

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**СУЛІМЕНКО ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 618.177-089.888.11-02:618.25-06:616.8-009.24-037-08-039.71

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСІЇ  
ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ  
ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



О. М. Суліменко

Науковий керівник: **Романенко Тамара Григорівна**, доктор медичних  
наук професор

+

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

Суліменко О.М. Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики, прогнозування та профілактики прееклампсії, зниженню частоти та тяжкості прееклампсії, перинатальних та акушерських ускладнень у жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностично-профілактичних заходів.

Дослідження проведено на базі медичного центру «Лелека» та клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» протягом 2019-2022 рр. та включало в себе три етапи виконання.

На першому етапі дослідження було проведення ретроспективного аналізу медичної документації 150 історій вагітності та пологів. Усі вагітні були розділені на дві групи: I група – 75 вагітних жінок з одноплідною вагітністю після ДРТ; II група – 75 вагітних жінок з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій. На другому і третьому етапах проспективного дослідження залучені вагітні з дихоріальними діамніотичними двійнями, вагітність у яких настала методом екстракорпорального запліднення з використанням п'ятиденних кріоембріонів, та в деяких випадках методом ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція єдиного спермія) в класичному варіанті: 35 вагітних двійнею, яким запропоновано

розроблений алгоритм спостереження та профілактики ПЕ (III основна група) та 27 вагітних, яким проводилось спостереження та профілактика пре-еклампсії згідно Наказу МОЗ України від 08.04.2015 № 205 «Порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю (IV група порівняння).

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести порівняльний ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у пацієнок з одноплідною вагітністю та багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій для виявлення найбільш значимих факторів ризику розвитку пре-еклампсії; проаналізувати особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки, визначити особливості плацентації та морфологічної структури послідів у вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею; визначити роль маркерів ангиогенезу в прогнозуванні, діагностиці виникнення та розвитку пре-еклампсії у жінок з багатоплідною вагітністю; розробити, впровадити та оцінити ефективність комплексу діагностично-профілактичних заходів спрямованих на зниження частоти розвитку та тяжкості пре-еклампсії у жінок з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій.

Результати проведеного ретроспективного аналізу перебігу вагітності та пологів у пацієнок з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій порівняно с одноплідною вагітністю показав, що багатоплідна вагітність є високим фактором ризику розвитку: гестаційної анемії (76,4% проти 32,4%,  $p < 0,01$ ), пре-еклампсії (52,7% проти 20,6%,  $p < 0,01$ ), плацентарної дисфункції (47,3% проти 22,1%,  $p < 0,05$ ), ранньої затримки росту плода (20,0% проти 8,1%,  $p < 0,01$ ). Найбільш значимими факторами ризику розвитку пре-еклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій є: наявність первинного безпліддя, достовірно більша частота цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології ( $p < 0,05$ ).

Основними ускладненнями в пологах у жінок з багатоплідною вагітністю були: передчасний розрив плодових оболонок (30,9 проти 10,3%,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності (16,4 проти 5,9%  $p > 0,05$ ), дистрес плода (29,1 проти 14,7%,  $p < 0,05$ ), передчасне відшарування плаценти (3,6 проти відсутності цього показника), що призводить до високої частоти абдомінального розродження (32,7%) та частоти випадків асфіксії у новонароджених (35,0% проти 5,9%,  $p < 0,05$ ), затримки росту плода (27,3 проти 7,4%,  $p < 0,01$ ), що суттєво вплинуло на частоту ранньої неонатальної захворюваності із переважанням у II групі постгіпоксичної енцефалопатії (23,6%), реалізації внутрішньоутробного інфікування (12,7%), геморагічного синдрому (9,1%) і гіпербілірубінемії (12,7%).

При визначенні ролі маркерів ангіогенезу в прогнозуванні, діагностиці виникнення та розвитку прееклампсії у жінок з багатоплідною вагітністю й аналізу груп спостереження відмічено: наростання проангіогенного біомаркеру PlGF до 28 тижнів (III група: 604,9 (83,4 – 814,5) пг/мл проти 568,6 (68,1 – 765,3) пг/мл); в терміні 26-28 тижнів, в основній групі нами було відзначено зниження рівня PlGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок; в терміні 32-34 тижні було отримано результати PlGF нижче рівня 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи.

Маса плацент та їх загальна площа були більшими в групі із запропонованим профілактичним алгоритмом. Серед досліджених вагітних із дихоріальними двійнями після допоміжних репродуктивних технологій не було виявлено жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки. Це може бути зумовлено високою прогестероновою насиченістю внаслідок прийому екзогенного прогестерону у I триместрі.

Аналіз діагностичної цінності обраних маркерів прогнозу виникнення та розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у групах жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій та оцінка їх клінічної значимості нами було виявлено, що

в III групі відмічалась достовірно менша частота ускладнень: встановлено 2 випадки помірної преєклампсії в 32 та 33 тижні вагітності з результатами PIGF – 63,2 та 58,7 пг/мл відповідно, співвідношення sFlt-1/PIGF – 51,7 та 66,3 тоді, як в IV групі встановлено 4 випадки преєклампсії: 2 випадки помірної преєклампсії – PIGF 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 98,6 та 104,5 і 2 випадки тяжкої преєклампсії в 33 та 34 тижні з даними PIGF – 44,1 та 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF 122,4 та 130,1 відповідно на фоні ознак гестаційної гіпертензії. В обох групах, результати PIGF та sFlt-1/PIGF та їх динаміка, під час вагітності, показали свій діагностичний потенціал.

Не у всіх випадках коли було отримано рівень PIGF менше 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PIGF більше 38, в подальшому ми діагностували преєклампсію, однак при подальшому спостереженні у даних пацієнток мали місце ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявились плацентарною дисфункцією, синдромом затримки росту плода, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами.

Розроблений та впроваджений комплекс діагностично-профілактичних заходів довів свою клінічну ефективність: в III групі дослідження достовірно менша частота виникнення преєклампсії 2 (5,7%) проти 4 (14,8%) в IV групі, передчасних пологів 5 (14,3%) проти 8 (29,6%), гестаційної анемії 6 (17,1%) проти 12 (44,4%), плацентарної дисфункції 5 (14,3%) проти 9 (33,3%), затримки росту плода 3 (8,6%) проти 7 (25,9%), дистресу плода 4 (11,4%) проти 7 (25,9%),  $p < 0,05$ . Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (2,9%) дітей III групи проти 4 (7,4%) дітей групи порівняння; порушення адаптації – 5 (7,1%) випадків, проти – 8 (14,8%) випадків, а переведення на II етап лікування 3 (4,3%) дітей проти 6 (11,1%),  $p < 0,05$ .

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, дихоріальні діамніотичні двійні, допоміжні репродуктивні технології, біомаркери ангиогенезу, преєклампсія.

## ANNOTATION

Sulimenko O.M. Prediction and prevention of preeclampsia in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of diagnosis, prediction and prevention of preeclampsia, reducing the frequency and severity of preeclampsia, perinatal and obstetric complications in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies, based on the improvement and implementation of the algorithm of diagnostic and preventive measures.

The research was conducted on the basis of the “Leleka” Medical Center and the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1 of the Shupyk National University of Health Care of Ukraine at municipal non-commercial enterprise of Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Perinatal Center" during 2019-2022 and included three stages of implementation.

At the first stage of the study, a retrospective analysis of medical records of 150 histories of pregnancy and childbirth was carried out. All pregnant women were divided into two groups: Group I – 75 pregnant women with a singleton pregnancy after AGT; Group II – 75 pregnant women with multiple pregnancies after assisted reproductive technologies. At the II and III stages of the prospective study, pregnant women with dichorionic diamniotic twins were involved, in whom pregnancy occurred by the method of in vitro fertilization using five-day cryoembryos, and in some cases by the method of ICSI (intracytoplasmic injection of a single sperm) in the classic version: 35 pregnant women with twins, which

proposed a developed algorithm for monitoring and prevention of PE (III main group) and 27 pregnant women who were monitored and prevented from preeclampsia in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 04.08.2015 No. 205 "Procedure for providing medical care to women with multiple pregnancies (IV – comparison group).

The following tasks were defined to solve the set goal: to conduct a comparative retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth in patients with singleton and multiple pregnancies after assisted reproductive technologies, to identify the most significant risk factors for the development of preeclampsia; to analyze the peculiarities of the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and perinatal consequences, to determine the peculiarities of placentation and the morphological structure of the placenta in pregnant women with dichorionic diamniotic twins; determine the role of angiogenesis markers in the prognosis, diagnosis of the occurrence and development of preeclampsia in women with multiple pregnancies; to develop, implement and evaluate the effectiveness of a complex of diagnostic and preventive measures aimed at reducing the frequency and severity of preeclampsia in women with multiple pregnancies after the use of assisted reproductive technologies.

The results of a retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth in patients with multiple pregnancies after assisted reproductive technologies, compared with singleton pregnancies, showed that multiple pregnancies are a high risk factor for the development of: gestational anemia (76.4 vs 32.4%,  $p < 0.01$ ), preeclampsia (52.7 vs 20.6%,  $p < 0.01$ ), placental dysfunction (47.3 vs 22.1%,  $p < 0.05$ ), early fetal growth retardation (20,0 vs 8.1%,  $p < 0.01$ ). The most significant risk factors for the development of preeclampsia in multiple pregnancies after assisted reproductive technologies are: the presence of primary infertility, significantly higher frequency of diabetes, hypertension, anemia, thyroid pathology ( $p < 0.05$ ).

The main complications during childbirth in women with multiple pregnancies were: premature rupture of the membranes (30.9 vs. 10.3%,  $p < 0.05$ ), anomalies of labor (16.4 vs. 5.9%  $p > 0.05$ ), fetal distress (29.1 vs. 14.7%,  $p < 0.05$ ), premature placental abruption (3.6% versus the absence of this indicator), which leads to a high frequency of abdominal delivery (32.7%) and the frequency of asphyxia in newborns (35,0 vs. 5.9%,  $p < 0.05$ ), fetal growth retardation (27.3 vs. 7.4%,  $p < 0.01$ ), which significantly affected the frequency of early neonatal morbidity with a predominance in the II group of posthypoxic encephalopathy (23.6%); implementation of intrauterine infection (12.7%); hemorrhagic syndrome (9.1%) and hyperbilirubinemia (12.7%).

When determining the role of angiogenesis markers in the prognosis, diagnosis of the occurrence and development of preeclampsia in women with multiple pregnancies, and group analysis of observation, the following was noted: increase of the pro-angiogenic biomarker PlGF up to 28 weeks (III group 604.9 (83.4 – 814.5) vs. 568.6 (68.1 – 765.3) pg/ml); in the period of 26-28 weeks, in the main group, we noted a decrease in the level of PlGF below 100 pg/ml in 4 (11.4%) women; in 32-34 weeks, the results of PlGF below the level of 100 pg/ml were obtained in 6 (17.1%) women of III group against 7 (25.9%) women of IV group.

The weight of the placentas and their total area were more significant in the group with the proposed preventive algorithm. Among the investigated pregnant women with dichorionic twins after assisted reproductive technologies, not a single case of complete placenta previa or its ingrowth into the uterine wall was found. This may be due to high progesterone saturation due to taking exogenous progesterone in the 1st trimester.

Analyzing the diagnostic value of selected markers for predicting the occurrence and development of obstetric and perinatal complications in groups of women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive



technologies and evaluating their clinical significance, we found that a significantly lower frequency of complications was observed in group III: 2 cases of moderate preeclampsia were identified in the 32nd and 33rd weeks of pregnancy with the results of PIGF – 63.2 and 58.7 pg/ml, the ratio of sFlt-1/PIGF – 51.7 and 66.3, while in the IV group, 4 cases of preeclampsia were established: 2 cases of moderate preeclampsia – PIGF – 74.1 and 69.3 pg/ml, sFlt-1/PIGF ratio – 98.6 and 104.5 and 2 cases of severe preeclampsia at 33 and 34 weeks with PIGF data – 44.1 and 47.3 pg/ml, sFlt-1/PIGF ratio 122.4 and 130.1 against the background of signs of gestational hypertension. In both groups, the results of PLGF and sFlt-1/PIGF and their dynamics during pregnancy showed their diagnostic potential.

Not in all cases when the PIGF level was less than 100 pg/ml and the sFlt-1/PIGF ratio was more than 38, we subsequently diagnosed preeclampsia, however, during further observation of these patients, there were signs of endothelial dysfunction, which clinically manifested as placental dysfunction, growth retardation syndrome fetus, distress of one or both fetuses, premature birth.

The developed and implemented complex of diagnostic and preventive measures proved its clinical effectiveness: in the III group of the study, the incidence of preeclampsia was significantly lower, 2 (5.7%) compared to 4 (14.8%) in the IV group, premature births 5 (14.3%) against 8 (29.6%), gestational anemia 6 (17.1%) against 12 (44.4%), placental dysfunction 5 (14.3%) against 9 (33.3%), fetal growth retardation 3 (8.6%) versus 7 (25.9%), fetal distress 4 (11.4%) versus 7 (25.9%),  $p < 0,05$ . Hypoxic-ischemic damage was found in 2 (2.9%) children of the III group against 4 (7.4%) children of the comparison group; adaptation disorder – 5 (7.1%) cases, against – 8 (14.8%) cases, and transfer to the II stages of treatment in 3 (4.3%) children against – 6 (11.1%)  $p < 0,05$ .

**Keywords:** multiple pregnancies, dichorionic diamniotic twins, assisted reproductive technologies, biomarkers of angiogenesis, preeclampsia.

### Список опублікованих праць за темою дисертації

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики. Здоров'я жінки. 2018;6:67-72. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
2. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування преєклампсії. Здоров'я жінки. 2019;3:87-100. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*
3. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування преєклампсії. Здоров'я жінки. 2019;10:77-92. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
4. Романенко ТГ, Морозова ОВ, Суліменко ОМ. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності. Здоров'я жінки. 2020;4:51-6. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
5. Romanenko TG, Staselovych L, Sulimenko OM. Rational therapy of candidous vulvovaginitis in pregnancy. *Reprod Endocrinol.* 2020;53:105-8. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*
6. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek.* 2020;73(3):494-7. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
7. Romanenko TG, Sulimenko O.M., Ovcharenko S.O. A statistical analysis of obstetric and perinatal complications in singleton and multiple pregnancies onse assisted reproductive technologies are used. *Wiad Lek.* 2021;74(4):915-22. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

8. Суліменко ОМ. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:141-51.

9. Суліменко ОМ, Романенко ТГ. Маркери ангиогенезу та їх роль у прогнозуванні преєклампсії при багатоплідній вагітності. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):9-15. DOI: 10.15574/HW.2022.160.9 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

10. Суліменко ОМ. Прогнозування і профілактика преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4(161):49-57. DOI: 10.15574/HW.2022.161.49

*Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації*

11. Романенко ТГ, Жалоба ГМ, Стаселович ЛЮ, Суліменко ОМ. Профілактика післяпологових маткових кровотеч при багатоплідній вагітності. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;1:85-91.

12. Суліменко ОМ. Профілактика та прогнозування преєклампсії при багатоплідній вагітності. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії; 2022 Жовт 27-28; Київ. Київ: ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»; 2022, с. 48-9.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ .....	14
ВСТУП .....	16
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРЕЕКЛАМПСІЮ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ .....	25
1.1 Проблема прееклампсії в сучасному акушерстві .....	25
1.2 Особливості перебігу вагітностей, пологів, перинатальні результати після застосування допоміжних репродуктивних технологій.....	27
1.3 Фактори ризику та прогностичні маркери розвитку прееклампсії після допоміжних репродуктивних технологій .....	30
1.4 Серологічні біомаркери для прогнозування розвитку прееклампсії .....	36
1.5 Можливості прогнозування пізнього маніфесту прееклампсії .....	52
1.6 Позиція ключових профільних організацій з питання прогнозування прееклампсії.....	56
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	60
2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика досліджуваних груп.....	61
2.2 Клінічні методи дослідження.....	62
2.3 Лабораторні методи дослідження.....	62
2.4 Інструментальні методи дослідження.....	64
2.5 Макроморфометричне дослідження плацент.....	65
2.6 Методи статистичної обробки .....	65
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
ПОРІВНЯЛЬНИЙ РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ПАЦІЄНТОК З ОДНОПЛІДНОЮ ТА БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ ПІСЛЯ ДРТ .....	66

## РОЗДІЛ 4

МАРКЕРИ АНГІОГЕНЕЗУ ТА ЇХ РОЛЬ В ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ .....	79
---	----

## РОЗДІЛ 5

АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ .....	91
5.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних .....	92
5.2 Акушерські та перинатальні наслідки розродження у обстежених вагітних .....	99
5.3 Особливості морфологічної структури плацент у обстежених жінок .....	106

## РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	112
ВИСНОВКИ.....	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	124
ДОДАТКИ.....	155

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

АЦС – ацетилсаліцилова кислота

БВ – багатоплідна вагітність

ВГВП – великий для гестаційного віку плід

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – відносний ризик

ГД – гестаційний діабет

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДІ – довірчий інтервал

ДМТП – дискордантність маси тіла плодів

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ДХ – дихоріальна

ДХДА – дихоріальна диамніотична

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЗРП – затримка росту плода

ІМТ – індекс маси тіла

ІФР – інсуліноподібний фактор росту

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

КР – кесарів розтин

МАК – масивна акушерська кровотеча

МВГВ – маса, відповідна до гестаційного віку

МГВП – малий для гестаційного віку плід

МС – материнська смертність

ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПГ – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПЕ – прееклампсія

ППК – плацентарно-плодовий коефіцієнт

hCG-h – гіперглікозилований хоріонічний гонадотропін людини

HRG – histidine-rich glycoprotein (гістидин глікопротеїн)

MMP – матриксні металопротеїнази

OR – відношення шансів

PAPP-A – pregnancy-associated plasma protein A

PEDF – pigment epithelium – derived factor

PlGF – placental growth factor (проангіогенний плацентарний фактор росту плаценти)

RR – відносний ризик

SE – стандартна похибка

sEGFR – сироватковий рецептор епідермального фактора росту

sEng – розчинний ендоглін

sFlt -1 – soluble fms-like tyrosine kinase (антиангіогенний фактор, розчинна FMS-тирозинкіназа-1)

V – об'єм

VEGF – vascular endothelial growth factor (судинно-ендотеліальний фактор росту)

## ВСТУП

### Актуальність теми

Згідно даних ВООЗ, тяжка прееклампсія (ПЕ) ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей [1-3] і в структурі прямих причин материнської смертності (МС), як і раніше, займає друге місце і становить близько 14% [4]. Щороку в усьому світі від цього захворювання помирає 76 000 жінок і 500 000 немовлят [5-6].

У жінок з ускладненим перебігом вагітностей (прееклампсія, гестаційний діабет, гестаційна гіпертензія, затримка росту плода, відшарування плаценти тощо) пізніше розвивається гіпертензія – у 3,7 рази частіше, ішемічна хвороба серця – у 2,2 рази частіше, а сумарний ризик кардіо-васкулярних захворювань протягом подальшого життя збільшується у 2,7 рази [1-3, 6-8].

Відомо, що перебіг індукованої вагітності характеризується більшою частотою акушерських ускладнень порівняно з мимовільною. Встановлено, що особливо несприятливий перебіг мають перші тижні індукованої вагітності, причому близько 25% репродуктивних втрат припадає саме на цей період [9].

За даними АСОГ (2016) виявлено, що допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) асоціювалися з підвищеним ризиком прееклампсії (OR 2,7), а застосування ДРТ, в свою чергу, збільшує частоту багатоплідних вагітностей, що має велике соціальне, економічне та фізіологічне значення [10-15]. Багатоплідні вагітності зумовлюють підвищений ризик виникнення перинатальних ускладнень порівняно з одноплідними [15-20].

Проведене S. Opdahl та співавторами (2015) дослідження не тільки підтвердило факт високої частоти гестаційної гіпертензії, але й виявило, в якому випадку після ДРТ її слід частіше очікувати [21]. Гіпертензивні розлади після ДРТ відзначалися у 5,9% одноплідної вагітності та у 12,6%



випадків двійні. У всіх випадках при одноплідній вагітності, незалежно від технології ДРТ, ризик був однаковий, але максимальним він був при використанні криоембріонів (ризик 7,0%, різниця у ризику 1,8%, ДІ 1,2-2,8). При багатоплідній вагітності ризик був максимальним також при використанні криоембріонів (ризик 19,6%, різниця у ризику 5,1%, ДІ 3,7-7,1) [19].

М. Storgaard та співавтори (2017) встановили, що при вагітності з використанням донорської яйцеклітини в порівнянні зі звичайними вагітностями, отриманими в результаті ДРТ, ризик прееклампсії був найбільшим, з корекцією коефіцієнта шансів OR, і склав 2,11 (ДІ 1,42 -3,15) при одноплідній вагітності та OR 3,31 (ДІ 1,61-6,80) при вагітності двійнею [22]. Таким чином за даними статистики, частота розвитку тяжкої прееклампсії при багатоплідній вагітності в 3-4 рази вище, ніж при одноплідній вагітності [20-24].

Доведено, що лікування ПЕ та її ускладнень на сьогодні є малоефективним, тому основними резервами зниження материнської і перинатальної смертності вважаються доклінічна діагностика, прогноз і профілактика цієї патології [1-3, 24-26].

Численні роботи останніх років присвячено пошукові маркерів для прогнозування прееклампсії. У той же час необхідно відзначити, що на даному етапі йде активний пошук універсального тесту для визначення ступеня ризику розвитку даного ускладнення при вагітності з виділенням молекулярно-генетичних маркерів. Неодноразово показано, що ангиогенез у формуванні плацентарно-васкулярної системи є ключовим процесом. Ангіогенні фактори та їх рецептори – важливі регулятори розвитку судинної системи плаценти [27-30].

Особливий інтерес щодо прогнозування ПЕ представляє баланс проангіогенних (PlGF) і антиангіогенних (sFlt) факторів росту на різних термінах вагітності; правильне тлумачення балансу sFlt/PlGF і співвідношення з даними анамнезу вже дозволяють розширювати критерії профілактики прееклампсії

і відкривають перспективи оптимізації акушерської тактики при багатоплідній вагітності. Повноцінне формування маткових артерій регулюється проангіогенними (сприяють росту ендотелію) та антиангіогенними біологічними речовинами. До перших відноситься фактор росту плаценти PlGF (placental growth factor), чиїм основним джерелом під час вагітності є трофобласт, та VEGF (vascular endothelial growth factor). Їхнім антагоністом є розчинна тирозинкіназа sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase). При фізіологічній вагітності є нормальний баланс між цими показниками – синтезується певна кількість PlGF, який зв'язується з розташованими на поверхні шару ендотеліальних клітин рецепторами Flt-1 і сприяє вазодилатації маткових артерій. Надлишок PlGF «утилізується» роботою sFlt-1. Однак, процес може піти не так, і через певні причини (остаточно не визначені) починається посилений синтез sFlt-1 при звичайній кількості PlGF, що синтезується. В організмі виникає дисбаланс, який призводить до посиленого зв'язування фактору росту плаценти тирозинкіназою. Через дефіцит вільного PlGF рецептори Flt-1 не отримують необхідної кількості проангіогенного фактору, що зумовлює вазоконстрикцію, маточні артерії залишаються звуженими, а кровоплин стає прискореним. Саме ця ситуація запускає каскад подальших патофізіологічних змін, що кінцевою мірою призводять до серйозних розладів здоров'я у вагітної жінки і проблеми із ростом плода [27, 30-35].

Згідно з опублікованими даними, антиангіогенні фактори превалюють у вагітних двійнею. Цікаво, що той самий контингент вагітних, але після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) представлений ще більш вираженим антиангіогенезом [36-39]. Концентрація циркулюючих біомаркерів sFlt-1 і PlGF змінюється у жінок з ПЕ ще до її розвитку і корелює з важким ступенем і раннім початком захворювання. У випадках, де згодом розвивається ПЕ, низький рівень PlGF спостерігається вже в I триместрі, а рівень sFlt-1 може почати збільшуватися за 5 тижнів до початку захворювання. Таким чином, в II триместрі співвідношення sFlt-1 і PlGF, може слугувати інформативним

маркером ПЕ [36-37]. Аналіз даних проспективного когортного багатоцентрового дослідження вагітностей (n=772) показав, що при одноплідній вагітності концентрація циркулюючого sFlt1 і PlGF нижче, ніж при багатоплідній [40]. У пацієток з фізіологічним перебігом вагітності рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тижнів до можливого терміну появи перших клінічних проявів ПЕ, і в подальшому його зростання триває. Відзначається пряма залежність між рівнем sFlt-1, тяжкістю ПЕ і розвитком протеїнурії і гіпертензії [41]. Зниження рівня PlGF або співвідношення sFLT-1 / PlGF протягом вагітності розглядається як прогностичний показник розвитку ПЕ [39-42]. При ранній та пізній формах ПЕ змінюється рівень sFlt-1 в крові матері. У ряді досліджень показано збільшення концентрації sFlt-1 в 43 рази при ранній формі ПЕ і в 3 рази при пізній формі в порівнянні з концентрацією sFlt-1 на тлі фізіологічного перебігу вагітності. Вважається, що підвищення рівня sFlt-1 в II триместрі достовірно вказує на розвиток ПЕ і є найбільш точним маркером розвитку ранньої її форми [43].

S. Verlohren та співавтори (2020, 2022) підтвердили високу діагностичну цінність відносини sFlt-1/PlGF в період від 20 до 34 тижнів вагітності як маркера ПЕ з чутливістю 95% і специфічністю 94% [36, 37].

Таким чином, розробка алгоритму прогнозування ПЕ при багатоплідній вагітності є запорукою успішної профілактики даного ускладнення вагітності в цій групі пацієток, оскільки рання діагностика ПЕ на доклінічному етапі може потенційно покращити перинатальні наслідки.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами**

Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Прогнозування і профілактика преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій», номер державної реєстрації 0120U100096, термін виконання 2019-2023 роки, автор є виконавцем даної науково-дослідної роботи.

**Мета роботи** – зниження частоти та тяжкості прееклампсії, перинатальних та акушерських ускладнень у жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностично-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Провести порівняльний ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у пацієнок з одноплідною вагітністю та багатоплідною вагітністю після ДРТ для виявлення найбільш значимих факторів ризику розвитку прееклампсії.

2. Проаналізувати особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки, визначити особливості плацентації та морфологічної структури послідів у даного контингенту жінок.

3. Проаналізувати особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки, визначити особливості плацентації та морфологічної структури послідів у вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею.

4. Визначити роль маркерів ангіогенезу в прогнозуванні, діагностиці, виникненні та розвитку прееклампсії у жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок ДРТ та оцінити їх клінічну значимість.

5. Розробити та впровадити комплекс діагностично-профілактичних заходів спрямованих на зниження частоти розвитку та тяжкості прееклампсії у жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ.

6. Оцінити клінічну ефективність сформованого комплексу діагностично-профілактичних заходів в групах дослідження.

*Об'єкт дослідження* – перебіг вагітності при дихоріальній діамніотичній двійні після допоміжних репродуктивних технологій.

*Предмет дослідження* – акушерські та перинатальні ускладнення при дихоріальній діамніотичній двійні, перебіг перинатального періоду, мате-

ринські фактори ризику, що впливають на виникнення ускладнень, біохімічні маркери крові вагітних, ультразвукові маркери функції плаценти.

*Методи дослідження* – клінічні, лабораторні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

### **Наукова новизна дослідження**

Проведено порівняльний ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у пацієток з одноплідною вагітністю та багатоплідною вагітністю після ДРТ і виявленні найбільш значимі фактори ризику розвитку преєклампсії при багатоплідній вагітності. Вперше проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і перинатальні наслідки, визначені особливості плацентації та морфологічної структури послідів у жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ. Вивчено ускладнення вагітності та пологів, визначені їх можливі причини виникнення та шляхи профілактики.

Вперше проведено пошук, обґрунтування та вивчення предикторів (про- та антиангіогенних факторів, діагностичних маркерів розвитку преєклампсії) при багатоплідній вагітності, що настала внаслідок ДРТ.

Доведено, що не у всіх випадках, коли було отримано рівень PlGF менше 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PlGF більше 38, в подальшому діагностували преєклампсію, однак при подальшому спостереженні у даних пацієток мали місце ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявились плацентарною дисфункцією, синдромом затримки росту плода, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами.

Результати дослідження дозволили удосконалити алгоритм прогнозування та профілактики преєклампсії для групи пацієток з багатоплідною вагітністю після ДРТ та довести його клінічну ефективність

### **Практичне значення отриманих результатів**

Підтверджено, що жінки з багатоплідною вагітністю після ДРТ належать до групи високого ризику щодо розвитку преєклампсії. Виявлені та оцінені прогностичні фактори ризику виникнення ускладнень, визначено

особливості ведення вагітності та пологів в цій групі пацієнток.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику комплекс прогностичних та профілактичних заходів, спрямований на зниження частоти та тяжкості розвитку преєклампсії при індукованій багатоплідній вагітності.

### **Особистий внесок здобувача**

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2019 по 2022 рр. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Тамари Григорівни Романенко. Спільно з науковим керівником автором було визначено основний напрямок дослідження, сформульовано його мету, завдання, способи їх виконання, а також критерії оцінки отриманих результатів, обрано методи дослідження.

Автором проведено ретроспективний аналіз медичної документації 150 історій вагітності та пологів. Усі вагітні були розділені на дві групи: I група – 75 вагітних жінок з одноплідною вагітністю після ДРТ; II група – 75 вагітних жінок з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій. Автором проведено проспективне клініко-лабораторне і функціональне обстеження 62 вагітних з дихоріальною діамніотичною двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. 35 вагітним двійнею, було запропоновано розроблений алгоритм спостереження та профілактики ПЕ (III основна група) та 27 вагітних, яким проводилось спостереження та профілактики ПЕ згідно загальноприйнятих методик ведення багатоплідної вагітності (IV – група порівняння).

Дисертантка приймала безпосередню участь у веденні та розродженні переважної більшості жінок. Інструментальні дослідження проводилися авторкою спільно зі співробітниками МЦ «Київський обласний перинатальний центр» та МЦ «Лелека». Біохімічні дослідження виконані спільно з лабораторією МЦ «Лелека», ПП «Медико-біологічний центр "Геном"».

Частина публікацій у фахових журналах зроблена у співавторстві зі співробітниками кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Особистий внесок дисертантки в цих наукових працях полягає у аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, обстежені пацієнток та новонароджених, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації. Отже, роль дисертантки у підготовці наукових публікацій, написаних у співавторстві, є вирішальною.

### **Апробація результатів роботи**

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на XV Міжнародному симпозіумі «Теорія та практика репродукції людини» (9-10 жовтня 2020 р., Чернівці), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (8-9 квітня 2021 р., Київ), 27<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology (2021 September 2-4, Athens, Greece), фаховому онлайн семінарі «Прееклампсія від А до Я» (24 вересня 2021 р., Київ), XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (11-12 листопада 2021 р., Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з яких 10 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, в тому числі 2 у закордонних виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus,

а також тези доповіді на фаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена на 161 сторінці друкованого тексту (основний текст – 123 сторінки), складається із анотації, вступу, аналізу сучасних уявлень про прееклампсію та можливості її прогнозування і профілактики при багатоплідній вагітності, розділу, присвяченого матеріалам та методам дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх аналізу та обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 277 джерел кирилицею і латиною, та чотирьох додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 20 рисунками.



# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПРЕЕКЛАМПСІЮ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

### 1.1 Проблема прееклампсії в сучасному акушерстві

Гіпертензивні розлади стають дедалі більш поширеною проблемою, з якою стикаються жінки усього світу під час вагітності [1-3]. Згідно даних ВООЗ, в розвинених країнах на частку гіпертензивних ускладнень, які стали причиною материнської смертності, припадає близько 30% випадків [2]. Разом з передчасним відшаруванням плаценти, затримкою росту плода і невиношуванням вагітності прееклампсія відноситься до «великих акушерських синдромів» (Great Obstetrical Syndromes), пов'язаних з патологією плацентації [2, 3, 4]. Понад 75% материнської смертності припадає на чотири причини: прееклампсія, сепсис, кровотечі й екстрагенітальні захворювання. Таким чином, прееклампсія спільно з інфекційними ускладненнями і акушерськими кровотечами становить «смертельну тріаду», що є основною причиною материнської смерті [5, 7]. Прееклампсія (ПЕ) – це мультисистемний розлад, який зазвичай вражає 2–5% вагітних [1, 3, 7].

Після встановлення діагнозу тяжка прееклампсія для визначення пріоритетності і планування подальшої тактики ведення необхідна точна оцінка ризику, як для матері, так і для плода, в різні періоди часу.

Згідно ВООЗ, тяжка ПЕ ускладнює від 2 до 8% всіх вагітностей і в структурі прямих причин материнської смертності (МС), як і раніше, займає друге місце і становить близько 14% [1-4].

Щороку в усьому світі від цього захворювання помирає 76 000 жінок і 500 000 немовлят [5-6]. Акушери, які ведуть жінок з ранньою ПЕ, стикаються з проблемою пріоритету: пролонгування вагітності щоб досягти внутрішньо-утробного дозрівання плода з ризиком для матері та плода. Ці ризики

включають прогресування до еклампсії, розвиток відшарування плаценти та HELLP-синдром; а з іншого боку, передчасні пологи пов'язані з вищим рівнем дитячої смертності та підвищеною захворюваністю внаслідок малого для гестаційного віку плода, тромбоцитопенії, бронхолегеневої дисплазії, церебрального паралічу та підвищеного ризику різноманітних хронічних захворювань у дорослому житті: діабету, серцево-судинні захворювання та ожиріння. Варто відзначити, що прееклампсія залишається однією з основних причин захворюваності новонароджених (640-780‰) та перинатальної смертності – 18-30‰ [5-7]. Крім того, що прееклампсія пов'язана зі стресом і подальшою післяпологовою депресією [7], жінки, які перенесли ПЕ, також можуть зіткнутися з додатковими проблемами зі здоров'ям у подальшому житті, оскільки в майбутньому підвищується ризик смерті від серцево-судинних захворювань, гіпертонії, інсульту, порушення функції нирок, метаболічного синдрому та діабету. Очікувана тривалість життя жінок, у яких розвинулася ПЕ, скорочується в середньому на 10 років [6].

Також існує значний вплив на немовлят у довгостроковій перспективі, наприклад, підвищений ризик резистентності до інсуліну, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця та гіпертензії у немовлят, народжених жінками з прееклампсією [1, 5-8].

У випадку розвитку еклампсії ризику подальших ускладнень пов'язані з підвищеним ризиком материнської смертності та захворюваності, наприклад відшарування плаценти, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, набряку легенів, аспіраційної пневмонії, серцево-легеневої зупинки та гострої ниркової недостатності [7, 45]. Крім того, екламптичні напади в анамнезі пов'язані із серцево-судинним захворюваннями і когнітивними труднощами, пов'язаними з пам'яттю та концентрацією, що розвивається через роки після вагітності [46]. ПЕ в анамнезі до 60 разів збільшується імовірність ураження нервової системи, такі як кома або втрата свідомість тривалістю 12 годин, інсульт, епілептичний розлади або повний параліч [46, 47, 48].

## **1.2 Особливості перебігу вагітностей, пологів, перинатальні результати після застосування допоміжних репродуктивних технологій**

Близько 15-20% сімейних пар потребують допомоги репродуктологів для настання бажаної вагітності [49]. Відомо, що перебіг індукованої вагітності характеризується більшою частотою акушерських ускладнень порівняно з мимовільною. Встановлено, що особливо несприятливий перебіг мають перші тижні індукованої вагітності, причому близько 25% репродуктивних втрат доводиться саме на цей період [50]. Причини, що призвели до безпліддя, наявність екстрагенітальної патології, вік пари, безсумнівно, відіграють важливу роль у становленні ускладнень вагітності, що настала в наслідок ДРТ. ACOG зазначає, що при вагітності після ДРТ відзначається ряд ускладнень, пов'язаних як зі станом здоров'я та віком пацієнток до зачаття, так і з ятрогенним втручанням [10]. Перинатальні ризики, що пов'язані з ДРТ, включають багатоплідну вагітність, недоношеність, низьку вагу при народженні, малу вагу для гестаційного віку, перинатальну смертність, кесарів розтин, передлежання плаценти, відшарування плаценти, прееклампсію та вроджені дефекти. Незважаючи на те, що ці ризики значно вищі при багатоплідній вагітності, навіть одноплідна вагітність, після ДРТ, може мати вищий ризик, ніж одноплідна вагітність природного походження. Дослідження, що аналізують акушерський результат при вагітності після ДРТ, свідчать про те, що вони схильні до підвищеного ризику низки ускладнень навіть після корекції на вік, паритет і багатоплідність [10-12].

Вагітність та пологи після застосування ДРТ мають більш високі ризики розвитку несприятливих акушерських та перинатальних наслідків, серед яких: гестаційний діабет, прееклампсія, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, патологія плацентації (placenta accreta spectrum), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, масивна акушерська кровотеча (МАК), передчасні пологи, затримка росту плода (ЗРП), макросомія [51]. Одним з ускладнень індукованої вагітності, що найчастіше зустрічаються,

є загроза її переривання, частота якої може досягати 50% [50]. Надалі у цих жінок розвивається плацентарна дисфункція (ПД), що призводить до затримки розвитку плода (ЗРП). Починаючи з II триместра, збільшується кількість ускладнень у жінок з багатоплідною вагітністю, а саме: частота мимовільних викиднів – в 1,5 рази, преєклампсії, артеріальної гіпертензії, індукованої вагітності, гестаційного діабету – в 2,0 рази, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти – у 3,0 рази, передлежання плаценти – в 1,8 рази, передчасного вилиття навколоплідних вод – у 4,0 рази та інших акушерських ускладнень перевищує відповідні показники мимовільної вагітності [50].

Таким чином, ДРТ забезпечують ефективне зачаття, але при цьому породжує проблему пошуку оптимальних підходів до тактики ведення та розродження у жінок з індукованою вагітністю, щоб мінімізувати перинатальні втрати, а також сприяти народженню здорової дитини та зберегти здоров'я матері. Щодо основних акушерських та перинатальних ускладнень після застосування ДРТ, відмічені більш високі показники поширення плацентарних порушень. Проведені дослідження виявили, що ризик передлежання плаценти, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти був вищий при ДРТ, ніж при самостійній вагітності – ОР 3,76; ДІ 3,09-4,59 та ОР 1,87; ДІ 1,70-2,06 відповідно [52, 53]. Ризик цієї патології склав у порівнянні з субфертильними пацієнтами, які не отримали ДРТ: ОР 2,51; ДІ 2,12-2,98 і ОР 1,61; ДІ 1,33-1,95 відповідно. За даними АСОГ виявлено, що ДРТ асоціюються з підвищеним ризиком передлежання плаценти (ОР 6,0), вращення плаценти (ОР 2,4), *vasa previa* (1/250 з ДРТ та 1/2500 без ДРТ) [10, 54].

З огляду на високу поширеність плацентарних порушень закономірно збільшення гестаційних ускладнень, зумовлених плацентарною недостатністю. Проведене S. Opdahl та співавторами (2015) дослідження не тільки підтвердило факт високої частоти гестаційної гіпертензії, але й виявило, в якому випадку після ДРТ її слід частіше очікувати [21]. Гіпертензивні

розлади після ДРТ відзначалися у 5,9% одноплідної вагітності та у 12,6% випадків двійні. У всіх випадках при одноплідній вагітності незалежно від технології ДРТ ризик був однаковий. Але максимальним він був при використанні криоембріонів (ризик 7,0%, різниця у ризику 1,8%, ДІ 1,2-2,8). При багатоплідній вагітності ризик був максимальним також при використанні криоембріонів (ризик 19,6%, різниця у ризику 5,1%, ДІ 3,7-7,1) [21]. М. Storgaard та співавтори (2017) встановили, що при вагітності з використанням донорської яйцеклітини в порівнянні зі звичайними вагітностями, отриманими в результаті ДРТ, ризик прееклампсії був найбільшим, з корекцією коефіцієнта шансів OR, і склав 2,11 (ДІ 1,42 -3,15) при одноплідній вагітності та OR 3,31 (ДІ 1,61-6,80) при вагітності двійнею [22].

За результатами ретроспективного когортного дослідження (2015-2020 рр.) під час якого порівняли 78 022 пологів: 4 310 (5,5%) після ДРТ, а решта 73 712 (94,5%) – самостійні вагітності. У групі ДРТ відмічений вищий рівень кесаревого розтину (70,2 проти 38,1%) та багатоплідних вагітностей (23,6 проти 1,7%). При аналізі група ДРТ мала вищий ризик прееклампсії (10,5 проти 5,7%; ВР: 1,57, 95% ДІ: 1,44-1,71), гестаційного цукрового діабету (19,5% проти 16,0% , ОР: 1,27, 95% ДІ: 1,16-1,38) та аномальну плацентацию, включаючи placenta previa (2,7 проти 1,8%, ОР: 1,52, 95% ДІ: 1,21-1,89), placenta accreta spectrum (6,8 проти 3,0%), ОР: 1,95, 95% ДІ: 1,72-2,22) і аномальна морфологія плаценти (8,4 проти 5,5%, ОР: 1,22, 95% ДІ: 1,14-1,30). При одноплідних вагітностях групи ДРТ був більший ризик великий для гестаційного віку (LGA) (13,7 проти 10,2%, ОР: 1,40, 95% ДІ: 1,25-1,57) і мертвонародження (0,3 проти 0,1%, ОР: 2,24, 95% ДІ: 1,25-4,03), але нижчий ризик малого для гестаційного віку (SGA) (4,2 проти 5,4%, ВР: 0,84, 95% ДІ: 0,73-0,97). У групі багатоплідних вагітностей після ДРТ був нижчий ризик SGA (13,4 проти 17,8%, ОР: 0,83, 95% ДІ: 0,74-0,93), передчасних пологів (44,8 проти 59,2%, ОР: 0,56, 95% ДІ: 0,49-0,64) і мертвонародження (0,1 проти 0,6%, ВР: 0,42, 95% ДІ: 0,20-0,90) [24].

### 1.3 Фактори ризику та прогностичні маркери розвитку преєклампсії після допоміжних репродуктивних технологій

На даний момент в Україні прийнято визначати перспективи розвитку преєклампсії у вагітної жінки на основі наявності в неї тих чи інших клініко-анамнестичних факторів ризику [56]. Західні джерела вважають за доцільне також групувати останні у дві категорії – чинники високого та помірному ризику [57]. Важливість їх диференціювання полягає в доцільності призначення аспірину як профілактуючого агента за конкретних умов.

У таблиці 1.1 наведені відповідні категорії факторів ризику та тактика лікаря у випадку їх виявлення.

Таблиця 1. 1

#### Фактори ризику розвитку преєклампсії та профілактика розвитку захворювання відповідно до групи ризику [57]

Рівень ризику	Фактори ризику	Рекомендації
Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• преєклампсія в анамнезі</li> <li>• багатоплідна вагітність</li> <li>• хронічна артеріальна гіпертензія</li> <li>• цукровий діабет I або II типу</li> <li>• захворювання нирок</li> <li>• аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром)</li> </ul>	Рекомендовані низькі дози АЦС (ацетилсаліцилової кислоти) при наявності одного чи більше факторів з даної групи
Помірний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• відсутність пологів у анамнезі</li> <li>• ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) <math>&gt;30 \text{ кг/м}^2</math>)</li> <li>• преєклампсія у близьких родичок (мати або сестра)</li> <li>• соціодемографічні фактори (належність до афро-американців, низький соціально-економічний статус)</li> <li>• вік <math>\geq 35</math> років</li> <li>• окремі дані акушерського анамнезу (мала маса дитини при народженні, малий для гестаційного віку плід при попередній вагітності, несприятливі наслідки попередньої вагітності, тривалий (<math>&gt;10</math> років) інтервал між вагітностями)</li> </ul>	Вирішити питання про призначення низьких доз АЦС у випадку наявності $\geq 2$ факторів з даної групи
Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>• попередня вагітність без ускладнень з терміновими пологами</li> </ul>	Не рекомендоване вживання низьких доз АЦС

Однак ретроспективна оцінка анамнестичних даних часто ускладнюється відсутністю достовірних записів у амбулаторних картах вагітних, власною необізнаністю жінки щодо наявності чи відсутності в неї тих чи інших медичних проблем, та, у більш глобальному плані, недостатнім діагностуванням їх у населення країни в цілому. Також встановлено, що аналіз даних з анамнезу матері дозволив виявити лише 37% жінок з встановленим пізніше раннім маніфестом преєклампсії (до 34 тижні) і 29% – з пізнім маніфестом преєклампсії при показнику хибноозитивних результатів на рівні 5% [58].

У Великобританії Національний інститут здоров'я і якості медичної допомоги (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) встановив критерії оцінки високого ризику розвитку преєклампсії. До факторів високого ризику відносяться: гіпертензія при попередніх вагітностях, хронічна патологія нирок, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба.

До факторів помірною ризику відносять: перша вагітність, вік 40 років і більше, інтервал між вагітностями більше 10 років, індекс маси тіла при першому візиті  $35 \text{ кг/м}^2$ , епізоди преєклампсії в сімейному анамнезі [59]. У США згідно Американського коледжу акушерства і гінекології (ACOG) розгляд медичної історії для оцінки факторів ризику в даний час – найкращий і єдиний рекомендований скринінговий підхід для преєклампсії. Факторами ризику є: перша вагітність, вік понад 40 років, індекс маси тіла  $30 \text{ г/м}^2$ , вагітність, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, преєклампсія при попередніх вагітностях, наявність преєклампсії в сімейному анамнезі, хронічна гіпертензія, хронічні захворювання нирок, цукровий діабет, системний червоний вовчак або тромбоемболія [60]. Згідно NICE, всім вагітним високого ризику повинні бути призначені низькі дози аспірину. Однак ефективність скринінгу по материнським факторам згідно NICE становить 41% для преєклампсії в терміні 32 тижнів, 39% при пре-

еклампсії в терміні 37 тижнів і 34% у випадках прееклампсії в терміні 37 тижнів.

При використанні скринінгу, рекомендованого АСОГ, прееклампсія до 32 тижнів визначається в 94%, до 37 тижнів – в 90% і при терміні понад 37 тижнів – у 89%. Але хибнопозитивні результати становлять 64,2%. Таким чином, у випадках з рекомендаціями АСОГ близько двох-трьох частин популяції класифікуються як позитивні при скринінгу [61]. Фактори ризику прееклампсії наведені нижче стосуються як раннього, так і пізнього початку захворювання. Величина ризику залежить від конкретного фактора оцінених у систематичних оглядах [62, 63]. Прееклампсія в анамнезі, артеріальна гіпертензія, гестаційний діабет, багатоплідна вагітність, хронічна хвороба нирок і деякі аутоімунні захворювання (антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак) мають найвищий відносний ризик (ВР).

**Прееклампсія в анамнезі** підвищує ризик розвитку прееклампсії під час наступної вагітності у вісім разів порівняно з пацієнтками з відсутньою в анамнезі ПЕ (ОР 8,4; 95% ДІ 7,1-9,9) [62]. Тяжкість прееклампсії впливає на цей ризик. Пацієнтки з тяжкою ПЕ у другому триместрі мають найбільший ризик розвитку прееклампсії під час наступної вагітності: частота рецидивів від 25 до 65% [62-65]. У пацієток із ПЕ без важких ознак під час першої вагітності ПЕ розвивається у 5-7% випадків під час другої вагітності [64]. У пацієток, в яких була нормальна перша вагітність, прееклампсія розвивається менш ніж у 1% при наступній вагітності.

### **Екстрагенітальні захворювання**

**Гестаційний діабет** (ВР 3,7; 95% ДІ 3,1-4,3) – це підвищення було пов'язане з різними факторами: захворювання нирок або судин, ожиріння, високі рівні інсуліну в плазмі/інсулінорезистентність та порушення метаболізму [64, 65].

**Хронічна гіпертензія** (ВР 5,1; 95% ДІ 4,0-6,5) – хронічна гіпертензія (артеріальний тиск  $\geq 140/90$  мм рт. ст.) підвищує ризик ПЕ в п'ять разів



порівняно з пацієнтами без цього фактора ризику (за даними статистики, хронічна гіпертензія рідко зустрічається у жінок репродуктивного віку і, таким чином, становить лише 5-10% випадків ПЕ) [64, 66-68]. Існують данні, що між артеріальним тиском і ПЕ існує залежність, яка стає клінічно значущою, коли артеріальний тиск досягає підвищеного рівня (систоличний артеріальний тиск від 120 до 129 мм рт. ст. та діастолічний артеріальний тиск <80 мм рт. ст.), підвищується при гіпертензії 1 стадії (систоличний артеріальний тиск артеріальний тиск від 130 до 139 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск від 80 до 89 мм рт. ст.) і далі підвищується при гіпертонії 2 стадії (систоличний артеріальний тиск  $\geq 140$  мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск  $\geq 90$  мм рт. ст.) [66, 68, 69].

**Аутоімунні захворювання**, такі як системний червоний вовчак (ОР 1,8; 95% ДІ 1,5-2,1) і антифосфоліпідний синдром (ОР 2,8, 95% ДІ 1,8-4,3), підвищують ризик розвитку ПЕ [64]. Причини цього зв'язку не ясні, але можуть включати численні механізми, що включають запалення, мікроангіопатію, підвищений обмін тромбоцитів і дисфункцію нирок.

**Надмірна вага або ожиріння до вагітності** (індекс маси тіла  $>25$  кг/м<sup>2</sup> [ОР 2,1; 95% ДІ 2,0-2,2] і  $>30$  кг/м<sup>2</sup> [ОР 2,8; 95% ДІ 2,6-3,1]) – ризик преєклампсія подвоюється з кожним збільшенням індексу маси тіла до вагітності на 5-7 кг/м<sup>2</sup> [64, 69]. Цей зв'язок зберігався в дослідженнях, які виключали пацієнтів із хронічною гіпертензією, цукровим діабетом, багатоплідною вагітністю. Хоча надмірна вага та ожиріння збільшують ризик ПЕ лише у два-три рази, але враховуючи те що є дуже поширеними у всьому світі і, таким чином, сукупно спричиняють понад 40% випадків ПЕ [67, 68].

**Хронічна хвороба нирок** (ОР 1,8; 95% ДІ 1,5-2,1) – ризик змінюється залежно від ступеня зниження швидкості клубочкової фільтрації та наявності або відсутності гіпертензії. У деяких дослідженнях від 40 до 60% пацієнтів із прогресуючою хронічною хворобою нирок (стадії 3, 4, 5) діагностували ПЕ у другій половині вагітності [64].

**Багатоплідна вагітність** (OR 2,9; 95% ДІ 2,6-3,1) – доведено ПЕ корелює з кількістю плодів, так ПЕ відзначена у 5% випадків одноплідних вагітностях, від 8 до 13% вагітностей двійнею і 11% трійнях [62-65], в деяких дослідженнях повідомляють про частоту понад 20% при багатоплідній вагітності [66].

**Ненародження** (OR 2,1; 95% ДІ 1,9-2,4) – незрозуміло, чому стан ненародження постійно вважається найпоширенішим фактором схильності до прееклампсії [64]. Одна з теорій полягає в тому, що імунна система новонароджених осіб мала обмежений вплив батьківських антигенів, і ця відсутність десенсибілізації може відігравати певну роль у патогенезі захворювання. Епідеміологічні дані підтверджують цю теорію: захист від прееклампсії під час наступних вагітностей або знижується, або усувається, якщо відбувається зміна батьківства, пацієнти, які використовують бар'єрні методи контрацепції, мають підвищений ризик, і ризик знижується зі збільшенням тривалості статевого життя до вагітності [67]. Однак уявлення про те, що ризик прееклампсії підвищується під час наступної вагітності з новим партнером, було заперечено даними, які свідчать про те, що довший інтервал між вагітностями може бути причиною підвищеного ризику з новим партнером [68].

**Сімейний анамнез прееклампсії** (OR 2,9; 95% ДІ 1,70-4,93), що свідчить про спадковий механізм у деяких випадках [64, 69-70]. Виникнення та тяжкість захворювання, мабуть, залежать головним чином від материнських факторів, але батьківський внесок у гени плода може відігравати певну роль у дефекті плацентації та наступній прееклампсії. Пацієнтки, які народилися недоношеними, мають низьку масу тіла або малі для гестаційного віку, також мають підвищений ризик розвитку гестаційної гіпертензії або прееклампсії під час вагітності [71]. Прееклампсія, передчасні пологи, низька вага при народженні та малий для гестаційного віку можуть бути різними проявами спадкової схильності до неправильного розвитку плаценти.

**Попередні ускладнення вагітності**, пов'язані з плацентарною дисфункцією, затримка росту плода (ОР 1,4; 95% ДІ 0,6-3,0), відшарування (ОР 2,0; 95% ДІ 1,4-2,7) і мертвонародження (ОР 2,4; 95% ДІ 1,7-3,4) можуть бути різними проявами плацентарної недостатності [64]. Вони є факторами ризику прееклампсії, а прееклампсія є фактором ризику розвитку цих розладів.

**Вік матері** (вік матері  $\geq 35$  років: ОР 1,2; 95% ДІ 1,1-1,3; вік матері  $\geq 40$  років: ОР 1,5; 95% ДІ 1,2-2,0) – як правило, у таких пацієнток є додаткові фактори ризику, такі як ожиріння, цукровий діабет і хронічна гіпертонія, які сприяють розвитку прееклампсії [64]. Більш суперечливим є питання про те, чи є у підлітків вищий ризик прееклампсії. В одному систематичному огляді оцінено, що поширеність прееклампсії/еклампсії підліткової вагітності становила 6,7% [72], а інший огляд не виявив зв'язку між підлітковим віком і ризиком ПЕ [64], але результати не є переконливими, враховуючи неоднорідність включених досліджень.

**Використання допоміжних репродуктивних технологій** є фактором ризику у великих когортних дослідженнях (зведений показник 6,2%, 95% ДІ 4,7-7,9; ОР 1,8; 95% ДІ 1,6-2,1) [64]. Крім того, в одному дослідженні було зазначено, що ризик розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності підвищується як при перенесенні аутологічних або донорських ооцитів із замороженим ембріоном, так і при перенесенні свіжих донорських ооцитів, але не при перенесенні аутологічних ооцитів і свіжих ембріонів. У вересні 2021 року USPSTF (спеціальна група попередження хвороб США) опублікувала оновлені рекомендації щодо застосування аспіріну для запобігання прееклампсії та пов'язаної з нею захворюваності та смертності [70]. Рекомендації продовжують ґрунтуватися лише на факторах ризику, які можна отримати з історії хвороби пацієнток.

На основі оновленого керівництва USPSTF та підтверджених доказів Американського коледжу акушерів та гінекологів (ACOG) та Товариства

медицини матері і плода (SMFM) були переглянуті рекомендації щодо профілактики преєклампсії низькими дозами аспірину [71-73], які рекомендовані вагітним високого ризику розвитку преєклампсії з одним або кількома з наступних факторів ризику: преєклампсія в анамнезі; багатоплідна вагітність; хронічна гіпертензія; прегестаційний діабет 1 або 2 типу; захворювання нирок; аутоімунні захворювання (наприклад, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром); комбінації кількох факторів середнього ризику.

Рекомендований щоденний початок прийому аспірину (81 мг/день) між 12 і 28 тижнями вагітності (оптимально раніше 16 тижня) до завершення вагітності (клас В).

USPSTF надала оновлені рекомендації щодо факторів середнього ризику: рекомендовані низькі дози аспірину для жінок із більш ніж одним фактором помірною ризику. Крім того, додано один новий фактор помірною ризику, «екстракорпоральне запліднення», і змінено попередній фактор ризику «соціодемографічні характеристики»: тепер це два різні фактори, «негроїдна раса (через соціальні, а не біологічні фактори)» і «низькій дохід» [70-73].

#### **1.4 Серологічні біомаркери для прогнозування розвитку преєклампсії**

Існує ряд ймовірних серологічних маркерів прогнозування настання преєклампсії. Більшість з них продукуються клітинами трофобласта і забезпечують його інвазію та адекватну перебудову судинного русла матки [44, 74]. Ангіогенез є ключовим процесом формування плацентарної васкулярної системи. Ангіогенні фактори та їх рецептори є важливими регуляторами розвитку кровоносної системи плаценти [75]. Основними факторами процесу ангіогенезу є VEGF і PlGF. Добре вивченими сироватковими маркерами преєклампсії є судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF) і плацентарний фактор росту (PlGF), а також їх антагоністи – розчинна fms-тирозинкіназа-1 (sFlt-1) і розчинний ендоглін (sEng) [76-78].

**Фактор росту плаценти (PIGF, PGF)** – білок, що належить до родини факторів росту ендотелію і відіграє важливу роль у ангиогенезі [79]. Нормальна динаміка показника PIGF впродовж вагітності полягає у його поступовому зростанні протягом I та II триместрів з піковими показниками у 29-32 тижні, з наступним його спаданням, тоді, як у жінок з преєклампсією він знижується. В ході досліджень було достовірно показано, що в разі вагітності, ускладненої преєклампсією, рівень PIGF значно знижений по відношенню до рівня для відповідного гестаційного віку і найголовніше – таке зниження відзначається вже з I триместру, що дозволяє використовувати рівень PIGF в якості прогностичного маркера I триместру розвитку ранньої преєклампсії. Крім того, дослідження, присвячені оцінці рівня даного маркера, показали, що він має тенденцію до зниження при наявності у плода трисомії по 21-й хромосомі (рис. 1.1) [80-84].

Зрозуміло, що зниження його концентрації є логічним відображенням ендотеліальних порушень у системі циркуляції «мати-плацента-плід» [85]. Однак ряд проведених досліджень даного біомаркера визначили, що сам він має низьку прогностичну цінність [86]. Зокрема, проспективне когортне дослідження із залученням 722 жінок виявило низьку прогностичну цінність даного методу з рівнями чутливості 82%, специфічності 65%, значеннями LR+, що складає 2,36, та LR – на рівні 0,28 [85]. Дана група вчених також встановила характерну особливість щодо більш вагомого прогностичного значення показника у другому триместрі у порівнянні з першим за аналогією до доплерометричного дослідження [87]. Разом з тим, зменшення концентрації PIGF з високою чутливістю дозволяло визначити жінок з категорії ризику щодо розвитку преєклампсії у терміні гестації до 35 тижнів, яким у випадку розвитку захворювання буде показане термінове родорозрішення протягом 14 днів. Пороговим значенням показника було обрано його рівень  $\leq 100$  пг/мл (< 5-го центиля), однак зазначалося, що обрахунки в подальшому дозволять провести стратифікацію ризику залежно від різних рівнів концентрації біомаркера та, відповідно, провадити різну тактику ведення таких жінок [88].

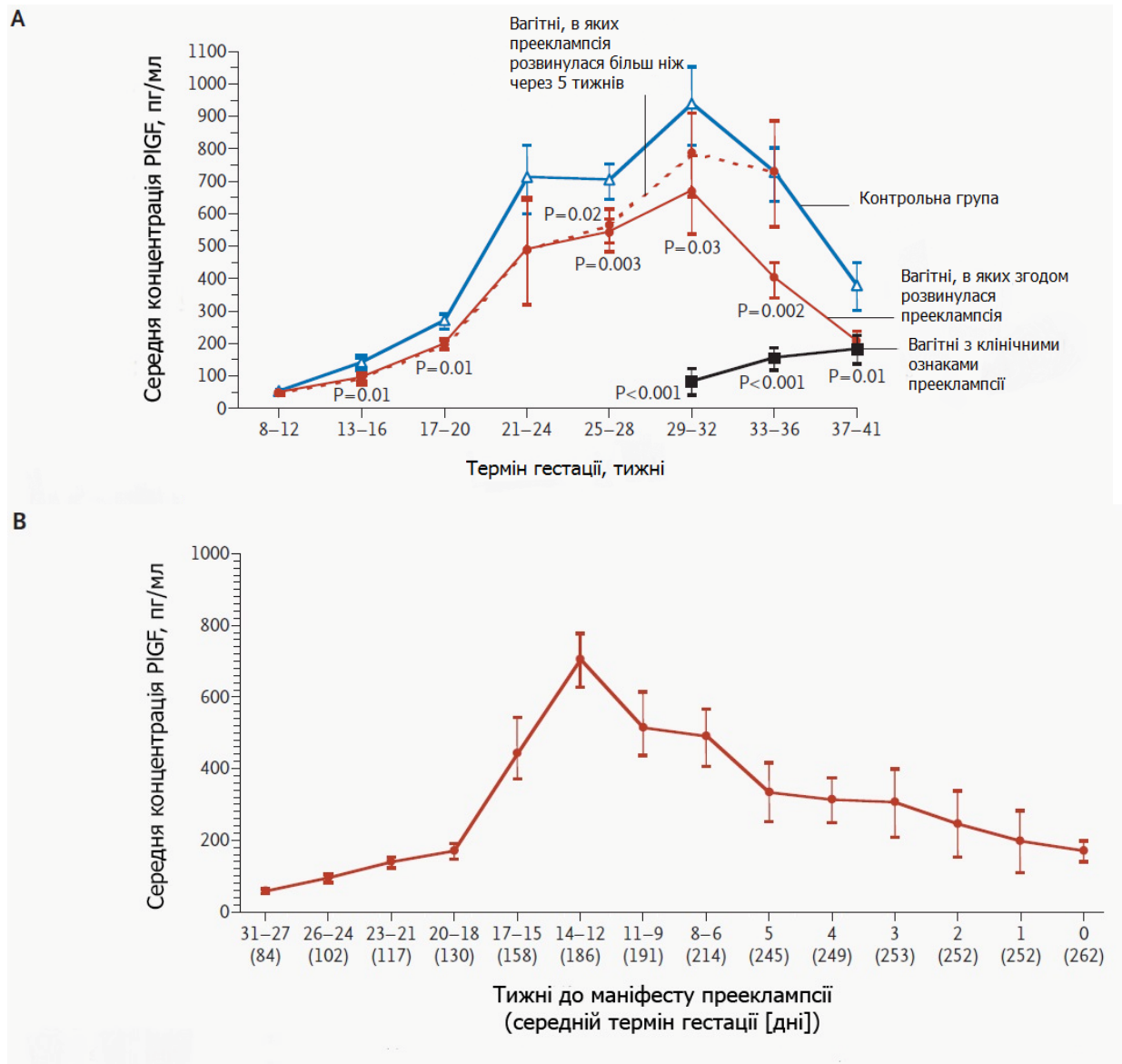


Рис. 1.1 Концентрація PlGF у сироватці крові у різні терміни вагітності у здорових вагітних жінок та тих, у яких з часом розвинулася преєклампсія (А), і в залежності від терміну до маніфесту преєклампсії (В) [80].

Однак існують і дослідження, в яких використання даного маркера в першому триместрі в комбінації з іншими методами дозволяє досягнути досить високої прогностичної цінності [80, 84, 89-92]. Також цікавим є припущення про більшу прогностичну ефективність маркера при використанні у популяції жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, що відкриває нові можливі аспекти для дослідження даного питання [93]. Зокрема, актуальним є поєднаний аналіз зміни концентрації **PGF** та **sFlt-1** – розчинної – **Fms-**

**подібної тирозинкінази-1.** sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білку, який циркулює в сироватці, є антиангіогенним фактором, що зв'язується з VEGF і PlGF і нейтралізує їх активність, т.ч інактивує їх [94]. У ряді досліджень показано зв'язок між збільшенням сироваткової концентрації sFlt-1 і розвитком преєклампсії [76-78, 80, 95]. На відміну від жінок з нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt1 починає зростати за 5 тижнів до появи перших симптомів преєклампсії і, в подальшому, прогресивно зростає [96, 97]. Рівень sFlt-1 прямо корелює з тяжкістю захворювання, розвитком протеїнурії і гіпертензії.

Це наштовхнуло науковців на думку, що ранній аналіз даного показника дозволить передбачити розвиток даного ускладнення вагітності. Однак відмінність у концентрації даного фактора у крові жінок, в яких розвинулася преєклампсія, та таких з неускладненою вагітністю, виявлена лише з 20 тижня вагітності [98], хоча існує також дослідження, яке вказує на наявність відмінностей в більш ранні терміни [99]. Тим не менше, вважається, що зростання концентрації даної речовини присутнє за 10-11 тижнів до маніфесту преєклампсії, з особливо значимим зростанням за 5 тижнів до маніфестації [80]. ACOG же наполягає на цифрі у 5 тижнів, зазначаючи, що це є обмеженням використання тесту самостійно для профілактики преєклампсії [57]. Один з мета-аналізів демонстрував дані щодо чутливості та специфічності визначення sFlt-1 на рівні 72% (обидва параметри) [100]. Також зазначалося, що сама лише зміна концентрації даного білка не має необхідних задовільних властивостей як щодо скринінгового тесту у терміні вагітності 19-25 тижнів, що суттєво обмежує можливості його використання у якості раннього предиктора розвитку преєклампсії [101]. Тому на особливу увагу заслуговує саме зміна *співвідношення між sFlt-1/PlGF*. У крові вагітних спостерігається значне підвищення концентрації sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF [102].

Один з нещодавніх мета-аналізів публікує результати огляду 20 досліджень: оцінка співвідношення дозволяє передбачити преєклампсію з чутли-

вістю методу на рівні 0,78, специфічністю – 0,84, при показнику хибно-негативних результатів на рівні 22% та хибнопозитивних – 16%. Показник AUC склав 0,88 [103], причому діагностична цінність була максимальною для раннього маніфесту преєклампсії (менше 34 тижнів) (AUC=0,98). Попри те, що автори відзначають помірну прогностичну цінність тесту, його параметри є кращими в порівнянні з ізольованим використанням кожного з біомаркерів [100]. Інше дослідження зазначало, що прогностична цінність даного тесту з пороговим значенням співвідношення у 70 складала: чутливість – 78,1%, специфічність – 94,0% [104]. Також дане співвідношення дозволяє стратифікувати ризик розвитку ускладнень у жінок з передбачуваною преєклампсією: ті, у кого даний показник вище 85, протягом двох тижнів від маніфесту частіше стикатимуться з такими ускладненнями, як поліорганні ураження, передчасні пологи, малий для гестаційного віку плід, потреба у перебуванні новонародженого у відділенні інтенсивної терапії. Разом з тим, при рівні співвідношення менше 85, розвиток даних ускладнень є менш ймовірним, навіть попри встановлення діагнозу преєклампсія (в даному випадку її часто характеризують як «неангіогенна преєклампсія») [105, 106].

Окрім того, означене співвідношення може бути корисним для прогнозування маніфесту преєклампсії впродовж чотирьох тижнів від аналізу, таким чином даючи можливість відсіяти пацієток з наявними клінічними ознаками, які, однак, не є достатніми для верифікації преєклампсії [101]. Компанія Рош в період з грудня 2010 року по січень 2014 роки провела прогнозування у вагітних з підозрою на преєклампсію за допомогою ангіогенних біомаркерів sFlt-1/PlGF (PROGNOSIS), в якому були отримані докази того, що співвідношення sFlt-1/PlGF може бути використано для прогнозу преєклампсії. У цьому дослідженні, брали участь 30 медичних установ 14 країн світу, були обстежені більше 1270 вагітних. Завдяки даному мультицентровому дослідженню було доведено, що співвідношення sFlt-1/PlGF призначене для використання в якості допомоги в прогнозуванні



пreekлампсії у вагітних з підозрою на пreekлампсію в поєднанні з іншими діагностичними та клінічними даними. В даному випадку вдалося підтвердити діагноз за допомогою визначення sFlt-1/PlGF індексу. Збільшення sFlt-1/PlGF індексу в два рази за короткий термін вказує на тяжкість захворювання і підкреслює правильність рішення про завершення вагітності шляхом кесарського розтину [102, 107]. Дослідження PROGNOSIS серед пацієток з передбачуваною пreekлампсією встановило, що показник співвідношення sFlt-1/PlGF  $\leq 38$  мав значну прогностичну цінність щодо виключення розвитку пreekлампсії впродовж наступного тижня після аналізу (NPV 99,3%). При цьому рівень співвідношення sFlt-1/PlGF  $> 38$  з достатньою прогностичною цінністю свідчив на користь настання пreekлампсії впродовж наступних 4 тижнів після аналізу (PPV = 36,7%) [108]. Більш нове дослідження також проілюструвало, що рівень співвідношення менше 38 є гарним предиктором ненастання пreekлампсії впродовж щонайменше наступного тижня з показником чутливості у 80,0% (95% CI, 51,9-95,7) та специфічності у 78,3% (NPV 99,3%) [109]. Аналогічно при показнику співвідношення більше 38 протягом наступних чотирьох тижнів передбачити настання пreekлампсії вдалося з показником чутливості 66,2% (95% CI, 54,0-77,0) та специфічності на рівні 83,1% (PPV=36,7% (95% CI, 28,4-45,7)) [109].

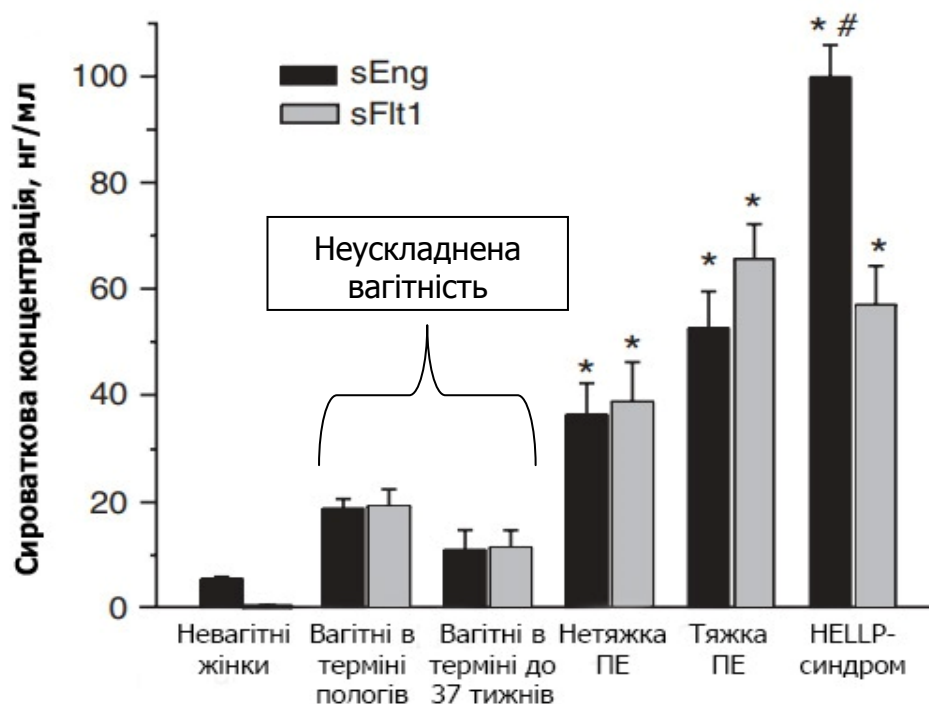
В огляді 12-ї Бергмайерської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), представлені дані зміни ангіогенних факторів при пreekлампсії. Виявлено, що на момент виникнення клінічних проявів пreekлампсії рівні sFlt-1 підвищені в порівнянні з вагітними, які мають нормальний АТ. Зміни рівнів ангіогенних білків не тільки цінні, як тести діагностики пreekлампсії, але вони також дають можливість оцінювати ризик несприятливих наслідків вагітності, пов'язаних з пreekлампсією. Ангіогенні фактори на додаток до ранньої доклінічної діагностики пreekлампсії можуть виявитися корисними в проведенні диференціальної діагностики пreekлампсії з іншими судинними розладами вагітності (гестаційна і хронічна гіпертензія) [102].

Існує думка, що при поєднанні дослідження sFlt1 і sEng (розчинного ендогліну) з доплером маткових артерій в II триместрі вагітності можна спрогнозувати ранній початок преєклампсії зі 100% чутливістю і 93% специфічністю [110]. Є дані, що сироватковий PlGF на 11-14 тижнях в поєднанні з пульсаційним індексом маткових артерій прогнозує преєклампсію на 90% (з помилковим позитивним результатом 10%) [111].

Також важливою особливістю маркерів ангиогенезу є їх здатність віддиференціювати власне преєклампсію від хронічної гіпертензії, що з якихось причин не була виявлена раніше, та хронічної хвороби нирок, адже окремі ланки патогенезу даних захворювань, а також клінічні прояви зазначених патологій перехрещуються [112]. В даному випадку показники маркерів ангиогенезу виступають свого роду «патогенетичними проявами», характерними саме для преєклампсії. Зокрема, у когорті вагітних жінок з гіпертензією було виявлено, що рівні sFlt-1, sEng та співвідношення sFlt-1/PlGF суттєво вищі у жінок з поєднаною преєклампсією у порівнянні з такими з самостійною хронічною гіпертензією. Аналогічно показники PlGF були суттєво нижчими у жінок з поєднаною преєклампсією, ніж у тих, у кого артеріальна гіпертензія не була пов'язана з аномалією плацентації [113]. Також у порівнянні з жінками з хронічною хворобою нирок, пацієнтки з преєклампсією демонстрували вищі рівні sFlt-1, співвідношення sFlt-1/PlGF, нижчі рівні PlGF у порівнянні з таким жінками з хронічним захворюванням нирок [114]. Також корекція балансу проангіогенних та антиангіогенних факторів є можливою точкою впливу на прогрес даного захворювання. На даний момент відбувається вивчення безпечності та ефективності використання статинів, які здатні збільшувати продукцію PlGF [115, 116].

Ще одна речовина, значення якої у патогенезі преєклампсії також розглядають з позицій впливу на баланс у системі ангиогенних та антиангіогенних факторів, є *ендоглін* – мембранний глікопротеїн, що є одним зі складових елементів рецептора трансформуючого фактору росту бета [117].

Ендоглін є розчинною формою рецептора до TGF- $\beta$ 1 і TGF $\beta$ 2, також є потенційним антиангіогенним фактором, який впливає на зв'язування TGF- $\beta$ 1 з рецептором, і тим самим знижує продукцію NO, перешкоджає вазоделятації і здатності ендотеліальних клітин формувати капіляри [118]. Даний рецептор експресується найчастіше на поверхні клітин ендотелію та синцитіотрофобласта [119]. При нормальній вагітності сироватковий рівень sEng падає між II і III триместром. Однак рівень даного фактора у жінок з преєклампсією в II триместрі зростає [110]. Доведено, що sEng збільшується при розвитку преєклампсії [120, 121], причому рівень sEng корелює з тяжкістю захворювання і знижується після пологів. Достатньо давно було з'ясовано підвищення концентрації даної речовини у сироватці крові вагітних жінок з преєклампсією у порівнянні з такими без ускладненого перебігу вагітності [122]. Окрім того, наводилися дані щодо зростання концентрації його у жінок з більш тяжким рівнем ураження [122] (рис. 1.2)



Примітки:

1. \*  $p < 0,05$  в порівнянні з вагітними в терміні до 37 тижнів;
2. #  $p < 0,05$  в порівнянні з випадками тяжкої преєклампсії.

Рис. 1.2. Різниця сироваткових концентрацій sEng та sFlt-1 у жінок з нормальним та ускладненим перебігом вагітності [122].

Існують суперечливі дані щодо рівня sEng при ранній і пізній преєклампсії. Так, деякі автори не виявляли відмінностей в рівні ендогліна при обох формах преєклампсії, тоді як в інших роботах було продемонстровано його значне збільшення у жінок з ранньою преєклампсією в порівнянні з пізньою. На думку дослідників, саме поєднання зміни рівнів sEng і sFlt може бути достовірним прогностичним маркером преєклампсії, а саме щодо формування ранньої преєклампсії з чутливістю 100% і специфічністю близько 95% [123, 124]. Однак дослідження ендогліну як самостійного біомаркери представлені у досить невеликій кількості [10]. Тим не менше, отримані дані щодо чутливості та специфічності на рівні 67%. Також варто відмітити, що тривають дослідження з приводу з'ясування власне функції даної сполуки у розвитку каскаду патологічних процесів при преєклампсії [125]. На даний момент цей показник, в основному, знайшов своє застосування у визначенні ефективності використання інгібіторів протонної помпи для лікування преєклампсії на етапі як доклінічних, так і подвійно сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень [126], що є одним з нових напрямів досліджень у даній царині [127, 128].

Ще одним біомаркером, роль якого у патогенезі преєклампсії досить тривало обговорюється, є **фактор росту ендотелію судин (судинно-ендотеліальний фактор росту, VEGF)**. Варто зазначити, що це родина білків, які також відповідають за баланс ангіогенних/антиангіогенних сигналів у ході плацентації [129]. VEGF має значення при фізіологічному рості судин стромворсин і плаценти за рахунок регуляції інвазивних властивостей цитотрофобласту [130]. Однією з основних функцій VEGF в плаценті на пізніх термінах гестації є забезпечення підвищеної життєздатності клітин ендотелію і стабілізація судинного русла. Н. Celik зі співавторами (2013) показали збільшення циркулюючого VEGF при преєклампсії, в той час як S. Masoura зі співавторами (2014) вказують на зниження або відсутність змін концентрації VEGF [131, 132]. Слід зазначити, що VEGF стимулює утворення sFlt-1 в плаценті людини за допомогою дії на VEGF-2. Рівень VEGF залежить від рівня sFlt-1 і регулюється

за рахунок зворотного зв'язку. Дисрегуляція цього механізму зворотного зв'язку може грати роль в патогенезі прееклампсії [133]. Однак за аналогією до ендогліну, кількість релевантних публікацій щодо конкретних перспектив застосування даного показника є також мінімальною [100]. Підтвердженням відсутності адекватних досліджень його прогностичних можливостей є «ігнорування біомаркера» більшістю ключових керуючих документів провідних профільних організацій [134]. Попри це, в одній з нових публікацій наводяться дані про можливий новий ранній предиктор розвитку прееклампсії – співвідношення між pigment epithelium–derived factor (PEDF) та фактором росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor – VEGF) [135]. Однак дане питання потребує подальшого дослідження.

Відносно новий клас речовин, які активно вивчаються з позицій їх впливу на розвиток прееклампсії, є **матриксні металопротеїнази (ММР)** – клас протеолітичних ферментів, які широко представлені у різних типах тканин різних живих організмів [136]. Сімейство позаклітинних цинк-залежних протеїназ, що гідролізують різні компоненти позаклітинного матриксу. На сьогоднішній день з'являється все більше підтверджень того, що зміна активності ММР веде до порушення інвазії трофобласту [137]. Вважається, що адекватна інвазія трофобласту та перебудова спіральних артерій реалізуються саме шляхом продукції матриксних металопротеїназ, і тому зміни їх концентрації у сироватці крові вагітних жінок відображають порушення даного процесу, що в майбутньому можуть призвести до розвитку такого ускладнення, як прееклампсія [138]. Окрім того, саме матриксні металопротеїнази грають важливу роль у подальшому розвитку патологічних процесів при прееклампсії – порушенні чутливості судин до констрикторних агентів та вазоконстрикції загалом, а також у цілому в ушкодженні ендотелію. Це робить їх привабливими біомаркерами для визначення жінок з високим ризиком розвитку прееклампсії [139]. Встановлено, що значну роль у забезпеченні процесів розширення судин при імплантації грають зміни рівня експресії ММР у жінок з прееклампсією в

порівнянні з нормальним перебігом вагітності. Ці дані підтверджені клінічними дослідженнями, в яких детально показані циркулюючі рівні MMP, їх ендогенні інгібітори у жінок з гестаційною гіпертензією.

Варто зазначити, що даний клас речовин є досить різноманітним і нараховує 23 сполуки [140]. Особливо важливими у розвитку прееклампсії вважають саме MMP-2 та MMP-9. Даний факт підтвердили шляхом пригнічення їх продукції у піддослідних тварин, що призводило до порушення інвазії трофобласту [141]. Також встановлено, що поліморфізм генів, які відповідають за кодування цих ензимів, асоційований з розвитком прееклампсії у жінок з відповідними особливостями [142]. Разом з тим, практична оцінка рівнів даних ферментів у сироватці жінок показала неоднозначні результати [143]. Ряд досліджень свідчив на користь їх зменшення, що співвідносилось з порушеннями процесу інвазії трофобласта, однак окремі результати свідчили про зростання їх концентрації, що також логічно можна пояснити участю цих сполук у подальшому розвитку ендотеліальної дисфункції на етап розвитку власне прееклампсії [142] (рис. 1.3).

У літературі є дані, що рівні MMP-2 та MMP-9 в плазмі підвищуються при прееклампсії [144-146]. Однак інші дослідження показали зниження концентрації MMP-9 в сироватці крові при прееклампсії. Та все ж є очевидним, що роль MMP в патогенезі прееклампсії є безсумнівною.

Дане питання потребує подальшого вивчення, оскільки встановлена асоціація між наявністю певного варіанта гена, що кодує MMP-9, та реактивністю гемодинаміки у відповідь на введення антигіпертензивних препаратів [142], що також може вплинути на тактику ведення таких жінок.

Також на даний момент широко вивчається можливість використання неспецифічних інгібіторів MMP для переривання ланки патогенетичних механізмів, що ведуть до ендотеліальної дисфункції через ушкоджуючий вплив MMP. Однак залишаються нез'ясованими наслідки такого лікування для матері та плода.

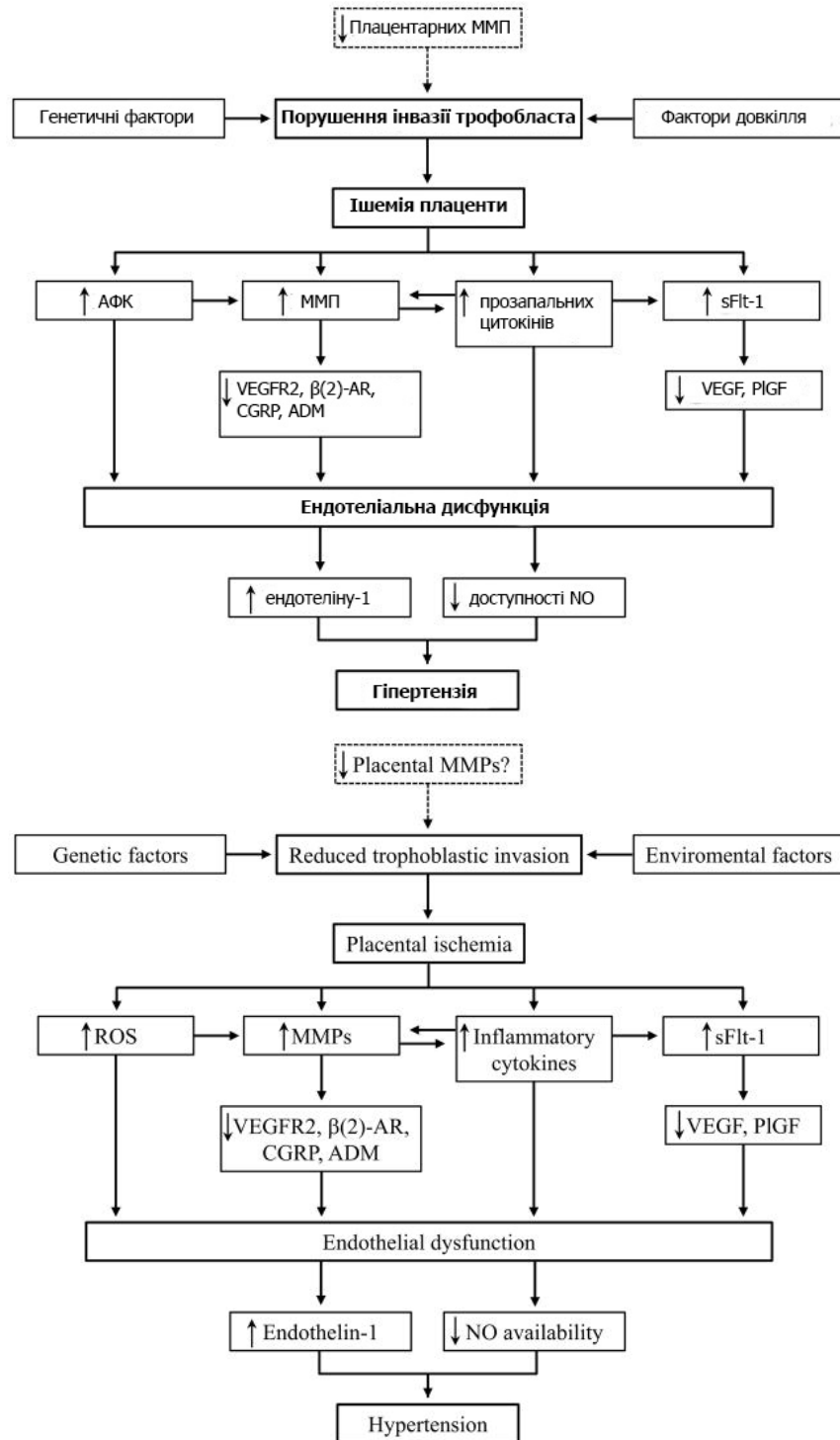


Рис. 1.3. Ключові ланки патогенезу преєклампсії із залученням матричних металопротеїназ [142].

Ще один глікопротеїн, який синтезується плацентою та може мати прогностичну цінність, є **pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)**. На даний момент добре відомо про його використання як одного з маркерів

анеуплоїдій у складі скринінгових програм першого триместру вагітності. Також на сьогодні він вивчається і з позицій прогнозування прееклампсії [147, 148]. Показано, що зниження рівня PAPP-A в сироватці крові вагітних в I триместрі пов'язане з розвитком прееклампсії. Однак визначення PAPP-A в більшій мірі використовується для прогнозування затримки росту плода, ніж для діагностики прееклампсії [149]. А. Vilagi зі співавторами (2017) в дослідженні, яке включало 12 592 жінок, показали, що зміна концентрації PAPP-A є прогностичним фактором для прееклампсії [150]. Встановлено, що використання цього біомаркера самостійно дозволяє передбачити лише 22% випадків ранньої прееклампсії, при рівні хибнопозитивних результатів у 5%. Тому зрозумілим є можливе його включення у різні мультифакторні аналізи. Зокрема, комбінація визначення параметрів кровотоку системи «мати-плацента-плід» при доплерографічному дослідженні та рівня PAPP-A дозволяє підвищити прогностичну цінність методу – виявити 62,5% пацієток з прееклампсією при тому ж рівні хибнопозитивних результатів; але при цьому це все ж становить лише 32% виявлених випадків прееклампсії з різними термінами маніфестації [151]. Помірна прогностична цінність була встановлена для методики одночасної оцінки рівнів біомаркерів PAPP-A, хоріонічного гонадотропіну людини (hCG) у поєднанні з даними анамнезу жінки (наявності хронічної гіпертензії, маси тіла тощо) у першому триместрі вагітності [152]. За даними багатьох авторів, материнські сироваткові рівні PIGF і PAPP-A – два найбільш вивчені біохімічні маркери, що дають можливість раннього прогнозування прееклампсії [7, 41, 84, 151].

На сьогодні Фонд Медицини Плода (Fetal medicine Foundation, FmF) пропонує для підвищення ефективності скринінгової програми оцінки ризику розвитку прееклампсії використовувати в I триместрі комплексну оцінку, що включає в себе не тільки дані про вагітну (вага, етнічна належність), наявність клінічних факторів ризику, УЗД-ознак, даних про СерАТ, а й даних про рівень двох біохімічних маркерів: PIGF і давно використовуваного



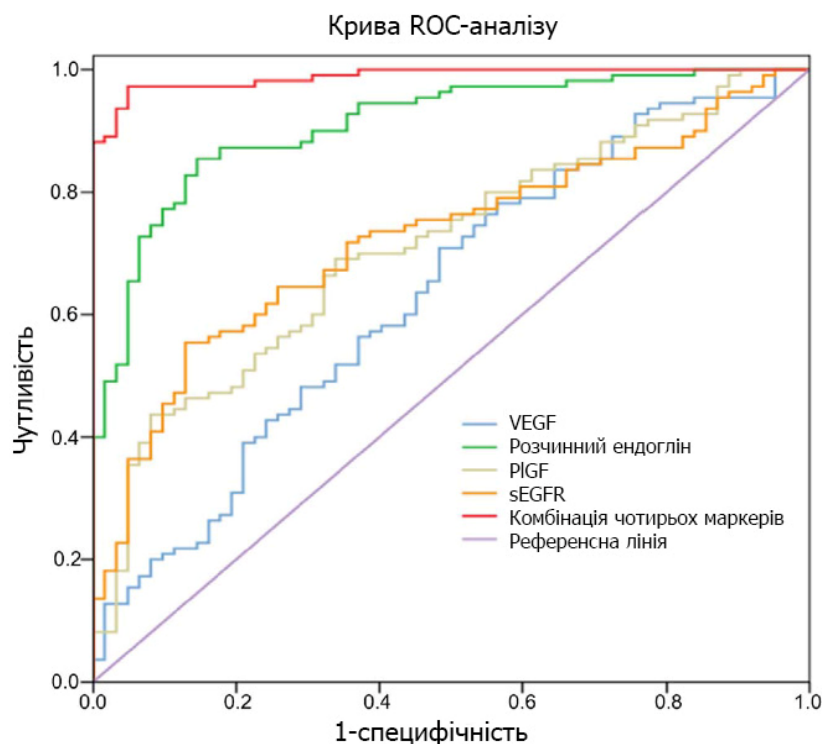
в якості маркера хромосомної патології – рівня плазмового протеїну А, асоційованого з вагітністю (pregnancy-associated plasma protein-a, PAPP-A), які при наявності високого ризику значно знижені [153]. Зокрема відомо, що бета-субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини в динаміці нормальної вагітності наростає з певним темпом у першому триместрі з подальшим її зниженням. У жінок, в яких в подальшому розвивається преєклампсія, динамічні зміни показника виглядають інакше – наявне зниження його концентрації у I триместрі з вищими його показниками у II та III у порівнянні з такими, у жінок з нормальним перебігом вагітності [154, 155, 157]. Тому даний показник також був включений до аналізу у ще одному дослідженні, в якому дані анамнезу жінки в сукупності з оцінкою таких біомаркерів, як PIGF та hCG дозволили прогнозувати розвиток преєклампсії з помірною прогностичною цінністю [156]. Окрім того, науковці відзначили, що динаміка змін сироваткової концентрації ще одного біомаркера – **плацентарного протеїну-13 (PP-13)**, який активно бере участь в ремодуляції плаценти. Дані щодо прогностичної здатності PP-13 дуже суперечливі, динаміка є аналогічною до таких змін рівнів показника хоріонічного гонадотропіну при преєклампсії, – не демонструє достатньо значимого зв'язку з ризиком розвитку преєклампсії. Зокрема, його неефективність як скринінгового тесту відзначають і інші науковці у своєму новому дослідженні [158], які кількома роками раніше виявили здатність тесту у комбінації з доплерометричним дослідженням матково-плацентарного кровотоку виявити ризик розвитку преєклампсії на рівні 90% при рівні хибнопозитивних результатів у 9% [159]. Деякі автори навпаки вказують, що при нормальному перебігу вагітності рівень PP-13 збільшується, а от низькі сироваткові рівні даного білка в I триместрі вагітності, безпосередньо можуть вказувати на розвиток преєклампсії в подальшому [160-162]. Рівень PP-13 в першому триместрі вагітності може бути маркером виникнення тільки ранньої форми преєклампсії (до 34 тижнів) [160]. Комбінація методів визначення PP-13 на ранніх етапах вагітності і

доплерометрична оцінка судин матки може бути способом прогнозування тяжкої преєклампсії [159]. Поєднання PAPP-A з доплерометрією маткових артерій і PP-13 відзначено у дослідженні R. Akolekar зі співавторами, де вивчалися дані параметри на 11-13 тижнях вагітності в 208 випадках преєклампсії (в тому числі 48 випадків ранньої преєклампсії) і 416 випадків контрольної групи [158]. Рівні PP-13 були значно знижені у випадках ранньої, але не пізньої преєклампсії. При об'єднанні PP-13 з доплером маткових артерій або PAPP-A відмічено незначне поліпшення прогнозу.

Ще одне дослідження аналізувало інший біомаркер, а саме **гіперглікозильований хоріонічний гонадотропін людини (hCG-h)**. Відмічено підвищення цієї фракції даного білка у випадках виявлення трофобластичних захворювань, що свідчить про його асоціацію з підвищеною активністю трофобласту [163]. Тому логічним було те, що зниження співвідношення між hCG-h та hCG ілюструвало можливий ризик розвитку преєклампсії. Було встановлено, що аналіз даного критерію дозволяв передбачити виникнення даного захворювання з чутливістю 56% та специфічністю 90% [154]. Було встановлено, що поєднана оцінка таких показників, як PIGF, PAPP-A та співвідношення між hCG-h та hCG у поданні з даними щодо СерАТ у першовагітних дозволила отримати тест, для якого показник прогностичної цінності AUC складав 0,870 для раннього маніфесту преєклампсії [164]. Тим не менше, самостійна оцінка у другому триместрі не мала прогностичної цінності [165]. Ряд досліджень також включили до своїх схем оцінки дезінтегрин та металопротеїну 12 (A Disintegrin And Metalloprotease 12) – мембранний глікопротеїн, який залучений до патогенезу ряду захворювань [166]. Зокрема, прогностична модель із оцінкою даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM12 та PIGF, характеризувалася діагностичним рівнем 72% для раннього маніфесту преєклампсії та 49% для пізнього маніфесту [167]. Більш раннє дослідження з аналізом лише біомаркерів (PAPP-A, вільної β-субодиниці hCG, PIGF, PP-13 та ADAM12), дозволило при рівні

10% хибно позитивних результатів виявити лише 54% випадків раннього розвитку преєклампсії [168].

Таким чином, в подальшому зростатиме роль досліджень поєднаного аналізу ряду факторів, що ілюструватиме наступний графік із дослідженням прогностичної цінності ряду біомаркерів окремо та в поєднанні (рис. 1.4) [169]. Бачимо, що площа під кривою для сумісної оцінки усіх чотирьох показників є максимальною, що свідчить про превалюючу діагностичну цінність саме такої моделі тесту для прогнозування розвитку преєклампсії. В даному дослідженні також було вперше продемонстровано новий можливий маркер для прогнозування розвитку преєклампсії – зниження рівнів сироваткового рецептора епідермального фактора росту (sEGFR), що потенційно є новим напрямом досліджень.



Примітки:

1. VEGF – фактор росту ендотелію судин
2. PlGF – фактор росту плаценти
3. sEGFR – сироватковий рецептор епідермального фактора росту

Рис. 1.4. ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку преєклампсії ( $p < 0,05$ ) [169].

У 2016 році вченими з Гонконгу і Великобританії була запропонована скринінгова програма по прееклампсії, що включає в себе мінікомбінований тест (материнські фактори, MAP, PAPP-A) і комбінований тест (материнські фактори, середній артеріальний тиск, пульсаційний індекс маткових артерій, сироватковий плацентарний фактор росту і PAPP-A). Було показано, що для прееклампсії до 37 тижнів і всіх випадків прееклампсії комбінований тест і міні-комбінований тест мають передбачувану цінність 75 і 55%, 60 і 50%, відповідно. Значущим обмеженням методу є неможливість постійно використовувати доплерометричне дослідження, тому результати запропонованого протоколу, на думку авторів, не можуть бути широко застосовані в практиці. Отже, міні-комбінований тест розглядається як альтернативний інструмент скринінгу, що дозволяє використовувати існуючі параметри з мінімальними вимогами для подальшого обстеження за наявності факторів ризику. Автори стверджують, що потенційно корисні нові біомаркери, ідентифіковані в майбутньому, можуть бути легко інтегровані в цей алгоритм [170].

### **1.5 Можливості прогнозування пізнього маніфесту прееклампсії**

Більшість класифікацій виділяє пізній маніфест прееклампсії як такий, що розвинувся з 34 тижня гестації [171]. Попри порівняно менший часовий проміжок, впродовж якого випадок захворювання реєструється як пізній маніфест, саме даний варіант розвитку прееклампсії превалює чисельно серед вагітних: кількість таких жінок у 7 разів більша у порівнянні з вагітними із раннім маніфестом прееклампсії (Австралія). І хоча вважається, що пізній варіант захворювання пов'язаний з меншими ризиками щодо життя і здоров'я матері та плода [171, 172], він все ж асоційований із 2-3-кратним збільшенням рівнів перинатальних втрат [173]. Проблема прогнозування ризику настання пізнього маніфесту прееклампсії пов'язана в першу чергу з тим, що, на відміну від раннього, його можна вважати мультифакторним захворю-

ванням, пов'язаним з різного роду порушеннями материнського організму. Тим не менше, зважаючи на спільні моменти клінічної маніфестації, тобто органних порушень, використання ряду діагностичних методів, які досліджувалися для раннього маніфесту, давало обнадійливі результати і щодо пізнього.

Аналіз даних анамнезу матері дозволив виявити 29% жінок з пізнім маніфестом прееклампсії при показнику хибноозитивних результатів на рівні 5%, причому аналогічний результат для раннього маніфесту складав лише 37% [174].

Покращити результативність тестування допомогло використання комбінації діагностичних маркерів, про що йтиме мова далі. Щодо використання доплерометрії, то попри згадану нами тенденцію зростання прогностичної цінності аналізу стосовно саме раннього маніфесту прееклампсії у порівнянні з пізнім, аналогічно до попереднього прикладу використання комбінації методів дозволяє отримати результати з помірною прогностичною цінністю алгоритму. Одним з таких є поєднана оцінка логарифмованого показника індексу пульсації, отриманого на початку третього триместру вагітності, разом з даними анамнезу (масою тіла та зростом жінки, расовою приналежністю, паритетом, наявністю хронічної гіпертензії) [175].

Інше дослідження виявило, що використання доплерометрії як самостійно, так і в поєднанні з аналізом анамнезу пацієнтки дозволило прогнозувати настання пізнього маніфесту прееклампсії з досить низькою прогностичною цінністю. Дослідники відзначають, що за таких умов скринінг дозволить виявити лише одну з трьох жінок, у яких розвинеться пізній маніфест прееклампсії [176].

Щодо серологічних біомаркерів, то попри їх очевидний зв'язок з ключовими патогенетичними моментами у розвитку раннього маніфесту прееклампсії, наявні дослідження щодо аналогічних змін їх рівнів за пізнього

маніфесту прееклампсії. Зокрема, відзначається суттєве зниження рівнів PlGF у жінок з даним варіантом захворювання, що свідчить на користь потреби подальшого дослідження ефективності даних маркерів. Серед таких досліджень варто відзначити проспективне мультицентрове дослідження серед першонароджуючих [177], яке встановило, що помірної прогностичної цінності можна досягнути шляхом поєднаного аналізу показників СерАТ та рівнів PlGF. Помірна прогностична цінність встановлена і для аналізу індексу пульсації маткових судин разом з багатим на гістидин глікопротеїном (Histidine-rich glycoprotein – HRG), що володіє як ангіогенними, так і антиангіогенними властивостями [178].

Висока прогностична цінність щодо розвитку пізнього маніфесту була досягнута шляхом оцінки співвідношення sFlt-1/PlGF у третьому триместрі вагітності [179]. Щодо аналізу комбінацій маркерів, то максимальною ефективністю характеризувалися поєднаний аналіз рівнів PAPP-A та співвідношення sFlt-1/PlGF у другому триместрі (DR=87,5% при FPR=5%) та комбінації рівнів співвідношення sFlt-1/PlGF у другому та третьому триместрах (DR=87,5% при FPR = 10%). Аналіз показників індексу пульсації, СерАТ, рівнів медіани (MoM) PAPP-A та PlGF в першому триместрі дозволив виявити 45,6% випадків пізнього маніфесту прееклампсії [7].

Інше дослідження виявило, що максимально ефективна модель серед використаних включала дані анамнезу, показники СерАТ, доплерометрії (індекс пульсації), рівнів PlGF та sFlt-1 і характеризувалася DR 68,3 та 76,4% при 5 та 10% хибнопозитивних результатів відповідно (AUC: 0,87 [95% CI: 0,84-0,90]) [180].

Тим не менше, у більш ранньому дослідженні як доплерометричні параметри, так і показники біомаркерів не були прогностично цінними щодо розвитку пізнього маніфесту прееклампсії, про що свідчать наближені до 0,5 показники AUC – дані наведено у таблиці 1.2 [181].

Таблиця 1.2

**ROC-аналіз прогностичної цінності використання серологічних біомаркерів розвитку пізнього маніфесту преєклампсії [181]**

Метод скринінгу	Показник AUC (95% CI)
Середній показник індексу пульсації (ІП) маткової артерії	0,617 (0,496-0,738)
Сироватковий рівень PlGF	0,599 (0,504-0,689)
Сироватковий рівень sFlt1	0,532 (0,417-0,646)
Співвідношення sFlt1/ PlGF	0,597 (0,486-0,690)
Середній показник ІП маткової артерії та PlGF	0,620 (0,508-0,733)
Середній показник ІП маткової артерії та sFlt1	0,608 (0,484-0,733)
Сироваткові рівні PlGF та sFlt1	0,636 (0,512-0,760)
Середній показник ІП маткової артерії та співвідношення sFlt1/PlGF	0,667 (0,549-0,785)
Середній показник ІП маткової артерії та сироваткових рівнів sFlt1 та PlGF	0,654 (0,532-0,776)

Дослідження маркерів sEng, sFlt1 та інгібіну А виявило наступні результати: показники чутливості та специфічності для першого з названих біомаркерів склали 63 та 57% відповідно, для другого – 64 та 56%. Комбінований аналіз рівнів sEng та інгібіну А дозволив отримати тест із чутливістю на рівні 61%, специфічністю – 61% [182]. Інша прогностична модель із оцінкою даних анамнезу, СерАТ, рівнів PAPP-A, ADAM12 та PlGF, характеризувалася рівнем виявлення у 49% для пізнього маніфесту (у порівнянні з 72% для раннього) [183].

Отже, на даному етапі не можна говорити про наявність визначеного алгоритму щодо прогнозування пізнього маніфесту преєклампсії. Дане питання потребує подальших досліджень, в тому числі щодо патогенезу даного варіанту захворювання.

## 1.6 Позиція ключових профільних організацій з питання прогнозування прееклампсії

Спираючись на досвід повідних організацій та товариств розглянули зміни, які відбулися у директивних документах з приводу прогнозування прееклампсії. Починаючи зі «спільного» у розглянутих настановах, зазначимо, що більшість з означених документів містять єдиний постулат – на даний момент немає єдиного предиктивного тесту із задовільними прогностичними властивостями. Тим не менше, конкретні пропозиції щодо використання певного тесту надаються NICE, яка опублікувала на своєму інтернет-ресурсі відповідне повідомлення [187]. Щоправда, мова йде про встановлення діагнозу у жінок, у яких підозрюють наявність прееклампсії. При цьому вказано, що визначати прогноз щодо розвитку прееклампсії можна на підставі поєднання аналізу біомаркерів та стандартного клінічного обстеження і подальшого спостереження за станом пацієнтки. Щодо самих біомаркерів, то рекомендовано до використання оцінка рівню PlGF з використанням системи The Triage PlGF test від Alere International та співвідношення sFlt-1/PlGF із застосуванням системи Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF-ratio від Roche Diagnostics.

Перший показник регламентовано використовувати у терміні вагітності від 20 тижнів до 34 тижнів + 6 днів лише з метою виключення діагнозу (тобто діагностичне значення матиме лише виявлення показника на рівні 100 пг/мл та більше, що означатиме малий ризик розвитку прееклампсії, яка вимагатиме розродження у найближчі 14 днів (NPV= 98%). Використання результатів аналізу для підтвердження ймовірності подальшого розвитку прееклампсії, як зазначають дослідники, може призвести до необгрунтовано раннього розродження. Також зазначають, що позитивний тест (рівень PlGF 12 пг/мл та менше) свідчить про наявність патології плаценти, ведення якої, однак, на адекватному рівні забезпечується ретельним спостереженням за станом матері та плода згідно з наявними клінічними настановами, і тому



доцільність тестування з метою підтвердження діагнозу є сумнівною а також менш статистично обґрунтованою (PPV=70%). Згідно з рекомендаціями, аналогічно, слід використовувати і другий показник. Термін оптимального тестування також охоплює проміжок від 20 до 34 тижнів + 6 днів гестації. При цьому прогностичне значення щодо достовірно низького ризику виникнення преєклампсії у найближчий тиждень від дати тестування матиме виявлення показника на рівні 38 пг/мл та більше (NPV=99%). так само не рекомендовано використовувати тест в якості підтверджувального, що пов'язано з низькою статистичною достовірністю такого результату (PPV=39%). Щодо основного тексту протоколу, присвяченого гіпертензивним розладам під час вагітності, то зазначається, що єдиного тесту, який би дозволив передбачити розвиток преєклампсії у жінок із вперше виявленою гіпертензією під час вагітності, немає. Також відзначається і неефективність наявних біохімічних та гематологічних показників щодо оцінки можливості прогресування хронічної гіпертензії до розвитку преєклампсії.

ACOG відзначає можливу користь від поєднаного використання різних тестів, однак в той же час зазначає, що жоден з біомаркерів не є затвердженим FDA до використання. Організація рекомендує лише детальну оцінку анамнезу жінки, так як відсутність даних щодо зниження випадків преєклампсії в результаті профілактичних заходів, проведених за результатами інших скринінгових тестів, не дозволяє впровадити на даному етапі їх у клінічну практику [187]. Товариство акушерів-гінекологів Канади (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC) також відзначає, що жоден з біомаркерів чи інструментальних тестів (доплерометрія судин матково-плацентарного комплексу) не можуть бути рекомендовані рутинно жінкам категорій як низького, так і підвищеного ризику, доки не буде встановлено їх вплив на наслідки вагітності [189]. Тим не менше, акцентується увага на ранньому виявленні клінічних факторів ризику з більш ретельним спостереженням та додатковим консультуванням таких жінок. Ще одна канадська

організація (Асоціація Акушерок Онтаріо) відзначає відсутність єдиного клінічного критерію та лабораторного тесту, які би відповідав основним параметрам скринінгового дослідження, і акцентує увагу на потребі подальших досліджень, в тому числі показника PAPP-A, низькі рівні якого повинні викликати підозру щодо можливого розвитку прееклампсії.

Міжнародна спільнота з вивчення гіпертензії вагітних (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) [190] також наводить перелік факторів високого та менш високого ризику розвитку прееклампсії, не серед яких також інтервал між вагітностями більше п'яти років та короткий інтервал від початку статевого життя з партнером, що стане батьком дитини, до зачаття. Зазначені також окремі серологічні маркери, але алгоритму щодо їх використання, як і рекомендацій щодо них в цілому не надано. ISSHP резюмує про відсутність клінічно значимої прогностичної моделі щодо розвитку прееклампсії. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program у своїй новій публікації 2015 року відзначає, що абсолютний ризик розвитку прееклампсії у жінки визначається наявністю чи відсутністю у неї тих чи інших факторів ризику розвитку захворювання, однак конкретного прогностичного алгоритму з включенням як клінічних, так і лабораторних маркерів, немає. Використання доплерометрії регламентується лиш для оцінки стану плода.

Товариство акушерської медицини Австралії та Нової Зеландії (Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand – SOMANZ) у своїх настановах відзначає дослідження, в яких використовували клінічні, біохімічні та інструментальні маркери підвищеного ризику розвитку захворювання, однак стверджує, що часто результати були суперечливими. Також відзначається високий рівень хибно позитивних результатів, що обумовлює зайву настороженість лікаря та пацієнтки [173]. Особливу проблему вбачають і у неефективності маркерів, які зазвичай використовують для прогнозування раннього маніфесту прееклампсії, щодо пацієток, у яких розвинеться пізній

маніфест захворювання. Тим не менше, рекомендованим залишається раннє виявлення клінічних маркерів підвищеного ризику розвитку захворювання, які варто визначити якомога раніше для проведення своєчасної медикаментозної та не медикаментозної профілактики. Настанови PRECOG також фокусуються на клінічних маркерах, рекомендуючи на базі їх оцінки корегувати індивідуальну програму антенатального моніторингу [191]. Директиви Німецької спільноти акушерства та гінекології (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) відзначають наявність досліджень, що показали високу ефективність поєданого використання клінічних, інструментальних та серологічних маркерів у I триместрі щодо раннього маніфесту преєклампсії, однак не рекомендують їх широке впровадження через значний вплив різних факторів, в тому числі і соціоекономічних та етнічних, на їх ефективність [185]. Також вони відзначають нижчий рівень їх ефективності у прогнозуванні пізнього маніфесту преєклампсії.

Щодо обстеження в II триместрі вагітності, то найкращим маркером з рівнем чутливості до 93% вони визнають визначення індексу пульсації окремо або в комбінації з виявленням діастолічного нотчингу при доплерометрії. При цьому наводять межове значення даного показника  $>1,6$  (більше 95-го персентиля), за якого при рівні хибнопозитивних результатів 5% рівень виявлення жінок, в яких подальшому розвинувся ранній маніфест преєклампсії, складав 78%, а сумарно раннього і пізнього маніфесту захворювання – 42,8%. Окрім того, згадується і назване раніше співвідношення sFlt-1/PlGF як таке, що має прогностичну цінність.

Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) зазначає, що доплерометрія маткових артерій після 20 тижня гестації дозволяє виявити жінок з високим ризиком розвитку гестаційної гіпертензії, преєклампсії та ЗРП [186]. Вони також відзначають, що рівень співвідношення індикує низький ризик розвитку преєклампсії у пацієнток з сумнівним діагнозом.

Відповідно до сучасних уявлень вагітність після ДРТ двійнями складають групу високого ризику щодо розвитку: преєклампсії, плацентарної дисфункції, ранньої затримки росту плода та дистресу плоду при вагітності та в пологах, гестаційної анемії. Високий рівень акушерських та перинатальних ускладнень у цій групі жінок підвищує відсоток частоти хірургічного розродження та ускладнень раннього неонатального періоду. Тому, на нашу думку, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності після ДРТ, особливо такого загрозливого стану як преєклампсія, необхідно подальше вдосконалення алгоритмів предикції та профілактики цієї патології.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях.

1. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики. *Здоров'я жінки*. 2018;6:67-72.
2. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування преєклампсії. *Здоров'я жінки*. 2019;3:87-100.
3. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування преєклампсії. *Здоров'я жінки*. 2019;10:77-92.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика досліджуваних груп

Дослідження проведено на базі медичного центру «Лелека» та клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр» та включало в себе три етапи виконання. I етап дослідження – ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з одноплідною та багатоплідною вагітністю (2017-2019). II етап дослідження базувався на прогнозуванні преєклампсії у вагітних з багатоплідною вагітністю після ДРТ, III етап – розроблення алгоритму діагностики і профілактика даної патології та оцінка її ефективності (2019-2022).

На першому етапі дослідження був проведений клініко-статистичний аналіз 150 історій вагітності та пологів. Усі вагітні були розділені на дві групи:

I група – 75 вагітних жінок з одноплідною вагітністю після ДРТ;

II група – 75 вагітних жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ.

На другому та третьому етапі дослідження залучено вагітних дихоріальною діамніотичною (ДХДА) двійнею після допоміжних репродуктивних технологій: 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження та запропонований алгоритм профілактики ПЕ (III основна група) та 27 вагітних, яким проводилось спостереження і профілактики ПЕ згідно загальноприйнятих методик [192] ведення багатоплідної вагітності (IV – група порівняння).

Діагностика і профілактика преєклампсії жінкам з БВ у досліджуваних групах проводилась згідно розробленого алгоритму (додаток Б).

Алгоритм діагностики включав визначення біомаркерів: PlGF в терміни 12-14; 20-22; 26-28; 32-34 тижні вагітності та співвідношення sFlt-1/PlGF в терміни 26-28; 32-34 тижні вагітності в обох досліджуваних групах, з метою визначення їх змін протягом прогресування багатоплідної вагітності та згідно отриманих результатів коригувалась подальша тактика ведення (додаток Б).

Профілактика преєклампсії в основній групі дослідження проводилась згідно запропонованого алгоритму профілактичних заходів, що включав:

- антиагрегатну терапію – ацетилсаліцилова кислота 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до її завершення;
- гормональну терапію – мікронізований прогестерон по 200 мг per vaginum з першого дня вагітності до 16 тижня;
- комплекс вітамінів та мікроелементів – Елевіт Пронаталь протягом вагітності та в післяпологовому періоді.

Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1.

## **2.2 Клінічні методи дослідження**

Відповідають наказу МОЗ «Порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» [192].

## **2.3 Лабораторні методи дослідження**

Для визначення груп ризику хромосомної патології у плода, а також розвитку плацентарної дисфункції і преєклампсії за міжнародними рекомендаціями FMF (Фонду медицини плода) в I триместрі вагітності, а саме в 11-13 тижнів, проводили комбінований пренатальний скринінг з визначенням в сироватці крові матері чотирьох маркерів –  $\beta$ -ХГЛ, АФП, PlGF, PAPP-A та ультразвуковим дослідженням для оцінки анатомії плода, пошуку ультразвукових маркерів хромосомної патології, доплерометрії з подальшим розрахунком індивідуального ризику перерахованих патологічних станів.

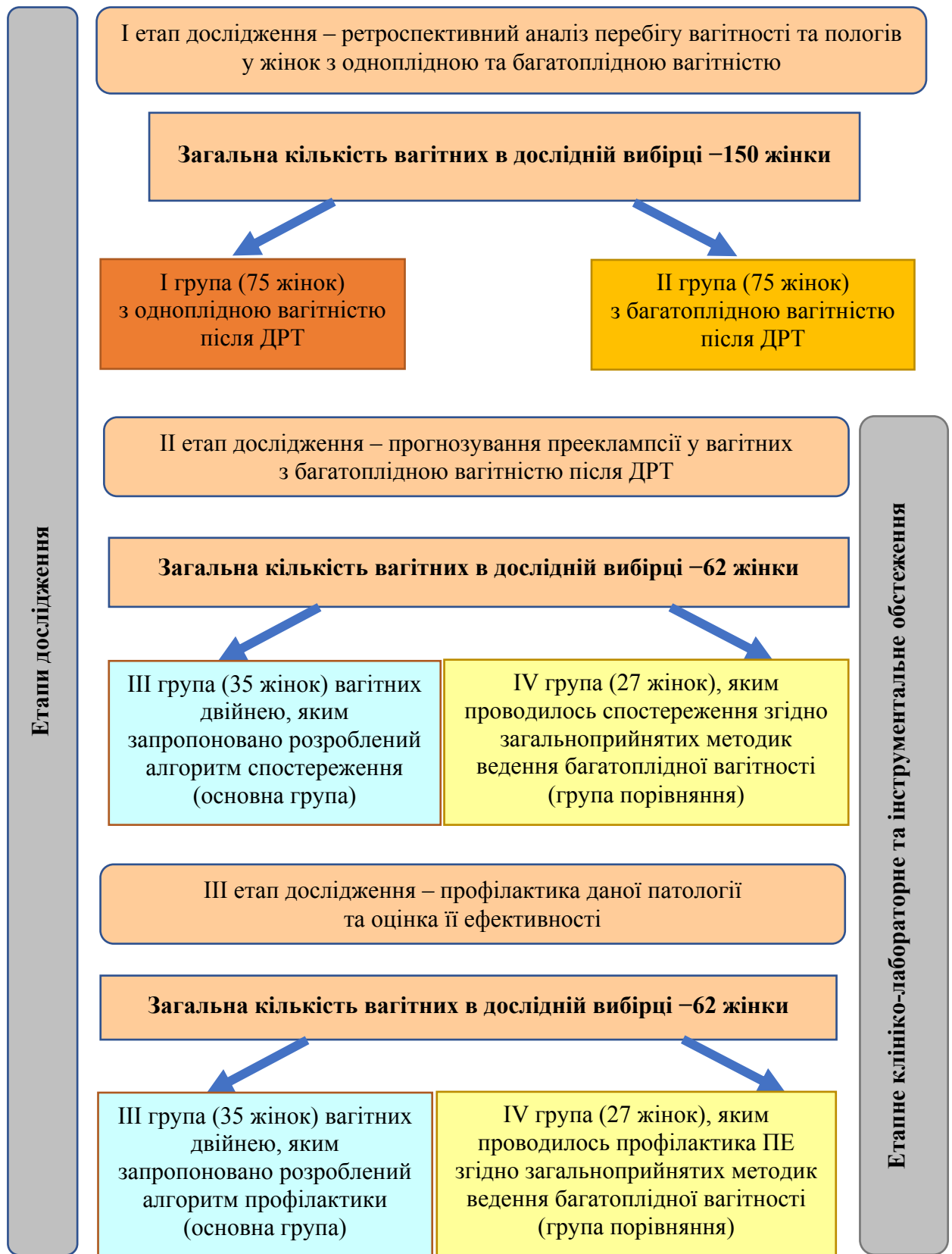


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

При цьому усі жінки крім стандартного обстеження, що передбачене протоколом спостереження категорії вагітних групи високого ризику, пройшли поглиблене обстеження, спираючись на сучасні дослідження, які оцінювали ефективність використання PIGF як методу предикції у жінок з групи високого ризику розвитку прееклампсії та на сформовані на їх основі рекомендації NICE [193, 194], ми сформуваємо алгоритм діагностики, що включав визначення PIGF в терміни 12-14; 20-22; 26-28; 32-34 тижні вагітності в обох досліджуваних групах, з метою визначення їх змін протягом прогресування багатоплідної вагітності та згідно отриманих результатів коригувалася подальша тактика ведення. Крім того, обом групам спостереження в термінах 26-28 тижнів та 32-34 тижні в обов'язковому порядку визначали показники співвідношення для оцінки динаміки показників протягом вагітності. Всі дослідження цих показників проводились в лабораторії МЦ Лелека. Порогові співвідношення sFlt-1/PIGF для прогнозу високого ризику розвитку прееклампсії зображені в додатку А.

#### **2.4 Інструментальні методи дослідження**

Ультразвукове обстеження проводилось згідно наказу МОЗ «Порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» [192].

Доплерометричне дослідження проводилось за практичними настановами ISUOG, з метою визначення стану матково-плацентарного кровообігу, шляхом визначення пульсаційного індексу (PI) в маткових артеріях в першому, другому і третьому триместрах вагітності, а також плодово-плацентарного кровообігу, шляхом визначення показників судинного опору, в першу чергу PI в артерії пуповини і середньомозковій артерії, церебро-плацентарного співвідношення. Ступінь гемодинамічних порушень і вірогідність ацидозу у плода оцінювали за показниками кровообігу у венозній протоці (нульовий або реверсний), перешийку аорти (підвищення резистентності), вені пуповини (наявність пульсації). Для оцінки результатів



доплерометрії та динаміки росту плода використовували on-line калькулятор [www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com).

Ультразвукове дослідження вагітних проводилось на ультразвукових діагностичних апаратах Imagic Agile та SonoAce SoQNM3HH300001K.

Кардіотокографію (КТГ) проводили за допомогою кардіотокографічного багатфункціонального монітора SonicAid Team, згідно загальноприйнятих рекомендацій за Фішером, та Sonicaid FM800 (Huntleigh Healthcare Ltd Encore, UK) з автоматичним аналізом параметрів КТГ і визначенням показника короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (STV), з дотриманням критеріїв Доуз-Редмана.

## **2.5 Макроморфометричне дослідження плацент**

Усім жінкам III та IV груп після розродження проводилось макроморфологічне дослідження плаценти. Після пологів плаценти були зважені, виміряні їх довжина, ширина і товщина за стандартизованою схемою по Милованову [208].

Для вивчення макроморфологічних особливостей плацент були використані органометричні, макроскопічні та загальногістологічні методи дослідження.

## **2.6 Методи статистичної обробки**

Обчислення і статистичну обробку результатів виконано за допомогою стандартного програмного пакету [196]. Результати дослідження представлені як:  $M \pm m$ , критерії Стюдента ( $p < 0,05$ ), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні і критерій Краскелла-Уоллеса. Здійснювали міжгруповий кореляційний аналіз на основі взаємозв'язку між двома ознаками в групі, а також для визначення сили зв'язків між ознаками в підгрупах. Всі статистичні методи дослідження проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій професора О.П. Мінцера [196].

### РОЗДІЛ 3

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ПАЦІЄНТОК З ОДНОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ ТА БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ ПІСЛЯ ДРТ

Застосування допоміжних репродуктивних технологій дозволяє успішно долати безпліддя протягом останніх 40 років. Більше 5 млн немовлят у всьому світі народилися після лікування безпліддя методами ДРТ [10, 197]. Але отримання вагітності з допомогою ДРТ є лише першим етапом, в той час як народження здорової дитини, без сумніву, залежить від перебігу і тактики ведення даної вагітності і пологів. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після ДРТ мають особливий науково-практичний інтерес, особливо на етапах імплантації та плацентації ембріона. Таким чином, незважаючи на поширене впровадження ДРТ, що сприяють зачаттю, ще і досі залишаються актуальними питання щодо підвищення ефективності ДРТ, а також оптимізації акушерської тактики ведення вагітності з ранніх термінів для мінімізації ризиків як для матері так і для дитини. Тільки за останні кілька років частота багатоплідних вагітностей значно збільшилася, і в більшості європейських країн коливається від 0,7 до 1,5%. За даними реєстрів Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) ефективність програм ДРТ сьогодні становить близько 40%. У 2019 році в Україні народилося більше 1,8 млн дітей, з них понад 27 тис. (1,6%) – після програм ДРТ [10-17, 197].

Частота вагітності двійнями в природному циклі невисока і по даним різних дослідників коливається від 11 до 14 на 1000 пологів [10-12]. За останні 10 років кількість пологів двійнятами зросла на 27%, трійнями – на 38%. В даний час ятрогенна багатоплідність складає 30-80% серед багатоплідних вагітностей. Серед вагітностей, що наступили після ДРТ, на пологи двійнею приходить 20-30%, трійнею – 4-6%. Далеко не секрет, що багатоплідна вагітність асоціюється з високою частотою несприятливих перинатальних

результатів [10-15, 198-200]. За даними статистики, лише 11-15% з багатоплідних вагітностей та пологів мають перебіг без ускладнень. Відомо, що сама багатоплідна вагітність визначає високий ризик перинатальної патології. Відзначається досить висока частота загрози абортів з формуванням ретроплацентарних гематом (частота виявлення ретрохоріальних гематом першого триместру при вагітності після ДРТ склала 13,5%) частота самовільних абортів при вагітності після ДРТ становила 18-44,4%, а частота передчасних пологів коливалася від 19,5 до 37,6%, частота виникнення гестаційної гіпертензії після ДРТ визначалися в 5,9% при вагітності одним плодом і в 12,6% випадків при багатоплідній вагітності [201].

За даними АСОГ виявлено, що ДРТ асоціювалися з підвищеним ризиком преєклампсії (OR 2,7) [10-15, 202, 211]. Преєклампсія (ПЕ) до теперішнього часу залишається глобальною проблемою охорони здоров'я світового масштабу, становить серйозну загрозу материнському здоров'ю та життю [1-8]. ПЕ становить 9-26% материнських смертей та значну частку передчасного розродження, зумовлює не лише материнську, але й неонатальну захворюваність [2, 7, 11, 203-207]. За даними статистики, частота розвитку важкої ПЕ при багатоплідній вагітності в 3-4 рази вище, ніж при вагітності одним плодом [2, 11, 13-16, 205-207].

За період 2017-2019 роки в МЦ «Лелека» розроджено 522 жінки після допоміжних репродуктивних технологій, з них 331 жінка спостерігалась в жіночій консультації пологового будинку «Лелека». З цих жінок (522) з одноплідною вагітністю розроджено 445 вагітних та з багатоплідною вагітністю – 77.

Нами був проведений клініко-статистичний аналіз 150 історій вагітності та пологів. Усі вагітні були розділені на дві групи: I група – 75 вагітних жінок з одноплідною вагітністю після ДРТ; II група – 75 вагітних жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ.

Критерієм відбору для порівняльного клініко-статистичного аналізу стали жінки вагітність яких настала внаслідок ДРТ, а саме методом

екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) з використанням п'ятиденних кріо-ембріонів.

Більшість обстежених склали жінки у віці 25-45 років, з тривалістю безпліддя від 3 до 9 років. Як свідчать результати проведених досліджень, середній вік жінок істотно не відрізнявся за групами та виявився статистично незначимим ( $p>0,05$ ) (рис. 3.1).

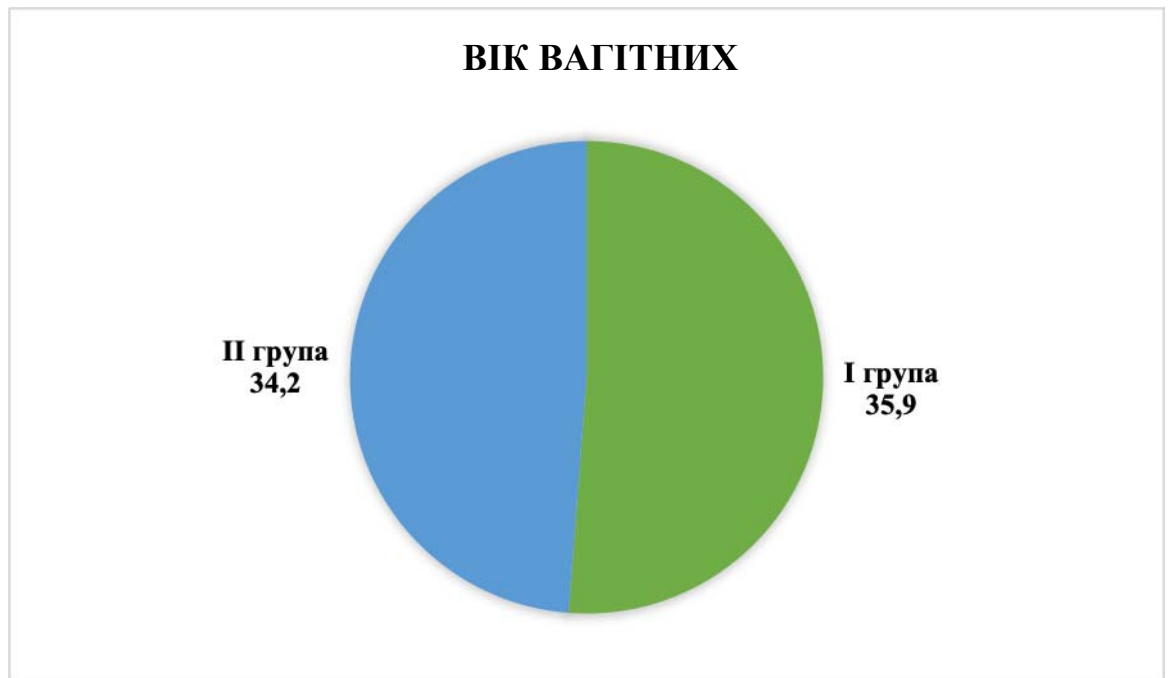


Рис. 3.1. Середній вік обстежених жінок (роки,  $M\pm m$ ).

Так, вік вагітних жінок з одноплідною вагітністю (I група) склав, в середньому,  $34,2\pm 2,1$  років. В II групі середній вік жінок склав  $35,9\pm 2,2$  роки. Всі жінки I та II групи з індукованою вагітністю перебували на обліку в жіночій консультації.

У всіх обстежених жінок первинне безпліддя склало 67,3%, вторинне – 32,7%, середній вік безпліддя становив від 3 до 6 років. Слід зазначити, що у II групі обстежених жінок переважало первинне безпліддя, на відміну від I групи, де переважало вторинне безпліддя.

Причини безпліддя не відрізнялись по групам ( $p<0,05$ ), їх розподіл надано на рис. 3.2.



Рис. 3.2. Причини безпліддя у обстежених жінок (%).

Дані репродуктивного аналізу, представлені на рис. 3.2, свідчать про відсутність достовірного розходження щодо репродуктивного анамнезу, при цьому в обох групах відзначений низький рівень артифіціальних абортів (4,0 проти 2,7%) та мимовільних ранніх абортів (8,0 проти 6,7%) ( $p > 0,05$ ).



Рис. 3.3. Репродуктивний анамнез (%).

Показовим є рівень репродуктивних втрат в анамнезі (II група – відсутні, I група – 2,7%) і передчасних пологів (по 2,7% в II та 4,0% I групі відповідно). Це можна пояснити достовірно більшою частотою первинного безпліддя в II групі порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ).

Щодо структури екстрагенітальної патології у обстежених жінок ми спостерігали достовірну більшу частоту цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології ( $p < 0,05$ ) у вагітних II групи порівняно з пацієнтками I групи. (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Екстрагенітальна патологія у обстежених жінок (абс.ч., %)**

Екстрагенітальна патологія	Групи жінок	
	I група, n=75	II група, n=75
Цукровий діабет	2 (2,7%)	5 (6,7%)*
Ревматизм, вади серця	2 (2,7%)	2 (2,7%)
Гіпертонічна хвороба	2 (2,7%)	5 (6,7%)*
Хронічні захворювання дихальної системи	2 (2,7%)	3 (4%)
Хронічні захворювання сечової системи	6 (8,0%)	7 (9,3%)
Гепатохолецистит	6 (8,0%)	7 (9,3%)
Варикозна хвороба	5 (6,7%)	4 (5,3%)
Анемія	6 (8,0%)	10 (13,7%)*
Міопія	1 (1,3%)	2 (2,7%)
Патологія щитоподібної залози	7 (9,3%)	11 (14,7%)*
Всього	39 (52,0%)	56 (74,7%)

Примітка. Статистична значимість відмінностей відносно I групи \* –  $p < 0,05$ .

Згідно отриманих нами даних частота екстрагенітальної патології у жінок I групи склала 74,7% – 56 жінок, проти 52% – 39 жінок II групи. В цю групу ввійшли жінки з захворюваннями серцево-судинної, дихальної, ендокринної, сечової систем та шлунково-кишкового тракту. За частотою та структурі екстрагенітальної патології в II групі достовірно вище спостерігалася така патологія, як цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, анемія та захворювання щитовидної залози, що на нашу думку підвищує ризик розвитку прееклампсії у вагітних з багатоплідною вагітністю.

Частота супутньої екстрагенітальної патології в досліджуваних групах представлена на рис. 3.4.



Рис. 3.4. Екстрагенітальна патологія (%).

Отже, як показали результати аналізу вивчення преморбідного фону у обстежених жінок нами були виявлені фактори у жінок при багатоплідній вагітності, які можуть слугувати передумовою для розвитку акушерських та перинатальних ускладнень при вагітності.

В таблиці 3.2 показано порівняльний аналіз клінічного перебігу вагітності у обстежених жінок.

Таблиця 3.2

**Перебіг першої половини вагітності (абс.ч., %)**

Ускладнення	Групи жінок	
	I група, n=70	II група, n=67
Блювання вагітних	8 (11,4%)	11 (16,4%)
Загроза переривання	20 (28,6%)	28 (41,8%)**
Гестаційна анемія	16 (22,9%)	32 (47,8%)**
Плацентарна дисфункція	16 (22,9%)	29 (43,3%)**
Загострення соматичної патології	8 (11,4%)	11 (16,4%)

Примітка. Статистична значимість відмінностей відносно I групи \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Основними ускладненнями вагітності раннього терміну при багатоплідній вагітності були: анемія (47,8% проти 22,9%,  $p < 0,01$ ), плацентарна дисфункція (43,3% проти 22,9%,  $p < 0,01$ ), загроза переривання вагітності (41,8% проти 28,6%,  $p < 0,01$ ). Варто зазначити, що у 36% вагітних I групи і у 42,7% вагітних в II групі ( $p < 0,05$ ) відзначено формування ретроплацентарних гематом. У 3 (4%) вагітних I групи вагітність завершилась самовільним абортom в I триместрі та 2 (2,7%) випадками завмерлої вагітності; в II групі – 4 (5,3%) випадки самовільних викиднів та 4 (5,3%) завмерлої вагітності I триместру ( $p < 0,05$ ).



Така ж сама закономірність мала місце після 20 тижнів вагітності (табл. 3.3). Так в I групі мало місце 2 (2,9%) випадки пізнього абортів, на відміну від II групи де випадків було 7(10,5%), ( $p<0,05$ ). Також слід зазначити, що у пацієток II групи в терміні 22-24 тижні було 3 (5%) випадки антенатальної загибелі обох плодів, а також антенатальна загибель одного із плодів в 2 (3,3%) випадках, один випадок в 23 тижні та другий в 28 тижнів.

Таблиця 3.3

**Перебіг другої половини вагітності (абс.ч., %)**

Ускладнення	Групи жінок	
	I група, n=68	II група, n=55
Загроза переривання	16 (23,5%)	31 (56,4%)*
Гестаційна анемія	22 (32,4%)	42 (76,4%)**
Прееклампсія	14 (20,6%)	29 (52,7%)**
Гестаційна гіпертензія	6 (8,8%)	10 (18,2%)*
Гестаційний діабет	10 (14,7%)	13 (23,7%)*
Плацентарна дисфункція	15 (22,1%)	26 (47,3%)*
Багатоводдя	4 (5,9%)	15 (27,3%)
ІЦН	2 (2,9%)	7 (12,7%)*
Загострення соматичної патології	9 (13,2%)	9 (16,4%)
ЗРП	8 (11,8%)	22 (20%)**
Передлежання плаценти	1 (1,5%)	1 (1,8%)

Примітка. Статистична значимість відмінностей відносно I групи: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ , для розрахунку випадків ЗРП в II групі використано, n=110.

Ми спостерігали у вагітних II групи (БВ) порівняно з вагітними I групи: 42 випадки гестаційної анемії (76,4%) проти 22 випадків (32,4%) в I групі ( $p<0,01$ ), загроза переривання – 31 випадок (56,4%) проти 16 випадків (23,5%,  $p<0,05$ ), прееклампсія – 29 випадків (52,7%) проти 14 випадків (20,6%,  $p<0,01$ ), плацентарної дисфункції – 26 випадків (47,3%) проти 15

(22,1%,  $p < 0,05$ ). Число випадків преєклампсії у жінок з багатоплідністю було в 2,6 рази більше, ніж при вагітності одним плодом, і склало 52,7% (29) проти 20,6% (14) у I групі ( $p < 0,01$ ).

При багатоплідній вагітності після ДРТ плацентарна дисфункція клінічно виявлялася ЗРП – у 4 пацієток (15,4%), дисоційованом розвитком плодів – у 5 (19,2%), а в 6 випадках (23,1%) дисоційований розвиток плодів поєднувався із затримкою їх росту. У 11 (42,3%) спостереженнях хронічна плацентарна недостатність носила компенсований характер і була підтверджена результатами морфологічного дослідження.

Як свідчать дані наведені на рис. 3.5, ми спостерігали такі ускладнення у вагітних II групи: передчасний розрив плодових оболонок (30,9% проти 10,3%,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності (16,4% проти 5,9%  $p > 0,05$ ), дистрес плода (29,1% проти 14,7%,  $p < 0,05$ ), передчасне відшарування плаценти (3,6% проти відсутності цього показника в I групі).

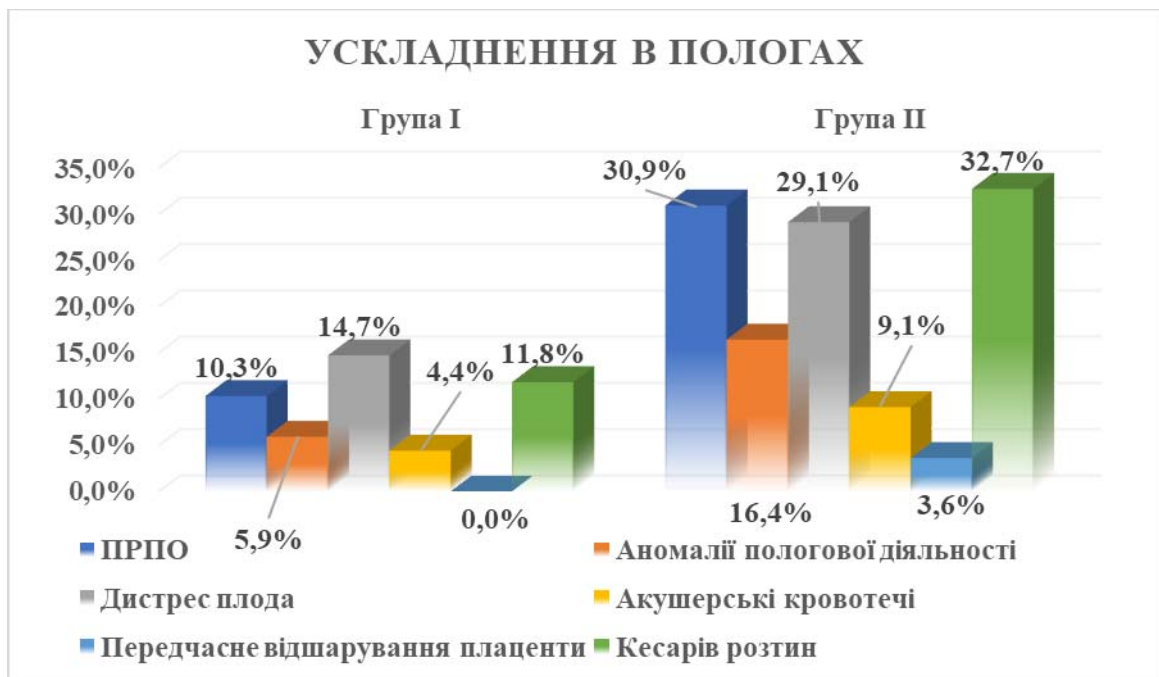


Рис. 3.5. Ускладнення в пологах (%).

Вищенаведені результати призвели до достовірного збільшення частоти абдомінального розродження: 32,7% проти 11,8% при вагітності одним плодом ( $p < 0,01$ ), що наведено на рис. 3.6.



Рис. 3.6. Характер розродження в обстежених жінок (%).

Дані таблиці 3.4 демонструють покази до абдомінального розродження у обстежених вагітних, вони були наступні: прогресування преєклампсії – 27,8%, ЗРП – 11,1% проти 12,5%,  $p < 0,05$ ; дистрес плода – 11,1% проти 37,5%,  $p < 0,01$ .

Таблиця 3.4

#### Структура показів до кесарського розтину (абс.ч, %)

Показання	Групи жінок	
	I група, n = 8	II група, n = 18
ЗРП	1 (12,5%)	2 (11,1%)
Дистрес плода	3 (37,5%)	2 (11,1%)
Преєклампсія	-	5 (27,8%)
Аномалії пологової діяльності	3 (37,5%)	-
Відшарування плаценти	-	3 (16,7%)
Інші	1 (12,5%)	6 (33,3%)

Примітка. Достовірність II групи проти I групи \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Аналіз результатів пологів у групах показав, що у пацієток II групи з багатоплідною вагітністю в 3,7 рази частіше вагітність закінчувалася передчасно в порівнянні з одноплідною (21,8 і 5,9%,  $p < 0,05$ ). За терміном гестації

майже половину випадків склали пологи в терміні до 34 тижнів, тобто превалювали ранні передчасні пологи, з яких пологи в 22-28 тижнів зареєстровано у 3,6% спостережуваних, 28-32 тижнів – у 7,3% і в 32 – 34 тижнів – у 6,4% (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Структура передчасних пологів по групах (%).

При цьому середній термін гестації при одноплідній вагітності склав  $37,6 \pm 1,2$  тижнів, при багатоплідній –  $35,1 \pm 1,3$  тижнів.

На рисунку 3.8 представлені перинатальні наслідки розродження у обстежених вагітних, варто відмітити достовірне збільшення затримки росту плода 27,3% проти 7,4% ( $p < 0,01$ ), асфіксії новонароджених – 35,0% проти 5,9% ( $p < 0,05$ ).

Так, згідно отриманих даних при клініко-статистичному аналізі історій пологів жінок з багатоплідною вагітністю, мали місце два випадки антенатальної загибелі плода (в обох випадках другого плода). В першому випадку основним захворюванням у плода був вроджена вада розвитку ЦНС – аненцефалія, смерть плода настала внутрішньоутробно. Народження другої дитини відбулося на 38 тижні вагітності, народилася жива дівчинка масою 2890 г, ріст 51 см, оцінка за шкалою Апгар 6-7 балів.



Рис. 3.8. Перинатальні наслідки розродження (%).

У другому випадку причиною антенатальної загибелі плода була антенатальна асфіксія плода у жінки з преєклампсією, на тлі тяжкої плацентарної дисфункції, із затримкою розвитку плода. Вагітна була розроджена на 34 тижні вагітності, у зв'язку з появою ознак тяжкої преєклампсії, народився живий передчасно народжений хлопчик масою 2050 г, ростом 48 см, оцінка по шкалі Апгар 5-6 балів.

Двоє дітей загинуло в ранньому неонатальному періоді (новонароджені із двійні). У матері пологи були треті, передчасні в 32-33 тижні вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, помірна преєклампсія, тяжка анемія. Було проведено абдомінальне розродження, народилися дві живі дівчинки масою 1600 та 1840 г, ростом 39 та 41 см, оцінені за шкалою Апгар в 3-3 та 2-2 балів відповідно, прожили 2 год. 5 хв. та 1 год. 17 хв.

### Висновки

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності у пацієток з багатоплідною вагітністю після ДРТ показав, що багатоплодова вагітність є

високим фактором ризику розвитку: гестаційної анемії (76,4%), прееклампсії (52,7%), плацентарної дисфункції (47,3%), ранньої затримки росту плода (20%) та дистресу плода при вагітності та в пологах. Найбільш значимими факторами ризику розвитку прееклампсії при БВ після ДРТ є наявність первинного безпліддя, достовірно більша частота цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології ( $p < 0,05$ ).

Основними ускладненнями в пологах у жінок з багатоплідною вагітністю були передчасний розрив плодових оболонок (30,9% проти 10,3%,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності (16,4% проти 5,9%  $p > 0,05$ ), дистрес плода (29,1% проти 14,7%,  $p < 0,05$ ), передчасне відшарування плаценти (3,6% проти відсутності цього показника), що призводить до високої частоти абдомінального розродження (32,7%) та частоти випадків асфіксії у новонароджених (35,0% проти 5,9%,  $p < 0,05$ ), затримки розвитку плода (27,3% проти 7,4%,  $p < 0,01$ ), що суттєво вплинуло на частоту ранньої неонатальної захворюваності із переваженням у II групі постгіпоксичної енцефалопатії (23,6%); реалізації внутрішньоутробного інфікування (12,7%); геморагічного синдрому (9,1%) і гіпербілірубінемії (12,7%).

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Romanenko TG, Sulimenko OM., Ovcharenko SO. A statistical analysis of obstetric and perinatal complications in singleton and multiple pregnancies once assisted reproductive technologies are used. *Wiad Lek.* 2021;74(4):915-22.

## РОЗДІЛ 4

### МАРКЕРИ АНГІОГЕНЕЗУ ТА ЇХ РОЛЬ В ПРОГНОЗУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

Згідно теорій розвитку патогенетичних механізмів ПЕ виявлено, що ендотеліальна судинна дисфункція є важливою ланкою патогенезу ПЕ, визначено маркери захворювання, які можуть використовуватись для ранньої діагностики, а саме визначення доклінічних проявів захворювання.

Дисфункція ендотелію судин у вагітних з ПЕ виникає внаслідок порушення співвідношення судинних факторів росту ще на етапі васкуло- та ангіогенезу: судинно-ендотеліальний фактор росту ще на етапі васкуло- та ангіогенезу: судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF); фактор росту плаценти (PlGF); антиангіогенні фактори, представлені розчинним рецептором FMS-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), що взаємодіє з факторами росту й інактивує їх, та ендогліном (sEng) [216-218]. Виявлено наростання концентрації сплайс-варіанту sFlt-1 у II триместрі вагітності та зниження концентрації судинних факторів росту PlGF [36, 37, 215-218] у I триместрі вагітності, що є раннім діагностичним критерієм розвитку ПЕ. Все це дозволяє виявити безсимптомну стадію розвитку ПЕ, оскільки співвідношення тирозинкінази та судинних факторів росту (sflt-1/PlGF) значно зростає за 3-5 тижнів до клінічних проявів [7, 209-215].

PlGF близький до судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) і є одним із найважливіших регуляторів формування плаценти та васкуляризації її ворсин. PlGF активно продукується з 8-10-го тижня гестації, максимальне його значення визначається на 28-30-му тижнях вагітності, з наступним незначним зниженням. У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків відзначено порушення продукції PlGF з початку вагітності, що характеризується достовірно більш низькими значеннями даного показника протягом всього періоду гестації, відсутністю крутого підйому кривої, що характеризує його наростання, протягом I-II триместру і

вираженого піку максимальних значень на 28-му тижні. Порушення ангиогенезу супроводжується недостатністю першої та другої хвилі інвазії цитотрофобласта і призводить до формування плацентарної дисфункції, передчасних пологів, розвитку ПЕ [36, 216-224].

Ми орієнтувались на три основні референтні значення, що, в свою чергу, призводило до певного алгоритму дії в діагностиці та лікуванні (табл. 4.1-4.3).

Таблиця 4.1

### Алгоритм менеджменту в обстежених вагітних при нормотензії

Нормотензія або легка артеріальна гіпертензія АТ до 149/99 мм рт. ст.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря ЖК</li> <li>• Контроль АТ</li> <li>• Визначення протеїнурії при кожному відвідуванні</li> </ul>	
PLGF < 12 пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)	Термінова оцінка плода (протягом 24 годин) <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплеру відділом материнсько-плодової медицини</li> <li>• Комп'ютеризована КТГ від 26+0</li> <li>• Якщо нормально повторити в ЖК раз на тиждень, якщо є відхилення діяти відповідно</li> </ul>
PLGF $\geq$ 12 <100 пг/мл Помірно низький	Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплеру протягом 72 годин</li> <li>• щотижневий огляд в ЖК</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>
PLGF $\geq$ 100 пг/мл Нормальний	Спостереження <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLGF кожні 2 тижні, якщо &lt;35+0</li> </ul>



Таблиця 4.2

**Алгоритм менеджменту в обстежених вагітних при помірній гіпертензії**

Помірна гіпертензія	
<p>АТ 150 / 100-159 / 109 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря жіночої консультації</li> <li>• Медикаментозна корекція Метилдофа (Ніфедипін) – перорально для підтримки АТ &lt;150/80 –100 мм рт. ст.</li> </ul> <p>Постійна фармакологічна терапія всім жінкам з рівнем АТ <math>\geq</math>150/95 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль тиску 2-3 рази на добу</li> <li>• Білок-креатенінове (Альбумін-креатенінове) співвідношення (якщо БКС &gt; 30 або АКС &gt; 8 – не повторювати)</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок)</li> </ul>	
<p>PLGF &lt; 12 пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)</p>	<p>Призначити</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру відділом материнсько-плодової медицини</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня</li> <li>• Якщо стабільний, розглянути моніторинг двічі на тиждень</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt;100 пг/мл Помірно низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру протягом 72 годин</li> <li>• щотижневий огляд в ЖК</li> <li>• Якщо БКС &gt; 30 – огляд в ЖК двічі на тиждень</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math>100 пг/мл Нормальний</p>	<p>Спостереження, якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖК щотижня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>

Таблиця 4.3

### Алгоритм менеджменту у обстежених вагітних при тяжкій гіпертензії

Тяжка гіпертензія	
<p>АТ <math>\geq</math> 160/110 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Госпіталізувати до стаціонару. Корекція гіпертензії, для отримання АТ &lt; 150/80 – 100 мм рт. ст.</li> <li>• Вимірювати АТ щонайменше 4 рази на день</li> <li>• Тест на протеїнурію, якщо БКС &lt;30, або АКС &lt;8 перевіряють щодня і один раз БКС &gt;30, або АКС &gt; 8, не повторювати</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</li> </ul>	
<p>PLGF &lt; 12 пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)</p>	<p>Призначити</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру відділом материнсько-плодової медицини</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня</li> <li>• Якщо стабільний тиск і БКС &lt;30, продовжити щоденний моніторинг</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt;100 пг/мл Помірно низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)</p>	<p>Розглянути нагляд в ЖК під контролем АТ за стабільного стану</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру протягом 72 годин</li> <li>• огляд в ЖК двічі на тиждень</li> <li>• Якщо БКС &gt; 30 перевірка щодня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>

## Продовження табл. 4.3

<p>PLGF <math>\geq 100</math> пг/мл</p> <p>Нормальний</p>	<p>Моніторинг під контролем АТ і якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖК двічі на тиждень</li> <li>• PLGF щотижня, якщо <math>&lt; 35+0</math></li> </ul>
---	--

Як зазначалося вище, нормальна динаміка показника PLGF під час вагітності полягає у його поступовому зростанні протягом I та II триместрів з піковими показниками у 29-32 тижні і з подальшим його зниженням, тоді як у жінок з преєклампсією він знижується. У разі вагітності, ускладненої преєклампсією, рівень PLGF значно знижений щодо рівня для відповідного гестаційного віку. Перше найголовніше – таке зниження відзначається вже з I триместру, що дозволяє використовувати рівень PLGF в якості прогностичного маркера I триместра стосовно розвитку ранньої преєклампсії [37, 39, 41].

Їхнім антагоністом є розчинна тирозинкіназа sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase). При фізіологічній вагітності є нормальний баланс між цими показниками – синтезується певна кількість PLGF, який зв'язується з розташованими на поверхні шару ендотеліальних клітин рецепторами Flt-1 і сприяє вазодилатації маткових артерій. Надлишок PLGF «утилізується» роботою sFlt-1. Однак, процес може піти не так, і через певні причини (остаточно не визначені) починається посилений синтез sFlt-1 при звичайній кількості синтезованого PLGF. В організмі виникає дисбаланс, який призводить до посиленого зв'язування фактору росту плаценти тирозинкіназою. Через дефіцит вільного PLGF рецептори Flt-1 не отримують необхідної кількості проангіогенного фактору, що зумовлює вазоконстрикцію, маточні артерії залишаються звуженими, а кровоплин стає прискореним. Саме ця

ситуація запускає каскад подальших патофізіологічних змін, що призводять до серйозних розладів здоров'я у вагітної жінки і проблеми із ростом плода/плодів.

Як було зазначено вище, sFLT-1 – розчинний рецептор судинних факторів росту (в тому числі PlGF), проте за рахунок того, що він вільно циркулює в плазмі крові, може зв'язувати ангіогенні білки, тим самим набуваючи антиангіогенних властивостей [36, 37, 39, 213].

S. Verlohren та співавтори (2022) підтвердили високу діагностичну цінність співвідношення sFlt-1 / PlGF в період від 20 до 34 тижнів вагітності як маркера ПЕ з чутливістю 95% і специфічністю 94% [36, 37]. Так, вони ще в 2014 році провели дослідження типу випадок-контроль, що включило 1149 пацієток, за результатами якого визначено порогові величини співвідношення sFlt-1 / PlGF для високого ризику розвитку преєклампсії – більше 85 на терміні 20-33 + 6 тижнів і більше 110 на терміні понад 34 тижнів гестації [36, 37].

В наступному ці дані підтверджені на підставі проспективного багатоцентрового когортного дослідження (500 спостережень одноплідних вагіностей), проведеного H. Zeisler та співавторами (2016), визначено граничне співвідношення мінімального ризику розвитку преєклампсії sFlt-1 / PlGF, яке склало  $\leq 38$  (табл. 4.4) [227].

Таблиця 4.4

**Порогові співвідношення sFlt-1 / PlGF для прогнозу високого ризику розвитку преєклампсії (за Zeisler H., 2016)**

Рання преєклампсія 20-33 тижнів + 6 днів			Пізня преєклампсія (після 34 тижнів)		
sFlt-1 / PlGF $\geq$ 85	Підтвердження діагнозу ПЕ	99,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 88%	sFlt-1 / PlGF $\geq$ 110	Підтвердження діагнозу ПЕ	95,5% специфічність, наявності ПЕ, чутливість 58,2%

## Продовження табл. 4.4

Рання преєклампсія 20-33 тижнів + 6 днів			Пізня преєклампсія (після 34 тижнів)		
$\geq 38$ sFlt-1/PIGF < 85	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV – вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні	$\geq 38$ sFlt-1/PIGF < 110	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV – вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні
sFlt-1/PIGF $\leq 38$	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV – вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом одного тижня	sFlt-1/PIGF $\leq 38$	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV – вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом одного тижня

Саме тому в нашому дослідженні ми обом групам спостереження в термінах 26-28 тижнів та 32-34 тижні в обов'язковому порядку визначали показники співвідношення sFlt-1 / PLGF для оцінки динаміки показників протягом вагітності. Порогові величини яких зазначені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

**Порогові величини співвідношення sFlt-1/PLGF [36]**

<38	Низька ймовірність розвитку преєклампсії (плацентарної дисфункції)
38-110	Проміжний результат – ймовірність наявності плацентарної дисфункції і ризик розвитку преєклампсії протягом 3-4 тижнів, рекомендовано повторне дослідження через тиждень
>110	Висока ймовірність наявності або розвитку преєклампсії (плацентарної дисфункції) протягом одного тижня
>655	Критичний результат – потрібно розглянути індукцію пологів

Згідно проведеного аналізу двох груп вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після ДРТ нами було отримано результати визначення концентрації циркулюючого проангіогенного фактору PLGF та динаміку змін його протягом прогресування вагітності починаючи з 12 до 34 тижнів вагітності, які наведені в таблиця 4.6.

Таблиця 4.6

**Показники PIGF в групах дослідження (пг/мл)**

Термін вагітності	III група, n=35	IV група, n=27	P <sub>1-2</sub>
12-14 тижнів	109,3 (30,1 – 207,7)	105,3 (35,7 – 198,1)	0,01
20-22 тижні	435,5 (108,3 – 621,1)	368,2 (101,6 – 542,8)	0,32
26-28 тижнів	604,9 (83,4 – 814,5)	568,6 (68,1 – 765,3)	0,04
32-34 тижні	510,2 (58,7 – 723,6)	428,4 (44,1 – 679,8)	0,05

Примітка. P<sub>1-2</sub> – рівень значущості між групами III та IV; статистично достовірно різниця при p<0,05.

В ході аналізу основної та групи порівняння (рис. 4.1) відмічено його наростання до 28 тижнів ( III група 604,9 (83,4 – 814,5) пг/мл проти 568,6 (68,1 – 765,3) пг/мл. В терміні 26-28 тижнів, в основній групі нами було відзначено зниження рівня PIGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок, а в IV групі в 6 (22,2%), однак клінічних проявів преєклампсії, у пацієнток, не було відзначено. В терміні 32-34 тижні було отримано результати PIGF нижче рівня 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи.

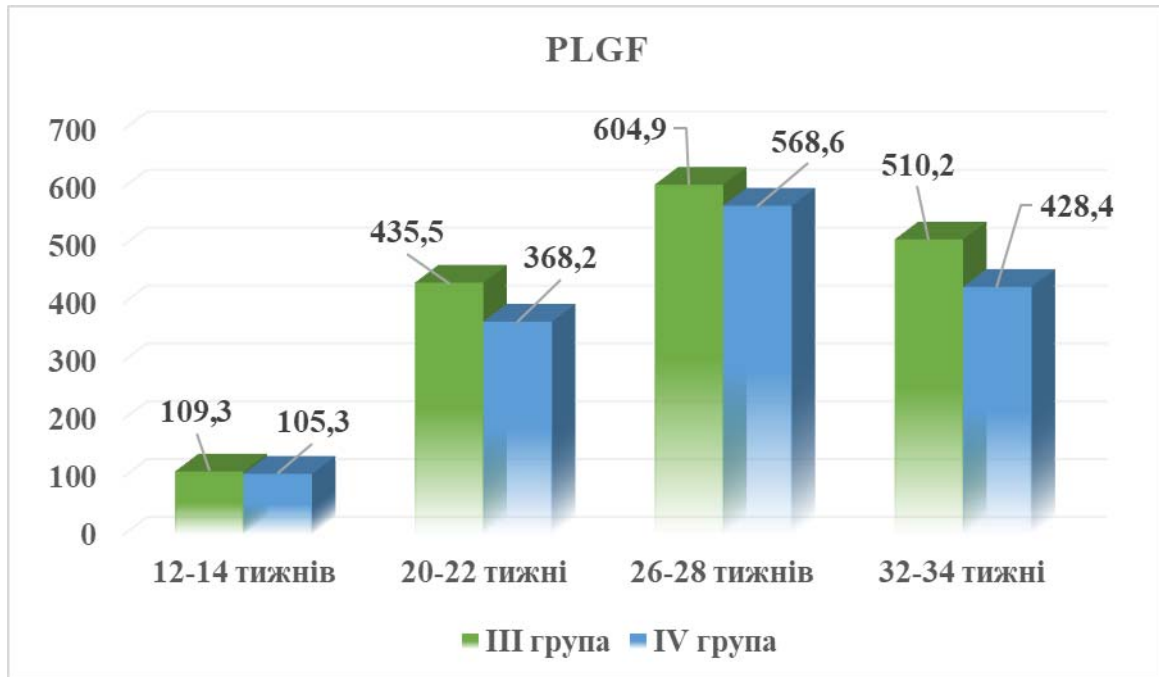


Рис. 4.1. Динаміка змін рівня PIGF в групах дослідження (пг/мл).

Проводячи аналіз визначення співвідношення sFlt-1/PIGF в терміні 26-28 тижнів основної та групи порівняння отримані такі дані: 22,4 (4,8-37,2) проти 28,7 (6,6 – 40,8); в терміні 32-34 тижні 33,1 (22,9 – 66,3) проти 36,8 (23,6 – 130,1), що відображено в таблиці 4.7. В терміні 32-34 тижні було отримано результати співвідношення sFlt-1 / PIGF вище рівня 38 у 5 (14,3%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи.

Таблиця 4.7

#### Співвідношення sFlt-1 / PIGF в групах дослідження

Термін вагітності	III група, n=35	IV група, n=27	P <sub>1-2</sub>
26-28 тижнів	22,4 (4,8 – 37,2)	28,7 (6,6 – 40,8)	0,06
32-34 тижні	33,1 (22,9 – 66,3)	36,8 (23,6 – 130,1)	0,01

Примітка. P<sub>1-2</sub> – рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при p<0,05.

В основній групі нами в 32 та 33 тижні вагітності діагностовано помірну преєклампсію (у 2 вагітних). В першому випадку було отримано результати PIGF – 63,2 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 51,7. В другому випадку було отримано наступні результати PIGF – 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 66,3. В групі порівняння встановлено 4 випадки преєклампсії. Два випадки помірної преєклампсії, що клінічно проявились в 30 тижнів та мали такі дані лабораторних досліджень PIGF – 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 98,6 та 104,5. У однієї пацієнтки в терміні 32 тижні ми отримали дані лабораторних досліджень PIGF – 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF 122,4 на фоні ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу було відмічено прогресування гіпертензії та через 6 днів встановлено діагноз тяжкої преєклампсії з проведенням термінового оперативного розродження. Другий випадок тяжкої преєклампсії, на фоні раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів з мінімальною антигіпертензивною терапією, було діагностовано в 34 тижні вагітності з рівнем PIGF – 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 130,1. В цьому випадку варто зазначити що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PIGF був нижче 100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PIGF – більше 38 (40,8). Проводячи аналіз отриманих результатів нами відмічено, що не у всіх випадках коли було отримано рівень PIGF менше 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PIGF більше 38 в подальшому ми діагностували преєклампсію, однак при подальшому спостереженні у даних пацієнток мали місце ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявились синдромом ЗРП, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами.

В ході аналізу основної та групи порівняння відмічено наростання проангіогенного біомаркеру PIGF до 28 тижнів – III група 604,9 (83,4 – 814,5) проти 568,6 (68,1 – 765,3) пг/мл. В терміні 26-28 тижнів, в основній групі нами було відзначено зниження рівня PIGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%)



жінок, а в IV групі – в 6 (22,2%), однак клінічних проявів преєклампсії, у пацієток, не було відзначено. В терміні 32-34 тижні було отримано результати PIGF нижче рівня 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи.

Проводячи аналіз визначення співвідношення sFlt-1/PIGF в терміні 26-28 тижнів основної та групи порівняння отримані такі данні: 22,4 (4,8 – 37,2) проти 28,7 (6,6 – 40,8); в терміні 32-34 тижні 33,1 (22,9 – 66,3) проти 36,8 (23,6 – 130,1). В терміні 32-34 тижні було отримано результати співвідношення sFlt-1/PIGF вище рівня 38 у 5 (14,3%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи.

### **Висновки**

1. Проводячи аналіз отриманих даних, відносно змін показників маркера ангіогенезу PLGF у двоєнь, ми дійшли висновку, що вони повторюють загальну тенденцію змін протягом прогресування гестації, порівняно з даними отриманими при дослідженні одноплідних вагітностей.

2. Результати співвідношення sFlt-1/PIGF по групах підтвердили отримані клінічні дані – більша частота виникнення ПЕ спостерігалась в IV групі де відслідковувались більш високі показники sFlt-1/PIGF.

3. В ході аналізу груп спостереження відмічено наростання проангіогенного біомаркеру PIGF до 28 тижнів (III група 604,9 (83,4 – 814,5) проти 568,6 (68,1 – 765,3) пг/мл); в терміні 26-28 тижнів, в основній групі нами було відзначено зниження рівня PIGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок; в терміні 32-34 тижні було отримано результати PIGF нижче рівня 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи.

4. Антиангіогенний фактор, sFlt-1 та проангіогенний фактор PIGF, та їх співвідношення є перспективними маркерами у прогнозуванні та ранньої діагностики преєклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ. На основі відслідковування динаміки росту PLGF та співвідношення sFlt-1/PIGF можна

спрогнозувати ранній розвиток прееклампсії навіть без клінічних симптомів, та прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності чи потребу термінового розродження.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek.* 2020;73(3):494-7.
2. Суліменко ОМ, Романенко ТГ. Маркери ангиогенезу та їх роль у прогнозуванні прееклампсії при багатоплідній вагітності. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):9-15. DOI: 10.15574/HW.2022.160.9

## РОЗДІЛ 5

### АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Спираючись на сучасні рекомендації авторитетних профільних організацій та дані багатоцентрових досліджень [228-230, 233-241, 245-249, 251-264], основній групі дослідження був запропонований алгоритм профілактичних заходів, що включав: антиагрегатну терапію – ацетилсаліцилову кислоту 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до її завершення; гормональну терапію – мікронізований прогестерон по 200 мг per vaginam з першого дня вагітності до 16 тижня; комплекс вітамінів та мікроелементів – Елевіт Пронаталь протягом вагітності та в післяпологовому періоді; ведення вагітності в групі порівняння групі – згідно національних протоколів [192].

На базі сучасних досліджень, які оцінювали ефективність використання PLGF як методу предикції у жінок з групи високого ризику розвитку преєклампсії, сформовані на їх основі рекомендації National Institute for Health and Clinical Excellence та результатах власних досліджень, ми сформуваємо удосконалений алгоритм діагностики, що включав визначення PLGF в терміни 12-14; 20-22; 26-28; 32-34 тижні вагітності в обох досліджуваних групах з метою визначення їх змін протягом прогресування багатоплідної вагітності, згідно отриманих результатів коригувалася подальша тактика ведення.

Ми орієнтувались на три основні референтні значення (як при визначенні рівня PLGF, так і при оцінці співвідношення sFlt-1/PLGF), що, в свою чергу, призводило до певного алгоритму дій в діагностиці та лікуванні (Додаток А).

### 5.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних

Ми провели аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу вагітних з дихоріальними діамніотичними двійнями після ДРТ, які склали проспективну групу дослідження. Представлена клінічна характеристика з анамнестичними даними 70 жінок, вагітність яких настала внаслідок ДРТ, а саме методом екстракорпорального запліднення (IVF, ЕКЗ) з використанням п'ятиденних криоембріонів, та в деяких випадках методом ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція єдиного спермія) в класичному варіанті. До III клінічної групи увійшли 35 пацієток з дихоріальною діамніотичною двійнею (основна група, яка в подальшому дослідженні була додатково обстежена згідно запропонованої методики) та IV клінічна група (порівняння) – 35 вагітних, яким проводилось спостереження та профілактики преєклампсії за загальноприйнятою методикою.

Серед обстежених пацієток найбільш представлена вікова група від 25 до 45 років. Так, вік вагітних жінок у III групі склав в середньому  $34,2 \pm 2,1$  років. В IV групі середній вік жінок склав  $35,9 \pm 2,2$  роки (рис. 5.1).

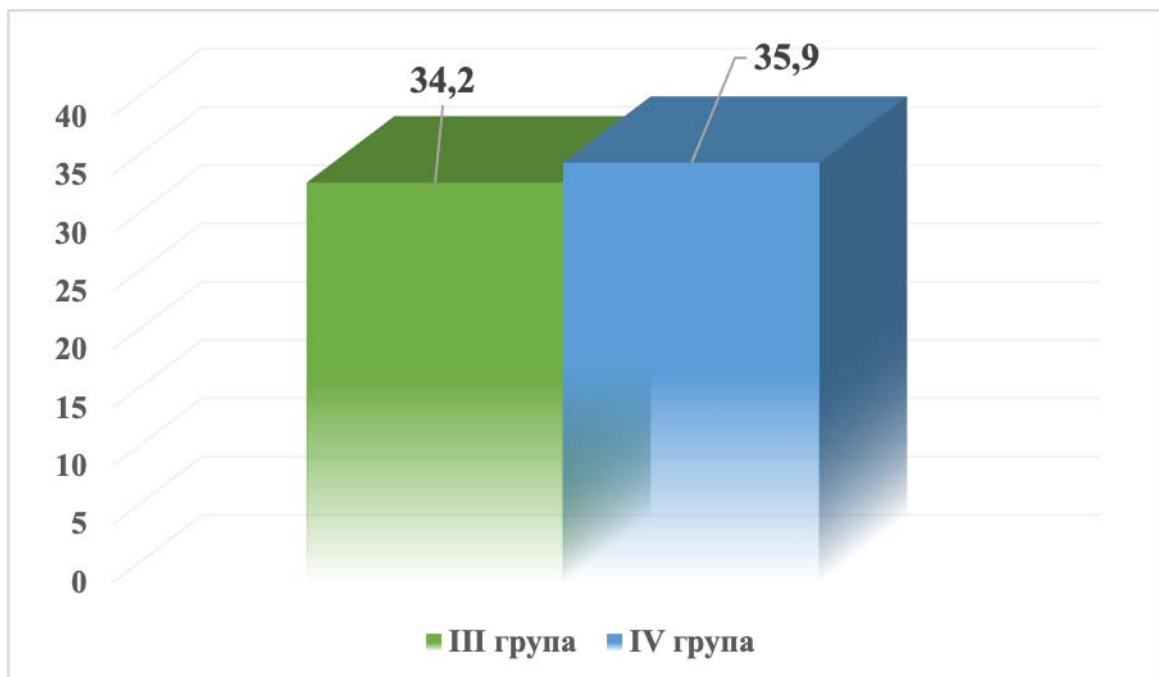


Рис. 5.1. Середній вік обстежених вагітних (M±m).

З шкідливих звичок слід зазначити паління 20 жінок (28,6%) в III групі – 9 (12,9%) жінок, в IV групі – 11 (15,7%), при цьому більше 10 сигарет на добу викурювали 12 жінок (17,1%), менше 10 сигарет – 8 жінок (11,4%).

У досліджених групах жінок, нами проведено розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: вага (кг) / зріст. У 30 пацієток (42,9%) ІМТ був в межах нормальних значень: 18,5-24,9. ІМТ менше 18,5 мали 4 жінок (5,7%); ІМТ більше 24,9 (до 40) мали 36 жінки (51,4%), тобто у більшості пацієток ІМТ перевищував норму.

Тривалість безпліддя у обстежених вагітних склала від 2 до 15 років. У 70 обстежених пацієток уточнено кількість спроб ЕКЗ. Одна спроба ЕКО проведена 43 жінкам (61,4%), кілька спроб було в анамнезі у 27 жінок (38,6%), з них у однієї жінки було 7 спроб, ще у однієї – 10 спроб ЕКЗ.

У всіх обстежених жінок первинне безпліддя склало 67,1% (47 жінок), вторинне – 32,9% (23 жінки), середній вік безпліддя склав від 4 до 7 років.

Причини безпліддя не відрізнялись по групам ( $p < 0,05$ ), розподілились наступним чином (рис. 5.2).

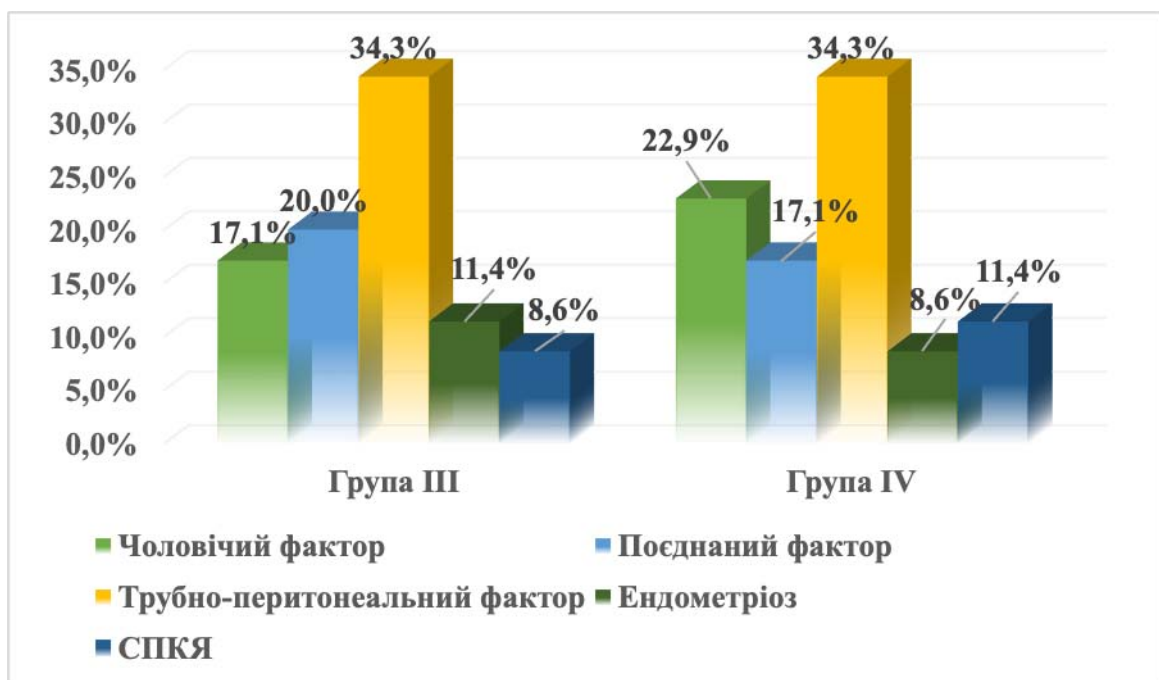


Рис. 5.2. Причини безпліддя у обстежених жінок (%).

Причини безпліддя у обстежених пацієнок III групи: трубно-перитонеальний фактор – 12 (34,3%) жінок, поєднаний фактор – 7 (20%), чоловічий фактор – 6 (17,1%), СПКЯ – 3 (8,6%), ендометріоз – у 4 (11,4%) пацієнок, неясного генезу – 3 (8,6%). Причини безпліддя в обстежених пацієнок IV групи: трубно-перитонеальний фактор – 12 (34,3%) жінок, поєднаний фактор – 6 (17,1%), чоловічий фактор – 8 (22,9%), СПКЯ – 4 (11,4%), ендометріоз – у 3 (8,6%) пацієнок, неясного генезу – 2 (5,7%). Тривалість безпліддя до 5 років відмічена у 16 (45,7%) III групи та у 14 (40%) жінок IV групи, від 5 до 10 років – у 12 (34,3%) – III група і 13 (37,1%) – IV група, більше 10 років – у 7 (20%) жінок III групи та 8 (22,9%) IV група.

Проаналізовано менструальна функція у обстежених жінок (табл. 5.1). Початок менархе в середньому відмічено в 12-14 років у більшості жінок – 22 (62,9%) в III та 29 (82,9%) в IV групах. За характером циклу слід зазначити, що помірні виділення відзначали у 71,5% в III групі і 65,7% в групі порівняння. Тривалість менструального циклу у більшості пацієнок в порівнюваних групах (20 – 57,1% і 27 – 77,2% відповідно) становила 22-34 дні.

Таблиця 5.1

**Особливості менструальної функції у обстежених вагітних (абс.ч.,%)**

Показник		Групи жінок	
		III група, n=35	IV група, n=35
Вік менархе	- до 12 років	4 (11,4%)	3 (8,6%)
	- 12-14 років	22 (62,9%)	29 (82,9%)
	- після 14 років	9 (25,7%)	3 (8,6%)
Встановлення циклу	- відразу	15 (42,9%)	23 (65,7%)
	- протягом року	8 (22,8%)	6 (17,1%)
	- більше року	10 (28,6%)	5 (14,3%)
	- не встановився	2 (5,7%)	1 (2,9%)

Продовження табл. 5.1

Показник		Групи жінок	
		III група, n=35	IV група, n=35
Тривалість циклу	- менше 21 дня	5 (14,3%)	4 (11,4%)
	- 22-34 дня	20 (57,1%)	27 (77,2%)
	- більше 34 днів	10 (28,6%)	4 (11,4%)
Менструальні розлади	- гіпоменорея	4 (11,4%)	7 (20%)
	- гіперменорея	6 (17,1%)	5 (14,3%)
	- дисменорея	12 (34,3%)	10 (28,6%)

Однак, в 28,6% випадків в III групі та лише в 14,3% випадків в IV групі становлення ритму менструальної функції продовжувалось більше року, а у 2 (5,7%) жінок III групи та у 1 (2,9%) жінки цикл не нормалізувався до настання першої вагітності. Середня тривалість менструального циклу знаходилась в межах від 22 до 34 днів, але у 28,6% жінок III групи він перевищував 34 днів проти 11,4% жінок IV групи ( $p < 0,05$ ). Натомість, у 14,3% жінок IV групи менструальний цикл був коротший за 21 дні. Серед форм менструальних розладів, найбільшого поширення в обох групах набула дисменорея, 34,3% III групи проти 28,6% IV групи ( $p < 0,05$ ). Гіперменструальний синдром виявлений по групах (17,1% III група проти 14,3% IV група).

Дані репродуктивного аналізу, представлені на рисунку 5.3, свідчать про відсутність достовірного розходження щодо репродуктивного анамнезу, при цьому в обох групах відзначений низький рівень артифіціальних абортів (4,4% проти 8,7%) та мимовільних ранніх абортів (13% проти 8,7%) ( $p > 0,05$ ).

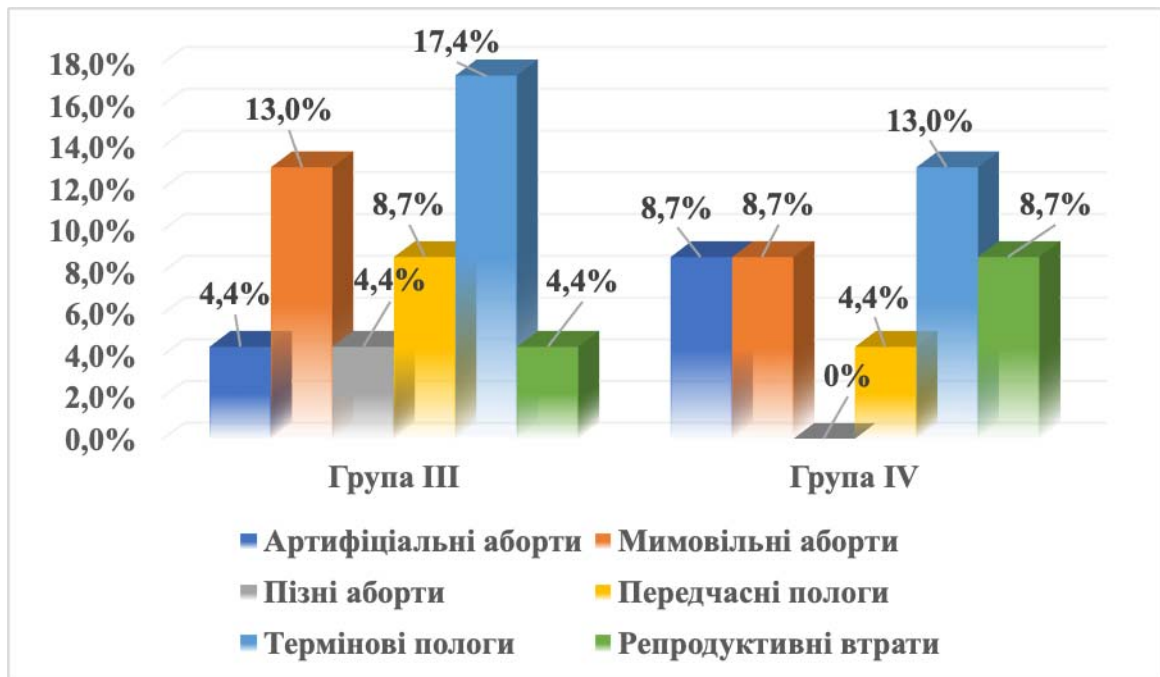


Рис. 5.3. Репродуктивний анамнез у обстежених вагітних (%).

Хронічний сальпінгофорит є переважаючою формою запальних захворювань жіночих статевих органів, що є причиною безпліддя, позаматкових вагітностей, тазового болю, і знижує соціальну активність жінки. Загальне клініко-анамнестичне навантаження, щодо гінекологічної захворюваності, між групами суттєво не відрізнялось (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Структура та частота гінекологічної патології у обстежених вагітних  
(абс.ч., %)**

Патологія	III група, n=35	IV група, n=35
Полікістоз яєчників	6 (17,1%)	4 (11,4%)
Хронічні запальні захворювання	14 (40%)	13 (38,1%)
Хронічний ендометрит	4 (11,4%)	5 (14,3%)
Патологія шийки матки	5 (14,3%)	3 (8,6%)
Кольпіт	12 (34,3%)	10 (28,6%)
Лейоміома матки	6 (17,1%)	7 (20%)
Ендометріоз	11 (31,4%)	13 (38,1%)



У вагітних III групи дещо частіше встановлювався діагноз полікістозу яєчників (17,1% проти 11,4%). Така генітальна патологія, як міома матки (17,1% проти 20%) та ендометріоз у 11 жінок (31,4%) в III групі та 13 жінок (38,1%) IV групи зустрічалися приблизно в однаковому відсотку випадків теж виврогідно не відрізнялася по групам ( $p > 0,05$ ). Хронічні запальні захворювання додатків (сальпінгіти, сальпінгоофоріти) зустрічалися – 40% III групи та 38,1% IV групи, патологія шийки матки (ерозія, дисплазія) – 14,3% в III групі проти 8,6% IV групи ( $p < 0,05$ ).

У вагітних з III групи (34,3%) та вагітних з групи IV (28,6%) були наявні ознаки кольпіту. Хронічний ендометрит діагностовано в III групі в 11,4%, в IV групі – в 14,3% випадків ( $p > 0,05$ ). Частота гінекологічних операцій (гістероскопії, лапароскопії, лапаротомії) в досліджуваних групах також не мала суттєвих відмінностей та мала місце в 85,7% випадків у III групі і 80% у IV групі ( $p > 0,05$ ).

Щодо структури екстрагенітальної патології у обстежених жінок ми не спостерігали достовірну більшу частоту цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології у вагітних III групи порівняно з пацієнтками IV групи (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Екстрагенітальна патологія у обстежених жінок (абс.ч., %)**

Екстрагенітальна патологія	Групи жінок	
	III група, n=35	IV група, n=35
Цукровий діабет	2 (5,7%)	3 (8,6%)
Ревматизм, вади серця	1 (2,9%)	2 (5,7%)
Гіпертонічна хвороба	9 (25,7%)	11 (31,4%)
Хронічні захворювання дихальної системи	2 (5,7%)	3 (8,6%)
Хронічні захворювання сечової системи	6 (17,1%)	7 (20%)
Гепатохолецистит	6 (17,1%)	7 (20%)

Продовження табл. 5.3

Екстрагенітальна патологія	Групи жінок	
	III група, n=35	IV група, n=35
Варикозна хвороба	5 (14,3%)	4 (11,4%)
Анемія	9 (25,7%)	8 (22,9%)
Міопія	1 (2,9%)	2 (5,7%)
Патологія ЩЗ	15 (42,9%)	14 (40%)

Аналіз екстрагенітальної патології показав переважання гіпертензивних розладів 9 жінок III групи (25,7%) проти 11 жінок IV групи (31,4%), патології ЩЗ 15 (42,9%) проти 14 (40%), анемії 9 жінок III групи (22,7%) проти 8 в IV групі (25,9%). Частота супутньої екстрагенітальної патології в досліджуваних групах представлена на рис. 5.4.

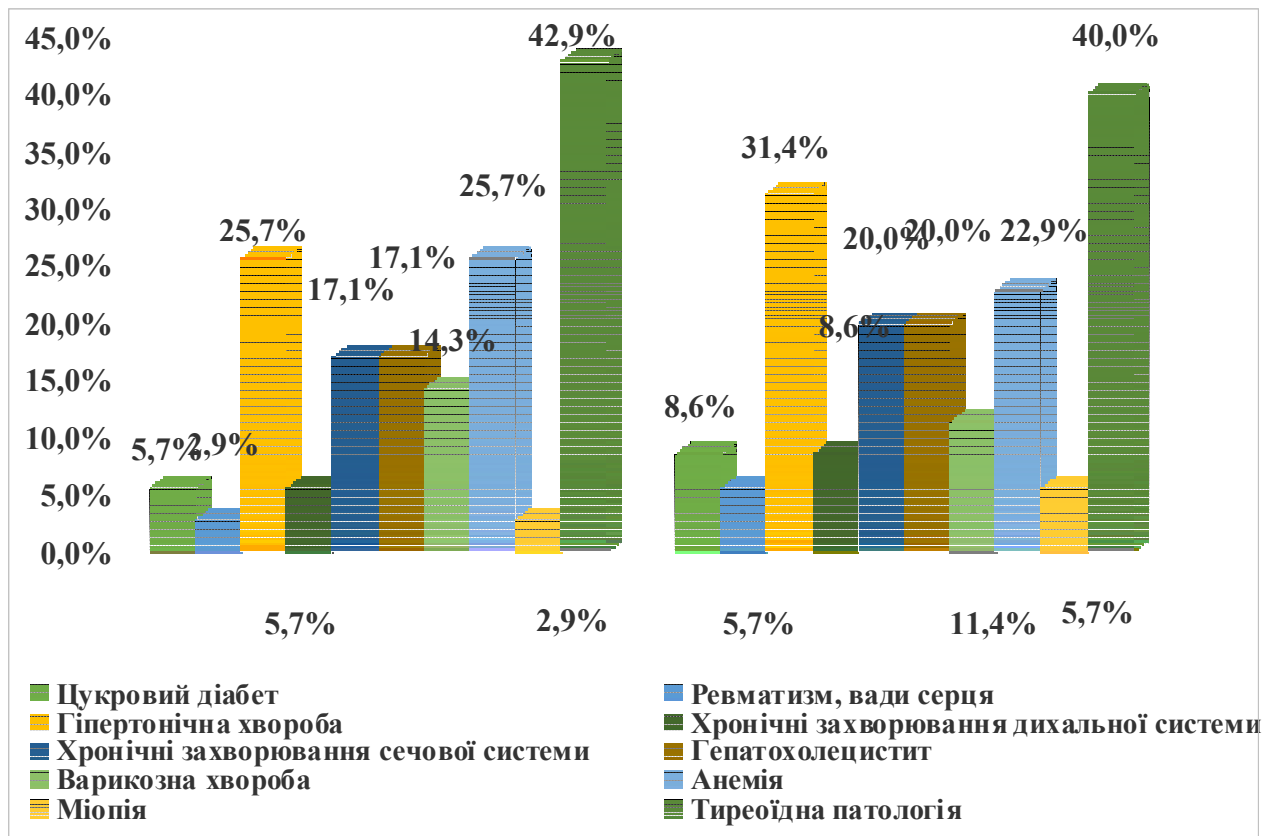


Рис. 5.4. Екстрагенітальна патологія у обстежених вагітних (%)

Таким чином, виявлені фактори при багатоплідній вагітності можуть слугувати передумовою для розвитку акушерських та перинатальних ускладнень при вагітності, які й мали місце в обох групах дослідження. При співставленні отриманих даних після проведеного аналізу преморбідного фону, соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею суттєві розбіжності між III (основною) та IV групою порівняння були відсутні, що дає нам змогу порівнювати їх між собою в подальшому дослідженні.

## 5.2 Акушерські та перинатальні наслідки розродження у обстежених вагітних

У подальшому дослідженні серед вагітних IV групи (порівняння) було виключено із дослідження 8 вагітних по власному бажанню тобто в IV групі в нас залишилось 27 вагітних. Під час ведення вагітностей в групах нами було задокументовано ускладнення першої половини вагітності, які відображені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

### Ускладнення I половини вагітності (абс.ч., %)

Ускладнення вагітності	III група, n=35	IV група, n=35	P <sub>1-2</sub>
Гестаційна анемія	20% (7)	37% (10)	p<0,05
Ретрохоріальна гематома	5,7% (2)	18,5% (5)	p<0,05
Істміко-цервікальна недостатність	8,6% (3)	18,5% (5)	p<0,05
Загроза аборту	8,6% (3)	20,6% (8)	p<0,05

Примітка. P<sub>1-2</sub> – рівень значущості між групами III та IV; статистично достовірно різниця при p<0,05.

Гестаційна анемія в групі дослідження зустрічалась в 1,9 разів рідше 20% (7) проти 37% (10) групи порівняння. Випадки ретрохоріальних гематом

частіше відмічались в групі порівняння – 18,5% (5) проти 5,7% (2) основної групи,  $p < 0,05$ . Частота випадків істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) в III групі склала – 8,6% (3), а в IV групі – 18,5% (5)  $p < 0,05$ , що в 2 рази частіше. Загроза аборту більше ніж в 2 рази достовірно частіше зустрічалась в IV групі – 20,6% (8) порівняно з III групою – 8,6% (3)  $p < 0,05$ .

Аналіз клінічного перебігу другої половини вагітності та завершення вагітності показав, що достовірно кращі результати були в основній групі (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

### Особливості перебігу II половини вагітності (абс.ч., %)

Ускладнення	III група, n=35	IV група, n=35	$P_{1-2}$
Прееклампсія: помірна тяжка	5,7% (2) 5,7% (2) -	14,8% (4) 7,4% (2) 7,4% (2)	$p < 0,05$
Гестаційна гіпертензія	8,6% (3)	18,5% (5)	$p < 0,05$
Гестаційна анемія	17,1% (6)	44,4% (12)	$p < 0,05$
Плацентарна дисфункція	14,3% (5)	33,3% (9)	$p < 0,05$
ЗРП (ступінь): I II III	8,6% (3) 5,7% (2) 2,9% (1) -	25,9% (7) 7,4% (2) 14,8% (4) 3,7% (1)	$p < 0,05$
Дистрес плода: - під час вагітності - під час пологів	11,4% (4) 2,9% (1) 8,6% (3)	25,9% (7) 18,5% (5) 7,4% (2)	$p < 0,05$
Передчасні пологи: - до 34 тижнів гестації - після 34 тижнів гестації	14,3% (5) 5,7% (2) 8,6% (3)	29,6% (8) 18,5% (5) 11,1% (3)	$p < 0,05$
ПВНРП	-	7,4% (2)	-

Примітка.  $P_{1-2}$  – рівень значущості між групами III та IV; статистично достовірно різниця при  $p < 0,05$ .

В основній групі було діагностовано в 32 та 33 тижні вагітності помірну пreeклампсію (2 випадки). В першому випадку було отримано результати PIGF – 63,2 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 51,7. У другому випадку було отримано наступні результати PIGF – 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 66,3. Також в групі дослідження було діагностовано 3 (8,6%) випадки гестаційної гіпертензії.

Проте аналіз проангіогенних та антиангіогенних факторів, в цих випадках, показав рівень PIGF > 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PIGF < 38, а також відсутність клінічних симптомів пreeклампсії в подальшому прогресуванні вагітності. В групі порівняння встановлено 4 випадки пreeклампсії. Два випадки помірної пreeклампсії, що клінічно проявились в 30 тижнів та мали такі дані лабораторних досліджень PIGF – 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 98,6 та 104,5. У однієї пацієнтки в терміні 32 тижні ми отримали дані лабораторних досліджень PIGF – 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF 122,4 на фоні ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу було відмічено прогресування гіпертензії та через 6 днів встановлено діагноз тяжкої пreeклампсії з проведенням термінового оперативного розродження. термінового розродження. Другий випадок тяжкої пreeклампсії, на фоні раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів з мінімальною антигіпертензивною терапією, було діагностовано в 34 тижні вагітності з рівнем PIGF – 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 130,1. В цьому випадку варто зазначити що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PIGF був нижче 100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PIGF – більше 38 (40,8).

При аналізі проангіогенних та антиангіогенних факторів 3 (11,1%) випадків гестаційної гіпертензії, показав рівень PIGF > 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PIGF < 38, а також відсутність клінічних симптомів пreeклампсії в подальшому прогресуванні вагітності.

Гестаційна анемія супроводжувала 17,1% (6) вагітностей в III групі та 44,4% (12) вагітностей IV групи. Плацентарну дисфункцію виявили в 14,3% (5) випадків III групи і в 33,3% (9) IV групи. Затримка росту плода зустрічалась рідше в III групі – 8,6% (3) (I ст. 5,7% (2), II ст. 2,9% (1), III ст. не було діагностовано, а в IV групі фіксовано 25,9% (7) випадків (I ст. 7,4% (2), II ст. – 14,8% (4), III ст. – 3,7% (1).

Варто зазначити, що в обох групах, у всіх випадках ЗРП, визначений показник PIGF з 26 тижнів був менше 100 пг/мл. В групі дослідження 1 (2,9%) випадок ЗРП супроводжувався симптомами помірної прееклампсії, а 2 (5,7%) випадки були без приєднання прееклампсії. В контрольній групі – 4 (14,8%) випадки ЗРП супроводжувався симптомами помірної прееклампсії, а 3 (11,1%) випадки були без приєднання прееклампсії.

Дистрес плода виник у 4 вагітних (11,4%) III групи, дистрес під час вагітності – 1 випадок (2,9%), під час пологів – 3 (8,6%). В групі порівняння дистрес плода зафіксовано у 7 жінок (25,9%), дистрес під час вагітності – 5 (18,5%), під час пологів – 2 (7,4%).

Зафіксовано 5 (14,3%) передчасних пологів (до 34 тижнів гестації – 2 (5,7%); після 34 тижнів гестації – 3 (8,6%)) у групі де застосовувалась запропонована схема профілактики та 8 (29,6%), з них до 34 тижнів гестації – 5 (18,5%); після 34 тижнів гестації – 3 (11,1%) випадків у групі, де застосовувалась загальноприйнята схема. ПВНРП спостерігалось в 7,4% (2) IV групи, а в III групі таких випадків не зафіксовано.

При ДХДА вагітностях загалом вагінальні пологи відбулися в 14 (40%) випадках в III групі та в 7 (25,9%), шляхом кесарева розтину – в III групі у 21 (60%) та у 19 (70,4%) жінок відповідно. Комбіновані пологи відбулись – у 1 (3,7%) жінки IV групи, тоді як в III групі такі були відсутні. Показання до кесарського розтину в досліджуваних групах показані в таблиці 5.6 та рис. 5.5, 5.6.

Таблиця 5.6

**Показання до кесарського розтину в групах дослідження (абс.ч., %)**

Показання		III група, n=35	IV група, n=27
Плановий КР	Неголове передлежання першого плода	11,4% (4)	7,4% (2)
	Неголове передлежання другого плода	8,6% (3)	7,4% (2)
	Неголове передлежання обох плодів	2,9% (1)	-
	Рубець на матці	8,6% (3)	3,7% (1)
	Відмова пацієнтки від вагінальних пологів	17,1% (6)	7,4% (2)
	Дискордантність маси плодів > 40%	-	3,7% (1)
Ургентний КР	Прееклампсія	-	7,4% (2)
	Дистрес плода	2,9% (1)	25,9% (7)
	Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	-	7,4% (2)
	Передлежання плаценти	2,9% (1)	-
	Клінічно вузький таз	2,9% (1)	-
	Слабкість пологової діяльності, що не піддавалась медикаментозній корекції	2,9% (1)	-



Рис. 5.5. Показання до планового КР в досліджуваних групах (%).



Рис. 5.6 Показання до ургентного КР в досліджуваних групах (%).



Плановий КР виконувався частіше в III групі – 17 (80,9%) випадків проти 7 (36,8%) випадків IV групі. В III групі показаннями до планового КР були: неголовне передлежання першого плода 4 (11,4%), неголовне передлежання другого плода 3 (8,6%), неголовне передлежання обох плодів 1 (2,9%), рубець на матці 3 (8,6%), відмова пацієнтки від вагінальних пологів 6 (17,1%). В IV групі показаннями до планового КР були: неголовне передлежання першого плода 2 (7,4%), неголовне передлежання другого плода 2 (7,3%), рубець на матці 1 (3,7%), відмова пацієнтки від вагінальних пологів 2 (7,4%). Дискордантність маси плодів  $> 40\%$  стала показанням до кесарського розтину в 1 (3,7%) випадку в IV групі при відсутності таких випадків в III групі. У випадку ургентного КР показання розділились наступним чином: прееклампсія 2 (7,4%) випадки в IV групі при відсутності в III групі, дистрес плода 1 (2,9%) – III група та 7 (25,9%) випадків в IV групі, клінічно вузький таз – 1 (2,9%), слабкість пологової діяльності – 1 (2,9%), передлежання плаценти – 1 (2,9%) випадки стали показаннями до КР в III групі за відсутності таких в IV групі. Нами зафіксовано 2 (7,4%) випадки передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в групі порівняння при відсутності таких показань в III групі.

В групі із запропонованим алгоритмом профілактики була значно менша частота дистресу плода, як за вагітності, так і в пологах, що стали показанням до ургентного кесарського розтину. Варто зазначити відсутність в III групі таких життєзагрожуючих показань, як тяжка прееклампсія та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти при наявності в IV групі.

Особливості стану новонароджених відображено в таблиці 5.7. Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (2,9%) дітей III групи та в 4 (7,4%) дітей IV групі. Порушення адаптації спостерігалось значно рідше в групі з використанням запропонованої схеми профілактики – 5 (7,1%) випадків, на відміну від групи порівняння – 8 (14,8%) випадків. Переведення

на другий етап лікування потребувалось 3 (4,3%) дітям з III групи та 6 (11,1%) дітям IV групи.

Таблиця 5.7

**Стан новонароджених в досліджуваних групах (абс.ч., %)**

Ускладнення	III група, n=70	IV група, n=54	P <sub>1-2</sub>
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	2,9% (2)	7,4% (4)	p<0,05
Порушення адаптації	7,1% (5)	14,8% (8)	
Переведення дітей на другий етап лікування	4,3% (3)	11,1% (6)	p<0,05.

Примітка. P<sub>1-2</sub> – рівень значущості між групами III та IV; статистично достовірно різниця при p<0,05.

Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (2,9%) дітей III групи та в 4 (7,4%) дітей IV групи. Порушення адаптації спостерігалось значно рідше в групі з використанням запропонованої схеми профілактики – 5 (7,1%) випадків, на відміну від групи порівняння – 8 (14,8%) випадків. Переведення на другий етап лікування потребувалось 3 (4,3%) дітям з III групи та 6 (11,1%) дітям IV групи.

**5.3 Особливості морфологічної структури плацент у обстежених жінок**

Для оцінки морфофункціональних змін у плаценті породіль III групи проведено дослідження 35 пар послідів, з них 24 (68,6%) з фізіологічним перебігом вагітності, у 2 (5,7%) з преєклампсією та 3 (8,6%) з ЗРП.

При оцінці морфофункціональних змін у плаценті породіль IV групи досліджено 27 пар послідів, з них 11 (4,1%) з фізіологічним перебігом вагітності, 4 (14,8%) з преєклампсією, 7 (25,9%) із ЗРП.

Отримані плаценти вивчалися відповідно приналежності першого або другого плода, визначалися розміри та вага кожної з плацент, місце відходження пуповини, її довжина та товщина, середній діаметр плацент.

При аналізі місць прикріплення пуповини у 22 (62,9%) випадків у III групі та в 16 (59,3%) у IV групі виявлені варіанти центрального прикріплення двох пуповин, у 7 (20%) III групи та у 6 (22,2%) IV групи – одночасно центрального та крайового/оболонкового прикріплення й у 6 (17,1%) III групи і у 5 (18,5%) IV групи – периферичного прикріплення двох пуповин.

Материнська поверхня плацент мала горбистий рельєф через часточкову будову неправильної форми. При візуальному огляді плацент відмінностей при фізіологічному перебігу та ускладненому ПЕ виявлено не було.

Під час гістологічного дослідження плацент породіль дихоріальною діамніотичною двійнею в значній кількості випадків відзначено відставання будови ворсинчастого дерева від гестаційного терміну, що відповідає літературним даним для багатоплідної вагітності та свідчить про несприятливі умови формування та функціонування плаценти [265, 266]. Так, дисоційований розвиток ворсинок з нерівномірним визріванням котиледонів зустрічався в III групі в 9 (25,7%) та 12 (44,4%) випадків в групі порівняння, хаотичне розташування гіповаскуляризованих ворсинок – у 10 (28,6%) випадках в групі дослідження та у 13 (48,2%) в IV групі. У той же час патологічна незрілість ворсин та їх функціональна неспроможність частково компенсувалася ангіоматозом дрібних ворсин і збільшенням кількості термінальних ворсин та синцитіальних вузлів у 45,7% (16) випадків групи дослідження та в 33,3% (9) випадках у групі порівняння.

Макроморфометричні параметри плацент у породіль III та IV групи зазначені в таблиці 5.8. Середня вага плацент у III клінічній групі становила: I плацента –  $409,3 \pm 67,4$  г, II плацента –  $401,5 \pm 71,5$  г; середня площа: I плацента –  $274,6 \pm 79,2$  см, II плацента –  $278,1 \pm 32,2$  см. Макрометричні параметри IV групи були наступними: середня вага I плацента –  $398,2 \pm 76,5$  г, II –  $396,3 \pm 77,5$  г; середня площа I плацента –  $261,4 \pm 76,7$  см, II –  $256,2 \pm 69,4$  см.

Таблиця 5.8

**Макроморфометричні параметри плацент у породіль III та IV групи вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (M±m)**

Параметри	III група, n=25		IV група, n=11	
	I плацента	II плацента	I плацента	II плацента
Маса плацент, г	409,3±67,4*	401,5±71,5*	398,2±76,5	396,3±77,5
Об'єм плацент, см <sup>3</sup>	498,5±17,4	465,6±23,1	493,4±19,4	462,1±27,7
Площа плацент, см	274,6±79,2*	278,1±32,2*	261,4±76,7	256,2±69,4
Товщина плаценти, см	2,35±1,7	2,42±0,99	2,19±1,2	2,30±1,4
Середні діаметри плацент	20,6±1,2	19,8±1,5	17,9±1,3	18,8±1,5

Примітка. \* p<0,05 – достовірність відмінностей порівняно з IV групою.

У таблиці 5.9 відображені макроморфометричні параметри послідів у пацієток з діагностованою преєклампсією.

Таблиця 5.9

**Макроморфометричні параметри плацент у породіль III та IV груп вагітних з преєклампсією (M±m)**

Параметри	III група, n=2		IV група, n=4	
	I плацента	II плацента	I плацента	II плацента
Маса плацент, г	399,5±58,4*	392,5±66,4*	394,3±68,3	389,3±72,2
Об'єм плацент, см <sup>3</sup>	475,6±21,2	456,3±19,9	475,2±18,2	471,5±23,4
Площа плацент, см	267,3±67,4*	263,5±27,8*	262,2±45,7	257,4±54,7
Товщина плаценти, см	2,17±1,4	2,23±1,1	2,17±1,3	2,21±1,6
Середні діаметри плацент	19,7±1,4	17,8±1,3	17,2±1,2	17,9±1,3

Примітка: \* p<0,05 – достовірність відмінностей порівняно з IV групою.

Середня вага плацент у III клінічній групі становила: I плацента – 399,5±58,4 г, II плацента – 392,5±66,4 г; середня площа: I плацента –

267,3±67,4 см, II плацента – 263,5±27,8 см. Макрометричні параметри IV групи були наступними – середня вага: I плацента – 394,3±68,3 г, II плацента – 389,3±72,2 г; середня площа: I плацента – 262,2±45,7 см, II плацента – 257,4±54,7 см.

У 3 (8,6%) жінки III групи та 5 (18,5%) жінок IV групи при гістологічному дослідженні децидуальної оболонки виявлялись осередки фібриноїду. Порівняльна характеристика макроморфометричних параметрів плацент при біхоріальній біамніотичній двійні, ускладненою ЗРП одного/обох плодів, представлена в таблиці 5.10. Середня вага плацент у III клінічній групі становила: I плацента – 400,6±67,7 г, II плацента – 391±59,2 г; середня площа: I плацента – 262,7±59,6 см, II плацента – 264,1±34,7 см. Макрометричні параметри IV групи були наступними – середня вага: I плацента – 393,3±55,7 г, II плацента – 388,9±66,3 г; середня площа: I плацента – 259,7±34,2 см, II плацента – 255,6±23,6 см.

Таблиця 5.10

**Макроморфометричні параметри плацент у породіль III та IV групи вагітних із ЗРП (M±m)**

Параметри	III група, n=2		IV група, n=4	
	I плацента	II плацента	I плацента	II плацента
Маса плацент, г	400,6±67,7*	391±59,2*	393,3±55,7	388,9±66,3
Об'єм плацент, см <sup>3</sup>	472,8±26,3	457,5±22,3	474,6±21,9	465,9±30,1
Площа плацент, см	262,7±59,6*	264,1±34,7*	259,7±34,2	255,6±23,6
Товщина плаценти, см	2,18±1,6	2,19±1,6	2,15±1,3	2,17±1,4
Середні діаметри плацент	19,2±1,5	18,6±1,7	17,1±1,4	17,5±1,6

Примітка: \* p<0,05 – достовірність відмінностей порівняно з IV групою.

Під час проведення мікроскопічного патоморфологічного дослідження послідів було встановлено, що у породіль із ЗРП спостерігались виражені

дегенеративно-дистрофічні та запальні зміни у всіх анатомічних структурах посліду. Слід зазначити, що в оболонках поряд з набряком, дисмукоїдозом фіксували запальні зміни. У тканині плаценти характерно поширені фібриноїдні зміни, частково – фібриноїдний некроз, спостерігалися невеликі зони петрифікації (кальцинозу) і локальні невеликі крововиливи, явища ангіонеогенезу, ділянки вакуолізованих ворсин та зони їхньої аваскуляризації.

Серед досліджених вагітних із дихоріальними двійнями після ДРТ не було виявлено жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки. Це може бути зумовлено високою прогестероною насиченістю внаслідок прийому екзогенного прогестерону у I триместрі.

### **Висновки**

1. Маса плацент та їх загальна площа були більшими в групі із запропонованим профілактичним алгоритмом. Серед досліджених вагітних із дихоріальними двійнями після ДРТ не було виявлено жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки. Це може бути зумовлено високою прогестероною насиченістю внаслідок прийому екзогенного прогестерону у I триместрі.

2. Розроблений та впроваджений комплекс діагностично-профілактичних заходів довів свою клінічну ефективність: в III групі дослідження достовірно менша частота виникнення преєклампсії 2 (5,7%) проти 4 (14,8%) в IV групі, передчасних пологів 5 (14,3%) проти 8 (29,6%), гестаційної анемії 6 (17,1%) проти 12 (44,4%), плацентарної дисфункції 5 (14,3%) проти 9 (33,3%), ЗРП 3 (8,6%) проти 7 (25,9%), дистресу плода 4 (11,4%) проти 7 (25,9%),  $p < 0,05$ . Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (2,9%) дітей III групи проти (7,4%) дітей групи порівняння; порушення адаптації – 5 (7,1%) випадків, проти – 8 (14,8%) випадків, а переведення на II етап лікування 3 (4,3%) дітей проти – 6 (11,1%),  $p < 0,05$ .

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях

1. Романенко ТГ, Морозова ОВ, Суліменко ОМ. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності. *Здоров'я жінки*. 2020;4:51-6.

2. Romanenko TG, Staselovych L, Sulimenko OM. Rational therapy of candidous vulvovaginitis in pregnancy. *Reprod Endocrinol*. 2020;53:105-8.

3. Суліменко ОМ. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]*. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:141-51.

4. Суліменко ОМ. Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. *Український журнал «Здоров'я жінки»*. 2022;4(161):49-57. DOI: 10.15574/HW.2022.161.49

## РОЗДІЛ 6

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі публікацій за темою дослідження з'ясовано, що актуальність обраної теми зумовлена зростанням кількості багатоплодових вагітностей внаслідок широкого використання ДРТ, а перебіг індукованої багатоплодової вагітності характеризується більшою частотою перинатальних ускладнень порівняно з мимовільною одноплідною вагітністю, що неодноразово підтверджено рядом авторів [9-15]. Оскільки вказані тенденції навряд будуть змінюватися протягом наступних років, можна очікувати продовження збільшення кількості багатоплідних вагітностей. В цілому наші результати збігаються з літературними даними стосовно більшої частоти виникнення гіпертензивних розладів у жінок з двійнями порівняно з одноплідними вагітностями [10, 12, 21, 22]. Гіпертензивні розлади при вагітності займають провідні позиції серед проблем сучасного акушерства, мають значущий негативний вплив на здоров'я матері та новонародженого і є причиною смертельних ускладнень. Таким чином, преєклампсія спільно з інфекційними ускладненнями і акушерськими кровотечами становить «смертельну тріаду», що є основною причиною материнської смерті [1, 4, 6, 7]. Після встановлення діагнозу тяжка преєклампсія для визначення пріоритетності і планування подальшої тактики ведення необхідна точна оцінка ризику, як для матері, так і для плода, в різні періоди часу. Так, прогнозування виникнення ПЕ при багатоплідній вагітності, до розвитку клінічних проявів, було нашим пріоритетним напрямком, що і дало поштовх до пошуку якісних діагностичних критеріїв, які б дали змогу прогнозувати подальший перебіг вагітності та вчасно реагувати на зміну в стані вагітної та плодів і розробити відповідний план дії з можливим пролонгуванням вагітності чи визначенням оптимального часу та методу розродження.

Особливу увагу було звернено на стан судинного ендотелію, а точніше на біологічно активних речовин, що синтезуються в плаценті і є маркерами її



функції. Так як встановлено, що система плацентарних чинників зростання регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлене зміною продукції і функціонування чинників зростання, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангиогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого – за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [28-32, 96, 100, 210-213]. В ході аналізу основної та контрольної груп спостереження відмічено наростання проангіогенного біомаркера PlGF до 28 тижнів ( III група 604,9 (83,4 – 814,5) проти 568,6 (68,1 – 765,3) пг/мл. В терміні 26-28 тижнів, в основній групі нами було відзначено зниження рівня PlGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок, а в IV групі в 6 (22,2%), однак клінічних проявів прееклампсії у пацієток не було відзначено. В терміні 32-34 тижні було отримано результати PlGF нижче рівня 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи. Проводячи аналіз визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в терміні 26-28 тижнів основної та групи порівняння отримані такі данні: 22,4 (4,8-37,2) проти 28,7 (6,6 – 40,8); в терміні 32-34 тижні 33,1 (22,9 – 66,3) проти 36,8 (23,6 – 130,1). В терміні 32-34 тижні було отримано результати співвідношення sFlt-1/PlGF вище рівня 38 у 5 (14,3%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи. В основній групі була діагностована помірна прееклампсія в терміні в 32 та 33 тижні вагітності (2 випадки). У першому випадку було отримано результати PlGF – 63,2 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF – 51,7. У другому випадку було отримано наступні результати PlGF – 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF – 66,3. В IV групі встановлено 4 випадки прееклампсії. Два випадки помірної прееклампсії, що клінічно проявились в 30 тижнів та мали такі дані лабораторних досліджень PlGF – 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF – 98,6 та 104,5. У однієї пацієтки в терміні 32 тижні ми отримали дані лабораторних досліджень

PIGF – 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF 122,4 на фоні ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу було відмічено прогресування гіпертензії та через 6 днів встановлено діагноз тяжкої пре-еклампсії з проведенням термінового оперативного розродження. термінового розродження. Другий випадок тяжкої пре-еклампсії, на фоні раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів з мінімальною антигіпертензивною терапією, було діагностовано в 34 тижні вагітності з рівнем PIGF – 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 130,1. В цьому випадку варто зазначити, що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PIGF був нижче 100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PIGF – більше 38 (40,8). При аналізі отриманих результатів нами відмічено, що не у всіх випадках коли було отримано рівень PIGF менше 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PIGF більше 38, в подальшому ми діагностували пре-еклампсію, однак при подальшому спостереженні у даних пацієток мали місце ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявилися синдромом затримки росту плода, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами. Виходячи з отриманих даних отриманих даних, відносно змін показників маркера ангиогенезу PLGF у двоєнь, ми дійшли висновку, що він повторює загальну тенденцію змін протягом прогресування гестації, порівняно з даними, отриманими при дослідженні одноплідних вагітностей. Результати співвідношення sFlt-1/PIGF по групах підтвердили отримані клінічні дані – більша частота виникнення ПЕ спостерігалась в IV групі, де прослідковувались більш високі показники sFlt-1/PIGF. На основі спостереження динаміки росту PLGF та співвідношення sFlt-1/PIGF можна спрогнозувати ранній розвиток пре-еклампсії, навіть без клінічних симптомів, та прийняти рішення щодо можливості пролонгування вагітності чи потребу термінового розродження.

Згідно аналізу діагностичної цінності обраних маркерів прогнозу виникнення та розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у групах жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок ДРТ, та оцінки їх

клінічної значимості нами було виявлено, що в групі дослідження відмічалась достовірно менша частота ускладнень, ніж у групі порівняння. В III групі в 32 та 33 тижні діагностована помірна преєклампсія (2 випадки). З результатами PIGF 63,2 та 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF становило 51,7 та 66,3 відповідно. В IV групі встановлено 4 випадки преєклампсії – PIGF 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 98,6 та 104,5 (2 випадки помірної ПЕ), та в 33 та 34 тижні з даними PIGF – 44,1 та 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF 122,4 та 130,1 на фоні ознак гестаційної гіпертензії (2 випадки тяжкої ПЕ). В обох групах результати PLGF та sFlt-1/PIGF та їх динаміка під час вагітності показали свій діагностичний потенціал. Відслідковування динаміки змін цих показників надало можливість спочатку прогнозувати, а зрештою і підтвердити приєднання ПЕ за відсутності чітких клінічних симптомів. Також отримання результатів PLGF та sFlt-1/PIGF у пацієток з гестаційною гіпертензією дозволяло безпечно пролонгувати вагітність або запідозрити, підтвердити та вчасно завершити вагітність. Затримка росту плода в III групі – 8,6% (3) (I ст. 5,7% (2), II ст. 2,9% (1), III ст. не було діагностовано), а в IV групі – 25,9% (7) випадків (I ст. 7,4% (2), II ст. 14,8% (4), III ст. 3,7% (1)).

Частота ЗРП та їх ступінь тяжкості були меншими, ніж в групі порівняння. Отримані дані PLGF у вагітних з ЗРП нами були розцінено як показник плацентарної дисфункції та були цінним інструментом в прогнозуванні ускладнень зі сторони плода. В групі порівняння зафіксовано достовірно більшу частоту виникнення дистресу плода як в пологах, так і під час вагітності, порівняно з основною групою дослідження. У групі, де застосовувалась запропонована схема профілактики, нами була зафіксовані нижча частота передчасних пологів, особливо в терміні до 34 тижнів гестації. Дистрес плода у 4 вагітних (11,4%) III групи, під час вагітності – 1 (2,9%), під час пологів – 3 (8,6%). В IV групі дистрес плода – у 7 жінок (25,9%), під час вагітності – 5 (18,5%), під час пологів – 2 (7,4%). Зафіксовано 5 (14,3%)

передчасних пологів (до 34 тижнів гестації – 2 (5,7%); після 34 тижнів гестації – 3 (8,6%) у III групі та 8 (29,6%), з них до 34 тижнів гестації – 5 (18,5%); після 34 тижнів гестації – 3 (11,1%) випадків у IV групі. ПВНРП спостерігалось в 7,4% (2) IV групи, а в III групі таких випадків не зафіксовано. Частота вагінальних пологів була вище в основній групі дослідження, ніж в групі порівняння. В групі дослідження розродження оперативним шляхом частіше виконувалось планово, основним показанням було бажання жінки та неголовне передлежання першого плода, тоді як в групі порівняння переважав ургентний кесарів розтин. В IV групі основними показаннями до ургентного КР були життєзагрожуючі стани: прееклампсія 2 (7,4%), дистрес плода 7 (25,9%), ПВНРП 2 (7,4%), на відміну від III групи, де показаннями КР були дистрес плода 1 (2,9%) та відсутні прееклампсія та ПВНРП. Вагінальні пологи – 14 (40%) випадків в III групі та в 7 (25,9%) IV групи, кесарів розтин – в III групі у 21 (60%) та у 19 (70,4%) жінок IV групи. Комбіновані пологи відбулись у 1 (3,7%) жінки IV групи, в III групі – відсутні. В групі із запропонованим алгоритмом профілактики відмічено достовірно меншу кількість новонароджених з порушенням адаптації, гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку, в порівнянні з IV групою.

В групі порівняння значно більша кількість новонароджених потребувала переведення на другий етап лікування. Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (5,7%) дітей III групи та в 4 (14,8%) дітей IV групи. Порушення адаптації в III групі – 5 (14,3%) випадків, в IV групі – 8 (29,6%) випадків. Переведення на другий етап лікування відбулось у 3 (8,6%) дітей з III групи та 6 (22,2%) дітей IV групи. Маса плацент та їх загальна площа були більшими в групі із запропонованим профілактичним алгоритмом, в порівнянні з групою контролю. Серед обстежених вагітних із дихоріальними двійнями після ДРТ не було визначено жодного випадку повного передлежання плаценти або вросання її у стінку матки, що може бути зумовлено високою прогестероновою насиченістю внаслідок прийому екзогенного

прогестерону у I триместрі. Серед обстежених плацент виявлена значна кількість нецентрального відходження пуповини від плаценти, яке не було діагностовано до пологів. Можна припустити, що висока частота крайових та оболонкових фіксації пуповини у двієнь може призвести до ускладнень у разі вагінальних пологів.

Крім вчасного прогнозування ПЕ, наша робота була зосереджена і на оптимальній профілактиці ПЕ. Саме тому особливий інтерес був зосереджений на виявленні нових терапевтичних засобів, які зможуть впливати на патофізіологію захворювання і направлені на профілактику та розширенні можливостей лікування ПЕ. Розроблений нами комплекс профілактичних заходів гестаційних ускладнень, який включав антиагрегантну терапію: ацетилсаліцилову кислоту 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до її завершення; гормональну терапію: мікронізований прогестерон по 200 мг per vaginum з першого дня вагітності до 16 тижня; комплекс вітамінів та мікроелементів протягом вагітності та в післяпологовому періоді показав свою ефективність, що відображено в отриманих нами даних. В основній групі дослідження зафіксована достовірно менша частота виникнення прееклампсії – 2 (5,7%) проти 4 (14,8%) в IV групі, гестаційної анемії – 6 (17,1%) проти 12 (44,4%), плацентарної дисфункції – 5 (14,3%) проти 9 (33,3%), ЗРП – 3 (8,6%) проти 7 (25,9%), дистресу плода – 4 (11,4%) проти 7 (25,9%) і, особливо, дистресу плода під час вагітності – 1 (2,9%) випадок в III групі проти 5 (18,5%) в IV групі. Передчасні пологи частіше відбувались в групі із загальноприйнятими національними протоколами – 8 (29,6%) проти 5 (14,3%) в III групі.

Розроблений та впроваджений комплекс діагностично-профілактичних заходів довів свою клінічну ефективність: в III групі дослідження достовірно менша частота виникнення прееклампсії – 2 (5,7%) проти 4 (14,8%) в IV групі, передчасних пологів – 5 (14,3%) проти 8 (29,6%), гестаційної анемії – 6 (17,1%) проти 12 (44,4%), плацентарної дисфункції – 5 (14,3%)

проти 9 (33,3%), ЗРП – 3 (8,6%) проти 7 (25,9%), дистресу плода – 4 (11,4%) проти 7 (25,9%),  $p < 0,05$ . Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (2,9%) дітей III групи проти (7,4%) дітей групи порівняння; порушення адаптації – 5 (7,1%) випадків проти – 8 (14,8%), а переведення на другий етап лікування – 3 (4,3%) дітей проти 6 (11,1%) відповідно,  $p < 0,05$ .

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства, яке полягає у зниженні частоти та тяжкості прееклампсії, перинатальних та акушерських ускладнень у жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностично-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що частота допоміжних репродуктивних технологій постійно зростає, при цьому рівень акушерської та перинатальної патології залишається достатньо високим при багатоплідній вагітності, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних і лікувально-профілактичних заходів, а також про необхідність їх удосконалення.

2. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності у пацієнток з багатоплідною вагітністю після ДРТ показав, що багатоплодова вагітність є високим фактором ризику розвитку гестаційної анемії (76,4%), прееклампсії (52,7%), плацентарної дисфункції (47,3%), ранньої затримки росту плода (20%) та дистресу плода при вагітності та в пологах. Найбільш значимими факторами ризику розвитку прееклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ були наявність первинного безпліддя, достовірно більша частота цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, анемії, тиреоїдної патології ( $p < 0,05$ ).

3. Основними ускладненнями в пологах у жінок з багатоплідною вагітністю були: передчасний розрив плодових оболонок (30,9 проти 10,3%,  $p < 0,05$ ), аномалії пологової діяльності (16,4 проти 5,9%,  $p > 0,05$ ), дистрес плода (29,1 проти 14,7%,  $p < 0,05$ ), передчасне відшарування плаценти (3,6% проти відсутності цього показника), що призводило до високої частоти абдомінального розродження (32,7%) та частоти випадків асфіксії у новонароджених (35,0 проти 5,9%,  $p < 0,05$ ), затримки розвитку плода (27,3 проти 7,4%,

$p < 0,01$ ), що суттєво вплинуло на частоту ранньої неонатальної захворюваності із переваженням у II групі постгіпоксичної енцефалопатії (23,6%), реалізації внутрішньоутробного інфікування (12,7%), геморагічного синдрому (9,1%) і гіпербілірубінемії (12,7%).

4. В ході аналізу груп спостереження відмічено наростання проангіогенного біомаркери PIGF до 28 тижнів (III група 604,9 (83,4 – 814,5) пг/мл проти 568,6 (68,1 – 765,3) пг/мл); в терміні 26-28 тижнів в основній групі нами було відзначено зниження рівня PIGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок; в терміні 32-34 тижні було отримано результати PIGF нижче рівня 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи; в терміні 32-34 тижні було отримано результати співвідношення sFlt-1/PIGF вище рівня 38 у 5 (14,3%) жінок III групи проти 7 (25,9%) жінок IV групи,  $p < 0,01$ .

5. Маса плацент та їх загальна площа були більшими в групі із запропонованим профілактичним алгоритмом. Серед досліджених вагітних із дихоріальними двійнями після ДРТ не було виявлено жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки, що може бути зумовлено високою прогестероновою насиченістю внаслідок прийому екзогенного прогестерону у I триместрі.

6. Аналіз діагностичної цінності обраних маркерів прогнозу виникнення та розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у групах жінок з багатоплідною вагітністю, що настала внаслідок ДРТ, та оцінка їх клінічної значимості виявила, що в III групі відмічалась достовірно менша частота ускладнень: в 32 та 33 тижні вагітності 2 випадки помірної прееклампсії (PIGF – 63,2 та 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 51,7 та 66,3), тоді як в IV групі – 4 випадки: PIGF – 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 98,6 та 104,5 (помірна 2 випадки) і в 33 та 34 тижні (PIGF – 44,1 та 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PIGF – 122,4 та 130,1), тяжка прееклампсія (2 випадки) на фоні ознак гестаційної гіпертензії. В обох групах результати PIGF та sFlt-1/PIGF та їх динаміка під час вагітності показали свій діагностичний потенціал.



7. Не у всіх випадках, коли було отримано рівень PIGF менше 100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PIGF більше 38, в подальшому ми діагностували преєклампсію, однак при подальшому спостереженні у даних пацієнток мали місце ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявились плацентарною дисфункцією, синдромом затримки росту плода, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами.

8. Розроблений та впроваджений комплекс діагностично-профілактичних заходів довів свою клінічну ефективність: в III групі дослідження достовірно менша частота виникнення преєклампсії – 2 (5,7%) проти 4 (14,8%) в IV групі, передчасних пологів – 5 (14,3%) проти 8 (29,6%), гестаційної анемії – 6 (17,1%) проти 12 (44,4%), плацентарної дисфункції – 5 (14,3%) проти 9 (33,3%), ЗРП – 3 (8,6%) проти 7 (25,9%), дистресу плода – 4 (11,4%) проти 7 (25,9%),  $p < 0,05$ . Гіпоксично-ішемічне ураження виявилось у 2 (2,9%) дітей III групи проти (7,4%) дітей групи порівняння; порушення адаптації – 5 (7,1%) випадків проти – 8 (14,8%), а переведення на другий етап лікування – 3 (4,3%) дітей проти 6 (11,1%) відповідно,  $p < 0,05$ .

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування та ранньої діагностики преєклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ рекомендовано визначати антиангіогенний фактор, sFlt-1 та проангіогенний фактор PlGF в терміни 12-14, 20-22, 26-28, 32-34 тижні вагітності, а співвідношення sFlt-1/PlGF – в терміни 26-28, 32-34 тижні гестації.

2. На основі відслідковування показників та динаміки росту співвідношення sFlt-1/PlGF можна спрогнозувати ранній розвиток преєклампсії навіть без клінічних симптомів:

- <38 низька ймовірність розвитку преєклампсії (плацентарної дисфункції);
- >110 – висока ймовірність наявності або розвитку преєклампсії (плацентарної дисфункції) протягом найближчих 7 днів;
- >655 – критичний результат, індукція пологів;
- 38-110 проміжний результат, ймовірність наявності плацентарної дисфункції і ризик розвитку преєклампсії протягом 3-4 тижнів, рекомендовано повторне обстеження через тиждень).

Дані показники допомагають прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності чи потребу термінового розродження.

3. Використання Triage PlGF та sFlt-1/PlGF має широко впроваджуватись в практику акушерів-гінекологів в якості прогностичного маркера для вчасного розпізнавання преєклампсії з метою зменшення перинатальних ускладнень, як з боку матері, так і плода.

4. З метою профілактики преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних: антиагрегатна терапія (ацетилсаліцилова кислота 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до її завершення); гормональна терапія (мікронізований прогестерон по 200 мг per vaginam

з першого дня вагітності до 16 тижня); комплекс вітамінів та мікроелементів (з вмістом фолієвої кислоти 800 мкг, вітаміну D3 500МО) протягом вагітності та в післяпологовому періоді.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011. 38 с.
2. World Health Organization. WHO recommendations on drug treatment for non-severe hypertension in pregnancy. 2020. 63 с.
3. World Health Organization. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. 2021. 82 с.
4. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, Souza J. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG*. 2014;121:14-24.
5. Scott H, Danel I. Accountability for improving maternal and newborn health. *Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;36:45-56.
6. Abstracts of the XXII FIGO World Congress of Gynecology & Obstetrics. *Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143(3):943-91.
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
8. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019 Sep 9;366:5119.
9. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після допоміжних репродуктивних технологій. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики практики [Електронне науково-практичне видання]*. 2021;4:12-6.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology. Committee Opinion. 2016. 671 с.

11. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa M, Souza JP, Mazhar SB, et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *Obstet Gynecol.* 2016 Apr;127(4):631-41.
12. Jing Z, Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jan;33(2):322-33.
13. Ling-Ling L, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Chin Med.* 2019 Oct;132(20):2408-16.
14. Піняєв ВІ, Рябенко ОП, Юрчук ТО, Петрушко МП. Монозиготні багатоплідні вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Перинатологія і педіатрія». 2020;2(82):86-91.
15. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies—a happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014 Aug;19(4):222-7.
16. Xiaoyu L, Wang Y, Wu F, Li R, Chen L, Qian W, Qiao J. Pregnancy Outcomes of Single/Double Blastocysts and Cleavage Embryo Transfers: a Retrospective Cohort Study of 24,422 Frozen-Thawed Cycles. *Reprod Sci.* 2020 Dec;27(12):2271-8.
17. Freedman AA, Hogue CJ, Marsit CJ, Rajakumar A, Smith AK, Grantz KL et al. Associations Between Features of Placental Morphology and Birth Weight in Dichorionic Twins. *Am J Epidemiol.* 2019 March;188(3):518-26.
18. Grandi C, Veiga A, Mazzitelli N, Cavalli RC, Viviane C, Cardoso V. Placental growth measures in relation to birth weight in a Latin American population. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016;38(8):373–380. DOI: 10.1055/s-0036-1586721
19. Jha P, Morgan TA, Kennedy A. US evaluation of twin pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *Radiographics.* 2019;39:2146-66.

20. Santana EFM, Corrêa VM, Bottura I, Filho JPP (December 31st 2018). Time and Mode of Delivery in Twin Pregnancies, Multiple Pregnancy – New Challenges, Julio Elito Jr, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.80092. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/63089>
21. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, Wennerholm UB, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015 Jul;30(7):1724-31.
22. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017 Mar;124(4):561-72.
23. Benkő Z, Wright A, Rehal A, Cimpoa B, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Prediction of preeclampsia in twin pregnancy by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: data from EVENTS trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Feb;57(2):257-65.
24. Amir A, Giltvedt K, Sherman C, Kingdom J, Zaltz A, Barrett J, Melamed N, et al. The role of placental malperfusion in the pathogenesis of preeclampsia in dichorionic twin and singleton pregnancies. *Placenta.* 2018 Oct;70:41-9.
25. Christopher IW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Opari S. Preeclampsia – pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *Am J Coll Cardiol.* 2020 Oct 6;76(14):1690-702.
26. Akanksha A, Wenger NK. Hypertension during pregnancy. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Aug;22(9):64.
27. Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis.* 2020;23(2):105-17.
28. Cuffe JSM, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins AV. Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta.* 2017 Jun;54:104-10.

29. Alfaidy N, Brouillet S, Rajaraman G, Kalionis B, Hoffman P, Barjat T. The Emerging Role of the Prokineticins and Homeobox Genes in the Vasculization of the Placenta: Physiological and Pathological Aspects. *Physiology*. 2020;11:591850.
30. Stanca MC, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-67.
31. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Front Microbiol*. 2019 Aug;10:1924.
32. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Foetal Origins of mental health: The developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2017 Apr;174(4):319-28.
33. Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink. Pregnancy and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020 Nov;17(11):718-31. DOI: 10.1038/s41569-020-0390-z. Epub 2020 Jun 9.
34. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Ind J Anaesthesia*. 2018 Sep;62(9):651. DOI: 10.4103/ija.IJA\_458\_18
35. Kumar KV, Kavitha S, Sreekanth KS. Regulatory proteins in placental angiogenesis. *Biomed*. 2021;41(4):694-700.
36. Verlohren S., Dröge LA. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1048-58. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.046. Epub 2020 Sep 28.
37. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, Holger S, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia.

Pregn Hypert. 2022 Mar;27:42-50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003. Epub 2021 Dec 8.

38. Belinda J, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin Nephrol.* 2017 Jul;37(4):386-97.

39. Langeza S, Tahitu SM, Danser AH, van den Meiracker AH, Visser W. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregn Hypert.* 2018 Oct;14:222-7.

40. Kosinska-Kaczynska K, Zgliczynska M, Kozlowski S, Wicherek L. Maternal Serum Placental Growth Factor, Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, and Soluble Endoglin in Twin Gestations and the Risk of Preeclampsia – A Systematic Review. *Clin Med.* 2020 Jan 9;9(1):183.

41. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, Klein E, et al. Implementation of the sFlt-1/PLGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015. Mar; 45(3):241-6.

42. Kenny LC, Black MA, Poston L. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension.* 2014;64(3):644-52.

43. Cox AG, Marshall SA, Palmer KR, Wallace EM. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia. *Exp Opin Pharmac.* 2019;20(6):701-12.

44. Eunjung J, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, Gotsch F, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S844-66. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356

45. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Pre-eclampsia: A Pragmatic Guide for First-Trimester Screening and Prevention, 2019.



46. Fishel BM, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1237-S1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.037
47. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP. Preeclampsia, Eclampsia, and Adverse Maternal and Perinatal Outcomes: A Secondary Analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2014 Mar;121(1):14-24.
48. Laurence ES, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):415e1-e5.
49. Голяновський О, Зукін В, Шемякіна Н, Рубінштейн А. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;9-10:79–87.
50. Іщак ОМ. Порівняльні аспекти перинатальних наслідків після допоміжних репродуктивних технологій. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики практики [Електронне науково-практичне видання].* 2021;4:12–6.
51. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:285-301.
52. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetis CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019 Jan;126(2):209-18.
53. Banica AM, Popescu SD, Vladareanu S. Obstetric and Perinatal Complications Associated with Assisted Reproductive Techniques-Review. *Maedica.* 2021;16(3):493.

54. Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. Diagnosis and management of vasa previa. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #37. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:615-9.
55. Sheng Y, Mu S, Tang Y, Liu H, Li R, Yu M, Gu W, Peng T, et al. Maternal and neonatal outcomes of assisted reproductive technology versus unassisted pregnancy: A propensity score-matched analysis. [Internet] 2022 June. Available from: DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1690952/v1>
56. Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіпертензивні розлади під час вагітності"». Доступно: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33377>
57. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):e44-52.
58. Gasse C, Boutin A, Demers S, Chaillet N, Bujold E. Body mass index and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: the great obstetrical syndromes (GOS) study. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Apr;32(7):1063-8.
59. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
60. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015;126:25-7.
61. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, et al. Multicenters creening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:756-60.
62. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.

63. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:1011.
64. Phyllis A, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. Post TW, UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [Internet] 2021 Sep. Available from: DOI: <https://www.drvoidakis.com/wp-content/uploads/2022/10/Preeclampsia-Clinical-features-and-diagnosis-UpToDate.pdf>
65. Roberts JM, Redman CWG. Global Pregnancy Collaboration. Global Pregnancy Collaboration symposium: Prepregnancy and very early pregnancy antecedents of adverse pregnancy outcomes: Overview and recommendations. *Placenta.* 2017;60:103.
66. Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, Powers RW, Catov J. Maternal Outcomes Associated With Lower Range Stage 1 Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2018;132:843.
67. Wu DD, Gao L, Huang O, Ullah K, Guo MX, Liu Y, Zhang J. Increased Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a Low-Risk Cohort: Evidence From 47 874 Cases. *Hypertension.* 2020;75:772.
68. Reddy M, Rolnik DL, Harris K, Li W, Mol BW, Da Silva CF, Wallace EM. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun;222(6):606.e1-606.e21.
69. Sutton EF, Rogan SC, Lopa S, Sharbaugh D, Muldoon MF, Catov JM. Early Pregnancy Blood Pressure Elevations and Risk for Maternal and Neonatal Morbidity. *Obstet Gynecol.* 2020 Jul;136(1):129-39.
70. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2021 Sep 28;326(12):1186-91.
71. Rolnik DL, Wright DL, Poon CY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):492-5.

72. Astraia software for women's health (obstetric and gynaecological database application). Vers. 1.27. User manual. <https://irp-cdn.multiscreensite.com/c80846f6/files/uploaded/Astraia%20Product%20Brochure%20A4.pdf>
73. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Aug;52(2):186-95.
74. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One.* 2008 Jul;3(7):e2766.
75. Мурашко АВ, Магомедова ШМ. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии. *Архив акушерства и гинекологии.* 2015;2(3):25-8.
76. Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY, Armstrong DM, Wang W. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul;195(1):255-9.
77. Redman CW, Sargent IL. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. *Placenta.* 2009;Suppl A:38-42.
78. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci.* 2001;114(5):853-65.
79. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Grynspan D, Hutcheon JA, Senger C, Burke O, et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta.* 2016 Jun;42:1-8.
80. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350:672-83.
81. Иванец ТЮ, Алексеева МЛ, Логинова НС, Колодько ВГ, Насонова ДМ. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии. *Проблемы репродукции.* 2015;21(4):129-33.

82. Макаров ОВ, Файзуллин АЛ, Мурашко ЛЕ. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:64-70.
83. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* . 2014;2014:297397. DOI: 10.1155/2014/297397. Epub 2014 Jul 17.
84. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8-15.
85. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Can maternal serum placental growth factor estimation in early second trimester predict the occurrence of early onset preeclampsia and/or early onset intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):881-90.
86. Honigberg MC, Cantonwine DE, Thomas AM, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Analysis of changes in maternal circulating angiogenic factors throughout pregnancy for the prediction of preeclampsia. *Perinatology.* 2016 Mar;36(3):172-7.
87. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Is serum placental growth factor more effective as a biomarker in predicting early onset preeclampsia in early second trimester than in first trimester of pregnancy? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):865-73.
88. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, Simpson N, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013 Nov; 128(19):2121-31.
89. Bian Z, Shixia C, Duan T. First-Trimester Maternal Serum Levels of sFLT1, PGF and ADMA Predict Preeclampsia. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124684.
90. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, et al. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining

clinical risk and biomarkers: the screening for pregnancy endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64(3):644-52.

91. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):183-91.

92. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, Quezada S. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):538-44.

93. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclampsia in overweight/obese pregnant women. *Am Soc Hypertens*. 2013 Mar-Apr;7(2):137-48.

94. Hornig C, Barleon B, Ahmad S, Vuorela P, Ahmed A, Weich HA. Release and complex formation of soluble VEGFR-1 from endothelial cells and biological fluids. *Lab Invest*. 2000 Apr;80(4):443-54.

95. Maynard SE, Min JY, Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest*. 2003;111(5):649-58.

96. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33-4.

97. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvas Res*. 2008;75(1):1-8.

98. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol*. 2000 Feb;24(1):24-8.

99. McKeeman GC, Ardill JE, Caldwell CM, Hunter AJ, McClure N. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1240-6.

100. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, et al. EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012 Jun;119(7):778-87.

101. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation. *Hypertens Res*. 2013 Dec;36(12):1073-80.

102. Аверкиева ВС, Лисянская МВ. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии. *Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск*. 2016;8:20-3.

103. Liu Y, Zhao Y, Yu A, Zhao B, Gao Y, Niu H. Diagnostic accuracy of the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio for preeclampsia: a meta-analysis based on 20 studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:507-18.

104. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypert Preg*. 2013 Nov;32(4):459-73.

105. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125:911-9.

106. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, Verlohren S. et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypert Preg*. 2013;32:189-201.

107. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, Pavel C, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):e1-8.

108. Hund M, Allegranza D, Schoedl M, Dilba P, Verhagen-Kamerbeek W, Stepan H. Multicenter prospective clinical study to evaluate the prediction of short-term outcome in pregnant women with suspected preeclampsia (PROGNOSIS): study protocol. *BMC*. 2014;14:324.
109. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstro M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *Engl J Med*. 2016;374:13-22.
110. Stepan H, Geipel A, Schwarz F, Krämer T, Wessel N, Faber R, et al. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):175-6.
111. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;3(6):732-9.
112. Jim B, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol*. 2017 Jul;37(4):386-97.
113. Perni U, Sison C, Sharma V, et al. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59:740-6.
114. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, Piazzese A, Parisi S, Ferraresi M, Todros T. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013;83:177-81.
115. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, Takakura N. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:1451-5.
116. Costantine MM, Cleary K, Kennedy E. Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Pravastatin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2013;121:349-53.



117. Cheifetz S, Bellón T, Calés C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, Letarte M. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *Biol Chem*. 1992 Sep;267(27):19027-30.
118. Mtshali Z, Govender N, Naicker T. Circulating levels of transforming growth factor beta-1, 2 and 3 in HIV associated preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynaecol*. 2022 Oct;42(7):2853-9. doi: 10.1080/01443615.2022.2110458.
119. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Jun 21;123(24):2856-69.
120. Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Kato T, Sekiya T, Kurahashi H, Udagawa Y. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:107.
121. Winn VD, Gormley M, Paquet AC, Kjaer-Sorensen K, Kramer A, Rumer KK, Haimov-Kochman R. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternalfetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2. *Endocrinology*. 2009;150:452-62.
122. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006 Jun;12(6):642-9.
123. Flint E, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jun;98(6):700-7.
124. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):e1-5.
125. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Apr;141(1):5-13.
126. Cluver CA, Walker SP, Mol BW, Theron GB, Hall DR, Hiscock R, Hannan N, Tong S. Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate

the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol. *BMJ Open*. 2015 Oct 28;5(10):e008211.

127. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018;9:973.

128. Saleh L, Samantar R, Garrelds IM, van den Meiracker AH, Visser W, Danser AHJ. Low Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1, Endoglin, and Endothelin-1 Levels in Women With Confirmed or Suspected Preeclampsia Using Proton Pump Inhibitors. *Hypertension*. 2017 Sep;70(3):594-600.

129. Karumanchi SA. Angiogenic Factors in Preeclampsia: From Diagnosis to Therapy. *Hypertension*. 2016 Jun;67(6):1072-9.

130. Aplin JD, Myers JE, Timms K, Westwood M. Tracking placental development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Sep;16(9):479-94.

131. Celik H, Avci B, Isik Y. Vascular endothelial growth factor and endothelin-1 levels in normal pregnant women and pregnant women with pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol*. 2013;33:355-8.

132. Masoura S, Ioannis K, Kali M, Theodoridis T, Koiou K, Gerou S, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Apr;175:119-23.

133. Fan X, Rai A, Kambham N, Sung JF, Singh N, Petitt M, Dhal S, Agrawal R. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *Clin Invest*. 2014 Nov ;124:4941-52.

134. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014 Dec;9(12):e113715.

135. Zhang YG, Yang HL, Zhang YP, Ma QL, Long Y, Zheng ZX. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio for early prediction of preeclampsia: A prospective multicenter study in China. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Oct;14:43-8.

136. Wong MK, Shawky SA, Aryasomayajula A, Green MA, Ewart T, Selvaganapathy PR, Raha S. Extracellular matrix surface regulates self-assembly of three-dimensional placental trophoblast spheroids. *PLoS One*. 2018 Jun;13(6):e0199632.
137. Prez-Seplveda A. Low 2-methoxyestradiol levels at the first trimester of pregnancy are associated with the development of preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2012;32(11):1053-8.
138. Li W, Mata KM, Mazzuca MQ, Khalil RA. Altered matrix metalloproteinase-2 and-9 expression/activity links placental ischemia and anti-angiogenic sFlt-1 to uteroplacental and vascular remodeling and collagen deposition in hypertensive pregnancy. *Biochem Pharmacol*. 2014;89(3):370-85.
139. Espino Y, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, Medina-Bastidas D, Vadillo-Ortega F, Zaga-Clavellina V, Estrada-Gutierrez G. New Insights into the Role of Matrix Metalloproteinases in Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul;18(7):1448.
140. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Dec;15(12):786-801.
141. Plaks V, Rinkenberger J, Dai J, Flannery M, Sund M, Kanasaki K, Ni W, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Jul;110(27):503.
142. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Curr Drug Targets*. 2013 Mar;14(3):325-34.
143. Chen J, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:87-165.
144. Palei AC, Sandrim VC, Amaral LM, Machado JSR, Cavalli RC, Duarte G, Tanus-Sant JE, et al. Association between matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphisms and MMP-2 levels in hypertensive disorders of pregnancy. *Exp Mol Pathol*. 2012 Apr;92:217-21.

145. Eleuterio NM, Palei ACT, Machado JSR, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Positive correlations between circulating adiponectin and MMP2 in preeclampsia pregnant. *Pregn Hypert*. 2015 Apr;5(2):205-8.
146. Karampas G. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: A longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2014;34:726-33.
147. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55.
148. Odibo AO. Pregnancy associated-plasma protein-a (PAPP-A) and alfa-fetoprotein (AFP) associated with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):89-90.
149. Köpük ŞY, Çakıroğlu Y, Ceylan Y, Çekmen MB, Yücesoy Gl. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler examination and placental growth factor, endoglin and pregnancy-associated plasma protein levels in maternal serum at 11-13+6 pregnancy week. *Eur Arch Med Res* 2019;35(3):137-42.
150. Bilagi A, Burke D. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenat Diagn*. 2017;37(7):705-11.
151. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):23-33.
152. Schneuer F, Nassar N, Khambalia A, Tasevski V, Ashton A, Morris J, et al. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: In-house study and systematic review. *Placenta*. 2012;33(9):735-40.
153. Lai J, Pinas A, Poon LC, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein A and free  $\beta$ -

human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):164-72.

154. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum – a marker of early-onset preeclampsia. *Placenta.* 2013 Nov;34(11):1059-65.

155. Kalkunte S, Navers T, Norris W, Banerjee P, Fazleabas A, Kuhn C, Jeschke U, Sharma S. Presence of non-functional hCG in preeclampsia and rescue of normal pregnancy by recombinant hCG. *Placenta.* 2010;31:A126.

156. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, et al. First trimester maternal serum PIGF, free [beta]-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495.

157. Magee LA, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M, eds. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension: an evidence-based guide to monitoring, prevention and management.* Carlisle: The Global Library of Women's Medicine. 2016. 153 p.

158. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(12):1103-8.

159. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):13-7.

160. Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, Cuckle H, Wolf M. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jul;197(1):35.e1-7.

161. Pimentel AM, Pereira NR, Costa CA, Mann GE, Cordeiro VSC, de Moura RS, Brunini TMC, et al. L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with preeclampsia. *Hypertens Res.* 2013 Sep;36(9):783-8.

162. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of preeclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn.* 2009 Aug;29(8):781-9.
163. Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, Gerbaud P, Leguy MC, Muller F, et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion. *Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:E240-4.
164. Keikkala E, Koskinen S, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester serum placental growth factor and hyperglycosylated human chorionic gonadotropin are associated with pre-eclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Nov;16(1):378.
165. Keikkala E, Ranta JK, Vuorela P, Leinonen R, Laivuori H, Vaisanen S, et al. Serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin at 14-17 weeks of gestation does not predict preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34:699-705.
166. Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, Mallik S. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1830(10):4445-55.
167. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2013 May;8(5):e63546.
168. Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2010 Oct;117(11):1384-9.
169. Cui L, Shu C, Liu Z, Tong W, Cui M, Wei C, Tang JJ, et al. Serum protein marker panel for predicting preeclampsia. *Pregn Hypert.* 2018 Oct;14:279-85.
170. Tan MY, Koutoulas L, Wright D, Nicolaides KH, Poon LCY. Protocol for the prospective validation study: Screening programme for pre-eclampsia (SPREE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Aug;50(2):175-79.

171. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Aug;66(8):497-506.
172. Costa Fda S, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011 Nov;33(11):367-75.
173. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahan LP, Morton M, North RA, Paech M, Said JM. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Oct; 55(5):e1-29.
174. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Hum Hypert.* 2010 Feb;24(2):104-10.
175. Lai J, Pinas A, Poon L, Agathokleous M, Nicolaides K. Maternal Serum Placental Growth Factor, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free beta-Human Chorionic Gonadotrophin at 30-33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):164-72.
176. García B, Llurba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, Fernández M, et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):680-9.
177. Myers J, Kenny L, McCowan L, Chan E, Dekker G, Poston L, et al. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm preeclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG.* 2013 Sep;120(10):1215-23.
178. Bolin M, Wikström A, Wiberg-Itzel E, Olsson A, Ringvall M, Sundström-Poromaa I, et al. Prediction of Preeclampsia by Combining Serum Histidine-Rich Glycoprotein and Uterine Artery Doppler. *Am J Hypert.* 2012 Sep;25(12):1305-10.
179. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, Farina A, et al. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan;14:35.

180. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015 Feb;35(2):183-91.
181. Matevosyan NR. Predictive accuracy of the first trimester Doppler scan: a meta-study. *Wien Med Wochenschr.* 2015 May;165(9-10):199-209.
182. Martínez-Ruiz, Ana, Irene De-Miguel-Elizaga, and Natalia Sancho-Rodríguez. Biomarkers in pre-eclampsia: Is it possible to predict it. *New Trends Biomark Dis Res.* 2017; 22(3):1-22.
183. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2013 May;8(5):e63546.
184. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2014;9(12):e113715.
185. Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/018, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(9):900-14.
186. Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart.* 2018 Sep;39(34):3165-241.
187. National Institute for Health and Clinical Excellence. PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio. NICE diagnostics guidance [DG23]. 2016.
188. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):e25-7.
189. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation,



and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Apr;4(2):105-45.

190. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregn Hypert.* 2014;4:97-104.

191. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, de Swiet M, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005 Mar;330(7491):576-80.

192. Наказ МОЗ України від 08.04.2015 No 205 « Порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю». Доступно: <https://z-l.com.ua/upload//moz%20docs/205.pdf>

193. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019 Sep 9;366:l5119.

194. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Vatish M. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension.* 2019;74(4):983-90.

195. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Tuffnell D. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-18.

196. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина.* 2018;8:112-8.

197. Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BW, Templeton A. Evidence Based IVF Group. Are we overusing IVF? *BMJ.* 2014;348:g252.

198. Di Nisio M, Ponzano A, Tiboni GM, Guglielmi MD, Rutjes AWS, Porreca E. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res.* 2018 May;167:26-31.

199. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS Impact Women &#39; Fertility? *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Jun;19(6):33.
200. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetis CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):209-18.
201. Xiang L, Wei Z, Wu J, Zhou P, Xiang H, Cao Y. Clinical significance of first-trimester intrauterine haematomas detected in pregnancies achieved by IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2014 Oct;29(4):445-51.
202. Townsend R, Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:79-94.
203. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(1):64-83.
204. El-Toukhy T, Bhattacharya S, Akande VA. Multiple Pregnancies Following Assisted Conception. *Scientific Impact. BJOG*. 2018;22:113.
205. Wang X, Du M, Guan Y, Wang B, Zhang J, Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 May;15(1):36.
206. Dar S, Librach C.K, Gunby J, Bissonnette F, Cowan L. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Human Reprod*. 2013 Apr;28(4):924-8.
207. Mascarenhas M, Sunkara S.K, Antonisamy B, Kamath M.S. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Nov;218:314.
208. Милованов АП. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. Москва: Медицина; 1999. 448 с.
209. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter// *Ultrasound Obstet Gynecol*. 201;49:7-9.

210. Umapathy A, Lawrence WC, Joanna LJ. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*. 2020;23(2):105-17.
211. Cuffe S, James M. Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta* 54 (2017):104-10.
212. Nadia A, Brouillet S, Rajaraman G, Kalionis B, Hoffmann P, Barjat T, et al. The Emerging Role of the Prokineticins and Homeobox Genes in the Vascularization of the Placenta: Physiological and Pathological Aspects. *Front Physiol*. 2020 Nov;11591850.
213. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-67.
214. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Frontiers in Microbiology*. 2019 Aug;10:1924.
215. Kumar KV, Kavitha S, Sreekanth KS. Regulatory proteins in placental angiogenesis. *Biomedicine*. 2021;41(4):694-700.
216. Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia/ Phipps E, Polsani S. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(3):271-9.
217. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(1):9-23.
218. Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelszen P, Mol B, Pajkrt E. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2012;119:778-87.

219. Boucoiran L, Thissier-Levy S, Wu Y. Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies. *Am J Perinatal*. 2013;30:607-12.

220. Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії. *Здоров'я жінки*. 2018;6:113-7.

221. Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jun;98(6):700-707.

222. Binder J, Kalafat E, Palmrich P, Pateisky P, Khalil A. Angiogenic markers and their longitudinal change for predicting adverse outcomes in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;225(3):305.e1-305.e14.

223. Nzelu D, Biris D, Karampitsakos T, Nicolaides KK, Kametas NA. First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr;222(4):374.e1-374.e9.

224. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):S1019-S1034. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.022

225. Deshpande JS, Sundran DP, Sahay AS, Gupte SA, Joshi SR. Unravelling the potential of angiogenic factors for the early prediction of preeclampsia. *Hypertens Res*. 2021 Jul;44(7):756-69.

226. Stepan H, Hund M, Gencay M, Denk B, Dinkel C, Kaminski WE, Wieloch P. A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1/PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia/HELLP syndrome. *Hypertens Pregn*. 2016 Aug;35(3):295-305.

227. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan;374:13-22.

228. Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O. Future cardiovascular disease risk for women with gestational hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e013991.

229. Valdés G. Focus on today's evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *Hum Hypertens.* 2022 Jan;36(10):882-6. DOI: 10.1038/s41371-021-00652-y.

230. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497.

231. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381.

232. Konijnenberg A, Stokkers EW, van der Post JA. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:461-9.

233. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1108-S1119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.

234. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Mierzynski R, Oleszczuk J. A prevention of pre-eclampsia with the use of acetylsalicylic acid and low-molecular weight heparin—molecular mechanisms. *Cur Pharm Biotechnol.* 2016;17(7):624-8.

235. Loussert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2020;40(5):519-27.

236. Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, Los LD, Rosik J, Machaj F, Urańska E. Aspirin and its pleiotropic application. *Eur J Pharm.* 2020;866:172762.

237. Walsh SW, Strauss JF. The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *Int Mol Scienc.* 2021;22(13):6985.

238. Mirabito C, Neuman KM, Visser RI, Danser W, Versmissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Bas Clin Pharmac Toxicol*. 2020;127(2):132-41.
239. Serban D, Crisan C, Serban C, Serbu I, Kundani N, Porocho V, Ratiu A. Effects of Acetylsalicylic Acid in Preterm Preeclampsia Prevention. *Revista de Chimie (Bucharest)*. 2018;69(5):1203-6.
240. Khanabdali R, Shakouri-Motlagh A, Wilkinson S, Murthi P, Georgiou HM, Brennecke SP, Kalionis B. Low-dose aspirin treatment enhances the adhesion of preeclamptic decidual mesenchymal stem/stromal cells and reduces their production of pro-inflammatory cytokines. *Molec Med*. 2018;96(11):1215-25.
241. Queensland Clinical Guidelines. Hypertension and pregnancy. Queensland Clinical Guidelines: Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland) [Internet]. 2021. 36 p. Available from: [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0034/139948/g-hdp.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf).
242. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116:402-14.
243. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:110-20.
244. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ*. 2016;6:e011801.
245. Brustad N, Garland J, Thorsen J, Sevelsted A, Krakauer M, Vinding RK, Stokholm J, et al. Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D supplementation in pregnancy on bone mineralization in offspring until age 6 years: a prespecified secondary analysis of a double-blinded, randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(5):419-27.

246. Vitamin D. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D. Public Health England. 2016;289:234-41.
247. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury Hana, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. Rev Endocr Metab Disord. 2017 Sep;18(3):307-22.
248. Wei S. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. BJOG: Int J Obstet Gynaecol. 2012;119(7):832-9.
249. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2014 Feb;210(2):149.e1-7.
250. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Jul 15;17(1):231.
251. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? Nutrients. 2021;13(11):3854.
252. Leños-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, Ramírez-Valenzuela KL, Isordia-Salas I, Jiménez-Trejo LM. Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. Hypertension. 2019;74(4):991-7.
253. Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(11):3052-4.
254. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. Nutrients. 2020;12(5):1432.
255. Вдовиченко ЮП, Гопчук ОМ. Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології. Здоров'я жінки. 2016;3:62-5.

256. Larsen S, Bjellanda EK, Haavaldsen C, Eskilda A. Placental weight in pregnancies with high or low hemoglobin concentrations. *Eur J Obstet Gynecol.* 2016;206:48-52.

257. Іванченко СВ, Аралова ВО. Питання й проблеми діагностики та лікування залізодефіцитної анемії вагітних. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*, 2019;2:101-4.

258. Cheng L, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):697-704.

259. Serrano NC, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Guio E, Beltran Mónica, Paez MC, Ortiz R, et al. Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PLoS One.* 2018 Dec;13(12):e0208137.

260. Wen SW, Guo Y, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia – a cohort study. *PLoS One.* 2016 Feb;11(2):e0149818.

261. Zheng L, Huang J, Kong H, Wang F, Su Y, Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Jan;19:253-8.

262. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, Simms-Stewart D, et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018 Sep;362:k3478.

263. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, Serra V, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:303-14.



264. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):86-e1.
265. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1),7-22.
266. Bladh M, Josefsson A, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational cohort study of preterm and small-for-gestational-age birth in twins and singletons. *Twin Research Human Genetics.* 2015;18(5):581-90.
267. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики. *Здоров'я жінки.* 2018;6:67-72.
268. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії. *Здоров'я жінки.* 2019;3:87-100.
269. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. *Здоров'я жінки.* 2019;10:77-92.
270. Романенко ТГ, Морозова ОВ, Суліменко ОМ. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності. *Здоров'я жінки.* 2020;4:51-6.
271. Romanenko TG, Staselovych L, Sulimenko OM. Rational therapy of candidous vulvovaginitis in pregnancy. *Reprod Endocrinol.* 2020;53:105-8.
272. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek.* 2020;73(3):494-7.
273. Romanenko TG, Sulimenko O.M., Ovcharenko S.O. A statistical analysis of obstetric and perinatal complications in singleton and multiple pregnancies onse assisted reproductive technologies are used. *Wiad Lek.* 2021;74(4):915-22.
274. Суліменко ОМ. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:141-51.

275. Суліменко О.М, Романенко ТГ. Маркери ангіогенезу та їх роль у прогнозуванні прееклампсії при багатоплідній вагітності Ukrainian Journal Health of Woman. 2022;3(160):9-15. DOI 10.15574/HW.2022.160.9

276. Суліменко ОМ. Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4(161):49-57. DOI: 10.15574/HW.2022.161.49

277. Романенко ТГ, Жалоба ГМ, Стаселович ЛЮ, Суліменко ОМ. Профілактика післяпологових маткових кровотеч при багатоплідній вагітності. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;1:85-91.

## ДОДАТКИ

## Додаток А

**Порогові співвідношення sFlt-1/PlGF для прогнозу високого ризику розвитку преєклампсії (за Zeisler H., 2016)**

Рання преєклампсія 20-33 тижнів + 6 днів			Пізня преєклампсія (після 34 тижнів)		
sFlt-1/ PlGF $\geq$ 85	Підтвердження діагнозу ПЕ	99,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 88%	sFlt-1/ PlGF $\geq$ 110	Підтвердження діагнозу ПЕ	95,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 58,2%
$\geq$ 38sFlt-1/ PlGF < 85	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV – вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні	$\geq$ 38sFlt-1/ PlGF < 110	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV – вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні
sFlt-1/PlGF $\leq$ 38	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV – вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня	sFlt-1/PlGF $\leq$ 38	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV – вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня

**Порогові величини співвідношення sFlt-1/PlGF**

< 38	Низька ймовірність розвитку преєклампсії (плацентарної дисфункції)
38-110	Проміжний результат – ймовірність наявності плацентарної дисфункції і ризик розвитку преєклампсії протягом 3-4 тижнів, рекомендовано повторне дослідження через тиждень
> 110	Висока ймовірність наявності або розвитку преєклампсії (плацентарної дисфункції) протягом 1 тижня
> 655	Критичний результат – потрібно розглянути індукцію пологів

**Алгоритм менеджменту в обстежених вагітних  
при нормотензії**

<p>Нормотензія або легка артеріальна гіпертензія</p> <p>АТ до 149/99 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря ЖК</li> <li>• Контроль АТ</li> <li>• Визначення протеїнурії при кожному відвідуванні</li> </ul>	
<p>PLGF &lt; 12 пг/мл</p> <p>Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</p>	<p>Термінова оцінка плода (протягом 24 годин)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплеру відділом материнсько-плодової медицини</li> <li>• Комп'ютеризована КТГ від 26+0</li> <li>• Якщо нормально повторити в ЖК раз на тиждень, якщо є відхилення діяти відповідно</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt;100 пг/мл</p> <p>Помірно низький</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплеру протягом 72 годин</li> <li>• щотижневий огляд в ЖК</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math>100 пг/мл</p> <p>Нормальний</p>	<p>Спостереження</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLGF кожні 2 тижні, якщо &lt;35+0</li> </ul>

## Алгоритм менеджменту в обстежених вагітних при помірній гіпертензії

Помірна гіпертензія	
<p>АТ 150 / 100-159 / 109 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря жіночої консультації</li> <li>• Медикаментозна корекція Метилдофа (Ніфедипін) – перорально для підтримки АТ &lt;150/80 –100 мм рт. ст.</li> </ul> <p>Постійна фармакологічна терапія всім жінкам з рівнем АТ <math>\geq</math>150/95 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль тиску 2-3 рази на добу</li> <li>• Білок-креатенінове (Альбумін-креатенінове) співвідношення (якщо БКС &gt; 30 або АКС &gt; 8 – не повторювати)</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок)</li> </ul>	
<p>PLGF &lt; 12 пг/мл</p> <p>Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)</p>	<p>Призначити</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру відділом материнсько-плодової медицини</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня</li> <li>• Якщо стабільний, розглянути моніторинг двічі на тиждень</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt;100 пг/мл</p> <p>Помірно низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру протягом 72 годин</li> <li>• щотижневий огляд в ЖК</li> <li>• Якщо БКС &gt; 30 – огляд в ЖК двічі на тиждень</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq</math>100 пг/мл</p> <p>Нормальний</p>	<p>Спостереження, якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖК щотижня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt;35+0</li> </ul>

## Алгоритм менеджменту у обстежених вагітних при тяжкій гіпертензії

Тяжка гіпертензія	
<p>АТ <math>\geq 160/110</math> мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Госпіталізувати до стаціонару. Корекція гіпертензії, для отримання АТ <math>&lt; 150/80 - 100</math> мм рт. ст.</li> <li>• Вимірювати АТ щонайменше 4 рази на день</li> <li>• Тест на протеїнурію, якщо БКС <math>&lt; 30</math>, або АКС <math>&lt; 8</math> перевіряють щодня і один раз БКС <math>&gt; 30</math>, або АКС <math>&gt; 8</math>, не повторювати</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</li> </ul>	
<p>PLGF <math>&lt; 12</math> пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)</p>	<p>Призначити</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру відділом материнсько-плодової медицини</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня</li> <li>• Якщо стабільний тиск і БКС <math>&lt; 30</math>, продовжити щоденний моніторинг</li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq 12 &lt; 100</math> пг/мл Помірно низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)</p>	<p>Розглянути нагляд в ЖК під контролем АТ за стабільного стану</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплеру протягом 72 годин</li> <li>• огляд в ЖК двічі на тиждень</li> <li>• Якщо БКС <math>&gt; 30</math> перевірка щодня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо <math>&lt; 35+0</math></li> </ul>
<p>PLGF <math>\geq 100</math> пг/мл  Нормальний</p>	<p>Моніторинг під контролем АТ і якщо немає ургентних клінічних ознак</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖК двічі на тиждень</li> <li>• PLGF щотижня, якщо <math>&lt; 35+0</math></li> </ul>

**Додаток В****Список опублікованих праць за темою дисертації**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики. Здоров'я жінки. 2018;6:67-72. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
2. Романенко ТГ, Ігнатюк ТМ, Суліменко ОМ, Єсип НВ. Прогнозування прееклампсії. Здоров'я жінки. 2019;3:87-100. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*
3. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. Здоров'я жінки. 2019;10:77-92. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
4. Романенко ТГ, Морозова ОВ, Суліменко ОМ. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності. Здоров'я жінки. 2020;4:51-6. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
5. Romanenko TG, Staselovych L, Sulimenko OM. Rational therapy of candidous vulvovaginitis in pregnancy. *Reprod Endocrinol.* 2020;53:105-8. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*
6. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek.* 2020;73(3):494-7. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
7. Romanenko TG, Sulimenko O.M., Ovcharenko S.O. A statistical analysis of obstetric and perinatal complications in singleton and multiple pregnancies once assisted reproductive technologies are used. *Wiad Lek.* 2021;74(4):915-22. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

8. Суліменко ОМ. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П. Л. Шупика. 2021;3:141-51.

9. Суліменко ОМ, Романенко ТГ. Маркери ангиогенезу та їх роль у прогнозуванні преєклампсії при багатоплідній вагітності. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;3(160):9-15. DOI: 10.15574/HW.2022.160.9 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.

10. Суліменко ОМ. Прогнозування і профілактика преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4(161):49-57. DOI: 10.15574/HW.2022.161.49

*Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації*

11. Романенко ТГ, Жалоба ГМ, Стаселович ЛЮ, Суліменко ОМ. Профілактика післяпологових маткових кровотеч при багатоплідній вагітності. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019;1:85-91.

12. Суліменко ОМ. Профілактика та прогнозування преєклампсії при багатоплідній вагітності. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії; 2022 Жовт 27-28; Київ. Київ: ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»; 2022, с. 48-9.



**Додаток Г**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- XV Міжнародному симпозиумі «Теорія та практика репродукції людини» (9-10 жовтня 2020 р., Чернівці), тема «Актуальні проблеми багатоплідної вагітності» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (8-9 квітня 2021 р., Київ), тема «Складнощі та перспективи прогнозування преєклампсії при багатоплідній вагітності.» (стендова доповідь);

- Міжнародному симпозиумі «Теорія та практика репродукції людини» (28-29 травня 2021 р., Київ), тема «Актуальні проблеми багатоплідної вагітності» (доповідь);

- 27<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynaecology (2021 September 2-4, Athens, Greece), тема «Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction» (доповідь);

- фаховому онлайн семінарі «Преєклампсія від А до Я» (24 вересня 2021 р., Київ), тема «Діагностика преєклампсії в пологовому будинку "Лелека"» (доповідь);

- XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), тема «Клініко-статистичний аналіз акушерських та перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після ДРТ» (доповідь);

- науковому конгресі з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (11-12 листопада 2021 р., Київ), тема «Біомаркери преєклампсії» (доповідь);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ), тема «Профілактика та прогнозування преєклампсії при багатоплідній вагітності» (доповідь, тези).