

УДК 618.3-008.6-084:001.8

Н.Ю. Леміш

Методологія профілактики великих акушерських синдромів

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 3(172): 43-48; doi: 10.15574/HW.2024.172.43

For citation: Lemish NY. (2024). Methodology for the prevention of major obstetric syndromes. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(172): 43-48; doi: 10.15574/HW.2024.172.43.

Мета — розробити метод профілактики великих акушерських синдромів (ВАС) із позиції єдиного генезу, детермінованого морфо-функціональними порушеннями у фетоплацентарній системі (ФПС) з оцінюванням ефективності методологічними стандартами доказової медицини.

Матеріали та методи. I група — 32 вагітні: профілактику ВАС проведено низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (АСК) по 100–150 мг *per os* 1 раз на добу, з 12 по 36-й тиждень вагітності; II група — 31 вагітна, яким з 6 по 16-й тиждень профілактичне лікування проведено прогестероном за схемою 200 мг 1 раз на добу *per vaginam* щодня; III група — 36 вагітних, яким призначено профілактичну монотерапію у вигляді препарату магнію в комплексі з вітаміном В₆ трьома курсами по 6 тижнів; IV група — 56 вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів; контрольна група (КГ) — 50 здорових вагітних. Визначено такі показники: плацентарний альфа-мікроглобулін (ПАМГ); фактор росту плаценти (ФРП); плацентарний білок (PAPP-A), індекс підвищення лейкоцитів крові (ІПЛК), індекс алергізації (ІА), концентрацію магнію в сироватці крові. Для об'єктивізації ефективності розробленого методу застосовано стандарти доказової медицини. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 6.0».

Результати. У вагітних IV групи рівень фібронектину (521 ± 17 мкг/мл) підвищився в середньому на 17% порівняно з пацієнтками I–III груп (355 ± 12 мкг/мл, 361 ± 13 мкг/мл, 368 ± 16 мкг/мл; $p < 0,05$), що й обумовило в подальшому збільшення частоти спонтанних передчасних пологів у пацієнток IV групи; рівень ПАМГ перевищував значення у КГ в 7,7 раза у IV групі; у III групі — в 1,7 разу, у вагітних I та II групи він становив відповідно $25,2 \pm 3,8$ нг/мл і $26,4 \pm 4,2$ нг/мл проти 177 ± 18 нг/мл в IV групі ($p < 0,05$). Концентрація PAPP-A була зниженою з ранніх термінів вагітності у всіх досліджуваних групах — $6,9 \pm 1,8$ мкг/л, $8,8 \pm 1,9$ мкг/л, $9,2 \pm 2,1$ мкг/л, $7,5 \pm 1,6$ мкг/л (відповідно в I–IV групах) проти $15,7 \pm 2,5$ мкг/л у КГ ($p < 0,05$). На тлі застосування препарату магнію (III група) відмінності з IV групою відзначалися за більшістю показників.

Висновки. Стандарти доказової медицини підтвердили ефективність усіх апробованих методів профілактики ускладненого перебігу в групах високого ризику щодо розвитку ВАС у вивченні персоналізованого та предикторного значення, що дало змогу розподілити їх у порядку від більш до менш ефективних: I місце посів метод із призначенням низьких доз АСК; II місце — профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; III місце — застосування препарату магнію.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, профілактика великих акушерських синдромів, ангіогенез, апоптоз, фетоплацентарна система, плацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція, профілактика патологічної вагітності.

Methodology for the prevention of major obstetric syndromes

N. Y. Lemish

SHEI «Uzhhorod National University», Ukraine

Aim — to develop a method of prevention of major obstetric syndromes (MOS) from the standpoint of a single genesis determined by morpho-functional disorders in the fetoplacental system (FPS), with an assessment of effectiveness by methodological standards of evidence-based medicine

Materials and methods. The group I — 32 pregnant women, prevention of MOS was carried out with low doses of acetylsalicylic acid (ASA) at 100–150 mg *per os* once a day, from 12 to 36 weeks of pregnancy; the group II — 31 pregnant women, who from 6 to 16 weeks were treated prophylactically with progesterone according to the scheme: 200 mg 1 time per day *per vagina* every day; the group III — 36 pregnant women who received prophylactic monotherapy, consisting of taking magnesium in combination with vitamin B₆ for three courses of 6 weeks each; the group IV — 56 pregnant women who refused any preventive measures; the control group (CG) — 50 healthy pregnant women. The effectiveness of prophylactic therapy was evaluated by dynamic examination of the pregnant groups of the study, which included the determination of the following indicators: placental alpha microglobulin (PAMG); placental growth factor; placental protein (PAPP-A), blood leukocyte elevation index; allergy index; concentration of magnesium in blood serum. To objectify the effectiveness of the developed method, the standards of evidence-based medicine were applied. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. In pregnant women of the group IV, the level of fibronectin (521 ± 17 μ g/ml) increased by an average of 17%, compared to patients of the groups I–III (355 ± 12 μ g/ml, 361 ± 13 μ g/ml, 368 ± 16 μ g/ml; $p < 0.05$), which led to a subsequent increase in the frequency of spontaneous premature births in patients of the group IV; the level of PAMG exceeds the value in the CG by 7.7 times in the group IV; in the group III by 1.7 times, and in pregnant women of the groups I and II, it was 25.2 ± 3.8 ng/ml and 26.4 ± 4.2 ng/ml, respectively, against 177 ± 18 ng/ml in the group IV ($p < 0.05$). The concentration of the PAPP-A was reduced from the early stages of pregnancy in the all studied groups — 6.9 ± 1.8 mg/l, 8.8 ± 1.9 mg/l, 9.2 ± 2.1 mg/l, 7.5 ± 1.6 mg/l (according to the groups I–IV) versus 15.7 ± 2.5 mg/l in the CG ($p < 0.05$). When using the magnesium drug (III group), there are differences with the group IV in most indicators.

Conclusions. Methods for the prevention of a complicated course in the high-risk groups for the development of vasculitis when studying personalized and predictive value, which made it possible to divide them in order from more effective to less effective: the method with

the appointment of low doses of ASA was in the first place; on the II — prophylactic appointment of micronized vaginal progesterone; on the III — the use of magnesium.

The research was conducted according to principles of Declaration of Helsinki. Protocol of research was proved by local ethical committee, mentioned in institution's work. A informed consent was collected in order to carry out the research.

The author is stating no conflict of interests is declared.

Keywords: pregnancy, prevention of major obstetric syndromes, angiogenesis, apoptosis, fetoplacental system, placental insufficiency, endothelial dysfunction, prevention of pathological pregnancy.

Акушерські патології, що зумовлюють високий ступінь материнської і перинатальної захворюваності та смертності, входять до групи великих акушерських синдромів (ВАС). Цей термін увійшов у широку клінічну практику після опублікування у 2009 р. робіт G. C. Di Renzo [10]. До групи ВАС належать:

- прееклампсія;
- внутрішньоутробна затримка росту плода (ЗРП);
- передчасний розрив плодових оболонок;
- передчасні пологи;
- внутрішньоутробна загибель плода;
- звичне невиношування вагітності [1,4,6,10,11,14–16].

Ці стани об'єднані в одну групу завдяки загальному етіопатогенезу [2,5,8–10,17]. За визначенням Великого Оксфордського тлумачного медичного словника (Oxford Concise Medical Dictionary), ВАС є «комбінацією симптомів і/або ознак, які формують чітку клінічну картину, що вказує на конкретний розлад». Отже, кожен ВАС є клінічним проявом основних механізмів різноманітних захворювань [6,7,10,12–14,16,22].

В акушерстві давно помічено схожість змін, загальні закономірності відхилення від фізіологічного перебігу вагітності (дисбаланс Th1-/Th2-шляхів імунної відповіді з переважанням прозапальних або протизапальних цитокінів; імунологічна гіпер- або гіпорективність; порушення вироблення блокуючих форм; ендотеліально-гемостазіологічна дисфункція; виразна запальна реакція на нідацію, формування гемохоріального типу плацентації; васкуло- та ангіогенез тощо), які визначають наступний патологічний перебіг гестації — синдром патологічної вагітності, клінічні прояви якого у вигляді ВАС: ранній токсикоз, плацентарна недостатність (ПН), ЗРП, прееклампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП), обумовлені різною метаболічною схильністю організму вагітної та його реакцією на плід як алотрансплантат [2,5,17,21]. Зв'язок синдрому патологічної вагітності або ВАС із розвитком

ембріо-/фетоплацентарного комплексу (ФПК) із ранніх термінів вагітності не викликає сумніву [3,4,8,9,12,15,19,27].

На різних етапах розвитку акушерської науки дослідниками на ранніх стадіях формування гестаційних ускладнень виділено єдині закономірності їхнього генезу, зокрема, синдром загальної циркуляторної адаптації організму вагітної до гестаційного процесу, пов'язаний із формуванням матково-плацентарного кола кровообігу, а також вивчений судинний синдром, в основі якого лежить ендотеліальна дисфункція як наслідок формування гемохоріального типу плацентації та функціонування фетоплацентарної системи (ФПС) [7,13,21,22,24].

Враховуючи тісний зв'язок порушень морфофункціонального становлення ФПС із розвитком зазначених вище ускладнень гестації, об'єднаних у ВАС, очевидною є необхідність пошуку ефективного та безпечного для матері і плода методу його профілактики [24]. При цьому слід враховувати провідну роль імунних і гормональних впливів на ембріо-/ФПК у першій половині вагітності та визначальне значення матково-плацентарно-плодового кровотоку в II половині вагітності [18,23,26].

Мета дослідження — розробити метод профілактики ВАС із позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у ФПС з оцінюванням ефективності методологічними стандартами доказової медицини.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження 99 жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС, відібраних за шкалою прогнозування факторів ризику тяжких форм ПН. Враховуючи наявність доказів ефективності застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (АСК), гестагенів, препаратів магнію для профілактики тяжких форм ПН, прееклампсії, передчасних пологів, для реалізації поставленої мети сформовано такі групи: I група — 32 вагітні, яким профілактичні заходи проведено низькими дозами АСК по 100–150 мг *per os* 1 раз протягом доби, з 12 по 36-й тиждень вагітності; II група — 31 вагітна, якій проведено профілактичні за-

ходи з ранніх термінів гестації прогестагеном (мікронізованим вагінальним прогестероном); III група – 36 вагітних, яким призначено профілактичну монотерапію у вигляді препарату магнію в комплексі з вітаміном В₆ трьома курсами по 6 тижнів: I курс – у 8–13 тижнів (протягом перших 2 тижнів – у насиченій дозі по 6 таблеток/добу, у подальшому – у підтримувальній дозі по 2 таблиці/добу *per os* під час вживання їжі), II і III курс – у 18–23 та 28–33 тижні по 2 таблетки/добу *per os* під час вживання їжі; IV група – 56 вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних.

У крові вагітних у терміни 6–8 тижнів і 28–34 тижнів вагітності методами імуноферментного, імунофлуоресцентного, біохімічного аналізів визначено вміст маркерів ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції: загального IgE, циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК), кількості тромбоцитів та їхньої максимальної амплітуди агрегації (МААТ), фібронектину (ФН); апоптозу та запальної відповіді – лімфоцити з фенотипом LSCD95+ та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α); плацентарного альфа-мікроглобуліну (ПАМГ); клітинної проліферації (ангіогенезу) фактора росту плаценти (ФРП); плацентарного білка (РАРР-А). Проведено загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарних індексів для оцінювання загального реактивного потенціалу організму (індекс підвищення лейкоцитів крові – ІПЛК, індекс алергізації – ІА). Концентрацію магнію у сироватці крові визначено колориметричним способом (реактиви «Magnesium ХВ», «Biosom», Німеччина), внутрішньоеритроцитарного магнію – методом Н. J. Holtmeiera. Морфологічне дослідження плацент проведено з урахуванням критеріїв А.П. Милованова (2005).

Для отримання референсних показників імунного, метаболічного, гемостазіологічного гомеостазу сформовано КГ.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програми «Statistica 6.1 for Windows» з урахуванням обчислювальних методів, рекомендованих для біології та медицини [20]. Кількісні ознаки представлено як $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, σ – стандартне відхилення. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез прийнято рівним $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінено вихідний лабораторний стан вагітних груп порівняння до початку профілактичних заходів (табл. 1).

Слід зазначити, що з досліджених маркерів у вагітних груп високого ризику (I–IV групи) щодо розвитку ВАС достовірні відмінності ($p < 0,05$) із КГ мали такі ендотеліально-гемостазіологічні показники, як загальний IgE, кількість тромбоцитів і МААТ, ФН; із параметрів, що характеризують ангіогенез та імуномодуляцію, – ФРП і РАРР-А; з інтегральних показників, що свідчать про загальний реактивний потенціал організму, – ІСЛК, ІА. З обстежених вагітних групи високого ризику ($n=99$) 86 (86,9%) жінок мали вихідний магнієдефіцитний стан.

Проаналізувавши отримані результати моніторингу лабораторних показників у IV групі ($n=56$) вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів, слід зазначити, що маркери ендотеліальної дисфункції, такі як загальні IgE, МААТ, ЦЕК, показали єдину тенденцію протягом вагітності як у вагітних із ПН, так і в разі поєднання ПН з іншими ускладненнями вагітності (пreeклампсія, передчасні пологи, ПВНРП).

Динамічне лабораторне тестування обстежених вагітних I–III груп, які отримували профілактичне превентивне лікування, виявило такі зміни протягом вагітності залежно від застосованої методики профілактики (табл. 2).

Щодо КГ у вагітних IV групи середнє значення вмісту загального IgE, ЦЕК та МААТ на початок III триместру підвищилися в 1,5; 2,6 та 1,3 раза проти показників у КГ ($p < 0,05$); у пацієток III групи рівні IgE (364 ± 19 нг/мл), ЦЕК ($2,9 \pm 0,3 \times 10^5$ кл/л), LSP95+ ($31,3 \pm 3,5\%$), ПАМГ ($39,5 \pm 5,1$ мг/мл) були достовірно вищими за відповідні показники в КГ ($p < 0,05$), але достовірно нижчими порівняно з IV групою ($p < 0,05$).

Для оцінювання гемостазу обрано ФН, вміст якого за фізіологічної вагітності поступово підвищувався. У вагітних IV групи рівень ФН (521 ± 17 мкг/мл) підвищився в середньому на 17% порівняно з пацієтками I–III груп

Таблиця 1

Лабораторні дослідження в обстежених групах у 6–8 тижнів (M±m)

Показник	I група n=32	II група n=31	III група n=36	IV група n=56	КГ n=50
IgE, нг/мл	248±19*	237±14*	241±17*	233±12*	209±11
ЦЕК, 10 ⁵ кл/л	1,8±0,3	1,9±0,5	7,1±0,4	1,8±0,5	1,7±0,2
ЛСР95+, %	32,7±2,6	35,1±2,9	34,6±2,8	33,2±2,7	29,5±3,9
ФНП-α, пкг/мл	22±6	21±5	19±6	20±5	15±4
ПАМГ, нг/мл	7,5±1,4	8,1±2,2	7,4±1,5	7,9±1,6	7,2±1,8
ФН, мкг/мл	347±15*	343±14*	339±18*	336±17*	295±13
ФРП, пкг/мл	79±17*	81±14*	80±15*	76±16*	120±21
РАРР-А, мг/л	6,9±1,8*	8,8±1,9*	9,2±2,1*	7,5±1,6*	15,7±2,5
ІПЛК	2,6±0,4*	2,5±0,3*	2,4±0,2*	2,5±0,3*	1,9±0,2
ІА	1,3±0,09*	1,2±0,08*	1,3±0,07*	1,2±0,06*	0,9±0,06
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0,78±0,06*	0,79±0,05*	0,76±0,04*	0,79±0,06*	1,04±0,05
МААТ, %	28,9±1,8*	29,7±1,5*	27,8±1,6*	28,4±1,7*	24,2±1,6
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	209±8*	201±7*	211±8*	206±8*	238±12

Примітка: * — p<0,05 достовірність до КГ.

Таблиця 2

Лабораторні дослідження в обстежених групах у 28–34 тижні (M±n)

Показник	I група n=32	II група n=31	III група n=36	IV група n=56	КГ n=50
IgE, нг/мл	321±21**	332±26**	364±19*,**	486±28*	315±23
ЦЕК, 10 ⁵ кл/л	2,3±0,2**	2,4±0,2**	2,9±0,3*,**	5,7±0,2*	2,2±0,2
ЛСР95+, %	24,1±2,6**	28,5±2,5*,**	31,3±3,5*,**	59,7±4,8*	21±2,3
ФНП-α, пкг/мл	78±11**	82±13**	102±14*,**	337±29*	70±9
ПАМГ, нг/мл	25,2±3,8**	26,4±4,2**	39,5±5,1*,**	177±18*	23,9±3,9
ФН, мкг/мл	355±12**	361±13**	368±16**	521±17*	363±15
ФРП, пкг/мл	387±19**	349±21**	285±27*,**	178±20*	361±19
РАРР-А, мг/л	41,2±6,8	37,9±7,4	43,4±6,9	37,6±7,3	44,8±5,2
ІПЛК	1,8±0,2**	1,9±0,3**	1,9±0,3**	2,9±0,3*	1,8±0,2
ІА	0,7±0,04**	0,8±0,08**	0,8±0,06**	1,4±0,09*	0,7±0,05
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0,72±0,05*,**	0,69±0,06*,**	0,82±0,04**	0,61±0,03*	0,87±0,06
МААТ, %	43,9±1,7**	40,5±1,6**	45,6±1,8**	56,1±,9*	44,1±1,9
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	259±16**	265±21**	247±19**	182±8*	255±14

Примітка: * — p<0,05 достовірність до КГ, ** — p<0,05 достовірність до IV групи.

(355±12 мкг/мл, 361±13 мкг/мл, 368±16 мкг/мл; p<0,05), що і обумовило в подальшому збільшення частоти спонтанних передчасних пологів у пацієток IV групи. Цими даними підтверджується значущість ендотеліально-гемостазиологічної дисфункції та судинно-тромбоцитарної ланки у формуванні синдрому патологічної вагітності.

Вивчення в цій групі індукованого трофобластом апоптозу імуніцитів та запальної відповіді, що виражаються у зміні вмісту в крові ЛСР95+ та ФНП-α, показало, що в цих пацієток (без профілактики ВАС) відбувалася виразніша активація захисних реакцій, ніж у пацієток I–III груп, які отримували профілактичну терапію. Зміни маркерів запрограмованої клітинної загибелі та системної запальної реакції підтверджує єдність порушень у ФПК при розвитку ВАС.

Концентрація ПАМГ, що характеризує децидуалізацію стромальних клітин, у 28–34 тижні вагітності змінилася у всіх пацієток досліджу-

ваних груп. У IV групі рівень ПАМГ перевищував значення у КГ в 7,7 раза; у III групі — в 1,7 раза, у I та II групі цей показник становив відповідно 25,2±3,8 нг/мл та 26,4±4,2 нг/мл проти 177±18 нг/мл у IV групі (p<0,05).

Вміст у вагітних IV групи ФРП, що характеризує плацентарний ангиогенез, достовірно був зниженим (178±20 пкг/мл), p<0,05 порівняно з КГ та I–III групами дослідження.

Концентрація плацентарної білки РАРР-А, яка розглядається як маркер модуляції імунної відповіді та прееклампсії (прогностична точність — 64,4%), була зниженою з ранніх термінів вагітності у всіх досліджуваних групах — 6,9±1,8 мг/л, 8,8±1,9 мг/л, 9,2±2,1 мг/л, 7,5±1,6 мг/л (відповідно в I–IV групах) проти 15,7±2,5 мг/л в КГ (p<0,05). У 28–34 тижні вагітності рівень РАРР-А був значно підвищеним у I (41,2±6,8 мг/л) та III (43,4±6,9 мг/л) групах дослідження проти 37,6±7,3 мг/л у IV групі, але ці показники не мали достовірності. Відсутність достовірних значень цього показника на почат-

ку III триместру свідчить, що такий показник більш інформативний у I половині вагітності як предиктор її ускладненого перебігу.

Аналіз динаміки загального реактивного потенціалу організму (лейкоцитарні індекси – ІСЛК, ІА) у вагітних групи високого ризику щодо розвитку ВАС без профілактичного лікування (IV група) показав його достовірність порівняно з КГ – $1,4 \pm 0,09$ проти $0,7 \pm 0,05$ і $0,61 \pm 0,03$ проти $0,87 \pm 0,06$, відповідно, $p < 0,05$.

Однак на тлі профілактичного застосування АСК (I група), а також прогестерону (II група) маркери гестаційної дезадаптації в III триместрі достовірно не відрізнялися від даних КГ. У разі застосування препарату магнію (III група) відмінності з IV групою також спостерігалися за більшістю показників, при цьому значна частина маркерів відрізнялася від результатів дослідження групи, зберігаючи більш негативні рівні. Виняток становив вміст магнію, який достовірно ($p < 0,05$) перевищував результати у I та II групах, що довело можливість ефективної корекції дефіциту магнію під час вагітності в жінок групи високого ризику.

Отже, кращі результати дослідження відзначалися в I групі, де середні значення маркерів, що характеризують стан ФПК і системні зміни в організмі, які до III триместру практично не відрізнялися від показників КГ. Ці обставини пояснюють ефективніші клінічні результати профілактичного застосування з ранніх термінів вагітності низьких доз АСК.

Клінічну ефективність профілактичного лікування шляхом курсового призначення низьких доз АСК можна пояснити нормалізуючою дією такого профілактичного методу на імунний і біохімічний гомеостаз, процеси апоптозу і ангиогенезу, активацію ендотеліально-гемостазіологічної системи, компенсаторно-приспосувальні реакції в плаценті.

Аналіз стану загального реактивного потенціалу організму, а також вмісту маркерів ендотеліально-гемостазіологічної дисфункції, апоптозу, запальної відповіді, децидуалізації, клітинної проліферації, модуляції імунної відповіді в крові у вагітних високого ризику щодо розвитку ВАС показав однакові зміни як при розвитку ПН, так і при реалізації прееклампсії, ПВНРП, передчасних пологів, що свідчить на користь патогенетичного зв'язку порушення формування ФПК із зазначеними ускладненнями.

Терміни реалізації та ступінь тяжкості ВАС зумовлені початком і ступенем дезадаптації ен-

дотеліально-гемостазіологічної системи і судинно-тромбоцитарного зв'язку, активацією імунopatологічних реакцій у плаценті, активацією індукованого трофобласту, запрограмованого клітинним відмиранням лімфоцитів, змінами регуляції клітинної трансформації, децидуалізації та енергообміну в плаценті, появою та вираженістю системної запальної відповіді: при характерних змінах у плаценті у вигляді ембріоплацентарної дисфункції в подальшому реалізується рання прееклампсія, ранні передчасні пологи, ПВНРП; при змінах на більш останніх етапах функціонування ФПК формується пізня прееклампсія, менш тяжкі форми ЗРП і пізні передчасні пологи.

Висновки

Стандарти доказової медицини підтвердили ефективність усіх апробованих методів профілактики ускладненого перебігу в групах високого ризику щодо розвитку ВАС у вивченні персоналізованого та предикторного значення, що дало змогу розподілити їх у порядку від більш до менш ефективних: I місце посів метод із призначенням низьких доз АСК; II місце – профілактичне призначення мікронізованого вагінального прогестерону; III місце – застосування препарату магнію.

Дослідження показало, що динамічна об'єктивізація провідних механізмів розвитку порушень у ФПК при ВАС дає змогу за 6–8 діб до клінічних проявів цих ускладнень виявити їхні предиктори (РАРР-А, МААТ, ІСЛК, ІА, ФН, ЦЕК, ЛСД95+, ФРП, Mg⁺⁺), що обґрунтовує призначення профілактичних заходів у вагітних групи високого ризику.

З урахуванням анамнезу, екстрагенітальної патології, перебігу попередніх і поточної вагітностей, даних лабораторного дослідження стає можливим вибір персоналізованого профілактичного засобу. Так, у пацієнок із порушенням судинно-тромбоцитарного стану з ранніх термінів вагітності для профілактики ВАС можна застосовувати низькі дози АСК; за наявності попереднього дефіциту магнію – препарати магнію; у жінок зі звичним невиношуванням в анамнезі за наявності судинної патології, хронічних запальних захворювань органів малого таза методом вибору може бути з ранніх термінів вагітності мікронізований вагінальний прогестерон.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Hum. Reprod. Update*. 26: 501–513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
2. Atrash H, Jack B. (2020). Preconception Care to Improve Pregnancy Outcomes: The Science J. *Hum. Growth. Dev.* 30(3): 355–362. doi: 10.7322/jhgd.v30.11064.
3. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. (2019, Nov). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 221(5): 437–456. Epub 2019 Jun 1. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044. PMID: 31163132.
4. Carter AM. (2021, Jul 28). Unique Aspects of Human Placentation. *Int J Mol Sci*. 22(15): 8099. doi: 10.3390/ijms22158099. PMID: 34360862; PMCID: PMC8347521.
5. Cha J, Sun X, Dey SK. (2012, Dec). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 18(12): 1754–1767. doi: 10.1038/nm.3012. PMID: 23223073; PMCID: PMC6322836.7.
6. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. (2022, Apr 22). Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol*. 13: 825075. doi: 10.3389/fimmu.2022.825075. PMID: 35529853; PMCID: PMC9072631.
7. Cureton N, Korotkova I, Baker B, Greenwood S, Wareing M, Kotamraju VR et al. (2017, Aug 29). Selective Targeting of a Novel Vasodilator to the Uterine Vasculature to Treat Impaired Uteroplacental Perfusion in Pregnancy. *Theranostics*. 7(15): 3715–3731. doi: 10.7150/thno.19678. PMID: 29109771; PMCID: PMC5667343.
8. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. (2021, Jun). Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 48(2): 267–279. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.002. PMID: 33972065.
9. Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. (2022, Jul). Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. *Placenta*. 125: 4–9. Epub 2022 Apr 4. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127. PMID: 35414477.
10. Di Renzo GC. (2009, Aug) The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 22(8): 633–635. doi: 10.1080/14767050902866804. PMID: 19736613.
11. Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P et al. (2019). The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 32 (13): 2113–2136.
12. George H, Steeves KL, Mercer GV, Aghaei Z, Schneider CM, Cahill LS. (2022, Oct). Endothelial nitric oxide deficiency results in abnormal placental metabolism. *Placenta*. 128: 36–38. Epub 2022 Aug 29. doi: 10.1016/j.placenta.2022.08.013. PMID: 36058049.
13. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O et al. (2021, Apr). Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 40: 101861. Epub 2021 Jan 19. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861. PMID: 33548859; PMCID: PMC7873691.
14. Hoffman MK. (2023, Nov). The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 130; Suppl 3: 8–15. Epub 2023 Aug 2. doi: 10.1111/1471-0528.17613. PMID: 37530495; PMCID: PMC10834844.
15. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A et al. (2022, Feb). The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 226(2S): S844–S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356. PMID: 35177222; PMCID: PMC8988238.
16. Lemish N. (2022). Osnovni pryntsyipy i struktura otsiniuvannia stupenia ryzyku rozvytku velykykh akusherskykh syndromiv. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 8: 32–40. [Леміш Н. (2022). Основні принципи і структура оцінювання ступеня ризику розвитку великих акушерських синдромів. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 8: 32–40].
17. Lemish N. (2022). Peculiarities of clinical characteristics of pregnant with symptoms of Great obstetrical syndromes *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 7: 47–52.
18. Liu H, Yu L, Ding Y, Peng M, Deng Y. (2023, Jan-Dec). Progesterone Enhances the Invasion of Trophoblast Cells by Activating PI3K/AKT Signaling Pathway to Prevent Preeclampsia. *Cell Transplant*. 32: 9636897221145682. doi: 10.1177/09636897221145682. PMID: 36593749; PMCID: PMC9830574.
19. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F et al. (2021, Mar). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 152; Suppl 1: 3–57. doi: 10.1002/ijgo.13522. PMID: 33740264; PMCID: PMC8252743.
20. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
21. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H et al. (2019, May). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 145; Suppl 1: 1–33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep; 146(3): 390–391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.
22. Rasool A, Alvarado-Flores F, O'Tierney-Ginn P. (2021, Feb). Placental Impact of Dietary Supplements: More Than Micronutrients. *Clin Ther*. 43(2): 226–245. Epub 2020 Dec 23. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.11.017. PMID: 33358257; PMCID: PMC8026523.
23. Schust DJ, Bonney EA, Sugimoto J, Ezashi T, Roberts RM, Choi S, Zhou J. (2021, Feb 10). The Immunology of Syncytialized Trophoblast. *Int J Mol Sci*. 22(4): 1767. doi: 10.3390/ijms22041767. PMID: 33578919; PMCID: PMC7916661.
24. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. (2020, Jul). The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 96: 10–18. Epub 2020 May 11. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003. PMID: 32421528.
25. Tong M, Abrahams VM. (2020, Mar). Immunology of the Placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 47(1): 49–63. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.006. PMID: 32008671.
26. Wennerholm UB, Bergman L, Kuusela P, Ljungström E, Möller AC, Hongslo Vala C et al. (2023, Feb 28). Progesterone, cerclage, pessary, or acetylsalicylic acid for prevention of preterm birth in singleton and multifetal pregnancies – A systematic review and meta-analyses. *Front Med (Lausanne)*. 10: 1111315. doi: 10.3389/fmed.2023.1111315. PMID: 36936217; PMCID: PMC10015499.
27. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. (2020, Mar). The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 47(1): 81–98. Epub 2019 Dec 18. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008. PMID: 32008673.

Відомості про авторів:

Леміш Наталія Юрївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0893-8565>.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.