І., Білий Є.Є. Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції East міжнародної науко-метричної бази Google Scholar, Index Copernicus).
2. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ. Роль гестаційної ендотеліопатії в розвитку затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією. М
3. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ, Овчаренко ОБ, Лященко ОА. Деякі аспекти прогнозування плацентарної дисфункції. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення»; 2019 Серп. 23-24; Львів; 2019, с. 9-11.
4. Борзенко И.Б. Характеристика факторов ангиогенеза эндотелиального происхождения у беременных женщин с плацентарной дисфункцией. Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии (Баку). 2018;4:34-8.
5. Борзенко ИБ, Коньков ДГ. Особенности оценки динамики показателей микроальбуминурии при гестационной эндотелиопатии. В: X Юбилейная Международная научно-практическая конференция «Дисфункция е

д

и

ч

н

эндотелия: экспериментальные и клинические исследования»; 2018; Витебск: Витебский гос. мед. Университет; 2018, с. 141-146.

6. Паращук ЮС, Борзенко ІБ, Коньков ДГ, Кливак ВВ. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестіційної ендотеліопатії. Патент України № 131757. 2019 Січ 25.
7. Борзенко ІБ, Паращук ЮС, Коньков ДГ, Кливак ВВ. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, патентовласник. Спосіб доклінічної діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії. Патент України №131761. 2019 Січ 25.

Розділ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

У вагітних жінок з контрольної групи всі вагітності закінчились пологами у терміні 39 - 41 тиждень (табл. 6.1). Тоді як кількість передчасних пологів до

Таблиця 6.1

Термін пологів у вагітних із плацентарною дисфункцією (n=100)

Термін пологів	Підгрупа А абс.(%)	Підгрупа В абс.(%)	Контрольна група, абс.(%)	Відносний ризик (ВР)
До 33±6 діб тижнів		-	-	
34- 36±6 діб тижнів			-	ВР _{ав} 1,39, 95% ДІ [0,63 – 3,06], p=0,41.
Загальна кількість пацієнток із передчасними пологами			-	ВР _{ав} 2,14, 95% ДІ [1,04 – 4,40], p=0,04.
37 - 41 тиждень				
Кесарів розтин				ВР _{ав} 2,25, 95% ДІ [0,92 – 5,50], p=0,08. ВР _{ак} 5,62, 95% ДІ [1,39 – 22,75], p=0,015. ВР _{вк} 2,50, 95% ДІ [0,52 – 11,89], p=0,25. ВР _{авк} 4,29, 95% ДІ [1,07 – 17,19], p=0,04.

Примітка - порівняння груп за частотою випадку здійснювали за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Передчасні пологи у пацієток підгрупи А у вищенаведеному терміні вагітності відбулися за показаннями внаслідок дистресу плода у 5 випадках (12,5%) та у двох (5,0%) з приводу передчасного відшарування плаценти.

У терміні вагітності $34 - 36 \pm 6$ діб тижнів пологи відбулися у 13 пацієток із ЗРП (32,5%) та у 7 жінок (23,3%) із донозологічною формою плацентарної дисфункції. Проте відмінність за вказаним показником між групами клінічного дослідження виявилася недостовірною (ВР 1,39, 95% ДІ [0,63 – 3,06], $p=0,41$). Причинами передчасних пологів у підгрупі А були передчасний розрив плодових оболонок у 8 випадках (20,0%) та гострий дистрес плода – 5 (12,5%). У пацієток із доклінічною формою ПД причинами передчасних пологів стали ПРПО у 2 пацієток (6,7%) та у 5 (16,7%) – гострий дистрес плода. За загальною кількістю передчасних пологів нами було відзначено достовірне збільшення згаданого показника у пацієток із ЗРП, порівняно із не маніфестованою формою ПД (ВР 2,14, 95% ДІ [1,04 – 4,40], $p=0,04$).

Також хотілося б зазначити, що кількість випадків кесаревого розтину сягала у підгрупі вагітних із маніфестованою ПД 15 пацієток (37,5%) та мала достовірну відмінність порівняно із вагітними з фізіологічним перебігом гестації (ВР 5,62, 95% ДІ [1,39 – 22,75], $p=0,015$) (табл. 3.14). За показником випадків кесаревого розтину пацієтки з групи В не мало достовірного результату ні щодо жінок з контрольної групи ($p=0,25$), ні щодо пацієток із ЗРП ($p=0,08$). Проте, загальна кількість випадків кесаревого розтину у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією переважала тотожню у жінок із фізіологічним перебігом гестації (ВР 4,29, 95% ДІ [1,07 – 17,19], $p=0,04$).

Структура ускладнень під час пологів та ранньому післяпологовому періоді більш детально викладена на рис. 6.1.

Випадки гострого дистресу плода в пологах, були діагностовані у 45,0% пацієток, що мали клінічно маніфестовану форму плацентарної дисфункції і достовірно переважали таку у популяції вагітних жінок з доклінічною формою

ПД (13,3%) (ВР 3,37, 95% ДІ [1,27-8,94], $p=0,014$). Випадків гострого дистресу плода у жінок із фізіологічним перебігом вагітності у нашому дослідженні не відзначалося.

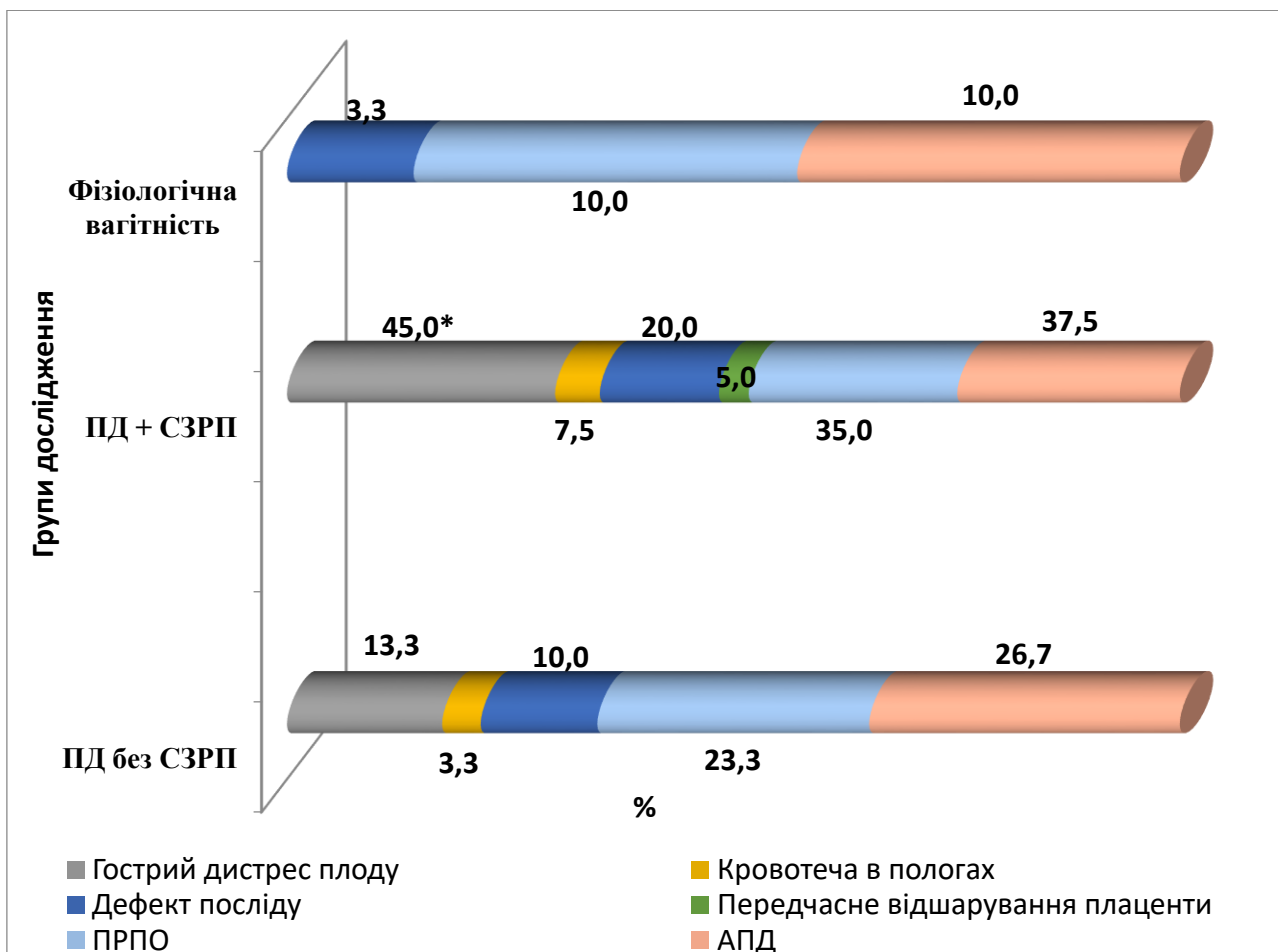


Рис. 6.1. Структура ускладнень під час пологів у пацієток із плацентарною недостатністю, $n=100$

Примітки: * - достовірні відмінності між клінічними групами проспективного дослідження за допомогою точного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Кровотечі в пологах діагностувались у 3-х вагітних (7,5%) з клінічної підгрупи А. У клінічній підгрупі В вищенаведене ускладнення діагностувалося лише в одному випадку (3,3%) (ВР 2,25, 95% ДІ [0,25-20,57], $p=0,47$).

Дефект посліду визначався у 8 випадках (20,0%) у пацієток із затримкою росту плода, у 3-х породіль підгрупи В (10,0%) (ВР 2,0, 95% ДІ [0,58-6,91], $p=0,27$). Загальний показник ВР за наявністю дефекту посліду між клінічною

групою дослідження та жінками із фізіологічним перебігом вагітності становив 4,29 (95% ДІ [0,57-32,01], $p=0,16$) та не мав статистично-вірогідної відмінності.

Зазначений вище передчасний розрив плодових оболонок був зафіксований нами у 14 вагітних із ЗРП (35,0%) та у 7 жінок із безсимптомною формою плацентарної дисфункції (23,3%) (ВР 1,50, 95% ДІ [0,69-3,25], $p=0,30$). Узагальнений показник за наявністю ПРПРО між пацієнтками із ПД на фоні гестаційної ендотеліопатії та вагітними жінками з контрольної групи - 3,00 (95% ДІ [0,97-9,30], $p=0,06$). При аналізі випадків аномалій пологової діяльності нами було діагностовано досить велику кількість згаданої патології в жінок, чия вагітність була ускладнена ПД. У 15 вагітних із маніфестованою формою ПД (37,5%) була виявлена слабкість пологової діяльності, переважно у першому періоді пологів, тоді як серед пацієток із донозологічною плацентарною дисфункцією вищезазначена патологія була зафіксована у 8 випадках (26,7%) (ВР 1,41, 95% ДІ [0,69-2,88], $p=0,35$). При порівнянні кількості випадків аномалій пологової діяльності між вагітними пацієнтками із ПД та контрольної групи (практично здоровими жінками) ми визначили достовірну відмінність у результатах (ВШ 3,29, 95% ДІ [1,07-10,12], $p=0,04$).

Від вагітних, які були задіяні у нашому проспективному дослідженні, народилося 100 новонароджених (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Функціональна оцінка новонароджених від вагітних з плацентарною недостатністю, (n=100)

Термін пологів	Підгрупа А	Підгрупа В	Контрольна група
Зріст, см			
Вага, г			
Оцінка за шкалою АРGAR на 1-й хв., бали			
Оцінка за шкалою АРGAR на 5-й хв., бали			

П

р

и

м

і

т

к

Завдяки персоніфікації ризику розвитку перинатальної патології нам вдалося не тільки уникнути випадків антенатальної смертності, а й попередити інтранатальні та ранні неонатальні втрати у пацієток із плацентарною дисфункцією на фоні гестаційної патології (постійний моніторинг внутрішньоутробного пацієнта, детальний скринінг маркерів ангиогенезу та тромбогенезу, відмова від штучного пролонгування вагітності, суворе обмеження використання медикаментів). Співвідношення хлопчиків та дівчаток було приблизно однаковим у всіх групах дослідження. Зріст новонароджених серед пацієток клінічної підгрупи А становив $47,3 \pm 2,4$ см, у середньому, тоді як у жінок із доклінічною ПД - $48,9 \pm 1,8$ см (табл. 6.2). Статистично-вірогідної різниці між зазначеними показниками у пацієток із ПД та жінками із фізіологічним перебігом вагітності ми не знайшли ($p > 0,05$). Від вагітних із ЗРП, що було цілком логічним, вага немовлят була в межах $2724,2 \pm 284,5$ г, що було достовірно менше ($p < 0,05$), ніж маса новонароджених від жінок, у яких вагітність пройшла без ускладнень ($3559,5 \pm 152,8$ г).

Усі новонароджені з контрольної групи народилися в задовільному стані, 26 новонароджених (86,7%) народилися з оцінкою за шкалою APGAR 8/9 балів, новонароджені діти мали достовірно ($p < 0,05$) меншу оцінку за шкалою APGAR, як на 1-ій хвилині - $5,79 \pm 1,3$ бала, так і на п'ятій хвилині - $6,85 \pm 1,0$ бала, відносно аналогічних показників жінок з контрольної групи. Водночас діти, що були народжені від пацієток із донозологічною формою ПД, мали менший бал за оцінкою стану дитини на 1-ій та 5-ій хвилинах порівняно із жінками, у яких вагітність проходила фізіологічно, проте зазначена різниця не мала статистичної достовірності ($p > 0,05$).

У немовлят, які були народжені від жінок контрольній групі, ураження ЦНС не діагностувались. Перинатальні ураження мали місце у 12 передчасно-народжених малюків (30,0%) від вагітних із ЗРП та у 3 немовлят (10,0%) від

жінок клінічної підгрупи В, які також народилися передчасно - ВР 3,0, 95% ДІ [0,93-9,70], $p=0,07$ (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Аналіз неонатальної патології, що розвинулась у вагітних з плацентарною недостатністю на фоні гестаційної ендотеліопатії, (n=100)

Неонатальна патологія	Підгрупа А абс./(%)	Підгрупа В абс./(%)	Контрольна група абс./(%)
Перинатальні ураження ЦНС (n/%)			
Внутрішньо-шлуночкові к			
Кефалогематома (n/%)			
Внутрішньоутробне інфікування (n/%)			

П
р
и
м
і

Внутрішньо-шлуночкові крововиливи (ВШК) частіше зустрічалася також дітей від матерів, котрі мали маніфестовану форму плацентарної дисфункції, порівняно з популяцією донозологічної ПД - ВР 2,25, 95% ДІ [0,49-10,38], $p=0,90$, що відмічався мені результати статистичного дослідження вично до статистичного тесту Фішера (двосторонній критерій).

Кефалогематоми були виявлені нами в усіх групах дослідження, найбільша їх кількість припадала на новонароджених, матері яких мали ЗРП – 6 (15,0%), проте згаданий показник не мав суттєвого переважання щодо аналогічного у підгрупі вагітних із донозологічною ПД (ВР 1,125, 95% ДІ [0,35-3,64], $p=0,84$), так і контрольної групи (ВР 4,50, 95% ДІ [0,57-35,43], $p=0,15$).

Відзначили ми й те, що випадки внутрішньоутробної інфекції спостерігалися лише в немовлят, народжених передчасно від жінок клінічної підгрупи А – 3 (7,5%), подальше лікування знадобилося лише 6-ом (15,0%) немовлятам клінічної підгрупи А.

Резюме

Перебіг пологів та післяпологового періоду у вагітних із маніфестованою ПД був асоційований зі збільшенням випадків передчасних пологів (ВР 2,14, 95% ДІ [1,04 – 4,40], $p=0,04$), оперативного розродження (ВР 5,62, 95% ДІ [1,39 – 22,75], $p=0,015$), гострого дистресу плода (ВР 3,37, 95% ДІ [1,27-8,94], $p=0,014$), меншою вагою новонародженого ($p<0,05$), нижчими оцінками стану немовляти ($p<0,05$) на 1-ій й 5-ій хвилині за шкалою APGAR. За частотою несприятливих перинатальних наслідків перевага також належала новонародженим від матерів, у яких був встановлений діагноз ЗРП на фоні ендотеліальної дисфункції.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у науковій статті у фаховому журналі, який рекомендовано ДАК МОН України та тезах:

1. Lazurenko VV, Borzenko IB, Tertyshnik DYU. Labor course and condition of newborns in women with placental dysfunction due to gestational e
2. Наплинський РП, Горяїнов АГ, Кондратова ІЮ, Борзенко ІБ. Оптимізація дубарахноїдальної анестезії при операції кесаревого розтину. В: Дев'ятий Британсько-Український симпозиум; 2017 Квіт. 19-22; Київ; 2017, с. 107.
3. Borzenko IB, Konkov DG, Belkaniya GS, Piskun A. The hemodynamic pregnancy supporting in early and late preeclampsia. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки»; 2018 Трав. 10-11; Вінниця; 2018, с. 3-5.

i

o

p

a

t

h

y

.

W

o

r

l

МОРФОГІСТОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОСЛІДУ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ ТА ЗАТРИМЦІ РОСТУ ПЛОДА

Для визначення морфогістометричних особливостей були досліджені посліди вагітних з ПД та ЗРП (n=10), вагітних з ПД без ЗРП (n=10) та посліди вагітних групи контролю (n=10).

7.1. Морфогістометричні особливості посліду пацієток із фізіологічним перебігом вагітності

Для виявлення особливостей плаценти і формування відправної точки для зіставлення отриманих даних при вивченні гестаційної ендотеліопатії при плацентарній дисфункції нами проведено морфологічне дослідження 10 послідів пацієток із фізіологічним перебігом вагітності без клінічних і інструментальних даних про наявність несприятливого перебігу вагітності або соматичної патології (контрольна група).

При макроскопічному вивченні плацент цієї групи виявлена наступні параметри плаценти: маса - $449,91 \pm 21,5 \times 10^{-3}$ кг, об'єм - $435,35 \pm 12,6 \times 10^{-4}$ м³, середній діаметр - $18,21 \pm 1,9 \times 10^{-2}$ м. Локалізація плаценти у верхніх відділах матки зустрічалася частіше, що сприяло збільшенню її параметрів порівняно з нижнім розташуванням.

Оболонки плаценти блискучі, рожевого кольору. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні виявлено не було. Часточковість посліду виражена досить добре. Плодова поверхня гладка, блискуча. У 8 з 10 вивчених нами випадків цієї групи виявлений магістральний тип галуження судин, в 2 випадках - змішаний. Прикріплення пупкового канатика в 9 випадках було парацентральне, і в 1 випадку - центральне.

Мікроскопічне дослідження епітелію амніотичної оболонки виявило його чіткі межі, слабо виражену базофілію цитоплазми клітин, що містять ядра з еухроматином, останні розташовувалися переважно на базальній PAS-позитивній мембрані.

Хоріальна пластинка виявила ніжні пучки колагенових волокон, які при дослідженні препаратів забарвлених за Маллорі мали блідо-синюватий колір.

У деяких випадках виявляється помірне розширення амніохоріального проміжку, що обумовлено набряком.

Інтервільозний простір містить одиничні еритроцити. Наявність фібриноїду в міжворсинчастому просторі різних відділів плаценти й повнокров'я ворсин обумовлює нерівномірний об'єм судинного русла, співвідношення різних судин і його відповідні органометричні параметри.

Ворсинчасте дерево представлене опорними ворсинами I, II, III порядку. Гіллястий хоріон представлений великими стовбуровими ворсинами з центрально розташованими судинами й волокнистою сполучно-тканинною строною, у вигляді ніжних червонястих волокон, при дослідженні препаратів, забарвлених за ван Гізоном. У деяких ворсинах навколо судин зустрічаються колагенові волокна, які забарвлюються за Маллорі у синій колір. Часто у ворсинах виявлялися фіброцити.

При проведенні визначення питомих об'ємів у цій групі встановлено, що стовбурові ворсини займають $9,01 \pm 1,01\%$, проміжні ворсини – $9,53 \pm 1,17\%$, термінальні ворсини – $39,36 \pm 2,47\%$, міжворсинчастий простір – $41,78 \pm 3,41\%$.

Базальні мембрани хоріального епітелію стовбурових ворсин і судин виявляли PAS-позитивні речовини з відсутністю ферментативного контролю. Епітелій великих ворсин проміжного або термінального типу найчастіше одношаровий, у більшій частині покритий фібриноїдом. Серед мас останнього розташовувалися острівці з великих клітин. Строма нечисленних термінальних ворсин «замурована» у фібриноїд, склерозована.

Ворсини були покриті синцитіотрофобластом з гіперхромними ядрами й цитоплазмою, яка досить часто мала PAS-позитивні осередки. Під останнім розташовувалися більші клітини цитотрофобласта з інтенсивно забарвленим ексцентрично розташованим ядром. Зрілі проміжні ворсини (ворсини II порядку) розташовувалися компактно й були витягнутої овальної або ж круглої форми (рис. 7.1).

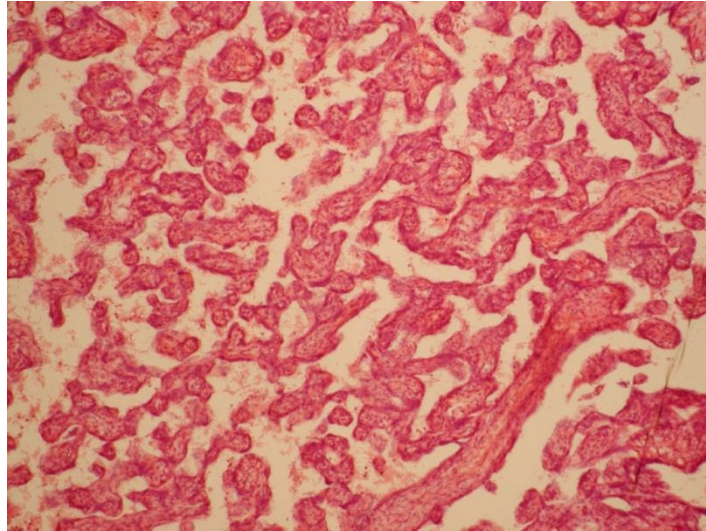


Рис. 7.1. Зрілі проміжні ворсини (ворсини II порядку), термінальні ворсини, одиничні еритроцити в міжворсинчастому просторі. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

Проліферативні процеси в епітелії характеризуються наявністю синцитіальних вузликів, які представлені були скупченням ядер. Ворсини III порядку мають невеликий розмір зі щільною склерозованою стромою, яка представлена потовщеними колагеновими волокнами, забарвленими за Маллорі у синій і за ван Гізоном у червоний колір. У дрібних ворсинах виявляють фіброцити й фібробласти з наявністю колагену, який забарвлюється в ніжно синюватий колір за Маллорі і червонястий за ван Гізоном. Морфометричне дослідження виявляє такі розміри ворсин у цій групі: стовбурові ворсини $195,97 \pm 8,11 \times 10^{-6}$ м, проміжні ворсини $109,44 \pm 5,13 \times 10^{-6}$ м, термінальні ворсини $58,53 \pm 2,43 \times 10^{-6}$ м. У досліджуваних плацентах виявляють ворсинки з пухкою,

сітчастою строною й центрально розташованими судинами. Переважає одношаровий епітелій та одиничні клітини Кащенко-Гофбауера (ККГ), які характеризуються овальною формою, круглими ядрами і наявністю гранул у цитоплазмі. ККГ виявляють переважно в проміжних ворсинах. При цьому дифузний розподіл ККГ (одиничні клітини) спостерігався у 7-ми випадках, проміжний варіант їх розподілу - у 2-х випадках і осередкове скупчення декількох клітин - в 1-му випадку.

Базальна пластинка представлена великими поліморфними децидуальними клітинами, елементами цитотрофобласта з еозинофільною цитоплазмою і міхуровоподібним ядром. Клітини цитотрофобласта з гіперхромними поліморфними ядрами, цитоплазма з наявністю базофілії, дрібних PAS-позитивних осередків.

Основна речовина децидуальної тканини характеризується помірно позитивним забарвленням при PAS-реакції. Межа з міжворсинчастим простором представлена дрібними трофобластичними клітинами. У місці контакту трофобласта з децидуальною тканиною виявляється зона коагуляційного некрозу (шар Нітабуха), представлена рожевими еозинофільними масами. Базальна пластинка відмежована від міжворсинчастого простору шаром фібриноїду (шар Рора). Судинне русло плацент породіль контрольної групи рівномірного кровонаповнення. Судини переважно тонкостінні. Судини з потовщеними стінками одиничні.

Судини гемомікроциркуляторного русла помірно повнокровні, залежно від напрямку зрізу круглястої, овальної або звивистої форми. Ендотелій судин з помірно гіперхромними ядрами, звичайних розмірів. Забарвлення мікропрепаратів за Рего не виявляє зон відповідних ішемії. У цілому, судинне русло рівномірного кровонаповнення, тромби в просвіті судин відсутні (рис.7.2).

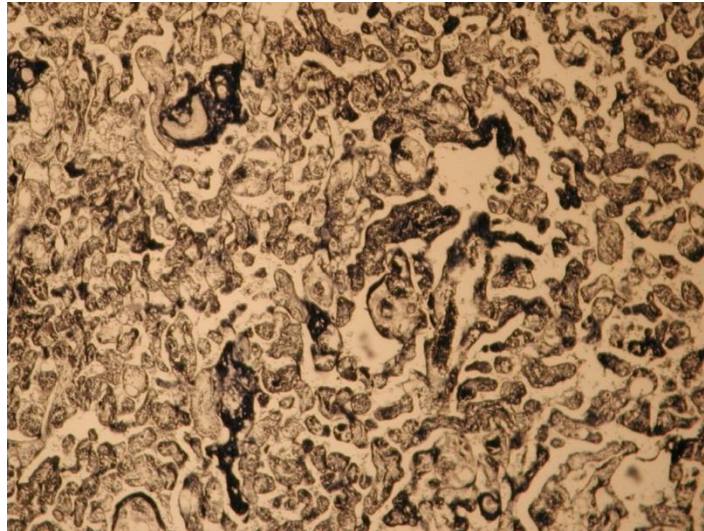


Рис. 7.2. Відсутність виражених дифузних зон або вогнищ ішемії при забаврленні за Рего, x100

При вивченні розподілу мереж кровоносних судин визначено, що їх вміст відрізняється на різних рівнях хоріальної пластини. У щільній волокнистій сполучній тканині виявляють кровоносні судини різних типів, серед яких переважають гілки спіральної артерії. Судини досить добре розгалужуються, формуючи пласкі мережі. Найбільш висока концентрація великих кровоносних судин реєструється в тканині хоріону.

При гістохімічному дослідженні відзначається позитивна PAS-реакція з рівномірним розподілом глікопротеїдів. При цьому максимальне накопичення барвника спостерігається вздовж базальних мембран судиною мікроциркуляторного русла (рис. 7.3).

Таким чином, аналіз отриманих морфологічних даних дозволив визначити відправну точку для вивчення змін плаценти й судинного русла при плацентарній недостатності, виявити особливості структурних компонентів плаценти, що розвивається в жінок при фізіологічному перебігу вагітності. Строма ворсин посідає провідне положення, що свідчить про щільність їх розташування. Значний об'єм судин у плаценті. Кальцинатів та інфарктів мало, що є основною ознакою доношеної вагітності. Органометричні показники плаценти відповідають терміну гестації.

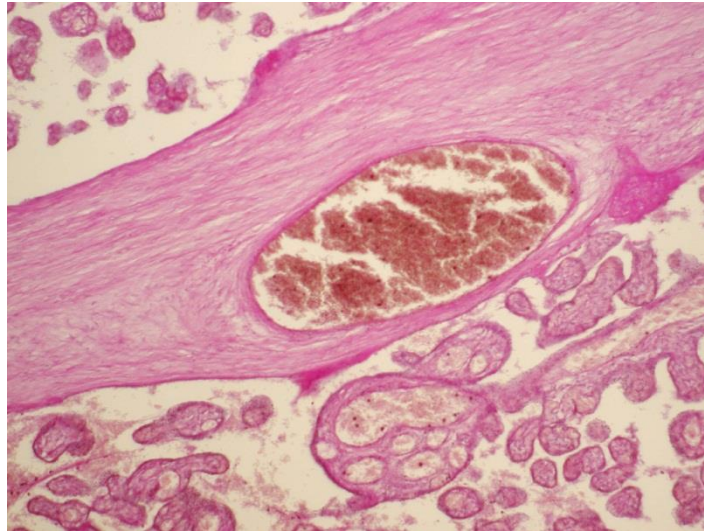


Рис. 7.3. Рівномірно позитивна PAS-реакція в гілках спіральної артерії вздовж базальних мембран. Повнокровна судина. PAS –реакція, x100

Гіперплазія ворсин, судин і слабка проліферація трофобластичного епітелію свідчить про достатній їх розвиток до кінця вагітності та збережені компенсаторно-приспосовні реакції плаценти.

Наявність фібриноїду в міжворсинчастому просторі, набряк стромы ворсин, склероз і фібриноїдні зміни розцінювалися нами як прояв дистрофічних процесів при фізіологічному перебігу вагітності.

Морфофункціональні особливості посліду пацієток із плацентарною дисфункцією без затримки росту плода

У цій підгрупі маса плаценти становила $533,12 \pm 23,7 \times 10^{-3}$ кг. Об'єм плаценти дорівнював $487,19 \pm 13,6 \times 10^{-4}$ м³. Середній діаметр плаценти становив $19,76 \times 10^{-2}$ м. Так само, як при фізіологічному перебігу вагітності, оболонки плаценти блискучі, рожевого кольору. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Дольчастість посліду виражена добре. Плодова поверхня гладка, блискуча. У 3-х вивчених нами випадках виявлено магістральний тип галуження судин, а в 7-ми випадках - змішаний. Прикріплення пупкового канатика в 8 випадках було парацентральне і в 2

випадках - центральне. У частині плацент виявлялися інфаркти білого кольору, які локалізувалися в крайових зонах, ближче до материнської поверхні. Останні були з чіткими межами, неправильної форми, щільної консистенції. Розміри і

н При мікроскопічному дослідженні в амніохоріальному просторі виявлявся помірно виражений набряк, відзначалася базофілія цитоплазми клітин амніотичного епітелію (рис. 7.4); їх ядра овальної форми містили ретерохроматин і зміщені до базальної PAS-позитивної мембрани з наявністю в ній осередкових потовщень. У кожному випадку виявляли дистрофічні зміни цитоплазми епітеліальних клітин з появою в ній ознак вакуолізації, некрозу у вигляді пікнозу, рексису й лізису ядер.

В
К
О
Л
И
В
а

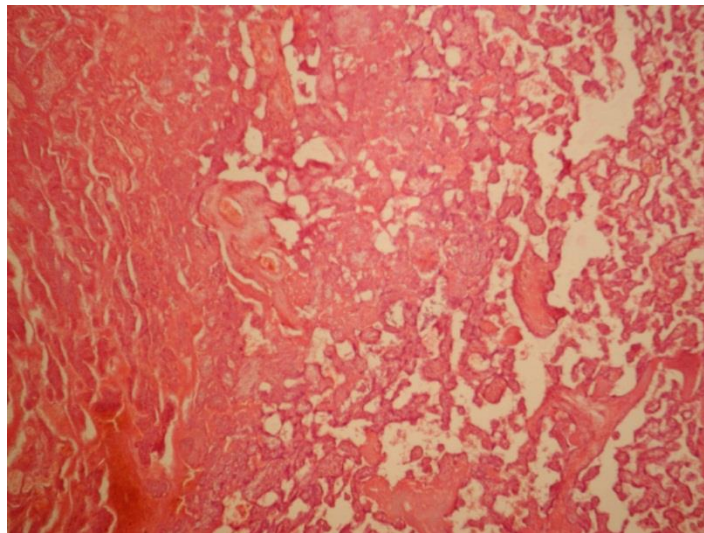


Рис. 7.4 Виражений набряк амніохоріального простору, скупчення еритроцитів, наявність крововиливів, накопичення фібриноїду, базофілія клітин амніотичного епітелію, наявність дрібних термінальних ворсин.

с

Забарвлення гематоксиліном і еозином, ×40

я

При мікроскопічному дослідженні препаратів, забарвлених за Рего, виявляють ділянки чорнуватого фарбування, розташовані як дифузно, так і осередковано, що відповідає фокусам ішемії (рис. 7.5, рис. 7.6). Описані зони ішемії визначаються як в хоріальній пластинці, так і у ворсинах хоріону (рис. 7.7). При цьому вогнища ішемії при зіставленні з мікропрепаратами, забарвленими гематоксиліном і еозином, за Маллорі, за ван Гізоном, можна

0

,

5

зробити висновок, що такі ділянки розташовуються в зоні наступного зростання сполучної тканини з розвитком склеротичних змін.

Так, у хоріальній пластинці виявляють пучки колагенових волокон, забарвлені за Маллорі в синій колір (рис. 7.8). Між колагеновими волокнами хоріальної пластинки розташовуються гістіоцити, фібробласти й фіброцити.

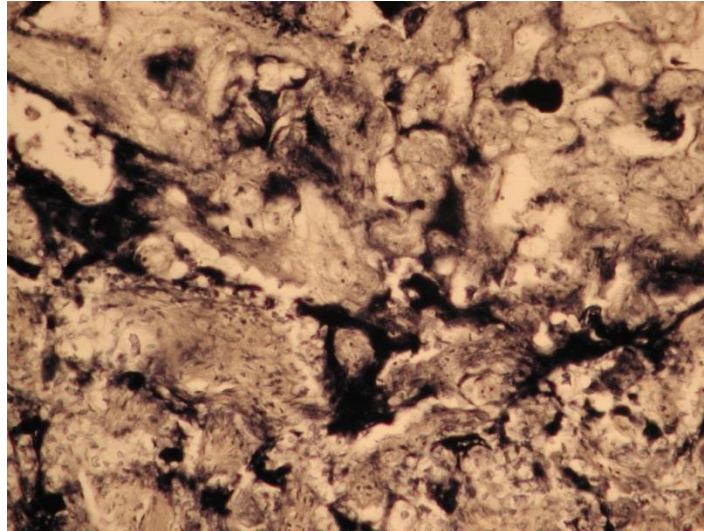


Рис. 7.5. Дифузно розташовані фокуси ішемії в хоріальній пластинці.
Забарвлення за Рего, x200

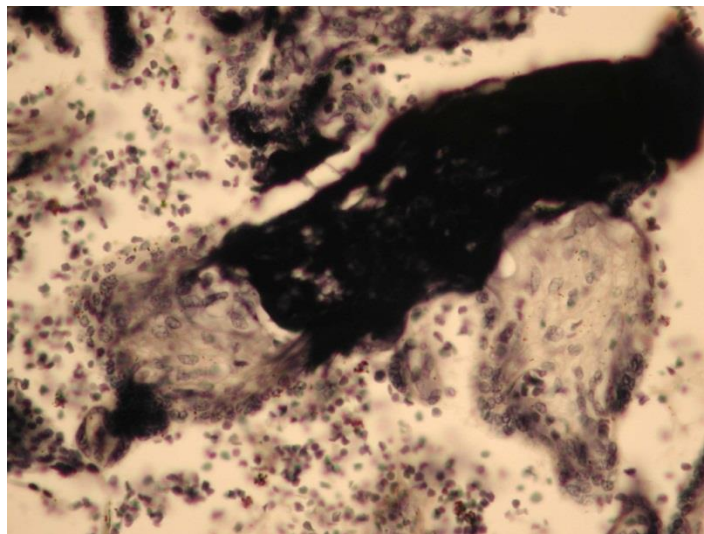


Рис. 7.6. Осередкова ішемія ворсин хоріону. Забарвлення за Рего, x400

Хоріальна пластинка відокремлена від міжворсинчастого простору шаром цитотрофобласта. У хоріальній і базальній пластинці виявляють відкладення кальцію у вигляді пластинчастого матеріалу фіолетового кольору (рис. 7.9). При цьому, постановка PAS-реакції вказує на її неоднорідність у зонах склерозу хоріальної пластинки і ворсин хоріону (рис. 7.10). При цьому слід звернути увагу, що базальні мембрани практично не візуалізуються, як це було виявлено в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

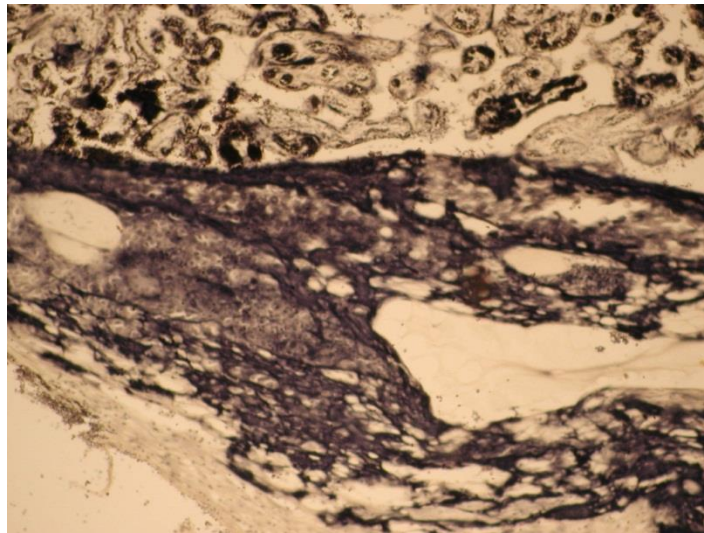


Рис. 7.7. Зони масивної ішемії хоріальної пластинки. Зabarвлення за Реґо, x100

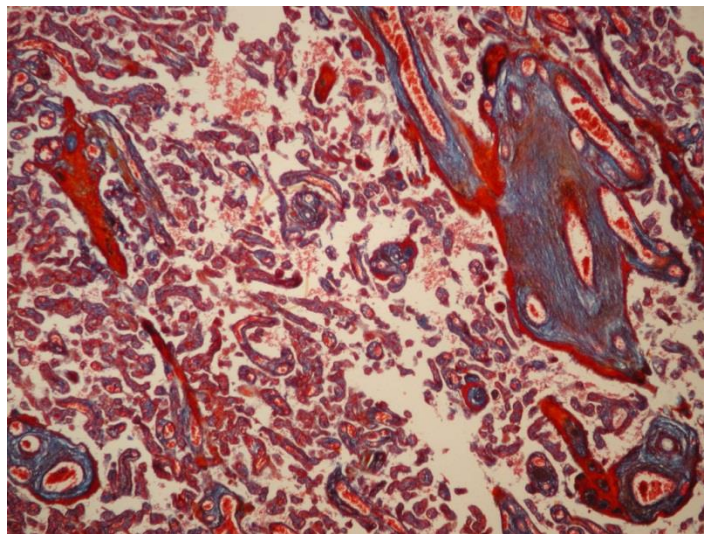


Рис. 7.8. Пучки колагенових волокон хоріальної пластинки. Зabarвлення за Маллорі в синій колір, x40

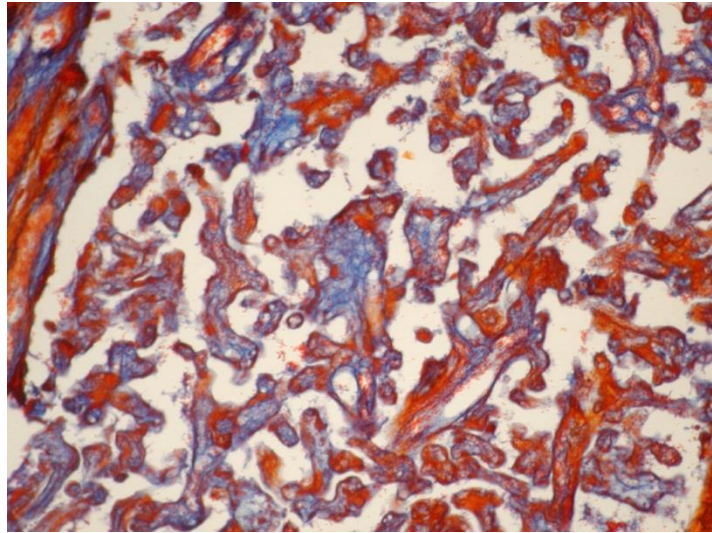


Рис. 7.9. Виражені склеротичні процеси у ворсинах хоріону. Забарвлення за
М
а

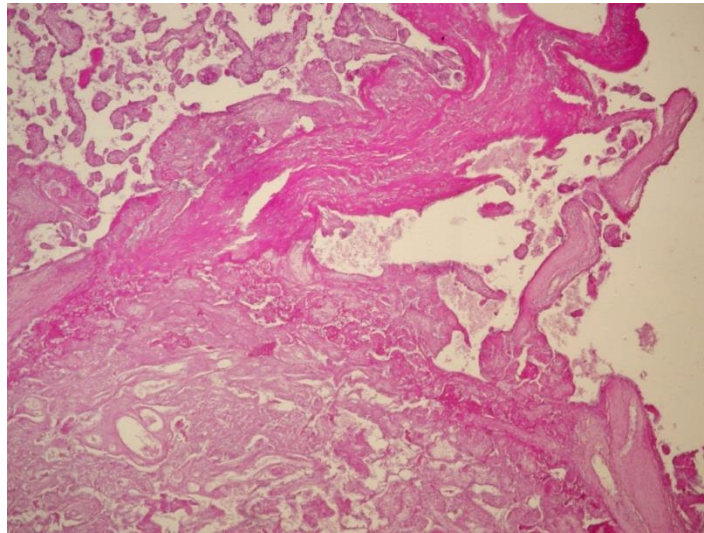


Рис. 7.10. Нерівномірне накопичення глікозаміногліканів у зонах склеротичних
змін. Ділянки, які відповідають базальним мембранам, не визначаються.
-реакція, x40

Проведене морфометричне дослідження свідчить про зміну розмірів ворсин у бік збільшення стовбурових і проміжних ворсин. Для термінальних ворсин отримані цифрові показники їх зменшення. При цьому достовірні зміни ($p < 0,05$) спостерігаються для стовбурових і проміжних ворсин. Розміри ворсин складають: стовбурові ворсини $218,63 \pm 11,61 \times 10^{-6}$ м, проміжні ворсини $125,48 \pm 6,61 \times 10^{-6}$ м, термінальні ворсини $55,93 \pm 3,51 \times 10^{-6}$ м.

Також відзначається збільшення клітин Кащенко-Гофбауера (ККГ), які в цій групі характеризуються більш вираженою PAS -реакцією, що може свідчити про підвищення їх функціональної активності. При цьому дифузний розподіл ККГ (одиночні клітини) спостерігається в 2-х випадках, проміжний варіант їх розподілу в 2-х випадках і осередкове скупчення декількох клітин у 6-х випадках.

Хоріальна пластинка відокремлена від міжворсинчастого простору шаром цитотрофобласта. У децидуальних клітинах виявляли виражені дистрофічні зміни у вигляді вакуолізації цитоплазми, а також між клітинними елементами ніжні сполучнотканинні волокна, забарвлені пікрофуксином за ван Гізоном у

ч
е
р
в
о
н
и
й
к

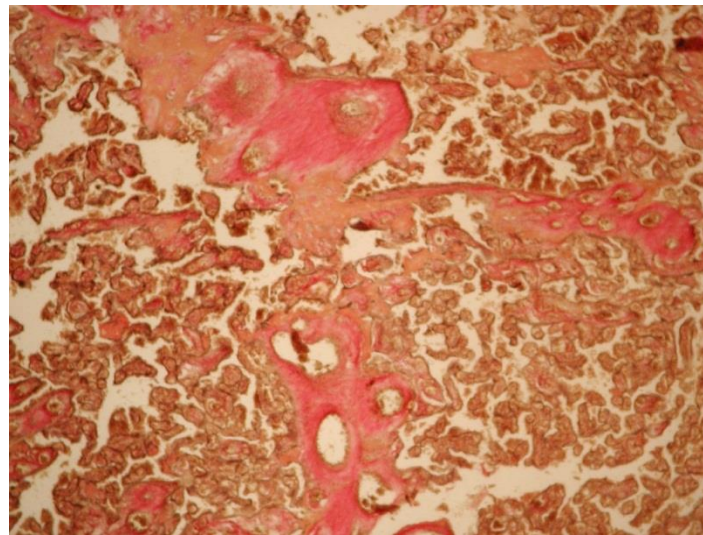


Рис. 7.11. Потовщення стінок дрібних артерій. Забарвлення за ван Гізоном. x40

л

Смуга фібриноїду містить комплекси склерозованих ворсин, які часто позбавлені епітелію. Строма таких ворсин забарвлюється пікрофуксином у червоний колір і містить PAS-позитивні речовини.

Зустрічаються цитотрофобластичні проліферати з поліморфних клітин з базофільною цитоплазмою й одним або декількома ядрами. У стромі проміжних ворсин виявляють істотні склеротичні зміни порівняно з контрольною групою.

и

с

,

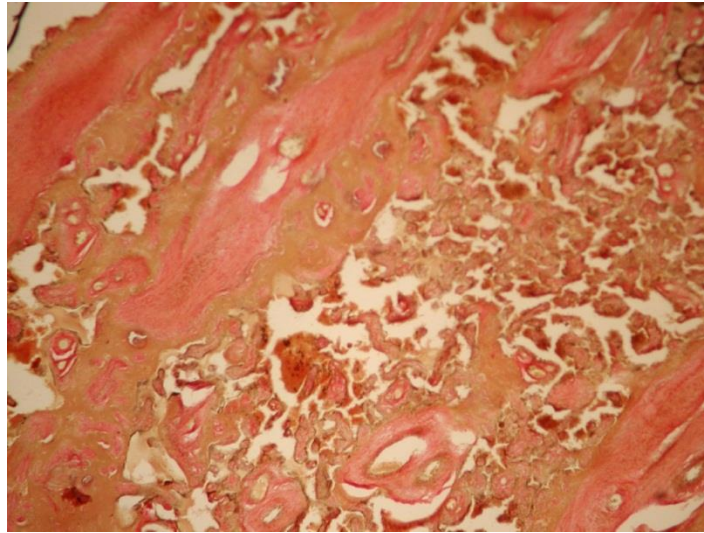


Рис. 7.12. Склероз, що починається, на тлі нерівномірно дрібних гілок спіральної артерії. Забарвлення за ван Гізоном, x40

Епітелій стовбурових ворсин однорядовий, дуже рідко дворядовий з наявністю під синцитієм цитотрофобластичних клітин Лангханса. Синцитіотрофобласт різної величини, у багатьох ворсинах стоншений, зі збільшенням ворсинчастого цитотрофобласта, іноді не визначається. Цитоплазма останнього характеризується піронінофілією з PAS-позитивними включеннями в цитоплазмі. Ядра потовщені, орієнтовані паралельно базальній PAS-позитивній мембрані. Остання – нерівномірної товщини. Стромальні канали звужені. Інтерстицій ворсин містить молоді фібробласти з великим ядром і вузькою цитоплазмою. У досліджуваних плацентах термінальні ворсини нечисленні.

Морфометричне дослідження виявляє такі питомі об'єми компонентів плацент цієї групи жінок. Стовбурові ворсини займають $19,19 \pm 1,84\%$, проміжні ворсини – $16,84 \pm 2,41\%$, термінальні ворсини – $30,77 \pm 3,04$, міжворсинчастий простір – $33,16 \pm 2,55\%$ (рис. 7.13). При цьому в проміжних і термінальних ворсинах відзначаються ознаки заміщення сполучною тканиною з появою колагенових волокон на тлі нерівномірного повнокров'я судинного русла (рис. 7.14).

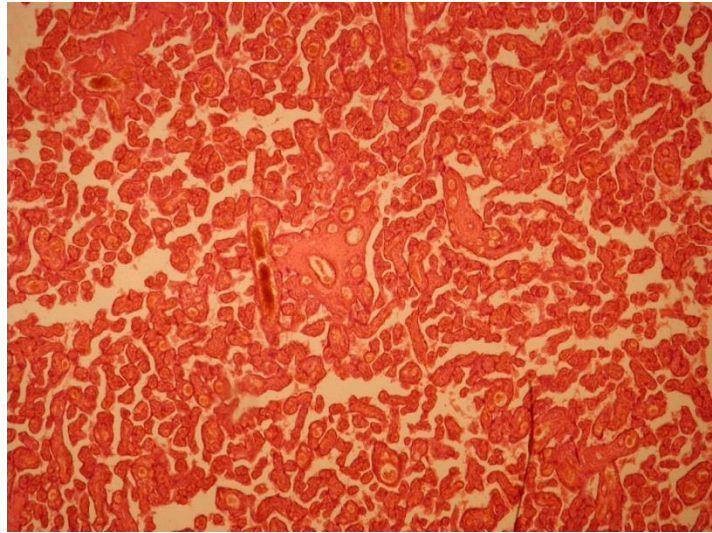


Рис. 7.13. Зменшення міжворсинчастого простору, збільшення відносного об'єму термінальних ворсин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 40$

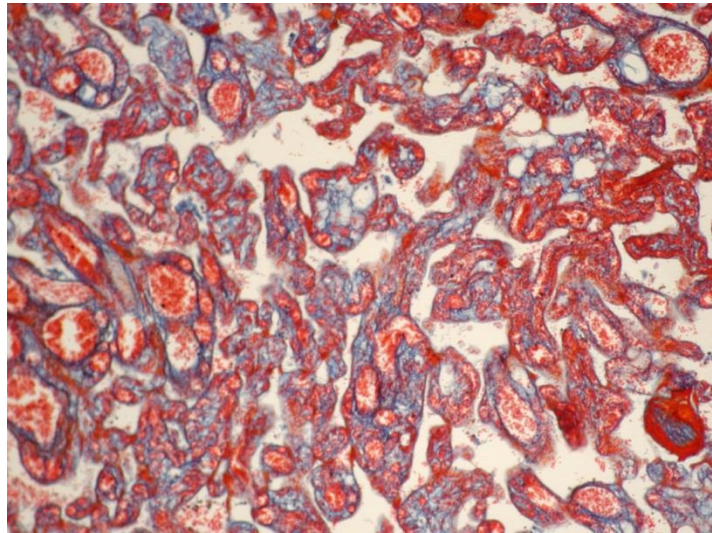


Рис. 7.14. Склерозування проміжних і термінальних ворсин з появою колагенових волокон на тлі нерівномірного повнокров'я судинного русла.
Забарвлення за Маллорі, $\times 100$

У цілому, судинне русло нерівномірного кровонаповнення, на тлі спалих запустілих судин присутні різко розширені, заповнені кров'ю. Виявляють судини з потовщеними стінками. Подекуди вони щільно оточені масами фібриноїду (рис. 7.15).

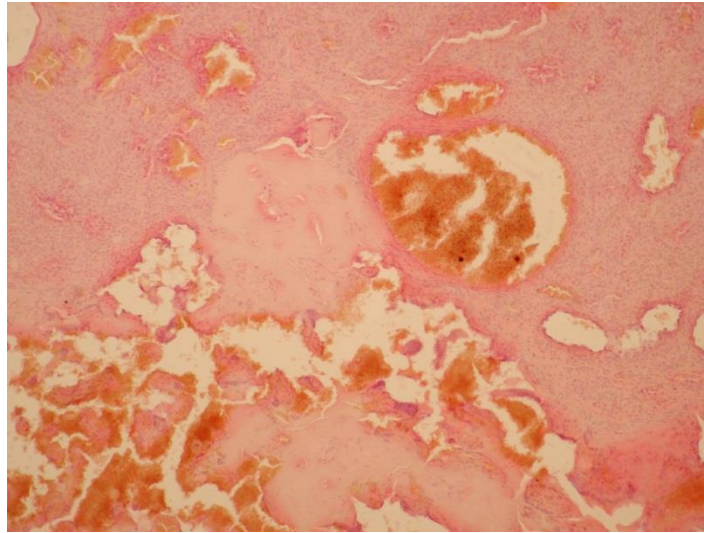


Рис. 7.15. Наявність мас фібриноїду навколо тромбованих судин. Наявність крові в міжворсинчастому просторі. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

Серед ендотеліоцитів зустрічаються клітини різного морфофункціонального статусу (рис. 7.16). Ендотеліоцити частіше сплюснені, високі ендотеліоцити поодинокі, практично відсутні. Відзначається істотне збільшення клітин у стані десквамації. Ядра клітин зменшені в розмірах, що підтверджується морфометрично (табл. 7.1.), також спостерігається порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення в ендотеліоцитах у бік його збільшення.

Відзначається наявність дрібних тромбів у просвіті таких судин (рис. 7.17). При цьому аналіз показує, що тромбоутворення найбільш виражене в судинах з більш вираженою десквамацією ендотелію. У міру оголення судинних мембран відзначається адгезія еритроцитів.

Процеси новоутворення судин не виражені. У периваскулярному просторі відзначається наявність початкових склеротичних процесів. Склеротичні зміни в периваскулярному просторі, десквамація ендотелію поєднуються з тромбоутворенням, наявністю інфарктів плацентарної тканини. При цьому, у периінфарктній зоні кількість незрілих ворсин особливо велика (рис. 7.18)

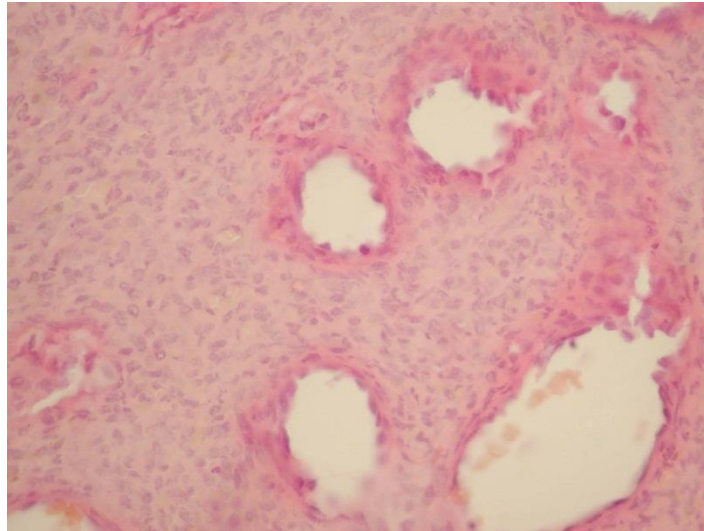


Рис. 7.16. Наявність поодиноких високих і переважно сплосчених ендотеліоцитів. Формування десквамації ендотеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

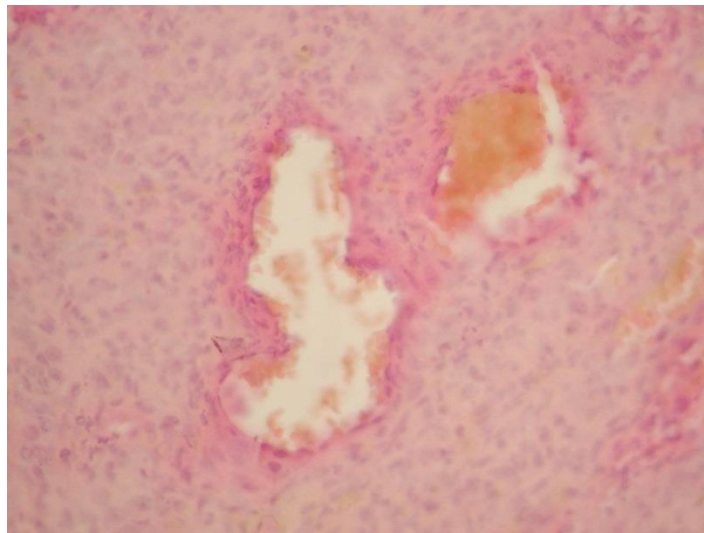


Рис. 7.17. Тромбоутворення в судинах з вираженою десквамацією ендотелію. У лівій судині адгезія еритроцитів на оголених судинних мембранах. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

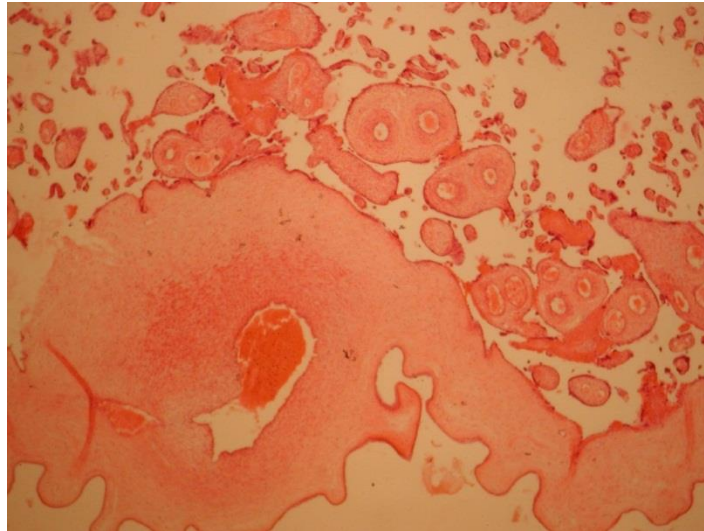


Рис. 7.18. Склеротичні зміни в периваскулярному просторі, десквамація ендотелію, наявність тромбів, велика кількість незрілих ворсин. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 40$

У цій групі переважно виявляють проміжні ворсини великого й середнього калібру з наявністю бічних гілок. У їх стромі тонкі колагенові волокна. Навколо розвиненої капілярної мережі виявляють перикапілярні колагенові волокна. Ворсини містять досить великі артерії і капіляри.

Проліферативні процеси в епітелії характеризуються утворенням синцитіальних вузликів, які були представлені скупченням ядер. В окремих ворсинах синцитіотрофобласт слабо проліферує з утворенням «вузликів», у яких виявляється велика кількість ядер. Слід зазначити, що міжворсинчастий простір достовірно зменшується.

Разом з вищеописаним виявляють посліди, де ворсинчасте дерево було представлене проміжними ворсинами 1, 2, 3 порядку, від яких відходять дрібні ворсини (рис. 7.19), що безладно галузяться. При цьому переважає виражене хаотичне розташування ворсин. Їх строма має явища фіброзу й склерозу. Основними клітинними елементами ворсин є молоді, частково незрілі фібробласти.

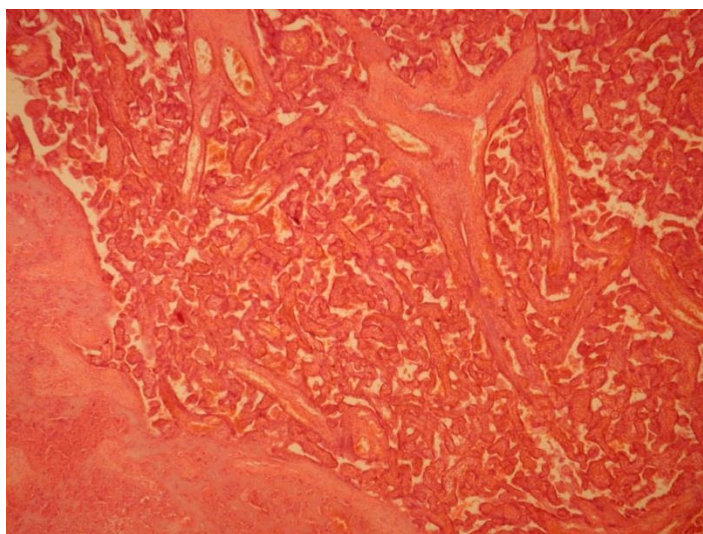


Рис. 7.19. Дрібні ворсини, що безладно галузяться, з хаотичним їх розташуванням. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 40$

У цілому, судинне русло плацент жінок цієї групи нерівномірного кровонаповнення. На тлі судин, що спалися та запустили, присутні різко розширені, заповнені кров'ю. Практично в усіх судинах відзначається потовщення їх стінок. У просвіті судин ознаки десквамації епітелію (рис. 7.20).

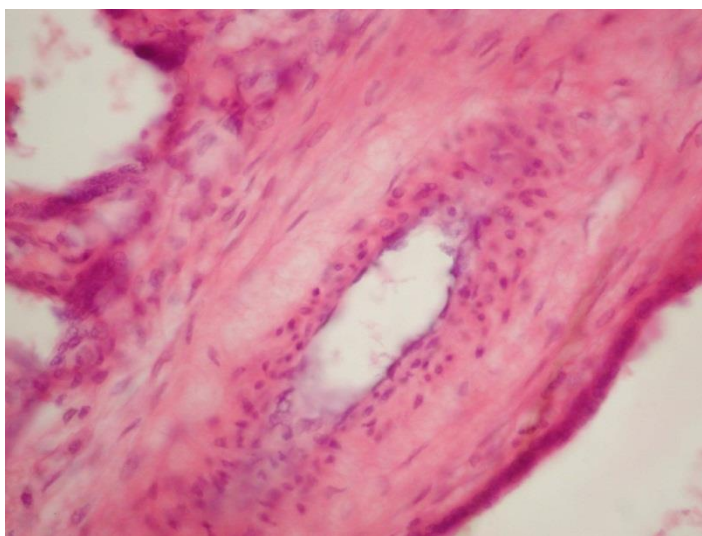


Рис. 7.20. Потовщення артеріальної стінки, десквамація ендотеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

Відзначається наявність дрібних тромбів у просвіті таких судин, окрім цього мікротромби локалізуються в посткапілярах і венулах. Ендотеліоцити

частіше сплюснені, з ознаками десквамації. Процеси новоутворення судин не виражені. У периваскулярному просторі відзначається наявність виражених склеротичних процесів.

Таким чином, описані зміни в плацентах слід характеризувати як варіант незрілих проміжних ворсин, а також варіант хаотично склерозованих ворсин. В описаних нами послідах при ПД персистенція проміжних ворсин є компенсаторною реакцією для реалізації гемодинамічного ефекту без компенсації матково-плацентарного кровотоку.

Відомо, що наявність зрілих фібробластів і фіброцитів свідчить про утворення й формування колагенових волокон, також вони є зрілими формами сполучнотканинної стромы. Виявлені ознаки недостатності судинного русла ворсин потенціюють дозрівання останнього. Збільшення кількості незрілих фібробластів, можливо, гальмує розвиток стромы ворсин і у такий спосіб сприяє появі різних варіантів незрілості ворсин під час вагітності в жінок цієї групи.

Морфофункціональні особливості посліду вагітних з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода

У цій підгрупі представлено морфофункціональний стан 10 послідів пацієток з ПД, в яких у новонароджених виявлено ознаки затримки внутрішньоутробного росту. При макроскопічному вивченні плацент жінок цієї підгрупи виявлена така картина. Маса плаценти становила $589,81 \pm 17,3 \times 10^{-3}$ кг. Об'єм плаценти дорівнював $512,96 \pm 8,30 \times 10^{-4}$ м³. Середній діаметр плаценти дорівнював $19,81 \pm 1,61 \times 10^{-2}$ м

Оболонки плаценти блискучі, рожеві. Видимих дефектів при огляді материнської поверхні не виявлено. Дольчастість посліду добре виражена. Плодова поверхня гладка, блискуча. У 9 випадках вивчених нами виявлено магістральний тип галуження судин, в 1 - змішаний. Прикріплення пупкового канатика в 8 випадках було парацентральне і в 2 випадках - центральне.

У частині плацент виявлялися інфаркти різні за величиною і терміном давності. Локалізація інфарктів переважно - у крайових зонах ближче до материнської поверхні. Межа інфарктів чітка, форм неправильна, консистенція щільна. Розміри інфарктів коливалися від 0,5-0,7 до 2,5 x 2,5 x 10- 2 м

Мікроскопічне дослідження епітелію амніотичної оболонки виявляє помірно виражену базофілію цитоплазми клітин. Ядра містять як еухроматин, так і гетерохроматин, розташовуються переважно на базальній мембрані рівномірної товщини з вираженою PAS-позитивною реакцією. Виявляються виражені дистрофічні зміни цитоплазми епітеліальних клітин з появою в ній ознак вакуолізації, ознак некрозу на всіх стадіях: пікнозу, рексису й лізису ядер.

Хоріальна пластинка містить ніжні пучки колагенових волокон, забарвлених за Маллорі в слабкий синюватий колір.

Інтервільозний простір містить множинні еритроцити. Наявність фібриноїду в міжворсинчастому просторі різних відділів плаценти й нерівномірне повнокров'я ворсин обумовлює його нерівномірний об'єм і відповідні органометричні параметри (рис. 7.21).

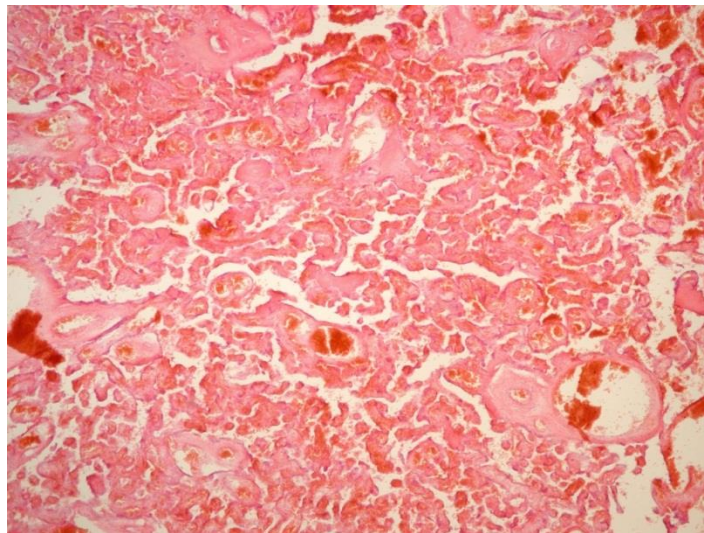


Рис. 7.21. Множинні еритроцити в міжворсинчастому просторі. Наявність фібриноїду в міжворсинчастому просторі, нерівномірне повнокров'я. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 40$

При мікроскопічному дослідженні препаратів, забарвлених за Рего, виявляють ділянки чорнуватого забарвлення, розташовані як дифузно, так і осередковано (рис. 7.22).

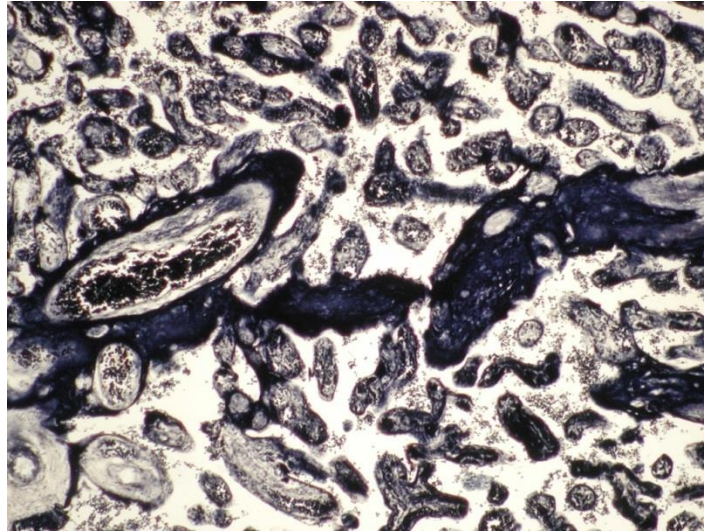


Рис. 7.22. Наявність зон ішемії периваскулярного простору, ворсин.
Забарвлення за Рего, x100

Описані зони ішемії визначаються як в хоріальній пластинці, так і у ворсинах хоріону. При цьому, у хоріальній пластинці зустрічалися ділянки ішемії по всій її товщі. Зіставлення мікропрепаратів, забарвлених за Рего, з мікропрепаратами, забарвленими гематоксиліном та еозином, за Маллорі, за ван Гізоном, свідчить про взаємозв'язок між ділянками ішемії та активацією сполучної тканини з розвитком склеротичних змін (рис. 7.23, рис. 7.24).

Ворсинчасте дерево представлене опорними ворсинами I, II, III порядку. Гіллястий хоріон у вигляді великих стовбурових ворсин з центрально розташованими судинами й волокнистою сполучнотканинною стромою з грубих волокон, забарвлених за ван Гізоном в червонястий колір (рис. 7.25).

Питомий об'єм стовбурових ворсин змінився (рис. 7.26) і становив $19,81 \pm 1,03\%$, проміжних ворсин $17,63 \pm 2,14\%$, термінальних ворсин $36,62 \pm 3,31\%$, міжворсинчастого простору $27,12 \pm 2,31\%$. Стінки судин потовщені (рис. 7.27), у периваскулярному просторі виявляють зрілі колагенові волокна, забарвлені за Маллорі у синій колір.

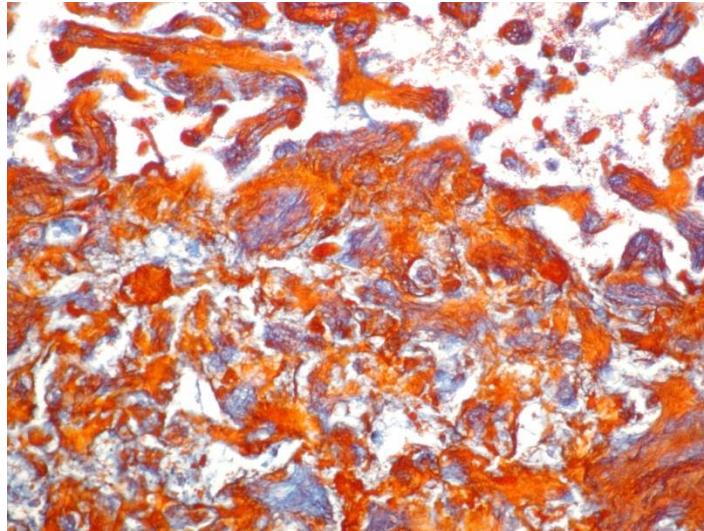


Рис. 7.23. Склерозування мас фібриноїду, зон ішемії, забарвлення за Маллорі, x100

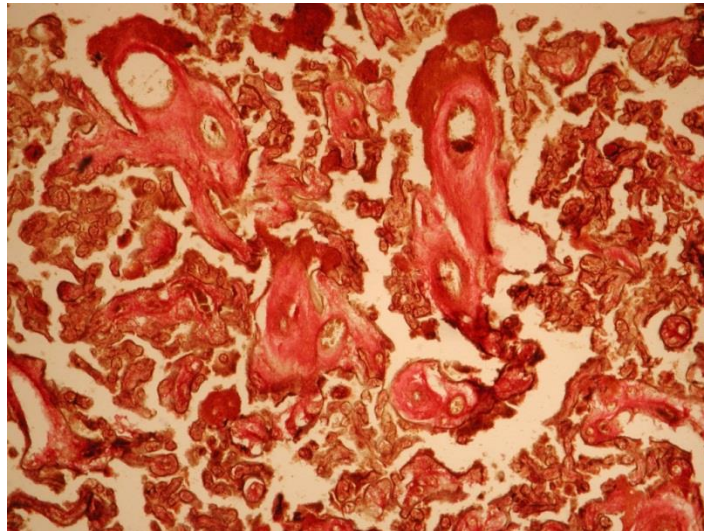


Рис. 7.24. Склерозування мас фібриноїду, зон ішемії. Забарвлення за ван Гізоном, x40

Досить часто у ворсинах виявляли фіброцити й фібробласти. Хоріальна пластинка відокремлена від міжворсинчастого простору шаром цитотрофобласта з частими некротичними зміни. У хоріальній і базальній пластинці при забарвленні гематоксиліном та еозином виявляють відкладення у вигляді пластинчастого матеріалу фіолетового кольору, що відповідає зонам кальцифікатів.

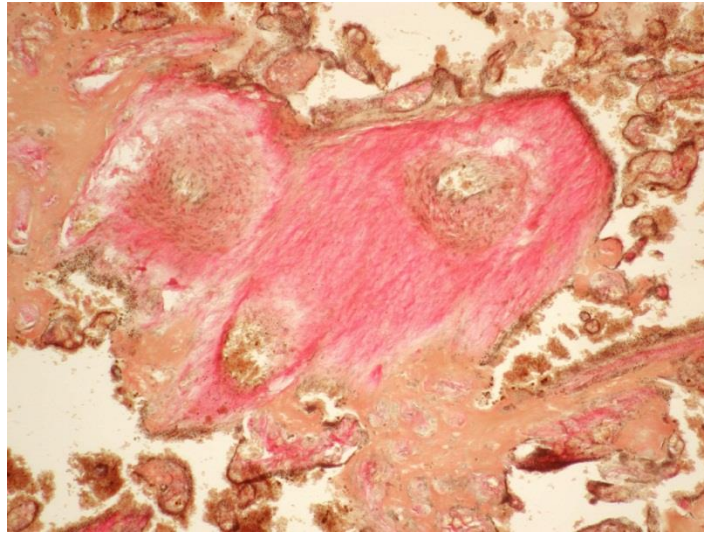


Рис. 7.25. Склерозування периваскулярного простору.
Забарвлення за ван Гізоном, x100

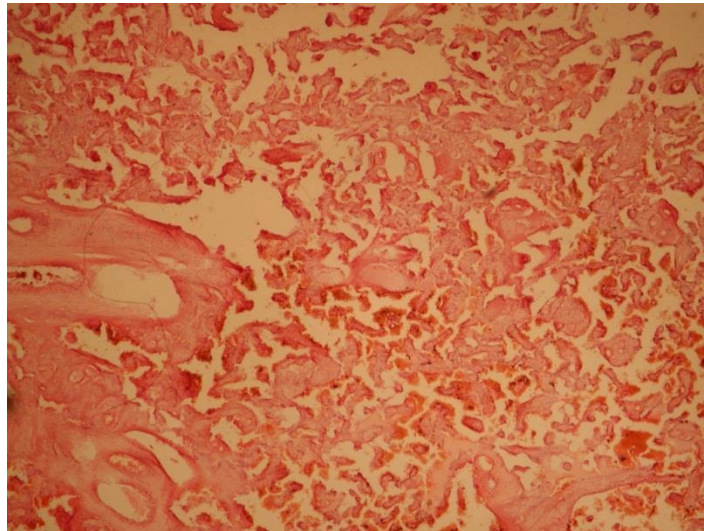


Рис. 7.26. Переважання термінальних ворсин.
Забарвлення гематоксилином і еозином, x40

Морфометричний аналіз виявив такі розміри ворсин цієї групи. Величина стовбурових ворсин становить $232,12 \pm 7,72 \times 10^{-6}$ м, проміжних ворсин – $126,18 \pm 4,12 \times 10^{-6}$ м, термінальних ворсин – $54,67 \pm 2,63 \times 10^{-6}$ м

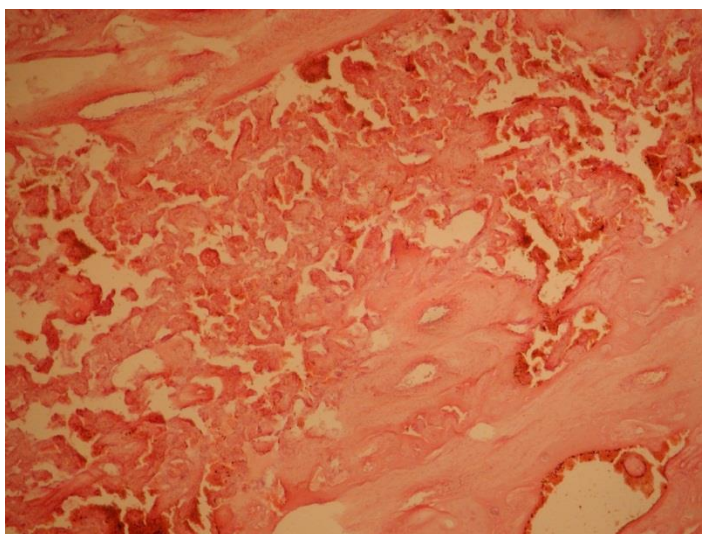


Рис. 7.27. Потовщення стінок судин різного калібру. Наявність фібриноїду в міжворсинчастому просторі, нерівномірне повнокров'я. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 40$

Базальні мембрани хоріального епітелію стовбурових ворсин і судин виявляють PAS-позитивні речовини з відсутністю ферментативного контролю. Епітелій великих ворсин проміжного або термінального типу найчастіше одношаровий, у більшій частині закритий фібриноїдом, серед мас якого розташовуються острівці з великих клітин. Строма нечисленних термінальних ворсин, «замурованих» у фібриноїд, склерозована. PAS -реакція в таких ворсинах виражена слабо (рис. 7.28).

Ворсини покриті синцитіотрофобластом з гіперхромними ядрами. Цитоплазма з наявністю PAS-позитивних включень. Під синцитіотрофобластом розташовуються більші клітини цитотрофобласта з інтенсивно забарвленим ексцентрично розташованим ядром. Зрілі проміжні ворсини (ворсини II порядку) розташовуються компактно, круглястої або ж круглої форми. Проліферативні процеси в епітелії характеризуються утворенням синцитіальних вузликів, які представлені скупченням ядер (рис. 7.29).

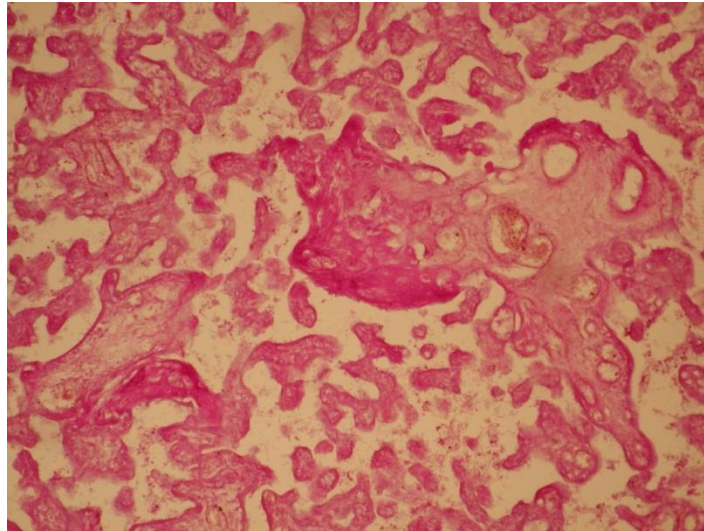


Рис. 7.28. Слабко виражена PAS-реакція серед склерозованих ворсин, замуrowаних» у фібриноїд. PAS -реакція, ×100

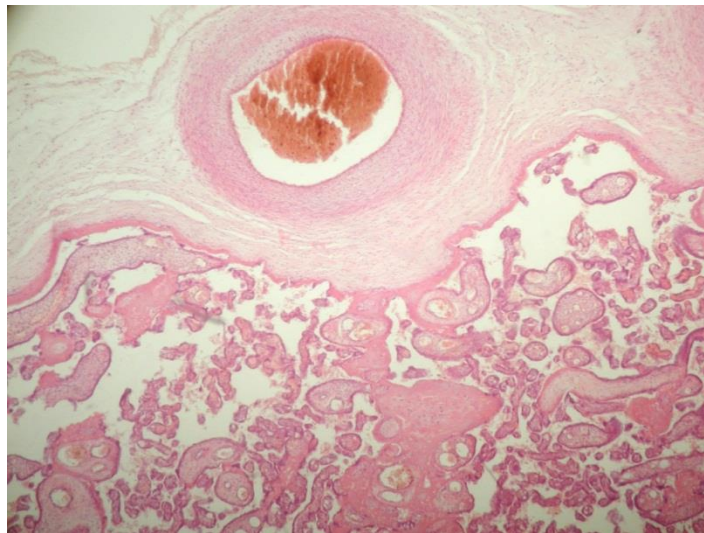


Рис. 7.29. Проліферативні процеси в епітелії з утворенням синцитіальних вузликів. Тромбоз гілок спіральної артерії. Забарвлення гематоксилином та еозином, ×40

Ворсини III порядку невеликого розміру зі щільною склерозованою строною, яка представлена потовщеними колагеновими волокнами, забарвленими за Маллорі в синій (рис. 7.30) і за ван Гізоном – у червоний колір. У дрібних ворсинах відзначають численні фіброцити і фібробласти. У досліджуваних плацентах виявляють ворсинки з пухкою, сітчастою строною і

центрально розташованими судинами. Переважає одношаровий епітелій, клітини Кащенко-Гофбауера одиничні.

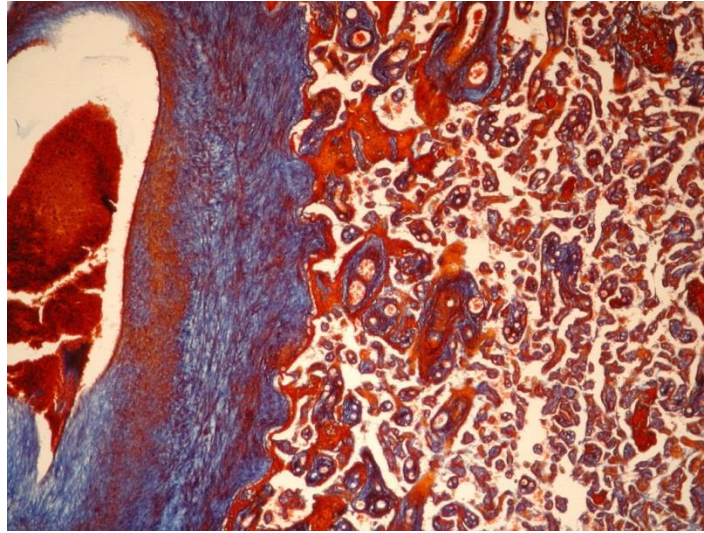


Рис. 7.30. Ворсини III порядку невеликого розміру зі щільною склерозованою стромою. Склероз стінки спіральної артерії. Зabarвлення за Маллорі, $\times 40$

При цьому дифузний розподіл ККГ (одиничні клітини) спостерігається у 2 випадках, проміжний варіант їх розподілу – у 3-х випадках і осередкове скупчення декількох клітин – у 5 випадках. Базальна пластинка представлена великими поліморфними децидуальними клітинами, елементами цитотрофобласта з еозинофільною цитоплазмою й пухирцеподібним ядром. Цитоплазма цитотрофобласта характеризується слабо вираженою базофілією, наявністю дрібних PAS-позитивних включень.

Межа з міжворсинчастим простором представлена дрібними трофобластичними клітинами. У місці контакту трофобласта з децидуальною тканиною виявляється виражена зона коагуляційного некрозу (шар Нітабуха), представлений гомогенними еозинофільними масами. Базальна пластинка відмежована від міжворсинчастого простору шаром фібриноїду (шар Рора).

При дослідженні плацент групи жінок, у яких народилися діти із ЗРП, виявляють істотні зміни з боку судинного русла як великих судин, так і дрібних.

Судинне русло нерівномірного кровонаповнення. Виявляють судини з потовщеними стінками. Подекуди вони щільно оточені масами фібриноїду. Ендотеліоцити частіше сплюснені, високі ендотеліоцити відсутні. Відзначається істотне збільшення клітин у стані десквамації навіть порівняно з групою ПД без ЗРП. Ядра клітин зменшені в розмірах, що підтверджується морфометрично (табл. 7.2), також спостерігається порушення ядерно-цитоплазматичного співвідношення в ендотеліоцитах у бік його збільшення.

Відзначається наявність тромбів у просвіті як великих, так і дрібних судин, наявність ділянок периваскулярних крововиливів. При цьому, аналіз показує, що тромбоутворення найбільш виражене в судинах з більш вираженою десквамацією ендотелію. У міру оголення судинних мембран відзначається адгезія до неї клітин крові.

Процеси новоутворення судин не виражені. У периваскулярному просторі відзначається наявність виражених склеротичних процесів. При забарвленні за Маллорі виявляють волокна як еластичного, так і колагенового типу. Склеротичні зміни в периваскулярному просторі, десквамація ендотелію поєднуються з тромбоутворенням, наявністю інфарктів плацентарної тканини. При цьому відзначається збільшення незрілих ворсин.

Гіперплазія ворсин, судин і слабка проліферація трофобластичного епітелію є показником достатнього їх розвитку до кінця вагітності і свідчить про компенсаторно-приспосовні реакції плаценти. Водночас, ціла низка морфометричних показників свідчить про зміни, які є або прямими ознаками порушення кровопостачання або його наслідком, зокрема збільшення зони фібриноїду в міжворсинчастому просторі, набряк стромі ворсин, збільшення площі склеротичних змін у стромі ворсин, виражений склероз периваскулярного простору, збільшення кількості ендотеліоцитів у стані дистрофії. Ці дані розцінювалися як ознаки ЗРП у вагітних з ПД.

Аналіз отриманих результатів досліджень плацент

Для визначення взаємозв'язку між виявленими морфологічними особливостями в будові плацент, що характеризуються отриманими цифровими показниками, використовували непараметричний метод рангової кореляції Спірмена, який дозволяє виявити силу і напрям зв'язку між досліджуваними параметрами. Як результуючі змінні використовували морфометричні показники ендотеліоцитів спіральної артерії і її гілок, а також параметри морфометричних змін плаценти.

Аналізуючи взаємозв'язок між тривалим відносним об'ємом пошкоджених ендотеліоцитів і результатами гістоморфометричного дослідження, ми виявили, що під час формування ПД зі збільшенням числа пошкоджених ендотеліоцитів спостерігалось збільшення показників відносного об'єму сполучної тканини ($r=0,76$, $p<0,01$). При цьому відзначалося зниження питомої щільності просвітів судин ($r=-0,84$, $p<0,01$). Одночасно спостерігалось збільшення розмірів стовбурових ворсин, проміжних ворсин ($r = 0,78$ і $r = 0,75$, $p <0,01$), і зменшення розмірів термінальних ворсин ($r = - 0,62$, $p <0,01$).

Паралельно відзначалися зміни й у відносних об'ємах основних компонентів плаценти зі збільшенням відносного об'єму стовбурових ворсин, проміжних ворсин ($r = 0,74$ і $r = 0,73$, $p <0,01$) і зменшенням об'єму термінальних ворсин ($r = - 0,61$, $p <0,01$).

Іншим показником, при якому виявлено істотні кореляційні лінії, стала висота ендотеліоцитів, для якої, у міру зменшення цього параметра, при формуванні ПД відзначали її взаємозв'язок з відносним об'ємом сполучної тканини ($r = - 0,73$, $p <0,01$), питомою щільністю просвітів посудин ($r = 0,81$, $p<0,01$), розміром стовбурових ворсин ($r = - 0,73$, $p <0,01$), проміжних ворсин ($r = - 0,71$, $p <0,01$), термінальних ворсин ($r = 0,64$, $p <0,01$).

Зберігалася залежність зі змінами відносних об'ємів стовбурових ворсин

Важлива роль у збереженні і забезпеченні матково-плацентарного кровообігу належить ворсинам хоріону й синцитіо-капілярним мембранам, у функціонуванні яких важливе значення має їх кровопостачання.

У групі вагітних, у яких народилися діти із ЗРП, відзначається достовірне посилення картини розвитку ГЕ з глибшими змінами порівняно навіть з групою ПД, але без ЗРП. Це підтверджується динамікою показників морфофункціонального стану плаценти, що пов'язано з визначеним погіршенням стану ендотеліального покриву, як з точки зору якісних змін, так і кількісних, що підтверджено проведеним нами морфометричним аналізом (табл. 7.1, 7.2).

Несприятливі чинники перебігу вагітності, пов'язані із самою вагітністю, її патологічним перебігом, соматичною патологією, зумовлюють ушкодження ендотеліоцитів, зниження їх механічної чутливості та ефективності дії іонних каналів. Тривало існуюче гемодинамічне перевантаження може спричинити морфологічні зміни ендотелію й трансформує його функції. Відбувається гіперплазія гладком'язової оболонки судин і їх ендотеліальної вистилки, яка травмується частіше, а відновлюється гірше. У результаті, будь-які чинники, які ушкоджують ендотелій, є підґрунтям патологічних спастичних реакцій і призводять до обструкції дрібних артерій. Таким чином, у жінок може мати місце порушення васкулярної адаптації до стану вагітності, дисрегуляція тону судин і, як наслідок, розвиток ПД. Зниження плацентарного кровотоку, що спричиняє ішемію плаценти, включає компенсаторні механізми, спрямовані на відновлення її перфузії. Вазопресорні чинники, які виділяються ішемізованою плацентою, посилюють дисфункцію ендотелію.

Таблиця 7.1

Результати морфогістометричного дослідження послідів в обстежених жінок

Показники	ПД без ЗРП n=10)	ПД з ЗРП n=10)	Фізіологічна вагітність n=10)
Показники макроскопічного вивчення плацент			
Маса, кг			
Об'єм, л			
Середній			

і а м е т р х м			
Розміри ворсин плаценти досліджуваних груп			
Ст овб уро ві вор си ни, х10 м			
Пр омі жн і вор си ни, х10 м			
Те рмі нал ьні вор си ни, х10			

М			
Відносні об'єми основних компонентів плаценти			
Мі жв орс ин час ти й пр ост ір,			
Ст овб уро ві вор си ни,			
Пр омі жн і вор си ни,			
Тер мін аль ні вор си ни,			
Питома щільність			
Пи то ма щі льн			

іст ь суд ин,			
Пи то ма щі льн іст ь гру бої спо луч ної тка ни ни			
Розподіл клітин Кашенка-Гофбауера в досліджуваних групах			
Ди фу зни й роз по діл КК Г			
Пр омі жн ий роз по діл КК Г			
Ос ере дко ве			

нак оп иче нн я КК Г			
--	--	--	--

* $p < 0,05$ порівняно з фізіологічною вагітністю;

** $p < 0,05$ порівняно з плацентарною дисфункцією без розвитку ЗРП.

Таблиця 7.2

Морфометрична характеристика ендотеліоцитів спіральної артерії і її гілок

Група	Висота ендотеліоцитів, $\times 10^{-6}$ м	Діаметр ядер ендотеліоцитів, $\times 10^{-6}$ м	Ядерно-цитоплазматичні стосунки в ендотеліоцитах	Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, %
Фізіологічна вагітність				
ПД без ЗРП				
ПД з ЗРП				

* $p < 0,05$ порівняно з фізіологічною вагітністю;

** $p < 0,05$ порівняно з плацентарною дисфункцією без розвитку ЗРП.

Спіральні артерії за наявності ПД характеризуються зменшенням площі просвітів на 57% з одночасним збільшенням числа просвітів на 43%, що супроводжується зменшенням периметра й площі просвіту спіральних артерій. Також у спіральних артеріях звертають на себе увагу явища проліферації ендотелію, гіпертрофія м'язового шару, виражене розростання периваскулярної сполучної тканини з формуванням т.з. фіброзних манжет, що спричиняє звуження просвіту судин, аж до їх облітерації. При формуванні ПД в ендотелії відбувається зменшення висоти ендотеліоцитів з $6,19 \pm 0,07 \times 10^{-6}$ м до $4,78 \pm 0,06 \times 10^{-6}$ м, зменшення діаметру клітин з $3,25 \pm 0,02 \times 10^{-6}$ м до $2,97 \pm 0,04 \times 10^{-6}$ м, збільшення відносного об'єму пошкоджених ендотеліоцитів з $6,16 \pm 0,23\%$ до

Розвиток ЗРП за наявності ПД відбувається на тлі посилення ушкодження ендотелію спіральних артерій, що характеризується висотою ендотеліоцитів $3,91 \pm 0,08 \times 10^{-6}$ м, їх діаметрів $2,69 \pm 0,05^{-2}$ м, переважанням пошкоджених ендотеліоцитів $78,86 \pm 0,22\%$, що супроводжується розвитком ішемічних ушкоджень і склеротичних змін (питома щільність грубої сполучної тканини

Резюме

На сьогодні генералізована ендотеліальна дисфункція розглядається як основна патогенетична ланка гемодинамічних порушень у фетоплацентарному комплексі. Дисфункція ендотелію має важливе значення в розвитку тромбозу, неоангіогенезу й ремоделювання судин, стає ключовим моментом розвитку акушерської і перинатальної патології. Розроблення діагностики гестаційних ускладнень, пов'язаних з дисфункцією ендотелію, пошук нових методів раннього виявлення дисбалансу судинного гомеостазу є завданням, рішення якого дасть передумови для запобігання розвитку ПД, пов'язаної з ендотеліальною дисфункцією. Аспекти діагностики порушень адаптації та ініціації патологічних механізмів, які ведуть до дестабілізації судинного тонуусу, залишаються на сьогодні вирішальними в профілактиці акушерської й перинатальної патології, при цьому морфологічне дослідження послідів таких випадків дозволяє обґрунтувати застосування тих або інших заходів.

Матеріали, представлені в цьому розділі дисертації, відображені у наукових статтях у фахових журналах, які рекомендовані ДАК МОН України та тезах:

1. Парашук ЮС, Борзенко ІБ, Гаргін ВВ. Морфофункціональні особливості спіральних артерій децидуальної оболонки за наявності пре еклампсії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. Київ, 2016; 2 (38): 320-4.
2. Borzenko IB, Konkov DG, Kondratova IY, Basilaishvili O, Gargin VY. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian

m
e
d
i

3. Паращук ЮС, Борзенко ІБ, Гаргін ВВ. Стан спіральних артерій за наявності пре еклампсії. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2016 Жовт. 5-7; Дніпро; 2016, с. 120.
4. Борзенко ІБ, Паращук ЮС, Кондратова ІЮ, Гаргін ВВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб патолого-морфологічної діагностики спіральних артерій децидуальної оболонки плаценти від матерів, вагітність яких була ускладнена прееклампсією. Патент України № 118231. 2018 Груд 10.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найважливішою проблемою сучасних акушерства та перинатології є плацентарна дисфункція – патофізіологічний феномен, що призводить до порушення здатності плаценти підтримувати адекватний й достатній метаболізм між матір'ю та плодом [76, 101, 102, 169]. Результатом цього ускладнення є несприятливі перинатальні наслідки, переважно у вигляді затримки росту плода, постгіпоксичних захворювань у новонароджених або їх поєднання [101, 180]. Незважаючи на велику кількість інформації про плацентарну дисфункцію, питання патогенезу, ранньої діагностики та прогнозування перинатальних ускладнень до цього часу залишаються без чіткої відповіді [104, 140].

На сьогодні дослідники акцентують увагу на прогнозуванні перинатальних ускладнень «внутрішньоутробного пацієнта» з I триместру гестації, що обґрунтовано ключовими подіями, успішність яких, безумовно, визначає перебіг гестації та її наслідки, - розвиток матково-хоріально-ембріонального кровоциркуляції, початок формування основоположних процесів плацентарної функції, формування й закладка органів та систем плода. Саме цілеспрямоване прогнозування та рання діагностика порушень у функціональній СМПП дозволять виокремлювати вагітних високого перинатального ризику в максимально ранні терміни й своєчасно вживати превентивно-лікувальні заходи, що є запорукою успішного результату вагітності, оскільки клінічні прояви ПД починаються раніше (з кінця 2-го триместру), можуть досить швидко прогресувати до ЗРП, обумовлюють виразні ускладнення вагітності, стають основною причиною перинатальної захворюваності у плода [141, 146].

Сучасні уявлення про патогенез плацентарної недостатності базуються на вивченні клітинно-молекулярних діалогів, що визначають ключові події в процесі формування та розвитку плаценти, й важлива роль у

морфофункціональному становленні фетоплацентарної системи відводиться оптимальному впливу факторів ендотеліального походження. Зазначені вище фактори стимулюють поділ та диференціювання різних клітин, що визначає їх

н У зв'язку з цим судинні проблеми та їх індикатор – материнсько-плацентарно-плодовий кровоплин – стають провідними в клінічній картині вищезазначених ускладнень вагітності. Вивчення механізмів формування плацентарної дисфункції ендотеліального походження є досить актуальним.

н Однак, за даними літератури, немає чіткої інформації про наявність янамнестичних та об'єктивних даних, що дозволяють виокремити групи ризику щодо розвитку ранньої ПД, а також не розроблено об'єктивні прогностичні критерії ПД на доклінічному етапі. Крім того, немає чіткої думки про те, чи можливо прогнозувати розвиток ПД до формування її клінічних проявів у вигляді ЗРП, коли способи її корекції вже малоефективні та надають лише підтримуючу дію, оскільки компенсаторно-приспосувальні резерви плаценти вже виснажені.

а Саме тому метою нашого дослідження стала оптимізація прогнозування та ранньої діагностики затримки росту плода в жінок із плацентарною дисфункцією шляхом обґрунтування та розроблення персоніфікованого діагностичного алгоритму.

о В основу роботи було покладено багатокomпонентний патогенетично обґрунтований підхід до прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції у вагітних, який базується на одночасному застосуванні неінвазивних методів інструментального та комплексного лабораторно-діагностичного моніторингу особливостей ендотеліальної функціональності та визначення їх значущості у патогенезі перинатальної захворюваності.

г Для досягнення поставленої мети першим етапом нашого дослідження стало проведення ретроспективного аналізу 200 історій пологів та

о

с

т

індивідуальних карт вагітних із плацентарною дисфункцією на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету, Харківського регіонального перинатального центру КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

Відповідно до результатів клініко-анамнестичного аналізу даних нами було визначено, що 39,0% пацієток з плацентарною дисфункцією мали в анамнезі захворювання шлунково-кишкового тракту, про передуючі захворювання сечовидільної системи свідчили 30,5% респонденток, обстежених ретроспективно. Зазначені свідчення можуть бути корисними для визначення факторів ризику виникнення ПД [171].

Обтяжений гінекологічний анамнез у вигляді дисменореї, бактеріального вагінозу та хронічного сальпінгофориту мав місце відповідно у 40,5%, 39,0% 23,0% пацієток із плацентарною дисфункцією.

За даними ретроспективного дослідження було виявлено досить великий відсоток завмерлої вагітності (28,0%); скомпрометовану вагітність, починаючи з першого триместру (загроза переривання у першому триместрі – 57,0%), прееклампсію (52,5%) та велику кількість передчасних пологів (31,0%).

Ретроспективне дослідження вказувало на необхідність стратифікації ризику розвитку плацентарної дисфункції, а також розкрило певні недоліки антенатальної допомоги вагітним жінкам у плані своєчасного звернення для проведення дослідження у пацієток групи високого перинатального ризику.

Гестаційна ендотеліопатія – дисбаланс, який виникає під час вагітності між продукцією вазодилатуючих та вазоконстриктивних, а- та протромбогенних, анти- та проліферативних факторів [25, 149]. Негативні наслідки цього патологічного стану спричиняють порушення вазотонічної та ангіопротекторної функції, збільшення проникності судинної стінки, що викликає зниження матково-плацентарної перфузії. Вищезгадані порушення в підсумку призводять до клінічної маніфестації у вигляді самовільних викиднів, патології плацентації,

плацентарної дисфункції, ЗРП, передчасних пологів, прееклампсії та загибелі

л Саме тому на наступному етапі дослідження було вирішено дослідити
можливий вплив ендотеліальної дисфункції на генез розвитку доклінічної на
маніфестованої (ЗРП) форм плацентарної дисфункції шляхом оцінювання
факторального ризику. Для цього було проведено проспективне обстеження
та групи контролю (n= 30). Основна група була розподілена на групи вагітних
жінок із плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода (ЗРП) (n= 40) та
вагітних із ПД без ЗРП (n= 30).

У результаті проведеного дослідження соціально-побутового аналізу нами
було визначено, що плацентарна дисфункція частіше розвивалася у жінок, які
проводили за комп'ютером більше 6 годин на добу (ВШ 2,62, 95% ДІ [1,05 –
6,51], p=0,04) у пацієток, які мали низький соціально-економічний статус (ВШ
6,77, 95% ДІ [2,45 – 18,73], p=0,0002) та вели малорухомий спосіб життя (ВШ
2,83, 95% ДІ [1,03 – 7,79], p=0,04). Отримані нами результати були підтвержені
дослідженнями інших авторів, коли у пацієток із ПД робота була сидяча та
пов'язана з використанням комп'ютера [6,29,101].

Хотілося б зазначити, що значна кількість вагітних жінок з ПД палили
ВШ 9,75, 95% ДІ [3,07 – 30,98], p=0,0001. Тривалість тютюнопаління тривала 3-
продовжували палити. На прийом слабоалкогольних напоїв (0,3-1,0 л на
тиждень) до вагітності вказували 54,3 % жінок основної групи, ВШ 5,94, 95% ДІ
[2,04 – 17,30], p=0,0011. Відповідно до свідчень зі світової літератури
тютюнопаління та прийом алкогольних напоїв є незалежним фактором ризику

п
е

р При проведенні аналізу частоти та структури екстрагенітальної
захворюваності у вагітних жінок із плацентарною недостатністю на тлі ГЕ, було

н
а
т

доведено, що найбільш частішою супутньою екстрагенітальною патологією була з боку серцево-судинної системи – ВШ 2,95, 95% ДІ [1,01 – 8,66], $p=0,05$. Цілком ймовірним фактором ризику виникнення ПД ми вважали також наявність варикозної хвороби (ВШ 4,70, 95% ДІ [1,29 – 17,07], $p=0,02$). Цікаво, що результати проспективного дослідження підтвердили попередні результати ретроспективного дослідження відносно наявності анамнестичної патології гастро-інтестинального тракту як предиктора ПД (ВШ 3,61, 95% ДІ [1,13 – 11,53], $p=0,03$) із достовірним переважанням дискінезії жовчовивідних шляхів – ВШ 5,60, 95% ДІ [1,22 – 25,74], $p=0,03$. Окремо хотілося б відзначити досить високий відсоток вагітних жінок з плацентарною недостатністю з інфекційними захворювання у дитинстві – ВШ 2,58, 95% ДІ [1,05 – 6,32], $p=0,04$.

Отримані результати щодо соматичної патології обстежених жінок із ПД не лише збігаються з даними відомих досліджень, а й підтверджують їх. Захворюваннями матері, що пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ПД, традиційно вважають діабет із судинними захворюваннями, помірне та тяжке порушення функції нирок (особливо при гіпертензії), антифосфоліпідний с

и Аналіз акушерського анамнезу жінок із ПД дозволив виявити, що попередні вагітності в них були ускладнені самовільними викиднями (ВШ 3,54, 95% ДІ [1,11 – 11,36], $p=0,03$), причиною яких або наслідком, як правило, може бути безпосередньо ураження ендометрію із розвитком автоімунного процесу. Крім того, нашу увагу привернуло достовірне переважання випадків мрртифіціальних абортів у жінок із ПД – ВШ 5,29, 95% ДІ [1,82 – 15,41], $p=0,002$. Результати, які ми отримали, дозволяють припустити можливий, не діагностований до вагітності, запальний процес ендометрію із млявим н

е Підтвердженням вищезазначеного припущення слугували також виразні порушення вагінального мікробіоценозу в анамнезі в жінок із ПД, а саме:

р

б

н

кількість випадків бактеріального вагінозу – ВШ 3,61, 95% ДІ [1,13 – 11,53], $p=0,03$. Отриманий нами результат підтверджується дослідженням, у якому бактеріальний вагіноз виступає як незалежний предиктор плацентарної дисфункції [215]

Анамнестична акушерська патологія також була представлена передчасними пологам ВШ 4,85, 95% ДІ [1,05 – 22,41], $p=0,04$ та загрозовим викиднем – ВШ 7,78, 95% ДІ [1,71 – 35,40], $p=0,008$. У цілому загрозу переривання ймовірно потрібно оцінювати як інтегральний показник клінічного прояву неповноцінності інвазії цитотрофобласта, що у подальшому може обумовити плацентарну дисфункцію [42].

Потенційним наслідком плацентарного навантаження наприкінці третього триместру може бути підвищений ризик передчасних пологів, пов'язаних із плацентарною недостатністю, які частіше розвиваються після 32 тижнів вагітності [173, 180].

У нашому дослідженні досить цікава інформація була отримана відносно спадкового сімейного анамнезу, а саме – випадки у близьких родичів вагітних із ПД на підґрунті ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії (ВШ 4,50, 95% ДІ [1,23 – 16,41], $p=0,02$), тромботичні ускладнення (ВШ 10,80, 95% ДІ [1,37 – 84,93], $p=0,02$), наявність ендокринної патології (ВШ 3,84, 95% ДІ [1,21 – 12,24], $p=0,02$), переважно цукрового діабету.

Клінічним предиктором розвитку плацентарної дисфункції із ЗРП за результатами нашого проспективного дослідження була наявність загрозового викидня у I триместрі вагітності з явищами децидуальної васкулопатії (ВР 1,80, 95% ДІ [1,02 – 3,17], $p=0,04$). Предиктором розвитку ПД без ЗРП був ранній токсикоз (ВР 0,37, 95% ДІ [0,20 – 0,71], $p=0,003$). Слід відзначити, що прееклампсія найбільш часто була асоційована із плацентарною дисфункцією у пацієнок підгрупи А (ВР 1,95, 95% ДІ [1,12 – 3,40], $p=0,02$)

За результатами дослідження, факторами ризику щодо розвитку ПД та ЗРП можна вважати такі ускладнення перебігу вагітності: загроза переривання в разі частіше ускладнювала перебіг гестаційного процесу у пацієток основної групи порівняно з пацієтками контрольної групи; анемія – майже в 5 разів частіше, ГРВІ під час вагітності – у 3 рази частіше діагностували у пацієток основної групи (27%), що збігається з результатами інших досліджень [3,29],

Дослідження функціональності ендотелію судин у режимі реального часу при вагітності за допомогою запропонованого нами дослідження вазорегулятоного стану судин ендотеліального походження може розкрити привабливі перспективи в розумінні розвитку плацентарної дисфункції та затримки росту плода. Саме тому на подальших етапах нашого проспективного дослідження ми провели інструментально-лабораторний аналіз потенційно-можливих чинників патогенезу плацентарної дисфункції з урахуванням ендотеліальних факторів.

Гестаційна ендотеліопатія була виявлена за визначенням мікроальбумінурії (МАУ) та вимірюванням ендотелій-залежної вазодилатації судин (ЕЗВД) [10, 24].

При дослідженні ендотеліотропних вазотонічних властивостей використовували пробу з реактивною гіперемією артерій із застосуванням ультразвуку високої виокремнівної здатності. Показники ЕЗВД при донозологічній плацентарній дисфункції у вагітних жінок свідчили про певні пристосувально-компенсаторні зміни ендотелій-залежної складової регуляції судинного тону наприкінці II триместру, а особливо протягом III триместру ($p < 0,05$). Тоді як у вагітних з маніфестованим перебігом ПД, а саме ЗРП, визначалися критичні порушення вазорегулюючої функції ендотелію за обома досліджуваними судинами, із виразним достовірним вазоконстрикторним компонентом наприкінці II та III триместрів, навіть порівняно з аналогічними показниками жінок з доклінічною плацентарною недостатністю ($p < 0,05$).

Показники ЕЗВД у групі вагітних, у яких згодом діагностовано внутрішньоутробну затримку розвитку плода, також були істотно нижчі, ніж у здорових вагітних ($6,17 \pm 2,82\%$ проти $8,59 \pm 2,76\%$; $p < 0,05$) [190].

За даними літератури, досить вірогідно, що в ранні терміни вагітності інтенсифікація вивільнення трофобластом судинно-ендотеліального фактора росту та зниження рівня антиангіогенного розчинного рецептора СЕФР має компенсаторний характер та необхідна для активації ангіогенезу у ворсинах, оскільки СЕФР значно посилює проникність мікросудин, що сприяє проліферації та міграції ендотеліальних клітин [21, 59, 95, 201].

У нашому проспективному дослідженні у терміні вагітності 25-28 тижнів відзначалося достовірне зростання рівня сироваткових показників СЕФР у пацієток із маніфестованою формою ПД (підгрупа А) ($p < 0,05$). Причому зазначені статистично-вірогідні зміни були достовірні не лише порівняно з аналогічними показниками в жінок із фізіологічним перебігом вагітності, але й із сироватковим рівнем СЕФР у вагітних із плацентарною дисфункцією без ЗРП (підгрупа В).

Результати подальших лабораторних досліджень свідчили про те, що розвиток плацентарної дисфункції супроводжувався підвищенням у сироватці крові рівня тромбогенних субстанцій – тромбоспондину та молекул міжклітинної адгезії. Як відомо, тромбоспондин є одним з антагоністів оксиду азоту у впливі його на структуру судинної стінки та її тромбогенну активність. Тромбоспондин – глікопротеїд, який не тільки виробляється ендотелієм судин, але й знаходиться у тромбоцитах. ТС утворює комплекси з колагеном, гепарином, є сильним агрегуючим фактором, опосередкує адгезію тромбоцитів до субендотелію [14].

Концентрація у сироватці крові тромбоспондину у пацієток із затримкою росту плода зростала у 2,3 раза порівняно з показниками у вагітних жінок з групи контролю ($p < 0,05$). Також відзначалося достовірне збільшення ТС у

сироватці крові пацієток із ЗРП й відносно результату в жінок із доклінічно значущою формою ПД ($p < 0,05$).

Разом з оцінюванням вмісту основних вазоконстрикторів та вазодилататорів про функціональний стан судинного ендотелію дозволяє судити визначення рівня розчинних молекул міжклітинної адгезії. Зміни у вмісті розчинних форм молекул міжклітинної адгезії в периферичній крові, з одного боку, відображають рівень їх експресії клітинами ендотелію, з іншого – свідчать про особливий механізм активації клітин, опосередкований взаємодією даних молекул з відповідними лігандами на ендотелії. Активованій під впливом певних чинників ендотелій посилює експресію молекул адгезії, таких як селектини, судинні молекули адгезії (sCMKA-1), молекули міжклітинної адгезії-

Підтвердженням вищезазначеного можуть бути наші власні результати про підвищення рівня розчинних форм судинних молекул клітинної адгезії 1 (sCMKA-1) до $1635,75 \pm 160,57$ нг/мл у сироватці крові при ПД, що була ускладнена затримкою роста плода, відносно аналогічних показників при фізіологічній вагітності – $790,50 \pm 74,80$ нг/мл та при донозологічній плацентарній недостатності – $1031,75 \pm 122,32$ нг/мл ($p < 0,05$).

У нашому проспективному дослідженні ми знайшли вірогідну різницю між сироватковою концентрацією розчинної форми тромбоцитарно-ендотеліальних молекул клітинної адгезії 1-го типу в жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пацієтками із маніфестацією плацентарної дисфункції у вигляді затримки росту плода ($p < 0,05$). Проте не було відзначена статистично-вірогідна різниця ($p > 0,05$) між сироватковими показниками sTEMKA-1 між вагітними, які мали ускладнену плацентарну дисфункцію (ЗРП), та тими, у кого була діагностована неманіфестована ПД.

Таким чином, порушення механізмів вивільнення секреторних форм молекул адгезії може відображати формування патологічних ланок, які

полягають у порушенні інформаційного обміну на рівні міжклітинної кооперації, гіперактивації ендотелію та неповної інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії. Ми розглядаємо зростання концентрації sCMKA-1 при одночасному достовірному зниженні sTEMKA-1 при плацентарній дисфункції як доказ ендотеліальної дисфункції, що може бути корисним для стратифікації ризику маніфестації перинатальної патології плацентарного генезу – ЗРП.

Дослідження у сироватці крові тромбомодуліну свідчило, що при ПД відзначалося зростання ТМ відносно результатів вагітних жінок із нормальним перебігом гестації. Статистично вірогідна відмінність ($p < 0,05$) була відзначена у пацієток, у котрих був діагностований ЗРП, як порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу, так й з вагітними, які не мали клінічної маніфестації ПД.

Результат дослідження тканинного активатора плазміногену у пацієток мав достовірну різницю ($p < 0,05$) між результатом ТАП у вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації та пацієток із ЗРП тоді, як різниця між показниками у сироватці крові тканинного активатора плазміногену між жінками з нормальним перебігом вагітності та пацієтками з неманіфестованною ПД не мала статистично вірогідної відмінності ($p > 0,05$). Показник протеїну ІАП-1 у вагітних жінок із ПД без ЗРП не мав достовірної відмінності ($p > 0,05$) порівняно з аналогічним показником при фізіологічній вагітності – $62,32 \pm 5,22$ нг/мл. Хоча й концентрація інгібітора активатора плазміногену-1 у пацієток із ЗРП перевищувала таку в жінок з нормальним перебігом гестації у 1,26 раза та сягала $78,31 \pm 6,74$ нг/мл, проте статистичної достовірності подібний результат не мав ($p > 0,05$).

Показники ендотеліотропного маркера тробогенності судинної стінки, ІАП, мали переважно предикторне значення як додаткового фактора ризику виникнення перинатальної патології.

Останнім часом як критичний механізм ендотеліальної дисфункції при гестаційній патології розглядається активація клітин мікрочастинками синцитіотрофобласта, рівень яких значно зростає в периферичному кровоплинні жінок з перинатальною патологією [45, 46, 48, 66]. Розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних спричиняє порушення функцій систем органів і розвитку поліорганної недостатності, комплексні зміни у фетоплацентарній системі.

При дослідженні вмісту у сироватці крові рецептора тромбіну, що експресується на мембранах ендотеліальних клітин – тромбомодуліну, нами було встановлено, що за наявності плацентарної дисфункції на тлі гестаційної ендотеліопатії, відзначалося суттєве зростання зазначеного маркера тромбогенності судинної стінки відносно результатів ($4,35 \pm 0,53$ нг/мл) у практично здорових вагітних жінок.

При тому, статистично вірогідна відмінність ($p < 0,05$) була відзначена у пацієток, у котрих була діагностована затримка внутрішньоутробного росту плода – $7,95 \pm 0,81$ нг/мл, не тільки щодо жінок із фізіологічним перебігом вагітності, але й відносно вагітних пацієток, які не мали будь-якої клінічної маніфестації плацентарної дисфункції – $5,37 \pm 0,65$ нг/мл, тощо.

Проте при дослідженні показників АЧГЧ, фібриногену, РФМК та антитромбіну III у пацієток із плацентарною дисфункцією нами не було діагностовано статистично значущих змін параметрів гемостазу порівняно із аналогічними показниками при фізіологічній вагітності ($p > 0,05$). Відсутність достовірних ознак гіперкоагуляції при плацентарній дисфункції на тлі гестаційної ендотеліопатії, разом зі зниженням атромбогенного потенціалу стінки судини, можуть бути лише наслідком неоптимальності гестаційної перебудови судин.

У нашому дослідженні були діагностовані активація системи ПОЛ та супресія системи антиоксидантного захисту у вагітних жінок із плацентарною дисфункцією. Активація ПОЛ була доведена достовірним зростанням

сироваткових показників малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у пацієнток із клінічно маніфестованою формою ПД ($p < 0,05$). Зниження сироваткового рівня каталази та супероксиддисмутази ($p < 0,05$) у вагітних пацієнток із плацентарною дисфункцією у терміні гестації 26-28 тижнів свідчив також про дизрегуляцію системи АОЗ у жінок із ЗРП.

Результати проведеного нами доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровоплину дали змогу визначити, що в жінок з плацентарною дисфункцією відзначалось порушення гемодинамічного забезпечення плода. У 28-30 тижнів спостерігалось помірне, проте статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання пульсаційного індексу в артерії пуповини та зменшення ПІ у басейні середньої мозкової артерії плода при ЗРП. Зазначенні зміни доплерометричних показників можуть бути свідченням фетоплацентарної недостатності та порушення кровопостачання мозку плода. Наприкінці третього триместру відзначалися ще більш виразні ($p < 0,05$) зміни у вищезазначених басейнах фетоплацентарного кровоплину (зростанні ПІ й ІР в артерії пуповини та зниження ПІ й СДВ у середній мозковій артерії плода) у вагітних жінок із маніфестованою формою плацентарної дисфункції (ЗРП).

Резистентність СМА та інших церебральних артерій до змін кровоплину змінюється при гіпоксії плода внаслідок процесу авторегуляції церебральної перфузії, яка контролюється не лише киснем; метаболічні, хімічні та нервові фактори також сприяють збереженню постійної перфузії. Початкові порушення кровоплину в СМА можуть виявлятися через 2-3 тижні, перш ніж спостерігаються будь-які екстремальні зміни гемодинаміки та поява порушень на записах серцевого ритму плода, але індекси (ІР та ПІ) зрідка використовуються при прийнятті клінічних рішень через досить низьку точність діагностики [65, 83, 99, 116].

У вагітних з ПД при проведенні дослідження біофізичних параметрів матково-плацентарного кровоплину після тридцятого тижня вагітності було

виявлено порушення формування низькорезистентного судинного опору, підвищення індексів судинної резистентності в маткових артеріях та артеріях пуповини в 1,3-1,6 рази, що призводило до затримки росту плода (27,5 %) та дистресу плода (17,5 %). Тому церебрально-плацентарне співвідношення може бути кращим індексом оцінки стану плода, ніж пупкова артерія або мозкові судини окремо [42].

Оцінка фетальних адаптаційно-компенсаторних можливостей, за даними клініко-лабораторних досліджень у III триместрі, з урахуванням даних обстеження вагітних групи перинатального ризику, є додатковим критерієм до традиційного підходу при виборі акушерської тактики. При збережених фетальних адаптаційних можливостях розродження доцільно проводити «рег можливостях» вибір акушерської тактики здійснюється на користь дбайливого розродження (операція кесаревого розтину в плановому або екстреному порядку). Ефективність запропонованого підходу до розроблення акушерського клінічного менеджменту тактики зумовлена внутрішньоутробним станом плода, при цьому важливим інструментом для прийняття рішення в кожній конкретній клінічній ситуації є результат фетоплацентарної гемодинаміки.

При аналізі результатів вагітності в нашому проспективному клінічному дослідженні мусимо констатувати, що завдяки персоніфікації ризику розвитку перинатальної патології, нам вдалося не лише уникнути випадків антенатальної смертності, а й попередити інтранатальні та ранні неонатальні втрати у пацієток із плацентарною дисфункцією на фоні гестаційної патології. Наведена превентивна стратегія включала в себе постійний моніторинг внутрішньоутробного пацієнта, детальний скринінг маркерів ангіогенезу та тромбогенезу, суворе обмеження використання медикаментів. При підтвердженому за допомогою доплерометричного дослідження внутрішньоутробному стражданню плода у пацієток із плацентарною

дисфункцією на фоні гестаційної ендотеліопатії, особливо при ЗРП, ми відмовлялися від штучного пролонгування вагітності залежно від терміну вагітності та готовності родових шляхів.

Хотілося б відзначити, що перебіг пологів та післяпологового періоду, у нашому клінічному дослідженні, серед вагітних із ЗРП був асоційований із збільшенням випадків передчасних пологів ВР 2,14, 95% ДІ [1,04 – 4,40], $p=0,04$, збільшенням кількості кесаревого розтину ВР 5,62, 95% ДІ [1,39 – 22,75], $p=0,015$, випадками гострого дистресу плода ВР 3,37, 95% ДІ [1,27-8,94], $p=0,014$ та розвитком аномалій родової діяльності ВР 3,29, 95% ДІ [1,07-10,12], $p=0,04$. Також наявність клінічно-маніфестованої форми ПД була причиною народження дитини з достовірно меншою вагою ($p<0,05$), нижчими оцінками стану немовляти ($p<0,05$) на 1-ій й 5-ій хвилинах за шкалою APGAR та зростанням частоти несприятливих перинатальних наслідків (перинатальні ураження ЦНС, ВШК порівняно із жінками, що мали фізіологічний перебіг вагітності. За частотою перевага також належала новонародженим від матерів, у яких був встановлений ЗРП на фоні ендотеліальної дисфункції.

Також хотілося б зазначити, що згідно з рекомендаціями клінічних керівництв не існує послідовних доказів того, що дієта, прогестерон чи кальцій перешкоджає ЗРП, тому подібні втручання не рекомендується використовувати при ЗРП. Антитромботична терапія є перспективною терапією для запобігання ЗРП у жінок групи високого ризику. Проте існує недостатньо доказів, а з урахуванням особливо серйозних побічних ефектів, не рекомендується її використання. При недоношеній вагітності та ЗРП при визначенні зворотнього або реверсного кровоплину у пупковій артерії до 32 тижнів вагітності рекомендуються пологи, якщо плід вважається життєздатним та після завершення призначення стероїдів. Навіть тоді, коли венозний доплер є нормальним, пологи рекомендовані до 32 тижнів вагітності. Якщо показники доплерометрії СМА є патологічними, пологи слід рекомендувати не пізніше 37

тижнів вагітності. При ЗРП з аномальним ПП в артерії пуповини може бути запропонована індукція пологів, проте вірогідність кесаревого розтину збільшується, рекомендується постійний моніторинг частоти серцебиття плоду від початку перейм, що збігається з даними інших досліджень [91, 105, 125, 196,

При терміні вагітності ≥ 32 тижнів загальний консенсус полягає в застосуванні доплерівських досліджень СМА, щоб впливати на терміни пологів. Методи нагляду за плодом та рекомендовані терміни пологів варіюються. Існує універсальна угода про використання кортикостероїдів до народження <34 тижнів та загальний консенсус щодо використання сульфату магнію для нейрозахисту плода (<32 тижнів). Більшість дослідників рекомендують застосовувати кардіотокологічне спостереження для планування пологів при ЗРП <32 тижнів. Рекомендований термін пологів при ЗРП за відсутності та зворотної кінцевої діастолічної швидкості коливається від 32 до ≥ 34 тижнів та від 30 до ≥ 34 тижнів, відповідно. Дослідницькі пріоритети включають оцінку корисності сканування кінця третього триместру для запобігання серйозної захворюваності та смертності плода, оптимального терміну при ЗРП та аномальні параметри кровоплину [90, 92, 165, 170].

Згідно з результатами нашого дослідження, був розроблений алгоритм клінічного ведення вагітних з ранньою плацентарною дисфункцією, в якому представлено ризики виникнення ранньої ПД (спадковий, соматичний, анамнестичний) та показники високого ризику акушерських та перинатальних ускладнень. Також алгоритм пропонує, крім традиційного обстеження, проведення персоналізованого нагляду, зокрема обстеження на наявність ендотеліопатії як раннього предиктора розвитку ПД. Визначення ЕЗВД та МАУ дозволить виявити ризик розвитку ПД та призначити додаткове обстеження для прогнозування затримки розвитку плода. На підставі показників ендотеліальної

дисфункції, ПОЛ та АОС та доплерометричних показників можливе створення плану подальшого ведення вагітної та методу розродження (Додаток Б).

При проведенні аналізу морфофункціональних особливостей плаценти у пацієнток із плацентарною дисфункцією в ендотелії відбувалося зменшення висоти ендотеліоцитів з $6,19 \pm 0,07 \times 10^{-6}$ мм до $4,78 \pm 0,06 \times 10^{-6}$ мм, зменшення діаметра клітин з $3,25 \pm 0,02 \times 10^{-6}$ мм до $2,97 \pm 0,04 \times 10^{-6}$ мм, збільшення відносного обсягу пошкоджених ендотеліоцитів з $6,16 \pm 0,23\%$ до $47,07 \pm 3,61\%$. Плацентарні судини за наявності ранньої ПД характеризувалися зменшенням площі просвітів на 57%, що супроводжувалося зменшенням периметра та площі згаданих судин. Також у міометральних сегментах спіральних артерій звертали на себе увагу явища проліферації ендотелію, гіпертрофія м'язового шару, виражене розростання периваскулярної сполучної тканини з формуванням т. зв. фіброзних манжет, що спричиняло додаткове звуження просвіту судин, аж до їх повної облітерації.

Отримані в ході дослідження результати свідчили, що терміни реалізації та ступінь тяжкості ПД обумовлені початком і ступенем дезадаптації ендотеліальної системи, активацією патологічних реакцій у плаценті, що проявлялися змінами ангіогенезу та судинного ендотелію. Наявність кореляційного зв'язку між маркерами ендотеліальної дисфункції та результатами морфогістометричного дослідження свідчили про тісний патогенетичний зв'язок між порушеннями ангіогенезу, функціями судинного ендотелію, імунопатологічними та проліферативними процесами у вагітних з плацентарною дисфункцією.

Таким чином, наше клінічне проспективне дослідження, яке базується на комплексній оцінці ендотеліальної складової у генезі виникнення ранньої плацентарної дисфункції, показало, що наявність гестаційної ендотеліопатії є незалежним прогностичним фактором, асоційованим з несприятливими наслідками вагітності. У вагітних із плацентарною дисфункцією були виявлені

виразні порушення вазорегуляторної, атромбогенної функцій, міжклітинної інтеграції, зміни параметрів матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, гістоморфометричні порушення, що дозволяє глибше зрозуміти патогенез різних форм ПД, окреслити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах та розробити оптимальну тактику ведення цієї категорії пацієнток. Адекватний перинатальний супровід та своєчасне розродження, з нашої точки зору, дозволили значно поліпшити результати вагітності, достовірно знизити кількість

в

и

п

а

д

к

і

в

а

к

у

ш

е

р

с

ь

к

о

ї

т

а

п

ВИСНОВКИ

У дисертації запропоновано вирішення актуального науково-практичного завдання акушерства та гінекології – оптимізація прогнозування та ранньої діагностики затримки росту плода в жінок із плацентарною дисфункцією шляхом обґрунтування та розроблення персоніфікованого діагностичного алгоритму.

1. Найбільш вірогідними факторами ризику розвитку плацентарної дисфункції стали інфекційні захворювання (42,0 %), хвороби шлунково-кишкового тракту (39,0%) та сечовидільної системи (30,5 %), ранній токсикоз вагітних (36,0%), патологія плацентації й локалізації плаценти (32,0%). Плацентарна дисфункція була ускладнена ЗРП в 68,5% випадків, гіпертензивними розладами під час вагітності - в 52,5% та передчасними пологамі - в 31,0%.
2. При оцінюванні ендотеліотропних вазотонічних властивостей у вагітних з ПД та ЗРП визначалися критичні порушення ЕЗВД з виразним вазоконстрикторним компонентом вже наприкінці II-го та в III-му триместрах ($p < 0,05$). Підвищення СЕФР ($6,57 \pm 0,32$ пг/мл), концентрації тромбоспондину ($3,44 \pm 0,40$ пг/мл), рівня розчинних молекул міжклітинної адгезії, а саме sСМКА-1 ($1635,75 \pm 160,57$ нг/мл) при одночасному достовірному зниженні sТЕМКА-1 ($67,9 \pm 7,0$ нг/мл) можна розглядати як прогностичні маркери ризику маніфестації перинатальної патології плацентарного генезу – ЗРП.
3. У вагітних із ЗРП виявлені порушення атромбогенних властивостей судинного ендотелію (підвищення рівня тромбомодуліну в 1,83 рази й зниження тканинного активатора плазміногену у 1,5 рази), розлади мембранних реакцій ПОЛ на тлі функціональної недостатності антиоксидантної системи (підвищення сироваткового рівня МДА та ДК у 1,79 та 1,82 рази відповідно й зниження – каталази та СОД у 2,54 та 2,33 рази, відповідно) відносно тотожного результату у жінок із фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$).

4. Порушення плацентарно-плодової гемодинаміки (підвищення ПІ у артеріях пуповини до $1,16 \pm 0,11$ та його зниження у середній мозковій артерії до $1,31 \pm 0,13$) вказували на суттєві зміни ендотелій-залежної складової судинного тону у вагітних із ЗРП. Статистично-вірогідний результат між жінками із маніфестованою формою плацентарної дисфункції та вагітними з контрольної групи був виявлений також за показником СДВ ($2,06 \pm 0,3$ проти $3,26 \pm 0,33$) ($p < 0,05$).
5. Морфогістометричні особливості плаценти пацієток із ПД характеризуються зменшенням висоти ендотеліоцитів (до $4,78 \pm 0,06 \times 10^{-6}$ м) та їх діаметру (до $2,97 \pm 0,04 \times 10^{-6}$ м), збільшенням кількості пошкоджених ендотеліоцитів до $47,07 \pm 3,61\%$, зменшенням площини просвітів плацентарних судин на 57% . Розвиток ЗРП за наявності ПД відбувається на тлі посилення ушкодження ендотелію спіральних артерій ($78,86 \pm 0,22\%$ пошкоджених ендотеліоцитів), що супроводжувалося розвитком ішемічних ушкоджень і склеротичних змін (питома щільність грубої сполучної тканини $35,51 \pm 2,37\%$).
6. Перебіг пологів серед вагітних із ЗРП був асоційований зі збільшенням випадків передчасних пологів ($p = 0,04$), кількості кесаревих розтинів ($p = 0,015$), аномалій пологової діяльності ($p = 0,04$), гострого дистресу плода ($p = 0,014$), зростання частоти несприятливих перинатальних наслідків ($p = 0,07$) порівняно із жінками, що мали фізіологічний перебіг вагітності. На основі клініко-морфологічних та ендотеліотропних прогностичних критеріїв розроблений та впроваджений персоналізований клінічний алгоритм ранньої діагностики ПД та прогнозування ЗРП, завдяки якому вдалося не тільки уникнути перинатальних втрат, а й попередити захворюваність новонароджених.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні із анамнестичними викиднем, преєклампсією, передчасними пологами й раннім токсикозом; з обтяжливим соматичним анамнезом (захворювання серцево-судинної системи, дискінезія жовчовивідних шляхів, варикозна хвороба), низьким соціально-економічним статусом; спадковим гіпертензивним, ендокринним, перинатальним та тромботичним анамнезом складають групу ризику по розвитку плацентарної дисфункції й затримки розвитку плода та повинні підлягати скринінгу на ендотеліопатію для оптимізації ведення вагітності з подальшою персональною стратифікацією акушерського ризику.
2. Для ранньої доклінічної верифікації затримки розвитку плода рекомендовано оцінювати показники ЕЗВД у положенні «лежачи-стоячи» в плечовій артерії, сироваткові показники СЕФР, тромбоспондину, молекул клітинної адгезії, тромбомодуліну, тканинного активатора плазміногену, МДА, ДК, СОД та каталази.
3. Раннім діагностичним маркером розвитку затримки розвитку плода є доплерометричні порушення плацентарно-плодової гемодинаміки у артеріях пуповини, середній мозковій артерії та зміни СДВ.
4. Персоніфікований клінічний алгоритм ведення вагітних жінок із маніфестованою плацентарною дисфункцією – ЗРП на тлі ендотеліопатії, для зниження частоти перинатальних та ранніх неонатальних ускладнень передбачає проведення доплерометричного дослідження в артерії пуповини раз на 2 тижні (з 28 тиж), доплерометрії у СМА - раз на 2 тижні (з 32 тиж), проведення щотижня КТГ та БПП з наступним визначенням оптимального терміну та способу розродження з проведенням безперервного фетального моніторингу під час пологів. Використання запропонованого алгоритму в акушерській практиці дозволяє запобігти випадкам перинатальних втрат.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абельская ИС, Можейко ЛФ, Тихоненко ИВ. Ультразвуковые прогностические признаки развития плацентарной недостаточности. Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии: тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012; 5: 230-233.
2. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна и др. М., Гэотар-Медиа, 2019. 608 с.
3. Великорецкая ОА. Прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии у беременных с ранней эндотелиальной дисфункцией [диссертация]. Курск; 2016. 144 с.
4. Вітюк АД, Заїчко НВ, Йолтухівський ММ, Ольховський ОС, Паламарчук ІВ. Вікові особливості впливу у пропаргілгліцину та натрій гідроген сульфїду на показники обміну H_2S в міокарді щурів. Вісник проблем біології і медицини.
5. Газиева ИА, Чистякова ГН, Ремизова ИИ. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в первом триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14(2): 14-23.
6. Герман ЛВ. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням [дисертація]. Чернівці; 2015. 153 с.
7. Гриневич ВН. Морфологические особенности гестационной перестройки спиральных артерий в первом триместре беременности при незрелости плаценты. Фундаментальные исследования. 2011; 5: 37–42.
8. Гужвина ЕН, Ильенко ЛИ. Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению плацентарной недостаточности. Уральский медицинский журнал.
9. Гужвина ЕН, Мамиев ОБ. Плацентарная недостаточность с позиции концепции о типах адаптации матери и плода к родовому стрессу. Вестник российской военно-медицинской академии. 2012; 3(39): 81-85.
10. Деклараційний патент на корисну модель № 71862 А Україна, МПК G01N ВМ, Галич СР, Коньков ДГ; заявник та патентовласник Вінницький

національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. № У 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012. Бюлетень № 14.

11. Дивакова ТС, Фомина МП. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности. Медицинские новости. 2014; 2: 67-81.
12. Дикур ОН, Копылов ФЮ. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при беременности как компонента комплексной оценки риска развития преэклампсии. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2014; 2: 7-13.
13. Зайналова СА., Синчихин СП, Степанян ЛВ. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии Астраханский медицинский журнал. 2014; 9(2): 15-23.
14. Зайнулина МС, Корнюшина ЕА, Бикмуллина ДР. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (1):18–30.
15. Зайцева М.А. Роль прогестагенов в лечении невынашивания беременности I триместра: [диссертация]. Санкт-Петербург; 2017. 137 с.
16. Закурина АН. Плацентарная недостаточность – функциональные и морфологические критерии диагностики [автореферат]. Санкт-Петербург; 2011. 24 с.
17. Зубжицкая НГ, Кошелева ВВ, Семенов В.В. Иммуноморфологическое состояние плаценты при акушерской патологии. СПб., 2005; 56–57.
18. Игнатко ИВ, Мирющенко ММ. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016; 18(1): 1-4.
19. Климанцев И.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические критерии плацентарной недостаточности у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [диссертация]. Москва; 2016. 126 с.
20. Климов ВА. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности. Акушерство и гинекология. 2008;
21. Коваль СН, Снегурская ИА. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальной гипертензии.

А

Р

Т

е

р

22. Коколина ВФ, Картелишев АВ, Васильева ОА. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика). Руководство для врачей. Медпрактика, М; 2006. 270 с.
23. Комплексная терапия беременных с метаболическим синдромом и плацентарной недостаточностью. Шахназарян АА, Манухин ИБ, Кузнецов МИ, Кузнецова ЕМ. Проблемы репродукции. 2013; 5: 100-102.
24. Коньков ДГ. Выбор скринингового метода диагностики гестационной эндотелиопатии. В: «Актуальные вопросы современной медицины». Международная научно-практическая конференция. Новосибирск, 14 января
25. Коньков ДГ, Галич СР, Белкания ГС. Клиническое значение гестационной эндотелиопатии. З турботою про жінку. Київ. 2013; 2: 64-67.
26. Коньков ДГ. Патогенез та профілактика перинатальних втрат що обумовлені ендотеліальною дисфункцією [дисертація]. Вінниця; 2015. 361 с.
27. Коньков ДГ. Роль молекул клеточной адгезии в клинической манифестации гестационной эндотелиопатии. Збірник наукових праць асоціації акушерів-г
і
Н
28. Коньков ДГ, Старовер АВ. Обоснованность превентивного назначения L-аргинина в 1 триместре беременности при гестационной эндотелиопатии. Здоровье женщины. 2012; 9: 92-96.
К
29. Копылова Ю.В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности [диссертация]. Москва; 2014. 133 с.
о
30. Корнюшина ЕА, Зайнулина МС. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и вромбофилией. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; LVII (4): 89-
у
31. Кудинова Е.И. Роль плацентарного белка рр 13 в формировании плацентарной недостаточности и задержки роста плода [диссертация]. Ростов-на-Дону; 2016. 126 с.
К
В
а
32. Кулаков ВИ, Орджоникидзе НВ, Тютюнник ВЛ. Плацентарная Недостаточность и инфекция: руководство для врачей. М., 2004. 494 с.
33. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Агаркова ИА. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности. Казанский медицинский журнал. 2011; 3:
и

34. Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7(1): 52-59.
35. Локальний клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи». Ред. Коньков ДГ, Кукуруза ІЛ, Галич С. [і ін.]. Вінниця; 2012. 35с.
36. Лопатка К.М. Диференційований підхід до діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції: [дисертація]. Суми; 2015. 159 с.
37. Макаренко МВ. Місце та роль фетоплацентарної системи у розвитку синдрому затримки росту плода: [дисертація]. Харків; 2015. 299 с.
38. Марущенко ЮЛ. Ендотеліальна дисфункція у вагітних із преєклампсією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015; 2: 130-133.
39. Муллагалина АЗ. Роль бактеріального вагіноза в виникненні патології репродуктивних органів у жінок. Вестник российской военной м
40. Невзорова ИА, Пашков АИ. Значение молекул повреждения эндотелия в генезе угрожающего самопроизвольного выкидыша. Медицина и образование в Сибири. 2013; 6: 20.
41. Нестерова Э.А. Оценка роли родительско-плодовой тромбофилии в формировании суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности: к
42. Овчарук В.В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції: [дисертація]. Тернопіль; 2017. 213 с.
43. Орлов, А.В. Скринінгові маркери фізіологічної та ускладненою вагітності: автореф. [автореферат]. Ростов н / Д; 2006. 47 с.
44. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни. Джобава ЭМ, Степанян АВ, Манайотиди ДА, Болкунова НВ. Здоровье женщины. 2012; 2(68): 121-125.
45. Панова ИА. Экспрессия молекул клеточной адгезии фагоцитами как критерий дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств беременных. Акушерство и гинекология. 2015; (7): 33-7.
46. Панова ИА, Кудряшова АВ, Хлипунова ДА, Смирнова ЕВ, Рокотянская ЕА. и др. Характеристика зрелости и адгезионной способности нейтрофилов при преэклампсии. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(3): 360-364.

47. Патогенетическая взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и нарушений коагуляционного потенциала при беременности, осложненной развитием преэклампсии. Сергеева О.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. [и др.] Вестник Российской академии медицинских наук. 2015; 5: 599–603.
48. Петрищев НН, Васина ЛВ. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина. 2014; 6: 5-15.
49. Плацентарна дисфункція. Дистрес-синдром плода. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода : метод. вказ. для самост. роботи студентів. Упор. М. О. Щербина, І. М. Щербина, О. В. Ткачова. Харків: ХНМУ, 2015. 20 с.
50. Плацентарная дисфункция. Яковлева ЕА, Демина ОВ, Бабаджанян ЕН, Яковенко Е.А. Міжнародний медичний журнал. 2017; 2: 47-51.
51. Плацентарная недостаточность. Волик НК, Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Дыкан ИН. Променева діагностика, променева терапія. 2010; 1: 42-47.
52. Плацентарная недостаточность. Редакт.: Быстрицкая ТС, Луценко ВП, Лысяк ДС, Колосов ВП. Благовещенск; 2010. 136 с.
53. Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Двудіт МП. Здоровье женщины. 2015; 5: 83-86.
54. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень. Ред. Радзинский ВЕ. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2014. 24 с.
55. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Полина МЛ. Хронический эндометрит в современной перспективе. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(1): 178–181.
56. Радзинский ВЕ, Манухин ИБ. Польза и безопасность гестагенов: точки над «І». О распространенных заблуждениях, касающихся применения гестагенов в клинической практике акушера-гинеколога. Statuspraesens, гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 32(3): 112-118.
57. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Здоровье женщины. 2016; 8(114): 25-28.

58. Регуляторная роль эндотелия и некоторые аспекты влияния фармакотерапии на его функцию. Барсук АЛ, Обухов ЛР, Малинок ЕВ. [и др.] Современные технологии в медицине. 2011; 3: 142-146.
59. Роль нарушений гормональной и сосудистой регуляции в генезе ранних репродуктивных потерь. Газиева ИА, Чистякова ГН, Ремизова ИИ. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; LXIII(4): 22-33.
60. Рябова С.А. Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности: [диссертация]. Самара; 2017. 196 с.
61. Рябова С.А. Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности: [диссертация]. Самара; 2017. 196 с.
62. Садекова ОН, Князева ИП, Яровая ЕБ, Радзинский ВЕ, Демидова ЕМ, Самоходская ЛМ, Ткачук ВА. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая. Акушерство и гинекология. 2012; 4(2): 21-28.
63. Сельков СА, Соколов ДИ. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; LIX (1): 6–10.
64. Сельков СА, Павлов ОВ, Соколов ДИ. Механизмы иммунорегуляции развития плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2011. LX (3): 136–140.
65. Сергеева О.Н. Значение дисфункции эндотелия в патогенезе преэклампсии и возможности ее медикаментозной коррекции [диссертация]. Саратов; 2018. 128 с.
66. Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ, Рзаева АА, Кинякин ВВ. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2013; 2: 35-40.
67. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции. Жабченко ИА, Цыпкун АГ, Жицкий АМ. [и др.]. Таврический медико-
68. Состояние эндотелий-зависимых сосудистых реакций у беременных с различными формами гипертензивных расстройств. Панова ИА, Назаров СБ, Смирнова ЕВ, Куликов СА. Мать и Дитя в Казбасе. 2014; 2(57): 112-116.

69. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 128-36.
70. Тарабрин ОА, Салех ЕН. Состояние эндотелиальной системы при физиологическом течении беременности и возникновении гестоза. Лікарська с
71. Дезиков Ю.В. Комплексное лечение плацентарной недостаточности с включением ангиопротектора диосмина. Здоровье женщины. 2015; 10(106): в
72. Тихоненко ИВ, Можейко ЛФ, Беспальчук ТА. Прогностические ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических больных: материалы юбил. конф. Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2011; 2 (14): 69-82.
73. Тихоненко ИВ. Способ прогнозирования угрозы невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности. Достижения медицинской науки Беларуси. Минск: РНМБ, 2009; 14: 129-131.
74. Тромбофилия как фактор риска в акушерской патологии. Айламазян ЭК, Баранов ВВ, Зайнулина МС, Глотов ВВ. Врач. 2008; 10: 97-102.
75. Тютюнник ВЛ. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза. Русский медицинский Журнал.
76. Ушакова ГА. Биофизические основы развития беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13 (3): 63-66.
77. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Каде АХ, Занин СА, Губарева ЕА. с соавт. Фундаментальные исследования. 2011; 11: 611-617.
78. Шахназарян АА. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении плацентарной недостаточности у беременных с метаболическим синдромом [диссертация]. Москва; 2013. 128 с.
79. Шевченко ЮЛ, Асташев ПЕ, Матвеев СА, Гудымович ВГ. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6
80. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек. Гоженко АИ, Кузнецова АС, Кузнецова ЕС. Почка. 2018; 1(7): 11-17.

82. Ali SM, Khalil RA. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opinion on*
83. Alfrevic, Z., Stampalija, T., Dowswell, T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound
85. Ananth CV, Friedman AM. Ischemic placental disease and risks of perinatal
86. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality
87. Arakaki, T., Hasegawa, J., Nakamura, M., Hamada, S., Muramoto, M., Takita, H., et al. Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler.
- 89.
90. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus.
91. 495-1515.
92. Best Timing of Birth in Placental Insufficiency. Jean-Claude Fouron and François
93. Bhavina K, Radhika J, Pandian SS. VEGF and eNOS expression in umbilical cord from pregnancy complicated by hypertensive disorder with different severity.
94. Galan HL. Intrauterine growth restriction. 2017. In *Obstetrics: Normal and*
97. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia.

98. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and a

99. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The “great obstetrical

100. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy:

101. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg, KL. Placental origins of chronic disease.

102. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth

103. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of

104. Charnock-Jones DS. Placental hypoxia, endoplasmic reticulum stress and maternal endothelial sensitisation by sFLT1 in pre-eclampsia. *Journal of*

105. Chisholm KM, Folkins AK. Placental and clinical characteristics of term small-

107. Cindrova-Davies T, Fogarty NME, Jones CJP, Kingdom J, Burton GJ. Evidence of oxidative stress-induced senescence in mature, post-mature and pathological 40900565.

108. Coagulation and fibrinolysis related cytokine imbalance in preeclampsia: the

109. Cohen JM, Kramer MS, Platt RW, Basso O, Evans RW, Kahn, SR. The association between maternal antioxidant levels in midpregnancy and

110. C

111. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview.

112. C 134-139

11-85.

115. Cuckle H, Maymon R. Development of prenatal screening e a historical
o
v
116. D
117. Eleuterio NM, Palei AC, Rangel Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC,
Sandrim VC. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in
H
C
P
118. Eloundou SN, Lee J, Wu D, Lei J, Feller MC, Ozen M, et al. Placental
malperfusion in response to intrauterine inflammation and its connection to fetal
H
119. E
120. E
121. Endothelin-dependent vasoconstriction in human uterine artery: application to
H
122. Ernst SA, Brand T, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Zeeb H. Care-related and
maternal risk factors associated with the antenatal nondetection of intrauterine
M
124. Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, Thilaganathan B, Khalil A. Placental
histopathology associated with preeclampsia: a systematic review and meta-
M
125. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. Best
126. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, et al. Stillbirths: recall to action in
2022.
4(4): e0214951
128. Gaccioli F, Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth
U
129. Ganzevoort W, Mensing van Charante N, Thilaganathan B, et al. How to
monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery below
32 weeks: a post-hoc sensitivity analysis of the TRUFFLE-study. *Ultrasound*

132. G

o
m
a
a
M

Nitric oxide generation affects pro- and anti-angiogenic growth factor expression

134. F. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological

m

135. N H

e
c
h
h
h

HYPERLINK

"<http://www.bookvamed.com.ua/images/Pages/a01168.pdf>"

AH, Swedan KH, Abdellatif SS. Serum tumor necrosis factor-alpha level and uterine artery Doppler indices at 11-13 weeks' gestation for preeclampsia screening in low-risk pregnancies: A prospective observational study. Journal of

139. R Iffath SM. Doppler study of umbilical & fetal middle cerebral artery in severe preeclampsia intra uterine growth restriction & correlation with perinatal outcome: diss. for PhD. Syeda Monsina Iffath. The Rajiv Gandhi University of Health Sciences. Karnataka. 2014. 74 p.

140. International Stillbirth Alliance Collaborative for Improving Classification of Perinatal Deaths, Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D, et al. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. Semin Fetal

141. J

e
c
h
h
h

142. Jardim, JL, Rios DR, Perucci LG, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with first trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age

M

144. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. London:

e
c
h
h
h

145. Jeffrey S. Gilbert. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: L
146. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization fetal i
growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric n
m
147. Kondratiuk AS, Yusova OI, Grynenko TV. Identification of activity of tissue e
148. K
149. K
150. K
151. Zaporozhan VM, Grinevich VN. Abnormal spiral artery remodelling in the
Kuczemewski SJ, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Maternal plasma
angiogenic index-1 (placental growth factor/soluble vascular endothelial growth
factor receptor-1) is a biomarker for the burden of placental lesions consistent
with uteroplacental underperfusion: a longitudinal case-cohort study. Am J Obstet
152. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittel P, Vaisbuch E,
Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Edwin SS, Gomez R, Yeo L, Conde-Agudelo A, Hassan
S. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of
angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the
identification of patients destined to develop preeclampsia. The Journal of
Maternal-Fetal. and Neonatal. Medicine. 2009; 22(11): 1021-1038.
153. L
529.e1e629.e17.
154. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in
early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized
155. Levytska K, Higgins M, Keating S, et al. Placental pathology in relation to
uterine artery doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth
156. Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman PJ. Endothelial functions

253-259.

157. Lewis AJ, Austin E, Galbally M. Prenatal maternal mental health and fetal growth restriction.
159. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical features.
163. Maternal serum thrombospondin-1 is significantly altered in cases with established preeclampsia. İpek Ulu, Yasemin Çekmez, Şule Yıldırım Köpük, et al.
165. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and recommendations.
166. M
167. Menendez-Castro C, Rascher W, Hartner A. Intrauterine growth restriction -
168. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction.
169. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction.
170. Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S, et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester.
171. Monier I, Ancel PY, Ego A, Jarreau PH, Lebeaux C, Kaminski M, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. Am. J. Obstet. Gynecol.

A. Doppler changes in the vertebral, middle cerebral, and umbilical arteries in fetuses delivered after 34 weeks: relationship to severity of growth restriction.

P
r
e

174. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes:

s
y
s

176. M

177. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction:

178. Patil SB, Kodliwadmth MV, Kodliwadmth SM. Role of lipid peroxidation

179. P

180. Placental insufficiency is a leading cause of preterm labor. Terry K. Morgan.

6
N
e
w
b
o
o
k
s
o
n
l
i
n
e

182. P

183. P

184. Proctor LK, Toal M, Keating S, et al. Placental size and the prediction of severe

185. P

186. Rabinovich A, Tsemach T, Novack L, et al. Late preterm and early term: when to induce a growth restricted fetus? A population-based study. J Matern Fetal

5
N
e
w
b
o
o
k
s
o
n
l
i
n
e

187. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at

5
N
e
w
b
o
o
k
s
o
n
l
i
n
e

189. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W, Charles AK, Erwich JJ, Plösch T and Gordijn SJ. The Possible Role of Placental Morphometry in the Detection of Fetal

G
r
o

191^W Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative

st
h
192
r

S

193 S

194 S

195 S

Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and

197 S

198^B Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort

201^B The correlation of endothelial growth factor and eclampsia in the placentas of

202^B The effects of maternal smoking on pregnancy outcome and placental histopathology lesions. Hadas Ganer Hermana, Hadas Miremberga Neama, Ninia

203^B The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus.

204 T

206^C T

884.

207. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Journal of Hypertension*. 2008;26(12):2373-2380.
208. Transcriptional activation of placental growth factor by the forkhead/winged helix transcription factor FoxO1. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;284(12):8111-8118.
209. V
210. Verlohren S. Pre-eclampsia is primarily a placental disorder: FOR: Pre-eclampsia. *Journal of Hypertension*. 2011;29(12):2173-2178.
211. V
212. V
213. Williamson RD, McCarthy C, McCarthy FP, Kenny LC. Oxidative stress in preeclampsia. *Journal of Hypertension*. 2014;32(12):2273-2280.
214. Yakymchuk NV. Prevention of obstetric and perinatal complications in women with preeclampsia. *Journal of Hypertension*. 2015;33(12):2273-2280.
215. Yasnikovska S.M., Hrytsak H.T. Diagnostic features of placental dysfunction in pregnant women with bacterial vaginosis. *Буковинський медичний вісник*. 2016;10(1):1-5.
216. Zhang Q, Wang Y, Xin X, et al. Effect of folic acid supplementation on preterm delivery and small for gestational age births: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2017;35(12):2273-2280.
217. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. Zhang S, Regnault T, Barker P, Botting K, McMillen I, McMillan C. *Placental*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

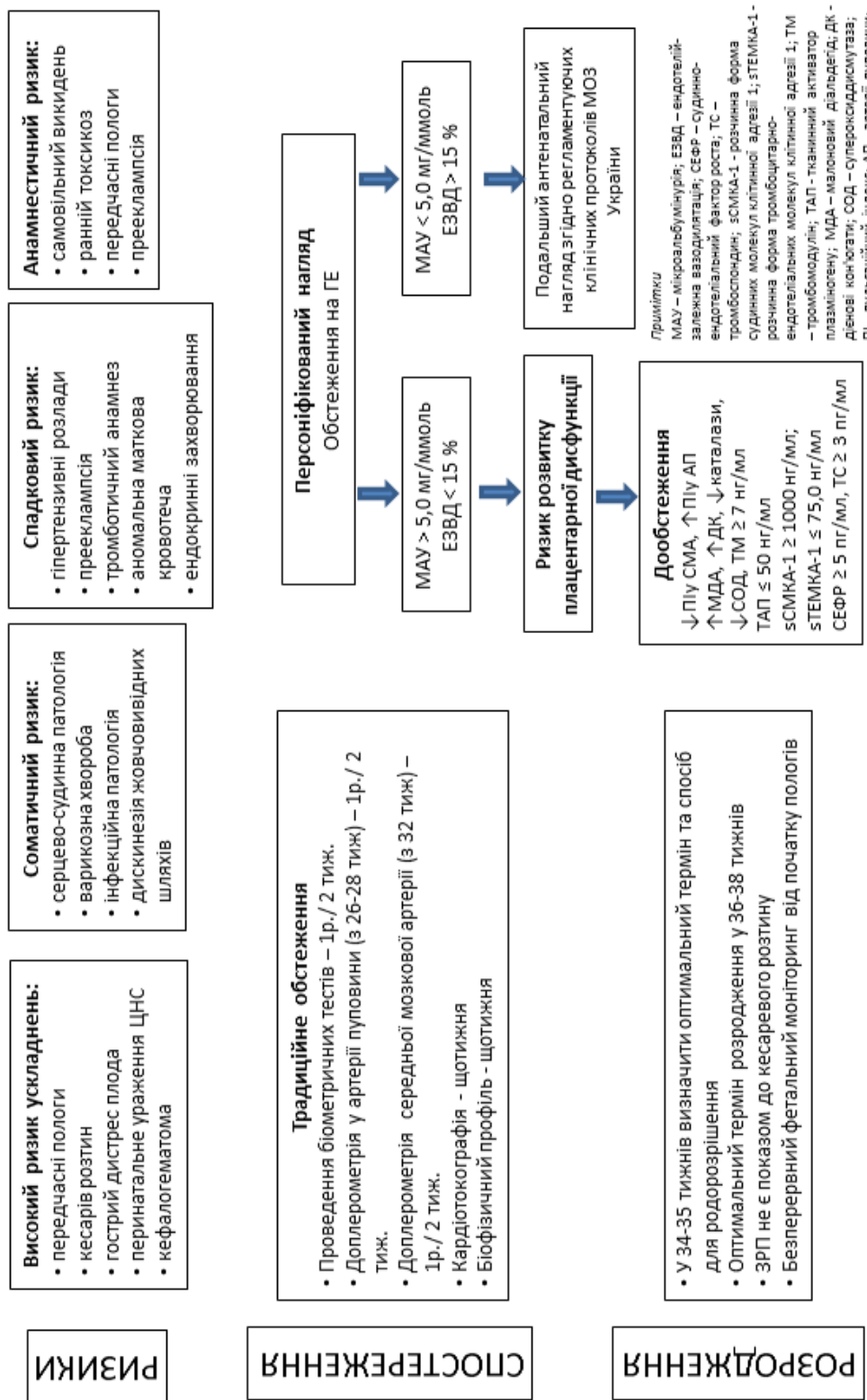
Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Паращук ЮС, Борзенко ІБ, Гаргін ВВ. Морфофункціональні особливості спіральних артерій децидуальної оболонки за наявності пре еклампсії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. Київ, 2016; 2 (38): 320-4.
2. Лазуренко ВВ, Кондратова ІЮ, Борзенко ІБ. Особливості анамнезу та клінічної характеристики вагітних з плацентарною дисфункцією. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. 2018; 19 (3):33-7.
3. Борзенко ІБ, Коньков ДГ, Лазуренко ВВ, Білий ЄЄ. Роль маркерів гестаційної ендотеліопатії в розвитку плацентарної дисфункції. East European Scientific Journal. 2019; 7 (47):37-41.
4. Борзенко ІБ, Лазуренко ВВ. Роль гестаційної ендотеліопатії в розвитку затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2019; 3:33-37.
5. Lazurenko VV, Borzenko IB, Tertyshnik DYU. Labor course and condition of newborns in women with placental dysfunction due to gestational endotheliopathy. World Science. 2019; 9(49): 4-8.
6. Borzenko I B, Konkov DG, Kondratova IY, Basilyshvili O, Gargin VY. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia. Georgian medical news. 2019;10 (296):131-135.
7. Борзенко ІБ. Прогнозування та рання діагностика плацентарної дисфункції (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(2):7-17.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

1. Борзенко ІБ, Паращук ЮС, Кондратова ІЮ, Гаргін ВВ, винахідники; Харківський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб патолого-морфологічної діагностики спіральних артерій децидуальної оболонки плаценти від матерів, вагітність яких була ускладнена прееклампсією. Патент України № 118231. 2018 Груд 10.

2. Паращук ЮС, Борзенко ІБ, Коньков ДГ, Кливак ВВ. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, патентовласник. Спосіб прогнозування розвитку синдрому затримки плоду у вагітних з плацентарною недостатністю на тлі гестіційної ендотеліопатії. Патент України № 131757. 2019 Січ 25.
3. Борзенко ІБ, Паращук ЮС, Коньков ДГ, Кливак ВВ. винахідники; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, патентовласник. Спосіб доклінічної діагностики плацентарної недостатності у вагітних на фоні гестаційної ендотеліопатії. Патент України №131761. 2019 Січ 25.
4. Борзенко И.Б. Характеристика факторов ангиогенеза эндотелиального происхождения у беременных женщин с плацентарной дисфункцией. Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии (Баку). 2018;4:34-8.



АЛГОРИТМ КЛІНІЧНОГО ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК З РАННЬОЮ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

МЕТОДИ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для оцінки результативності та достовірності методів діагностики у дослідженні пацієнток визначалися чутливість та специфічність кожного методу. Чутливість – це здатність діагностичного методу давати правильний результат, який визначається як частка істинно позитивних результатів серед усіх проведених тестів та визначалася з використанням формули:

$$Ч = \frac{П}{П + ХН} \times 100\%,$$

де Ч – чутливість, П – позитивні результати, ХН – хибно-негативні результати.

Специфічність – це здатність діагностичного методу не давати за відсутності патології хибно-позитивних результатів, що визначалися як частка істинно негативних результатів серед здорових вагітних у групі досліджуваних. Цей показник визначали за формулою:

$$С = \frac{Н}{Н + ХП} \times 100\%,$$

де С – специфічність, Н – негативні результати, ХП – хибно-позитивні результати.

Позитивним вважався результат, при якому діагноз, який передбачали за одним з методів діагностики, отримував підтвердження.

Хибно-позитивним вважали результат, при якому діагноз встановлювався, але не отримував верифікаційного підтвердження.

Хибно-негативним вважали результат, при якому діагноз не встановлювався, проте отримував верифікаційне підтвердження.

Негативним вважали результат, при якому діагноз не передбачався та не був підтверджений.

Прогностична цінність скринінгового тесту – ймовірність наявності захворювання за умови відомого результату діагностичного дослідження (тесту).

Прогностична цінність – це характеристика не тільки самого методу. Вона залежала як від його чутливості та специфічності, так й від поширеності патології у досліджуваній популяції, тобто частки осіб з досліджуваною патологією у певній популяції на даний момент часу.

Прогностичність позитивного результату – це ймовірність захворювання при позитивному (патологічному) результаті діагностичного дослідження (тесту). Прогностичність позитивного результату визначалася як частота його збігу з патологією і, таким чином, показує, наскільки велика ймовірність наявності патології (синдрому, симптому) при позитивних результатах дослідження.

$$\text{ППЦ} = \frac{П}{П + \text{ХП}} \times 100\%,$$

де ППЦ – прогностична цінність позитивного результату, П – позитивні результати, ХП – хибно-позитивні результати.

Прогностичність негативного характеру – ймовірність відсутності патології при негативному (нормальному) результаті діагностичного дослідження (тесту). Прогностичність негативного результату визначалася як частота його збігу з відсутністю патології. Цей критерій, таким чином, вказував, наскільки велика ймовірність того, що вагітна здорова, якщо результати дослідження негативні.

$$\text{ПНЦ} = \frac{Н}{Н + \text{ХН}} \times 100\%,$$

де ПНЦ – прогностична цінність негативного результату, Н – негативні результати, ХН – хибно-негативні результати.

Відносний ризик (ВР), його стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за нижче наведеними формулами:

$$\text{ВР} = \frac{a}{(a+b)} \cdot \frac{c}{(c+d)},$$

де ВР – відносний ризик, а – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, c – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у

контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартна похибка щодо ризику визначалася, як:

$$СП\{\ln BP\} = \sqrt{1/a + 1/c - 1/b - 1/d},$$

де $СП$ – стандартна похибка, BP – відносний ризик, a – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, c – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

та 95% довірчий інтервал:

$$95\% \text{ ДІ} = \text{від } \exp(\ln BP - 1,96 \times СП \ln BP)$$

$$\text{до } \exp(\ln BP + 1,96 \times СП \ln BP),$$

де $ДІ$ – довірчий інтервал, BP – відносний ризик, $СП$ – стандартна похибка, a – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі, c – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Відношення шансів ($ВШ$), стандартна похибка та довірчий інтервал 95% розраховувалися за нижче наведеними формулами:

$$ВШ = a \times d / b \times c,$$

де $ВШ$ – відношення шансів, a – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі, c – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартна похибка відношення шансів визначалася, як:

$$СП\{\ln ВШ\} = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d},$$

де СП – стандартна похибка, ВШ – відношення шансів, а – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, с – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

та 95% довірчий інтервал:

$$95\% \text{ ДІ} = \text{від } \exp(\ln \text{ВШ} - 1,96 \times \text{СП} \ln \text{ВШ}) \\ \text{до } \exp(\ln \text{ВШ} + 1,96 \times \text{СП} \ln \text{ВШ}),$$

де ДІ – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів, СП – стандартна похибка, а – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, с – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.