

Міністерствоохорони здоров'яУкраїни
Харківський національний медичний університет

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КАРДІОЛОГІЇ

монографія

**ЗА РЕДАКЦІЄЮ АКАДЕМІКА
НАМН УКРАЇНИ О.М. БІЛОВОЛА**

Харків
ХНМУ
2017

Колектив авторів:

Н. М. Андон'єва, О. М. Біловол, А. М. Біловол, М. О. Гончарь, О. А. Гуц, М. Я. Дубовик, А. В. Жадан, В. Ю. Жарінова, В. М. Жель, І. І. Князькова, О. М. Ковалева, О. І. Коцюба, Н. А. Кравчун, І. В. Лахно, В. М. Лісовий, С. Е. Лозинський, В. В. Мазій, Г. Р. Муратов, А. О. Несен, Л. Г. Полозова, О. О. Сакович, Saber Gamazi, Г. С. Сенаторова, О. Л. Старжинська, О. Б. Тверетінов, Г. Д. Фадєєнко, І. Хоміцька, О. І. Циганков, Н. І. Ярема

Рецензенти:

- О. В. Коркушко** — д-р мед. наук, проф., академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділення клінічної фізіолології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Ю. М. Сіренко** — д-р мед наук, професор, завідувач відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеско НАМН України»

Затверджено вченою радою ХНМУ. Протокол № 9 від 21.09.2017

Актуальні питання кардіології: монографія/за редакцією академіка НАМН України О. М. Біловола. — Харків: ХНМУ, 2017. — 400 с.

ПЕРЕДМОВА

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	3
Глава 1. КАРДІОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ В НЕФРОЛОГІЇ	6
<i>Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Гуц О. А., Дубовик М. Я.</i>	
Глава 2. ВІКОВІ ЗМІНИ ПРОАНГІОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ.	31
<i>Жарінова В. Ю.</i>	
Глава 3. ПСОРИАЗ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.	71
<i>Біловол А. М.</i>	
Глава 4. ПОЛІМОРФІЗМ ОКРЕМИХ ГЕНІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РЕГУЛЯЦІЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА РОЗВИТОК ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ, У РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ	113
<i>Жебель В. М., Старжинська О. Л., Сакович О. О., Лозинський С. Е.</i>	
Глава 5. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ	141
<i>Ляхно І. В.</i>	
Глава 6. ДІАСТОЛІЧНА ДИСФУНКЦІЯ І КИСНЕВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТКАНИН ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУГИ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ	180
<i>Ярема Н. І., Хоміцька А. І., Коцюба О. І.</i>	
Глава 7. СУЧАСНІ СТАНДАРТИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕФРАКТЕРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	232
<i>Saber Gamazi</i>	
Глава 8. РЕЗУЛЬТАТИ КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З МІТРАЛЬНИМ ВАДАМИ СЕРЦЯ	266
<i>Жадан А. В.</i>	

Глава 9. КСИПАМІД: ВІД ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.	292
<i>Князькова І.І.</i>	
Глава 10. ВТОРИЧНАЯ АРТЕРІАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	310
<i>Кравчун Н.А., Полозова Л.Г.</i>	
Глава 11. ТАХІАРИТМІЇ У ДІТЕЙ	351
<i>Сенаторова Г.С., Гончарь М.О., Муратов Г.Р.</i>	
Глава 12. МАГНІЙ І СТРЕС	397
<i>Князькова І.І.</i>	
Глава 13. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРОТАТУ МАГНІЯ У МОЛОДИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГИПЕРТЕНЗИЄЮ	416
<i>Біловол О.М., Князькові І.І., Несен А.О., Циганков О.І., Мазій В.В.</i>	

Глава 5

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО МЕНЕДЖМЕНТУ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Лахно І. В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

Список скорочень:

- АГ — артеріальна гіпертензія
- АОСЗ — антиоксидантна система захисту
- АТ — артеріальний тиск
- АФС — антифосфоліпідний синдром
- ВСР — варіабельність серцевого ритму
- ВШ — відношення шансів
- ДВЗ — дисеміноване внутрішньосудинне згортання
- ДНК — дезоксирибонуклеїнова кислота
- ДП — дисфункція плаценти
- ДСА — дихальна синусова аритмія
- ЕКГ — електрокардіографія
- ЗВУР — затримка внутрішньоутробного росту плоду
- ЗПОС — загальний периферичний опір судин
- ІМТ — індекс маси тіла
- ІР — індекс резистентності
- ПАРС — показник активності регуляторних систем
- ПІ — пульсаційний індекс
- ПЕ — прееклампсія
- ПОЛ — перекисне окислення ліпідів
- РДС — респіраторний дистрес синдром
- САТ — середній артеріальний тиск
- СІ — серцевий індекс
- ССЗВ — синдром системної запальної відповіді

- ХГЛ — хоріонічний гонадотропін людини
ЦМГ — центральна материнська гемодинаміка
Flt — fms-like tyrosine (англ., тирозинові)
HbF — fetal hemoglobin (англ., плодовий гемоглобін)
HELLP-синдром — синдром гемолізу, підвищення рівня трансаміназ і тромбоцитопенії (англ., hemolysis, elevated liver ferments, low platelet count)
IL — interleukin (англ., інтерлейкін)
PAPP-A — pregnancy-associated plasma protein A (англ., білок плазми, асоційований з вагітністю A)
PlGF — placental growth factor (англ., фактор росту плаценти)
PP — placental protein (англ., плацентарний протеїн)
TNF — tumor necrosis factor (англ., фактор некрозу пухлин)
VEGF — vascular endothelial growth factor (англ. судинний ендотеліальний фактор росту)

Актуальність проблеми і теоретичні передумови шляхів до її розв'язання.

Вагітність — процес взаємодії материнського і плодового організмів. Вона починається з «вторгнення» фетального аллогraftу на імунологічно невідповідну територію. Формування матково-плацентарного кола гемодинаміки, яке є необхідним для зростання і розвитку плоду, залишає дискретним і незмінним матково-плацентарний бар'єр. Від стану цієї анатомічної структури, до складу якої входять: мембрана сититіотрофобласту, стінка термінальних капілярів, материнський міжворсинковий фібриніод, залежить трофіка плода і його гомеостаз. Взаємодія матері та плоду у фізіологічних умовах здійснюється завдяки постійному обміну продуктами біофізичних і біохімічних процесів через матково-плацентарний бар'єр. Регуляція гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» здійснюється завдяки взаємодії двох основних генераторів осциляцій — серця матері та плоду. Оцінити рівень системної регуляції можливо шляхом вивчення ВСР матері та плоду.

Відомо, що ВСР або серцево-судинні флюктуації розповсюджуються через плацентарну ділянку від матері до плоду і навпаки. Встановлено наявність періодів синхронізації серцевої діяльності матері та плоду, що мають парасимпатичну природу і пов'язані з дихальною активністю

матері. У ряді фундаментальних досліджень доведена залежність ВСР матері та плоду. Відомий взаємозв'язок здійснюється завдяки парасимпатичній ланці регуляції, що характеризується, насамперед, феноменом дихальної синусової аритмії. Фізична активність і ментальний стрес матері впливають на ВСР плода. Таким чином, ВСР можна вважати доступним у клінічній практиці методом, що дозволяє вивчати зміни автономної нервової регуляції гемодинаміки матері та плоду у відповідності до поточних потреб системи «мати-плацента-плід».

Патологічний перебіг вагітності супроводжується погіршенням стану матково-плацентарної гемодинаміки. На цьому тлі розвивається ПЕ і синдром ЗВУР плода. Усі глобальні катастрофи (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, антенатальна загибель плоду) виникають на тлі гострих порушень кровообігу у зоні плацентарної ділянки. Тому вивчення взаємодії регуляторних механізмів матері та плоду може сприяти вдосконаленню діагностики загрозливих станів: ПЕ, синдрому ЗВУР і дистресу плода. ВСР вивчають шляхом реєстрації за допомогою ЕКГ тривалості кардіоциклів, на яку впливає постійна взаємодія симпатичної і парасимпатичної ланок автономної нервової регуляції у її проекції на синусовий вузол серця. У виникненні феномену ВСР має значення взаємодія багатьох механізмів: частота і ритм дихання, гомональна регуляція, запальна відповідь і регуляція АТ. Усі ці процеси значно змінюються під час вагітності. ВСР є сумою вищезазначених явищ і має типові зразки при нормальному і патологічному перебігу вагітності. На ВСР мають вплив наступні фактори: вік матері, ІМТ, систолічний і діастолічний АТ, тютюнопаління, паритет, вживання лікарських засобів, наявність у власному або сімейному анамнезі ПЕ, цукрового діабету або АГ. У невагітній жінки рівень симпатичної регуляції нижче, а парасимпатичної вище, ніж під час вагітності. У I половину нормальної вагітності домінує ваго-інсулярна ланка автономної нервової регуляції. Це відображає реакцію серцево-судинної системи на системне зниження судинного тонуусу і гіперволемію. На протязі II половини вагітності рівень симпатичної регуляції поступово зростає.

У жінок з ПЕ вже з самого початку процесу гестації відмічається підвищена симпатична активність. Це сприяє підтриманню матково-плацентарного кровообігу на тлі гіповолемії та периферичного вазоспазму. Зростання потужності симпатичної ланки модулює загальний рівень і потужність парасимпатичної ланки автономної нервової регуляції шляхом їх пригнічення. Насьогодні відомі деякі механізми формування гіперсимпатикотонії. Підвищення симпатичної вазоконстрикторної активності може бути обумовленим зниженням барорецепторного обме-

ження завдяки центральному або периферичному механізмам. З іншого боку, гуморальні та паракринні фактори можуть стимулювати активність симпатичних нервів. У жінок з ПЕ гіперкатехоламіємія є фактором, що підвищує ЗПОС і АТ. Антигіпертензивні препарати не мають змоги відновити симпатовагальний баланс у пацієток з ПЕ. У жінок, що перенесли ПЕ під час вагітності, відновлення симпатовагального балансу відбувається сповільнено і не повністю. У багатьох породіль зберігається підвищена активність симпатичного барорефлексу. Це створює передумови для виникнення АГ у майбутньому.

ПЕ є захворюванням, що виникає у II половину вагітності, супроводжується генералізованим судинним спазмом, хронічною формою синдрому ДВЗ, підвищенням АТ, протеїнурією та синдромом поліорганної недостатності. ПЕ ускладнює біля 3–8% загальної кількості вагітностей у країнах Європи. У структурі материнської смертності ПЕ і еклампсії відводиться у останні роки 10–15%. ПЕ є гестаційною патологією, яка зустрічається лише у людини. ПЕ — одна з провідних причин життєзагрозливих станів матері, значного рівня перинатальних втрат. Відомо, що ПЕ у 5 разів підвищує ризик перинатальних втрат і обумовлює більше, ніж 50 тисяч випадків материнських смертей у світі щорічно. Розповсюдженість ПЕ є приблизно однаковою у всіх регіонах Землі, складає від 5,0% до 16,0% та не залежить від рівня соціально-економічного розвитку. У патогенезі ПЕ провідну роль відіграє дисбаланс між ангіогенними і антиангіогенними факторами, що порушує формування матково-плацентарного кровообігу. Ішемія плаценти сприяє синтезу прозапальних цитокінів і вазоконстрикторів. Потрапляння зазначених речовин у кровоплин матері викликає системні зміни ЦМГ, що призводять до гіповолемії та гіперфузії внутрішніх органів. Велика роль у розвитку гемодинамічних розладів відводиться порушенням автономної нервової регуляції матері. Однак у патогенезі ПЕ залишається багато невирішених питань. Це дозволяє вважати, що ПЕ до сих пір можна віднести до категорії «загадкових» хвороб.

Класифікація. Оскільки провідним симптомом ПЕ є артеріальна гіпертензія, то ПЕ відносять до гіпертезивних розладів у вагітних. Насьогодні, у більшості країн світу для діагностики ПЕ використовують АТ і протеїнурію. А у Фінляндії, навіть, останній рік єдиним критерієм ПЕ залишається лише АТ. При цьому чутливість і специфічність діагнозу не знизилися. Це можна пояснити наявністю атипових форм ПЕ, при яких протеїнурія відсутня.

Гіпертензивні розлади у вагітних

Хронічна гіпертензія	(O10)
Гестаційна гіпертензія	(O13)
Транзиторна	
Хронічна	
Прееклампсія/еклампсія	
Легка	(O13)
Середньої тяжкості	(O14.0)
Тяжка	(O14.1)
Еклампсія	(O15)
Поєднана прееклампсія	(O11)
Гіпертензія неуточнена	(O16)

У дужках наведено шифри за МКХ-10

* Міжнародне товариство з вивчення гіпертензії у вагітних.

Під хронічною гіпертензією розуміють гіпертензію, що спостерігалася до вагітності або виникла (вперше виявлена) до 20 тижнів вагітності. Гестаційна гіпертензія — це гіпертензія, що виникла після 20 тижнів вагітності і не супроводжується протеїнурією аж до пологів. Прееклампсія — гіпертензія, що виникла після 20 тижнів вагітності, у поєднанні з протеїнурією. Протеїнурія — вміст білка 0,3 г/л у середній порції сечі, зібраній двічі з інтервалом 4 години чи більше, або екскреція білка 0,3 г за добу. Поєднана прееклампсія — поява протеїнурії після 20 тижнів вагітності на фоні хронічної гіпертензії. Транзиторна (минуша) гестаційна гіпертензія — нормалізація артеріального тиску у жінки, яка перенесла гестаційну гіпертензію, упродовж 12 тижнів після пологів (ретроспективний діагноз). Хронічна гестаційна гіпертензія — гіпертензія, що виникла після 20 тижнів вагітності та зберігається через 12 тижнів після пологів. Еклампсія — судомний напад (напади) у жінки з прееклампсією. Гіпертензія неуточнена — гіпертензія, виявлена після 20 тижнів вагітності, за умови відсутності інформації щодо АТ до 20 тижнів вагітності.

Класифікація ПЕ за МКХ-10

Легка прееклампсія або гестаційна гіпертензія
без значної протеїнурії

O13

Прееклампсія середньої тяжкості	O14.0
Тяжка прееклампсія	O14.1
Прееклампсія неуточнена	O14.9
Еклампсія	O15
Еклампсія під час вагітності	O15.0
Еклампсія під час пологів	O15.1
Еклампсія в післяпологовому періоді	O15.2
Еклампсія неуточнена за терміном	O15.3

Патогенез. ПЕ розвивається на тлі перерозподілу рідини у організмі матері, підвищення проникності судин, що призводить до появи набряків і гіповолемії. Це відбувається на тлі руйнування гестаційної перебудови автономної нервової регуляції, яка характеризується підвищенням потужності центрального симпатичного контура управління. Гіперсимпатикотонія є підставою для зростання периферичного судинного опору, зниження серцевого обсягу і порушення перфузії внутрішніх органів. Таким чином, по мірі прогресування тяжкості ПЕ відбувається формування гіподинамічної моделі кровообігу, що супроводжується централізацією гемодинаміки. Матково-плацентарний контур кровоплину є зоною максимальної судинної резистентності, що не лише поглиблює ішемію плаценти, а й сприяє погіршенню стану плоду.

Більшість епідеміологічних досліджень підтримали гіпотези спадкової або імунологічної природи ПЕ. Наявність ПЕ у матері підвищує ризик у доньки цього ускладнення вагітності у 2–5 разів. Відомо, що ПЕ — хвороба першої вагітності. У різних етнічних групах частота виявлення ПЕ у практично здорових першовагітних жінок складає 3–7%, а у практично здорових вагітних повторно пацієнток — 1–3%. Окрім цього відсутність пологів у анамнезі та вагітність від нового сексуального партнера також є значними факторами ризику ПЕ. При наявності екстрагенітальної патології: хронічної гіпертензії, захворювань нирок, цукрового діабету, ожиріння частота маніфестації ПЕ значно зростає. Захворювання внутрішніх органів призводять до виникнення атипичних форм ПЕ, оскільки симптоми вихідної патології додаються до клініки пізнього гестозу. Африканська раса, вік більше 35 років, багатоплідна вагітність міхуровий занесок, наявність ПЕ у попередніх вагітностях або вроджені вади розвитку плоду є відомими факторами, що сприяють піднесенню рівня маніфестації ПЕ. ПЕ негативно впливає на стан

Таблиця.

Діагностичні критерії тяжкості ПЕ

Діагноз	Діаст. АТ, мм рт.ст.	Протеїнурія, г/доб	Інші ознаки
Гестаційна гіпертензія або легка ПЕ	90–99	<0,3	—
ПЕ середньої тяжкості	100–109	0,3–5,0	Набряки на обличчі, руках Інколи головний біль
Тяжка ПЕ	>110	>5	Набряки генералізовані, значні Головний біль Порушення зору Біль в епігастрії або/та правому підребер'ї Гіперрефлексія Олігурія (< 500 мл/доб) Тромбоцитопенія
Еклампсія	>90	>0,3	Судомний напад (один чи більше)

Примітка. Наявність у вагітної хоча б одного з критеріїв більш тяжкої прееклампсії є підставою для відповідного діагнозу.

Таблиця (продовження)

Додаткові клініко-лабораторні критерії ПЕ

Ознаки	Легка ПЕ	ПЕ середньої тяжкості	Тяжка ПЕ
Сечова кислота, ммоль/л	< 0,35	0,35–0,45	> 0,45
Сечовина, ммоль/л	< 4,5	4,5–8,0	> 8
Креатинін, мкмоль/л	< 75	75–120	> 120 або олігурія
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	> 150	80–150	< 80

здоров'я і рівень захворюваності матері та плоду в майбутньому. ПЕ може привести до раннього виникнення серцево-судинної патології: АГ, ішемічної хвороби серця, інфаркту та інсульту. У свою чергу, у новонароджених існує збільшений ризик метаболічного синдрому, ішемічної хвороби серця та інсульту в майбутньому.

Провідну роль у патогенезі ПЕ відіграє порушення інвазії позаворсинкового трофобласту в стінку спіральних судин матки. Цей процес проходить у дві «хвили» і призводить до трофобластичного заміщення ендотеліального шару та м'язово-сполучнотканинних структур спіральних судин до глибини 1/3 міометрію. У результаті відбувається формування зони зниженої судинної резистентності у області плацентарної ділянки. Це підтримує трофічні потреби плоду і сприяє його інтенсивному росту та дозріванню. Вираженість дисморфозу залежить від активності ангіогенних і антиангіогенних факторів. До числа перших відноситься поліпептид з сімейства VEGF — PlGF, а також RAPP-A. Ці речовини підтримують інвазію трофобласту, а Flt рецептори і ендоглін, навпаки, мають змогу пригнічувати ангіогенез, блокуючи їх активність. Недостатність процесів ангіогенезу призводить до збереження здатності матково-плацентарних судин реагувати на вазоактивні стимули і сприяє ішемії тканини хоріону. Тому ДП або «синдром ішемічної плаценти» є невід'ємною частиною патогенезу ПЕ. Плід реагує на ішемію плаценти підвищенням маркерів апоптозу. Це негативно впливає на його розвиток.

У останні десятиріччя важливу роль у виникненні ПЕ відводять порушенням імунологічної толерантності організму матері до фетального аллогraftу. При цьому НК-клітини ендометрію здатні до впізнавання HLA-антигенів батьківського походження, що розташовані на поверхні клітин позаворсинкового трофобласту. Тому у фізіологічних умовах хоріон і плацента виробляють велику кількість блокуючих факторів поліпептидної природи, що здійснюють «вирівнювання» процесів імунної несумісності. У жінок з ПЕ встановлений знижений рівень HLA-G і HLA-E. ПЕ може бути результатом дисбалансу між материнськими антитілами і антигенною структурою плоду на тлі підвищення проникності плацентарного бар'єра. Значну роль у появі гіперцитокінемії відводять підвищенню пула Th-1 хелперів. Вони відповідають за продукцію прозапальних речовин: ІІ-1, ІІ-6 і TNF- α . Th-2 хелпери, навпаки, домінують при фізіологічному перебігу вагітності та мають протизапальну активність. Плацентарні макрофаги також контролюють процес інвазії позаворсинкового трофобласту шляхом продукції проангіогенних або антиангіогенних цитокінів. На тлі ПЕ переважає

продукція II-6, який є відомим антиангіогенним фактором.

Вроджена або набута тромбофілія погіршує умови для формування матково-плацентарних судин. Це обумовлено підвищеним тромбогенним потенціалом і мікротромбозами у ділянці плаценти. АФС призводить до порушення функції адгезивних молекул, протидіє формуванню синцитіотрофобласту в наслідок ураження антитілами. У жінок з ПЕ встановлено зниження рівня ендогенних антикоагулянтів, — антитромбіну III.

Вроджену (спадкову) природу ПЕ підтверджує наявність генів, які сприяють розвитку ПЕ. Ці гени, можливо, можуть впливати на серцево-судинну систему і систему гемостазу, регулювати вираженість ССЗВ. Деякі з них вже ідентифіковані. Взаємозв'язок з синтезом вазоактивних речовин, у тому складі з ангіотензиногеном, знайдений у 1-q42–43, 7q36, 2p12, 2p25, 9p13 і 10q22.1.

Порушення матково-плацентарного кровообігу провокують синтез у клітинах синцитіотрофобласту прозапальних цитокінів: II-1, II-6 і TNF- α . Потрапляння цих речовин у судини вагітної супроводжується ССЗВ. Серед відомих механізмів патологічного впливу гіперцитокінемії наступні: активація процесів ПОЛ і пригнічення АОСЗ у ендотеліоцитах з накопиченням продуктів протеолізу, протеїнів середньої маси, порушення тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу з ураженням мікроциркуляторного русла і ендотоксикоз. Прозапальні цитокіни викликають запалення стінки судин організму вагітної, що призводить до ендотеліальної дисфункції та вазоспазму. Окрім цього ішемія ендотелію матково-плацентарних судин сприяє переходу клітин на невігідний тип обміну — цикл Ембдена-Меєргофа. Це потребує збільшеного потрапляння кальцію у клітини внутрішнього шару судин. Остання обставина стимулює синтез потужного вазоконстриктора — ендотеліну. Зниження рівня плацентарної вазопресинази і підвищення концентрації вазопресину є характерним для жінок з ПЕ. Ішемія плаценти призводить до підвищення рівня тромбоксана, який викликає гіперагрегацію тромбоцитів і мікротромбози у плацентарній площадці. Останнє додатково погіршує матково-плацентарну гемодинаміку, що поглиблює танинну гіпоксію. Паралельно оксидативний стрес призводить до вивільнення у системний кровоплин матері вільних радикалів, ліпоперекисів, цитокінів і розчинного VEGF. Ці речовини патогенетично пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, підвищенням судинної проникності, тромбофілією і АГ. Підвищення АТ є компенсаторною реакцією, що спрямована на підтримання матково-плацентарної гемодинаміки в умовах периферичного вазоспазму. Ендотеліальна дисфункція — ключове

явище у механізмі ураження внутрішніх органів на тлі ПЕ. Підвищена протикність судин у поєднанні з гіпопротеїнемією призводить до виникнення набряків з різною локалізацією.

Печінка є одним з важливих органів, що приймає участь у патогенезі ПЕ. Ураження ендотелію судин печінки погіршує функцію гепатоцитів. Оксидативний стрес призводить до порушення обміну ліпідів. Це супроводжується атерогенною дисліпідемією, яка посилює ендотеліальну дисфункцію і супроводжується відкладанням ліпідних везикул у стінці матково-плацентарних судин — атерозом. Порушення білкового обміну у вигляді гіпо-, диспротеїнемії поглиблюють гіповолемію і гемодинамічні розлади на тлі зниження онкотичного тиску.

Погіршення функції нирок у жінок з ПЕ виникає на тлі ураження ендотелію і базальної мембрани судин, що призводить до активації зовнішнього і внутрішнього механізмів запуску протромбінази з подальшим розвитком мікротромбозу, ішемії та гіповаскуляризації ниркової паренхіми. У подальшому з'являється активація ренін-ангіотензинової системи, яка поглиблює генералізований вазоспазм, розлади водно-електролітного і білкового балансу.

За останні роки теорія інфекційної природи ПЕ не мала багатьох прихильників. Однак відомо, що хронічний ендометрит супроводжується порушеннями формування матково-плацентарних судин. Наявність бактеріального вагінозу значно підвищує ризик латентного ендометриту. Бессимптомна бактеріурія, запальні захворювання періодонту також збільшують ризик ПЕ. Можливо, що гіперцитокінемія у даній категорії хворих відіграє роль тригерного механізму у виникненні ПЕ.

ПЕ розвивається на тлі дисбалансу між ендогенними вазодилаторами і вазоконстрикторами. Оксид азоту є найбільш потужним фактором судинної релаксації, що сприяє формуванню матково-плацентарного кола гемодинаміки. Він працює у синергізмі з простацикліном, підтримуючи толерантність до вазопресорів і забезпечуючи дезагрегацію тромбоцитів. На тлі ПЕ відбувається значне зниження синтеза оксиду азоту і простацикліну. У якості антагоністів оксиду азоту і простацикліна можуть виступити ендотелін, тромбоксан і ангіотензин. Ці відомі вазоконстриктори викликають розвиток АГ і гіперкоагуляцію.

Порушення водно-електролітного балансу з перерозподілом рідини у позасудинний простір є характерною рисою ПЕ. Гіповолемія, що виникає в результаті активації симпатичного барорефлексу, супроводжується підвищенням ЗПОС і зниженням СІ. У вагітних з ПЕ прийнято виділяти гіперкінетичний, еукінетичний або гіпокінетичний типи ЦМГ. У жінок з ПЕ легкого або середнього ступеня найчастіше зустрічаєть-

ся гіперкінетичний або еукінетичний тип ЦМГ, а на тлі ПЕ тяжкого ступеня спостерігається гіпокінетичний тип ЦМГ. Останній тип супроводжується швидким розвитком поліорганної недостатності. Можливо, що деякі прегестаційні особливості фізіології жінок сприяють розвитку ПЕ. Гіповолемія, що існує до вагітності, може перешкоджати процесу затримки рідини і зростання об'єму циркулюючої крові. У одному дослідженні було встановлено, що підвищення рівня симпатичної регуляції, гіповолемія, високий рівень прозапальних цитокінів і С-РБ і перша вагітність є ознаками прегравідарного фенотипу, що призводить до розвитку ПЕ.

ПЕ частіше розвивається на тлі гіперкінетичного типу ЦМГ. Цьому сприяє зазначена гіперсимпатикотонія, яка призводить до підвищення частоти серцевих скорочень. Можливо, блокада холінергічних систем регуляції відіграє значну роль у патогенезі ПЕ. Це підтверджено цілим рядом досліджень, у яких було вивчено стан автономної нервової регуляції жінок з ПЕ під впливом тесту Валсалви або ортостазу. Завдяки своїй неінвазивності вивчення ВСР для прогнозування ПЕ може бути проведено у будь-якої пацієнтки. При цьому, симпатовагальний баланс можна вважати біофізичним маркером ПЕ. Збільшення симпатовагального балансу в попередніх дослідженнях сприяло предикції ПЕ вже у I триместрі вагітності у 80,0% випадків. Таким чином, у вагітних з ПЕ виникає активація симпато-адреналових впливів з пригніченням парасимпатичної та метаболо-вазоактивної ланок регуляції у загальному спектрі ВСР. Це призводить до десинхронізації взаємозв'язків регуляторних механізмів гемодинаміки матері та плоду і розвитку порушення живлення і травлення плоду.

Існує гіпотеза, що ПЕ пов'язана зі значним підвищенням внутрішньочеревного тиску — абдомінальної компартменталізацією. Зниження венозного повернення до серця з органів черевної порожнини активує симпатичні механізми підтримання судинного тону. Розлади внутрішньорганної гемодинаміки у печінці призводять до оксидативного стресу і ССЗВ. Це пов'язано з активацією підкоркового симпатичного центру. Формування абдомінального компартмента сприяє виникненню варикозної хвороби у вигляді флебопатії вагітних. Найбільша вираженість флебопатії відмічається у венозних стовбурах малого тазу і нижніх кінцівок. Тому порушення венозної ланки гемодинаміки відіграють важливу роль у мікроциркуляторних розладах на тлі ПЕ.

ПЕ є результатом системної васкулопатії, що виникає під впливом медіаторів ССЗВ. Розвиток АГ є наслідком гіповолемії, активації симпатичного барорефлексу і периферичного вазоспазму. Ендотелі-

альна дисфункція має визначальну роль у патогенезі поліорганних уражень. Ендотеліальна дисфункція у судинах печінки призводить до HELLP-синдрому, нирок — гострої ниркової недостатності, мозку — набряку мозку і еклампсії тощо. Виникнення ускладнень ПЕ з раннім початком (до 32 тижнів) можна уявити подібними чином. При цьому материнська смертність від ранньої ПЕ у 20 разів вище, ніж у ПЕ з пізнім виникненням. Останній тип ПЕ за своїми рисами нагадує метаболічний синдром, при якому ураження судин є вторинним по відношенню до обмінних розладів. Жирова тканина може бути «полем» для підтримання ССЗВ. Матково-плацентарне коло гемодинаміки вторинно залучається до патогенезу ПЕ у жінок з пізнім початком. Тому на тлі ПЕ з раннім виникненням значно частіше зустрічається синдром ЗВУР, дистрес плоду і антенатальна загибель плоду.

Власні дослідження. Оскільки на цей час не існує ідеальних моделей менеджменту пацієток з ПЕ, то відсутність доступного та інформативного скринінгу не дає змоги проведення ефективної профілактики цієї грізної патології. Підвищенню діагностичної значущості скринінгу на ПЕ може сприяти вивчення симпатовагального балансу у спокої та при проведенні функціональних проб.

Метою дослідження було вивчення стану автономної нервової системи матері та плоду при фізіологічному перебігу вагітності та на тлі ПЕ.

Усього у дослідженні прийняли участь 292 вагітні, які були розподілені на три групи. У I (контрольну) групу увійшли 72 жінки з фізіологічною гестацією, у тому числі: 20 жінок у I триместрі вагітності — IA підгрупа; 26 пацієток на початку II триместру вагітності — IB підгрупа та 26 жінок наприкінці II і у III триместрі вагітності — IC підгрупа. Ці жінки на етапі скринінгу не мали гестаційних ускладнень і соматичних захворювань, які впливають на перебіг вагітності та пологів та не потребують додаткової терапії.

У II групу включено 66 пацієток, що на початку II триместру мали фактори ризику ПЕ за даними біохімічного скринінгу і доплерометрії маткових артерій.

Групу III склали 154 жінок, вагітність яких ускладнилася ПЕ. Критеріями не включення вагітних в цю групу були: наявність багатоплідної вагітності, або тяжких передгестаційних захворювань (цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, хвороби нирок, щитовидної залози), що могли привести до виникнення показань до дострокового переривання вагітності внаслідок декомпенсації хворих. Вона була поділена на підгрупи залежно від тяжкості ПЕ: у III A підгрупі було 56 жінок з ПЕ легкого ступеня; у III B — 53 пацієтки з ПЕ середнього ступеня;

підгрупу III C склали 45 обстежених вагітних з ПЕ тяжкого ступеня. Вивчення варіабельності серцевого ритму (BCP) матері та плоду здійснювали за допомогою комп'ютерно-діагностичної системи «Кардіо-лаб Бєбі-Кард» (НТЦ «ХАІ Медика», Україна). Обстеженим жінкам проводили реєстрацію ЕКГ у положенні сидячи, лежачи на правому боці та стоячи. Вивчення типу центральної материнської гемодинаміки (ЦМГ) методом біоімпедансної кардіографії на реографічному комплексі «Реоком» (НТЦ «ХАІ Медика», Україна). У ході автоматизованого аналізу визначали серцевий індекс (СІ), загальний периферичний опір судин (ЗПОС) і тип центральної материнської гемодинаміки (ЦМГ).

Жінкам, що знаходилися у III триметрі вагітності I C підгрупи та III групи, проводили вивчення кривих швидкості кровотоку у вені пуповини на апараті Voluson 730 (GE Healthcare, USA). При цьому оцінювали максимальну швидкість кровотоку (МШК). Було виділено криві змін у часі МШК, для якої визначали спектральні складові.

Пацієнтки з ПЕ отримували антигіпертензивні ліки, які призначали згідно із встановленим типом ЦМГ. Жінкам з гіперкінетичним типом ЦМГ призначали карведілол по 6,25–12,5 мг 2 рази на добу, еукінетичним типом ЦМГ — метилдопу по 250–500 мг 4 рази на добу, а при гіпокінетичному типі ЦМГ — метилдопу по 500 мг 4 рази на добу і ніфедипін по 20 мг 2 рази на добу. Пацієнткам з ПЕ у III групі також призначали L-аргінін 100 мл 4,2% розчину один раз на добу, капсули з фосфоліпідами по 2 капс. 3 рази на добу, діосмін по 600 мг 1 раз на добу. При наявності гіперкоагуляційного синдрому в комплексі лікування застосовували низькомолекулярні гепарини. Додатково жінкам у III B і III C підгрупі проводили інфузійну терапію до 1500–2000 мл на добу для створення гіперволемічної гемодилуції. Вагітним з ПЕ тяжкого ступеня також проводили магnezіальну терапію.

Статистична обробка результатів роботи була проведена за допомогою пакету програм «Excel», адаптованих для медико-біологічних досліджень, з використанням методів параметричної і непараметричної оцінки статистичної значущості за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Мана-Уїтні для кількісних даних та χ^2 — для якісних даних. Відхилення вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

У ході проведених досліджень було встановлено, що при фізіологічному перебігу вагітності відмічено домінування парасимпатичної ланки автономної нервової регуляції над симпатичною. Про це свідчили дані вивчення симпатовагального балансу в обстежених жінок (рис. 1). Парасимпатичний відділ вегетативної нервової системи забезпечував гестаційний регуляторний ресеттінг («перезавантаження»), що мав під-

тримувати зростаючий рівень ерго-, трофотропних реакцій і гестаційну гіперволемію. Вагальна регуляція продемонструвала найбільш значний гравідопротекторний ефект у I половині фізіологічної вагітності, при якому відмічалася збалансоване та повноцінне функціонування регуляторних механізмів. У жінок з групи високого ризику по виникненню ПЕ вже у II триместрі вагітності відмічено значне зниження активності автономного контуру регуляції та зростання симпатовагального балансу. Показово, що ці зміни були встановлені у положенні вагітної лежачи на правому боці. Можна вважати, що гемодинамічний ефект, пов'язаний з гіперсимпатикотонією, був обумовлений змінами кровотоку у відповідь на компресію аорти та нижньої порожнистої вени. Цей механізм регуляції гемодинаміки мав компенсувати гіповолемію внаслідок аортокавальної компресії шляхом піднесення симпатомиметичних впливів на тонус судин. При цьому, компресія за рахунок вагітної матки була однаковою у жінок II групи і I B підгрупи, а симпатовагальний баланс був майже у 2 рази вищим у пацієток II групи. Тому додатковий внесок у стиснення великих судин, можливо, був обумовлений підвищенням внутрішньочеревного тиску, який був причиною активації симпатичних центрів матері. Тобто зниження серцевого викиду внаслідок застійного венозного депонування крові вимагало компенсації за рахунок надмірного збудження адренергічних механізмів.

Проведені дослідження дозволили деталізувати роль підвищення внутрішньочеревного тиску, погіршення флебогемодинаміки і активації центрального симпатичного контура регуляції у патогенезі ПЕ. У практично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності відмічено нормореактивний тип активної ортостатичної проби. У практично здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності відмічено нормореактивний тип активної ортостатичної проби. Встановлені особливості функціонування гемодинаміки вагітних у ортостазі були пов'язані з пересуванням значної кількості крові у венозне русло черевної порожнини, малого тазу та нижніх кінцівок. Тиск у центральних венах, повернення крові до серця і ударний об'єм різко знижувалися. Одразу ж починав функціонувати механізм відновлення відповідності притоку крові до серця величині серцевих витрат (закон Старлінга). Цей механізм включав як рефлекси розтягування від правого передсердя і гирла порожнистих вен, так і аортально-каротидний барорефлекс. У результаті спостерігалася блокада традиційного вагального пригнічення діяльності серця і полегшення розрядів симпатичної петлі від кардіоакселераторних нейронів спинного мозку. Згідно до цього ортостаз викликав зниження загальної потужності ВСР та високочастот-

ної складової. Ці зміни були аналогічними фізіологічній регуляторній відповіді гемодинаміки вагітної на значне підвищення внутрішньочеревного тиску. У жінок з ПЕ гіперсимпатиконія не лише не мала змоги компенсувати порушення гемодинаміки, а й підсилювала розлади артеріальної та венозної ланок кровотоку.

Дана робота дозволила встановити підвищену потужність у ділянці симпатичної регуляції у загальному спектрі ВСР у жінок з ПЕ. Це відображало зростання рівня центрального барорефлекторного контура і напругу регуляторних систем. За даними ПАРС пацієнтки з ПЕ легкого і середнього ступеня мали значну напругу регуляторних систем, а у жінок з ПЕ важкого ступеня мав місце зрив адаптації. Значення показників симпатичної регуляції у обстежених жінок з ПЕ перевищувало аналогічні дані пацієнток з фізіологічною вагітністю більше, ніж у 3 рази. Ці результати було отримано як у базовому фізіологічному стані, так і у активному ортостазі. Додатково до гіперсимпатикотонії зниження потужності парасимпатичного тону було встановлено у жінок з ПЕ. Таким чином, пригнічення парасимпатичної регуляції призводило до зниження ролі ДСА у загальному рівні вегетативної функції у пацієнток з ПЕ. Це було досліджено в умовах некерованого дихання, а також у пробі з модульованим диханням. Тому ДСА і автономний контур регуляції мали знижений вплив на материнську гемодинаміку на тлі ПЕ. При фізіологічному перебігу вагітності ДСА відтворювала

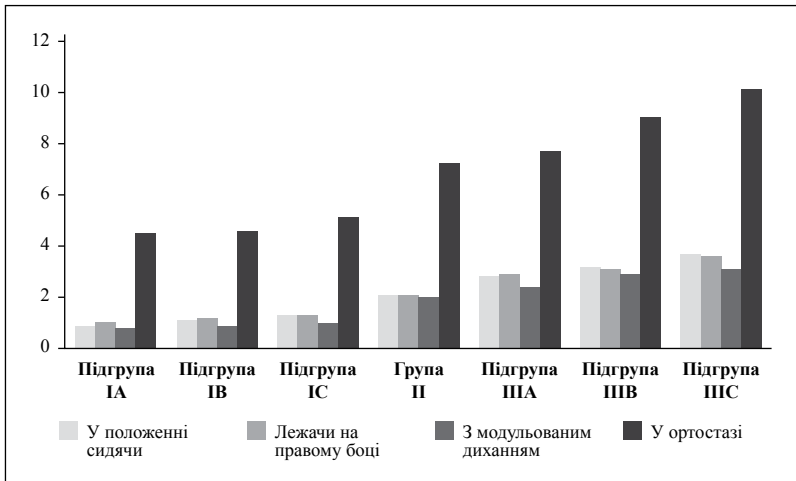


Рисунок 1. Значення симпатовагального балансу в обстежених вагітних.

модулюючий вплив на частоту серцевих скорочень, серцевий викид, АТ і ЗПОС. Тому зниження рівня впливу ДСА на серцево-судинну систему призводило до серцевої недостатності у жінок з ПЕ тяжкого ступеня. Дихальні порушення мали відігравати певну роль у патогенезі ПЕ. До цього призводило підвищення внутрішньочеревного тиску, пов'язане з гіперсимпатикотонією, генералізованою вазоконстрикцією і венозним стазом. Зниження венозного повернення до серця сприяло прогресуванню серцевої недостатності. Підвищення аортокавальної компресії, яке було встановлено у положенні лежачи на правому боці, призводило до зростання симпатовагального балансу в жінок, що мали високий ризик виникнення ПЕ, і пацієток з ПЕ. Це дало змогу вважати, що на ЦМГ у жінок з ПЕ впливала не лише компресія вагітною маткою, а й зростання внутрішньочеревного тиску (рисунк 2).

У жінок з ПЕ легкого або середнього ступеня було встановлено наявність переважно гіперкінетичного типу ЦМГ, що відповідає даним багатьох досліджень (табл. 1). У цього контингенту пацієток зберіга-

Таблиця 1.

Показники біоімпедансної кардіографії у обстежених вагітних.

Група	Показники, од. вимірювання	
	СІ, л/хв/м ²	ЗПОС, дин·с/см ⁵
ІА (n=20)	3,1 ± 0,6	1105,2 ± 196,4
ІВ (n=26)	3,5 ± 0,7 ¹	1134,8 ± 203,7 ¹
ІС (n=26)	3,8 ± 0,9 ^{1,2}	1146,8 ± 212,5 ^{1,2}
ІІ (n=66)	4,0 ± 1,1 ¹⁻³	1086,5 ± 468,1 ¹⁻³
ІІА (n=56)	4,5 ± 1,1 ^{*1-4}	1165,0 ± 184,3 ¹⁻⁴
ІІВ (n=53)	4,2 ± 1,4 ¹⁻⁵	1893,1 ± 386,4 ¹⁻⁵
ІІС (n=45)	2,9 ± 0,8 ¹⁻⁶	3115,6 ± 645,1 ¹⁻⁶

Примітки: 1 — p<0,05 відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІА підгрупою; 2 — p<0,05 відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІВ підгрупою; 3 — p<0,05 відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІС підгрупою; 4 — p<0,05 відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІІ групою; 5 — p<0,05 відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІІА підгрупою; 6 — p<0,05 відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІІВ підгрупою.

лася гіперволемія і нормальний або незначно підвищений ЗПОС. У разі прогресування ступеня тяжкості ПЕ підвищення проникності судин, гіповолемія і низький СІ характеризували гіпокінетичний тип ЦМГ. Гіперсимпатикотонію у пацієток з ПЕ легкого або середнього ступеня можна вважати компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримання перфузії кінцевих органів. Максимальне зростання симпатовагального балансу відповідало гіпокінетичному типу ЦМГ у пацієток з ПЕ тяжкого ступеня. У цих вагітних спостерігалися ознаки централізації гемодинаміки та гіпоперфузії життєво важливих органів. Загалом, ПЕ характеризувалася руйнуванням базового для вагітності вагального механізму затримки рідини та вазодилатації.

Вивчення кореляції між СІ та ЗПОС і симпатовагальним балансом у жінок з ПЕ дозволило встановити деякі патогенетичні ланцюги ПЕ (табл. 2). У стані спокою сидячи було відмічено наявність значимого помірного кореляційного зв'язку між симпатовагальним балансом і СІ ($r_s = -0,36$; $p < 0,05$), симпатовагальним балансом і ЗПОС ($r_s = 0,34$; $p < 0,05$). При зміні положення тіла на горизонтальне на правому боці сила кореляції дещо збільшувалася і становила у парі симпатовагальний баланс і СІ ($r_s = -0,48$; $p < 0,05$), а у парі симпатовагальний баланс і ЗПОС ($r_s = 0,52$; $p < 0,05$). Оскільки у положенні лежачи на правому боці мала наявність значна аортокавальна компресія на тлі зростання внутрішньочеревного тиску, то можна вважати зниження СІ та ЗПОС у жінок з ПЕ пов'язаним з абдомінальною компартменталізацією.

У пробі з модульованим диханням кореляція між симпатовагальним балансом і СІ ($r_s = -0,25$; $p < 0,05$), симпатовагальним балансом і ЗПОС ($r_s = 0,27$; $p < 0,05$) була слабкою. Це демонструвало пригнічення автономного контуру і руйнування феномена гіперволемії у пацієток з ПЕ.

Таблиця 2

Результати кореляційного аналізу між СІ, ЗПОС і симпатовагальним балансом у жінок з ПЕ.

Показник симпатовагального балансу	СІ, л/хв/м ²	ЗПОС, дин·с/см ⁵
У стані спокою сидячи	$r_s = -0,36$	$r_s = 0,34$
Лежачи на правому боці	$r_s = -0,48$	$r_s = 0,52$
У пробі з модульованим диханням	$r_s = -0,25$	$r_s = 0,27$
У активній ортостатичній пробі	$r_s = -0,64$	$r_s = 0,61$

Максимальна кореляція (значима середньої сили) була відмічена між симпатовагальним балансом і СІ ($r_s = -0,64$; $p < 0,05$), симпатовагальним балансом і ЗПОС ($r_s = 0,61$; $p < 0,05$) у активній ортостатичній пробі. Отже, значне підвищення інтраабдомінального тиску створювало умови для гіперсимпатикотонії, гіповолемії та генералізованого судинного спазму. Зрив регуляторних механізмів з руйнацією феномену кардіореспіраторної синхронізації відображав декомпенсацію з гіпокінетичним типом ЦМГ на тлі ПЕ важкого ступеня.

Значне підвищення симпатовагального балансу відображало зміни ЦМГ у жінок з ПЕ. Проведені дослідження дозволили вважати, що ПЕ розвивається на тлі підвищеного СІ. У жінок з ПЕ легкого або середнього ступеня було переважно встановлено наявність гіперкінетичного типу ЦМГ. У цього контингенту пацієнток зберігалася гіперволемія і нормальний або незначно підвищений ЗПОС. У разі прогресування ступеня тяжкості ПЕ підвищення проникності судин, гіповолемія і низький СІ характеризували гіпокінетичний тип ЦМГ. Гіперсимпатикотонію у пацієнток з ПЕ легкого або середнього ступеня можна вважати компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримання перфузії кінцевих органів. Максимальне зростання симпатовагально-

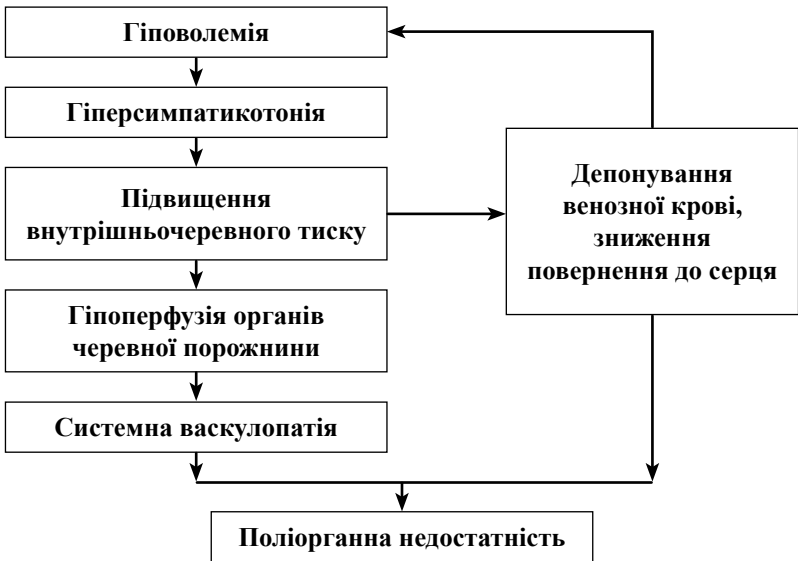


Рисунок 2. Схема патогенезу ПЕ.

го балансу відповідало гіпокінетичному типу ЦМГ у пацієток з ПЕ тяжкого ступеня. У цих вагітних спостерігалися ознаки централізації гемодинаміки та гіпоперфузії життєво важливих органів. Загалом, ПЕ характеризувалася руйнуванням базового для вагітності вагального механізму затримки рідини та вазодилатації.

Симптовагальний баланс у I групі залишався стабільним протягом вагітності та після пологів, що свідчило про нормальне співвідношення симпатичної та парасимпатичної ланки нервової регуляції. Таким чином, навіть патогенетично обумовлена у відповідності до типу ЦМГ антигіпертензивна терапія не забезпечувала відновлення симптовагального балансу. Тому єдиним ефективним методом лікування пацієток з ПЕ тяжкого ступеня залишається переривання вагітності. Слід зазначити, що зниження внутрішньочеревного тиску після пологів не повністю ліквідувало підвищений симптовагальний баланс. Гіперсимпатикотонія у породіль з ПЕ на 3 добу зберігалася за рахунок підвищеного впливу центрального симпатичного контуру регуляції. Тому пацієткам з ПЕ тяжкого ступеня потрібен період реабілітації з використанням антигіпертензивних ліків.

Проведення спектрального аналізу кривих швидкостей кровотоку у вені пуповини у жінок з фізіологічним перебігом вагітності дозволило встановити наявність трьох найбільш виражених піків з частотними характеристиками 0,5 Гц, 2 Гц і 7 Гц. Перший пік мав материнське походження і був пов'язаний з автономним контуром регуляції і механізмами вагального контролю кардіореспіраторної синхронізації — ДСА. Тобто дихальні рухи матері мали розповсюдження через плацентарний бар'єр і екстраполювали свій вплив на флегемодинаміку плода. Цей пік демонстрував інтимний зв'язок регуляторних механізмів, наявність можливої синхронізації кардіоритму матері та плода. Тому його можна вважати також "власною частотою" системи "мати-плацента-плід". Таким чином, ВСР матері, значний внесок у яку робить ДСА, є зручним механізмом налаштування гемодинаміки у фетоплацентарній системі у відповідності до поточних потреб.

Другий пік відповідав частоті серцевих скорочень плода. Формування цього піку можна трактувати двояко. З одного боку, гемодинамічні хвилі з передсердь плода частково проникали через ділянку з'єднання венозного протоку з пуповинною веною і вносили свою складову у венозний кровоток. З іншого, близькість артерій пуповини могла призводити до розповсюдження артеріальної пульсації через вартонів студень на вену. Походження останнього піку є не досить зрозумілим. Можливо, що наявність цих осциляцій додатково сприяла загасанню

Амплітуда спектральних піків швидкостей кровотоку у вени пуповини в обстежених жінок.

Частота піку, одиниці вимірювання амплітуди	ІС підгрупа (n=26)	ІІІ А підгрупа (n=56)	ІІІ В підгрупа (n=53)	ІІІ С підгрупа (n=45)
0,5 Гц, ум. од.	0,16 ± 0,05	0,24 ± 0,08 ¹	0,10 ± 0,03 ^{1,2}	0,04 ± 0,01 ¹⁻³
2 Гц, ум. од.	0,18 ± 0,05	0,20 ± 0,06	0,16 ± 0,05	0,38 ± 0,16 ¹⁻³
7 Гц, ум. од.	0,20 ± 0,06	0,28 ± 0,11 ¹	0,36 ± 0,14 ^{1,2}	0,03 ± 0,01 ¹⁻³

Примітки. 1 — $p < 0,05$ відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІС підгрупою; 2 — $p < 0,05$ відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІІІ А підгрупою; 3 — $p < 0,05$ відповідно за критерієм Мана-Уїтні у незалежних вибірках у порівнянні з ІІІ В підгрупою.

пульсової хвилі від передсердь плода і артерії пуповини і підтримувала нутритивні механізми життєзабезпечення плода. Тобто власна скоротлива діяльність вени пуповини перешкоджала виникненню пульсаційного патерну кровотоку.

У ІІІ А підгрупі початкові зміни гемодинаміки у фетоплацентарній системі призводили до компенсаторного підвищення материнського дихального піку. У деяких випадках відмічалось навіть з'єднання двох піків у ділянках 0,5 Гц і 2 Гц за рахунок можливої синхронізації кардіоритму матері та плода (табл. 3).

На тлі ПЕ середнього ступеня у ІІІ В підгрупі відмічено поступове зниження материнського дихального піка та значне підвищення піку у ділянці 7 Гц. Піднесення власної скоротливої активності вени пуповини перешкоджало появі пульсації. Зменшення материнського внеску у пуповинну флебогемодинаміку свідчило про наявність патології зони плацентарної ложі, що перешкоджало розповсюдженню хвильових процесів через матково-плацентарний бар'єр. Трофічні процеси на цій стадії ПЕ фетоплацентарна система підтримувала вже самостійно.

На тлі ПЕ тяжкого ступеня у пацієток ІІІ С підгрупи відмічалось зниження материнської респіраторної «підтримки» і виснаження влас-

ної скоротливої активності вени пуповини. Останнє супроводжувалося появою пульсаційного патерну кровотоку у вені пуповини у 10 (22,2%) пацієнток.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють вважати, що при фізіологічному перебігу вагітності кровоток у вені пуповини визначався автономними механізмами регуляції, а також залежав від вагальної ділянки загального спектра материнської ВСР — ДСА. На тлі початкового страждання плода відбувалося поступове виснаження власної скоротливої активності вени пуповини і зростала роль повільно-хвильових процесів материнського генезу у підтримці ерго- і трофотропних реакцій. Під впливом прогресування ПЕ відмічено погіршення розповсюдження хвильових процесів гемодинаміки матері (ВСР) через плацентарний бар'єр. При цьому роз'єднання регуляторних механізмів кровотоку у вені пуповини з материнською автономною нервовою регуляцією супроводжувалося появою пульсаційного патерну кровотоку і вираженим стражданням плода.

У жінок І С підгрупи мав місце збалансований патерн ВСР плода з акцентом на помірне домінування центрального симпатичного контуру регуляції (рис. 3). У плодів жінок з ПЕ відмічалася гіперсимпатикотонія з підвищеним навантаженням на синусовий вузол серця і міокард плода.

Вивчення статистично вірогідної кореляції між показниками ВСР матері та плоду і амплітудою ДСА-асоційованого піка в обстежених пацієнток дозволило встановити певні закономірності (табл. 4). Сильний

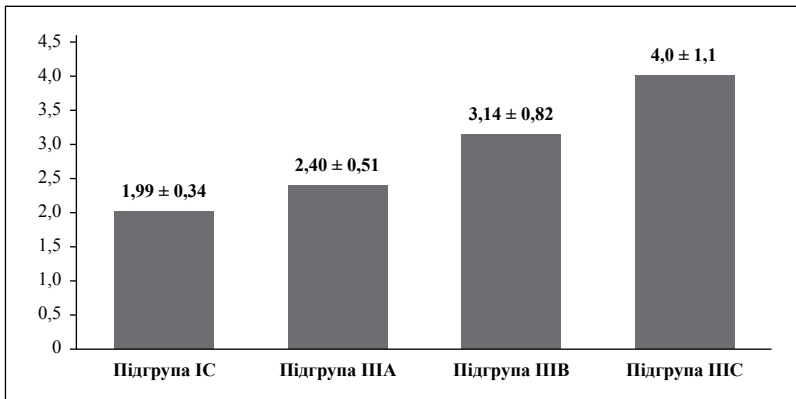


Рисунок 3. Значення симпатовагального балансу плоду в обстежених пацієнток у ІІІ триместрі вагітності.

Результати кореляційного аналізу між показником материнських високих частот і амплітудою ДСА-асоційованого піку, показниками материнських і плодових високих частот у обстежених жінок у III триместрі вагітності.

Пари показників (X versus Y)	IC підгрупа (n=26)	III A підгрупа (n=56)	III B підгрупа (n=53)	III C підгрупа (n=45)
Амплітуда ДСА-асоційованого піка (0,5 Гц) vs материнські високі частоти	$r_s=0,62$	$r_s=0,38$	$r_s=0,30$	$r_s=0,20$
Материнські високі частоти vs плодові високі частоти	$r_s=0,48$	$r_s=0,34$	$r_s=0,25$	$r_s=0,18$

позитивний кореляційний зв'язок був установлений між показником материнських високих частот за даними ВСР і амплітудою ДСА-асоційованого піку, а також показниками материнських і плодових високих частот у жінок з нормальною вагітністю. Було встановлено, що материнська ДСА відігравала значну роль у підтриманні постійного непультасійного патерну кровотоку у вені пуповини для забезпечення трофічних потреб плоду. Тобто, гемодинамічні флюктуації, пов'язані з автономним контуром регуляції матері, мали розповсюдження через плацентарний бар'єр на вену пуповини і на плід. По мірі погіршення стану матково-плацентарного кровообігу у пацієнток з ПЕ легкого і середнього ступеня кореляційний зв'язок між амплітудою ДСА-асоційованого піку і показником високих частот матері та показниками високих частот матері та плоду зменшувався. На тлі ПЕ тяжкого ступеня зв'язок між гемодинамікою матері та плоду був слабким або, навіть, відсутнім. Останнє підтверджено мінімальними значеннями або відсутністю ДСА-асоційованого піку в жінок з ПЕ тяжкого ступеня.

Проведені дослідження дозволили сформулювати теорію “вагусного віддзеркалення” материнського автономного контуру регуляції на гемодинаміку плода (рис. 4). Можна вважати, що ДСА є одним з водіїв ритму кровотоку у вені пуповини при нормальній вагітності.

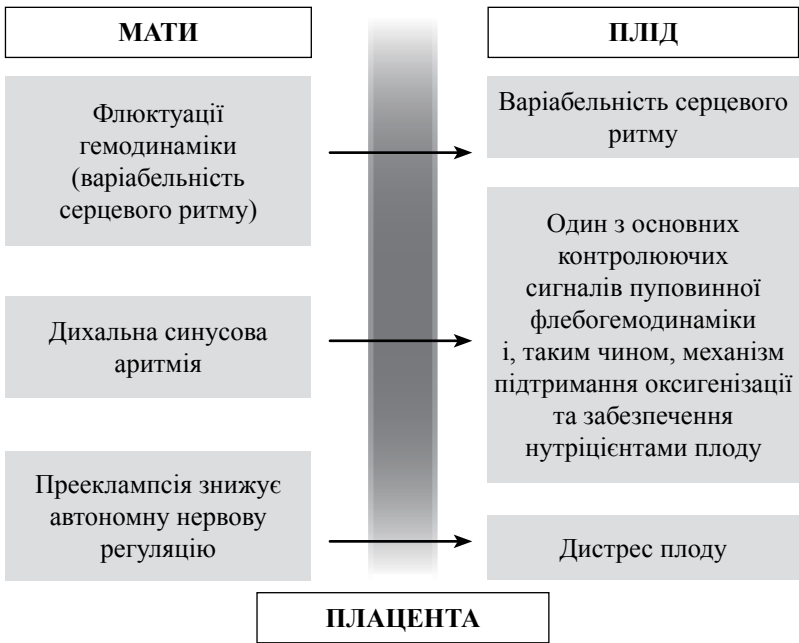


Рис. 4. Схематичне зображення впливу ВСР матері на плід.

Зниження рівня парасимпатичної регуляції у жінок з ПЕ і погіршення матково-плацентарної гемодинаміки супроводжувалися зменшенням впливу ДСА на пуповинну гемодинаміку. Це супроводжувалось появою пульсаційного патерну кровотоку у вені пуповини та розвитком дистресу плоду. Отже, критичний стан матково-плацентарного кровотоку роз'єднував системи гемодинаміки матері та плоду. Таким чином, гемодинамічна ізоляція плоду була важливою патогенетичною ланкою дистресу плоду в жінок з ПЕ.

Таким чином, ПЕ розвивається на тлі порушень автономної нервової регуляції матері з підвищенням активності симпатичної ланки вегетативної функції, зменшенням загального рівня регуляції і парасимпатичної ланки. Ці особливості сприяють підтримці гіперкінетичного типу ЦМГ, що забезпечує достатній рівень перфузії внутрішніх органів у жінок з ПЕ легкого і середнього ступеня. По мірі виснаження активності ДСА і подальшого зниження автономної нервової регуляції процесів гемодинаміки відбувається підвищення ЗПОС, зниження СІ і перехід до гіпокінетичного типу ЦМГ у пацієнток з ПЕ важкого ступеня. Цен-

тралізація гемодинаміки призводить до гіперперфузії органів-мішеней.

У ході досліджень доведено наявність регулюючого впливу ДСА матері на кровоток у вені пуповини, який підтверджується достовірною кореляцією між показниками ВСР матері та плоду. Для жінок з ПЕ характерно зниження кровообігу у системі “мати-плацента-плід”, що погіршує розповсюдження гемодинамічних флюктуацій (ВСР) через плацентарний бар’єр.

Можна вважати, що гемодинамічна ізоляція плоду призводить до гіперсимпатикотонії, зниження рівня ВСР, централізації кровообігу і дистресу плоду.

ПЕ є значною проблемою сучасної медицини, вирішення якої потребує чітких уявлень про патогенез цього захворювання. Подальший прогрес може бути досягнутий завдяки створенню системи прогнозування і профілактики ПЕ.

Діагностика. Скринінг на ПЕ базується на визначенні біохімічних і біофізичних маркерів. Первинний скринінг проводять у 11–13 тижнів вагітності і дозволяє провести профілактику ПЕ. До значних недоліків первинного скринінгу слід віднести низьку предикторну роль для виявлення у вагітних ПЕ з пізнім початком. Це свідчить про суттєву різницю у патогенезі цих варіантів ПЕ. Вторинний скринінг — це система ранньої діагностики ПЕ наприкінці II, початку III триместра, що дозволяє обгрунтовано підійти до дострокового розродження.

ПЕ має біохімічні та біофізичні маркери, вивчення яких дозволяє прогнозувати її розвиток вже на початку II триместру. Основні категорії маркерів наступні: ангіогенні/антиангіогенні фактори, плацентарні протеїни, HbF, ниркові маркери, ультразвукові та материнські фактори. Специфічними біохімічними маркерами вважаються: PAPP-A, s-Flt-1/PlGF, ендоглін, PP-13, цистатін-С (показник функції нирок), лейцил/цистиніл амінопептидаза, вазопресиназа і α_1 -мікроглобулін. PAPP-A і HbF продемонстрували значну прогностичну значущість з 70,0% чутливістю і 95% специфічністю. Однак, PAPP-A не є суто специфічним для ПЕ і має бути доповненим доплерометрією кровоплину в маткових артеріях. Ця комбінація досягає чутливості співвідношення HbF/ α_1 -мікроглобулін. Розчинний Flt-1 і PlGF мають значні перспективи використання для прогнозування ПЕ.

Ангіогенез визначається взаємодією проангіогенних факторів VEGF і PlGF з їх рецепторами Flt-1 і VEGF-2, що мають антиангіогенні властивості. Середні значення концентрації PlGF у сироватці крові демонструють прямопропорційну залежність від гестаційного терміну з підвищенням у I і II триместрах. Максимального рівня PlGF дося-

гає приблизно у 30 тижнів вагітності, а потім поступово знижується. Встановлена наявність зниженого рівня PIGF у 11–13 тижнів вагітності у ситуаціях, пов'язаних з анеуполоїдією, порушеннями плацентації, що призводять до ПЕ і синдрому ЗВУР плода. Знижений рівень PIGF у II і III триместрах також обумовлений розвитком ПЕ і (або) порушенням живлення або травлення плоду.

Розчинні sFlt-1 — це варіант мембранних рецепторів Flt-1, що вільно циркулюють у сироватці крові, де зв'язує і нейтралізує VEGF і PIGF. У багатьох дослідженнях був доведений зв'язок між підвищенням концентрації sFlt-1 і ПЕ. Рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тижнів до початку ПЕ і залишається на вищому рівні порівняно до жінок з неускладненим перебігом вагітності. Таким чином, PIGF циркулює вільно або у зв'язаному з sFlt-1 стані. Клінічна значущість вивчення рівня PIGF існує при ПЕ з раннім початком. Порушення плацентації внаслідок недостатньої інвазії трофобласту і затримка у ремоделюванні спіральних артерій є центральною ланкою ПЕ з раннім початком. Комбінація визначення співвідношення sFlt-1/PIGF мала частоту виявлення ПЕ 87,5% при фіксованій частоті хибно-позитивних результатів у 10,0% у популяції жінок з низьким ризиком.

Ступінь вродженої схильності до ПЕ полігенна і залежить від багатофакторних патогенів. Гени-кандидати, що приймають участь у різноманітних біологічних процесах, включаючи імунітет, контроль судинної резистентності, коагуляцію крові, метаболізм, були предметом чисельних досліджень їх ймовірної ролі у ПЕ. Деякі систематичні огляди і мета-аналіз оцінили взаємозв'язок між материнськими генами і ПЕ. У одному з мета-аналізів був доведений підвищений ризик тяжкої ПЕ на тлі поліморфізму гену фактору згортання V rs6025 (ВШ було 1,90), мутації гену фактору згортання II G20210 A (rs179963) (ВШ – 2,01), поліморфізму гена рецептора лептина rs1137100 (ВШ – 1,75) і поліморфізму генів з групи тромбофілії (ВШ – 1,87). Насьогодні відомі декілька генетичнообумовлених варіантів ПЕ. Серед них мутації гена ангіотензин перетворюючого фермента, цитоксичного Т-лімфоцитасоційованого протеїну 4, фактору 2, фактору V, ліпопротеїнліпази та гена І інгібітора серинової пептидази. Результати мета-аналіза дозволяють вважати, що наступні системи можуть приймати участь у патогенезі ПЕ: ренін-ангіотензинова система, коагуляції та фібринолізу, ПОЛ і прозапальний каскад.

Імуномодулюючі властивості вільної ДНК відомі вже давно. Плодова ДНК людини активує запальну відповідь шляхом продукції II-6 у В-лимфоцитах і мононуклеарах периферичної крові. Експеримен-

тально встановлено, що вільна плодова ДНК підвищує рівень TNF- α і ІІ-6 та сприяє лімфоцитарній інфільтрації плацентарної площадки. Плодова ДНК має походження з плаценти. Відомі ступіні відповіді на різну кількість вільної ДНК плода. Від цього залежить ризик ПЕ. Найбільший рівень відповіді спостерігається у жінок з HELLP синдромом. Підвищення розповсюдження ДНК на тлі ПЕ є маркером гіпоксичної смерті клітини. Рівні вивільнення ДНК значно зростає в умовах зниження оксигенізації плаценти. Таким чином, потрапляння вільної ДНК плоду в системний кровоплин матері може бути пусковим моментом у виникненні ССЗВ. У жінок з ПЕ спостерігається майже п'ятикратне збільшення концентрації вільної ДНК плоду. Насьогодні перспективність використання вільної ДНК плоду як предиктора ПЕ, переважно з раннім початком, доведена у декількох багатоцентрових дослідженнях. Однак, у отриманих даних існує певна рознорідність показників вільної ДНК плоду. Це не дозволяє розглядати тестування на вільну ДНК плоду як скринінговий метод на ПЕ.

Вивчення ангиогенних і антиангиогенних маркерів може бути корисним для диференційної діагностики захворювань, які супроводжуються підвищенням АТ під час вагітності. У двох ретроспективних аналізах була підтверджена роль доплерометрії кровоплину в маткових артеріях, Flt-1 і PlGF у диференціації між хронічним захворюванням нирок і ПЕ у вагітних з протеїнурією та АГ. При наявності первинної манифестації цих симптомів вивчення рівня Flt-1 і PlGF містить важливу клінічну інформацію. Показники співвідношення Flt-1/ PlGF вказували на поєднану ПЕ, а значення Flt-1/ PlGF нижче 30 було патогномонічним для хронічного захворювання нирок. Це дослідження є дуже важливим, коли відсутність будь-яких даних про захворювання нирок до вагітності та у I половині гестації не дозволяє виключити коморбідну патологію.

У багатьох дослідженнях було доведено, що підвищена резистентність кровоплину в маткових артеріях була пов'язана з подальшим розвитком ПЕ, що відображало релевантність до даних гістологічного дослідження плацент вагітних. У більшості робіт вивчено дані доплерометрії у II триместрі вагітності. Однак, у деяких дослідженнях встановлена значна прогностична цінність доплерометричного скринінга на ПЕ у I триместрі. Але мета-аналіз 74 досліджень (79547 одноплідних вагітностей) довів більшу інформативність скринінга резистентності кровоплину в маткових артеріях у II триместрі переважно для тяжкої ПЕ з раннім початком. Чутливість була 78,0%, а специфічність — 95,0%. Наявність підвищеного ПІ з дикротичною виявкою у фазі ранньої діастоли було найкращим біофізичним маркером не лише

для пацієток з групи високого, а й низького ризику по виникненню ПЕ. Зовсім нещодавно у 11 дослідженнях, що були проведені на 43 122 вагітних у I триместрі, була доведена низька чутливість — 26,0% і висока специфічність — 91,0%. На показник ПІ у I триместрі вагітності негативно впливали: термін вагітності, маса тіла матері, расова приналежність, наявність прегестаційного цукрового діабету. Тому підрахування ПІ треба проводити у МоМ з поправкою на зазначені фактори. Значення ПІ у МоМ значно зростає у жінок, в яких розв'ється ПЕ з раннім початком, у терміні 11–13 тижнів. Встановлено наявність значної негативної лінійної кореляції між ПІ у МоМ і терміном розродження. Це підтверджує не лише доцільність скринінга за допомогою ПІ у МоМ, а й той факт, що ПЕ потребує дострокового розродження. Використання об'ємного 3D ультразвукового дослідження з визначенням індекса васкуляризації плаценти поки що не підтвердило доцільності проведення скринінга з використанням цього біофізичного маркера. Показник кровоплину, що вимірювали у 3D режимі не відрізнявся у здорових пацієток з жінками, у яких у подальшому розвилась ПЕ.

Серед біофізичних маркерів високу інформативність має САТ, що підвищується ще до появи клінічних проявів ПЕ. САТ легко підрахувати шляхом ділення суми систолічного АТ і подвійного діастолічного АТ на 3. Мета-аналіз, який нараховував 60000 вагітних і 3300 випадків ПЕ серед цього контингенту, довів переваги визначення САТ над вимірюванням систолічного або діастолічного АТ у жінок з низьким ризиком ПЕ I або II триместрі. Для пацієток з високим ризиком визначення діастолічного АТ у проміжку 13–20 тижнів вагітності є найбільш інформативним біофізичним маркером ПЕ. У одному дослідженні САТ у 11–13 тижнів у комбінації з материнськими факторами ризику продемонстрував частоту виявлення ПЕ 72,4%, 62,9% і 49,3% для ПЕ з раннім початком, пізнім початком і загалом. У термінах 20–24 тижні вимірювання САТ додатково до терміну 11–13 тижнів супроводжувалося ранньою ПЕ у 84,3%, пізньою ПЕ у 65,7% і, загалом, 52,5%. Таким чином, визначення САТ у межах скринінга на ПЕ необхідно проводити двічі у термінах 11–13 тижнів і 20–24 тижні. На підставі цієї закономірності була розроблена двостадійна стратегія виявлення вагітних з високим ризиком по виникненню ПЕ. Мета першої стадії — виявлення жінок з підвищеним ризиком розвитку ранньої ПЕ у 11–13 тижнів вагітності для початку проведення медикаментозної профілактики малими дозами ацетилсаліцилової кислоти до 16 тижнів. Друга стадія здійснюється у 30–33 тижні. Вона спрямована на активний пошук показань до дострокового розродження. Доведено, що обґрунтоване

призначення антигіпертензивних ліків і дострокове розродження здатні покращити перинатальні наслідки.

У дослідженні, що проводили на 35215 вагітних у термінах 11–13 тижнів, вивчали ПІ у маткових артеріях і САТ. Результати свідчили, що приблизно 80,0% жінок з ПЕ народили до 34 тижнів вагітності. У одній проспективній роботі доведено, що комбінований скринінг у термінах 30–33 тижні з використанням ПІ у маткових артеріях і САТ дозволив виявити 90,0% жінок з ПЕ, які потребували розродження у найближчі 4 тижні після клінічної маніфестації захворювання. Автори прийшли до висновку, що впровадження активного скринінга на ПЕ у 30–33 тижні вагітності додає значних переваг до результатів скринінга у 11–13 тижнів. Відомо, що існує сильний взаємозв'язок між ПІ у маткових артеріях і САТ при фізіологічному перебігу вагітності. Передбачувана частота розродження у термінах до 34, до 37 і до 42 тижнів при проведенні біофізичного скринінгу з використанням ПІ у маткових артеріях і САТ відповідно складала 80,0%, 55,0% і 35,0%. Тому проведення скринінгу на ПЕ, що включає материнські біофізичні маркери, дозволяє втілити двостадійну концепцію і активно сприяти покращенню перинатальних наслідків.

Деякі досліджень, проведених під егідою Фонду медицини плоду, продемонстрували переваги комбінованого використання даних анамнезу, ПІ у маткових артеріях, САТ, сироваткової концентрації PAPP-A, PlGF, PP13, інгібіну-A, активіну-A, ендогліну, пентраксину-3 і P-селектину. Застосовані алгоритми скринінгу у 11–13 тижнів вагітності дозволили потенційно ідентифікувати 90,0%, 80,0% і 60,0% ПЕ, що виникла відповідно до 34 тижнів, у терміні 34–36 тижнів та після 37 тижнів вагітності (частота хибно- позитивних результатів 5,0%).

У двох дослідженнях були використані моделі, які базуються на теоремі Байєса, що враховували ПІ у маткових артеріях, САТ, сироваткову концентрацію PAPP-A і PlGF у 11–13 тижнів вагітності. За допомогою цього методу можливо ідентифікувати більшість випадків ПЕ з раннім початком. Також було виявлено 90,0% випадків, що потребували дострокового розродження у термінах до 34 тижнів вагітності. Прогностичну модель на базі логістичної регресії було використано у проспективному когортному дослідженні 9462 вагітних у I триместрі вагітності. Найкраща модель для виявлення ПЕ з раннім початком включала до свого складу оцінку первинного ризику, САТ, ПІ у маткових артеріях, PlGF і sFlt-1. За її допомогою було ідентифіковано 87,7% при частоті хибно-позитивних результатів 5,0%. Для ПЕ з пізнім початком ця модель дала змогу виявити 68,3% при частоті хибно-позитивних результатів

5,0%. Таким чином, на сьогодні не існує ідеального скринінгового методу для ПЕ. Немає жодного скринінгового теста, який має змогу забезпечити повністю обгрунтовану і максимально вірогідну оцінку ризику. Особливо, недостатня прогностична цінність спостерігається для ПЕ з пізнім початком. Прогнозування ПЕ потребує врахування багатьох параметрів для створення комплексного патогенетично обгрунтованого підходу з подальшим впровадженням у клінічну практику. Цей підхід має створити базу для застосування профілактичних заходів та дієвих інтервенцій, спрямованих на покращення наслідків для матері та плоду.

Профілактика. Велика кількість спроб провести ефективну первинну або вторинну профілактику ПЕ не досягли успіху. Використання антигіпертензивних препаратів у жінок з хронічною гіпертензією сприяє кращому контролю АТ, але не попереджує розвиток ПЕ. Біологічно активні добавки з риб'ячим жиром, кальцієм, антиоксидантними вітамінами С і Е не продемонстрували можливостей до зниження частоти або ступеня тяжкості ПЕ. Малі дози ацетилсаліцилової кислоти завдяки селективній інгібіції вазоконстрикторного простаноїду тромбоксану А₂ без впливу на вазорелаксуючу речовину простаглінін мають ангіопротекторну дію і здатні попередити ПЕ. Переваги профілактики ПЕ з використанням малих доз ацетилсаліцилової кислоти було доведено у контингенті низького і високого ризику. Мета-аналіз 31 рандомізованого дослідження, що об'єднувало 32217 жінок, дозволив встановити переваги використання малих доз ацетилсаліцилової кислоти для профілактики ПЕ. Відносний ризик був 0,90 у загальній популяції жінок (довірчий інтервал — 95,0%). У пацієток з групи високого ризику відносний ризик становив 0,75 (довірчий інтервал — 95,0%). Спостерігався чіткий профілактичний ефект ацетилсаліцилової кислоти у разі її призначення до 16 тижнів вагітності. Суперечливі дані відносно високого рівня PIGF як біохімічного маркера ПЕ було отримано у одному з досліджень. Це вимагає перегляду усієї піраміди профілактики ПЕ. Діосмін є відомим ангіопротектором, дезагрегантом і венотоніком. Існують дані про доцільність його використання у жінок з ПЕ. Окрім цього, діосмін здатен захищати мозок плоду від медіаторів ССЗВ матері. Це дає змогу сподіватися на можливість превентивного застосування діосміну. Також, безумовно, перспективним є випробування клінічних можливостей L-аргінину для профілактики ПЕ.

Таким чином, клінічні дослідження можливостей медикаментозної профілактики ПЕ у більшості приводили до негативних, суперечливих або недостатніх для впровадження у практику результатів. Причина ПЕ до сих пір невідома. Патогенез ПЕ пов'язаний з атерогенною дис-

ліпідемією, оксидативним стресом і ендотеліальною дисфункцією. Зниження летальності внаслідок атеросклерозу досягається вторинною профілактикою. Тому наявність ранньої діагностики і своєчасних акушерських втручань при ПЕ може привести до попередження поліорганної недостатності на тлі атероза матково-плацентарних судин та материнської смертності. Ретельне спостереження за контингентом жінок з групи підвищеного ризику дозволяє своєчасно госпіталізувати жінку з клінічними ознаками ПЕ для визначення показань до дострокового розродження при прогресуванні захворювання. У країнах з низьким або середнім соціально-економічним рівнем життя впровадження подібної біопсихосоціальної моделі призвело до зниження материнської смертності на 25,0%.

Вживання аліментарного кальцію у дозі 2 г на добу має змогу заблокувати вазоконстрикторний ефект гормону паращитовидної залози. Практичні результати цієї стратегії довели зниження частоти виникнення ПЕ на 37,0%. Відносний ризик був 0,63 (довірчий інтервал — 95,0%). Однак, два послідовних дослідження профілактичного ефекту аліментарного кальцію, яке розпочинали у II триместрі вагітності, не продемонстрували значного зниження рівня ПЕ. Відносний ризик становив 0,94 (довірчий інтервал — 95,0%). У разі зниження дози кальцію нижче 1 г на добу у 9 дослідженнях встановлено зниження ризику ПЕ на 62,0%. Відносний ризик дорівнював 0,38 (довірчий інтервал — 95,0%). Тому питання превентивного ефекту кальцію не є остаточно вирішеним. У більшості дослідженнях оцінювали базальний рівень вживання кальцію, але не рівень материнських і плацентарних гормонів, що регулюють кальцієвий баланс. Також не брали до уваги рівень іонізованого кальцію. Надмірний рівень цього біоеlementу призводить до його підсиленої екскреції. Тому додатково до пригнічення функції гормону паращитовидної залози вазотропний ефект кальцію досягається впливом на кальцій-залежні ферменти. Серед них широко відомі фосфоліпаза А₂ і синтаза оксиду азоту. Ці ферменти відповідальні за синтез простагландину Е₂ і оксида азоту, що мають значні вазодилатуючі, дезагрегантні та ендотеліопротекторні властивості.

Для підвищення біодоступності кальцію вивчали його комбіноване вживання з лінолевою кислотою. Застосування 450 мг на добу кон'югованої лінолевої кислоти з 600 мг на добу кальцію знизило ризик ПЕ на 80,0%. Відносний ризик склав 0,20 (довірчий інтервал — 95,0%). Ці результати демонструють перспективність проведення широкомасштабних досліджень превентивних можливостей кальцію з позицій пошуку шляхів до підвищення його біодоступності. Додавання лінолевої

кислоти дозволяє поліпшити баланс між тромбоксаном A_2 і простагландином E_2 , знизити рівень внутрішньоклітинного вільного кальцію, зменшити активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зазначені механізми дозволяють сподіватися, що комбінація кальцію з лінолевою кислотою є ефективним заходом запобігання ендотеліальної дисфункції та метаболічного синдрому.

ПЕ супроводжується розвитком біоелементозів. Тому донація певних біоелементів може бути перспективним напрямком профілактики ПЕ. Залишається суперечливим питання про необхідність призначення цинку з превентивною метою. Однак, у деяких мета-аналізах доведено, що рівень цинку в жінок з ПЕ значно нижчий, ніж на тлі фізіологічної гестації. Також відомо зниження рівня магнію і йоду у пацієнок з ПЕ. Однак не існує даних про наявність профілактичного впливу препаратів цих біоелементів у загальній популяції вагітних або ендемічного контингента на рівень ПЕ.

Використання правастатину для профілактики є досить обґрунтованим. Дія правастатину може дозволити ліквідувати системну атерогенну васкулопатію і відновити нормальний стан ендотелію на тлі попередження ураженнями продуктами оксидативного стреса і ССЗВ. Не дивлячись на те, що правастатин відноситься до категорії Х, не встановлено тератогенного впливу цього препарату у випробуваннях на тваринах і людях. Однак, на сьогодні рівень знань про використання правастатину у вагітних є недостатнім.

Встановлено, що α -1 антитрипсин має цитопротекторні властивості та захищає клітини ендотелію від оксидативного стресу. У жінок з ПЕ рівень α -1 антитрипсину у тканині плаценти значно нижче, ніж у здорових вагітних. У експерименті на мишах було встановлено, що ін'єкція α -1 антитрипсину може знижувати АТ і протеїнурію. Спостерігається дозозалежний ефект у вираженості зазначеного впливу. Також було відмічено зниження рівня медіаторів запалення і оксидативного стресу з підвищенням концентрації представників АОСЗ і оксиду азоту. Таким чином, α -1 антитрипсин можна вважати перспективною речовиною для подальшого вивчення можливостей її використання у профілактиці ПЕ.

Насьогодні, немає чіткої відповіді на питання про доцільність застосування низькомолекулярних гепаринів у профілактиці ПЕ. У одному дослідженні було встановлено, що додаткове до малих доз ацетилсаліцилової кислоти призначення низькомолекулярних гепаринів не має переваг перед ізольованим використанням ацетилсаліцилової кислоти. Частота виникнення ПЕ у жінок з АФС на тлі вказаних варіантів превентивної терапії була однаковою. Тому потрібно продовжувати пошук

цільового контингенту для профілактичного використання низькомолекулярних гепаринів під час вагітності. Нещодавно з'явилися дані, що призначення низькомолекулярних гепаринів знижує частоту виникнення ПЕ у жінок, що мали у анамнезі ПЕ. Це спостереження може бути підставою для обґрунтованих клінічних випробувань у майбутньому, але не рекомендацією для негайного впровадження у клінічну практику.

Відомо, що метформін здатен знижувати активність антиангіогенних факторів: sFlt-1 та ендоглину. Однак, безпечність використання метформіну під час вагітності не є доведеною. У клінічному дослідженні було встановлено, що на тлі прийому метформіну відбувалося зниження рівня sFlt-1 і ендоглину в клітинах ендотелію, цитотрофобласті та у плацентарних ворсинках. Можливо, що це було пов'язано з блокадою мітохондріального транспорту в електронному ланцюзі. Метформін також відновлював вазодилатацію, індуковану брадикініном. Зазначені ефекти метформіну роблять його перспективною речовиною для нормалізації процесів ангиогенезу і проведення профілактики ПЕ.

Дефіцит фолатів і вітамінів групи В відіграє значну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Було встановлено, що у жінок з високим ризиком виникнення ПЕ відмічається мультисистемне зниження рівня фолієвої кислоти. Подальші дослідження дозволять більше дізнатися про участь фолатів у патогенезі ПЕ і розробці тактики їх профілактичного використання.

Антагоністи кальцію, що дієво попереджають вазоспазм, слід використовувати на протязі усієї вагітності у жінок з хронічною гіпертензією. Застосування антагоністів кальцію у комбінації з малими дозами ацетилсаліцилової кислоти та вітаміном С знижувало рівень ускладнень вагітності для матері та плоду. При цьому не було зареєстровано жодного випадку ПЕ тяжкого ступеня або передчасного відшарування плаценти. Можливо зробити висновок, що антагоністи кальцію як клас антигіпертензивних препаратів переслідують не тільки короточасні цілі, але й забезпечуть значний позитивний ефект з боку здоров'я матері та плоду при довготривалому використанні.

Згідно до наказу МОЗ України доцільно використовувати малі дози ацетилсаліцилової кислоти (80–100 мг) один раз на день з 20 тижнів вагітності. При цьому, за даними Фонду медицини плоду терапевтичним «вікном» для застосування аспірину є період з 12 до 16 тижню, а за рекомендаціями Американської асоціації сімейних лікарів — з 12 до 28 тижню. У рекомендаціях NICE (національного інституту з удосконалення охорони здоров'я і медичної допомоги Великої Британії) вказано, що у жінок з підвищеним ризиком ПЕ прийом аспірину слід

розпочинати до 13 тижнів вагітності та продовжувати до 36 тижнів. За наказом № 676 доцільно призначати препарати кальцію (2 г на добу) з 20 тижнів вагітності. Також рекомендовано вживання морепродуктів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот.

Тактика ведення. У веденні хворих з ПЕ існує дві опції: розродження або спостереження. ПЕ легкого ступеня не потребує спостереження в умовах стаціонару. Антигіпертензивну терапію розпочинають при рівні АТ 150/100 і вище. При цьому, не існує доказів, що початок використання антигіпертензивних препаратів на стадії ПЕ легкого або середнього ступеня має переваги у наслідках вагітності порівняно до старту лікування лише при тяжкій ПЕ. При наявності ПЕ середнього або тяжкого ступеня вагітну слід госпіталізувати. Питання про можливість амбулаторного спостереження за жінками з ПЕ легкого ступеня є дискусійним. Медикаментозна терапія при ПЕ залежить від ступіня тяжкості захворювання і базується на антигіпертензивних ліках і сульфаті магнію. Консервативна терапія не має змоги протидіяти ПЕ, а її метою є запобігання крововиливу у мозок і судом. Єдиним ефективним лікувальним заходом у жінок з ПЕ є переривання вагітності. Рішення про дострокове завершення вагітності базується на гестаційному терміні, стані матері та плоду і ступені тяжкості ПЕ. Розродження бажано проводити у пацієнок з тяжкою ПЕ після 34 тижнів, а при середньому або легкому ступені ПЕ після 37 тижнів, якщо це дозволяє клінічна ситуація. У гестаційних термінах між 24 і 34 тижнями підходи до розродження мають бути індивідуальними. Якщо ПЕ тяжкого ступеня виникає до 26 тижнів вагітності, то консервативне ведення не має ніякого сенсу внаслідок глибокої недоношеності плоду і недостатності кількох днів, або тижнів для досягнення його дозрівання. Підготовка до переривання вагітності до 34 тижнів потребує певного часу для проведення профілактики РДС новонародженого. Однак у випадку виникнення синдрому поліорганної недостатності або дистресу плода розродження має бути проведено негайно у будь-якому терміні вагітності. У випадку відсутності тромбоцитопенії перевагу слід віддавати нейроаксіальній анестезії. Набряк дихальних шляхів і значне підвищення АТ під час інтубації — важливі моменти при проведенні загальної багатокомпонентної анестезії з штучною вентиляцією легень. Більшість несприятливих наслідків ПЕ пов'язана з крововиливом у мозок, розривом печінки та гострою нирковою недостатністю.

Вибір антигіпертензивного препарату повинен здійснюватися у відповідності до типу ЦМГ за даними біоімпедансної кардіографії або реовазографії. При гіперкінетичному типі ЦМГ відічається високий

СІ і низьке ЗПОС. Еукінетичний тип ЦМГ характеризується високим або середнім СІ та збільшеним ЗПОС. У жінок з гіпокінетичним типом ЦМГ відмічається низький СІ та високий ЗПОС. При гіперкінетичному типі призначають переважно β -блокатори. При еукінетичному частіше використовують центральні α_2 -агоністи. Гіпокінетичний тип ЦМГ потребує комбінованого застосування центральних α_2 -агоністів і антагоністи кальцію. Інформація щодо типу ЦМГ не є доступною у рутинній практиці. У більшості пацієток САТ більше 130 мм рт.ст. свідчить про наявність підвищеного СІ і ЗПОС. При цьому застосування додаткового антигіпертензивного препарату, як правило, покращує контроль АТ. Гемодинамічний режим у пацієток з ПЕ не є постійним і змінюється під впливом лікування. У жінок з ПЕ СІ підвищений порівняно до жінок з неускладненим перебігом вагітності. По мірі прогресування захворювання відмічається зростання ЗПОС. Індивідуалізація підбору антигіпертензивних препаратів сприяє підтриманню умов для забезпечення росту плода. При цьому, препаратом вибору є метилдопа завдяки максимальній безпечності для плоду. Добова доза — 2–3 г. Використання β -блокаторів має обмеження, тому що призводить до синдрому ЗВУР. У жінок з ПЕ тяжкого ступеня доцільно використовувати антагоністи кальцію (ніфедипін по 20–30 мг тричі на добу). Однак цей препарат може посилювати набряки. Для швидкого зниження АТ використовують лабеталол або гідралазін. При цьому лабеталол має значну перевагу перед іншими β -блокаторами завдяки наявності внутрішньої симпатоміметичної активності. Це дуже важливо на тлі зниженого СІ. Діуретики можливо використовувати лише ситуативно на тлі набряку легень або ниркової недостатності. Категорично протипоказані інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II внаслідок емріотоксичної дії.

Використання сульфату магнію необхідно для профілактики судом у пацієток з ПЕ тяжкого ступеня. Його також використовують для нейропротекції плоду. Окрім протисудомної дії сульфат магнію також має протизапальну і вазорелаксуючу дію. Цей препарат суттєво знижує рівень П-6, що попереджувало зростання рівня некротичних фрагментів трофобласту. Призначення сірчаноокислої магnezії сприяє накопиченню іонів магнію, потребує моніторинга щодо рівня магnezіємії.

Проведені дослідження дозволили виділити стадії гемодинамічних порушень у жінок з ПЕ. У основі цієї систематизації були уявлення, що ДСА має модулюючий вплив на частоту серцевих скорочень, СІ, АТ і ЗПОС. Тобто ДСА згідно до отриманих даних мала чітке відношення до перед — та постнавантаження на серце. За основний показник ДСА

було обрано RMSSD. У пацієнок з I стадією були відмічені нормальне або дещо знижене значення RMSSD (35–45 мс), підвищений рівень CI, низький показник ЗПОС. Цим пацієнткам доцільним було призначення β -блокаторів, що знижували CI, у сполученні з гіперволемічною гемодилуцією (розчини сорбітолу, гідроксietилкрохмалу) для підтримання мікроциркуляції у кінцевих органах. У жінок з II стадією гемодинамічних розладів було встановлено наявність зниженого RMSSD (25–34 мс), підвищеного CI і ЗПОС. Досить обгрунтованим було призначення ніфедипіну цим пацієнткам. До проведення інфузійної терапії підходили досить зважено, здійснюючи її у зовсім невеликому обсязі під контролем АТ і діурезу. На тлі III стадії порушень гемодинаміки значення RMSSD були дуже низькими (15–24 мс), було відмічено низький CI і підвищений ЗПОС. На цій стадії основним пріоритетом у лікуванні було забезпечення гіперволемічної гемодилуції. Однак у більшості пацієнок з ПЕ тяжкого ступеня цієї мети досягти не вдалося внаслідок перерозподілу рідини та зниженої мікроциркуляції. Тому виникла фінальна IV стадія, що характеризувалася зростанням CI та ознаками набряку легенів. Для невідкладної допомоги використовували діуретики (лазікс) та гангліоблокатори (бензогексоній). Слід відзначити, що корекція гемодинаміки у жінок з ПЕ є більше теоретичним напрямком. Під час проведення дослідження можливість підтримання функції серцево-судинної системи на субоптимальному рівні існувала лише у пацієнок з I або II стадією гемодинамічних порушень на протязі обмеженого інтервалу часу. Тому в разі порушень III і IV стадії лікування має запобігати крововиливам у мозок, підтримувати мікроциркуляцію і при наявності прогресування ступеня тяжкості ПЕ підготовлювати пацієнтку до термінового розродження. Таким чином, консервативне ведення вагітних з ПЕ є виправданим лише з позицій забезпечення кращої адаптації плоду до позачеревного існування. Проведені дослідження дозволили встановити можливості медикаментозного лікування вагітних з ПЕ, які традиційно обмежені часом і станом хворой. Доведено, що проведена терапія не мала суттєвого впливу на основні показники життєдіяльності пацієнок і не призводила до покращення ЦМГ та інші показники гомеостазу.

У післяпологовому періоді відмічається позитивна динаміка клініко-лабораторних показників пацієнок з ПЕ. Показники АТ тримаються вже на більш безпечному рівні. Можна вважати, що зниження внутрішньочеревного тиску призводить до покращення гемодинамічного режиму в організмі матері. Показники протеїнурії також демонструють позитивну динаміку. Це вказує на оптимізацію кровоплину в нирках

і відновлення стану мембран. Однак гіперсимпатикотонія у породіль з ПЕ на 3 добу зберігається за рахунок підвищеного впливу центрального симпатичного контура регуляції. Це підтримує умови для персистенції гіповолемії та периферичного вазоспазму. Тому моніторинг стану гемодинаміки (АТ), лабораторних показників і продромальних явищ еклампсії проводять упродовж 72 годин після пологів. У 20,0% породіль зберігається підвищений АТ і протеїнурія. Слід відзначити ймовірне підвищення АТ на 4–5 добу після пологів. Вимірювання АТ продовжують не менше 4 разів на добу навіть після виписки додому. Значний ризик серцево-судинних захворювань відмічено у жінок, що перенесли ПЕ, на протязі 30 років. Тому породіллям з ПЕ тяжкого ступеня потрібен період реабілітації з використанням антигіпертензивних ліків. Якщо підвищений АТ тримається на протязі 3 тижнів після пологів, то жінку слід госпіталізувати до терапевтичного або кардіологічного відділення.

Через три місяці після пологів рівень АТ має бути повторно оцінений сімейним лікарем. Якщо необхідно, то кардіолог і нефролог мають бути залучені до лікування. Також тестування на антифосфоліпідний синдром або вроджену тромбофілію, пов'язану з дефіцитом протеїну С, протеїну S або антитромбіну III, є необхідним.

ПЕ як захворювання, що пов'язане з вагітністю, відомо вже більше 100 років. При цьому, досягнутий великий прогрес у вивченні патогенезу ПЕ. Єдиний ефективний підхід у менеджменті пацієток з ПЕ — своєчасне дострокове розродження. Тому розробка новітніх методів прогнозування, профілактики і лікування жінок з ПЕ є значним резервом сучасного акушерства.

Література

1. Наказ МОЗ України від 31 грудня 2004 року № 676. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».
2. Andrietti S., Kruse A. J., Bekkers S. C. et al. Cardiac adaptation to pregnancy in women with a history of preeclampsia and a subnormal plasma volume // *Reprod Sci.* — 2008. — Vol. 15, No 10. — P. 1059–65.
3. Courtar D. A., Spaanderman M. E., Aardenburg R. et al. Low plasma volume coincides with sympathetic hyperactivity and reduced baroreflex sensitivity in formerly preeclamptic patients // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2006. — Vol. 13, No 1. — P. 48–52.
4. Daneva A. M., Hadži-Lega M., Stefanovic M. Correlation of the system of cytokines in moderate and severe preeclampsia // *Clin Exp Obstet*

- Gynecol.— 2016.— Vol. 43, No 2.— P. 220–224.
5. D'Angelo A., Valsecchi L.; ATIII-Early Preeclampsia Study Group (ATIII-EPAS) High dose antithrombin supplementation in early preeclampsia: A randomized, double blind, placebo-controlled study // *Thromb Res.*— 2016.— Vol. 140.— P. 7–13.
 6. Elliot M.G. Oxidative stress and the evolutionary origins of preeclampsia // *J Reprod Immunol.*— 2016.— Vol.114.— P. 75–80.
 7. Erez O., Mastrolia S.A., Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management // *Am J Obstet Gynecol.*— 2015.— Vol. 213, No 4.— P. 452–463.
 8. Friedman A.M., Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease // *Semin Perinatol.*— 2014.— Vol. 38, No 3.— P. 177–182.
 9. Hladunewich M., Karumanchi S.A., Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia // *Clin J Am Soc Nephrol.*— 2007.— Vol. 2.— P. 543–549.
 10. Ivanov P.C., Qianli D. Y. M., Bartsch R.P. Maternal–fetal heartbeat phase synchronization // *PNAS.*— 2009.— Vol. 106, No 33.— P. 13641–13642.
 11. Jin W.Y., Lin S.L., Hou R.L., et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China // *BMC Pregnancy Childbirth.*— 2016.— Vol. 16, No 1.— P. 60.
 12. Küllenberg D., Taylor L.A., Schneider M., Massing U. Health effects of dietary phospholipids // *Lipids Health Dis.*— 2012.— Vol. 11.— P. 3.
 13. Lakhno I. The autonomic repercussions of fetal and maternal interaction in pre-eclampsia/I. Lakhno // *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.*— 2017.— Vol. 18, No 2.— P. 125–131.
 14. Lee S.W., Khaw K.S., Ngan Kee W.D., et al. (2012) Haemodynamic effects from aortocaval compression at different angles of lateral tilt in non-labouring term pregnant women // *Br J Anaesth.*— 2012.— Vol. 109, No 6.— P. 950–6.
 15. Maeda K. Preeclampsia is caused by continuous sympathetic center excitation due to an enlarged pregnant uterus // *J. Perinat. Med.*— 2014.— Vol. 42, No 2.— P. 233–237.
 16. May L.E., Scholtz S.A., Suminski R., Gustafson K.M. Aerobic exercise during pregnancy influences infant heart rate variability at one month of age // *Early Human Development.*— 2014.— Vol. 90, No 1.— P. 33–38.

17. McGregor L., Bellangeon M., Chignier E., et al. Effect of a micronized purified flavonoid fraction on *in vivo* platelet functions in the rat // *Thromb Res.* — 1999. — Vol. 94, No 4. — P. 235–240.
18. McMaster-Fay R. A. Pre-eclampsia — a disease of oxidative stress resulting from the catabolism of DNA (primarily fetal) to uric acid by xanthine oxidase in the maternal liver: A hypothesis // *Bioscience Hypotheses.* — 2008. — Vol. 1. — P. 35–43.
19. Mehendale S., Kilari A., Dangat K., et al. Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2008. — Vol. 100, No 3. — P. 234–238.
20. Miranda Guisado M. L., Vallejo-Vaz A. J., García Junco P. S., et al. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large sample of patients with hypertensive disorders of pregnancy // *Hypertens Res.* — 2012. — Vol. 35, No 3. — P. 274–278.
21. Milchev N., Markova D., Dimitrova E. Use of phlebodia in pregnant women with fetoplacental insufficiency (preeclampsia) // *Akush. Ginekol.* — 2008. — Vol. 47, No 1. — P. 7–9.
22. Musa S. M., Adam I., Lutfi M. F. Heart Rate Variability and Autonomic Modulations in Preeclampsia // *PLoS One.* — 2016. — Vol. 11, No 4. — e0152704.
23. Roberge S., Nicolaides K. H., Demers S., et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2013. — Vol. 41. — P. 491–499.
24. Roland L., Gagné A., Bélanger M. C., et al. Existence of compensatory defense mechanisms against oxidative stress and hypertension in preeclampsia // *Hypertens Pregnancy.* — 2010. — Vol. 29, No 1. — P. 21–37.
25. Rosser M. L., Katz N. T. Preeclampsia: an obstetrician's perspective // *Adv Chronic Kidney Dis.* — 2013. — Vol. 20, No 3. — P. 287–296.
26. Sergeeva O. N., Chesnokova N. P., Ponukalina E. V., et al. Pathogenetic Relationship between Endothelial Dysfunction and Disorders of Blood Coagulation Potential in Pregnancy Complicated by Pre-Eclampsia // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* — 2015. — Vol. 5. — P. 599–603.
27. Sugerman H. J. Hypothesis: preeclampsia is a venous disease secondary to an increased intra-abdominal pressure // *Med Hypotheses.* — 2011. — Vol. 77, No 5. — P. 841–849.
28. Tamos P., Ifi Zs., Szilogyi A. Discordant clinical characteristics suggest different pathogenesis of preeclampsia // *J Perinat Med.* — 2007. — Vol. 35(suppl. 2). — P. 278.

29. Turgut A., Ozler A., Goruk N.Y., et al. Serum levels of the adipokines, free fatty acids, and oxidative stress markers in obese and non-obese preeclamptic patients // *Clin Exp Obstet Gynecol.*— 2015.— Vol. 42, No 4.— P. 473–479.
30. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management // *Vasc Health Risk Manag.*— 2011.— Vol. 7.— P. 467–474.