

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДІДЕНКУЛ НАТАЛЯ ВАСИЛІВНА

УДК618.56:616-008.6-022.1]:577.161.2](045)

ДИСЕРТАЦІЯ
ВІТАМІН-D СТАТУС ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ ТА
ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ІНФІКУВАННІ.

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____Діденкул Н.В.

Науковий керівник: Манасова Гульсим Серікбаївна, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2020 р.

АНОТАЦІЯ

Діденкул Н.В. Вітамін-D статус при плацентарній дисфункції та внутрішньоутробному інфікуванні. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020.

Метою проведеного дослідження стала профілактика перинатальних ускладнень шляхом розробки диференційованих підходів до прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні на підставі дослідження особливостей статусу та генотипу вітаміну D та їх взаємовідносин із маркерами синдрому системної запальної відповіді.

На першому етапі роботи проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 96 жінок, з яких основну групу (ІА) склали 56 вагітних з встановленим діагнозом плацентарної дисфункції та ознаками внутрішньоутробного інфікування. Групу контролю (ІВ) склали 40 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Обстеження вагітних здійснено в термін з 24 до 34 тижнів гестації при встановленні діагнозу плацентарна дисфункція на тлі внутрішньоутробного інфікування. В обох групах проводили аналіз забезпеченості організму вітаміном D, а також аналізували стан системної запальної відповіді шляхом визначення рівнів прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку та їх співвідношення з рівнем 25(OH)D в крові вагітних. Крім того, у вагітних аналізували розподіл генотипів *BsmI* поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D.

Середній рівень вітаміну D в крові у пацієток із групи ІА був достовірно нижче, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($31,73 \pm 9$ нг / мл проти $43,38 \pm 13,41$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 2097,5$; $p < 0,01$). Частка пацієток із рівнем вітаміну D нижче 30 нг / мл склала 76,78% і 15% відповідно до груп, ($F = 0,0258$; $p < 0,01$). У групі ІА вітамін D-дефіцитний статус було діагностовано у

38,39% жінок, ($F=0,0001$; $p < 0,01$), в групі контролю вагітних з рівнем вітаміну D менше 20 нг / мл не було, а у зазначених вище 15% був діагностований субоптимальний статус вітаміну D.

Оптимальний рівень вітаміну D виявлено у 23,22% та у 85% вагітних відповідно до IA та IB груп ($F = 0,0001$; $p < 0,01$). При оцінці гормональної функції плаценти встановлено, що між рівнем естріолу та вітаміну D виявлено сильний прямий статистично значимий зв'язок, ($r_s = 0,729$; $p < 0,01$), між рівнем хоріонічного гонадотропіну людини та вітаміном D з'ясовно слабкий прямий достовірний зв'язок, ($r_s=0,379$, $p < 0,01$). У вагітних з IA групи найнижчий вміст вітаміну D в крові був при порушенні плодово-плацентарного кровотоку 1Б ступеня – $29,16 \pm 8,03$ нг/мл, тоді як у жінок з порушенням плодово-плацентарного кровотоку 1А ступеня він дорівнював $32,25 \pm 4,56$ нг/мл, а у жінок без порушень матково-плодово-плацентарного кровотоку цей показник дорівнював $40,81 \pm 0,73$ нг/мл. Рівень 25(OH)D був нижче 30 нг/мл у всіх вагітних з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти; у 50% жінок із малою за площею та крайовим прикріпленням плаценти і у 42,86% з гіпертрофією плаценти. При низькій плацентації та передчасному дозріванні плаценти – у 20% та 25% вагітних. У групі IA із супутньою преєклампсією вітамін D дорівнював $21,28 \pm 6,86$ нг/мл, що є достовірно нижчим, ніж у інших вагітних з плацентарною дисфункцією без преєклампсії ($31,73 \pm 9,0$ нг/мл, $p<0,01$) та в 2 рази нижчий, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($43,38 \pm 13,41$ нг/мл, $U=240,5$; $p < 0,01$). В умовах поєднання плацентарної дисфункції з преєклампсією частота дефіциту вітаміну D була достовірно вищою (62,5%), ніж в цілому в групі з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням – 38,39% ($F = 0,0007$; $p < 0,01$). Частота пологів шляхом кесаревого розтину в групі IA склала 42,85% проти 12,5% групи IB, що в 3,4 рази вище ($F = 0,00001$ $p < 0,01$). У випадках оптимального рівня вітаміну D в крові вагітних з плацентарною дисфункцією питома вага операцій кесаревого розтину склала 25% випадків, ($F=0,0007$; $p < 0,01$).

Кореляційний аналіз між показником ваги новонароджених та вмістом вітаміну D в крові вагітних показав наявність достовірного прямого зв'язку як в основній групі – $r_s = 0,707$, так і в групі контролю – $r_s = 0,427$, зв'язок статистично значимий при $p < 0,01$.

Вивчення BsmI-поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D показало, що за генотипом A/A в IA (12,50%) та IB (17,5%) групах не має достовірної різниці (OR = 0,68; 95%CI 0,31-1,48; $\chi^2 = 1,013$, $p > 0,05$). У пацієток з групи IA генотип G/G спостерігався в 2,4 рази менше (19,64%), ніж в групі IB (47,50%; OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; $\chi^2 = 16,71$, $p < 0,01$). Гетерозиготне поєднання алелей A/G зазначалося у 67,7% та у 35 % жінок відповідно до IA та IB груп (OR = 3,95; 95%CI 2,19-7,1; $\chi^2 = 20,88$, $p < 0,01$). Між плацентарною дисфункцією та генотипом A / G рецепторів вітаміну D встановлено пряму залежність середньої сили, (OR = 3,8; 95% CI 2,1-6,8; $\chi^2 = 20,88$; $p < 0,01$). Питома вага жінок з генотипом G/G серед вагітних групи IB 25(OH)D в крові склала 83,3%, але в цієї групі не спостерігався розвиток плацентарної дисфункції; серед жінок групи IA та низьким рівнем VD носіїв цього генотипу не було, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Генотип A/A був притаманний для жінок обох груп 12,5% і 16,7% відповідно до групи IA та групи IB ($F = 0,553$; $p > 0,05$). Проведення розрахунків за законом Hardy-Weinberg в групі вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням встановило, що частота найбільш поширеного в популяції гомозиготного генотипу G/G VDR склала 19,64% на відміну від очікуваної – 28,69%, рідкісного гомозиготного генотипу A/A – 12,5% проти 21,55%, а гетерозиготний генотип A/G був найбільш поширеним та склав 67,86% проти очікуваної частоти – 49,75%. На відміну від групи контролю, де відхилення від рівноваги Hardy-Weinberg не мало статистичної значимості ($\chi^2 = 2,57$, $p > 0,05$), в популяції вагітних з плацентарною дисфункцією відмічається статистично значиме відхилення від рівноваги Hardy-Weinberg, ($\chi^2 = 10,64$, $p < 0,01$), що вказує на асоціативний зв'язок поліморфізму гену VDR з розвитком плацентарної дисфункції на тлі внутрішньоутробного інфікування.

Вміст С-реактивного білку в крові у вагітних групи ІА достовірно перевищував цей показник в групі ІВ ($66,61 \pm 9,43$ мг / л проти $4,40 \pm 0,98$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 351$; $p < 0,01$), концентрація прокальцитоніну в крові жінок в основній групі ($0,25 \pm 0,17$ нг / мл) більш ніж в 3 рази була вищою за його рівень в групі контролю ($0,08 \pm 0,02$ нг / мл), ($U_{\text{емп}} = 390$; $p < 0,01$). У 60,71% жінок основної групи рівень прокальцитоніну був вищим за норму ($0,1$ нг / мл), у вагітних групи ІВ вміст прокальцитоніну не перевищував цієї межі в жодному з випадків. Між рівнем вітаміну D та прокальцитоніном в крові вагітних групи ІА встановлено достовірну нелінійну зворотню залежність ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$). Концентрація лактату також була достовірно більшою у жінок з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування ($2,79 \pm 0,83$ проти $1,25 \pm 0,63$ ммоль / л, $p < 0,01$). Між показниками вітаміну D та прокальцитоніну ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$), а також вітаміном D і С-реактивним білком ($r_s = 0,56419$; $p < 0,01$) знайдено достовірну залежність середньої сили, між вмістом лактату та рівнем VD взаємозв'язок був слабким, але достовірним, ($r_s = 0,42133$; $p < 0,01$).

На другому етапі в дослідження увійшли 57 жінок, попередня вагітність яких була ускладнена розвитком плацентарної дисфункції, та які мали дефіцит вітаміну D на момент звернення в жіночу консультацію. Із них 27 жінок увійшли в групу прегравідарної підготовки (група ІА), які звернулися на етапі планування вагітності, і яким проводили профілактику розвитку плацентарної дисфункції за розробленою методикою: поєднання 4000 МО вітаміну D та вітамінно-мінерального комплексу, який містить 800 мкг фолієвої кислоти та 500 МО холекальциферолу. Розроблений комплекс пацієнтки отримували на протязі трьох місяців. Жити відкритим статевим життям з метою завагітніти жінкам рекомендували після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові. В цій групі рівень вітаміну D визначали тричі: при першому зверненні в жіночу консультацію, через 3 місяці після замісної терапії та у терміні вагітності 6-7 тижнів. Групу порівняння (ІВ) склали 30 жінок, які звернулися в жіночу консультацію в першому триместрі вагітності та при первинному обстеженні

мали дефіцит вітаміну D, анамнез яких також був обтяженим плацентарною дисфункцією при попередній вагіності. Вагітні групи ПА отримували 4000 МО вітаміну D з моменту визначення вітамін-D дефіциту до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше (перший контроль рівня вітаміну D на тлі його дотації здійснювали через 3 місяці). Після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові пацієнтки ПА та ПАВ груп отримували підтримуючу дозу вітаміну D 2000 МО протягом всієї вагітності.

При первинному зверненні до жіночої консультації в обох групах рівень 25(OH)D в крові був нижче за 20 нг/мл: $15,72 \pm 2,59$ нг /мл в групі ПА та $16,1 \pm 1,99$ нг/мл в групі ПАВ, ($U = 883$; $p > 0,05$). Після проведеного лікування за розробленою схемою, в обох групах рівень вітаміну D підвищився ($38,31 \pm 3,29$ нг/мл та $36,13 \pm 2,99$ нг/мл відповідно групам ПА та ПАВ, ($U = 900$; $p > 0,05$). Після досягнення оптимального рівня вітаміну D жінки продовжували отримувати вітамін D в дозі 2000 МО. У пацієнток групи ПА вагітність наступила впродовж 1-3 місяців. Після підтвердження вагітності за даними УЗД в строці 6-7 тижнів з підтвердженням серцебиттям плоду, рівень кальцидіолу в крові жінок групи ПА визначали втретє, та порівнювали цей показник з рівнем вітаміну D в крові вагітних групи ПАВ при їх першому зверненні в жіночу консультацію. Виявлено, що у жінок групи ПА в I триместрі рівень VD був достовірно вищий ($39,82 \pm 3,06$ нг/мл), на відміну від вагітних групи ПАВ, де процеси імплантації, плацентації та першої хвилі інвазії трофобласту проходили на фоні дефіциту вітаміну D – $16,1 \pm 1,99$ нг/мл, ($U = 558.5$; $p < 0,05$).

Частота ознак плацентарної дисфункції склала 22,2% в групі ПА та 50% в групі ПАВ, ($F = 0,0001$; $p < 0,01$); дистресс плоду спостерігався у 3,7% і у 10%, ($F = 0,16$; $p > 0,05$); ознаки запалення навколоплодових оболонок – у 18,5% і 33,3%, ($F = 0,035$; $p < 0,05$); гіпер-, або гіпотрофія плаценти – у 7,4% і у 36,7% ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Прееклампсію було діагностовано у 3,7% і у 6,7% жінок відповідно до груп ПА та ПАВ ($F = 0,54$; $p > 0,05$). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось тільки в групі

ПВ у 3,3% з 30 жінок. Вагітність у всіх жінок в обох групах завершилась пологами в строк, але частота кесаревого розтину була майже в 2 рази вищою в групі ПВ – 40% проти 25,9% ($F= 0,034$; $p < 0,05$). Пологі ускладнилися передчасним розривом плодових оболонок в 2 рази частіше у жінок з групи ПВ : 7,4% проти 13,33 % в групі ПА ($F=0,238$; $p > 0,05$).

Наукова новизна представленої роботи полягає в тому, що приведені нові рішення актуального завдання акушерства, а саме профілактика розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних з нею акушерських ускладнень у жінок з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції з ознаками внутрішньоутробного інфікування. Розроблено алгоритм прегравідарної підготовки пацієнток з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції, що включає визначення рівня вітаміну D на етапі планування вагітності з наступною корекцією вітамін-D дефіцитного стану за розробленою схемою.

З'ясовано, що у вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням рівень вітаміну D достовірно нижчий, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності та частота вагітних з рівнем вітаміну D нижче за оптимальний в групі з плацентарною дисфункцією складає 76,78%. У вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування встановлено взаємозв'язок рівня вітаміну D з рівнями прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку, які характеризують наявність синдрому системної запальної відповіді. Визначення частоти *BsmI*-поліморфізму гену рецепторів вітаміну D виявило його асоціацію з частотою розвитку плацентарної дисфункції на тлі синдрому системної запальної відповіді.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику ведення пацієнток з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування та запропонований оптимізований метод ведення пацієнток з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції та недостатністю вітаміну D.

Пацієнтки, в анамнезі у яких була вагітність, ускладнена плацентарною дисфункцією, відносяться до групи ризику повторного її виникнення і потребують вироблення персоніфікованого плану ведення, починаючи з етапу преконцепційної підготовки.

У жінок з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції, у т.ч. з високим інфекційним ризиком, є доцільним визначення забезпеченості організму 25(OH)D на етапі планування вагітності або в I триместрі та своєчасне проведення корекції порушеного вітамін-D дефіцитного стану.

Включення до програми догравідарної підготовки у жінок з обтяжливим акушерсько-гінекологічним анамнезом препаратів холекальциферолу є патогенетично обґрунтованим та перспективним підходом до профілактики ускладненого перебігу вагітності та поліпшення перинатальних наслідків.

За результатами дисертаційної роботи видано патенти на корисну модель № у 2019 00648 «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних», № у 2019 00647 «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних», № у 2019 00573 «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних».

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного Університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Ключові слова: вагітність, плацентарна дисфункція, профілактика, внутрішньоутробне інфікування, вітамін D, рецептори вітаміну D, системна запальна відповідь, прокальцитонін, С-реактивний білок, лактат, *BsmI* поліморфізм генів *VDR*, умовно-патогенна флора, невиношування.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. / Г.С. Манасова, Н. В. Диденкул, Н. В. Шаповал, Н. В. Кузьмин, К. В. Короткая. *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2020. №17(1). С.70–77.

2. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. / Г. С. Манасова, А. А. Зелинский, Н. В. Диденкул, Н. В. Кузьмин, З. В. Чумак. *Здоровье женщины*. 2018. №8(134). С. 75-78.

3. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. / Г. С. Манасова, Н. В. Діденкул, З. В. Чумак, Н. В. Кузьмин. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019. № 2(44). С. 76-80.

4. Диденкул Н. В. Про можливість таргетної профілактики кальцитріол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі. *Здоровье женщины*. 2020. №4(150). С. 43-46.

5. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. / G. S. Manasova, A. G. Andrievsky, N. V. Didenkul, I. V. Shpak, M. I. Turchyn, N. V. Kuzmin. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 1(51). P. 65-68.

6. Revisited the relationship between vitamin D level and receptors of *BsmI*-gene polymorphism with the pathogenetic mechanisms of placental dysfunction development. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, V. V. Artemenko, E. T. Makshayeva. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. №8(3). P. 465-475.

7. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitriol possible role in the formation of pathology. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, O. V. Zhovtenko, N. V. Kuzmin. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. 2018. №4. P. 23-28.

8. On the effectiveness of a personalized approach in the prevention of calcitriol-associated complications of pregnancy and childbirth. / G. S. Manasova, I. V. Shpak, N. V. Didenkul, N. V. Kuzmin, N. S. Badiuk. *PharmacologyOnLine*. 2020. Vol.3. P. 270-278.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Про можливий вплив поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D, на перебіг вагітності. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети». м. Чернівці, 20-21 лютого 2019р.

10. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Про питання забезпеченості кальцитріолом у вагітних з хронічними захворюваннями нирок. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение*. 2019. №1. С.34-37.

11. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних: пат № 136131, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900648 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

12. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних: пат №136130, Україна, МПК (2019.01) G01N 33|50 (2006.01), A61B 8/00. № u201900647 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

13. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних: пат. № 135046, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900573 ; заявл. 21.01.2019; опубл. 10.06.2019, Бюл.№ 11.

14. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних із плацентарною дисфункцією: пат. № 143253, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201908980 ; заявл. 29.07.2019; опубл. 27.07.2020, Бюл.№ 14.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

15. Про можливі механізми впливу кальцитріолу на розвиток прееклампсії вагітних. / Г. С. Манасова, А. А. Зелінський, Н. В. Діденкул, Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов. *Врачебное дело*. 2019. № 1–2. № 53-62.

16. Кальцитріол та поліморфізм гену рецепторів вітаміну D в патогенезі перинатального інфікування (огляд літератури). Г. С. Манасова, Н.В. Діденкул, С. В. Дерішов, О. В. Жовтенко. / *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. №1(31). С.78-85.

ANNOTATION

Didenkul N.V. Vitamin-D status in placental dysfunction and intrauterine infection. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy (candidate of medical sciences) on a specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). - Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2020.

The aim of the study was to prevent perinatal complications by developing differentiated approaches to the prediction, diagnosis and prevention of placental dysfunction and intrauterine infection based on a study of the status and genotype of

vitamin D and their relationship with markers of systemic inflammatory response syndrome.

At the first stage of the work, a prospective analysis of pregnancy and childbirth was performed in 96 women, of which the main group consisted of 56 pregnant women with a diagnosis of placental dysfunction and signs of intrauterine infection. The control group consisted of 40 women with a physiological course of pregnancy. Examination of pregnant women was performed in the period from 24 to 34 weeks of gestation after placental dysfunction has been diagnosed. In both groups, the body's supply of vitamin D was analyzed, as well as the state of the systemic inflammatory response by determining the levels of procalcitonin, lactate and C-reactive protein and their relationship with the level of 25 (OH) D in the blood of pregnant women. In addition, the distribution of *BsmI* genotypes of polymorphisms of genes encoding vitamin D receptors was analyzed in pregnant women.

The average level of vitamin D in the blood of patients with placental dysfunction was significantly lower than in pregnant women with physiological course of pregnancy (31.73 ± 9 ng / ml vs. 43.38 ± 13.41 ng / ml; $U_{emp} = 2097.5$; $p < 0.01$). The proportion of patients with vitamin D levels below 30 ng / ml was 76.78% and 15%, respectively, in the groups ($F = 0.0258$; $p < 0.01$). In the group with placental dysfunction, vitamin D-deficiency status was diagnosed in 38.39% of women ($F = 0.0001$; $p < 0.01$), there weren't women with vitamin D levels less than 20 ng / ml in the control group of pregnant, and in 15% have been diagnosed suboptimal vitamin-D status.

The optimal level of vitamin D was found in 23.22% and in 85% of pregnant women according to the main and control groups ($F = 0.0001$; $p < 0.01$). On the basis of the assessment of hormonal function of the placenta, it was found that between the level of estriol and vitamin D found a strong direct statistically significant relationship ($r_s = 0.729$; $p < 0.01$), between the level of human chorionic gonadotropin and vitamin D is a weak direct bond, ($r_s = 0.379$, $p < 0.01$). In pregnant women from the main group, the lowest content of vitamin D in the blood was in

violation of fetal-placental blood flow 1B degree - 29.16 ± 8.03 ng / ml, while in women with impaired fetal-placental blood flow 1A degree, it was equal to 32.25 ± 4.56 ng / ml, and in women without disorders of uterine-fetal-placental blood flow, this figure was 40.81 ± 0.73 ng / ml. Level of 25 (OH) D was below 30 ng / ml in all pregnant women with premature detachment of the normally located placenta; in 50% of women with a small area and marginal attachment of the placenta and in 42.86% with placental hypertrophy. With low placentation and premature maturation of the placenta - in 20% and 25% of pregnant women. In the group with placental dysfunction and concomitant preeclampsia, vitamin D was 21.28 ± 6.86 ng / ml, which is significantly lower than in other pregnant women with placental dysfunction (31.73 ± 9.0 ng / ml, $p < 0.01$) and 2 times lower than in pregnant women with physiological course of pregnancy (43.38 ± 13.41 ng / ml, $U = 240.5$; $p < 0.01$). In the combination of placental dysfunction with preeclampsia, the frequency of vitamin D deficiency was significantly higher (62.5%) than in the group with placental dysfunction - 38.39% ($F = 0.0007$; $p < 0.01$). The frequency of deliveries by cesarean section in the main group was 42.85% against 12.5% in the control group, which is 3.4 times higher ($F = 0.00001$ $p < 0.01$). In cases of optimal levels of vitamin D in the blood of pregnant women with placental dysfunction, the proportion of cesarean sections was 25% of cases ($F = 0.0007$; $p < 0.01$).

Correlation analysis between the weight of newborns and the content of vitamin D in the blood of pregnant women showed a reliable direct relationship in both the main group - $r_s = 0.707$ and in the control group - $r_s = 0.427$, the relationship is statistically significant at $p < 0.01$.

The study of BsmI-polymorphism of the gene encoding vitamin D receptors showed that the genotype A / A in the main (12.50%) and control (17.5%) groups has no significant difference, ($OR = 0.68$; 95% SI 0.31-1.48; $\chi^2 = 1.013$, $p > 0.05$). In patients from the main group, the G / G genotype was observed 2.4 times less (19.64%) than in the group of women with the physiological course of pregnancy (47.50%; $OR = 0.27$; 95% SI 0.15- 0.51, $\chi^2 = 16.71$, $p < 0.01$). Heterozygous combination of A / G alleles was observed in 67.7% and 35% of women according to

the main and control groups (OR = 3.95; 95% SI 2.19-7.1; $\chi^2 = 20.88$, $p < 0.01$). Between placental dysfunction and genotype A / G of vitamin D receptors there is a direct relationship of mean strength (OR = 3.8; 95% CI 2.1-6.8; $\chi^2 = 20.88$; $p < 0.01$). The proportion of women with the G / G genotype among healthy pregnant women with insufficient levels of 25 (OH) D in the blood was 83.3%, but in this group there was no development of PD; among women with PD and low VD there were no carriers of this genotype ($F = 0.00001$; $p < 0.01$). Genotype A / A was inherent in women of both groups 12.5% and 16.7%, respectively, in the group with placental dysfunction and the group with the physiological course of pregnancy ($F = 0.553$; $p > 0.05$). Hardy-Weinberg calculations in the group of pregnant women with placental dysfunction and intrauterine infection found that the frequency of the most common homozygous genotype G / G VDR in the population was 19.64% in contrast to the expected - 28.69%, rare homozygous genotype A / A - 12.5% vs. 21.55%, and the heterozygous genotype A / G was the most common and amounted to 67.86% against the expected frequency - 49.75%. In contrast to the control group, where the deviation from Hardy-Weinberg balance was not statistically significant ($\chi^2 = 2.57$, $p > 0.05$), in the population of pregnant women with placental dysfunction there was a statistically significant deviation from Hardy-Weinberg balance, ($\chi^2 = 10.64$, $p < 0.01$), which indicates the importance of polymorphism of the VDR gene in the development of placental dysfunction. The content of C-reactive protein in the blood of pregnant women of the main group significantly exceeded this figure in the group with the physiological course of pregnancy (66.61 ± 9.43 mg / l vs. 4.40 ± 0.98 ng / ml; $U_{\text{emp}} = 351$; $p < 0.01$), the concentration of procalcitonin in the blood of women in the main group (0.25 ± 0.17 ng / ml) was more than 3 times higher than its level in the control group (0.08 ± 0.02 ng / ml), ($U_{\text{emp}} = 390$; $p < 0.01$). In 60.71% of women in the main group, the level of procalcitonin was higher than normal (0.1 ng / ml), in healthy pregnant women the content of procalcitonin did not exceed this limit in any case. There was a significant nonlinear inverse relationship between the level of vitamin D and procalcitonin in the blood of pregnant women ($r_s = 0.68213$; $p < 0.01$). The lactate concentration was also significantly higher in women with

placental dysfunction on the background of intrauterine infection (2.79 ± 0.83 vs. 1.25 ± 0.63 mmol / l, $p < 0.01$). Between the indicators of vitamin D and procalcitonin ($r_s = 0.68213$; $p < 0.01$), as well as vitamin D and C-reactive protein ($r_s = 0.56419$; $p < 0.01$) found a significant dependence of the average strength between the content lactate and VD levels, the relationship was weak but significant ($r_s = 0.42133$; $p < 0.01$).

In the second phase, the study included 57 women whose previous pregnancies were complicated by the development of placental dysfunction, and who were deficient in vitamin D at the time of admission to the women's clinic. Of these, the main group consisted of 27 women who applied at the stage of pre-pregnancy training, and who were prevented from developing placental dysfunction according to the developed method: in addition to vitamin-mineral complex with folic acid added 4,000 IU of vitamin D for three months and recommended pregnancy after optimal level of vitamin D in the blood. In this group, the level of vitamin D was determined three times: at the first visit to a women's clinic, 3 months after replacement therapy and during pregnancy 6-7 weeks. The control group consisted of 30 women who applied in the 1st trimester of pregnancy and had a burdensome obstetric history. Pregnant control groups received 4,000 IU of vitamin D from the time of determination of vitamin D deficiency to reach the target level of 25 (OH) D in the blood of 30 ng / ml and more (the first control of vitamin D levels on the background of its subsidy was carried out after 3 months). After reaching the optimal level of vitamin D in the blood of patients in the main and control groups received a maintenance dose of vitamin D 2000 IU throughout pregnancy.

At the initial request for women's counseling in both groups, the level of 25 (OH) D in the blood was below 20 ng / ml: 15.72 ± 2.59 ng / ml in the main group and 16.1 ± 1.99 ng / ml in control group, ($U = 883$; $p > 0.05$). After treatment according to the developed scheme, in both groups the level of vitamin D increased (38.31 ± 3.29 ng / ml and 36.13 ± 2.99 ng / ml, respectively, the main and control groups, ($U = 900$; $p > 0.05$). After reaching the optimal level of vitamin D, women continued to receive vitamin D at a dose of 2000 IU. In patients of the main group,

pregnancy occurred within 1-3 months; after confirmation, according to ultrasound, pregnancy (within 6-7 weeks with the existing fetal heartbeat), the level of calcidiol was determined for the third time, and compared this level with the level of vitamin D in the blood of pregnant women at their first visit to the women's clinic. It was found that in women of the main group in the first trimester VD level was significantly higher (39.82 ± 3.06 ng / ml), in contrast to pregnant women in the control group, where the processes of implantation, placentation and the first wave of trophoblast invasion took place against the background of vitamin deficiency D - 16.1 ± 1.99 ng / ml, ($U = 558.5$; $p < 0.05$). The frequency of signs of placental dysfunction was 22.2% in the main and 50% in the control group ($F = 0.0001$; $p < 0.01$); fetal distress was observed in 3.7% and 10% ($F = 0.16$; $p > 0.05$); signs of inflammation of the amniotic membranes - in 18.5% and 33.3% ($F = 0.035$; $p < 0.05$); hyper- or malnutrition of the placenta - in 7.4% and 36.7% ($F = 0.00001$; $p < 0.01$). Preeclampsia was diagnosed in 3.7% and 6.7% of women according to the main and control groups ($F = 0.54$; $p > 0.05$). Premature detachment of the normally located placenta was observed only in the control group in 3.3% of 30 women. Pregnancy in all women in both groups ended in childbirth on time, but the frequency of cesarean section was almost 2 times higher in the control group - 40% vs. 25.9% ($F = 0.034$; $p < 0.05$). Childbirth was complicated by premature rupture of membranes 2 times more often in women from the control group: 7.4% vs. 13.33% ($F = 0.238$; $p > 0.05$).

The scientific novelty of the presented work is that a new solution to the urgent problem of gynecology, namely the prevention of placental dysfunction and related obstetric complications in women at risk of placental dysfunction. An algorithm for pre-pregnancy training of patients at risk of placental dysfunction has been developed, which includes determining the level of vitamin D at the stage of pregnancy planning, followed by correction of vitamin-D deficiency according to the developed scheme.

It was found that in pregnant women with placental dysfunction and intrauterine infection, the level of vitamin D is significantly lower than in women

with physiological pregnancy and the frequency of pregnant women with vitamin D levels is lower than optimal in the group with placental dysfunction is 76.78%. In pregnant women with placental dysfunction on the background of intrauterine infection, the relationship between vitamin D levels and procalcitonin, lactate and C-reactive protein levels, which characterize the presence of systemic inflammatory response syndrome, determined the frequency of *BsmI* polymorphism of vitamin D receptor gene and its association with the frequency of placental dysfunction on the background of systemic inflammatory response syndrome.

The practical significance of the results. As a result of the conducted researches the tactics of management of patients with placental dysfunction against the background of intrauterine infection are improved and the optimized method of management of patients from risk group of development of placental dysfunction and vitamin D deficiency is offered.

Patients with a history of pregnancy complicated by placental dysfunction are at risk of recurrence and need to develop a personalized management plan, starting from the stage of preconception.

In women at risk of developing placental dysfunction, including with a high risk of infection, it is advisable to determine the body's supply of 25 (OH) D at the stage of planning a pregnancy or in the first trimester and timely correction of impaired vitamin-D deficiency.

Inclusion of cholecalciferol drugs in the program of pre-pregnancy training in women with a burdensome obstetric and gynecological history is a pathogenetically sound and promising approach to the prevention of complicated pregnancy and improvement of perinatal consequences.

According to the results of the dissertation, patents were issued for a utility model 2019 u 2019 00648 "Method of predicting the risk of intrauterine infection in pregnant women", № u 2019 00647 "Method of predicting the risk of isthmic-cervical insufficiency in pregnant women", 2019 u 2019 00573 "Method of predicting risk of development placental dysfunction in pregnant women.

The main provisions of the work are introduced into the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University, in the practical work of maternity hospitals in Odessa, used in the program of continuous professional development of obstetricians and gynecologists, general practitioners in thematic training courses, webinars.

Key words: pregnancy, placental dysfunction, prevention, intrauterine infection, vitamin D, vitamin D receptors, systemic inflammatory response, procalcitonin, C-reactive protein, lactate, BsmI VDR gene polymorphism, opportunistic flora, miscarriage.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	31
1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку та формування плацентарної дисфункції.....	31
1.2. Про питання внутрішньоутробного інфікування та синдрому системної запальної відповіді в механізмах розвитку плацентарної дисфункції.....	35
1.3. Про значення гормональної системи вітамін D / рецептори вітаміну D в патогенезі розвитку плацентарної дисфункції.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Клінічна характеристика обстежених груп, дизайн дослідження.....	54
2.2. Методи дослідження.....	58
2.2.1. Загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.....	58
2.2.2. Спеціальні імуноферментні і молекулярно-генетичні методи дослідження.....	59
2.2.3. Методи профілактики плацентарної дисфункції.....	64
2.2.4. Методи варіаційно-статистичної обробки результатів дослідження...	66
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ НА ТЛІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ ТА ЗДОРОВИХ ВАГІТНИХ.....	69
3.1. Аналіз анамнестичних даних у вагітних основної і контрольної груп.....	69
3.2. Особливості перебігу вагітності у вагітних основної і	74

контрольної груп.....	
3.3. Антенатальна оцінка стану фето-плацентарного комплексу і внутрішньоутробного плоду.....	83
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТАМІН D СТАТУСУ І ЙОГО ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ.....	89
4.1. Характеристика статусу вітаміну D у вагітних основної і контрольної груп і оцінка його взаємозв'язку з ускладненнями вагітності та перебігом пологів.....	89
4.2. Особливості Bsm1 - поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D, у вагітних основної та контрольної груп.....	100
4.3. Рівень деяких маркерів запалення у вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням.....	107
4.4. Особливості вітамін D статусу у жінок з обтяжливим анамнезом на прегравідарному етапі.....	112
4.5. Результати дотації вітаміну D в програмі догравідарної підготовки....	116
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ...	120
ВИСНОВКИ.....	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	149
ДОДАТКИ.....	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

CMV	– цитомегаловірусна інфекція
CYP27B1	– цитохром P450 27B1
HLA-G	– Human leukocyte antigen G
HOXA10	– Homeobox protein 10
HSV	– герпесвірусна інфекція
HW	– закон Hardy-Weinberg
IFN- γ	– інтерферон- γ
Ig	– імуноглобулін
IL	– інтерлейкін
NADPH-оксидаза	– nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NO	– оксид азоту
Real-Time PCR	– ПЛР в режимі реального часу
VD	– вітамін D
VDBP	– vitamin D binding protein
VDR	– рецептори вітаміну D
VEGF	– vascular endothelial growth factor
ББ	– безсимптомна бактеріурія
БВ	– бактеріальний вагіноз
БПП	– біофізичний профіль плоду
БЧСС	– базальна частота серцевих скорочень
ВІР	– високий інфекційний ризик
ВМК	– вітамінно-мінеральний комплекс
ВУІ	– внутрішньоутробне інфікування
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція
ДЕ	– дисфункції ендотелію
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКЗ	– екстракорпоральне запліднення
ЗЗПМ	– запальні захворювання придатків матки

ІМТ	— індекс маси тіла
ІФА	— імуноферментний аналіз
КТГ	— кардіотокографія
МПК	— матково-плацентарний кровообіг
МППК	— матково-плодово-плацентарний кровообіг
ПД	— плацентарна дисфункція
ПЕ	— пре еклампсія
ПКТ	— прокальцитонін
ПЛ	— плацентарний лактоген
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
ПМК	— пролапс мітрального клапану
ПН	— плацентарна недостатність
ППК	— плодово-плацентарний кровообіг
ПРПО	— передчасний розрив плодових оболонок
ПТГ	— паратиреоїдний гормон
СЗРП	— синдром затримки розвитку плоду
СН	— серцева недостатність
СПКЯ	— синдром склерополікістозних яєчників
СРБ	— С- реактивний білок
ССЗВ	— синдром системної запальної відповіді
ССС	— серцево-судинної системи
УЗД	— ультразвукове дослідження
ФНП- α	— фактор некрозу пухлин α
ФПК	— фето-плацентарного комплексу
ХГЛ	— хоріонічний гонадотропін людини
ХП	— хронічний пієлонефрит
ЩЗ	-щитоподібна залоза

ВСТУП

Актуальність теми дослідження.

Проблема плацентарної дисфункції (ПД) як одна з основних причин перинатальної захворюваності та смертності при критичній демографічній ситуації в Україні залишається однією з головних проблем сучасності не тільки з медичної, а і з соціальної точки зору. Важливість ПД зумовлена також її роллю і значенням в розвитку таких важких акушерських ускладнень, як преєклампсія (ПЕ), затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, антенатальна загибель плоду, передчасні пологи, народження дітей з екстремально низькою масою тіла [1,2,3,4,5].

ПД більше ніж в 50% випадків зустрічається при невиношуванні вагітності, серед причин гестозів цей показник складає біля 30%, серед вагітних з екстрагенітальною патологією присутність ПД варіює від 25 до 45% [6,7]. Серед дітей, народжених від жінок, вагітність яких була ускладнена ПД, здоровими виявляються лише 10-15% [8,9].

Найчастішими наслідками ПД у новонароджених є мала маса тіла при народженні, порушення періоду адаптації, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, неврологічні порушення, підвищений ризик захворюваності та смертності, порушення інтелектуального та фізичного розвитку у майбутньому [10,11,12,13].

За даними різних авторів, перинатальна смертність серед доношених дітей асоціюється з ПД в більш ніж 10% випадків, а серед недоношених новонароджених цей показник коливається від 49% до 60% [7,14,15,16].

Важливими для загальносоматичного здоров'я, психо-фізичного розвитку дітей в майбутньому та здоров'я нації в цілому є віддалені наслідки вагітності, перебіг якої був ускладненим ПД. В останні роки сформувалось поняття «фетальне програмування», яке зв'язує дефекти та патологічні стани внутрішньоутробного розвитку плоду з розвитком серцево-судинних, метаболічних та інших захворювань у дорослої людини: це заслуговує особливу увагу в період, коли захворювання серцево-судинної патології

стоять на першому місці серед причин смертності, а проблема ожиріння набула світового масштабу. Серед причин «фетального програмування» на першому місці стоїть ПД [17, 18].

У жінок, які перенесли бактеріальну та вірусну інфекцію під час вагітності або мають хронічні запальні захворювання, дисфункція плаценти виявляється в 60% випадків і зустрічається частіше, ніж у вагітних без вказівок на внутрішньоутробне інфікування [19].

Патогенетичні механізми розвитку плацентарної дисфункції при вірусному або бактеріальному інфікуванні пов'язані з низькою факторів, серед яких практичною, поряд з іншими факторами, визначається роль паракринних факторів [20, 21, 22]. При інфікованій плаценті порушуються регуляторні та компенсаторно-адаптаційні механізми в системі мати-плацента-плід, що призводить до плацентарної дисфункції та підвищенню випадків акушерських та перинатальних ускладнень [23, 24, 25, 26, 27].

Проблема перинатального інфікування залишається актуальною з огляду на високий рівень негативних наслідків як для вагітної, так і для плоду та новонародженого. Відомо, що майже у 80% випадків вроджених вад розвитку причиною є трансплацентарне інфікування плоду [28, 29, 30]. В структурі захворюваності та смертності новонароджених інфекційна патологія обумовлює від 11 до 55% втрат в світі [31, 32]. В Україні частка внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності становить 25% - 35% [33, 34].

Новим етапом у вивченні патогенетичних механізмів розвитку ряду захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, порушень репродуктивної функції стало відкриття рецепторів вітаміну D в багатьох органах і тканинах людини [35, 36, 37]. Відкриття рецепторів вітаміну D (VDR) безпосередньо в органах і тканинах репродуктивної системи, та впливу кальцитріолу на репродуктивну систему через взаємодію з VDR [38, 39], лягло в основу досліджень останніх десятиріч, якими з'ясовуються можливі

механізми впливу вітаміну D на розвиток та функціонування системи мати-плацента-плід [40, 41, 42].

Дискутується зв'язок між дефіцитом вітаміну D та такими ланками патогенезу плацентарної дисфункції, як порушення фолікулогенезу [43, 44, 45, 46], зміни в процесах інвазії трофобласту в спиралевидні артерії ендометрію, зниження рецептивності ендометрію та порушення процесів імплантації [47, 48], несумісності по HLA-системі (Human Leukocyte Antigens) [49].

Відомості про вплив кальцитріолу на ланки як набутого так і вродженого імунітету можуть мати окреме значення при формуванні плацентарної дисфункції на тлі перинатального інфікування [50, 51, 52, 53].

Недостатність або дефіцит вітаміну D може відігравати певну роль у розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ) та реалізації перинатальних інфекцій, а це саме ті процеси, які є базовими у формуванні плацентарної дисфункції [54, 55, 56, 57, 58].

За даними літератури, лише у 4,6% жителів України рівень вітаміну D відповідає нормативним показникам[59], а серед вагітних в межах України дефіцит VD визначається в середньому у 45%[60,61].

З огляду на дані про плейотропні «некласичні» ефекти кальцитріолу, його участь в ангиогенезі, регуляції клітинного апоптозу, модуляції імунітету та інших фізіологічних і патологічних процесах в організмі, бачиться доцільним вивчення можливого впливу вітамін D статусу вагітних на розвиток плацентарної дисфункції на тлі перинатального інфікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дана робота є частиною комплексної науково-дослідної програми кафедри акушерства і гінекології №2 Одеського національного медичного університету «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів в розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрію і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції та терапії», № державної реєстрації 0115 U006647.

Мета дослідження

Метою роботи є профілактика перинатальних ускладнень шляхом розробки диференційованих підходів до прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні на підставі дослідження особливостей статусу та генотипу вітаміну D та їх взаємовідносин з маркерами синдрому системної запальної відповіді.

Завдання дослідження

1. Вивчити сучасні теорії патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції та визначити особливості преморбідного фону і факторів, що впливають на її формування.
2. Вивчити особливості перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у вагітних з дисфункцією плаценти на тлі внутрішньоутробного інфікування.
3. Визначити статус вітаміну D та його взаємовідношення з рівнем деяких маркерів запалення (прокальцитонін, лактат, С-реактивний білок) в крові жінок з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування.
4. Визначити частоту однонуклеотидного BsmI-поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D, у жінок з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування.
5. Розробити та оцінити ефективність патогентично обґрунтованих методів прогнозування, діагностики та профілактики дисфункції плаценти на тлі внутрішньоутробного інфікування.

Об'єкт дослідження

Прояви та перебіг плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні в залежності від рівня кальцитріолу та BsmI-поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D (VDR).

Предмет дослідження

Кров вагітних жінок для визначення рівня кальцитріолу, лактату, прокальцитоніну, С-реактивного білку, імуноглобулінів інфекцій групи TORCH, дезоксірибонуклеїнової кислоти (ДНК) вагітних жінок, урогенітальні

виділення, фетоплацентарний кровообіг, клініко-лабораторна діагностика, прогнозування та профілактика плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні.

Методи дослідження

Узагальнення літературних даних, анамнестичні, проспективні, антропометричні, загальноклінічні, біохімічні, функціональні, молекулярно-генетичні, імуноферментні, математично-статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів.

У даному дослідженні вперше вивчені особливості перебігу вагітності в залежності від рівня вітаміну D в крові вагітних, а саме з'ясовано взаємозв'язок між розвитком плацентарної дисфункції на тлі внутрішньоутробного інфікування із вітамін-D статусом жінок.

З'ясовано, що у вагітних з ПД та ВУІ рівень VD достовірно нижчий, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

У вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування встановлено взаємозв'язок рівня VD з деякими маркерами синдрому системної запальної відповіді, такими як прокальцитонін, лактат та С-реактивний білок.

У вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування визначено частоту *BsmI*-поліморфізму гену рецепторів VD та з'ясовано його асоціацію з частотою розвитку ПД на тлі синдрому системної запальної відповіді.

В програмі прегравідарної підготовки пацієнток з групи ризику розвитку плацентарної дисфункції використано визначення рівня VD та розроблено метод профілактики розвитку ПД з урахуванням забезпеченості організму жінки кальцитріолом.

Патогенетично обґрунтовано можливість прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції на підставі визначення рівня кальцитріолу в крові жінок та поліморфізму генів, що кодують рецептори VD.

Практичне значення отриманих результатів

Визначення рівня вітаміну D в крові жінок на етапі догравідарної підготовки та у вагітних з групи ризику формування плацентарної дисфункції дозволяє рекомендувати його для прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції, в тому числі у жінок з високим інфекційним ризиком.

Патогентично обґрунтованим та практично орієнтованим є, поряд з рівнем 25(OH)D в сировотці крові, визначення одонуклеотідного *BsmI*-поліморфізму гену рецепторів VD, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку ПД на доклінічному етапі та провести своєчасну її профілактику.

Розроблена тактика корекції недостатності або дефіциту VD шляхом його дотації може бути рекомендована до застосування в програмі догравідарної підготовки жінок з групи ризику розвитку ПД або з ранніх строків вагітності, що дозволить покращити перинатальні наслідки.

Основні положення роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №1 та №2 Одеського національного медичного Університету, в практичну роботу пологових будинків м. Одеси, використовуються в програмі безперервного професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики на курсах тематичного удосконалення, вебінарах.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є завершеним, самостійним науковим дослідженням автора і внеском здобувача у вирішення проблеми прогнозування, діагностики та профілактики плацентарної дисфункції. Здобувач самостійно здійснила пошук та систематичний аналіз літератури за темою дослідження, сформувала мету та завдання дослідження, виконала клініко-анамнестичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із плацентарною дисфункцією на тлі перинатального інфікування. Автор провела клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, самостійно здійснила аналіз та інтерпретацію отриманих клінічних, імуноферментних, біохімічних, молекулярно-генетичних та інструментальних даних. Автором самостійно проведено статистичне оброблення отриманих результатів дослідження. Викладені в дисертації наукові

положення, висновки, написання та оформлення дисертаційної роботи, підготовка наукових публікацій до друку виконані за постійної консультативної допомоги наукового керівника.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення дисертації апробовано на розширеному засіданні кафедри акушерства та гінекології №2 Одеського національного медичного університету. Результати роботи оприлюднено на пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (Одеса, 2017); Українсько-білоруській міжнародній конференції «дефіцит та недостатність вітаміну D у клінічній практиці» (Чернігів, 2017); міжнародній науково-практичній конференції “Захворювання кістково-м’язової системи та вік” (Одеса, 2017); науково-практичній конференції “Роль вітаміна D в неонатології, терапії та акушерстві” (Миколаїв, 2017); XI міжнародній конференції молодих вчених “Захворювання кістково-м’язової системи та вік”, присвяченій пам’яті Є. П. Подрушняка (Київ, 2018); на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2018); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров’я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” (Вінниця, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2019р); на міжнародному медичному конгресі “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” (Вінниця, 2019); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); 4-й міжнародній конференції «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, 2019). За результатами досліджень представлені стендові доповіді на

3-й міжнародній конференції EVIDAS «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» (Варшава, Польща, 2018); на міжнародному конгресі FOCUS in O&G «Fertility, obstetrics, cancers, urogynaecology and endoscopy» (Гонконг, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових робіт, з яких 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України; 4 статті у закордонних виданнях; 4 патенти на корисну модель та 3 патенти на винахід; 2 тези в матеріалах наукових форумів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 203 сторінках тексту і складається із анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 293 найменувань (114 – кирилицею, 179 – латиницею) і займає 27 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 13 таблицями, 20 рисунками, які займають 13 цілих сторінок.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенетичні механізми розвитку та формування плацентарної дисфункції.

Проблема плацентарної дисфункції є досить розповсюдженим ускладненням вагітності, яке займає одне з головних місць в структурі перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі, а також може бути чинником материнської захворюваності[62]. ПД лежить в основі формування так званих «великих акушерських синдромів» – синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плоду (СЗРП), ПЕ, передчасні пологи, пізні викидні, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО)[5,63,64].

Плацентарна дисфункція в даний час розглядається як патофізіологічний та клінічний синдром, обумовлений морфо-функціональними змінами в плаценті та порушеннями її компенсаторно-приспосувальних можливостей відповідно до потреб внутрішньоутробного плоду. При цьому порушуються транспортна, трофічна, ендокринна, метаболічна та антитоксична функції плаценти з подальшим формуванням патологічних станів з боку матері і плоду, позначених в ряду «великих акушерських синдромів»; в тяжких випадках ПД призводить до антенатальної загибелі плоду[4,9,20,65].

Розвиток та прогресування ПД залежить від анатомічних та функціональних порушень безпосередньо у самій плаценті, наявності екстрагенітальної або акушерської патології у вагітної та від стану плоду[66].

За етіологічними характеристиками розвитку ПД відноситься до мультифакторіальних ускладнень вагітності. Серед найбільш розповсюджених та відомих причин розвитку ПД розглядають вік вагітної (до 18 років або після 30), зловживання алкоголем, наркотичними засобами, паління, шкідливі умови праці, вживання різних лікарських препаратів[4,64,67]. Не останнє місце в розвитку ПД відіграє загальносоматична патологія, а саме захворювання серцево-судинної системи (ССС), цукровий діабет, аутоімунні захворювання,

патологія щитоподібної залози (ЩЗ), порушення функції нирок та печінки, важкі форми залізодефіцитної анемії[3,6,66].

Досить важливе значення у формуванні ПД мають обтяжливий акушерсько-гінекологічний анамнез та патологічні стани органів репродуктивної системи: аномалії розвитку матки, доброякісні утворення матки, порушення функції яєчників, мимовільні викидні та передчасні пологи, перинатальні втрати та внутрішньоутробне інфікування (ВУІ), які супроводжували попередні вагітності[20,25,28,68,69].

Відомо, що основною ланкою в патогенезі ПД є порушення матково-плацентарної перфузії, яка призводить до зниження транспорту кисню та поживних речовин до плоду, порушенню гормональної, метаболічної, дезінтоксикаційної та інших функцій плацентарного комплексу [70, 71, 72].

За останніми даними, формування цих змін починається з порушень на етапі імплантації, у т.ч. через зниження рецептивності ендометрію, аномальної інвазії ворсин хоріону в спиралевидні артерії едометрію (1-ий етап інвазії трофобласту) та незрілості ворсинчастого дерева [66, 73, 74, 75]. Недостатня інвазія трофобласту в спіралевидні артерії не може забезпечити плаценту та зростаючий плід необхідним об'ємом крові та поживних речовин, що стає підставою для формування дисфункції плаценти та гіпотрофії плоду [76, 77, 78]. Неповноцінність дозрівання ворсин хоріону, вплив інших факторів, таких як перинатальне інфікування та тератогенні фактори, можуть сприяти формуванню дефектів капілярного кровоплину у ворсинах хоріону. Притаманні реологічні порушення супроводжуються зниженням кровоплину у міжворсинчастому просторі, підвищенням тромбоутворенням, відкладенням фібрину в структурних елементах плаценти з подальшою агрегацією формених елементів крові та підвищенням синтезом тромбопластину. Ці зміни, в свою чергу, призводять до порушень процесів мікроциркуляції з ураженням плацентарного бар'єру та порушенням його проникності, зниженням компенсаторно-пристосувальних механізмів у фето-плацентарному комплексі та генералізацією ДЕ [16, 79].

Виділяють первинну та вторинну плацентарну дисфункцію. Первинна дисфункція плаценти розвивається до 16 тижнів вагітності і виникає з періоду імплантації під час формування плаценти, раннього ембріогенезу та плацентації під впливом генетичних, ендокринних та інфекційних факторів [80, 81]. Велике значення в розвитку первинної ПД відіграє ферментативна недостатність децидуальної тканини внаслідок порушень функції яєчників, анормального розташування плаценти в порожнині матки, первинних дефектів васкуляризації та дозрівання хоріону [82, 83]. Клінічно це проявляється симптомами загрозливого або мимовільного викидню на ранніх термінах вагітності, замерлою вагітністю, формуванням вроджених вад розвитку [9, 23, 81, 84].

Вторинна ПД виникає після 16 тижнів вагітності на фоні вже сформованої первинної дисфункції або самостійно, під впливом екзогенних та ендогенних несприятливих факторів, таких як ускладнення вагітності та екстрагенітальні захворювання. Для вторинної ПД є характерними порушення матково-плацентарного (МПК) та плодово-плацентарного кровообігу (ППК) з розвитком клінічних проявів у вигляді СЗРП та його гіпоксії [63, 79, 85, 86, 87]. Серед характерних проблем неонатального і постнатального періодів життя у новонароджених, які народилися від матерів з ПД, спостерігають синдром дихальних розладів, пневмонію, гіпоксичні ураження центральної нервової системи, порушення мозкового кровообігу вади серця, дисплазію суглобів, некротичний ентероколіт, лактазну недостатність та інше [23, 88, 89, 90].

За клінічним перебігом виділяють гостру та хронічну ПД. Гостра ПД розвивається внаслідок відшарування нормально або низько розташованої плаценти, інфарктів плаценти та супроводжується загрозливими станами як для матері, так і для плоду [26, 66].

Хронічна ПД розвивається поступово, має довготривалий характер та в залежності від важкості порушень в структурі плаценти та її адаптаційних резервів поділяється на компенсовану та некомпенсовану [4, 6].

Компенсована ПД характеризується відсутністю або мінімальними клінічними ознаками та супроводжується насамперед метаболічними

порушеннями в системі мати-плацента-плід: помірні інволютивно-дистрофічні процеси в плаценті компенсуються за рахунок утворення синцитіокапілярних мембран, збільшення кількості резорбційних ворсин, капілярів ворсин та функціонуючих синцитіальних вузликів [6, 91, 92, 93].

Основними проявами компенсованої ПД є порушення гормональної функції плаценти у вигляді зниження синтезу гормонів фетоплацентарної системи – естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену (ПЛ). В той же час за даними доплерометричного дослідження порушення в судинах матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу відсутні [94, 95].

Декомпенсована ПД розвивається у випадку виражених інволютивно-дистрофічних змін в плаценті з подальшим виснаженням компенсаторно-приспосувальних механізмів. Спостерігається порушення дозрівання та зниження васкуляризації ворсин, низька кількість синцитіокапілярних мембран, редукція судинного русла, переважання нерозгалужуючого ангиогенезу [96]. Клінічно цей стан проявляється порушенням матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку, затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду, гіпоксією та можливою антенатальною загибеллю плоду [6, 97].

В залежності від важкості гемодинамічних розладів, відповідно до класифікації порушень матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину виділяють три ступеня тяжкості гемодинамічних порушень:

ІА ступінь – порушення матково-плацентарного кровоплину при збереженні плодово-плацентарного кровотоку;

ІБ ступінь – порушення плодово-плацентарного кровоплину при збереженому матково-плацентарному кровотоці;

ІІ ступінь – одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину, при збереженому кінцево-діастолічному кровотоці;

ІІІ ступінь – критичні порушення плодово-плацентарного кровоплину: з'являється нульовий або реверсний діастолічний кровоплин в артеріях пуповини, що потребує негайного розродження [98, 99, 100].

Окрім тяжких наслідків ПД, ситуацію ускладнює той факт, що вже сформована ПД не піддається медикаментозній корекції, та згідно до рекомендацій числених клінічних протоколів, у т.ч. наказів МОЗ України, ПД, що призводить до дистресу плоду після 22 тижнів гестації, є показанням для термінового розродження, без використання медикаментозної терапії [66]. Глибоко недоношені діти, або новонароджені, які у внутрішньоутробному періоді розвивалися в умовах плацентарної недостатності (ПН), потребують значних матеріальних, кадрових затрат та спеціалізованого обладнання для їх лікування та виходжування. Крім того, інвалідизація та захворюваність серед таких дітей є дуже високою. З огляду на вищеперераховане, підвищується роль заходів, які могли б сприяти прогнозуванню та профілактиці плацентарної дисфункції [101, 102].

1.2. Про питання внутрішньоутробного інфікування та синдрому системної запальної відповіді в механізмах розвитку плацентарній дисфункції.

Проблема внутрішньоутробного інфікування залишається актуальною з огляду на високий рівень негативних наслідків як для вагітної, так і для плоду та новонародженого. Відомо, що майже у 80% випадків вроджених вад розвитку причиною є трансплацентарне інфікування плоду [29]. В структурі захворюваності та смертності новонароджених інфекційна патологія обумовлює від 11 до 55% втрат в світі [31, 103, 104].

В Україні частка внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності становить 25% - 35% [33, 105, 106].

Внутрішньоутробне інфікування залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем акушерства та перинатології, що призводить до невиношування, мертвонародження, народження дітей з малою масою тіла або з ознаками вродженої інфекції та неврологічними розладами у постнатальному періоді [107]. Характерною рисою ВУІ є наступна особливість: частка виявлення інфекційних уражень плаценти значно вища за частоту виникнення внутрішньоутробних інфекцій [69]. Інфікування плаценти супроводжується

порушеннями в розвитку ворсинчастого хоріону, склеротичними, запальними змінами в усіх відділах плаценти та плодових оболонок та призводить до дезадаптації компенсаторно-приспосувальних механізмів [108]. Під впливом інфекційного фактору спочатку спостерігається активація компенсаторно-приспосувальних механізмів з наступним їх виснаженням, дезорганізацією та поступовим пригніченням функціональних властивостей плаценти. Персистуюча дія інфекції веде до відставання у формуванні котиледонів, розвитку порушень окремих етапів дозрівання плаценти, зниження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу з формуванням ПН [109].

В розвитку плацентарної дисфункції виділяють три основних патогенетичних механізми. При першому, плацентарно-мембранному типі, основним є зниження здатності синцитіокапілярної мембрани до транспорту метаболітів; при другому типі відзначаються клітинно-паренхиматозні порушення зі змінами клітинної активності трофобласту. Третій тип полягає в гемодинамічних механізмах, коли спостерігаються порушення в судинах матково-плацентарного та плодово-плацентарного басейнах кровообігу [110, 111, 112].

В умовах дії інфекційного агенту у формуванні того чи іншого механізму розвитку плацентарної дисфункції та ступеня тяжкості порушень мають значення строки вагітності, різновид збудника інфекції, його вірулентність та ступінь тропізму до тканин плаценти та плоду, а також стан імунної системи та захисних механізмів матері [113, 114, 115, 116, 117]. Так, герпесвірусна інфекція призводить до клітинно-паренхиматозного механізму розвитку ПД; вірус герпесу впроваджується в цитоплазму симпласта фетоплацентарного бар'єру, що супроводжується збільшенням кількості ядер в симпласті ворсин в стані апоптозу з наступним порушенням здатності плаценти до синтезу таких важливих для розвитку плоду гормонів, як естрадіол, естріол, прогестерон та дегідроепіандростерон [28, 118, 119, 120]. Є відомості, що при перенесенні спалаху герпес-вірусної або цитомегаловірусної інфекції в третьому триместрі вагітності збільшується відстань між ендотелієм капілярів та

синцитіотрофобластом у термінальних ворсинах; в цих умовах зменшується кількість кровоносних судин на одиницю поперечного перерізу ворсин, що є характерним для гемодинамічного механізму формування ПД [121, 122].

Плацентарно-мембранний тип механізму формування ПД спостерігається при інфікуванні ВІЛ-інфекцією. Встановлено, що внаслідок гігантоклітинного метаморфозу та загибелі ендотеліоцитів, активної реплікації вірусів в плацентарних макрофагах, їх загибелі та елімінації пошкоджується синцитіокапілярна мембрана [19, 122]. При гістологічному дослідженні ці зміни підтверджені збільшенням синцитіальних вузликів, лімфоїдною інфільтрацією в різних частинах посліду, васкулітами та перивильозним відкладанням фібриніду. Плацентарно-мембранний тип розвитку ПД супроводжується порушенням транспортної функції плаценти [122].

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та грип можуть призводити до формування ПД за рахунок пошкодження як самої структури плаценти, так і етапів її формування [123]. Цьому сприяє імунно- та інтерфероно-дефіцитний стан матері, властивий для періоду гестації. Так, при ГРВІ вже у першому триместрі спостерігається порушення процесів дозрівання ворсин, васкуляризації та кровообігу. Крім того, при інфікуванні ГРВІ можуть відбуватися деструктивні зміни безпосередньо в плаценті з активацією біорегуляторної системи NO-синтетаза – оксид азоту (NO) та пригніченням інтенсивності роботи аденілатциклази: тобто, створюються умови для формування ДЕ та первинної плацентарної недостатності. У другому та третьому триместрах вагітності захворюваність ГРВІ супроводжується збільшенням товщини та кількості колагенових волокон строми та базальних субсинцитіальних мембран, потовщенням судинної стінки та набряку ендотелію в судинах ворсин плаценти внаслідок запальної системної реакції, що взагалом призводить до формування вторинної ПН [123, 124, 125].

Роботи по вивченню стану фето-плацентарного комплексу (ФПК) у вагітних з хронічним пієлонефритом (ХП) свідчать про несприятливий вплив ХП на формування та функціонування плаценти. В кожній третій вагітній з ХП

виявляють запальні зміни в плаценті. Наявність компенсаторно-приспосувальних та інволютивно-дистрофічних змін в плаценті у жінок з хронічними захворюваннями нирок свідчить про несприятливий вплив запального процесу на плацентарний комплекс з формуванням вторинної ПД [126, 127].

Вивчення структури плацент, інфікованих *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma species*, виявило наступні зміни в структурі формування термінальних ворсин хоріону: з'ясовано зменшення кількості судин в термінальних ворсинах та збільшення відстані від судин до синцитіотрофобласту, які вказують на зниження інтенсивності газообміну і розвиток гіпоксії, що є характерним для формування ПД за мембранно-плацентарним механізмом патогенезу. В подальшому зміни в плаценті розвиваються в кардинально протилежних напрямках. Активація компенсаторно-приспосувальних реакцій супроводжується збільшенням площі, вертикального та горизонтального розмірів та периметру ворсин, що призводить до збільшення площі газообміну та підвищенню життєзабезпечення плоду. Клінічно це проявляється гіпертрофією плаценти. При другому напрямі розвитку ПД спостерігається зменшення розмірів термінальних ворсин, яке призводить до зниження інтенсивності газообміну та гіпоксії плоду. Клінічними проявами ПД в цьому випадку є формування гіпоплазії плаценти з порушенням матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу [107].

Така протилежна спрямованість змін в структурі плаценти залежить насамперед від стану матері, стану її імунної та репродуктивної систем, а також компенсаторно-приспосувальних механізмів в цілому. Тому є дуже важливим пошук нових методів прогнозування і профілактики розвитку виснаження резервів плаценти та формування ПД, а значить, і негативних перинатальних наслідків.

Пресистуючий інфекційний процес у ФПК активує клітинний імунітет та продукцію прозапальних цитокінів, що супроводжується формуванням синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), порушенням гормонального

балансу, імунного та цитокінового статусу з виникненням гіпоксії плоду. Враховуючи знання про короткий період існування цитокінів та наявність тісного біологічного ефекту одного цитокіну з дією інших, виникає необхідність в пошуку нових маркерів активації імунної системи [102,109].

При інфекційному процесі в плацентарному комплексі важливе значення мають білки гострої фази, що характеризують розвиток системної запальної відповіді, наприклад С-реактивний білок (СРБ), прокальцитонін (ПКТ) та лактат. Вони дозволяють визначати стан напруженості імунної системи вагітної, пов'язаний з інфекцією, та прогнозувати подальший розвиток подій і зміни компенсаторно-приспосувальних адаптаційних механізмів організму вагітної до розвитку ВУІ [128].

Прокальцитонін – поліпептид, який виробляється при запаленні, є неактивним попередником гормону кальцитоніну; він не володіє гормональною активністю і не впливає на метаболізм кальцію. У фізіологічних умовах увесь ПКТ, що синтезується, перетворюється в кальцитонін в С-клітинах ЩЗ у відповідь на гормональні стимулятори і практично не надходить в кровотік. При наявності бактеріальної інфекції та під впливом токсинів збільшується екстратиреоїдний синтез ПКТ нейроендокринними клітинами печінки, нирок, легенів, м'язової тканини, адипоцитами, що призводить до значного підвищення його рівня. При системній запальній відповіді, під дією прозапальних молекул – ендотоксину, інтерлейкінів-1(IL-1) та 6 (IL-6), фактора некрозу пухлини альфа (ФНП α) – зростає синтез ПКТ в макрофагах і моноцитарних клітинах: його продукція може наростати протягом перших 2-4 годин, досягаючи максимуму через 12 годин, період напіввиведення становить 22-26 годин. Перевагою визначення ПКТ є те, що його синтез при системній запальній відповіді досягає високих рівнів раніше, ніж інші білки гострої фази, таких як СРБ [129, 130, 131].

Незважаючи на те, що основні роботи по вивченню рівня ПКТ при розвитку системної запальної відповіді присвячено хірургії, інфектології та невідкладним станам, в останній час з'являються роботи по визначенню рівнів

ПКТ при патологічних станах в акушерстві та неонатології [132,133]. Так, *Oludag T.* та співавт. вивчали можливість прогнозування розвитку внутрішньоамніотичного запального процесу шляхом визначення рівня ПКТ у вагітних з ПРПО та проявами хоріонамніоніту. Результати показали достовірно вищий рівень ПКТ у групі жінок з хоріонамніонітом [134].

Більш пізні роботи вивчали рівень ПКТ у жінок з хоріонамніонітом та ПРПО в терміні до 37 тижнів вагітності і порівнювали їх з рівнем ПКТ у жінок з ПРПО без гістологічних ознак хоріонамніоніту, у вагітних з ПРПО та без ПРПО при доношеній вагітності. Результати достовірно ($p < 0,001$) показали вищий рівень ПКТ в крові жінок з хоріонамніонітом; крім того, рівень ПКТ при ПРПО, незалежно від терміну вагітності, був достовірно вище, ніж у жінок без ПРПО [135, 136].

Достовірно підвищення рівня ПКТ також неодноразово показують дослідження крові новонароджених з ВУІ: спостереження за його рівнем в крові новонароджених в динаміці використовують для оцінки якості антибактеріальної терапії та прогнозування стану новонародженого [137, 138].

С-реактивний білок є ще одним білком гострої фази, концентрація якого швидко реагує на наявність запального процесу. На відміну від ПКТ, концентрація якого з'являється через 2 години після запалення, рівень СРБ в крові підвищується через 6 годин після виникнення запального процесу. Доступність та дешевизна методу визначення СРБ, а також його висока чутливість до будь-якого запального процесу, роблять його одним із незамінних маркерів гострої фази при дослідженні будь-якого запального процесу в організмі. Цінність СРБ як маркера запалення полягає також в тому, що визначення його рівня дозволяє слідкувати та оцінювати в динаміці прогресування запального процесу та ефективність протизапальної терапії. СРБ є одним з ключових компонентів гуморального вродженого імунітету, забезпечуючи зв'язок між вродженою і адаптивною імунною системами. СРБ визнаний як вроджений опсонін - тобто білок, здатний розпізнавати мікроби і сприяти їх поглинанню фагоцитами [139, 140]. СРБ активує систему

комplementу, взаємодіє з макрофагами та стимулює вироблення прозапальних, протизапальних цитокінів та трансформуючого фактору зросту β , які здатні пригнічувати активність клітин Т-хелперів і запальних макрофагів [141, 142].

Є відомості про здатність СРБ збільшувати продукцію вазоконстриктора – ендотеліну-1, що призводить до посилення експресії хемоатрактанта-1 моноцитів та розчинної молекули міжклітинної адгезії 1-го типу (*Soluble intercellular adhesion molecule-1– SICAM-1*) з наступним формуванням ДЕ, яка є одним із важливих ланок в патогенезі формування ПД [143,144].

Встановлено, що при наявності інфекційного ураження плаценти та/або навколоплідних оболонок визначається підвищення рівня СРБ, причому поглиблене ураження двох шарів посліду супроводжується більш вираженим підвищенням концентрації маркера [145, 146].

Деякі дослідження демонструють, що СРБ присутній в амніотичній рідині і сечі плоду, а його підвищені рівні пов'язані з несприятливим результатом вагітності. Плацентарна тканина також самостійно здатна синтезувати СРБ, який виділяється у кровоток вагітної жінки [147].

Існують інші дослідження, які вказують на високий рівень СРБ в крові жінок при ускладненнях вагітності, серед яких спостерігали ПЕ, хоріонамніоніт, передчасні пологи та народження дітей із малою масою тіла[148,149,150]. Враховуючи, що майже всі ці патологічні стани супроводжуються наявністю ПД, очікується, що і при ПД на тлі ВУІ рівень СРБ в крові вагітних також буде підвищений, але науково-дослідних робіт в цьому напрямку досить обмежена кількість, що потребує подальшого вивчення цього питання [151, 152, 153.].

Є дані, що наявність запалення у жінки під час вагітності відіграє значиму роль у розвитку шизофренії та інших психіатричних розладів у дитини в майбутньому; при цьому підвищений рівень СРБ у крові вагітних статистично достовірно пов'язано з розвитком шизофренії ($R=1,31$; 95% CI 1,10-1,56) або аутизму у дітей в подальшому. Ця інформація зайвий раз підтверджує важливість прогнозування ВУІ та можливість його профілактики [154].

Дослідженню рівня лактату в крові новонародженого, у крові плоду в другому періоді пологів для визначення наявності та важкості гіпоксії присвячено достатньо наукових робіт останнього часу [155, 156, 157, 158, 159]. Але для визначення стану ФПК, діагностики плацентарної дисфункції та внутрішньоутробної гіпоксії плоду до початку пологів рівень лактату можливо визначати і в крові вагітної жінки [160, 161, 162].

Лактат, або молочна кислота (2-гідроксіпропанова кислота), є продуктом метаболізму глюкози, що утворюється з піровиноградної кислоти в анаеробних умовах в багатьох тканинах – скелетних м'язів, мозку, шкірі, еритроцитах, лейкоцитах та макрофагах. Метаболізм лактату переважно здійснюється в печінці та нирках. Відомо, що визначення рівня лактату в крові є важливим для проведення диференціальної діагностики і менеджменту гіперлактатемії при різних видах шоку, при захворюваннях серця, гіпоксемії, ускладненнях системних захворювань (цукровий діабет, рак, інфекції), важкої анемії, інфарктах кишечника, асфіксії новонароджених, рідкісних вроджених порушеннях обміну речовин, інтерференції лікарських препаратів, банальних фізичних навантаженнях [163]. Деякими дослідженнями показано, що лактат виробляється безпосередньо в середині плаценти і транспортується як в материнський кровообіг, так і в кровообіг плоду, де він служить джерелом вуглецю для росту плоду. При цьому поглинання лактату в печінці плоду майже дорівнює кількості лактату, який надійшов в кров плоду через плаценту. Далі лактат використовується для окислення і синтезу жирних кислот та глікогену [164].

Цікаве дослідження проведено *Marconi A.M.* і співавт. (2006), де вивчали концентрацію лактату в крові вагітної жінки та пуповинній крові новонароджених від здорових вагітних і від жінок, вагітність яких ускладнилася СЗРП. Важливо зауважити, що вагітних із СЗРП розділили на три групи в залежності від базальної частоти серцевих скорочень плоду (БЧСС) та пульсаційного індексу в артеріях пуповини. Саме у групі вагітних із СЗРП плоду та патологічними показниками БЧСС та пульсаційного індексу високий

рівень лактату у крові вагітних жінок корелював із високим рівнем лактату в пуповинній крові плоду та важкістю стану новонародженого. Тобто, показники підвищених рівнів лактату в крові не тільки плоду та новонародженого, а і в крові вагітної можуть бути прогностично несприятливим маркером дуже важкого стану плоду та низької виживаємості новонародженого [165].

Таким чином, враховуючи вищенаведені дані про роль перинатального або внутрішньоутробного інфікування в розвитку важких порушень функціональних властивостей плаценти з формуванням в подальшому ПД, визначається важливим пошук методів прогнозування, профілактики і лікування цього стану. Зважаючи на обмежений вибір лікарських засобів, які можна використовувати під час вагітності, та можливий негативний вплив самих лікарських засобів на стан матері, плаценти та плоду, зростає значущість і важливість пошуку нових доступних методів своєчасного прогнозування і профілактики внутрішньоутробного інфікування та ПД на доклінічному етапі.

В цих умовах викликають цікавість відомості останніх років про плеiotропні ефекти та вплив вітаміну D на репродуктивну, імунну та інші системи організму людини[116,166,167,168]. Важливою є інформація про реалізацію ефектів кальцитріолу на організм людини через систему рецепторів вітаміну D і поліморфізм генів, що кодують VDR [169, 170].

1.3. Про значення гормональної системи вітамін D / рецептори вітаміну D в патогенезі розвитку плацентарної дисфункції.

При дослідженні патогенетичних механізмів розвитку ряду захворювань в останні роки увагу дослідників привертають так звані неklasичні, позаскелетні ефекти вітаміну D.

За даними літератури, місцем реалізації біологічних ефектів VD, окрім органів-мішеней (печінка, нирки, кишечник, кісткова тканина), є шкіра, нервова система, селезінка, лімфатичні вузли, скелетні м'язи, легкі, клітини крові (моноцити, макрофаги), стовбурові клітини і багато інших тканин і клітин організму [171].

Важливим етапом розвитку сучасних уявлень про роль і особливості механізму функціонування єдиної ендокринної системи під назвою вітамін D – гормон стало відкриття його специфічного рецептора – рецептора вітаміну D. Встановлено, що дана ендокринна система у вигляді комплексу VD / VDR контролює понад 2200 генів і може специфічним чином реагувати на вплив VD в 38 органах і тканинах організму [172, 173, 174].

Реалізація ефектів системи VD / VDR в тканинах-мішенях здійснюється через клітинні ядра як чинника, що впливає на транскрипцію близько 3% всього людського геному. Завдяки наявності VDR в різних органах і тканинах організму, гормонально активна форма вітаміну D – кальцитріол (1,25(OH)₂D₃) може викликати багато біологічних ефектів, які в своїй сукупності спрямовані на забезпечення різних фізіологічних процесів [175, 176].

Відомо також про позагеномний, мембранно-опосередкований механізм дії вітаміну D, який пов'язаний з VDR в кавеолах цитоплазматичної мембрани. Зокрема, таким шляхом здійснюється швидке збільшення абсорбції кальцію в кишківнику, синтез інсуліну С-клітинами підшлункової залози, функціонування іонних каналів кальцію, остеобластів, переміщення ендотеліальних клітин. Усі ці реакції характеризуються високою швидкістю і здійснюються через 4-5 хв після введення VD [177].

Присутність вітаміну D та його рецепторів безпосередньо в органах репродуктивної системи – яєчниках, матці, трофобласті і плаценті, його здатність модулювати імунні, запальні і ендотелій-залежні реакції припускають його участь у патогенетичних механізмах розвитку різних ускладнень вагітності, в тому числі і ПД [178, 179, 180].

Також відомо, що 25(OH)₂D₃ регулює експресію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) в синцитіотрофобласті та стимулює синтез статевих гормонів [47, 167].

Вітамін D змінює експресію генів, що беруть участь у розвитку фолікулів та стероїдогенезі в клітинах гранульози людини; в зернистих клітинах яєчників він регулює передачу сигналів від антімюллерова гормону (АМГ) та чутливість

клітин до фолікулостимулюючого гормону, що забезпечує повноцінну овуляцію, синтез та секрецію прогестерону в рівнях, необхідних для нормальної трансформації ендометрію та формування повноцінної другої фази менструального циклу [181].

Незважаючи на наявність низьки різних теорій про патогенетичні механізми розвитку ПД, єдиної точки зору з даного питання немає. Виходячи із сучасних даних про «некласичні» ефекти вітаміну D і його вплив на тканини і органи людини, можна припускати, що недостатність вітаміну D може грати певну роль в процесах формування і розвитку ПД [171, 180, 182, 183, 184].

За даними ряду авторів, порушення інвазії цитотрофобласта і васкуляризації хоріону, несвоєчасна і неповноцінна друга хвиля судинної інвазії цитотрофобласту в терміні 16-18 тижнів гестації призводять до ішемії плаценти і формують умови для розвитку ПД, затримки внутрішньоутробного розвитку плоду, ПЕ та інших ускладнень вагітності [185].

Але формування важких форм ПД спостерігається при зниженні темпів гестаційних перетворень в судинах матки ще на етапі децидуальних змін і ознаки недостатності судинної інвазії синцитіотрофобласту виникають вже в терміні 6-8 тижнів вагітності (перша хвиля судинної трансформації). По мірі прогресування вагітності, недостатні морфологічні перетворення спіральних судин матки призводять до зниження загальної площі межворсінчатого простору та формуванню і розвитку гіпоксично-ішемічних патологічних змін в плаценті [186, 187].

Згідно з деякими дослідженнями, певну роль в процесах інвазії трофобласту і формуванні мікроциркуляторного русла системи мати-плацента-плід грає ендокринна система VD / VDR.

Так, зразки хоріальної тканини, отримані при плановому хірургічному перериванні неускладненої вагітності в терміні від 8 до 11 повних тижнів, були оброблені вітаміном D в різних концентраціях з подальшим визначенням ступеня інвазії клітин хоріону. Встановлено, що кількість інвазій клітин у зразках хоріону після обробки їх кальцитріолом достовірно збільшилася в

порівнянні з необробленими контрольними зразками ($p < 0,01$). Спостерігалось також статистично достовірне збільшення кількостей інвазій (в 1,7 рази, $p < 0,05$) при застосуванні і більш низьких доз VD. Автори прийшли до висновку, що кальцитріол володіє дозозалежним впливом на інвазію трофобласту [47].

Відомо, що кальцитріол взаємодіє з VDR рецепторами в зоні його локального синтезу і регулює основні гени-мішені, відповідальні за процеси імплантації, зокрема, ген сімейства HOXA10 (Homeobox protein 10 – HOXA10). Цей ген експресується в ядрах епітелію залоз і строми ендометрію і кодує транскрипційний фактор, який грає істотну роль в рецептивності ендометрію та імплантації ембріону. Кальцитріол регулює експресію HOXA10 в стромальних клітинах ендометрію саме в період «вікна імплантації». При плацентарній дисфункції експресія 1 α -гідроксилази та, відповідно, VD в трофобласті і децидуальній тканині нижче, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Це наводить на думку, що недостатність або дефіцит VD можуть призводити до порушення рецептивності ендометрію і формування первинної дисфункції хоріону і плаценти [171, 180, 182, 183, 184].

Патологічна імплантація і порушення перфузійних властивостей плаценти при вітамін-D дефіцитному статусі, скоріше за все, є первинним етапом у формуванні ПД. Надалі плацентарна ішемія і системна ендотеліальна дисфункція призводять до мультисистемних порушень з розвитком таких ускладнень, як СЗРП та ПЕ [188, 189, 190, 191, 192, 193].

Процеси нідації та імплантації плідного яйця, формування плаценти, поряд з іншими факторами регуляції, контролюються імунною системою. Імунологічний дисбаланс між цитокінами з про- та протизапальними властивостями, який супроводжується патологічним ангіогенезом і генералізацією системної запальної відповіді, лежить в основі «цитокінової регуляції» гестаційного процесу [113].

Зниження експресії плацентарного антигену гістосумісності G (*human leukocyte antigen G* – HLA-G) супроводжується збільшенням продукції інтерлейкіну-2 (IL-2), який сприяє зниженню здатності трофобласту до інвазії.

В умовах недостатнього вироблення інтерлейкіну-10 (IL-10), який є цитокіном з протизапальним впливом, ФНП- α та інтерферон- γ (IFN- γ) індукують запальну відповідь проти клітин трофобласту. В альтерації судин бере участь і IL-12, який продукується макрофагами і дендритними клітинами [113].

Встановлено, що активність запальної відповіді є VDR-залежним процесом і кальцитріол здатний пригнічувати запальний процес в трофобласті, активований прозапальними цитокінами. В одному з досліджень з метою імітації запального процесу, клітини трофобласту обробляли ФНП- α , IFN- γ і IL-6. При використанні кальцитриолу зазначалося пригнічення експресії цих цитокінів. Застосування специфічного антагоністу рецепторів VD, TEI-9647 ((23S)-25-Dehydro-1 α -hydroxyvitaminD3-26,23-lactone) супроводжувалося пригніченням дії кальцитріолу і прогресуванням запального процесу [194].

Мембранні мікроструктури ендотелію і міжклітинні з'єднання, які беруть участь в транспортних процесах безпосередньо в судинному руслі, вперше були виявлені С. М. Flory (1945). Надалі з'явилися численні роботи, присвячені вивченню ролі ендотелію в розвитку атеросклеротичних змін судин, серцево-судинних та інших захворювань. На даний час ендотелій розглядають як самостійну функціональну одиницю ендокринної системи організму з безліччю функцій [184].

У патогенезі ПД дуже важливе місце займає саме ДЕ дрібних артеріальних судин з супутніми порушеннями реологічних та коагуляційних властивостей крові. У першому триместрі вагітності спостерігається стимуляція функції ендотелію у процесі формування ФПК, при цьому спостерігається збільшення синтезу NO та простагліну. Починаючи з другого триместру вагітності, відзначається активація функції ендотелію в системі мати-плацента-плід, що проявляється зростанням продукції тромбоксану і ендотеліну-1. Починаючи з періоду другої хвилі інвазії цитотрофобласту (16-18 тижні), в сироватці крові вагітної зростає вміст тромбомодуліну та фібронектину. Порушення цих процесів тягне за собою формування ПД та може призводити

до таких ускладнень вагітності як ПЕ, СЗРП, передчасні пологи і т.д. [195, 196, 197, 198].

Важливу роль у розвитку ПД відіграє біорегуляторная система L-аргінін – NO. NO відомий як універсальний месенджер міжклітинної взаємодії, який бере участь у формуванні тону судинної стінки, в регуляції її проникності, забезпеченні реологічних властивостей крові і багатьох інших фізіологічних процесах. NO також є одним з ключових ендотеліальних факторів, що регулюють матково-плацентарну перфузію [199, 200].

В останні роки з'явилися роботи, присвячені дослідженню взаємодії кальцитріолу і NO. Виявлено залежність між рівнем циркулюючого в крові VD і експресією NO-синтази, яка безпосередньо ініціює синтез NO [201].

При наявності VD в культурах ендотеліальних клітин пупкової вени людини відзначена дозозалежна активація NO, яка супроводжується значним збільшенням рівня фосфорилування сімейства внутрішньоклітинних протеїнкіназ, таких як протеїнкіназа-38 та протеїнкіназа-B. Зазначені біоактивні ферменти відіграють важливу роль в регуляції клітинного циклу, апоптозу, метаболізму глюкози, а також ангіогенезу і імунних запальних реакцій. Недостатність або дефіцит VD супроводжується дисфункцією біорегуляторної системи L-аргінін – оксид азоту з наступними імунологічними порушеннями та ендотеліальною дисфункцією [202, 203].

Встановлено, що аналог VD – 22-оксікальцитріол в значній мірі збільшує активність ендотеліальної NO-синтази і пригнічує експресію однієї з субодиниць мультимерного ензимного комплексу NADPH-оксидази (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*). Однією з функцій NADPH-оксидази вважають її участь в регуляції експресії генів, в процесах проліферації і диференціювання клітин в ендотелії. Це сімейство трансмембранних білків здатне генерувати супероксид в судинну систему, що важливо в умовах оксидативного стресу, в тому числі при імунологічних порушеннях. При наявності VD відзначається збільшення синтезу оксиду азоту з відповідним

зниженням кількості активних форм кисню, що може грати певну роль в формуванні ПД в умовах оксидативного стресу [204, 205].

При підвищенні рівня прозапальних цитокінів спостерігається зниження рівня фактора росту ендотелію судин (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) і в даному процесі бере участь і кальцитріол. При VD-дефіцитному статусі відзначено пригнічення VEGF, що в подальшому сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та ПД [196].

Ці дані свідчать про значимість оптимального рівня VD для функціонування ендотелію як цілісної системи, здатної забезпечити потреби організму вагітної в умовах зростаючого навантаження на серцево-судинну, дихальну, сечовидільну та інші системи.

Плазмова концентрація біологічно активного метаболіту вітаміну D – 1,25(OH)₂D₃ контролюється за допомогою позитивного зворотного зв'язку з 1 α -гідроксилазою нирок і негативного – з 24-гідроксилазою. Під час вагітності достовірно збільшується синтез VD в нирках: його рівень в крові жінок в III триместрі вагітності в 2 рази вище, ніж у невагітних. На думку авторів даного дослідження, активація синтезу VD вказує на його важливу роль в прогресуванні вагітності [183].

В інших дослідженнях повідомляється про зменшення різних ускладнень гестаційного процесу, успішному закінченню вагітності та народженню здорових дітей при додатковому призначенні вітаміну D у вигляді харчових добавок або препаратів [206, 207, 208].

Важливими є дані про те, що вітамін D відіграє значну роль у формуванні синдрому системної запальної відповіді, що є причиною розвитку таких ускладнень вагітності як ПД, ВУІ, СЗРП, пізні гестози, передчасні пологи та ін. [209]. Про можливий вплив вітаміну D на розвиток внутрішньоутробного інфікування є і той факт, що кальцидіол – 25(OH)D, неактивний VD, здатен проходити через гемато-плацентарний бар'єр, а сама плацента виробляє фермент сімейства цитохрому – CYP27B1, який перетворює кальцидіол в активну форму VD – кальцитріол [210].

Для реалізації внутрішньоутробного або перинатального інфікування дуже важливим є саме рівновага та збалансованість основних ланок імунної системи вагітної жінки, так як фізіологічна вагітність характеризується пригніченням специфічного і активацією неспецифічного імунітету. В цих умовах цікавість викликає вплив VD на імунну систему людини.

Рецептори вітаміну D знайдені в таких клітинах імунної системи, як активовані Т-лімфоцити, макрофаги, незрілі лімфоцити тимусу та зрілі CD8-клітини (цитотоксичні Т-лімфоцити). Кальциферол приймає участь в регуляції та проліферації імунокомпетентних клітин. Макрофаги мають CYP27B1, що дає змогу синтезувати 1,25(OH) $_2$ D $_3$ в умовах достатньої кількості кальцидіолу [50].

Порівняння здорових клітин, та клітин, які знаходяться в осередку запалення в одному й тому ж органі, в останніх виявлено зростання концентрації кальцитріолу, що, швидше за все, носить протективний характер. Припускають, що аутоімунні захворювання пов'язані з надмірним синтезом цитокінів. VD блокує взаємодію імунних клітин з цитокінами, тому попереджає занадто сильний запальний процес та чинить іммуносупресивну дію [50].

Кателицидин і дефензин – це природні антибіотики, активні до багатьох вірусів, грибів та бактерій. Експресія генів, що кодують кателицидин і дефензин, контролюється кальцитріолом. Підвищена продукція кальцитріолу призводить до синтезу кателицидину, але якщо рівень кальцидіолу в крові менше 20 нг / мл, що свідчить про його дефіцит в організмі, механізм активації синтезу природних антибіотиків не працює [211].

Вплив кальцитріолу на імунну систему включає також модулювання Т-клітинного рецептора, зменшення Th1/Th17 CD4 Т-лімфоцитів та збільшення регуляторних Т-лімфоцитів, пригнічення синтезу імуноглобуліну G і зниження диференціювання дендритних клітин [212].

Стимуляція CD4 та CD25 Т-лімфоцитів в присутності кальцитріолу пригнічує синтез прозапальних цитокінів, включаючи IFN- γ , інтерлейкіни 17 та 21 (IL-17 і IL-21), але при цьому не впливає на проліферацію Т-лімфоцитів. Крім того, кальцитріол стимулює експресію CTLA-4 (цитотоксичний Т-

лімфоцитарний антиген-4) і FoxP3 (транскрипційний фактор, який необхідний для нормальної функції Т-регуляторних лімфоцитів - Treg). Останній вимагає присутності IL-2. Таким чином кальцитріол та IL-2 активують Т-лімфоцити, діючи як потенційні протизапальні молекули і фізіологічні стимулятори регуляторних Т- лімфоцитів [51].

Водночас із дослідженнями, що свідчать про вплив кальцитріолу на перебіг вагітності та стан імунної системи людини, почали з'являтися поодинокі, суперечливі дослідження, автори яких ставлять під сумнів вплив вітаміну D, та вважають його роль перебільшеною [213].

Крім того, увагу звертають і дослідження, в яких описуються так звані нон-респондери (*vitamin D non-responders*). Дослідники зіткнулися з відсутністю очікуваної відповіді організму на додаткове призначення кальцитріолу, що здавалося незрозумілим [214, 215].

Значну цікавість викликають дослідження поліморфізму генів, які кодують рецептори вітаміну D. VDR кодується геном, розташованим у хромосомі 12q12-14. На даний час відомо про чотири одонуклеотидних поліморфізми (SNP – *single nucleotide polymorphism*) гену VDR, які активно вивчаються. Два з них знаходяться в екзонах – *FokI* (C > T, rs10735810) і *TaqI* (T > C, rs731236), решта розташовані в останньому інтроні – *BsmI* (A > G, rs1544410) і *ApaI* (A > C, rs7975232 [216, 217].

Одним з перших досліджень, яким встановлено вплив поліморфізму гену рецепторів вітаміну D, було дослідження наслідків *FokI*-поліморфізму VDR для функціонального стану імунних клітин. Було виявлено, що *FokI*-поліморфізм призводить до синтезу різних за структурою пептидів VDR: f-VDR – довша молекула та F-VDR – коротша. В людських моноцитах та дендритних клітинах з молекулою FF-VDR експресія IL-12 є вищою, ніж в молекулах з ff-VDR. Проліферація лімфоцитів при генотипі, що кодує F-VDR, була більш виразною у відповідь на фітогемаглютинін, який є речовиною рослинного походження, здатною неспецифічно стимулювати Т-лімфоцити. Ця робота

продемонструвала наявність різних генотипів VDR, які обумовлюють активацію того чи іншого компонента імунної системи [218].

Експресія рецептору ядерного вітаміну D в плаценті регулюється генами VDR та контролює процеси імплантації. За даними ряду досліджень, в умовах наявності поліморфізму генів, що кодують та регулюють функціональну активність VDR безпосередньо на плаценті, генотипи VDR здатні впливати на процеси імплантації, формування плацентарної дисфункції та виникнення передчасних пологів [166, 169, 170, 219].

У 33 жінок з передчасними та 98 вагітних з терміновими пологами дослідили всі чотири поліморфізми генів VDR, в результаті чого виявили достовірну різницю між досліджуваними групами по *FokI*-поліморфізму, (OR = 3,317 95% CI 1,143 – 9,627), згідно з якою у пацієток з цим поліморфізмом ймовірність передчасних пологів є в 3,32 рази вищою [170].

У жінок з порушеннями менструальної функції та у здорових жінок дослідили взаємозв'язок між рівнем кальцидіолу (25(OH)D) в крові та *TaqI*-поліморфізмом генів VDR. За результатами досліджень, в обох групах рівень вітаміну D був знижений ($14,7 \pm 1,7$ нг/мл в основній групі та $22,5 \pm 1,8$ нг/мл в групі контролю). В групі жінок з порушеннями менструальної функції 50% пацієток мали гетерозиготне поєднання генів C/T по *TaqI*-поліморфізму, а в групі контролю більшість склали жінки з генотипом T/T (84,38%); ймовірно, що саме генетичний поліморфізм рецепторів VD впливає на характер менструальної функції [220]. Порушення менструальної функції є однією з можливих причин, які зумовлюють аномальну, несвоєчасну овуляцію, недостатність проліферативної або секреторної фази, що, в свою чергу, може супроводжуватися порушеннями процесів імплантації та плацентації і підвищувати ймовірність реалізації внутрішньоутробного інфікування.

Стан та якість ембріонів, які отримують в результаті широкого застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій, може бути асоційований з поліморфізмом гену VDR. Так, при оцінці асоціації якості ембріонів та *FokI*-поліморфізму гену VDR у 142 пацієток, які проходили

програму екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), було виявлено, що носійство генотипу G/G даного поліморфізму більш ніж в 3 рази зменшує ризик отримання ембріонів поганої якості в порівнянні з генотипами A/A і A/G [221].

Одним з вітчизняних досліджень рівня VD в крові вагітних жінок з'ясовано, що при перинатальному інфікуванні вміст вітаміну D в крові вагітних жінок є в 1,3 рази нижчим, ніж у здорових вагітних. Лише у 22,5% вагітних рівень кальцидіолу відповідав нормальним показникам, тоді як у 55% пацієнток спостерігався дефіцит VD (менше 20 нг / мл), а у 22,5% вагітних була недостатність вітаміну D (менше 30 нг / мл), яка потребувала додаткового призначення кальцитріолу [60].

Отже, на даний час безумовне підтвердження отримали відомості про здатність вітаміну D брати участь в регуляції процесів ангиогенезу, клітинного апоптозу, імунологічних реакціях, у формуванні синдрому системної запальної відповіді та інших фізіологічних і патологічних процесах в організмі людини.

Поліфункціональність вітаміну D свідчить про його можливу участь в патогенетичних механізмах формування і розвитку різних ускладнень гестаційного процесу. Тому визначення його ролі у формуванні плацентарної дисфункції на тлі внутрішньоутробно інфікування є раціональним в спробах сформувати нові методи прогнозування та профілактики даної патології на доклінічному етапі.

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Клінічна характеристика обстежених груп, дизайн дослідження.

Дослідження проведено на базі КУ «Пологовий будинок №5» та КУ "Пологовий будинок №1" м. Одеси, які є клінічними базами Одеського національного медичного університету. За період з вересня 2017 по вересень 2019 року обстежено 153 жінки після підписання інформованої добровільної згоди на участь у дослідженні. Специфічні дослідження проводилися на базі ТОВ «Діагностичний центр «Євгеніка» м. Одеса.

Критерії включення пацієнток до обстеження:

- вагітність, обтяжена плацентарною дисфункцією;
- вік від 18 до 40 років включно з метою виключення впливу на рівень вітаміну Д чинників становлення або зниження маси кісткової тканини, пов'язаних з віком і активністю метаболізму кісткової тканини;
- ознаки внутрішньоутробного інфікування

Критерії виключення пацієнток з дослідження:

- вік менше за 18 або більше за 40 років,
- наявність тяжкої екстрагенітальної патології (цукровий діабет, хронічні захворювання нирок і печінки з недостатністю),
- порушення жирового обміну,
- шкірні захворювання,
- аутоімунні захворювання,
- захворювання щитовидної та паращитовидної залоз.

Необхідно відзначити, що всі пацієнтки приймали той чи інший комплекс мультивітамінно-мінеральних комплексів, що містять вітамін D (в цілому жоден з прийнятих комплексів не містив понад 500 МО VD).

Дослідження було схвалено комісією з біоетики ОНМедУ (протокол №124 від 2.02.2018 року).

Дослідження включало два етапи.

На першому етапі роботи проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 96 жінок, з яких основну групу склали 56 вагітних (група ІА) із встановленим діагнозом плацентарної дисфункції та ознаками внутрішньоутробного інфікування.

Діагноз ПД відповідно до коду О 43 МКХ 10 перегляду встановлювали за сукупності даних клініко-лабораторних змін (в т.ч. зниження синтезу ХГЛ та естріолу), ультразвукового дослідження та доплерометрії (порушення МПК та ППК, морфологічні зміни у плаценті, невідповідність розмірів плоду строку гестації та ін.), даних кардіотокографії (КТГ), біофізичного профілю плоду, актографічного тесту.

Згідно наказу МОЗ України № 906 від 27.12.2007 року внутрішньоутробне інфікування відображає факт інвазії мікроорганізму в організм плоду, що не завжди призводить до розвитку патологічних змін. Внутрішньоутробне інфікування відбувається значно частіше, ніж розвиваються клінічні прояви хвороби, та при ВУІ можливе народження здорової дитини без ускладнень раннього неонатального періоду. Тому до критеріїв внутрішньоутробного інфікування ми відносили сукупність змін, виявлених на УЗД з боку плаценти, амніону та плоду (оліго-, гідроамніон, гіпертрофія, кальциноз, передчасне дозрівання плаценти, вентрікуломегалія плоду, гіперехогенність кишківника) у поєднанні з лейкоцитозом та наявністю інфекційних агентів, а саме бактеріального вагінозу, кольпіту, гострої або загострення хронічної TORCH-інфекції, ГРВІ та/або загострення хронічних захворювань нирок.

Групу контролю склали 40 жінок (група ІВ) із фізіологічним перебігом вагітності та відсутністю будь-яких вказівок на інфікування.

Обстеження вагітних здійснено в термін з 24 до 34 тижнів гестації при встановленні діагнозу плацентарна дисфункція на тлі внутрішньоутробного інфікування.

В обох групах проводили аналіз забезпеченості організму вітаміном D, а також аналізували стан системної запальної відповіді шляхом визначення рівнів ПКТ, лактату та СРБ та їх співвідношення з рівнем кальцидіолу в крові вагітних. Крім того у вагітних аналізували розподіл генотипів *BsmI* поліморфізму генів, що кодують VDR (Рис. 2.1.).

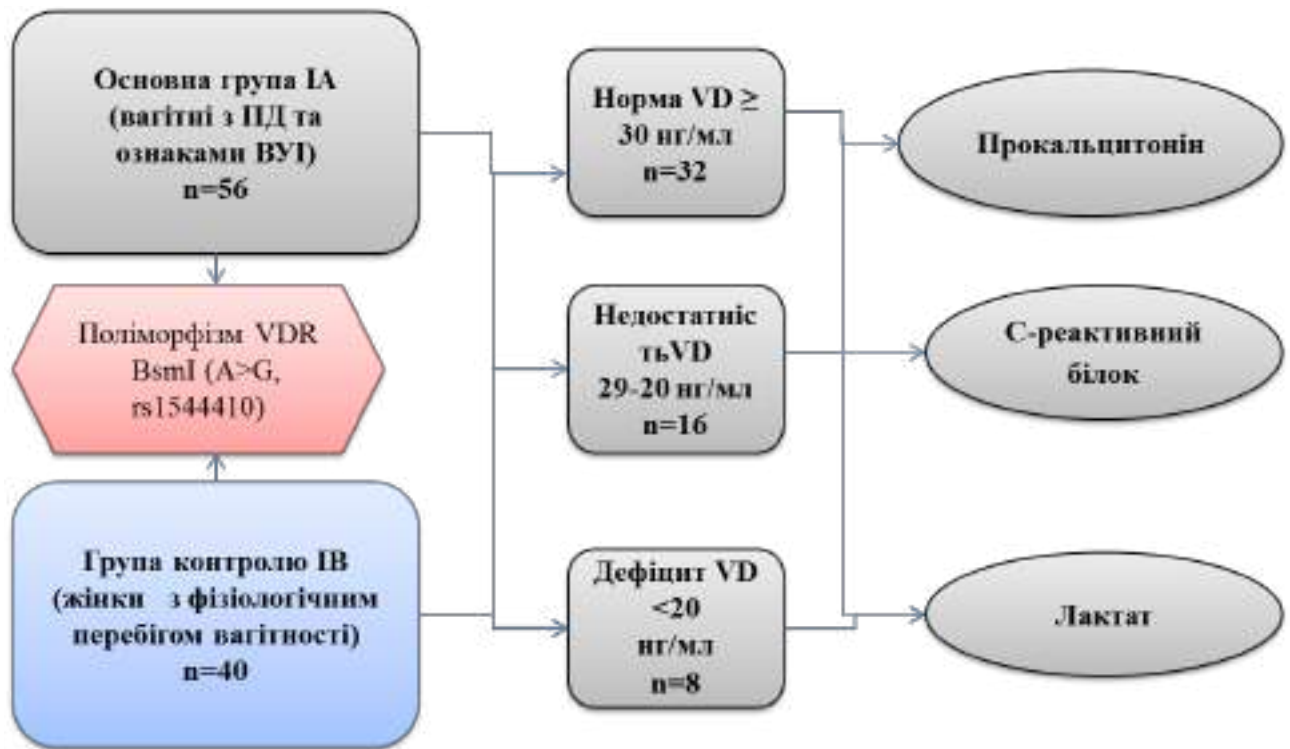


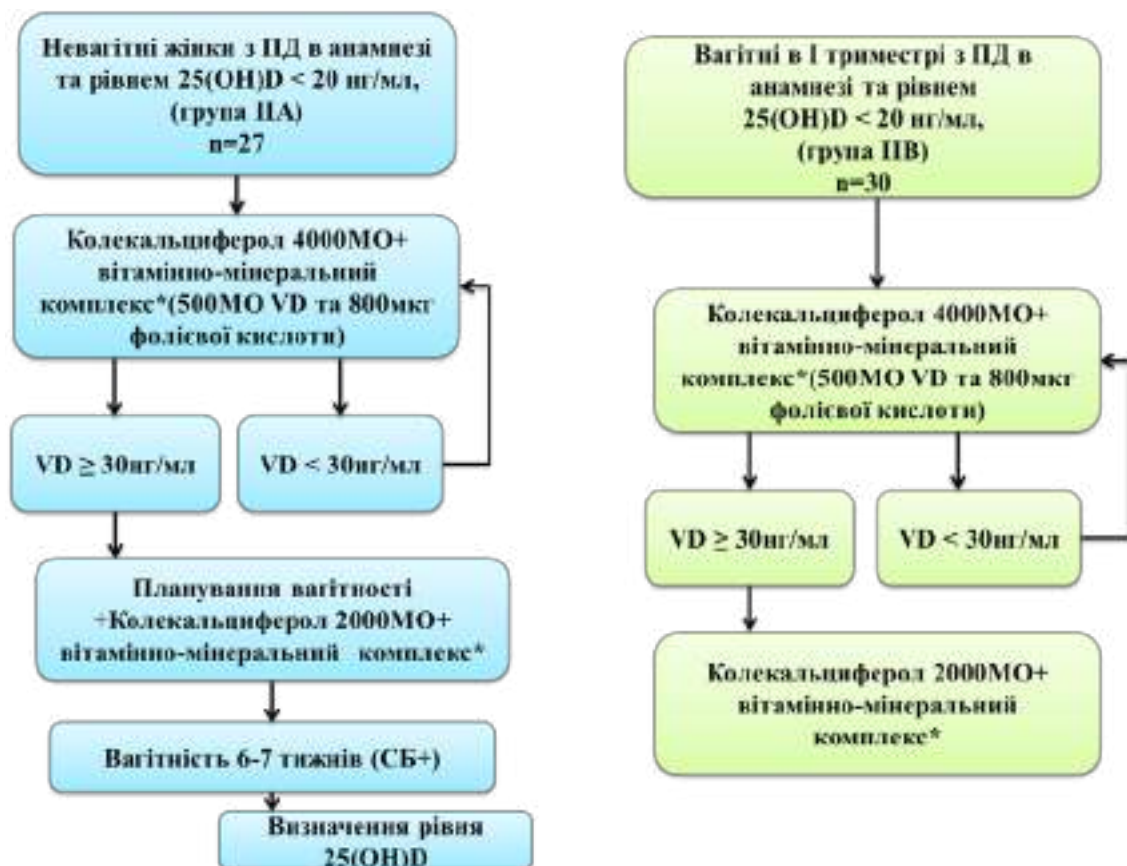
Рис.2.1.Дизайн першого етапу дослідження.

На другому етапі в дослідження увійшли 57 жінок, попередня вагітність яких була ускладнена розвитком плацентарної дисфункції, та які мали дефіцит вітаміну D на момент звернення в жіночу консультацію. Із них 27 жінок увійшли в групу прегравідарної підготовки (група ІА), які звернулися на етапі планування вагітності, і яким проводили профілактику розвитку плацентарної дисфункції за розробленою методикою: поєднання 4000 МО вітаміну D та вітамінно-мінерального комплексу, який містить 800мкг фолієвої кислоти та 500МО холекальциферолу. Розроблений комплекс пацієнтки отримували на протязі трьох місяців. Жити відкритим статевим життям з метою завагітніти жінкам рекомендували після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові. В цій групі рівень вітаміну D визначали тричі: при першому зверненні в жіночу

консультацію, через 3 місяці після замісної терапії та у терміні вагітності 6-7 тижнів.

Групу порівняння (ІІВ) склали 30 жінок, які звернулися в жіночу консультацію в першому триместрі вагітності та при обстеженні мали дефіцит вітаміну D, анамнез яких також був обтяженим плацентарною дисфункцією при попередній вагіності. Вагітні групи ІІВ отримували 4000 МО вітаміну D з моменту визначення вітамін-D дефіциту до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше (перший контроль рівня вітаміну D на тлі його дотації здійснювали через 3 місяці). Після досягнення оптимального рівня вітаміну D в крові пацієнтки ІІА та ІІВ груп отримували підтримуючу дозу вітаміну D 2000 МО протягом всієї вагітності.

Всі жінки ІІ групи також отримували вітамінно-мінеральний комплекс по 1 капсулі на день до умовного фізіологічного терміну завершення формування плаценти – 16 тижнів вагітності (рис. 2.2.).



* - до 16 тижнів вагітності

Рис.2.2. Дизайн другого етапу дослідження

2.2. Методи дослідження.

2.2.1. Загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Загально-клінічні методи дослідження включали аналіз соматичного та акушерско-гінекологічного анамнезу, скарг хворої, об'єктивне та акушерське обстеження. При вивченні соматичного анамнезу звертали увагу на сімейну спадковість, алергоанамнез, професійні шкідливості, перенесенні загальні захворювання у минулому та супутню екстрагенітальну патологію.

Вивчення репродуктивного анамнезу враховувало особливості менструальної функції, перенесені у минулому гінекологічні захворювання, кількість попередніх вагітностей, аналіз їх перебігу та результату.

Об'єктивно оцінювали такі параметри, як загальний стан пацієнтки, тип статури, проводили визначення індексу маси тіла (ІМТ), давали оцінку стану систем органів дихання, кровообігу, травлення, сечовиділення, нервової та опорно-рухової систем.

При гінекологічному огляді проводили оцінку стану зовнішніх статевих органів, виділень із піхви та їх характеру, огляд піхви та шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження. Акушерське дослідження включало дослідження положення, передлежання та позицію плоду, характер його рухливої активності, частоту серцевих скорочень, відповідність висоти стояння дна матки та окружності живота терміну вагітності. При встановленні точного строку гестації керувалися сукупністю даних про дату останньої менструації, перше ворухіння плоду, даних ультразвукового дослідження проведеного в ранні терміни.

Всім пацієнткам проводили стандартні загально-клінічні дослідження, які включали загальний аналіз сечі та крові; аналіз сечі за Нечипоренком; визначення групи крові, резус-фактору; біохімічне дослідження крові, що включало визначення загального білка, білірубіну та їх фракцій, креатинину, сечовини, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази;

гемостазіограму, з визначенням рівня фібриногену, протромбінового індексу, активованого часу рекальцифікації, міжнародного нормалізованого відношення, продуктів деградації фібриногену.

Проводили бактеріоскопічне дослідження виділень із статевих шляхів, бактеріологічне дослідження урогенітальних виділень та сечі з антибіотикограмою. Дослідження на інфекції групи TORCH здійснювалося методами імуноферментного аналізу (ІФА). При виявленні специфічних імуноглобулінів (Ig) в крові вагітних в діагностично значимому титрі в динаміці проводили повторне дослідження «парних сироваток» з визначенням авідності та афінності антитіл.

Дослідження гормональної функції плацентарного комплексу шляхом визначення рівня ХГЛ та естріолу здійснювали методом імуноферментного аналізу на апараті Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics - Швейцарія).

Серед інструментальних методів використовували ультразвукове обстеження з проведенням фето і плацентометрії, Doppler-оцінку кровотоку; кардіотокографію, визначення біофізичного профілю плоду. УЗД проводилося на апараті «Samsung Medison UGEOWS80A» (Samsung Medison CO, LTD, 2014р., Korea). Кардіотокографічне дослідження плоду проводили за допомогою фетальних кардіомоніторів «Sonicaid Team Care» (Huntleigh HEALTHCARE, LTD, 2006р., Великобританія), який передбачає автоматичну розшифровку отриманої кривої з оцінкою STV (шорт-терм варіабельності); дані КТГ оцінювали з використанням шкали Фішеру.

2.2.2. Спеціальні імуноферментні та молекулярно-генетичні методи дослідження.

У крові вагітних визначали концентрацію 25-гідроксікальціферолу загального (25 (ОН) D), тому що згідно рекомендаціям саме за концентрацією цього загального для холе- та ергокальціферолу проміжного метаболіту оцінюється рівень вітаміну D в сировотці крові.

Для цього вранці, натщесерце, через 8 годин періоду голодування, здійснювали забір крові з вени. Після повного згортання з крові центрифугуванням відокремлювали сироватку в кількості 1,0 мл. Рівень 25(OH)D визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу, заснованого на принципі конкурентного зв'язування, на аналізаторі Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics – Швейцарія) за допомогою тест системи Elecsys Vitamin D total II.

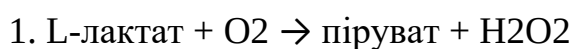
Загальна тривалість дослідження 27 хвилин. На першому етапі 20 мкл зразка сироватки проходить попередню обробку реагентами 1 та 2 для вивільнення 25-гідроксівітаміну D від вітамін-D зв'язуючого білку (vitamin D binding protein (VDBP)). На другому етапі попередньо оброблений зразок взаємодіє з міченим рутенієм VDBP, в результаті чого формується комплекс між 25-гідроксівітаміном D та рутенільованим вітамін-D зв'язуючим білком. Специфічне немічене антитіло зв'язується з 24,25-дигідроксівітаміном D, наявним у зразку, та інгібує перехресну реакційну здатність до цього метаболіту вітаміну D. На третьому етапі, після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, та 25-гідроксівітаміну D, міченого біотином, незаймані рутенільовані мічені білки, що зв'язують вітамін D, зайняті. Комплекс, що складається з рутенільованого білка, що зв'язує вітамін D, та біотинільованого 25-гідроксівітаміну D утворюється та зв'язується з твердою фазою шляхом взаємодії біотину та стрептавідину. Реакційну суміш відсмоктують у вимірювальну комірку, де мікрочастинки захоплюються на поверхню електроду. Потім нез'єднані речовини видаляють за допомогою субстрат-реагенту ProCell M. подача напруги до електроду в подальшому викликає хемілюмінесцентне випромінювання, яке вимірюється фотомножилем. Результати визначаються за допомогою калібрувальної кривої, яка спеціально генерується за допомогою 2-бального калібрування та головної кривої, що надається за допомогою штрих-коду реагенту.

Оцінку забезпеченості вагітних VD здійснювали відповідно до «Методичних рекомендацій з лікування і профілактики дефіциту вітаміну D для

населення країн центральної Європи», (Pludovsky P., Povoroznyuk V. & others, 2013). Так рівень VD в сироватці крові нижче 20 нг / мл свідчить про його дефіцит, 20-30 нг / мл - про недостатність VD. Рівень VD в межах від 30 до 50 нг / мл є оптимальним, тобто відповідає нормі.

Рівні неспецифічних маркерів запального процесу в крові вагітних, а саме прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics - Швейцарія). Забір зразків крові з вени здійснювали натщесерце (8 годин без прийому їжі), без джгута з метою виключення можливого впливу на рівень лактату.

Рівень лактату вимірювали за допомогою тест-системи “test Lact2, test ID 0-606” для кількісного визначення концентрації лактату в плазмі та спинномозковій рідині в системах cobas integra ферментативним колориметричним методом. Цей метод використовує ферментативну реакцію для перетворення лактату в піруват. Перекис водню, що утворюється в результаті цієї реакції, потім використовується в ферментативній реакції для отримання кольорового барвника. L-лактат окислюється до пірувату специфічним ферментом лактат оксидазою. Пероксидаза використовується для отримання кольорового барвника за допомогою перекису водню, що утворюється в першій реакції.



* - 4-аміноантипірин.

Інтенсивність утвореного кольору прямо пропорційна концентрації L-лактату. Він визначається шляхом вимірювання збільшення поглинання при 552 нм.

Рівень лактату швидко збільшується при фізичних навантаженнях. Час необхідний для повернення до нормальних значень лактату, залежить від фізичної підготовленості людини. Для цього зазвичай вистачає тридцяти

хвилин у спокої, тому кров на лактат брали у вагітних після тридцяти хвилин відпочинку, з незастійної вени, тобто без використання джгута. Центрифугування зразків крові проводили на протязі 15 хвилин після забору крові.

СРБ визначали за допомогою набору реагентів C-Reactive Protein (Latex) для кількісного імунологічного визначення С-реактивного білку в сироватці крові та плазмі крові в системах cobas integra. В основі методу лежить турбометричний аналіз посилення частинок. Для цього аглютинати людського СРБ та частинок латексу, покритих моноклональними антитілами СРБ визначали турбометрично при довжині хвилі 552 нм.

Прокальцитонін визначали за допомогою набору реагентів “Elecsys BRAHMS PCT” імунохімічним методом з електрохемілюмінісцентною детекцією. В основі дослідження був двоетапний сендвіч-імуноферментний аналіз із мікрочастинками стрептавідину та системою електрохемілюмінесценції. Реагенти тест-системи містили біотинільоване моноклональне антитіло до ПКТ та моноклональне до ПКТ антитіло, мічене рутенієм. Загальна тривалість аналізу складає 18 хвилин. На першому етапі антигени у зразку сироватки у об’ємі 30 мкл з біотинільованими моноклональним антитілами до ПКТ та моноклональними антитілами, специфічними до ПКТ, мічені комплексом рутенія реагують до утворення сендвіч-комплексу. На другому етапі після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, комплекс перетворюється на тверду фазу шляхом взаємодії біотину та стрептавідину. Реакційну суміш відсмоктують у вимірвальну комірку, де мікрочастинки магнітно захоплюються на поверхню електрода. Потім незв’язані речовини видаляються. Під’днання напруги до електрода викликає хемілюмінісцентне випромінювання, яке вимірюється фотомножилем. Результати визначаються за допомогою калібрувальної кривої, специфічної для приладу, породженої 2-бальним калібруванням та головною кривою, що надається через штрих-код реагенту.

Всім вагітним першого етапу проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) – дослідження ділянки гену VDR в режимі реального часу на наявність мутантного варіанту BsmI (rs 1544410) поліморфізму. Для ампліфікації з метою дослідження ділянки гену VDR використовували прямий праймер 5'-ACCAAGACTACAAGTACCGCGTCA-3' і зворотний праймер 5'-CTCCCTCTTCTCACCTCTAACCAGC-3' із збудженням та флуоресценцією, що відображає накопичення ампліконів, на кожному циклі ампліфікації. Цей метод проходив у декілька етапів. На першому етапі проводили збір біологічного матеріалу для генетичного дослідження. Матеріалом для генетичного дослідження була периферична кров.

Другим етапом було виділення ДНК з отриманого матеріалу. У нашому випадку був використаний експрес-метод виділення ДНК, який дозволяє отримати ДНК з проби за 15 хвилин, забезпечує повний вихід ДНК в процесі лізису клітин. При цьому відсутні додаткові відмивання, що значно знижує ризик фрагментації і втрати ДНК, крім цього відбувається нейтралізація пригнічуючих домішок. Для виділення ДНК експрес-методом використовувався реактив «Проба-Рapid-Генетика» фірми «ДНК-Технологія».

Далі отриману ДНК досліджували методом ПЛР в режимі реального часу (Real-Time PCR). Особливістю режиму Real-Time PCR є моніторинг та кількісний аналіз накопичення продуктів ПЛР, а також автоматична реєстрація та інтерпретація отриманих результатів. У реакційну суміш введені два ДНК-зонди до двох алелів – “А” та “G” BsmI (rs 1544410) поліморфізму VDR. Кожен з ДНК-зондів містить флуоресцентний барвник на 5'- кінці та гасник флуоресценції на 3'- кінці. В якості праймерів для поліморфізму BsmI гену VDR використовували прямий F: 5'-ACCAAGACTACAAGTACCGCGTCA-3' та зворотний праймер R: 5'-CTCCCTCTTCTCACCTCTAACCAGC-3'. В результаті проведення ампліфікації флуоресцентні барвники вивільняються, що дозволяє детектувати наявність в ампліфікованій суміші того чи іншого алелю зразка ДНК. Після підбору праймерів проводять ампліфікацію. Праймери приєднуються до одноланцюгової ДНК-мішені. Після відпалу праймерів Taq-

полімераза починає добудовування другого ланцюга ДНК з 3'-кінців праймера. Крім пари праймерів, комплементарних ділянці, який містить досліджуваний ген, в реакційній суміші присутні додаткові зонди, комплементарні внутрішній ділянці гену (мутантного алелю та алелю дикого типу).

Коли Taq-ДНК-полімераза, просуваючись по одноланцюговій матриці, досягає зонда, то стається його розщеплення завдяки ендонуклеазній активності ДНК-полімерази. Після розщеплення зонда барвник вивільняється, і сигнал флуоресценції, що відповідає одному алелю, зростає. Дуплекс з зондом з одним неспареним нуклеотидом (другий алель) має меншу температуру плавлення і не руйнується, а відокремлюється полімеразою цілком. Стосовно рівнів флуоресценції від обох зондів судять про наявність в пробі одного або іншого алелю. Температурний цикл ампліфікації багаторазово повторюється, забезпечуючи на кожному циклі дворазове збільшення числа копій ДНК. Результатом циклічного процесу є експоненціальне збільшення кількості специфічного фрагменту ДНК. Процес накопичення специфічних продуктів ампліфікації обмежений за часом, потім його ефективність критично падає. "Ефектом плато" описують процес накопичення продуктів ПЛР на останніх циклах ампліфікації, коли кількість амплікон досягає $0,3-1$ пмоль. Вищезазначену методику проводили за допомогою детектуючого ампліфікатору ДТ-96 (ТОВ «НВО ДНК-Технологія», Росія).

2.2.3. Методи профілактики плацентарної дисфункції.

Зважаючи на те, що ПД є дуже важливою проблемою та призводить до різних акушерських ускладнень [222], впливає на материнську та дитячу захворюваність та смертність [223, 224], а методи лікування данної патології дуже обмежені і не завжди є ефективними [64, 225], профілактика розвитку ПД є досить актуальною проблемою та спонукає до пошуку ефективних методів вирішення цієї патології [226, 227, 228, 229].

В першу чергу для профілактики розвитку ПД проводять лікування хронічних захворювань у жінок, що планують вагітність, обов'язковою є

санация вогнищ хронічної інфекції. У жінок з групи ризику розвитку ПД проводять загальнозміцнюючу, седативну, антиоксидантну, вітамінотерапію, терапію, спрямовану на покращення реологічних властивостей крові, нормалізацію водно-електролітного балансу. Головним принципом профілактики ПД є профілактика будь-яких ускладнень вагітності (анемії, преєклампсії та ін).

Одним із найрозповсюджених методів профілактики розвитку ПД в останні роки є застосування донаторів оксиду азоту, як методу профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції, що є однією з головних ланок в патогенезі формування плацентарної дисфункції [85, 230, 231]. Для профілактики застосовують або окремо тільки донатори NO, або у складі розроблених комплексів з використанням вітамінних препаратів, мікроелементів, ацетилсаліцилової кислоти та ін. [232, 233, 234, 235].

Перераховані методи є патогенетично-обґрунтованими, але вони використовуються в період, коли плацента вже сформована та клінічно виявляються початкові ознаки порушення її функції. Незважаючи на широке використання вказаних профілактичних заходів, частота випадків розвитку ПД не має тенденції до зниження, тому є дуже важливою розробка методів профілактики розвитку ПД на доклінічному етапі.

Нами розроблено метод профілактики плацентарної дисфункції, що базується на призначенні пацієнткам на етапі догравідарної підготовки на протязі трьох місяців холекальциферолу в добовій дозі 4000 МО та вітамінно-мінерального комплексу, який включає в себе додатково 500 МО вітаміну D та 800 мкг фолієвої кислоти, по 1 капсулі на день. Жінкам було рекомендовано вагітніти тільки після досягнення оптимального рівня VD в крові ≥ 30 нг / мл; далі жінки продовжували вживання VD в підтримуючій дозі 2000 МО на добу. Після підтвердження вагітності, в строці 6-7 тижнів повторно визначали рівень VD. На протязі всієї вагітності вони отримували підтримуючу дозу VD у 2000 МО, вітамінно-мінеральний комплекс жінки отримували до 16 тижнів вагітності.

2.2.4. Методи варіаційно-статистичної обробки результатів дослідження.

Усі отримані результати вносилися в спеціально розроблену базу даних, побудовану в електронній таблиці MSExcel. Статистична обробка отриманих результатів була проведена на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення Biostat, Statistica 6.0 фірми Install Shield Software Corporation (США).

Для порівняння двох незалежних вибірок кількісних показників використано t – критерій Стюдента для даних з нормальним розподіленням та непараметричний U критерій Манна-Уїтні для даних з ненормальним розподіленням, після визначення нормальності розподілу даних варіаційних рядів за допомогою критерію Шапіро-Уїлка.

Для порівняння середніх величин t -критерій Стюдента розраховували за такою формулою:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.1.)$$

де M_1 - середня арифметична першої сукупності (групи), що порівнюється M_2 - середня арифметична другий сукупності (групи), що порівнюється, m_1 - середня помилка першої середньої арифметичної, m_2 - середня помилка другої середньої арифметичної.

Після цього знаходили число ступенів свободи f за формулою:

$$f = (n_1 + n_2) - 2, \quad (2.2.)$$

де n_1 та n_2 - кількість досліджуваних в першій та другій групі відповідно.

Визначали критичне значення t -критерію Стюдента для необхідного рівня значущості $p = 0,05$ або $p = 0,01$, при даному числі ступенів свободи f по таблиці та порівнювали його з розрахованим значенням t -критерію Стюдента. Якщо розраховане значення t -критерію Стюдента дорівнювало або було більше за критичне, знайдене за таблицею, робили висновок про статистично значущу відмінність між порівнюваними величинами. Якщо значення

розрахованого t-критерію Стюдента було менше за табличне, відмінності порівнюваних величин були статистично не значимі.

Для визначення U критерію Манна-Уїтні з обох порівнюваних вибірок складали єдиний ранжируваний ряд, шляхом розставляння одиниць спостереження за ступенем зростання ознаки і присвоєння меншому значенню меншого рангу. У складеному єдиному ранжированном ряду загальна кількість рангів дорівнювала:

$$N = n_1 + n_2, \quad (2.3.)$$

де n_1 - кількість елементів в першій вибірці, а n_2 - кількість елементів у другій вибірці.

Окремо підраховували суму рангів, що припали на долю елементів першої вибірки, та окремо - на частку елементів другої вибірки. Визначили найбільшу з двох рангових сум - $T(x)$ відповідну вибірці з $n(x)$ елементами. Значення U критерію Манна-Уїтні знаходили за формулою:

$$U = n_1 * n_2 + \frac{n(x) * (n(x) + 1)}{2} - T(x), \quad (2.4)$$

Розрахований U критерій порівнювали з критичним значенням U, знайденим за таблицею відповідно до рівня значущості та при заданій чисельності вибірок, що порівнювалися. Відмінність між рівнями ознаки в розглянутих вибірках була статистично значуща, якщо отримане значення U було менше табличного або дорівнювало йому.

Для визначення зв'язку (кореляції) між перемінними розраховувався ранговий коефіцієнт кореляції по Спірмену. При визначенні достовірності отриманих відмінностей між середніми значеннями вибірок і достовірності виявленої кореляції розраховувалася вірогідність помилки p . Достовірність отриманих результатів для якісних показників визначали за допомогою критерію Фішера.

Для виявлення статистичної значущості частотних показників, а саме розподілу різних алелей та генотипів в групах хворих застосовували метод

відношення шансів (ВШ, або англ. OR від "odds ratio") із використанням 95% довірчого інтервалу (ДІ, або англ. CI від "confidence interval").

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

3.1. Аналіз анамнестичних даних вагітних основної і контрольної груп.

Відповідно до завдань та з метою пошуку нових диференційованих підходів до прогнозування, діагностики та профілактики ПД при внутрішньоутробному інфікуванні нами проведено обстеження двох груп вагітних у строк з 24 до 34 тижнів гестації.

До основної групи (ІА група) увійшли 56 пацієнток, вагітність яких була ускладнена плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування. Контрольну групу (ІВ група) склали 40 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Середній вік в основній групі склав $29,21 \pm 4,3$ років та достовірно не відрізнявся від такого в групі контролю – $30,35 \pm 3,12$ років ($U_{\text{емп}} = 958$; $p > 0,05$). Найбільшу частку в обох групах склали вагітні віком від 20 до 30 років, але статистично значима відмінність була тільки в групі вагітних від 20 до 25 років, питома вага пацієнток цієї вікової групи була більшою в основній групі ($\chi^2 = 7,12$ $p < 0,05$), (табл. 3.1.).

Таблиця 3.1. Розподіл обстежених вагітних за віком.

Вік	Основна група, n=56		Група контролю, n=40		Достовірність
	Абс.	%	Абс.	%	
20-25 років	18	32,14%	6	15%	$\chi^2 = 7,12$; $p < 0,05$
26-30 років	18	32,14%	18	45%	$\chi^2 = 3,57$; $p > 0,05$
31-35 років	12	21,43%	10	25%	$\chi^2 = 0,45$; $p > 0,05$
36-40 років	8	14,29%	6	15%	$\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$
Середній вік	$29,21 \pm 4,3$		$30,35 \pm 3,12$		$U_{\text{емп}} = 958$; $p > 0,05$

Зросто-вагові параметри в обох групах не мали статистично значимої різниці. Так, ІМТ у пацієнток групи ІА відповідав $22,2 \pm 1,7$ умовних одиниць (у.о.), а в групі ІВ - $22,8 \pm 1,93$ у.о., ($U_{\text{емп}} = 2639,5$; $p > 0,05$). Середній показник ваги в основній групі склав $63,88 \pm 6,59$ кг проти $63,175 \pm 7,125$ кг в групі контролю ($U_{\text{емп}} = 1068$, $p > 0,05$), середній зріст дорівнював $167,27 \pm 5,33$ см та $168,65 \pm 5,63$ см відповідно основній та контрольній груп ($U_{\text{емп}} = 1084,5$, $p > 0,05$).

Характеристика вагітних за професійною належністю показала наступне. Так жінки, що займаються розумовою працею, а саме економісти, юристи, програмісти, педагоги та медичні працівники, склали переважну більшість в обох групах дослідження, та дорівнювали 53,57 % в основній та 52,5% контрольної груп. Жінки, робота яких пов'язана з фізичним навантаженням, склали 17,86% та 22,5 % відповідно досліджуваних груп, домогосподарки склали 28,57% основної групи та 25% групи контролю. Таким чином серед вагітних, що увійшли в дослідження переважала частка жінок з малорухливим способом життя (табл.3.2.).

Таблиця 3.2. Характеристика вагітних обстежуваних груп за професійною належністю.

Групи	Розумова праця		Праця з фізичним навантаженням		Домогосподарки	
	п	%	N	%	п	%
Основна група (ІА, n=56)	30	53,57	10	17,86	16	28,57
Контрольна група (ІВ, n=40)	21	52,5	9	22,5	10	25
Достовірність		F = 1; p > 0,05		F = 0,48; p > 0,05		F = 0,63; p > 0,05

Аналіз соматичної захворюваності показав деякі відмінності між групою вагітних з ПД та групою контролю (табл.3.3).

Таблиця 3.3. Особливості загально-соматичного статусу у вагітних з плацентарною дисфункцією і у здорових вагітних.

Нозоформа	Основна група (IA), n=56		Контрольна група (IB), n=40		Достовірність
	Абс. Число	%	Абс. число	%	
Вегето-судинна дистонія	7	12,5	0	0	F=0,0003; p < 0,01
Пролапс мітрального клапану, НК-0	6	10,71	1	2,5	F=0,0092; p < 0,01
Хронічний гастрит	3	5,36	1	2,5	F=0,44; p > 0,05
Хронічний холецистит	3	5,36	1	2,5	F=0,44; p > 0,05
Хронічний пієлонефрит	21	37,5	6	15	F=0,0006; p < 0,01
Хронічний тонзиліт	9	16,07	2	5	F=0,0096; p < 0,01
Варикозне розширення вен н/кінцівок	4	7,14	0	0	F=0,007; p < 0,01
Дифузний зоб I – II ступеню	4	7,14	1	2,5	F=0,085; p > 0,05
Міюпія слабкого ступеню	7	12,5	0	0	F=0,0003; p < 0,01

Частота захворювань ССС у вагітних основної групи склала 10,71%, що в 4 рази більше, ніж в групі контролю – 2,5% (F = 0,0092; p < 0,01). Варто зазначити, що всі випадки патології ССС були представлені пролапсом мітрального клапану (ПМК) I ступеня, та не супроводжувалися серцевою недостатністю (СН). Захворювання щитоподібної залози в 3 рази частіше діагностовано у жінок з групи IA (7,14% проти 2,5%; F = 0,085; p > 0,05), при цьому слід додати, що вони були представлені дифузним зобом без порушення функції ЩЗ, тобто у всіх пацієнток цієї групи був еутиреоз. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок виявлено тільки у 7,14% вагітних основної групи (F = 0,007; p < 0,01).

В анамнезі у жінок обох груп були хронічні захворювання запального генезу, які обумовлювали високий інфекційний ризик і могли чинити певний вплив на перебіг вагітності.

Хронічний пієлонефрит був діагностований у 37,5% (21 із 56) вагітних основної групи і у 15% (6 з 40 чел.) - з групи контролю, (F = 0,0006; p < 0,01). У

5 жінок (23,80%) з 21 на хронічний пієлонефрит під час вагітності відзначалося загострення захворювання.

Необхідно зазначити, що у 66,7% вагітних з ХП при бактеріологічному дослідженні сечі отримано зріст бактеріальної флори. У 17,5% вагітних в групі контролю також виявлено безсимптомну бактеріурію ($F = 0,0001$; $p < 0,01$).

На наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (гастрит, холецисто-панкреатит) вказали по 5,36% (3 із 56) вагітних з основної групи та 2,5% (1 із 40) з групи контролю, ($F = 0,44$; $p > 0,05$).

У групі високого інфекційного ризику достовірно частіше у жінок був хронічний тонзиліт -16,07% (9 із 56); в контрольній групі -у 5,00% (2 із 40), ($F = 0,0096$; $p < 0,01$). Необхідно відзначити, що в основній групі 30,36% (17 із 56) жінок перехворіли ГРВІ під час вагітності, в групі контролю - 7,5% (3 із 40), ($F = 0,00004$; $p < 0,01$), що достовірно менше.

У деяких вагітних були поєднані захворювання шлунково-кишкового тракту та нирок, серцево-судинної системи та нирок і т.д. В цілому, вагітні обох груп, незважаючи на наявність тієї чи іншої загальносоматичної патології, не потребували спеціалізованої допомоги.

Таким чином, майже у 87,5% жінок з основної групи (49 із 56) в анамнезі були екстрагенітальні захворювання, які могли надати прямий або опосередкований вплив на процеси формування та функціонального становлення матково-плацентарно-плодового комплексу, на перебіг гестаційного процесу та розвиток плацентарної дисфункції.

Репродуктивний і акушерсько-гінекологічний анамнез у пацієнток основної групи характеризувався рядом особливостей та достовірно більшою частотою гінекологічних захворювань у порівнянні з групою контролю.

В основній групі першонароджуючими були 71,43%, в контрольній - 55,00%; народжували повторно (2-і та 3-ті пологи) - 28,57% і 45,00% відповідно до груп, ($F = 0,028$; $p < 0,05$), (рис. 3.1.).

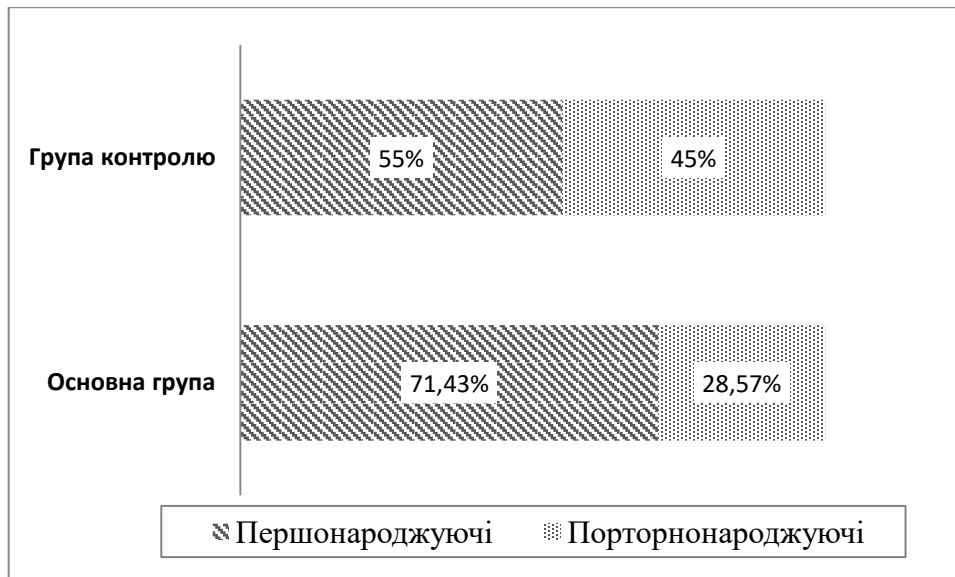


Рис. 3.1. Паритет пологів у пацієнток, що увійшли в дослідження.

Репродуктивний анамнез був обтяжений безпліддям різного генезу у 21,43% і 10% пацієнток з основної та контрольної групи, ($F = 0,049$; $p < 0,05$); у 17,86% жінок з основної групи вагітність настала за програмою допоміжних репродуктивних технологій (табл. 3.4.).

На наявність синдрому склерополікістозних яєчників (СПКЯ), догравідарної гіпоплазії матки, синдрому Ашермана вказали по 3,57% вагітних з основної групи, в контрольній групі таких пацієнток не було ($F = 0,1212$; $p > 0,05$). Запальні захворювання придатків матки (ЗЗПМ) відзначалися у 10,71% і 2,5% жінок з основної та контрольної групи, ($F = 0,03$; $p < 0,05$).

Фонові захворювання шийки матки були діагностовані у 26,79% і у 5,00% жінок відповідно групам, ($F = 0,0003$; $p < 0,01$); у 10,71% пацієнток основної групи була міома матки, в групі контролю таких пацієнток не було, ($F = 0,002$; $p < 0,01$).

В обох групах були пацієнтки з рубцями на матці після попереднього кесаревого розтину: в основний - 14,29%, в контрольній - 12,5%, ($F = 0,83$; $p > 0,05$). На невиношування вказали понад чверть жінок з групи з ПД: 28,57% і 2,50% відповідно до основної та контрольної груп, ($F = 0,0014$; $p < 0,01$).

Таблиця 3.4. Особливості акушерського-гінекологічного анамнезу у обстежених вагітних.

Нозоформа	Основна група (ІА), n=56		Контрольна група (ІВ), n=40		Достовірність
	Абс. число	%	Абс. Число	%	
Першонароджуючі	40	71,43	22	55,00	F= 0,028; p < 0,05
Повторнонароджуючі	16	28,57	18	45	F= 0,028; p < 0,05
Фонові захворювання шийки матки	15	26,79	2	5,00	F=0,0003; p < 0,01;
Склерополікістоз яєчників	2	3,57	0	0	F=0,1212; p > 0,05
Первинне безпліддя	12	21,43	4	10,00	F=0,049; p < 0,05;
Гіпоплазія матки	2	3,57	0	0	F=0,1212; p > 0,05
Седловидная матка	2	3,57	0	0	F=0,1212; p > 0,05
Міома матки	6	10,71	0	0	F=0,002; p < 0,01;
С-м Ашермана	2	3,57	0	0	F=0,1212; p > 0,05
Хронічний сальпінгоофорит	6	10,71	1	2,5	F=0,03; p < 0,05
Невиношування в анамнезі	9	16,07	1	2,5	F=0,0014; p < 0,01;
Наявність рубця на матці після кесаревого розтину	8	14,29	5	12,5	F=0,83; p > 0,05;

Таким чином, в групі з ПД та проявами ВУІ акушерський та гінекологічний анамнез був в 58,93% (33 із 56) випадків обтяжений різними ускладненнями, такими як безпліддя, невиношування, структурні зміни матки що в 3 рази вище, ніж в групі контролю, де цей показник склав 17,5% (7 із 40; F = 0,00001; p < 0,01). Крім того частота хронічної патології статевих органів, а саме хронічні сальпінгоофорити, фонові захворювання шийки матки та міома матки була в 6 разів вищою в групі з ПД (48,2% проти 7,5%; F = 0,00001; p < 0,01).

3.2. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок основної та контрольної груп.

Перебіг вагітності ускладнився раннім гестозом у 30,36% і у 15% жінок відповідно основний та контрольній групам ($F = 0,026$; $p < 0,05$), (табл. 3.5.). З приводу загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів було проліковано $\frac{3}{4}$ пацієнток з основної групи (75,00%), тоді як в групі контролю частка таких жінок склала всього 10% ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Гестаційні набряки спостерігалися у 10,71% та у 2,5% ($F = 0,049$; $p < 0,05$) вагітних основної та контрольної груп, ПЕ - тільки у 14,29% пацієнток з групи ІА. Анемію 1-2 ступеня в 5 разів частіше було діагностовано при плацентарній дисфункції на тлі внутрішньоутробного інфікування (50,00% та 10,00%, $F = 0,00001$; $p < 0,01$). Перехворіли на ГРВІ під час вагітності 30,36% жінок з групи ІА та 7,5% пацієнток з групи ІВ ($F = 0,0004$; $p < 0,01$).

Таблиця 3.5. Особливості перебігу гестаційного процесу у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі ВУІ.

Ускладнення вагітності	Основна група (ІА), n=56		Контрольна група (ІВ), n=40		Достовірність
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	
Ранній гестоз	17	30,36	6	15	$F = 0,026$; $p < 0,05$
Загроза переривання вагітності, в т.ч. передчасних пологів	42	75,00	4	10	$F = 0,00001$; $p < 0,01$;
Гестаційні набряки	6	10,71	1	2,5	$F = 0,049$; $p < 0,05$
Прееклампсія легкого ступеня	8	14,29	0	0	$F = 0,00007$; $p < 0,01$;
Анемія вагітних І–ІІ ступеня	28	50,00	4	10,00	$F = 0,00001$; $p < 0,01$;
СЗПР	4	7,14	0	0	$F = 0,014$; $p < 0,05$;
Захворюваність на ГРВІ	17	30,36	3	7,5	$F = 0,0001$; $p < 0,01$;
Багатоводдя	12	21,43	3	7,5	$F = 0,015$; $p < 0,05$
Маловоддя	22	39,29	2	5	$F = 0,00001$; $p < 0,01$
Бактеріальний вагіноз	18	32,14	3	7,5	$F = 0,0008$; $p < 0,01$;
Кольпіти змішаної етіології	36	64,29	5	12,5	$F = 0,0001$; $p < 0,01$;
Заготрення хронічного пієлонефриту	21	37,5	6	15,00	$F = 0,0004$; $p < 0,01$;

Вентрикуломегалія плоду	7	12,5	0	0	$F = 0,0002;$ $p < 0,01;$
Гіперехогенність кишківника плоду	6	10,71	0	0	$F = 0,0007;$ $p < 0,01.$

Верифікувати ВУІ та говорити про його клінічні ознаки дозволили такі непрямі ультразвукові критерії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) в матково-плацентарно-плодової системі, як якісні та кількісні зміни амніотичної рідини, зміна структури плаценти та внутрішніх органів плоду у поєднанні з лейкоцитозом та наявністю інфекційних агентів при бактеріологічних, бактеріоскопічних та імуно-ферментних дослідженнях.

Так, про наявність запальних змін в екстраембріональних утвореннях свідчила наявність багатоводдя (21,43% та 7,5%; $F = 0,015;$ $p < 0,05$) або маловоддя (39,29% та 5,00%; $F = 0,00001;$ $p < 0,01$). У пацієток з ПД багатоводдя зазначалося в 2,8 рази частіше, а маловоддя - майже в 8 разів частіше.

Низьку плацентацію достовірно частіше було діагностовано у вагітних групи ІА (15 із 56 - 26,79%), ніж в групі контролю (3 із 40 - 7,5%), ($F = 0,0006;$ $p < 0,01$); гіпертрофія плаценти відзначалася відповідно у 10,71% (6 чол.) і 2,5% (1 чол.) пацієток, ($F = 0,0245;$ $p < 0,05$).

На користь ВУІ в групі ІА також свідчила вентрикуломегалія плоду, що зустрічалася у 12,5% вагітних основної групи; серед пацієток групи контролю ця патологія не зустрічалася, ($F = 0,0002;$ $p < 0,01$).

Гіперехогенність кишківника внутрішньоутробного плоду виявлена у 10,71% (6 із 56) вагітних основної групи, та не спостерігалася в жодному з випадків групи контролю ($F = 0,0007;$ $p < 0,01$).

Відомо, що СЗРП, який зустрічається з частотою від 5 до 30%, нерідко може бути як наслідком перинатального інфікування, так і сприяти реалізації специфічних для перинатального періоду інфекцій в постнатальному періоді життя. За нашими даними, у 7,14 % вагітних з плацентарною дисфункцією спостерігався синдром затримки внутрішньоутробного розвитку.

Середній рівень лейкоцитів в крові у вагітних групи ІА склав $12,51 \pm 1,6 \cdot 10^9/\text{л}$, що достовірно вище, ніж в групі контролю $8,18 \pm 1,53 \cdot 10^9/\text{л}$ ($U_{\text{емп}} = 2106, p < 0,05$). .

Аналіз бактеріоскопічних та бактеріологічних досліджень виділень із статевих шляхів показав наступне. В групі з ПД у 32,14% жінок був діагностований бактеріальний вагіноз (БВ), в групі контролю – лише у 7,5%, ($F = 0,0008; p < 0,01$); в той же час кольпіти змішаної етіології виявлені були у 64,29% вагітних основної групи і у 12,5% вагітних з групи контролю ($F = 0,0055; p < 0,01$). У жінок з групи контролю лабораторні ознаки бактеріального вагінозу та кольпітів не супроводжувались ніякими клінічними проявами, (рис. 3.2.).

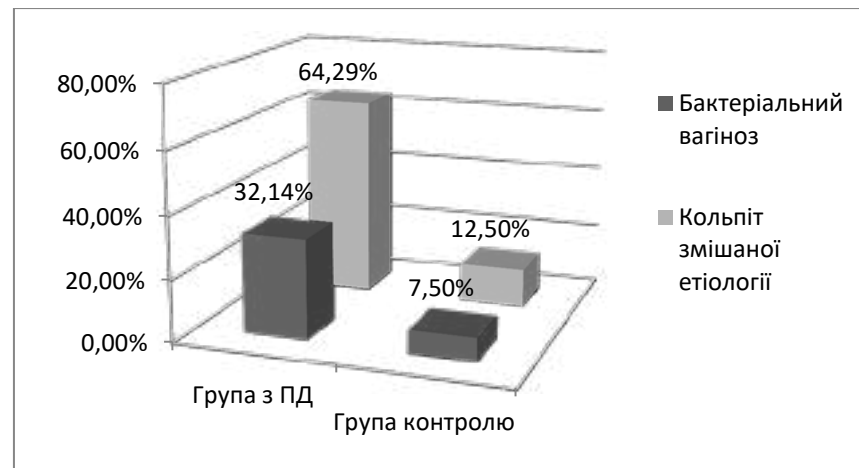


Рис. 3.2. Результати бактеріологічних досліджень урогенітальних виділень у обстежених вагітних.

Основною причиною запальних процесів урогенітального тракту були вірусно-бактеріально-грибкові асоціації, (рис. 3.3.). Критерієм включення для аналізу було виділення мікрофлори в кількості більше 100 колоній (колонізація 10^4 і більше ступеня).

Дріжджоподібні гриби (диплоїдний грибок) роду *Candida albicans* були виділені у 26,79% (15 жінок), *Gardnerella vaginalis* – у 23,21% (13) вагітних з основної групи: тобто порушення вагінального біоценозу відзначено у кожній п'ятій пацієнтки.

З високою частотою, в титрах, що перевищують 10^3 КУО / мл, у жінок основної групи виявлялися асоціації бактерій, відомі своїм патогенним потенціалом в умовах активації неспецифічного імунітету при вагітності і здатністю підтримувати клініку аеробного вагініту.

Так, це були *Escherichia coli* (10,71%), *Staphylococcus epidermidis* (8,92%), *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacteroides species* – по 7,14% *Streptococcus agalactiae* (5,36%), *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus species* (по 3,57%); також у жінок за результатами бактеріологічних посівів були виявлені *Corinebacter* (5,35%).

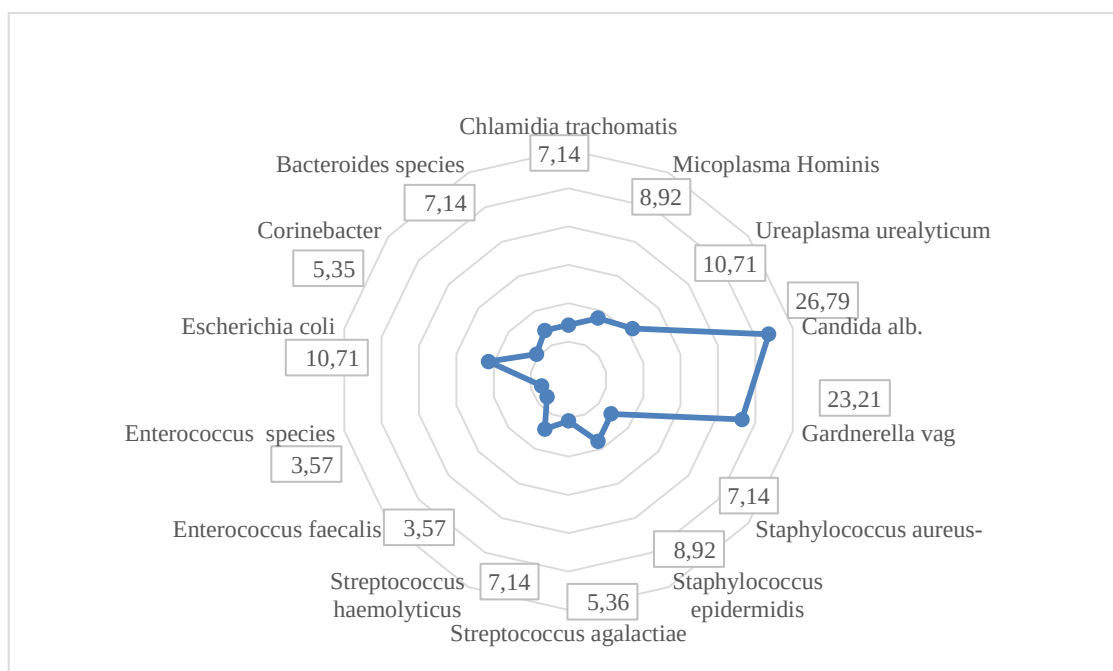


Рис. 3.3. Характеристика мікробіоти уrogenітального тракту у вагітних з плацентарною дисфункцією і високим інфекційним ризиком.

Ймовірно, відома здатність анаеробних бактерій формувати структуровану біоплівку в умовах порушення вагінальної екосистеми обумовлює рецидивуючий перебіг бактеріального вагінозу і супроводжується ускладненим перебігом вагітності.

Майже у кожній десятій вагітній були виділені *Ureaplasma urealyticum* (6 чол. - 10,71%), *Micoplasma hominis* - у 5 пацієнток (8,92%) і *Chlamidia trach.* - у

4 (7,14%): зазначені мікроорганізми також можуть брати участь у формуванні біоплівки.

Всі зазначені мікроорганізми відносяться до умовно-патогенної мікрофлори, яка в даний час є основним етіологічним фактором розвитку важких нозокоміальних інфекцій. *Bacteroides species* відомі як значущі клінічні патогени, які зустрічаються в більшості випадків анаеробних інфекцій і супроводжуються високим рівнем захворюваності та смертності.

Необхідно зазначити, що у 12,50% (5 чол.) із 40 умовно здорових вагітних при бактеріологічному дослідженні урогенітальних виділень були виділені бактерії *Streptococcus spp.*, *E. coli*, *Enterococc. sp.*, *Gardnerella vaginalis*, дріжджоподібні гриби роду *Candida* - у титрах менш 10^3 . Крім того, у 7,5% (3 чол.) жінок з групи контролю були виділені *Lactobacillus cr.* в титрах 10^3 - 10^4 . Будь-якими клінічними проявами вказане носійство не супроводжувалося.

Про наявність високого інфекційного ризику свідчили дані імуноферментного та генетичного досліджень. Так, специфічні антитіла до *Toxoplasma gondii* - імуноглобуліни групи G (IgG) були виявлені у 10 (17,85%) вагітних з основної групи, до цитомегаловірусної (CMV) інфекції - у 11 (19,64%), до герпесвірусної (HSV) інфекції – у 23 (41,07%) жінок. При повторному обстеженні в динаміці низькоавідні антитіла були визначені у 3 (5,36%) жінок з токсоплазмозом, з HSV-інфекцією – у 6 (10,71%), з CMV-інфекцією – у 2 (3,57%); крім того, у 2 (3,57%) вагітних з герпетичною інфекцією були виявлені Ig класу M. В групі контролю у 6 (15%) вагітних були виявлені високоавідні IgG до *Toxoplasma gondii*; у 3 (7,50%) – також високоавідні анти-HSV антитіла.

Оцінка результатів бактеріологічного дослідження посівів сечі в обстежуваних групах здійснювалася відповідно до Рекомендацій Європейського товариства урологів [European Association of Urology. Guidelines. Urological Infections 2017]. Мікробіологічним критерієм було виявлення бактеріурії в двох послідовно зібраних пробах середньої порції сечі $\geq 10^5$ КУО уропатогенів одного виду або виявлення $\geq 10^5$ КУО уропатогенів в

одній пробі, зібраної шляхом катетеризації. Крім того, враховувалося, що безсимптомна бактеріурія (ББ) мала місце при нормальному аналізі сечі і могла бути відсутньою при наявності клініки та лейкоцитурії.

Бактеріурію було виявлено як у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (17,50%), так і у вагітних з плацентарною дисфункцією (66,71%), ($F = 0,0001$; $p < 0,01$), але в цієї групі вона спостерігалася в 3,6 разів частіше. При наявності хронічного пієлонефриту ріст бактеріальної мікрофлори отримано в 75% випадків, у чверті пацієнток із захворюваннями нирок бакпосіви сечі були стерильними, (рис. 3.4.).

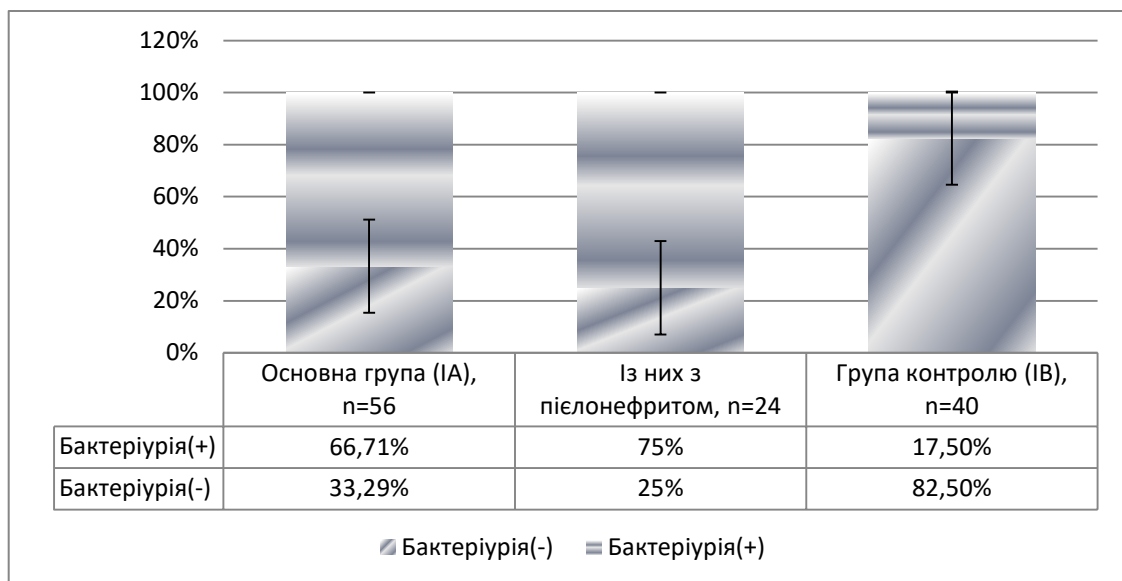


Рис. 3.4. Частота бактеріурії у вагітних з плацентарною дисфункцією і хронічним пієлонефритом та у вагітних з фізіологічним перебігом вагітністю.

У умовно здорових вагітних з безсимптомною бактеріурією будь-які клінічні прояви запального процесу були відсутніми

Основними збудниками інфекцій сечовивідних шляхів вагітних були представники кишкової групи мікроорганізмів (*Escherichia Colli*, *Enterococcus faecalis*). Крім того, видовий склад мікрофлори характеризувався виділенням *Corynebacterium spp.* і *Enterobacter amnigeus* у вагітних з пієлонефритом ($F = 0,0032$; $p < 0,05$ і $F = 0,0068$; $p < 0,05$).

У вагітних основної групи *E.coli* висівалася в 2 рази частіше, ніж у групі контролю (25% проти 11,11%; $F = 0,0159$; $p < 0,05$). У здорових вагітних

частота носійства *Staphylococcus epidermidis* склала 22,22% проти 8,33% у вагітних з ВУІ, ($F = 0,0092$; $p < 0,05$), (табл. 3.6.).

Таблиця 3.6. Видовий склад мікрофлори за даними бактеріологічного дослідження сечі вагітних.

Мікрофлора	Основна група (ІА), n=56	Контрольна група (ІВ), n=40	Достовірність
<i>Escherichia coli</i>	25%	11,11%	$P < 0,05$
<i>Enterococcus faecalis</i>	20,83%	22,22%	$P > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8,33%	22,22%	$P < 0,05$
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	12,50%	11,11%	$P > 0,05$
<i>Streptococcus spp.</i>	12,50%	11,11%	$P > 0,05$
<i>Corynebacterium spp</i>	12,50%	0%	$P < 0,05$
<i>Enterobacter amnigeus</i>	8,33%	0%	$P < 0,05$

Таким чином, результати бактеріологічного дослідження сечі свідчать про більш високу ймовірність загострення хронічної хвороби нирок або про можливу реалізацію безсимптомної бактеріурії в інфекційний запальний процес у вагітних основної групи.

За термінами розродження достовірних відмінностей в основній та контрольній групах не було: всі пацієнтки народили в терміні 37- 40 тижнів. Що стосується методу розродження, частота кесаревого розтину в основній групі склала 42,85% (24 із 56), що в 3,4 рази перевищило відповідний показник в контрольній групі - 12,5% (5 із 40), ($F = 0,00001$ $p < 0,01$), (рис . 3.5.).

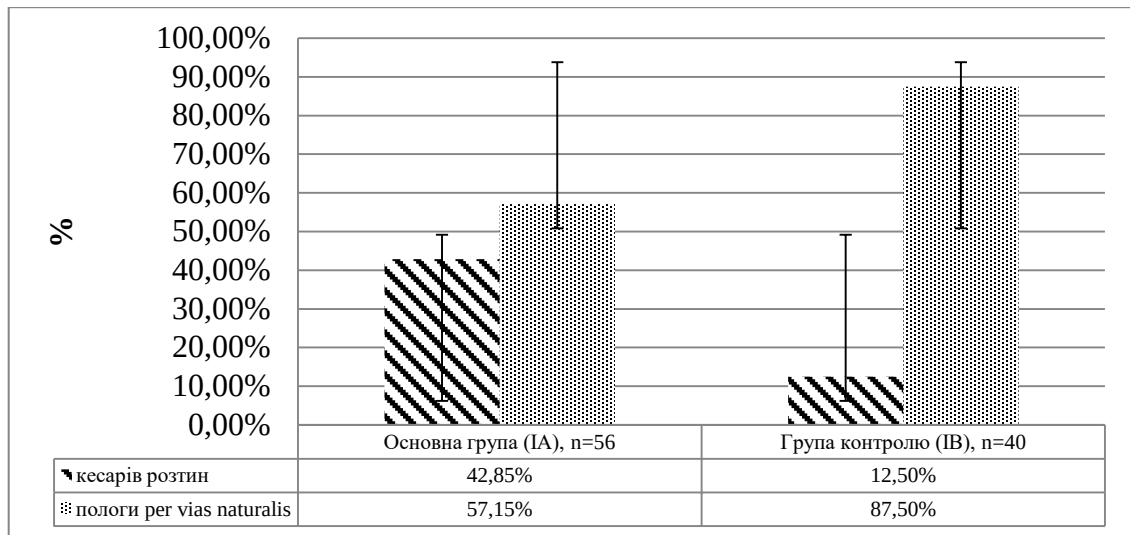


Рис. 3.5. Особливості розродження вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі ВУІ та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Необхідно відзначити, що у пацієнок основної групи під час пологів були застосовані різні акушерські операції, так вакуум-екстракція плоду здійснена в 3,57% випадків, ручне відділення і видалення посліду - в 3,57%. У контрольній групі зазначені операції не відбувались ($F=0,1212$; $p > 0,05$).

Показаннями до абдомінального розродження у пацієнок в основній групі були аномалії пологової діяльності – 37,5%, клінічно вузький таз – 4,17%, дисточія шийки матки – 4,17%, дистрес плоду – 29,17%, відшарування нормально розташованої плаценти – 8,34%, застосування допоміжних репродуктивних технологій в поєднанні з вимогами жінок – 12,48%, наявність рубця на матці після попереднього кесаревого розтину – 4,17% (рис. 3.6.).

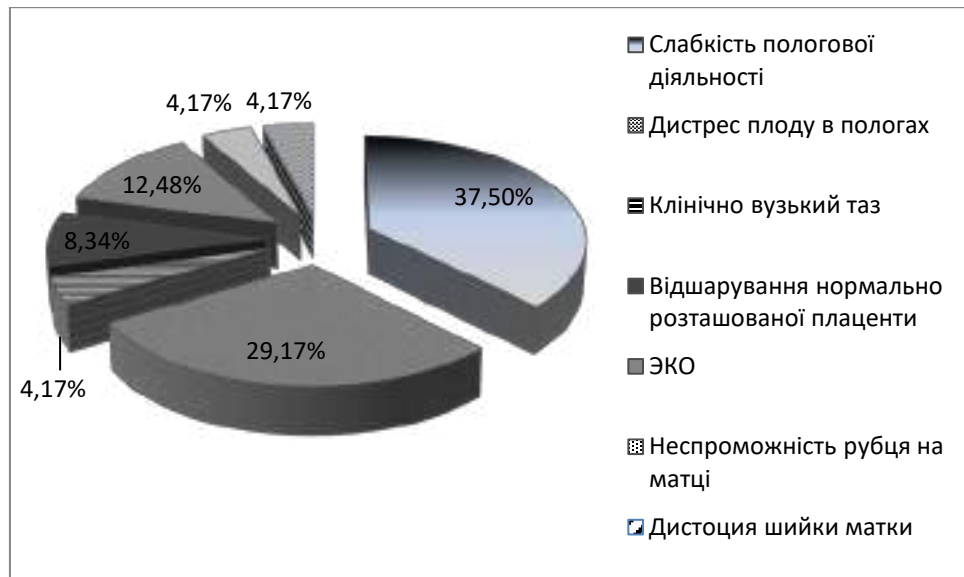


Рис. 3.6. Структура показань до кесарського розтину в групі вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі ВУІ.

У контрольній групі всього абдомінальним шляхом було розроджено 12,5% жінок, з них 7,5% склали обструктивні пологи (1 - аномалія пологової діяльності, 2 - клінічно вузький таз), а 5% - дистрес плоду.

В оцінці стану новонароджених основної та контрольної груп за шкалою Апгар спостерігалися достовірні відмінності (8,78 бала та 7,02 бала відповідно основної та контрольної груп; $t = 5,16$; $p < 0,01$).

Середня вага новонароджених в групі з плацентарної дисфункцією склала $3299,11 \pm 128$ г, в групі контролю $3643,24 \pm 136$ г, ($t = 4,17$; $p < 0,01$); в показниках зросту новонароджених також спостерігалася достовірна відмінність ($54,25 \pm 3,7$ см проти $52,41 \pm 3,6$ см; $t = 3,97$; $p < 0,01$).

3.3. Антенатальна оцінка стану фето-плацентарного комплексу і внутрішньоутробного плоду.

При аналізі особливостей анатомічного розташування плаценти в порожнині матки за допомогою ультрасонографічного дослідження встановлено, що найбільш частою аномалією є низька плацентація, яка була виявлена у кожної четвертої вагітної з ПД (26,79%), (рис. 3.7.). У групі

контролю аномально низьке розташування плаценти було відзначено тільки у 5,00% в терміні до 12 тижнів, що в 3,5 рази менше ($F = 0,00003$; $p < 0,01$).

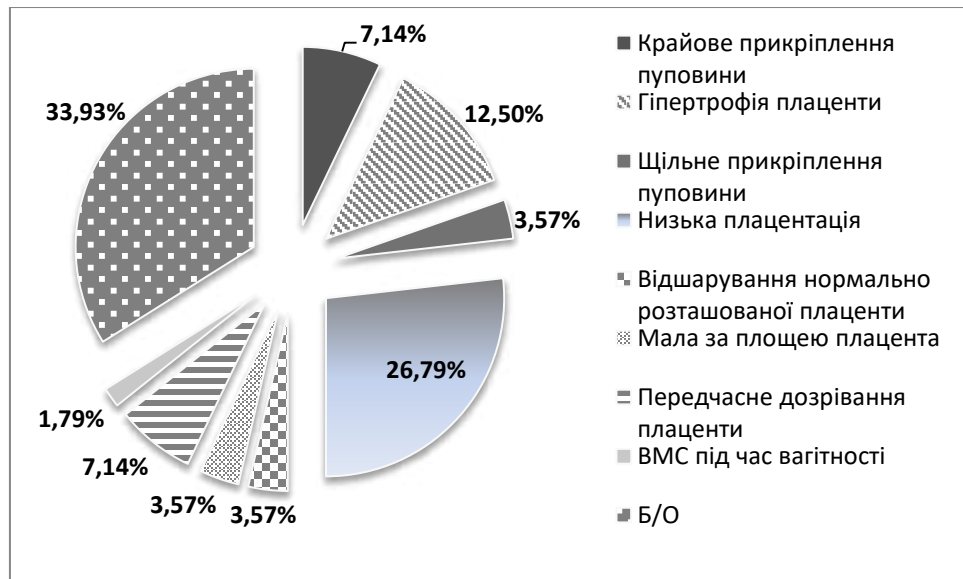


Рис. 3.7. Частота аномалій розташування, прикріплення плаценти та її структурних змін у вагітних з плацентарною дисфункцією.

Про порушення міграційної здатності плаценти та незавершену до терміну пологів міграцію свідчить також показник крайового прикріплення плаценти у вагітних групи ІА, який був виявлений в 7,14% випадків.

У 12,5% вагітних групи ІА була діагностована гіпертрофія плаценти, у 3,57% - мала за площею плацента, у 7,14% спостерігалось її передчасне дозрівання.

Порушення імплантації плодного яйця та ступеня інвазії трофобласту з подальшим абнормальним щільним прикріпленням плаценти та передчасним відшаруванням плаценти спостерігалось у 7,14% вагітних з ПД.

Нормальна анатомічна локалізація плаценти без будь-яких структурних огранометричних змін відзначена тільки у 33,93% вагітних з ПД; в цілому, у 66,07% вагітних з плацентарною дисфункцією були виявлені різні аномалії розташування або структурні зміни плаценти ($F = 0,0001$; $p < 0,01$).

При оцінці стану гемодинаміки в матково-плодово-плацентарному кровотоці, за даними ультразвукового / доплерометричного дослідження

встановлено, що у 62,50% вагітних було порушення плодово-плацентарного кровотоку ІБ - ступеня, що свідчить про порушення гемодинаміки безпосередньо в пупковій артерії; у 23,21% - ІА ступеня (порушення кровообігу в маткових артеріях). У 14,29% порушень гемодинаміки ні в артеріях пуповини, ні в артеріях матки виявлено не було (рис. 3.8.). Порушень кінцевого діастолічного кровоплину виявлено не було.

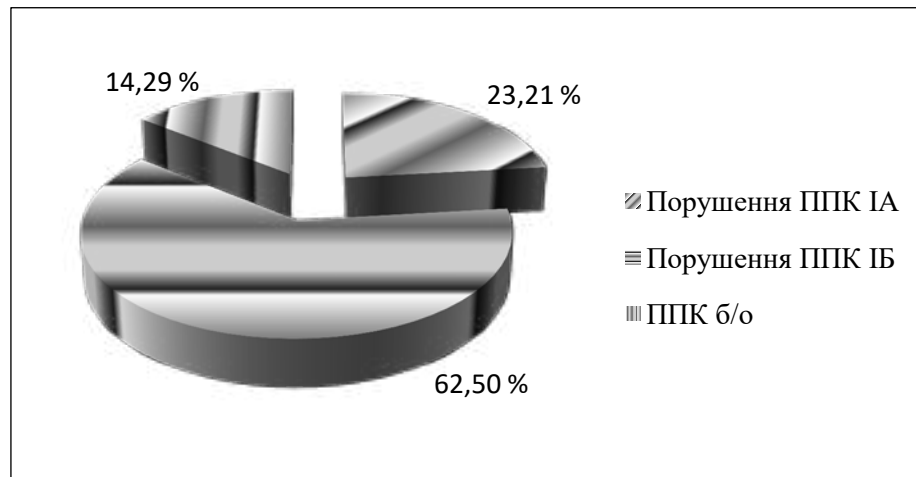


Рис. 3.8. Частота гемодинамічних порушень в системі матково-плодово-плацентарного кровообігу (%).

Відомо, що основним естрогенним гормоном, за рівнем якого можна оцінити стан фето-плацентарної системи, є вільна фракція естріолу. За результатами досліджень, у 35,71% вагітних з плацентарною дисфункцією рівень естріолу був менше 1 нг / мл (при нормативних його значеннях 1,0-3,5 нг / мл), а у 7,14% - більше 3,5 нг / мл. У 57,14% вагітних групи ІА із порушеннями гемодинаміки рівень естріолу визначався в межах нормативних значень. У 30% вагітних з ПД рівень ХГЛ був нижче норми.

Середній рівень естріолу в групі пацієнток з ПД дорівнював $1,67 \pm 1,46$ нг/мл, та був достовірно нижче, ніж в групі контролю $2,32 \pm 0,51$ нг/мл ($U_{\text{емп}} = 4572$; $p < 0,05$). Відмінностей за середнім рівнем ХГЛ в групах спостереження не було $0,92 \pm 0,48$ МоМ в основній групі проти $1,18 \pm 0,42$ МоМ групи контролю ($U_{\text{емп}} = 4252$; $p > 0,05$), (рис. 3.9).

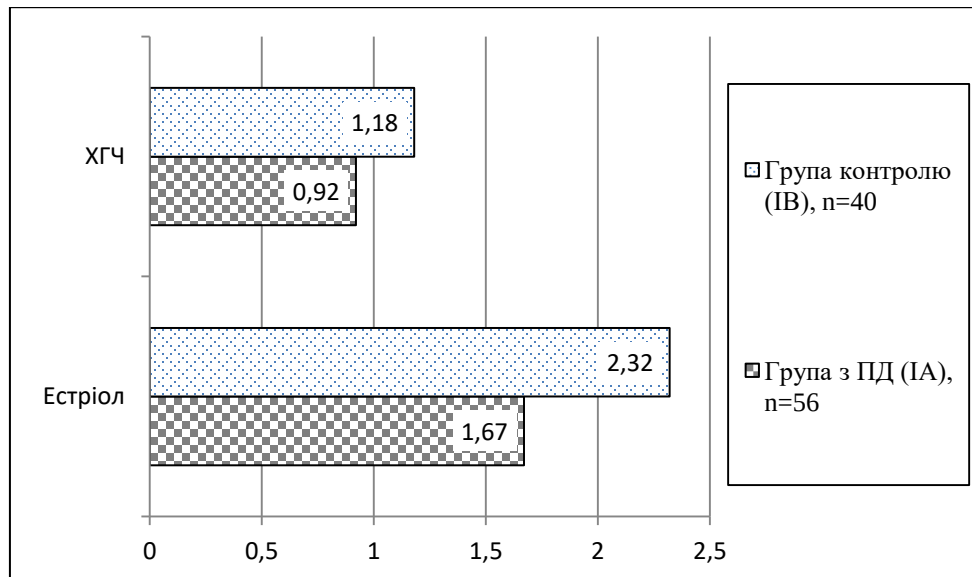


Рис. 3.9. Показники гормонпродукуючої функції плаценти у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі ВУІ та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Ймовірно, більш показовою характеристикою функціонального стану матково-плодово-плацентарного комплексу є гемодинамічні зміни, які виявляються при доплерометрії, за даними якої порушення кровообігу були виявлені у 85,71% вагітних з дисфункцією плаценти, тоді як порушення гормональної функції плаценти визначено тільки у 42,85 % жінок з ПД.

Показники біофізичного профілю плоду (БПП) мали деякі відмінності між групою з ПД та групою здорових вагітних. В табл. 3.7. представлені середні показники параметрів БПП обох груп в залежності від бальної оцінки стану плоду.

Таблиця 3.7. Показники біофізичного профілю плоду в групах дослідження.

Показник (бали)	Основна група (ІА), n = 56		Група контролю (ІВ), n = 40		Достовірність
	Абс.	%	Абс.	%	
Рухова активність плоду					
0	2	3,57%	0	0%	—

1	5	8,93%	1	2,5%	$F = 0,13; p > 0,05$
2	49	87,5%	39	97,5%	$F = 0,01; p < 0,05$
М'язовий тонус					
0	1	1,79%	0	0%	–
1	17	30,36%	3	7,5%	$F = 0,0001; p < 0,01$
2	38	67,86%	37	92,5%	$F = 0,00001; p < 0,01$
Дихальні рухи плоду					
0	0	0	0	0%	–
1	11	19,64%	2	5%	$F = 0,0022; p < 0,01$
2	45	80,36%	38	95%	$F = 0,0022; p < 0,01$
Кількість навколоплідних вод					
0	3	5,36%	0	0%	–
1	19	33,93%	2	5%	$F = 0,0001; p < 0,01$
2	34	60,71%	38	95%	$F = 0,00001; p < 0,01$
Нестресовий тест					
0	1	1,79%	0	0%	–
1	22	39,28%	3	7,5%	$F = 0,00001; p < 0,01$
2	33	58,93%	37	92,5%	$F = 0,00001; p < 0,01$

Майже всі показники БПП були достовірно нижчими в групі з ПД в порівнянні з групою вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. В групі контролю ні один з показників БПП не був оцінений в 0 балів. В основній групі на 0 балів була оцінена рухова активність плоду у 3,57% вагітних, м'язовий тонус – у 1,79%, нестресовий тест – у 1,79%, 0 балів за кількістю навколоплідних вод отримали 5,36% вагітних. За показником рухової активності плоду в 1 бал достовірної відмінності між групами не було (8,93% групи з ПД проти 2,5% групи контролю, ($F = 0,13; p > 0,05$), рухова активність з оцінкою в 2 бали була достовірно нижчою в групі з ПД (87,5% проти 97,5%; $F = 0,01; p < 0,05$). За всіма іншими параметрами між основною групою та групою контролю були статистично значимі відмінності.

За показниками загальної суми балів БПП між групами дослідження була достовірна відмінність. В групі з ПД вагітних з оцінкою 10 балів не було, тоді як в групі контролю цей показник зустрічався в 5% випадків. В основній групі переважав показник БПП у 8 балів (76,79% відносно 62,5% в групі контролю; (

$F=0,044$; $p<0,05$). Показник БПП в 9 балів достовірно частіше зустрічався у групі здорових вагітних – 32,5% на відміну від 3,57% в групи вагітних з ПД, ($F=0,00001$; $p < 0,01$). Слід зазначити, що показник БПП в 7 балів був діагностований тільки у 17,86% вагітних з основної групи. Крім того, у 1,79% жінок з основної групи БПП був оцінений в 4 бали, що потребувало термінового розродження (рис.3.10).

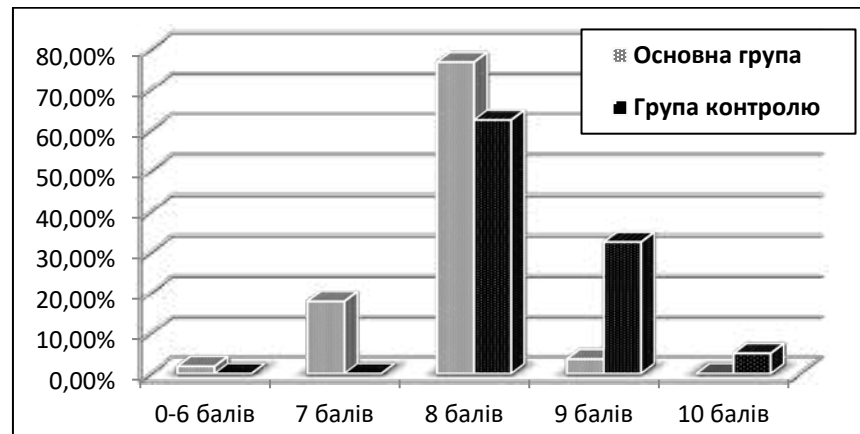


Рис. 3.10. Оцінка біофізичного профілю плоду у вагітних з ПД та ознаками ВУІ та жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Таким чином, дані доплерометричного дослідження кровообігу в матково-плацентарно-плодовому колі, гормональної функції плацентарно-плодового комплексу, а також біофізичного профілю плода свідчать про формування патологічного симптомокомплексу, який підтверджує наявність плацентарної дисфункції з відповідними порушеннями адаптаційно-компенсаторних реакцій внутрішньоутробного плода.

Матеріали розділу викладені у наукових працях автора [25,108, 113, 145, 217].

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТАМІН D СТАТУСУ ТА ЙОГО ВПЛИВУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ

4.1. Характеристика статусу вітаміну D у вагітних основної і контрольної груп і оцінка його взаємозв'язку з ускладненнями вагітності та перебігом пологів.

Враховуючи дані літератури щодо плейотропних ефектів вітаміну D, зокрема, його роль в регуляції процесів ангіогенезу [236,237,238], інвазії трофобласту [47,239,240], імплантації [37,241,242,243] та роль у синтезу стероїдних гормонів [244,245,246,247], можна припустити, що субоптимальний або недостатній рівень кальцитріолу в крові вагітних не забезпечує в належній мірі потреби організму вагітної та може призводити до дисбалансу в адаптаційно-компенсаторних механізмах, спрямованих на формування і функціональне становлення матково-плодово-плацентарного кола кровообігу. Крім того, дані про взаємодію кальцитріолу та біорегуляторної системи L-аргінін - оксид азоту, яка відіграє важливу роль у формуванні ендотеліальної дисфункції та патології мікроциркуляторного русла, свідчать про те, що матково-плодово-плацентарне коло кровообігу може бути мішенню для реалізації негативних наслідків недостатності вітаміну D.

З огляду на дані літератури про іммунонаправлену дію кальцитріолу, метою дисертаційної роботи було вивчення можливого взаємозв'язку між вмістом кальцитріолу в крові вагітних і активністю запального процесу у вагітних з ПД і високим інфекційним ризиком

Недостатність кальцитріолу має поширений характер в усьому світі, що має особливе значення під час вагітності. За даними Поворознюка В.В. та співавторів встановлено, що лише 4,6% дорослих жителів України мають рівень 25 (ОН) D в межах норми, у 13,6% виявлено недостатній рівень, у 81,8% - дефіцит вітаміну D [59].

При порівняльному аналізі вітамін-D статусу у пацієнток з ПД і високим інфекційним ризиком та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності були

отримані дані, що можуть відображати певну роль кальцитріолу в функціонуванні матково-плодово-плацентарної системи.

З огляду на сезонні коливання рівня VD, пов'язані з рівнем сонячної інсоляції, необхідно відзначити, що для Одеської області, також як і для Херсонської і Миколаївської областей України, характерний найвищий середньорічний рівень сонячної інсоляції ($3,55 \text{ КВт} \cdot \text{год} / \text{м}^2 \cdot \text{день}$) порівняно з регіонами, де відповідний показник є найнижчим серед регіонів України: Львівська область - ($2,92 \text{ КВт} \cdot \text{год} / \text{м}^2 \cdot \text{день}$), Чернівецька область - ($2,98 \text{ КВт} \cdot \text{год} / \text{м}^2 \cdot \text{день}$). Всі вагітні були мешканками м. Одеси, що дозволяє умовно припускати оптимальні та однакові з точки зору активності сонячної інсоляції умови для синтезу активного метаболіту вітаміну D.

Дослідження середнього рівня вітаміну D виявило достовірні відмінності в забезпеченості VD у вагітних з плацентарною дисфункцією та ВУІ та у жінок, з фізіологічним перебігом вагітності. Так, середній рівень VD в крові у пацієток групи ІА дорівнював $31,73 \pm 9 \text{ нг} / \text{мл}$, що є достовірно нижчим, ніж у пацієток з групи ІВ – $43,38 \pm 13,41 \text{ нг} / \text{мл}$, ($U_{\text{емп}} = 2097,5$; $p < 0,01$), (рис. 4.1.).

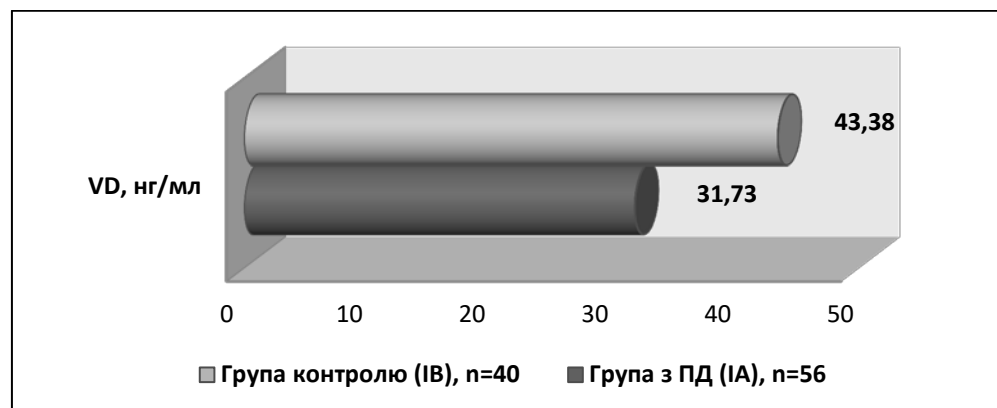


Рис. 4.1. Середній рівень VD у вагітних з плацентарною дисфункцією і ВУІ та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

У 76,79% (43 жінки) вагітних в основній групі рівень VD був нижче за оптимальний, (нижче 30 нг/мл), а в групі умовно здорових вагітних кількість

пацієнок з рівнем VD нижче норми дорівнювала 15% (16 жінок), ($F = 0,0258$; $p < 0,01$). У групі вагітних з ПД вітамін D-дефіцитний статус (рівень VD менше 20 нг / мл) було діагностовано у 22 жінок (39,29%; $F=0,0001$; $p < 0,01$), субоптимальний статус (менше 30 нг / мл) – у 21 вагітної (37,5%), (рис. 4.2.).



Рис. 4.2. Розподіл вагітних за рівнем кальцитріолу в досліджуваних групах.

В групі контролю вагітних з рівнем VD менше 20 нг / мл не було, а у зазначених вище 15% був діагностований субоптимальний статус VD. Оптимальний рівень вітаміну D виявлено у 23,21% та у 85% вагітних основної та контрольної груп ($F = 0,0001$; $p < 0,01$).

Зазначені результати можуть бути свідченням безпосередньої участі кальцитріолу в формуванні клінічного синдрому плацентарної недостатності, обумовленого морфо-функціональними змінами і порушеннями адаптаційно-компенсаторних механізмів в плаценті.

Про порушення гормон-продукуючої функції плаценти, яка також є відображенням плацентарної дисфункції, свідчить взаємозв'язок між вмістом вітаміну D і деякими гормонами плаценти, визначення рівня яких в крові

вагітних дозволяє оцінити адаптаційно-компенсаторні резерви матково-плацентарного кола кровообігу.

Так, у вагітних основної групи з'ясовано прямий зв'язок між рівнем VD, естріолу та ХГЛ. Між рівнем естріолу та VD існує сильний прямий статистично значимий зв'язок, $r_s = 0,729$; $p < 0,01$; (рис. 4.3.). Між рівнем ХГЛ та VD з'ясовано слабкий прямий кореляційний зв'язок, $r_s = 0,379$, але він є статистично значимим для $p < 0,01$.

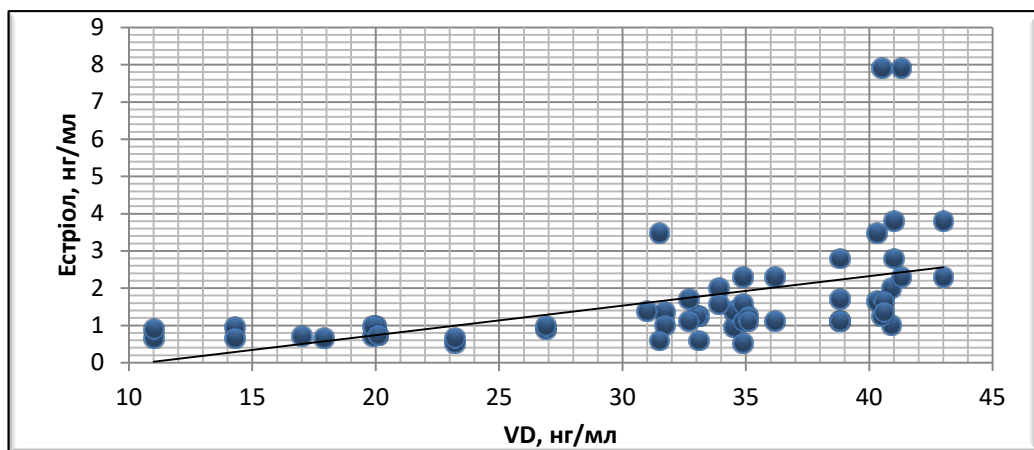


Рис. 4.3. Кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та вмістом естріолу в крові вагітних з плацентарною дисфункцією з високим інфекційним ризиком.

За доплерометричними даними оцінці стану матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК) встановлено достовірний взаємозв'язок між вмістом кальцитріолу та ступенем важкості змін в ньому.

У вагітних із групі ІА найнижчий вміст VD в крові був при порушенні ППК 1Б – $29,16 \pm 8,03$ нг/мл (субоптимальний рівень), тоді як у жінок з порушенням ППК 1А ступеня він дорівнював $32,25 \pm 4,56$ нг/мл, а у жінок без порушень МППК цей показник дорівнював $40,81 \pm 0,73$ нг/мл.

Найбільший відсоток пацієток з дефіцитом вітаміну D (менш 20 нг / мл) був теж серед жінок з ПД та порушенням ППК 1Б ступеня – 20%, тоді як серед пацієток з ПД та ППК1А ступеня цей показник був лише 7,69% ($F = 0,024$; $p < 0,05$). Серед вагітних без порушень ППК пацієток з недостатнім рівнем VD не було.

При порівнянні середнього рівня VD в крові жінок з ПД і наявним порушенням ППК, різниці між групами з порушенням ППК1Б та ППК1А ступеню за статусом VD не виявлено ($U_{\text{емп}} = 707,5$; $p > 0,05$). Але з'ясовано статистично значиму різницю за статусом VD між вагітними з порушенням ППК, не залежно від його тяжкості, в порівнянні з жінками без порушень ППК: різниця між групою з порушенням ППК 1Б та без порушення ППК склала $U_{\text{емп}} = 312,5$, $p < 0,05$, а в групі з порушенням ППК 1А та нормальним ППК цей показник дорівнював $U_{\text{емп}} = 106,5$, $p < 0,05$. (табл. 4.1.).

Таблиця 4.1. Статус VD у пацієток ІА групи відповідно до тяжкості порушень МППК.

		Порушення ППК1Б	Порушення ППК1А	Без порушення ППК
Частка в ІА групі	%	62,50%	23,21%	14,29%
	Абс.ч.	35	13	8
VD<20 нг/мл	%	20%	7,69%	0%
	Абс.ч	7	1	0
VD 20 -29 нг/мл	%	20%	7,69%	0%
	Абс.ч	7	1	0
VD 30-39 нг/мл	%	60%	84,62%	100%
	Абс.ч	21	11	8
Середній рівень VD, нг/мл		$29,16 \pm 8,03$	$32,25 \pm 4,56$	$40,81 \pm 0,73$
Достовірність		$U=312,5$; $p < 0,05^*$	$U=106,5$; $p < 0,05^*$	

*- у порівнянні з середнім рівнем VD в групі без порушень ППК

Як було зазначено в Розділі 2, у 66,07% (37 жінок) вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі внутрішньоутробного інфікування були виявлені різні аномалії розташування (низьке або крайове розташування) або структурні зміни плаценти (гіпер-, гіпоплазія плаценти, набряк тканини), тоді як нормальна анатомічна локалізація плаценти без будь-яких структурних

огранометричних змін відзначалася тільки у 33,93% вагітних (19 чол.) з ПД з високим інфекційним ризиком, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$).

При дослідженні вітамін D статусу встановлено, що у 13 (35,13%) з 37 вагітних з патологією плацентації та її структурними змінами, рівень кальцитріолу відповідав субоптимальному (20-30 нг / мл) або дефіцитному статусу (менше 20 нг / мл), (рис.4.4).

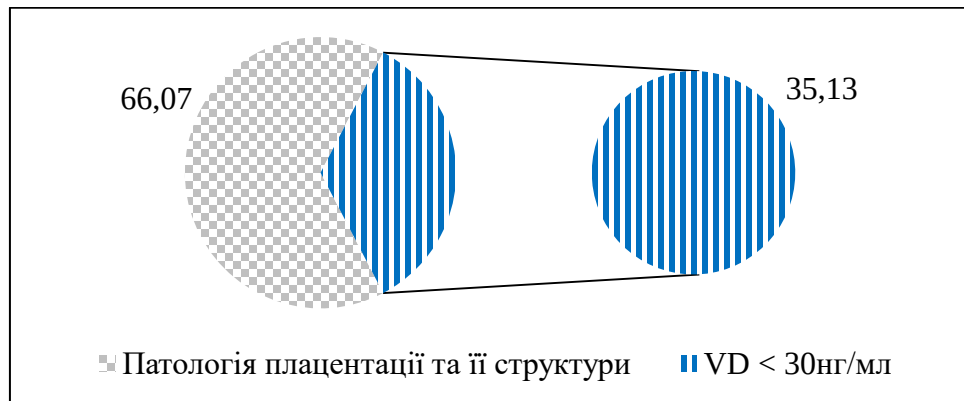


Рис. 4.4. Частота (%) вітамін D-недостатнього або дефіцитного статусу у вагітних з аномалією розташування плаценти та/або її структурними змінами.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про участь системи VD / VDR в забезпеченні якісного «імплантаційного вікна» і процесах інвазії трофобласту [248]. Імовірність втрати вагітності в першому триместрі у жінок з низьким рівнем VD в 2 рази вище, ніж у жінок з оптимальним рівнем VD в крові [249].

За останніми даними, ефект вітаміну D на ангіогенез може бути як стимулюючим, так і гальмуючим: це залежить від типів і стану клітин, активності ангіогенезу, хемокінів, що беруть участь в цьому процесі. Передбачається, що VD сприяє врегулюванню про- і ангіогенезу [250].

За нашими даними, більш ніж у 2/3 вагітних з плацентарною дисфункцією виявлено аномальне розташування і прикріплення плаценти або її структурні зміни. Нормальна анатомічна локалізація плаценти без будь-яких структурних огранометричних змін відзначена тільки у 1/3 вагітних з ПД та ВУІ.

Необхідно додати, що у випадках ускладнення вагітності передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в 100% випадків (4 із 4) рівень 25(OH)D був нижче 30 нг/мл; у жінок з малою за площею та крайовим прикріпленням плаценти недостатність VD діагностовано в 50% випадків (3 із 6), при гіпертрофії плаценти цей показник склав 42,86% (3 із 7). При низькій плацентації та передчасному дозріванні плаценти недостатній рівень 25(OH)D зустрічався відповідно у 20% (3 із 15) та 25% (1 із 3) вагітних. При щільному прикріпленні плаценти рівень VD був у межах норми.

Важливо відмітити, що у пацієток основної групи при поєднанні плацентарної дисфункції з розвитком ПЕ (8 жінок з 56 – 14,28%), рівень VD був нижчий не тільки у порівнянні із групою контролю, а і в порівнянні із середнім рівнем VD в групі ІА. Так, у жінок з ПЕ показник VD дорівнював $21,28 \pm 6,86$ нг/мл, що є достовірно (у 1,5 рази) нижчим, ніж у інших вагітних з ПД та ВУІ ($31,73 \pm 9,0$ нг/мл, $p < 0,01$) та в 2 рази нижчий, ніж вагітних групи ІВ ($43,38 \pm 13,41$ нг/мл, $U_{\text{емп}} = 240,5$; $p < 0,01$). У 75% пацієток з ПЕ рівень кальцитріолу був нижче рекомендованого мінімуму (30 нг / мл). В умовах поєднання плацентарної дисфункції з ПЕ частота дефіциту вітаміну D достовірно вище – 62,5%, ніж в цілому в групі з ПД – 39,29% ($F = 0,0001$; $p < 0,01$).

Досить складно провести причинно-наслідковий зв'язок між формуванням плацентарної недостатності й розвитком ПЕ в умовах порушення вітаміну D статусу, однак взаємозв'язок простежується і є достовірним. В умовах недостатності VD включаються його різні біологічні плейотропні ефекти (участь в ангіогенезі, імунотропний вплив і т.д.), які можуть надавати прямий та опосередкований вплив на патогенетичні ланки розвитку цих ускладнень вагітності.

Заслуговує уваги результати дослідження рівня VD у жінок з ПД та клінічними ознаками загрози переривання вагітності в різні терміни, які спостерігалися у 75% серед усіх вагітних основної групи. Так, у вагітних з ПД та загрозою переривання вагітності він дорівнював $29,85 \pm 8,18$ нг / мл, що в 1,5 рази менше, ніж у вагітних контрольної групи ($43,38 \pm 13,41$ нг /мл; $U_{\text{емп}} =$

1509,5; $p < 0,01$); крім того, рівень VD був нижче, ніж в цілому в групі з ПД ($31,73 \pm 9,0$ нг/мл), але ця різниця не є достовірною ($U_{\text{емп}} = 794.5$; $p > 0,05$).

Можна припустити, що в умовах недостатнього рівня вітаміну D цілком імовірним є первинна патологія імплантації і подальшої плацентації, порушення процесів ангіогенезу, активація хронічних запальних захворювань. Формується сімптомокомплекс плацентарної дисфункції, що супроводжується порушенням гормональної, бар'єрної, газообмінної, захисної і інших функцій плаценти, неспроможність яких призводить до загрози невиношування.

Таким чином, у вагітних високого інфекційного ризику із реалізованою плацентарною дисфункцією до найбільш частих ускладнень гестаційного процесу, які асоціюються із недостатнім або вітамін D –дефіцитним станом, відносяться патологічна імплантація та плацентація, загроза переривання вагітності та ПЕ. При загрозі переривання вагітності і при ПЕ зниження рівня кальцидіолу в крові жінок є більшим, ніж при ПД без цих ускладнень.

За термінами розродження достовірних відмінностей в основній та контрольній групах не було: всі пацієнтки народили в терміні 37- 40 тижнів. Передчасних пологів не було, що, можливо, пояснюється пильною увагою до вагітної з плацентарною дисфункцією і забезпеченням належного антенатального догляду, в т.ч. в умовах стаціонару.

Що стосується методу розродження, частота кесаревого розтину в основній групі склала 42,85%, що в 3,4 рази перевищило відповідний показник в контрольній групі - 12,5%, ($F = 0,00001$ $p < 0,01$), тобто при недостатній забезпеченості організму вагітної кальцитріолом, (вмісту 25(OH)D в крові вагітної менше 30 нг/мл), ризик розродження операцією кесаревого розтину з'являється практично у кожної другої жінки.

В умовах оптимального рівня VD в крові вагітних з плацентарною дисфункцією питома вага операцій кесаревого розтину склала 25% випадків, ($F = 0,0007$; $p < 0,01$).

За даними *М. Hubeish і співавт. (2019)*, низький рівень вітаміну D у матері є пов'язаним з підвищеним ризиком первинного кесаревого розтину,

атонії матки та післяпологових крововиливів[250, 251]. За нашими даними, серед показань до абдомінального розродження превалювали саме первинні причини (дистрес плоду, обструктивні пологи), повторний кесарів розтин був здійснений тільки в 4,17% випадків.

На думку дослідників, одним із можливих пояснень високої частоти кесаревого розтину є той факт, що скелетні м'язи містять рецептор вітаміну D, а в умовах його дефіциту може виникнути проксимальна м'язова слабкість, яка може ускладнювати перебіг пологів, в т.ч. і слабкістю пологової діяльності [252].

Крім того, слід звернути увагу на класичний ефект кальцитріолу. Відомо, що він, зв'язуючись з VDR, підсилює синтез специфічних білків, які забезпечують активне всмоктування кальцію і неорганічного фосфату в тонкій кишці та регулюють реабсорбцію фосфатів в каналцях нирок. В умовах дефіциту VD абсорбується тільки 10-15% кальцію і 60% фосфатів, а достатнє вживання вітаміну D збільшує всмоктування кальцію на 30-40% і фосфору - до 80% [253, 254].

За даними останніх років, дефіцит вітаміну D у матері асоціюється, крім ПЕ та передчасних пологів, з внутрішньоутробною затримкою розвитку плоду [236]. Питома вага СЗРП не завжди корелює з частотою плацентарної дисфункції: морфологічні зміни в плаценті, що є властивими для плацентарної недостатності, можуть не супроводжуватися порушенням функціональних, адаптаційно-компенсаторних механізмів [255, 256, 257].

За нашими результатами, середня вага новонароджених в групі з плацентарної дисфункцією склала $3299,11 \pm 128$ г і була достовірно меншою, ніж в групі контролю – $3643,24 \pm 136$ г ($t = 4,17$; $p < 0,01$); в показниках зросту новонароджених також спостерігалися достовірні відмінності ($54,25 \pm 3,7$ см vs $52,41 \pm 3,6$ см; $t = 3,97$; $p < 0,01$), (рис. 4.5.).

Для моделювання асоціацій між 25 (ОН) D та антропометричними показниками (вагою при народженні, довжиною тіла, окружністю голови, окружністю живота, кількістю шкірних складок, окружністю середньої частини

верхньої частини плеча та пондерального індексу - співвідношенням маси і зросту плоду). *Eggemoen A.R.* і співавт. був проведений лінійний регресійний аналіз [258]. З'ясовано, що материнській рівень 25 (ОН) D суттєво був пов'язаний з вказаними антропометричними показниками ($p < 0,05$).

В нашому дослідженні кореляційний аналіз між вагою новонароджених та вмістом вітаміну D в крові вагітних виявив пряму залежність між ними як в групі з ПД і ВУІ так і в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При цьому в групі контролю сила зв'язку між вагою новонародженого та рівнем 25(ОН)D в крові вагітних була помірною $r_s = 0,427$, а в групі з ПД ця залежність була сильною - $r_s = 0,707$; зв'язок статистично значимий при $p < 0,01$ для обох груп.

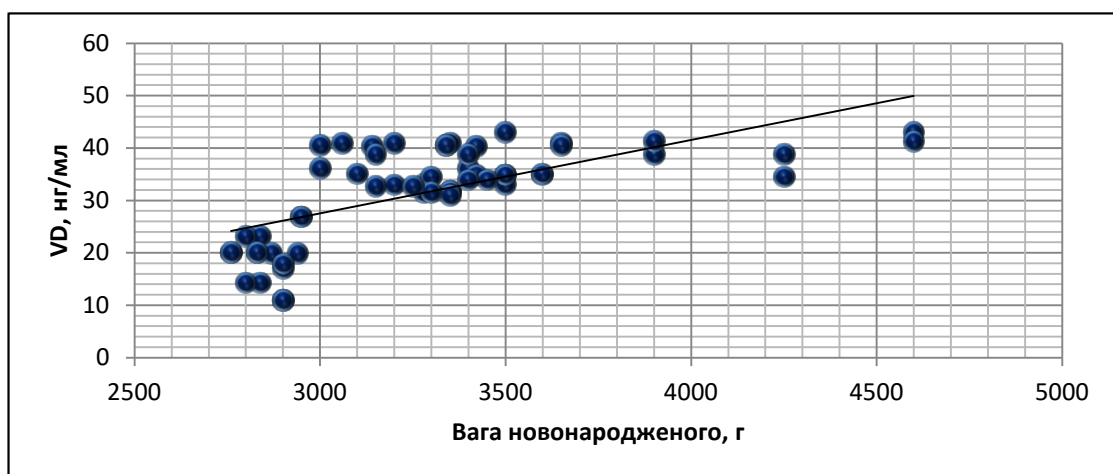


Рис. 4.5. Кореляційний зв'язок між вагою новонародженого та рівнем VD в крові вагітних з ПД та ВУІ.

Плацентарна дисфункція є основною причиною розвитку синдрому затримки розвитку внутрішньоутробного плоду.

СЗРП був діагностований тільки у 7,14% вагітних з основної групи. Аналіз забезпеченості VD в крові вагітних із діагностованим СЗРП виявив зниження його рівня менше 20 нг / мл: середній вміст VD в крові цих жінок склав $15,05 \pm 2,4$ нг / мл. Таким чином, при затримці внутрішньоутробного розвитку плоду вагітні перебувають у стані вираженого дефіциту VD, при

цьому середній вміст VD в крові цих жінок достовірно нижчий в порівнянні з групою контролю ($43,38 \pm 13,41$ нг /мл; $U_{\text{емп}} = 102$; $p < 0,05$), але не має достовірної різниці між середнім вмістом VD у вагітних з ПД та СЗРП та у вагітних з ПД без проявів СЗРП – $33,02 \pm 6,12$ нг / мл ($U_{\text{емп}} = 227,5$; $p > 0,05$).

При оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар встановлено, що між дітьми основної та контрольної груп спостерігалися достовірні відмінності (7,02 та 8,78 бала в основній і контрольній групах відповідно; $t = 5,16$; $p < 0,01$).

Так, в основній групі на першій хвилині 22 новонароджених (39,29%) мали оцінку 8 балів за Апгар, через 5 хвилин – 8-9 балів; 32 дитини (57,14%) на першій хвилині життя оцінено у 7 балів, тобто мали легкий ступінь асфіксії, через 5 хвилин оцінка дорівнювала 8 балів; у 2 новонароджених (3,57%) була асфіксія помірного ступеня на першій хвилині життя – оцінка за Апгар склала 6 балів, та через 5 хвилин цей показник дорівнював 7 балів.

Докази щодо взаємозв'язку між рівнем VD та оцінкою стану новонародженого за шкалою Апгар є суперечливими [258, 259].

Враховуючи вищевказані результати порівняльного аналізу перебігу вагітності та пологів у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі високого інфекційного ризику і у умовно здорових жінок з фізіологічним її перебігом в залежності від забезпеченості організму кальцитріолом, можливо зробити декілька заключень.

У вагітних з плацентарною дисфункцією середній рівень VD в крові достовірно нижче ($31,73 \pm 7,26$ нг / мл), ніж у умовно здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності ($43,38 \pm 9,59$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 42, 5$; $p < 0,05$).

Недостатній або вітамін D-дефіцитний стан організму вагітної достовірно асоційований з аномальною плацентацією ($F = 0,00001$; $p < 0,01$), розвитком ПЕ ($F = 0,0001$; $p < 0,01$), загрозою невиношування ($F = 0,00001$; $p < 0,01$), порушенням ППК ($F = 0,024$; $p < 0,05$), плацентарною дисфункцією ($F = 0,0258$; $p < 0,05$).

Ризик розродження шляхом операції кесаревого розтину збільшується в 2 рази при субоптимальних рівнях вітаміну D або його дефіциті, ніж при оптимальному його рівні: 58,56% vs 25% ($F = 0,0001$; $p < 0,01$).

У новонароджених, матері яких мали субоптимальний рівень VD в крові, достовірно менше росто-вагові показники (3299,11 і 3643,24 г ($t = 4,17$; $p < 0,01$); виявлена сильна кореляційна пряма залежність між рівнем кальцитріолу в крові вагітних і вагою новонароджених ($r_s = 0,71$).

Таким чином, VD статус вагітної може визначати умови для формування і функціонування оптимальних адаптаційно-компенсаторних механізмів в матково-плацентарно-плодової системі і впливати на результат вагітності для матері і плоду.

4.2. Особливості BsmI - поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D, у вагітних основної та контрольної груп.

Відомо, що VD реалізує свої ефекти через взаємодію з VDR рецепторами. Механізм взаємодії може бути геномним та позагеномним. Основним шляхом впливу кальцитріолу є геномний механізм. Активовані кальцитріолом VDR, що відносяться до сімейства ядерних стероїдів, створюють з ядерними ретіноїдними X-рецепторами (RXR) гетеродімер, який зв'язується з елементами ДНК і модулює транскрипцію певних генів. Позагеномний механізм реалізується завдяки взаємодії VD з VDR кавеол цитоплазматичної мембрани та ініціації одного або кількох сигнальних каскадів, включаючи активацію протеїнкінази C, мітоген-активованої протеїнкінази, фосфоліпази A2 та фосфоліпази C [260]. Незважаючи на механізми впливу, VD майже завжди взаємодіє з VDR, тому для повноцінного функціонування ендокринної системи VD/VDR дуже важливим є стан VDR. VD рецептори мають білкову структуру і синтезуються відповідно до послідовності нуклеотидів в генах, що кодують ці рецептори. При наявності поліморфізму вказаних генів може змінюватися структура білка VDR, що впливає на спорідненість між кальцитріолом та його

рецепторами і на плейотропні ефекти VD в організмі людини в цілому, і, зокрема, на репродуктивну функцію жінки.

Відомо, що VDR кодується геном, який розташований в хромосомі 12q12-14 [261, 262]. Alkhayal KA і співавт. (2016), при вивченні G63980A-поліморфізму алелі b/B, (міжнародний код rs1544410) встановили, що він характеризується заміною нуклеотиду гуаніну (G) на аденін (A) в некодуючій області гену, що включає *BsmI*-рестрикційний сайт. Частота зустрічаємості данного мутантного варіанту гену в Європейській популяції складає 30-40% [263, 264, 265]. Тип наслідування аутосомно-домінантний, зустрічається у чоловіків і жінок з однаковою частотою, ймовірність наслідування дітьми становить 50%. Доведені деякі ефекти наслідування мутантного гену, що впливають на стан здоров'я людини.

Так, є відомості про вплив *BsmI*-поліморфізму на зниження ризику переломів незалежно від щільності кісткової тканини і підвищеного рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) у жінок, первинного гіперпаратиреоїдизму, а також підвищенню ризику розвитку нефролітіазу за рахунок збільшення екскреції кальцію нирками [266,267]. Деякі роботи виявили зв'язок цього поліморфізму з розвитком аденокарциноми товстого кишечника [261].

На відміну від інших поліморфізмів VDR, що знаходяться в екзонах, *BsmI*-поліморфізм, розташований у восьмому інтроні короткого плеча хромосоми 12q12-14, практично не був досліджений саме стосовно ймовірних зв'язків із репродуктивною системою жінки. Зважаючи на виявлений значимий вплив *BsmI*-поліморфізму на соматичне здоров'я людини та досить обмежені дані щодо його впливу на репродуктивне здоров'я жінки, саме *BsmI*-поліморфізм VDR був розглянутий в даному дослідженні.

Метою дослідження було провести порівняльну оцінку частоти виникнення поліморфізму гену VDR (*BsmI* (A> G, rs1544410) у пацієнток з фізіологічним перебігом гестаційного процесу та у пацієнток з ПД на тлі ВУІ.

Аналіз результатів молекулярно-генетичного тестування показав наступний розподіл частоти різних генотипів та алелей *BsmI*-поліморфізму

(rs1544410) гену, що кодує рецептори вітаміну D, у пацієток обстежуваних груп.

Питома вага жінок з поліморфізмом гену, що кодує VDR, за генотипом A/A в групі IA (12,50% - 7 жінок) та IB (17,5% - 7 жінок) групах не мала достовірної різниці, (OR = 0,68; 95%CI 0,31-1,48; $\chi^2 = 1,013$, $p > 0,05$), що дозволило припустити, що даний варіант генотипу не має достовірного взаємозв'язку з формуванням плацентарної дисфункції у вагітних.

У пацієток з патологічним перебігом вагітності гомозиготне носійство по G (гуанін) – алелю (G/G) спостерігалось у 11 жінок (19,64%), що було вірогідно, в 2,4 рази менше, ніж в групі умовно здорових пацієток, де цей показник склав 47,50% (19 жінок), (OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; $\chi^2 = 16,71$, $p < 0,01$), (рис. 4.6.).

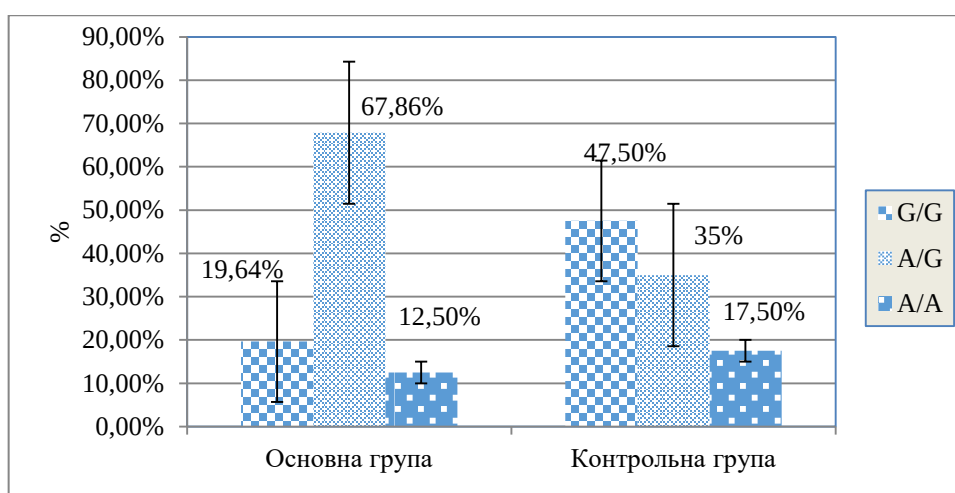


Рис. 4.6. Розподіл алельних варіантів гену VDR відповідно до *BsmI*-поліморфізму у пацієток з плацентарною дисфункцією на тлі ВУІ та у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Гетерозиготне поєднання алелей A/G зазначалося у 38 вагітних з ПД та ВУІ, що склало 67,86 % жінок з IA групи, а в IB групі вагітних носіями цього генотипу були лише 14 жінок, тобто 35% (OR = 3,95; 95%CI 2,19-7,1; $\chi^2 = 20,88$, $p < 0,01$).

Отримані дані дозволяють припускати, що поліморфізм гену VDR при гетерозиготному варіанті алелю A / G, якій притаманний для 67,86 % пацієток

групи з ПД на тлі ВУІ, має достовірний асоціативний взаємозв'язок з ризиком ускладнення гестаційного процесу дисфункцією плаценти, тоді як у жінок з гомозиготним поєднанням алелю G, носіями якого була майже половина (47,50%) здорових вагітних, ризик формування та розвитку плацентарної дисфункції є малоімовірним.

Результати проведеного статистичного кореляційного аналізу та розрахунки відносного ризику формування дисфункції плаценти дозволили визначити відносини шансів в залежності від генотипів жінок, (табл. 4.2.).

Встановлено, що існує пряма залежність середньої сили між дисфункцією плаценти та генотипом A / G BsmI поліморфізму гена, що кодує VDR (OR = 3,8; 95% CI 2,1-6,8; $\chi^2 = 20,88$; $p < 0,01$).

Таблиця 4.2.

Розподіл генотипів *BsmI*-поліморфізму гена, що кодує рецептори вітаміну D у вагітних з плацентарною дисфункцією та ВУІ та у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Генотипи	Основна група (IA), n=56		Група контролю (IB), n=40		OR	χ^2	P
G/G	11	19,67%	19	47,5%	0,27; 95%CI 0,15-0,51	16,71	P<0,01
A/G	38	67,86%	14	35%	3,95; 95%CI 2,19-7,1	20,88	P<0,01
A/A	7	12,5%	7	17,5%	0,68; 95%CI 0,31-1,48	1,013	P>0,05
A	52 (із 112)	46,43%	28 (із 80)	35%	1,58; %CI 0,89-2,79	2,51	P>0,05
G	60 (із 112)	53,57%	52 (із 80)	65%	0,63; %CI 0,36-1,12	2,51	P>0,05

З'ясовано зворотній зв'язок середньої сили між наявністю генотипу G / G і частотою діагноза «дисфункція плаценти» (OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; $\chi^2 = 16,71$; $p < 0,01$), що вказує на достовірно менший ризик розвитку ПД у цих жінок: у групі вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу таких

жінок майже половина – 19 (47,50%), тоді як в групі з ПД всього – 11 (19,67%).

Частота носіїв алелю А (аденін) в групі пацієнток з дисфункцією плаценти склала 46,43%, в групі здорових вагітних - 35%, (OR = 1,58; %CI 0,89-2,79; $\chi^2 = 2,51$, $p > 0,05$); а алелю G відповідно 53,57% та 65%, (OR = 0,63; %CI 0,36-1,12; $\chi^2 = 2,51$, $p > 0,05$), що також може свідчити про зменшення ризику формування ПД при алельному варіанті G.

Той факт, що в обох групах превалює алель G, є очікуваним і пояснюється тим, що алель G є більш поширеним типом; питома вага алелі А, якій є поліморфним типом, майже в 1,5 рази вища в групі з ПД, ніж в групі контролю, (OR=1,58; %CI 0,89-2,79).

Показник критерію Пірсона (G / G - $\chi^2 = 16,71$; A / G - $\chi^2 = 20,88$) підтверджує наявність істотних відмінностей між частотами розподілу генотипів A / G та G / G в порівнюваних групах і залежність частоти випадків розвитку дисфункції плаценти від *BsmI*-поліморфізму гену VDR; отже, ризик можливого ускладнення вагітності дисфункцією плаценти у вагітних з A / G алельними генами VDR є в 4 рази вищим, ніж у пацієнток з іншими варіантами генотипів.

При вивченні взаємозв'язку різних видів генотипів із рівнем 25(OH)D в крові вагітних, що увійшли в дослідження, з'ясовано деякі закономірності.

Так, у вагітних з клінічними проявами ПД та недостатнім рівнем VD (нижче 30 нг/мл) генотип A/G був присутній в 87,5% випадків, тоді як в групі з фізіологічним перебігом вагітності та недостатністю VD носіїв цього генотипу не було, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Питома вага жінок з генотипом G/G серед здорових вагітних з недостатнім рівнем 25(OH)D в крові склала 83,3%, але в цієї групі не спостерігалось розвитку ПД; серед жінок з ПД та низьким рівнем VD носіїв цього генотипу не було, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Генотип A/A був притаманний як для жінок з недостатністю VD і ПД – 12,5%, так і для вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу – 16,7% ($F = 0,553$; $p > 0,05$).

Відомо, що в медичній генетиці закон Hardy-Weinberg (закон HW) дозволяє оцінити популяційний ризик генетично обумовлених захворювань, оскільки кожна популяція має власний алелофонд і, відповідно, різні частоти несприятливих алелів [268]. Це дозволяє, знаючи частоту народження дітей з спадковими захворюваннями, розрахувати структуру алелофонду. У той же час, знаючи частоти несприятливих алелів, можна передбачити ризик народження хворої дитини.

За нашими даними, розподіл генотипів BsmI-поліморфізму гену в досліджуваних групах вагітних за законом HW свідчив про можливість використання даного молекулярно-генетичного тестування в клінічній практиці.

Так, у групі умовно здорових вагітних було більш всього гомозигот з генотипом G/G (47,2%) на відміну від очікуваної в популяції кількості (39%), (табл. 4.3.).

Таблиця 4.3. Розподіл генотипів BsmI-поліморфізму гена VDR у жінок із фізіологічним перебігом вагітності за законом Hardy-Weinberg.

Генотипи BsmI-поліморфізму VDR	Очікувані частоти		Встановлені частоти		χ^2	P
	Абс.ч.	%	Абс. Ч.	%		
Поширені гомозиготи – G/G	15,63	39,07	19	47,2	2,5671	p>0,05
Гетерозиготи – A/G	18,75	46,9	14	36,1		
Рідкісні гомозиготи – A/A	5,63	14,07	7	17,5		
Всього	40	100	40	100		

Питома вага гетерозигот з генотипом A/G склала 36,1% проти очікуваних 46,9%, а гомозигот з рідкісним генотипом A/A – 17,5% проти 14,07%.

Отже, в популяції вагітних з фізіологічним перебігом вагітності спостерігалось відхилення від рівноваги HW, але це відхилення не мало

статистичної значимості, про що свідчить критерій Пірсона ($\chi^2 = 2,5671$, $p > 0,05$).

Проведення розрахунків за законом НВ в групі вагітних з плацентарною дисфункцією та ВУІ показало наступне (табл. 4.4.).

Таблиця 4.4. Розподіл генотипів BsmI-поліморфізму гена VDR у вагітних з плацентарною дисфункцією та ВУІ за законом Hardy-Weinberg.

Генотипи BsmI-поліморфізму VDR	Очікувані частоти		Встановлені частоти		χ^2	P
	Абс.ч.	%	Абс. Ч.	%		
Поширені гомозиготи – G/G	16,07	28,69	11	19,64	10,64	$p < 0,01$
Гетерозиготи – A/G	27,86	49,75	38	67,86		
Рідкісні гомозиготи – A/A	12,07	21,55	7	12,5		
Всього	56	100	56	100		

Встановлена частота найбільш поширеного в популяції гомозиготного генотипу G/G VDR склала 19,64% на відміну від очікуваної – 28,69%, рідкісного гомозиготного генотипу A/A – 12,5% проти 21,55%, а гетерозиготний генотип A/G був найбільш поширеним та склав 67,86% проти очікуваної частоти – 49,75%.

Таким чином, в популяції вагітних з ПД та ВУІ також було відмічено відхилення від рівноваги НВ, але, на відміну від групи контролю, в основній групі це відхилення статистично значиме ($\chi^2 = 10,64$, $P < 0,01$), що вказує на наявність мутації в цій популяції, яка може обумовлювати розвиток патології, в даному випадку ПД на тлі ВУІ.

Зміну спостережувальних показників або кількості ознак або частоти захворювань може бути обумовлено впливом внутрішніх факторів та факторів середовища: рівняння НВ показує очікувані моделі формування фенотипів в залежності від генотипу. У нашому дослідженні, мабуть, зовнішнім та внутрішнім (умови надходження, синтезу та метаболізму) фактором може виступати рівень вітаміну D в крові вагітних.

Таким чином, порівняльна оцінка вітамін D-статусу та частоти виникнення поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D (*BsmI* (A> G, rs1544410) у пацієток з фізіологічним перебігом гестаційного процесу та у пацієток з дисфункцією плаценти на тлі інфікування дозволяє зробити ряд заключень.

У носіїв *BsmI*-поліморфізму гену, що кодує рецептори вітаміну D, при наявності генотипу A / G та в умовах приєднання дефіцита кальцитріолу, плацентарна дисфункція спостерігається в 3,6 разів частіше, ніж у жінок, які не мають даного генотипу.

Ризик формування плацентарної дисфункції є мінімальним (0,27; 95%CI 0,15-0,51) у гомозиготних жінок з генотипом G / G гена рецептора вітаміну D.

4.3. Рівень деяких маркерів запалення у вагітних з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням.

За сучасними даними, справжня частота внутрішньоутробного інфікування до теперішнього часу не встановлена: поширеність даної патології в популяції може досягати 10% - 32%. Внутрішньоутробне інфікування багато в чому визначає показники перинатальної та дитячої захворюваності та смертності, що зумовлює актуальність даної проблеми. Інфікування вагітної вимагає вирішення питання як про необхідність лікування самої жінки в разі первинної інфекції або санації наявних хронічних вогнищ, так і про профілактику або лікування клінічних проявів інфікування плоду та новонародженого [269].

Незважаючи на безсимптомний перебіг ВУІ безпосередньо під час вагітності, деякі з них пов'язані з довготривалими наслідками в подальшому житті. Реалізація деяких вроджених інфекцій може бути успішно попереджена за умови своєчасної реалізації адекватних профілактичних і лікувальних заходів [270].

Відомо, що причиною ВУІ можуть бути як патогенні, так і умовно-патогенні мікроорганізми та віруси: в переважній більшості випадків збудниками є представники нормальної мікрофлори різних біотопів жінки - піхви, кишківника, ротової порожнини та дихальних шляхів. Реалізація патогенного інфекційного впливу можлива шляхом прямого впливу на матково-плодово-плацентарну систему (висхідним шляхом) або опосередковано через активацію цитокінів. Переважна більшість мікроорганізмів, які виявляються при інфікуванні, належить нормальній мікробіоті жінки [271].

Згідно із сучасними даними, одним із шляхів реалізації ВУІ є порушення локального вагінального мікробіоценозу при колонізації умовно-патогенною флорою (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* sp., *Escherichia coli* та ін.). З формуванням клініки так званого аеробного вагініту, який характеризується вираженою запальною відповіддю слизової піхви та її атрофічними змінами; передбачається, що більшість випадків гнійно-септичних захворювань матері, плоду та новонародженого пов'язано з саме з цими мікробними асоціаціями [272].

Вульвовагінальним кандидозом обумовлені від 15% до 40% інфекційних уражень вульви та піхви. У 10-20% жінок носійство є безсимптомним, але наслідком довгостроково персистуючого, рецидивуючого процесу може бути імунодефіцитний стан, рецидивуючі інфекції сечовидільної системи, невиношування вагітності, плацентарна дисфункція із затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду, ПРПО, передчасні пологи, а також гнійно-септичні ускладнення в післяпологовому періоді [273].

На даний час великим обсягом досліджень показано, що VD є потужним гормоном зі своїми рецепторами, представленими в багатьох органах і тканинах, реалізація ефектів якого здійснюється геномним та негеномним шляхами; рецептори VD кодують більше 3% людського геному та реалізують класичні скелетні та плейотропні ефекти кальцитріолу, одним з яких є його участь у формуванні іммунопатології та синдрому системної запальної

відповіді при цілому ряді хронічної патології, в тому числі й під час вагітності [274].

Складність діагностики ВУІ обумовлена схожими епідеміологічними даними при впливі різних інфекційних агентів та однотипними неспецифічними клінічними проявами [275]. У більшості випадків клінічні прояви системної запальної відповіді у вагітної можуть бути відсутніми: в цих умовах набуває значущості детекція неспецифічних маркерів запального процесу.

В даному дослідженні було проведено визначення концентрації деяких неспецифічних маркерів запального процесу, а саме прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку та кальцитріолу в крові у вагітних з ПД та ознаками ВУІ з метою оцінки їх клінічної значущості і можливого взаємозв'язку в генезі системної запальної відповіді.

При дослідженні в крові у вагітних з ПД та ознаками ВУІ рівня неспецифічних маркерів системної запальної реакції отримані дані, які підтверджували наявність запалення (табл. 4.5.).

Таблиця 4.5. Вміст деяких неспецифічних маркерів запальної відповіді в крові вагітних з ПД та ознаками ВУІ та у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Показник	Вагітні з ПД та ВУІ (група ІА), n = 56	Група контролю (ІВ), n = 40	Достовірність
С-реактивний білок, мг / мл	66,61 ± 9,43	4,40 ± 1,98	Uемп = 351; p < 0,01
Прокальцитонін, нг / мл	0,25 ± 0,17	0,08 ± 0,02	Uемп = 390; p < 0,01
Лактат, ммоль / л	2,79 ± 0,83	1, 25 ± 0,63	Uемп = 236; p < 0,01

Вміст СРБ в крові у вагітних з ВУІ достовірно перевищувало його показники в групі контролю (66,61 ± 9,43 мг / л VS 4,40 ± 0,98 нг / мл; p < 0,01). Відомо, що динаміка вироблення СРБ характеризується наростанням його рівня

протягом 48-72 годин з моменту початку запального процесу з подальшим повільним зниженням його концентрації. Мабуть, в умовах тривалого інфекційного впливу спостерігається персистируюче підвищення базових концентрацій СРБ у відповідь на запальний процес в ендотелії судин з подальшим формуванням синдрому системної запальної відповіді. Необхідно відзначити, що СРБ є неспецифічним маркером запального процесу, тоді як підвищення рівня ПКТ є характерним саме для бактеріальної інфекції.

За результатами дослідження, в групі вагітних з ВУІ концентрація ПКТ в крові більш ніж в 3 рази була вищою за його рівень у умовно здорових вагітних ($0,25 \pm 0,17$ нг / мл і $0,08 \pm 0,02$ нг / мл, $p < 0,01$), що може бути підтвердженням значимості бактеріальної інфекції в генезі патологічного запального процесу з реалізованими клінічними проявами в системі мати-плацента-плід.

При наявності ВУІ рівень ПКТ був вищим за норму ($0,1$ нг / мл) у 60,71% вагітних з ПД, тоді як у здорових вагітних вміст ПКТ не перевищував цієї межі в жодному з випадків. З урахуванням механізмів активації прокальцитоніну під впливом прозапальних цитокінів можна вважати, що плацентарна дисфункція може бути як наслідком впливу інфекційних агентів, так і проявом системної запальної реакції безпосередньо у фетоплацентарному комплексі.

При визначенні взаємовідношень між рівнем VD та ПКТ в крові вагітних встановлено нелінійну зворотню залежність ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$), (рис. 4.7.).

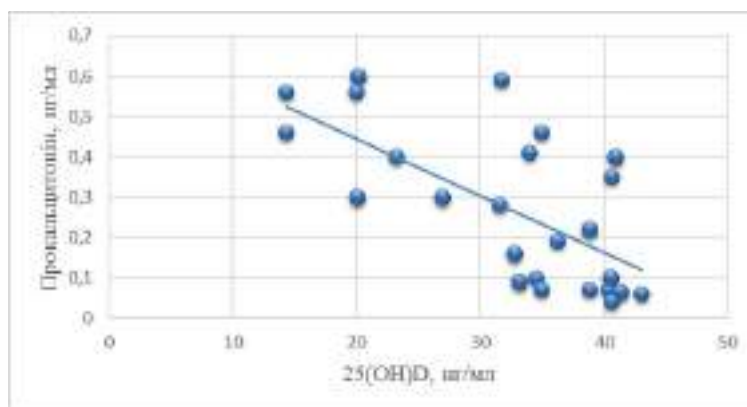


Рисунок 4.7. Взаємозв'язок між рівнем прокальцитоніну та вітаміну D в крові жінок з плацентарною дисфункцією та внутрішньоутробним інфікуванням.

При визначенні лактату в крові вагітних встановлено, що при ВУІ його концентрація була достовірно більшою, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($2,79 \pm 0,83$ та $1,25 \pm 0,63$ ммоль / л, $p < 0,01$). Ймовірно, достовірна гіперлактатемія при ВУІ може бути, з одного боку, ознакою запального процесу та його гіперпродукції, а з іншого, свідчить про метаболічний стрес та гіпоперфузію тканин; можливо також допустити й порушення його елімінації з організму, зокрема, нирками.

Підвищені рівні маркерів ССЗВ у вагітних з ВУІ корелювали з низьким вмістом в крові 25-гидроксивітаміну D: при високому інфекційному ризику його концентрація була достовірно нижче, ніж у здорових вагітних ($31,73 \pm 8,6$ нг / мл и $43,38 \pm 11,20$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 2097,5$; $p < 0,01$).

Дані кореляційного аналізу свідчать про достовірну зворотню залежність середньої сили між показниками VD і СРБ ($r_s = 0,56419$; $p < 0,01$); між вмістом лактату та рівнем VD взаємозв'язок слабкий ($r_s = 0,42133$; $p < 0,01$).

Результати дослідження підтверджують важливу роль інфекційної патології та синдрому системної запальної відповіді організму в розвитку плацентарної дисфункції. Виявлений зв'язок активності запального процесу з рівнем VD в крові вагітних може свідчити про певну значущість останнього в патологічних механізмах розвитку плацентарної дисфункції.

Можна припустити, що у зв'язку з плеiotропними ефектам кальцитріолу, в умовах недостатнього або вітаміну D - дефіцитного статусу у вагітних високого інфекційного ризику буде збільшуватися можливість реалізації клініки внутрішньоутробного інфікування шляхом безпосередньої участі VD у формуванні ендотеліальної дисфункції та синдрому запальної відповіді.

Таким чином, частота інфекційної патології у вагітних не має тенденції до зниження, незважаючи на поліпшення можливостей діагностики внутрішньоутробних інфекцій. Тривала персистируюча неспецифічна інфекційна патологія у вагітних супроводжується формуванням синдрому

системної запальної відповіді з реалізацією в патологічні зміни плацентарно-плодового комплексу.

У вагітних високого інфекційного ризику вітамін D недостатність або його дефіцит асоціюються з підвищенням рівня неспецифічних маркерів запального процесу (прокальцитоніну, лактату і С-реактивного білка).

4.4. Особливості вітамін D статусу у жінок з обтяжливим анамнезом на догравідарному етапі.

За даними досліджень останніх років, оптимальний рівень VD в крові є одним з умов для нормального функціонування яєчників і забезпечення фоллікулогенезу, повноцінної овуляції з отриманням яйцеклітини та гормональної підтримки другої фази менструального циклу [181].

Відомо, що, крім повноцінної овуляції та достатнього рівня гестагенів в лютеїновій фазі менструального циклу, для вдалого процесу запліднення також є важливим стан ендометрію. Наявність в ньому хронічних запальних змін, порушення рецептивності, різні види гіперплазії або «тонкого» едометрію, які можуть бути пов'язані з недостатністю кальцитріолу, супроводжуються патологічною інвазією трофобласта, формуванням малої площі матково-плацентарного кровообігу [276, 277, 278].

Відомості про те, що VD бере участь у формуванні вікна імплантації через регулювання експресії гомеозисних генів, впливає на систему гістосумісності за системою людських лейкоцитарних антигенів, або системи тканинної сумісності людини HLA, а також дані про зниження рецептивності ендометрію та формування неповноцінної інвазії трофобласту в умовах недостатності або дефіциту VD, дозволяють припускати, що його рівень в крові жінок повинен відповідати оптимальному вже на етапі планування вагітності [41, 181, 240, 206].

За даними деяких досліджень, при зниженні рівня VD менш ніж 30 нг/мл [279], а за даними деяких джерел навіть 40 нг/мл [280], настання вагітності, а

тим більш формування повноцінної хвилі інвазії трофобласту викликає певні сумніви.

Згідно з методичними рекомендаціями з лікування та профілактики дефіциту VD у населення країн центральної Європи [59], для корекції його дефіциту потрібно від одного до трьох місяців. З метою дослідження можливості профілактики та прогнозування ПД за допомогою визначення рівня VD в крові жінок, що планують вагітність, та своєчасної корекції рівня кальцитріолу в крові на другому етапі даної роботи було проаналізовано результат дотації VD на догравідарному етапі у порівнянні з відсутністю такої профілактики.

Згідно до поставлених завдань, на другому етапі роботи було обстежено 57 жінок; критеріями включення до групи були наявність верифікованої плацентарної дисфункції у попередній вагітності, яка завершилась народженням живої дитини та рівень 25(OH) D в крові на момент звернення та первинного обстеження нижче за 20 нг/мл, тобто VD-дефіцитний стан. Після отримання інформованої згоди на проведення досліджень пацієнток було поділено на дві групи. Основну групу (ІА) склали 27 жінок, які звернулись на етапі планування вагітності.

В групі ІА в програму догравідарної підготовки до прийому вітамінно-мінерального комплексу (ВМК), який включав 500 МО холекальциферолу та 800 мкг фолієвої кислоти 1 раз на добу, було додано холекальциферол в добовій дозі 4000 МО; терапію за розробленою схемою пацієнтки отримували на протязі 3-х місяців. Після чого вдруге досліджували рівень VD: цільовим значенням його рівня визначено, згідно до рекомендації, не менше 30 нг/мл. В подальшому, на протязі всієї вагітності, вони отримували підтримуючу дозу VD (2000 МО холекальциферолу); ВМК жінки отримували до періоду завершення (умовно) другої хвилі інвазії трофобласту і повного анатомо-функціонального становлення плаценти – до 16 тижнів вагітності.

Другу групу склали 30 вагітних (група ІВ), які звернулись в 1-ому триместрі вагітності (до 12 тижнів), мали в анамнезі вагітність, ускладнену

плацентарною дисфункцією, і у яких було виявлено дефіцит вітаміну D Жінкам цієї групи було призначено коригуючу терапію дефіциту VD (4000 МО холекальциферолу) з моменту встановлення діагнозу до отримання цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше. Надалі вони також отримували підтримуючу дозу 2000 МО VD. Всі жінки цієї групи також отримували ВМК по 1 капсулі на день до завершення формування плаценти – до 16 тижнів вагітності.

У пацієнток групи ПА, які проходили прегравідарну підготовку, рівень VD визначали також при верифікації вагітності методом УЗД в строк 6-7 тижнів вагітності з підтвердженням серцебиттям плоду. УЗД проводилося на апараті «*Samsung Medison UGEOWS80A*» (*Samsung Medison CO, LTD, 2014р., Korea*).

В другому та третьому триместрі вагітності жінкам обох груп проводили дослідження стану ФПК та стану плоду за допомогою ультразвукового обстеження з проведенням фето- та плацентометрії, Doppler-оцінки кровотоку; кардіотокографії, оцінки біофізичного профілю плоду. Дослідження гормональної функції плаценти визначали за допомогою визначення рівнів ХГЛ та естріолу. Рівень ХГЛ та естріолу визначали методом імуноферментного аналізу на апараті *Cobas Integra 400 Plus* (*Roche Diagnostics - Швейцарія*).

Пацієнтки обох груп за віком, антропометричними показниками та ІМТ були статистично однорідними. Віковий проміжок пацієнток варіював від 18 до 39 років та склав $(32,9 \pm 3,9$ та $32,53 \pm 3,8)$ років відповідно до ПА та ПВ груп. Зросто-вагові показники жінок в досліджуваних групах не відхилялись від популяційних норм, середня вага тіла склала $61,37 \pm 5,1$ та $62,7 \pm 4,22$ відповідно, а ІМТ в обох групах був нижче за 25, та дорівнював $22,13 \pm 1,55$ в групі прегравідарної підготовки, та $23,03 \pm 1,28$ в групі ПВ.

При оцінці загальносоматичного стану пацієнток варикозне розширення вен нижніх кінцівок виявлено у 22,2% з 27 жінок групи ПА і у 16,7% - з групи ПВ, ($F = 0,21$; $p > 0,05$); вегето-судинну дистонію було діагностовано

відповідно до груп у 11,1% і у 23,3%, ($F = 0,037$; $p < 0,05$). По іншим нозологіям (пролапс митрального клапану, НК0, дифузний зоб 1 ступеню без порушення функції щитоподібної залози, хронічні захворювання ЖКТ (гастрит, холецистит, ремісія) достовірної різниці між групою прегравідарної підготовки та групою ПВ не було.

Згідно до даних анамнезу, попередня вагітність ускладнилася наступними проявами плацентарної дисфункції. СЗРП відмічався у 11,1% з 27 жінок групи ПА і у 16,7% з 30 жінок з групи ПВ, ($F = 0,31$; $p > 0,05$); на ознаки запального процесу навколоплодових оболонок вказали 68,4% з 27 і 66,7% з 30 жінок, , ($F = 1$; $p > 0,05$); на порушення доплерометричних показників – 72,6% з 27 і 76,7% з 30 жінок, ($F = 0,51$; $p > 0,05$). Про ускладнення вагітності гіпо- або гіпертрофією плаценти розповіли 38,1% з групи ПА і 60% жінок з групи ПВ, ($F = 0,19$; $p < 0,05$); про порушення плацентації у вигляді низького її розташування – 25,9% пацієнток групи ПА та 16,7% групи ПВ, ($F = 0,17$; $p > 0,05$); про дистрес плоду при вагітності або в пологах – 14,8% у групі ПВ та 18,5% жінок групи прегравідарної підготовки ($F = 0,57$; $p > 0,05$). Крім того, загроза переривання вагітності відмічалася у 44,4% і у 56,7% жінок відповідно групам ПА та ПВ, ($F = 0,1$; $p > 0,05$); ПЕ – у 7,4% і у 6,7%; відшарування нормально розташованої плаценти у 7,4% та у 6,7% жінок відповідно до груп ($F = 1$; $p > 0,05$); ПРПО – у 18,5% та у 14,8% жінок групи ПА та ПВ ($F = 0,57$; $p > 0,05$).

4.5. Результати дотації вітаміну D в програмі догравідарної підготовки.

При первинному зверненні до жіночої консультації в обох групах рівень 25(OH)D в крові був нижче за 20 нг/мл, та склав $15,72 \pm 2,59$ нг /мл в групі ПА та $16,1 \pm 1,99$ нг/мл в групі ПБ ($U = 883$; $p > 0,05$).

Після проведеного лікування за розробленою комплексною схемою (холекальциферол в поєднанні з ВМК) через три місяці визначали вдруге рівень VD. В обох групах рівень 25(OH)D піднявся до оптимального і склав $38,31 \pm 3,29$ нг/мл в групі ПА та $36,13 \pm 2,99$ нг/мл в групі ПБ, ($U = 900$; $p > 0,05$).

Після досягнення оптимального рівня VD жінки продовжували отримувати холекальциферол в дозі 2000 МО. У пацієток ПА групи вагітність наступила впродовж 1-3 місяців.

При порівнянні показника рівня кальцитріолу в крові жінок групи ПА на етапі першого триместру з рівнем 25(OH)D в крові вагітних жінок групи ПБ при їх першому зверненні в жіночу консультацію, що також відповідало терміну вагітності до 12 тижнів, отримано наступні результати.

Необхідно зазначити, що рівень 25(OH)D на цьому важливому етапі вагітності (імплантації, плацентації та першої хвилі інвазії трофобласту) в жінок групи ПА відповідал рівню «оптимум» і був достовірно вищий ($39,82 \pm 3,06$ нг/мл), на відміну від групи ПБ, де всі ці процеси проходили на фоні дефіциту VD – $16,1 \pm 1,99$ нг/мл ($U = 558.5$; $p < 0,05$), (рис. 4.8.).

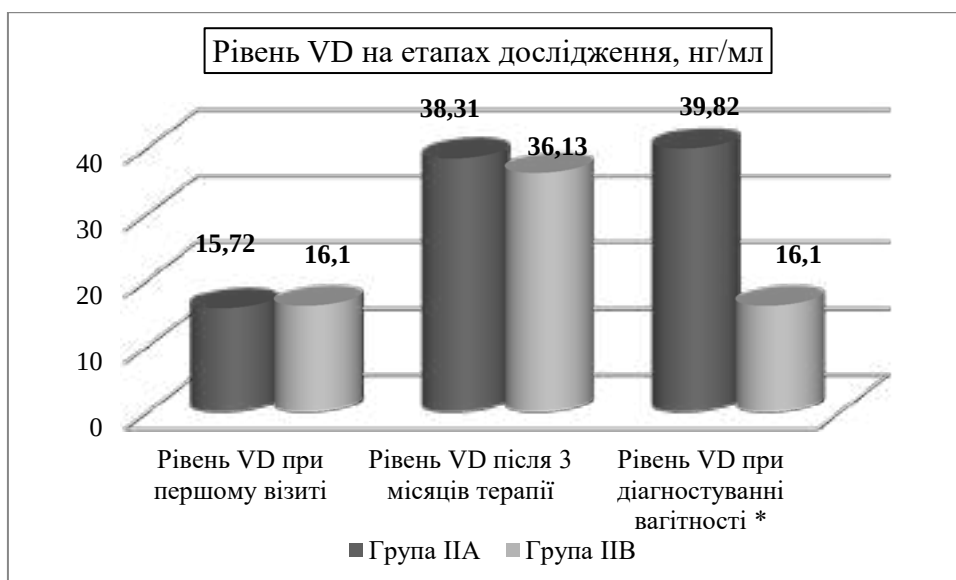


Рис. 4.8. Порівняльна характеристика рівня VD в крові жінок, яким проводилася корекція його дефіциту за розробленою схемою, на різних етапах дослідження.

* – відмінності достовірні при $p < 0,05$.

Як було зазначено, в подальшому вагітні обох груп отримували підтримуючу терапію VD у дозі 2000 МО до кінця вагітності.

Аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду виявив достовірно частіші ускладнення гестаційного процесу та пологів в групі ІВ.

Частота виникнення ПД у пацієток, які не отримували комплексну догравидарну підготовку, була достовірно вище, ніж в групі ІА, (табл. 4.6.). Вагітність у всіх жінок в обох групах завершилась пологами в строк. Частота ознак плацентарної дисфункції (порушення доплерометричних показників, СЗРП) склала 22,2% в групі прегравидарної підготовки та 50% в групі ІВ, ($F = 0,0001$; $p < 0,01$); дистрес плоду спостерігався у 3,7% і у 10%, ($F = 0,16$; $p > 0,05$); ознаки запалення навколоплодових оболонок – у 18,5% і 33,3%, ($F = 0,035$; $p < 0,05$); гипер-, або гипотрофія плаценти – у 7,4% і у 36,7% ($F = 0,00001$; $p < 0,01$) жінок відповідно до групи ІА та групи ІВ. ПЕ було діагностовано у 3,7% і у 6,7% жінок, ($F = 0,54$; $p > 0,05$); передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – тільки в групі ІВ у 3,3% з 30 жінок.

Таблиця 4.6. Характеристика перебігу вагітності та пологів у жінок, які отримували на догравідарному етапі VD (група ПА), та у жінок, які його не отримували (група ПВ).

Ускладнення вагітності і пологів	Група ПА, (n = 27)		Група ПВ, (n = 30)		Достовірність
	Абс. число	%	Абс. Число	%	
СЗРП	1	3,7%	3	10%	F=0,16; p > 0,05
Порушення ППК	5	18,5%	12	40%	F=0,0018; p < 0,01
Ознаки запалення навколоплодових оболонок	5	18,5%	10	33,33%	F=0,035; p < 0,05
Дистресс плода	1	3,7%	3	10%	F=0,16; p > 0,05
Гіпо-, гипертрофія плаценти	2	7,4%	11	36,7%	F=0,00001; p < 0,01
Низька плацентація	1	3,7%	6	20%	F=0,0008; p < 0,01
Крайове передлежання плаценти	0	-	5	16,67%	-
Відшарування нормально розташованої плаценти	0	-	1	3,3%	-
Передчасне дозрівання плаценти	1	3,7%	3	10%	F=0,16; p > 0,05
Прееклампсія	1	3,7%	2	6,7%	F=0,54; p > 0,05
Загроза переривання вагітності	6	22,2%	11	36,7%	F=0,0295; p < 0,05
ПРПО	2	7,4%	4	13,33 %	F=0,238; p > 0,05
Кесарів розтин	7	25,9%	12	40%	F=0,034; p < 0,05

Значно вищою була частота розродження кесаревим розтином в групі ПВ: 40% проти 25,9% в групі з прегравідарною підготовкою (F= 0,034; p < 0,05); пологи ускладнювалися передчасним розривом плодових оболонок в 2 рази частіше у жінок з групи ПВ.

Таким чином, ризик повторного ускладнення вагітності плацентарною дисфункцією при її наявності в анамнезі досить великий, що потребує обов'язкового охоплення динамічним спостереженням жінок у групі ризику та проведення догравідарної підготовки. В умовах вітамін-D дефіцитного стану

ризик розвитку деяких ускладнень вагітності, у т.ч. плацентарної дисфункції, зростає у 2 - 4 рази. Одним з можливих методів профілактики розвитку цих ускладнень може бути запропонована діагностика рівня вітаміну D на прегравідарному етапі та, у разі виявлення його дефіциту чи недостатності, проведення корегуючої терапії шляхом дотації його препаратів.

Матеріали розділу викладені у наукових працях автора [25, 35, 108, 113, 145, 160, 217].

РОЗДІЛ 5.

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Важливість вирішення проблеми плацентарної дисфункції важко переоцінити, враховуючи її самостійну та фонову роль у формуванні таких патологічних станів гестаційного процесу, як ПЕ, невиношування вагітності, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, народження дітей з низькою та навіть екстремально низькою масою тіла [81]. Серед дітей, народжених від жінок, вагітність яких була ускладнена ПД, здоровими виявляються лише 10-15% [8,9], інші 85-90% мають такі негативні наслідки, як порушення періоду адаптації, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, неврологічні порушення, підвищений ризик захворюваності та смертності, порушення інтелектуального та фізичного розвитку у майбутньому [10, 11, 12, 13].

Пошук можливих методів вирішення проблеми прогнозування та профілактики розвитку ПД, особливо враховуючи обмежені можливості в лікуванні ПД, яка вже розвинулася, залишається вкрай важливим напрямком перинатальної медицини. Відомо, що більш, ніж у 60% вагітних з ПД, в анамнезі були перенесені бактеріальні або вірусні інфекції; є численні дослідження, присвячені вивченню патологічних змін в структурі плаценти в залежності від перенесеної інфекції, грипу, ГРВІ, ВІЛ, мікоплазмозу, уреаплазмозу, герпесу і т.д. При інфікуванні плаценти порушуються регуляторні та компенсаторно-адаптаційні механізми в системі мати-плацента-плід, що призводить до плацентарної дисфункції та підвищенню випадків акушерських та перинатальних ускладнень. Тому метою цієї роботи було дослідження умов формування ПД саме у жінок з ознаками ВУІ.

Дані про те, що вітамін D відіграє певну роль у формуванні фолікулогенезу, процесах інвазії трофобласту в спиралевидні артерії ендометрію, зниженні рецептивності ендометрію та порушенні процесів імплантації, несумісності по HLA-системі, а також інформація про вплив кальцитріолу на ланки як набутого так і вродженого імунітету можуть мати

окреме значення у формуванні плацентарної дисфункції саме на тлі ВУІ. Про значущість обраного напрямку роботи свідчать результати досліджень останніх років, якими доведено, що в Україні дефіцит VD визначається в середньому у 45 – 75 % вагітних [60, 61]

Враховуючи, що ВУІ іноді має безсимптомний характер плинну та не завжди реалізується в інфекційне захворювання плоду або новонародженого, але при цьому супроводжується порушенням гемодинамічних, метаболічних та інших властивостей плаценти, було вирішено дослідити рівні деяких неспецифічних маркерів запалення, а саме прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку та визначити їх взаємозв'язок з рівнем VD в крові вагітних з ПД та ознаками ВУІ з метою пошуку можливих методів прогнозування та профілактики розвитку ПД на доклінічному етапі.

Для реалізації цієї мети було проведено дослідження, яке склалося з двох етапів. На першому етапі роботи проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 96 жінок, з яких основну групу склали 56 вагітних (група ІА) із встановленим діагнозом ПД та ознаками ВУІ. Групу контролю склали 40 жінок (група ІВ) із фізіологічним перебігом вагітності та відсутністю будь-яких вказівок на інфікування. В обох групах проводили аналіз забезпеченості організму вітаміном D, а також аналізували наявність ознак системної запальної відповіді шляхом визначення рівнів прокальцитоніну, лактату та СРБ та їх співвідношення з рівнем кальцидіолу в крові вагітних. Крім того, у вагітних аналізували розподіл генотипів *BsmI* поліморфізму генів, що кодують VDR.

Аналіз вікового складу обох груп показав, що найбільшу питому вагу мали жінки у віці від 20 до 30 років в обох групах (64,28% в групі з ПД та 60% в групі з фізіологічним перебігом вагітності). За віковим складом відмінність між групами дослідження була тільки у жінок у віці від 20 до 25 років, та склала 32,14% проти 15% відповідно до груп ($\chi^2 = 7,12$; $p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці між групами дослідження за показниками середнього віку: в

групі ІА він дорівнював $29,21 \pm 4,3$ роки проти $30,35 \pm 3,12$ років в групі ІВ, ($U_{\text{емп}} = 958$; $p > 0,05$).

Зросто-вагові параметри також не мали статистичної відмінності між групами дослідження, так, ІМТ дорівнював $22,2 \pm 1,7$ у.о. основної групи проти $22,8$ у.о. групи контролю ($U_{\text{емп}} = 2639,5$; $p > 0,05$), середня вага була у межах $63,88 \pm 6,59$ кг та $63,18 \pm 7,13$ кг відповідно до груп, ($U_{\text{емп}} = 1084,5$; $p > 0,05$), середній зріст дорівнював $167,27 \pm 5,33$ см та $168,65 \pm 5,63$ см відповідно, ($U_{\text{емп}} = 1084,5$, $p > 0,05$).

Розподіл жінок за професійною належністю не виявив статистично значимої різниці між групами серед жінок, що працюють розумовою або фізичною працею, але в обох групах переважала частка жінок з малорухливим способом життя – $53,57\%$ та $52,5\%$ відповідно до груп ІА та ІВ.

Таким чином, групи дослідження були відносно однорідними стосовно віку, індексу маси тіла та професійної належності.

Аналіз екстрагенитальної захворюваності виявив відмінність у таких показниках, як патологія ССС. Серед жінок з ПД патологія ССС представлена ПМК І ступеня, зустрічалася в 4 рази частіше, ніж в групі контролю – $10,71\%$ проти $2,5\%$ ($F = 0,0092$; $p < 0,01$). Варикозне розширення вен нижніх кінцівок було тільки у жінок основної групи – $7,14\%$ ($F = 0,007$; $p < 0,01$). Патологію щитоподібної залози, яка була представлена в усіх випадках дифузним зобом з еутиреозом, в основній групі діагностовано в 3 рази частіше, ($7,14\%$ та $2,5\%$), але ця різниця була статистично не значимою ($F = 0,085$; $p > 0,05$). За захворюваннями шлунково-кишкового тракту достовірної відмінності також не з'ясовано, ($5,36\%$ проти $2,5\%$ відповідно до груп ІА і ІВ, ($F = 0,44$; $p > 0,05$).

В анамнезі у жінок були хронічні захворювання запального генезу, які обумовлювали високий інфекційний ризик та могли чинити певний вплив на перебіг вагітності; в групі вагітних з ПД та ВУІ частка цих захворювань була достовірно вищою. Хронічний пієлонефрит був діагностований у $37,5\%$ основної та у 15% контрольної груп ($F = 0,0006$; $p < 0,01$). Варто зазначити, що у $23,8\%$ жінок з ПД спостерігалася загострення ХП.

У групі жінок, вагітність яких протікала з ознаками ВУІ, достовірно частіше був хронічний тонзиліт – 16,07% проти 5% в групі контролю ($F = 0,0096$; $p < 0,01$), а частота перенесених ГРВІ під час вагітності була в 4 рази вищою за групу контролю – 30,36% та 7,5% відповідно ($F = 0,00004$; $p < 0,01$).

Враховуючи, що наявність екстрагенітальної патології є самостійним фактором ризику розвитку ПД, вищеперераховані захворювання могли надати прямий або опосередкований вплив на процеси формування матково-плодово-плацентарної системи та на розвиток ПД. Сукупність запальних, метаболічних, циркуляторних змін в мікроциркуляторному руслі, в т.ч. безпосередньо в матково-плацентарному колі кровообігу, супроводжується загальнопатологічними процесами у вигляді аномалій локалізації, патології дозрівання ворсинчатого простору, дистрофічних та інших змін в плаценті з порушенням її компенсаторно-адаптаційних можливостей та формуванням синдрому дисфункції плаценти.

При розгляді акушерсько-гінекологічного анамнезу виявлено, що першонароджуючих було достовірно вище в групі з ПД – 71,43% та 55% відповідно ($F = 0,028$; $p < 0,05$). За даними літератури відомо про більшу частоту ПД при першій вагітності та перших пологах через більш низькі компенсаторно-приспосувальні резерви фето-плацентарної системи.

В групі вагітних з ПД та ВУІ акушерський та гінекологічний анамнез був в 58,93% випадків обтяжений різними ускладненнями на відміну від 17,5% групи контролю ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Тільки в основній групі з частотою по 3,57% кожна зустрічалася така патологія, як синдром Ашермана, СПКЯ, гіпоплазія матки, але статистичної різниці по цим захворюванням між обома групами не було, ($F = 0,1212$; $p > 0,05$). Відсутність статистичної значимості цих даних може бути пов'язана з тим, що більшість з перерахованих захворювань мають порівняно низьку частоту в популяції [281, 282, 283], тому для їх впливу на розвиток ПД потрібно проводити дослідження випадок-контроль, що не було метою нашої роботи.

Безпліддя в анамнезі частіше зустрічалось в основній групі, де цей показник був у 2 рази вищий та дорівнював 21,43% на відміну від 10% в групі контролю, ($F = 0,049$; $p < 0,05$). Міома матки в 4 рази частіше зустрічалася в групі з ПД, та дорівнювала 10,71% проти 2,5% відповідно до груп, ($F = 0,03$; $p < 0,05$).

Варто відмітити, що фонові захворювання шийки матки в основній групі більш ніж в 10 разів перевищували частку цієї патології в групі контролю – 26,79% проти 5% ($F = 0,0003$; $p < 0,01$). Показник невиношування в анамнезі обох груп також мав достовірну різницю: в основній групі він дорівнював 28,57%, а в групі контролю 2,5% ($F = 0,0014$; $p < 0,01$).

Особливу увагу звертає на себе частка хронічних сальпінгоофоритів в основній групі, де цей показник був у 4 рази вищим, ніж в групі з фізіологічним перебігом вагітності – 10,71% проти 2,5% ($F = 0,03$; $p < 0,05$).

Загалом в групі з ПД та ознаками ВУІ анамнез був обтяжений різними патологічними станами, більшість яких може впливати на структурно-функціональний стан ендометрію та призводити до порушень в процесах імплантації, плацентації та формуванні системи мати-плацента-плід, що корелює з даними у світовій літературі [284]. Деякі із цих патологічних станів зустрічалися і в групі контролю, але, за даними анамнезу, частка захворювань репродуктивної системи достовірно вищою була в групі з ПД.

Перебіг вагітності в досліджуваних групах значно відрізнявся по кількості ускладнень, які достовірно превалювали в основній групі: цей факт можливо пояснити патологічними станами в плаценті з порушеннями її функцій при ПД в умовах ВУІ. За даними літератури, при фізіологічному перебігу вагітності на етапі інвазії цитотрофобласту в спірально-видні артерії ендометрію в останніх руйнується як ендотелій так і м'язовий шар, а діаметр їх дистального кінця розширюється, тоді як при ПД руйнується тільки ендотеліальний шар. Наявність м'язового шару та відсутність дистального розширення спірально-видних артерій ендометрію призводить до того, що материнська кров надходить в міжворсинчатий простір з великою швидкістю,

руйнуючи ворсинчасте дерево, з утворенням тромбозів та фібрину, які будуть впливати на процеси обміну поживними речовинами. Крім того, спіральні артерії будуть зберігати здатність до розширення судин більше, ніж зазвичай, викликаючи масивний окислювальний та нітратний стрес в плаценті в результаті процесів ішемії-реперфузії [64]. Все це призводить до порушення поживної, гормон-продукуючої, захисної та інших функцій плаценти та викликає такі ускладнення, як загроза переривання вагітності у будь-якому терміні, ПЕ, СЗРП та ін.

Так, в основній групі перебіг вагітності ускладнився раннім гестозом у 30,36% проти 15% в групі контролю, ($F = 0,026$; $p < 0,05$). 75% пацієнток групи з ПД та ВУІ було проліковано з приводу загрози переривання вагітності та загрози передчасних пологів, тоді як в групі контролю частка таких вагітних складала тільки 10%, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$).

Гестаційні набряки в 4 рази частіше спостерігалися в основній групі: 10,71% проти 2,5% відповідно до груп, ($F = 0,049$; $p < 0,05$). ПЕ спостерігалася тільки в основній групі – у 14,29% пацієнток.

Гестаційну анемію в 5 разів частіше було діагностовано у вагітних основній групі – 50,00% проти 10,00%, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Анемія, що нашаровується на зміни в циркуляторному руслі плаценти при ПД, ще більше посилює гіпоксію тканин та може підвищувати частку ускладнень гестаційного процесу, особливо при супутньому ВУІ.

Верифікацію клінічних ознак ВУІ було проведено за допомогою ультразвукових критеріїв, характерних для запального процесу в матково-плодово-плацентарній системі, таких як якісні та кількісні зміни амніотичної рідини, зміна структури плаценти та внутрішніх органів плоду.

Так, про наявність запальних змін в навколоплодових оболонках свідчило багатоводдя, яке зустрічалося в 3 рази частіше в основній групі – 21,43% на відміну від 7,5% в групі контролю, ($F = 0,015$; $p < 0,05$), маловоддя превалювало в групі з ПД майже у 8 разів та дорівнювало 39,29% відносно 5% в групі контролю ($F = 0,00001$; $p < 0,01$).

Низьку плацентацию у вагітних з ПД та ознаками ВУІ діагностовано достовірно частіше, ніж в групі з фізіологічним перебігом вагітності при показниках 26,79% та 7,5% відповідно до груп дослідження, ($F = 0,0006$; $p < 0,01$), що може бути пояснено порушеннями процесів міграції плаценти при ВУІ; гіпертрофія плаценти в 4 рази частіше виникала у жінок основної групи – 10,71% проти 2,5% ($F = 0,0245$; $p < 0,05$), що, з одного боку, може бути проявом процесу адаптації організму до ПД шляхом збільшення об'єму плацентарного кровоносного русла, а з іншого боку це може бути проявами набряку та запального процесу в плаценті.

Серед патологічних змін з боку органів плоду, що є характерними для запального процесу, спостерігались вентрикуломегалія та гіперехогенність кишківника. Вентрикуломегалію у плода було діагностовано тільки у 12,5% вагітних основній групі, ($F = 0,0002$; $p < 0,01$), випадки гіперехогенності кишківника склали 10,71% та також не зустрічались в групі з фізіологічним перебігом вагітності, ($F = 0,0007$; $p < 0,01$).

Внутрішньоутробний розвиток плоду регулюється сукупністю та взаємодією численних системних та локальних факторів, що впливають на формування, функціональне становлення та компенсаторно-адаптаційні здатності матково-плацентарно-плодової системи. Порушення будь-якої ланки регулювання діяльності цієї системи, в т.ч. гормональної функції плаценти і організму вагітної, або чутливості та стану специфічних рецепторів органів-мішеней, може призвести до формування плацентарної дисфункції з реалізацією в СЗРП. За даними наших досліджень, СЗРП зустрічався тільки в основній групі з частотою 7,14%, ($F = 0,014$; $p < 0,05$).

При аналізі бактеріоскопічних та бактеріологічних досліджень виділень із статевих шляхів виявлено, що основною причиною запальних процесів урогенітального тракту були вірусно-бактеріально-грибкові асоціації. В групі з ПД у 32,14% жінок був діагностований бактеріальний вагіноз, в групі контролю – лише у 7,5%, ($F = 0,0008$; $p < 0,01$); кольпіти змішаної етіології виявлені були у 64,29% вагітних основної групи та у 12,5% вагітних з групи

контролю, ($F = 0,0055$; $p < 0,01$). У жінок з групи контролю лабораторні ознаки бактеріального вагінозу та кольпітів не супроводжувались ніякими клінічними проявами. Порушення вагінального біоценозу було виявлено у кожної п'ятої пацієнтки: гриби роду *Candida albicans* були виділені у 26,79%, *Gardnerella vaginalis* – у 23,21% вагітних з основної групи.

Відомо, що вагітність характеризується пригніченням специфічного і активацією неспецифічного імунітету. Хронічний урогенітальний кандидоз у вагітних часто супроводжує вірусно-бактеріальну флору та є одним з основних показників імуносупресії і розглядається як один з факторів, що сприяє реалізації інфікування та плацентарної дисфункції.

Біотом піхви вагітних основної групи складався з наступних мікроорганізмів: *Escherichia coli* (10,71%), *Staphylococcus epidermidis* (8,92%), *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacteroides species* – по 7,14% *Streptococcus agalactiae* (5,36%), *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus species* (по 3,57%), *Corinebacter* (5,35%). Тобто у жінок основної групи виявлялися асоціації бактерій, відомі своїм патогенним потенціалом в умовах активації неспецифічного імунітету. Крім того, відома здатність анаеробних бактерій формувати структуровану біоплівку, що призводить до рецидивуючого перебігу БВ та супроводжується ускладненим перебігом вагітності. Крім анаеробної флори, в основній групі були виділені інші мікроорганізми, що беруть участь у формуванні біоплівки. *Ureaplasma urealyticum* була виділена у 10,71%, *Mycoplasma hominis* - у 8,92%, *Chlamidia trachomatis* - 7,14%.

Серед жінок основної групи в 12,50% при бактеріологічному дослідженні урогенітальних виділень були виділені бактерії *Streptococcus spp.*, *E. coli*, *Enterococc. sp.*, *Gardnerella vaginalis*, дріжджоподібні гриби роду *Candida* - у титрах менш 10^3 . Будь-якими клінічними проявами вказане носійство не супроводжувалося.

В цілому, дослідження мікробіоценозу піхви у вагітних в групі з високим інфекційним ризиком показало, що у них порушення вагінальної екосистеми

спостерігається в 5 разів частіше, ніж у умовно здорових вагітних (64,29% VS 12,5%; $F = 0,0001$; $p < 0,05$). Аналіз виявленої інфекційної патології у вагітних обох груп показує, що найбільш часто етіологічним фактором патологічного процесу виступають уrogenітальні інфекції у вигляді мікст-інфекцій; у багатьох випадках захворювання має безсимптомний перебіг і характеризується відсутністю специфічної клінічної картини запалення.

Дослідження на верифікацію TORCH інфекцій виявило відмінність в напруженості імунітету до цих інфекцій в групах дослідження. Так Ig G до *Toxoplasma gondii* були виявлені у 17,85% вагітних з основної групи, до CMV інфекції - 19,64%, до HSV інфекції – 41,07% жінок. При повторному обстеженні в динаміці низькоавідні антитіла були визначені у 5,36% жінок з токсоплазмозом, з HSV-інфекцією – 10,71%, з CMV-інфекцією – у 3,57%; крім того, у 3,57% вагітних з герпетичною інфекцією були виявлені Ig класу M. В групі контролю в 15% вагітних були виявлені високоавідні IgG до *Toxoplasma gondii*, а у 7,50% – високоавідні анти-HSV антитіла. Наявність низькоавідних IgG до збудників TORCH інфекцій в крові вагітних основної групи вказував на високий інфекційний ризик у цих вагітних, та потребував додаткового динамічного нагляду, а в деяких випадках і лікування сумісно з інфекціоністом.

За результатами бактеріоскопічного дослідження сечі безсимптомну бактеріурію було виявлено у 17,5% умовно здорових вагітних та у 66,71% вагітних з ПД, ($F = 0,0001$; $p < 0,01$), тобто в основній групі вона спостерігалася в 3,6 разів частіше. При наявності хронічного пієлонефриту ріст бактеріальної мікрофлори отримано в 75% випадків, у чверті пацієнток із захворюваннями нирок бакпосіви сечі були стерильними. В групі з фізіологічним перебігом вагітності з безсимптомною бактеріурією будь-які клінічні прояви запального процесу були відсутніми.

Аналіз збудників інфекцій сечовивідних шляхів вагітних показав, що превалювали представники кишкової групи мікроорганізмів, а саме *Escherichia Colli* та *Enterococcus faecalis*. Крім того, видовий склад мікрофлори характеризувався виділенням *Corynebacterium spp.* і *Enterobacter amnigeus* у

вагітних з пієлонефритом, ($F = 0,0032$; $p < 0,05$ і $F = 0,0068$; $p < 0,05$). У вагітних основної групи *E.coli* висівалася в 2 рази частіше, ніж у групі контролю (25% проти 11,11%; $F = 0,0159$; $p < 0,05$).

За даними літератури, частота ББ у вагітних пояснюється частковим порушенням здатності слизової оболонки сечового міхура фагоцитувати бактерії та зустрічається з частотою від 3,2 до 25%, а без лікування в 20-40% випадків ускладнюється розвитком гестаційного пієлонефриту. Крім того, наявність хронічної інфекції сечових шляхів з різним ступенем ймовірності корелює з різними ускладненнями гестаційного процесу, в т.ч. і з розвитком плацентарної дисфункції [285,286].

За даними ВООЗ (Рекомендації по отриманню позитивного досвіду вагітності, 2017), всі вагітні з ББ потребують проведення курсу антибактеріальної терапії, так як ББ розглядається в якості однієї з основних чинників гнійно-септичних ускладнень і є ризиком реалізації інфекції сечостатевої системи у вагітних.

Аналіз завершення вагітності та пологів не виявив достовірної різниці за термінами розродження в основній та контрольній групах: термін розродження варіював від 37 до 40 тижнів вагітності. Але значну відмінність було з'ясовано за методом розродження; так, частота кесаревого розтину в основній групі склала 42,85%, що більш ніж в 3 рази перевищило відповідний показник в контрольній групі - 12,5% ($F = 0,00001$ $p < 0,01$). Крім того, у пацієток основної групи під час пологів були застосовані різні акушерські операції: вакуум-екстракція плоду здійснена в 3,57% випадків, ручне відділення і видалення посліду - в 3,57%, тоді як в контрольній групі зазначені операції не здійснювалися, ($F=0,1212$; $p > 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що при ПД ускладнюється перебіг не тільки вагітності, а й пологів.

Показаннями до абдомінального розродження у пацієток в основній групі були аномалії пологової діяльності – 37,5%, клінічно вузький таз – 4,17%, дистоция шийки матки – 4,17%, дистрес плоду – 29,17%, відшарування нормально розташованої плаценти – 8,34%, застосування допоміжних

репродуктивних технологій в поєднанні з вимогами жінок – 12,48%, наявність рубця на матці після попереднього кесаревого розтину – 4,17%.

У контрольній групі абдомінальним шляхом було родороджено всього 12,5% жінок, з них 7,5% склали обструктивні пологи (1 - аномалія пологової діяльності, 2 - клінічно вузький таз), ($F = 0,00001$; $p < 0,01$), в 5% - дистрес плоду. Варто відмитити, що дистрес плоду в пологах в основній групі зустрічався майже в 6 разів частіше, ніж в групі контролю (29,17% проти 5%, $F = 0,00001$; $p < 0,01$). В умовах ПД внаслідок дисфункції плаценти та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, зниження компенсаторних резервів організму плоду, який не може пристосуватися до такого стресу як пологи, та цей стан проявляється гострою інтранатальною гіпоксією та дистресом плоду в пологах.

Стан новонародженого за шкалою Апгар відрізнявся в групах, та був достовірно нижче, ніж в групі контролю (7,02 бала та 8,78 бала відповідно до основної та контрольної груп; $t = 5,16$ $p < 0,01$), що вказує на те, що при ПД, в більшості випадків діти народжуються в стані асфіксії різного ступеня тяжкості.

Середня вага новонароджених в групі з ПД склала $3299,11 \pm 128$ г, в групі контролю $3643,24 \pm 136$ г, ($t = 4,17$; $p < 0,01$); в показниках росту новонароджених також спостерігалася достовірна відмінність ($54,25 \pm 3,7$ см проти $52,41 \pm 3,6$ см; $t = 3,97$; $p < 0,01$). Росто-вагові показники новонароджених показали, що при ПД діти народжуються з меншою масою тіла, ніж в жінок без порушень функції плаценти, навіть у жінок, у яких не було діагностовано СЗРП під час вагітності.

Аналіз анатомічного розташування плаценти в порожнині матки за допомогою УЗД виявив, що у пацієток з ПД були виявлені різні аномалії розташування або структурні зміни плаценти, ($F = 0,0001$; $p < 0,01$). У кожній четвертій вагітній з ПД була виявлена низька плацентація, що склало 26,79% проти 5% в групі контролю, де низьку плацентацію було діагностовано тільки в терміні до 12 тижнів, ($F = 0,00003$; $p < 0,01$). Крайове прикріплення плаценти у вагітних з ПД спостерігалось в 7,14% випадків, гіпертрофія плаценти – в

12,5%, у 3,57% вагітних виявлено малу за площею плаценту, у 7,14% спостерігалось її передчасне дозрівання; крім того, у 7,14% вагітних з ПД спостерігалось передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Отримані дані вказують на те, що у жінок з ПД та ознаками ВУІ в 3,5 разів частіше спостерігаються порушення міграційної здатності плаценти, імплантації плідного яйця, ступеня інвазії трофобласту та незавершену до терміну пологів міграцію плаценти. Всі ці фактори впливають на функціональний стан плаценти з подальшим формуванням та розвитком ПД.

При оцінці стану гемодинамики в матково- плодово-плацентарній системі виявлено, що у 85,71% пацієток з ПД були порушення ППК різного ступеню і тільки у 14,29% жінок цієї групи порушень гемодинаміки ні в артеріях пуповини, ні в артеріях матки виявлено не було. У 62,50% вагітних діагностовано порушення ППК ІБ-ступеня, у 23,21% - ІА ступеня; випадків порушень кінцевого діастолічного кровоплину виявлено не було.

Аналіз гормон продукуючої функції плаценти виявив, що у 35,71% вагітних з ПД рівень естріолу був менше 1 нг / мл, а у 7,14% - більше 3,5 нг / мл. У 57,14% вагітних з ПД і порушеннями гемодинаміки рівень естріолу визначався в межах нормативних значень. У 30% вагітних з ПД рівень хоріонічного гонадотропіну людини був нижче норми. Середній рівень естріолу в групі пацієток з ПД був достовірно нижче, ніж в групі контролю, так при ПД його рівень був у межах $1,67 \pm 1,46$ нг/мл, а в групі контролю $2,32 \pm 0,51$ нг/мл ($U_{\text{емп}} = 4572$; $p < 0,05$). Достовірної різниці між групами при дослідженні рівня ХГЛ в групах спостереження не було: $0,92 \pm 0,48$ МоМ в основній групі проти $1,18 \pm 0,42$ МоМ в групі контролю, ($U_{\text{емп}} = 4252$; $p > 0,05$). Взагалом порушення гормональної функції плаценти визначено у 42,85 % жінок з ПД, що свідчить про те, що показники ППК є більш інформативними та показовими при діагностиці ПД, ніж аналіз гормонпродукуючої функції плаценти.

Для БПП у вагітних з ПД та ознаками ВУІ було характерним зниження майже за всіма параметрами. Так, в основній групі декілька параметрів були

оцінені в 0 балів на відміну від групи контролю, де таких показників не було. В групі з ПД рухова активність плоду в 0 балів була оцінена у 3,57% вагітних, м'язовий тонус – у 1,79%, нестресовий тест – у 1,79%, за кількістю навколоплідних вод 0 балів отримали 5,36% вагітних. За оцінкою рухової активності плоду в 1 бал достовірної відмінності між групами не було (8,93% групи ІА проти 2,5% групи ІВ, ($F = 0,13$; $p > 0,05$), рухова активність в 2 бали була достовірно нижчою в групі з ПД – 87,5% проти 97,5%, ($F = 0,01$; $p < 0,05$). Аналіз загальної суми балів БПП показав, що в групі з ПД вагітних з оцінкою в 10 балів не було, тоді як в групі контролю цей показник зустрічався в 5% випадків, БПП у 8 балів в групі з ПД був у 76,79% відносно 62,5% групи контролю ($F=0,044$; $p<0,05$), 9 балів БПП достовірно частіше було виставлено у групі ІВ – 32,5% на відміну від 3,57% групи вагітних з ПД та ВУІ, ($F=0,00001$; $p<0,01$). Показник БПП в 7 балів і нижче не зустрічався в групі контролю, тоді як в групі з ПД та ВУІ цю оцінку отримали 17,86% жінок. Тяжку гіпоксію плоду з оцінкою БПП 4 було діагностовано у 1,79% основної групи.

Враховуючи плеiotропні ефекти вітаміну D, а саме його участь в регуляції процесів ангіогенезу, інвазії трофобласту, імплантації та синтезу стероїдних гормонів, а також дані літератури про іммунонаправлену дію кальцитріолу, одним з напрямів дисертаційної роботи було вивчення можливого взаємозв'язку між вмістом кальцитріолу в крові вагітних та активністю запального процесу у вагітних із ПД та високим інфекційним ризиком шляхом визначення рівня неспецифічних маркерів запалення в крові, а саме прокальцитоніну, лактату та С-реактивного білку.

Аналіз середнього рівня вітаміну D в крові вагітних, що увійшли до першого етапу дослідження, виявив достовірні відмінності в забезпеченості VD у вагітних з патологічним перебігом вагітності та у жінок, вагітність яких проходила без ускладнень гестаційного процесу. Так, середній рівень VD в крові у пацієток з ПД дорівнював $31,73 \pm 9$ нг / мл проти $43,38 \pm 13,41$ нг / мл у пацієток з фізіологічним перебігом вагітності, ($U_{\text{емп}} = 2097,5$; $p < 0,01$).

Розподіл пацієнток за вітамін D статусом виявив, що частка пацієнток із рівнем VD нижче за оптимальний, (нижче 30 нг / мл), склала 37,5% серед вагітних основної групи, що є більшим ніж у 2 рази у порівнянні з групою контролю, де недостатність вітаміну D зустрічалася в 15% випадків, ($F = 0,0258$; $p < 0,01$). У групі вагітних з ПД вітамін D-дефіцитний статус (рівень VD менше 20 нг / мл) було діагностовано в 39,29% ($F=0,0001$; $p < 0,01$), субоптимальний статус (менше 30 нг / мл) – в 37,5%, тоді як в групі контролю вагітних з рівнем VD менше 20 нг / мл не було, а у зазначених вище 15% був діагностований субоптимальний статус VD. Оптимальний рівень вітаміну D виявлено у 23,21% та у 85% вагітних основної та контрольної груп, ($F = 0,0258$; $p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що у вагітних з ПД та високим інфекційним ризиком середній вміст рівня кальцитріолу в крові достовірно нижче, а дефіцит VD зустрічається частіше, що свідчить про певну роль кальцитріолу у формуванні патологічних змін в матково-плодово-плацентарній системі, особливо в умовах наявності синдрому системної запальної відповіді.

При дослідженні кореляційних зв'язків між рівнем вітаміну D та рівнем гормонів плаценти отримані наступні результати. У вагітних основної групи з'ясовано прямий зв'язок між рівнем VD, естріолу та ХГЛ. Між рівнем естріолу та VD існує сильний прямий статистично значимий зв'язок, $r_s = 0,729$; $p < 0,01$, між рівнем ХГЛ та VD з'ясовно слабкий прямий кореляційний зв'язок, $r_s = 0,379$, але він є статистично значимим для $p < 0,01$.

Вказані результати свідчать про наявність взаємозв'язку між забезпеченністю кальцитріолом організму вагітної та гормнопродукуючою функцією плаценти, яка є відображення стану адаптаційно-компенсаторних резервів матково-плацентарного кола кровообігу.

Оцінка гемодинамічних показників МППК виявила достовірний взаємозв'язок між вмістом кальцитріолу та ступенем важкості змін гемодинаміки. Так, у вагітних з групи ІА найнижчий вміст VD в крові був при порушенні ППК 1Б ступеня – $29,16 \pm 8,03$ нг/мл, тоді як у жінок з порушенням

ППК 1А ступеня він дорівнював $32,25 \pm 4,56$ нг/мл, а у жінок без порушень МППК цей показник дорівнював $40,81 \pm 0,73$ нг/мл.

Найбільший відсоток пацієток з дефіцитом вітаміну D (менш 20 нг / мл) був серед жінок з ПД та порушенням ППК 1Б ступеня – 20%, а серед пацієток з ПД та порушенням ППК 1А ступеня цей показник був лише 7,69%, ($F = 0,024$; $p < 0,05$). Серед вагітних без порушень ППК пацієток із недостатнім рівнем VD не було.

При порівнянні середнього рівня VD в крові жінок з ПД і наявним порушенням ППК, різниці між групами з ППК1Б та ППК1А за статусом VD не виявлено, ($U_{\text{емп}} = 707,5$; $p > 0,05$). Але з'ясовано статистично значиму різницю за статусом VD між вагітними з порушенням ППК, не залежно від його тяжкості, в порівнянні з жінками без порушень ППК: різниця між групою з порушенням ППК 1Б та без порушення ППК склала $U_{\text{емп}} = 312,5$, $p < 0,05$, а в групі з порушенням ППК 1А та нормальним ППК цей показник дорівнював $U_{\text{емп}} = 106,5$, $p < 0,05$.

За оцінкою вітамін D статусу у вагітних групи ІА встановлено, що у 35,13% вагітних з патологією плацентації та її структурними змінами рівень кальцитріолу відповідав субоптимальному (20-30 нг / мл) або дефіцитному статусу (менше 20 нг / мл), що співпадає з даними світової літератури про те, що система VD / VDR бере участь в забезпеченні якісного «імплантаційного вікна» і процесах інвазії трофобласта в матку [248].

У випадках передчасного відшарування нормально розташованої плаценти в 100% випадків рівень 25(OH)D був нижче 30 нг/мл; у жінок із малою за площею та крайовим прикріпленням плаценти недостатність VD діагностовано в 50% випадків, при гіпертрофії плаценти цей показник склав 42,86%. При низькій плацентації та передчасному дозріванні плаценти недостатній рівень 25(OH)D зустрічався відповідно у 20% та 25% вагітних. При щільному прикріпленні плаценти рівень VD був у межах норми.

Дослідження рівня VD у пацієток, вагітність яких була ускладнена ПЕ у 14,28% в основній групі, показало, що рівень VD у цих вагітних був нижчий не

тільки у порівнянні із групою контролю, а і в порівнянні із середнім рівнем VD в групі ІА. Так, у жінок з ПЕ показник VD дорівнював $21,28 \pm 6,86$ нг/мл, що є достовірно нижчим, ніж у інших вагітних з ПД без ПЕ ($31,73 \pm 9,0$ нг/мл, $p < 0,01$) та в 2 рази нижчий, ніж у здорових вагітних ($43,38 \pm 13,41$ нг/мл, $U=240,5$; $p < 0,01$). У 75% пацієток з ПЕ рівень кальцитріолу був нижче рекомендованого мінімуму (30 нг / мл). В умовах поєднання плацентарної дисфункції з ПЕ частота дефіциту вітаміну D достовірно вище (62,5%), ніж в цілому в групі з ПД – 39,29% ($F = 0,0007$; $p < 0,01$).

В світовій літературі розглядаються різні теорії патогенезу ПЕ, в деяких ланках якого можливим є реалізація неklasичних плеiotропних ефектів кальцитріолу. Особливу увагу в цьому процесі відіграє роль VD у функціонуванні ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, NO – синтетази, формуванні ендотеліальної дисфункції та ін. [55, 288, 289, 290, 291].

У вагітних з ПД та загрозою переривання вагітності VD дорівнював $29,85 \pm 8,18$ нг / мл, що в 1,5 рази менше, ніж у вагітних контрольної групи ($43,38 \pm 13,41$ нг /мл; $U_{\text{емп}} = 1509,5$; $p < 0,01$); крім того, рівень VD був нижче, ніж в цілому в групі з ПД ($31,73 \pm 9,0$ нг/мл), але ця різниця не мала статистичної значимості ($U_{\text{емп}} = 794,5$; $p > 0,05$).

Отримані дані свідчать про можливу роль недостатності кальцитріолу у генезі загрози переривання вагітності, особливо враховуючи той факт, що вітамін D має ключовий вплив на активність параметрів вродженої імунної системи, бере участь в регуляції клітинного імунітету за рахунок зменшення продукції запальних цитокінів, таких як IL-1, 6 і TNF, які задіяні в розвитку передчасних пологів, а також можуть знижувати активність міометрію.

За термінами розродження достовірних відмінностей в основній та контрольній групах не було: всі пацієнтки народили в терміні 37- 40 тижнів. Що до методу розродження, частота кесаревого розтину в основній групі склала 42,85%, що в 3,4 рази перевищило відповідний показник в контрольній групі - 12,5%, ($F = 0,00001$ $p < 0,01$). Це вказує на те, що при недостатній забезпеченості організму вагітної кальцитріолом ризик розродження операцією

кесаревого розтину з'являється практично у кожної другої жінки. У випадках оптимального рівня VD в крові вагітних з ПД питома вага операцій кесаревого розтину склала 25% випадків, ($F=0,0007$; $p < 0,01$).

Відомо, що іони кальцію грають ключову роль в м'язовому скороченні та нервово-м'язовій передачі, збільшують проникність мембрани клітин для іонів калію, впливають на натрієву провідність клітин, роботу іонних насосів, сприяють секреції гормонів, служать найважливішими посередниками у внутрішньоклітинної передачі сигналів, беруть участь в каскадному механізмі згортання крові, тому є досить можливим банальна недостатність кальцію внаслідок дефіциту кальцитріолу, що обумовлює ускладнений перебіг пологів. Ймовірно, оптимальний вміст VD в крові може сприяти формуванню сприятливого фону для ініціації і прогресування пологової діяльності за рахунок декількох механізмів, у т.ч. його участю в процесах ангіогенезу (матково-плацентарний кровообіг) і в метаболізмі кальцію (ініціація активності матки).

Аналіз росто-вагових параметрів новонароджених груп дослідження виявив наступні залежності з рівнем VD. Кореляційний аналіз між вагою новонароджених та вмістом вітаміну D в крові вагітних виявив пряму залежність між ними як в групі з ПД і ВУІ, так і в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При цьому в групі контролю сила зв'язку між вагою новонародженого та рівнем 25(OH)D в крові вагітних була помірною $r_s = 0,427$, а в групі з ПД ця залежність була сильною - $r_s = 0,707$; зв'язок був статистично значимим при $p < 0,01$ для обох груп.

СЗРП зустрічався тільки в основній групі з частотою 7,14%. Аналіз забезпеченості VD в крові вагітних із діагностованим СЗРП показав зниження його рівня менше 20 нг / мл. Так, середній вміст VD в крові цих жінок склав $15,05 \pm 2,4$ нг / мл. Тобто вагітні із діагнозом СЗРП перебувають у стані вираженого дефіциту VD, при цьому середній вміст VD в крові цих жінок був достовірно нижчий, ніж в групі контролю ($43,38 \pm 13,41$ нг /мл; $U_{\text{емп}} = 102$; $p <$

0,05), але не має достовірної різниці з середнім вмістом VD у вагітних з ПД без проявів СЗРП – $33,02 \pm 6,12$ нг / мл, ($U_{\text{емп}} = 227,5$; $p > 0,05$).

Отримані дані співпадають із світовими дослідженнями, де дефіцит вітаміну D є одним з вагомих факторів, що обумовлюють народження дітей із затримкою внутрішньоутробного росту [275, 292]. Серед процесів, на які може впливати кальцитріол при формуванні СЗРП, розглядають в першу чергу порушення інвазії трофобласту та процесів ангиогенезу. Не останню роль у цьому відіграє ендотеліальна та імунологічна дисфункція [190, 293].

При проведенні порівняльної оцінки частоти поліморфізму гену VDR (*BsmI* (A > G, rs1544410) у пацієнток з фізіологічним перебігом гестаційного процесу та у пацієнток з ПД на тлі ВУІ з'ясовано наступне.

Результати молекулярно-генетичного тестування показали, що питома вага жінок з поліморфізмом гену, що кодує VDR, за генотипом A/A в групі IA склала 12,50% і 17,5% – в групі IB і не мала достовірної різниці, (OR = 0,68; 95%CI 0,31-1,48; $\chi^2 = 1,013$, $p > 0,05$), що дозволило припустити, що даний варіант генотипу не чинить будь-якого впливу на формування ПД у вагітних. У 19,64% пацієнток з патологічним перебігом вагітності спостерігалось гомозиготне носійство по G – алелю (G/G), що було в 2,4 рази менше, ніж в групі умовно здорових пацієнток – 47,50%, (OR = 0,27; 95%CI 0,15-0,51; $\chi^2 = 16,71$, $p < 0,01$). Гетерозиготне поєднання алелей A/G зазначалося у 67,86 % жінок з основної групи, а в групі здорових вагітних носіями цього генотипу були лише 35% (OR = 3,95; 95%CI 2,19-7,1; $\chi^2 = 20,88$, $p < 0,01$).

Отримані дані дозволяють припускати, що поліморфізм гену VDR при гетерозиготному варіанті алелю A / G може бути фактором ризику ускладнення гестаційного процесу дисфункцією плаценти, тоді як гомозиготне поєднання алелю G може носити певний протективний ефект. Встановлено, що існує пряма залежність середньої сили між дисфункцією плаценти та генотипом A / G гену, що кодує рецептори до кальцитріолу (OR = 3,8; 95% CI 2,1-6,8; $\chi^2 = 20,88$; $p < 0,01$).

Частота носіїв алелю А в групі пацієнток з дисфункцією плаценти склала 46,43%, в групі здорових вагітних - 35%, ($OR = 1,58$; %CI 0,89-2,79; $\chi^2 = 2,51$, $p > 0,05$); а алелю G відповідно 53,57% та 65%, ($OR = 0,63$; %CI 0,36-1,12; $\chi^2 = 2,51$, $p > 0,05$), що може бути підтвердженням протективного значення алелю G. Аналіз розподілу алелів показав, що в обох групах превалює алель G, що є очікуваним та пояснюється тим, що алель G є диким типом; питома вага алелі А, який є поліморфним типом, майже в 1,5 рази вища в групі з ПД, ніж в групі контролю, ($OR=1,58$; %CI 0,89-2,79).

Критерій Пірсона ($G / G - \chi^2 = 16,71$; $A / G - \chi^2 = 20,88$) підтверджує наявність істотних відмінностей між частотами розподілу генотипів А / G та G / G в порівнюваних групах і залежність частоти випадків розвитку дисфункції плаценти від *BsmI*-поліморфізму гену VDR; отже, ризик можливого ускладнення вагітності дисфункцією плаценти у вагітних з А / G алельними генами VDR є в 4 рази вищим, ніж у пацієнток з іншими варіантами генотипів.

Аналіз взаємозв'язку різних видів генотипів із рівнем 25(OH)D в крові вагітних показав, що у вагітних з клінічними проявами ПД та недостатнім рівнем VD генотип А/G був присутній в 87,5% випадків, тоді як в групі з фізіологічним перебігом вагітності та недостатністю VD носіїв цього генотипу не було, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Питома вага жінок з генотипом G / G серед здорових вагітних з недостатнім рівнем 25(OH)D в крові склала 83,3%, але в цієї групі не спостерігалось розвитку ПД; серед жінок з ПД та низьким рівнем VD носіїв цього генотипу не було, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$). Генотип А / А був притаманний як для жінок з недостатністю VD і ПД – 12,5%, так і для вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу – 16,7%, ($F = 0,553$; $p > 0,05$).

Розподіл генотипів *BsmI*-поліморфізму гену в досліджуваних групах вагітних за законом Hardy-Weinberg (HW) свідчив про можливість використання даного молекулярно-генетичного тестування в клінічній практиці. Так, у групі умовно здорових вагітних було більш всього гомозигот з генотипом G / G (47,2%) на відміну від очікуваної в популяції кількості (39%). Питома вага гетерозигот з генотипом А / G склала 36,1% проти очікуваних

46,9%, а гомозигот з рідкісним генотипом А / А – 17,5% проти 14,07%, що вказує на те, що в популяції вагітних з фізіологічним перебігом вагітності спостерігалось відхилення від рівноваги HW, але це відхилення не мало статистичної значимості, про що свідчить критерій Пірсона ($\chi^2 = 2,5671$, $p > 0,05$).

Проведення розрахунків за законом HW в групі вагітних з плацентарною дисфункцією та ВУІ встановило, що частота найбільш поширеного в популяції гомозиготного генотипу G / G VDR склала 19,64% на відміну від очікуваної – 28,69%, рідкісного гомозиготного генотипу А / А – 12,5% проти 21,55%, а гетерозиготний генотип А / G був найбільш поширеним та склав 67,86% проти очікуваної частоти – 49,75%. В популяції вагітних з ПД також було відмічено відхилення від рівноваги HW, але, на відміну від групи контролю, в основній групі це відхилення статистично значиме, ($\chi^2 = 10,64$, $p < 0,01$), що вказує на наявність поліморфізму в цій популяції, який може обумовлювати розвиток патології, в даному випадку ПД на тлі ВУІ.

Дослідження в крові у вагітних з ПД та ознаками ВУІ рівня неспецифічних маркерів системної запальної реакції виявило, що вміст СРБ в крові у вагітних з ВУІ достовірно перевищував його показники в групі контролю – $66,61 \pm 9,43$ мг / л проти $4,40 \pm 0,98$ нг / мл, ($U_{\text{емп}} = 351$; $p < 0,01$), концентрація ПКТ в крові вагітних основної групи більш ніж в 3 рази була вищою за його рівень у умовно здорових вагітних – $0,25 \pm 0,17$ нг / мл та $0,08 \pm 0,02$ нг / мл відповідно групам, ($U_{\text{емп}} = 390$; $p < 0,01$). Крім того, при дослідженні частоти випадків гиперпрокальцитоніемії серед жінок груп дослідження встановлено, що при ПД та ВУІ рівень ПКТ був вищим за норму (0,1 нг / мл) в 60,71% випадків, тоді як у здорових вагітних вміст ПКТ не перевищував цієї межі в жодному з випадків. При визначенні ймовірного зв'язку між рівнем VD та ПКТ в крові вагітних встановлено нелінійну зворотню залежність ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$).

При визначенні лактату в крові вагітних встановлено, що при ВУІ його концентрація була достовірно більшою, ніж у жінок з фізіологічним перебігом

вагітності ($2,79 \pm 0,83$ та $1,25 \pm 0,63$ ммоль / л, $p < 0,01$). Достовірна гіперлактатемія при ВУІ є ознакою запального процесу та його гіперпродукції, що може бути обтяженим гіперперфузією тканин в умовах порушення фетоплацентарного кровообігу.

З'ясовано наявність кореляційного взаємозв'язку між підвищеними рівнями маркерів ССЗВ у вагітних з ВУІ та низьким вмістом в крові 25-гідроксивітаміну D: залежність середньої сили між показниками VD та ПКТ ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$), а також VD і СРБ ($r_s = 0,56419$; $p < 0,01$). Між вмістом лактату та рівнем VD взаємозв'язок слабкий, але достовірний, ($r_s = 0,42133$; $p < 0,01$).

Виявлений зв'язок активності запального процесу з рівнем VD в крові вагітних може бути відображенням певної ролі плеiotропних ефектів кальцитріолу в патологічних механізмах розвитку ПД. В умовах недостатності VD в організмі вагітної жінки більшується можливість реалізації клініки внутрішньоутробного інфікування шляхом безпосередньої участі VD у формуванні ендотеліальної дисфункції та синдрому запальної відповіді.

Враховуючи дані досліджень останніх років про участь кальцитріолу в синтезі прогестерону, фоллікулогенезі, в експресії рецепторів АМГ, а також дані про його дозозалежний ефект на інвазію трофобласту, формування вікна імплантації через дію на гомеозисні гени і вплив на рецептивність ендометрію, важливим стає дослідження впливу рівня кальцитріолу на розвиток вагітності на етапі її планування та виявлення можливого шляху профілактики формування ПД на цьому етапі.

З метою вивчення можливості профілактики та прогнозування ПД за допомогою визначення рівня VD в крові жінок, що планують вагітність, та своєчасної корекції рівня кальцитріолу в крові, на другому етапі нашої роботи було проаналізовано результат дотації VD на догравідарному етапі у порівнянні з відсутністю такої профілактики.

Удругий етап дослідження увійшли 57 жінок; критеріями включення до групи були наявність верифікованої плацентарної дисфункції у попередній

вагітності, яка завершилась народженням живої дитини та рівень 25(OH)D в крові на момент звернення та первинного обстеження нижче за 20 нг/мл, тобто VD-дефіцитний стан. Після отримання інформованої згоди на проведення досліджень пацієнток було поділено на дві групи. Основну групу (ПА) склали 27 жінок, які звернулись на етапі планування вагітності. Цим жінкам до програми прегравідарної підготовки до прийому вітамінно-мінерального комплексу, який вже включав 500 МО холекальциферолу та 800 мкг фолієвої кислоти 1 раз на добу, було додано холекальциферол в добовій дозі 4000 МО; підготовку-терапію за розробленою схемою пацієнтки отримували на протязі 3-х місяців. Після чого вдруге досліджували рівень VD: цільовим значенням його рівня визначено, згідно до рекомендацій, не менше 30 нг/мл. В подальшому, на протязі всієї вагітності вони отримували підтримуючу дозу VD (2000 МО холекальциферолу). У жінок цієї групи рівень VD визначали також при верифікації вагітності методом УЗД в строк 6-7 тижнів вагітності з підтвердженням серцебиттям плоду.

Другу групу склали 30 вагітних (ПВ), які звернулись вперше в жіночу консультацію в 1-ому триместрі вагітності (до 12 тижнів), мали в анамнезі вагітність, ускладнену плацентарною дисфункцією, і у яких було виявлено дефіцит вітаміну D при першому візиті. Жінкам цієї групи було призначено коригуючу терапію дефіциту VD (4000 МО холекальциферолу) з моменту встановлення діагнозу до отримання цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше. Надалі вони також отримували підтримуючу дозу 2000 МО VD. Жінки обох груп отримували вітамінно-мінеральний комплекс до 16 тижнів вагітності – до терміну формування плаценти.

Пацієнтки обох груп за віком, антропометричними показниками та ІМТ були статистично однорідними. Віковий проміжок пацієнток варіював від 18 до 39 років та склав відповідно $32,9 \pm 3,9$ та $32,53 \pm 3,8$ років, середня вага тіла склала $61,37 \pm 5,1$ та $62,7 \pm 4,22$ відповідно до груп ПА та ПВ, ІМТ в обох групах був нижче за 25, та дорівнював $22,13 \pm 1,55$ в групі прегравідарної підготовки, та $23,03 \pm 1,28$ в групі ПВ.

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок виявлено у 22,2% з 27 жінок групи ІА і у 16,7% - з групи ІВ, ($F = 0,21$; $p > 0,05$); вегето-судинну дистонію було діагностовано відповідно до груп у 11,1% і у 23,3%, ($F = 0,037$; $p < 0,05$). По інших нозологіях (пролапс митрального клапану, НК0, дифузний зоб 1 ступеню без порушення функції щитоподібної залози, хронічні захворювання ЖКТ (гастрит, холецистит, ремісія) достовірної різниці між групою прегравідарної підготовки та групою ІВ не було ($p > 0,05$).

Аналіз анамнезу, який за умовами дослідження був обтяжений ПД, показав, що СЗРП відмічався у 11,1% групи ІА та у 16,7% групи ІВ, ($F = 0,31$; $p > 0,05$); на ознаки запального процесу навколоплодових оболонок вказали 68,4% групи ІА та 66,7% з групи ІВ ($F = 1$; $p > 0,05$); на порушення доплерометричних показників – 72,6% з 27 і 76,7% з 30 жінок, ($F = 0,51$; $p > 0,05$). Про ускладнення вагітності гіпо- або гіпертрофією плаценти вказали 38,1% з групи прегравідарної підготовки та 60% жінок з групи ІВ, ($F = 0,19$; $p < 0,05$); про порушення плацентації у вигляді низького її розташування – 25,9% та 16,7% відповідно до груп ($F = 0,17$; $p > 0,05$); про дистресс плода при вагітності або пологах – 18,5% і 14,8% жінок ($F = 0,57$; $p > 0,05$). Загроза переривання вагітності відмічалася у 44,4% та у 56,7% жінок ($F = 0,1$; $p > 0,05$); ПЕ – у 7,4% та у 6,7%; відшарування нормально розташованої плаценти 7,4% та у 6,7% жінок відповідно до груп ($F = 1$; $p > 0,05$); ПРПО – у 18,5% і у 14,8% жінок групи ІА та групи ІВ відповідно ($F = 0,57$; $p > 0,05$).

Аналіз дотації вітаміну D в групах показав достовірно меншу частоту ускладнень цієї вагітності у жінок групи ІА, які пройшли підготовку до вагітності за розробленою схемою і на етапі настання вагітності рівень кальцитріолу в крові був вище за 30 нг / мл.

Так, на початку дослідження, при первинному зверненні до жіночої консультації в обох групах рівень 25(OH)D в крові був нижче за 20 нг/мл, та склав $15,72 \pm 2,59$ нг /мл в групі ІА та $16,1 \pm 1,99$ нг/мл в групі ІВ, ($U = 883$; $p > 0,05$). Після проведеної лікування за розробленою комплексною схемою, в обох групах рівень VD підвищився ($38,31 \pm 3,29$ нг/мл в групі ІА та $36,13 \pm$

2,99 нг/мл в групі ІІВ, ($U = 900$; $p > 0,05$). Після досягнення оптимального рівня VD жінки продовжували отримувати холекальциферол в дозі 2000 ОД. У пацієнток ІА групи вагітність настигла впродовж 1-3 місяців.

При порівнянні рівня кальцитріолу в крові жінок групи ІА і ІІВ при їх першому зверненні в жіночу консультацію (до 12 тижнів) встановлено, що у жінок групи ІА рівень VD був достовірно вищий ($39,82 \pm 3,06$ нг/мл), ніж у жінок в групі ІІВ, де процеси імплантації, плацентації та першої хвилі інвазії трофобласту проходили на фоні дефіциту VD – $16,1 \pm 1,99$ нг/мл; ($U = 558,5$; $p < 0,05$).

Аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду виявив достовірно частіші ускладнення гестаційного процесу та пологів в групі ІІВ. Так, частота ознак плацентарної дисфункції (порушення ППК, СЗРП) склала 22,2% в групі ІА та 50% в групі ІІВ, тобто при використанні прегравідарної підготовки вагітних з групи ризику ПД, шляхом корекції недостатності VD, частота розвитку ПД знижується у 2 рази ($F = 0,0001$; $p < 0,01$); частота дистресу плоду знижується майже у 3 рази – 3,7% в групі, що використовувався запропонований метод профілактики, проти 10% групи ІІВ, ($F = 0,16$; $p > 0,05$); частота ознак запалення навколоплідних оболонок в групі вагітних, що проходили прегравідарну підготовку в 2 рази нижче – 18,5% проти 33,3%, ($F = 0,035$; $p < 0,05$). Варто відзначити, що аналіз патології плаценти в жінок, вагітність яких настала на фоні оптимального рівня вітаміну D в крові майже в 5 разів рідше зустрічалася, ніж в групі жінок, де етапи імплантації та плацентації проходили на фоні вітамін-D дефіциту, так гіпер-, або гіпотрофія плаценти в групі ІА зустрічалася у 7,4% проти 36,7%, ($F = 0,00001$; $p < 0,01$) жінок групи ІІВ. ПЕ було діагностовано в 2 рази частіше в групі ІІВ – 3,7% проти 6,7% ($F = 0,54$; $p > 0,05$); передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось тільки в групі ІІВ у 3,3% з 30 жінок. Вагітність у всіх жінок в обох групах завершилась пологами в строк, але частота кесаревого розтину була майже в 2 рази вище в групі ІІВ – 40% проти

25,9% в групі прегравідарної підготовки ($F= 0,034$; $p < 0,05$). ПРПО в 2 рази частіше був у жінок з групи ПВ – 7,4% проти 13,33 % ($F=0,238$; $p > 0,05$).

Отримані дані вказують на те, що оптимальний рівень вітаміну D в крові жінок на етапі планування вагітності, та особливо на етапі запліднення відіграє важливу роль у формуванні повноцінної системи мати-плацента-плід та тим самим знижує частку ускладнень гестаційного процесу в майбутньому. Крім того аналіз отриманих даних показав, що навіть якщо вагітність наступила в умовах дефіциту вітаміну D, корекція VD дефіцитного стану під час вагітності знижує частку ускладнень гестаційного процесу у порівнянні з вагітністю в анамнезі, що була ускладнена ПД, під час якої дотацій VD не було.

ВИСНОВКИ

Таким чином, дослідження вітамін D статусу і поліморфізму генів, що кодують його рецептори, а також визначення рівня маркерів запального процесу і визначення взаємозв'язків між досліджуваними факторами у вагітних з плацентарною дисфункцією на фоні внутрішньоутробного інфікування показало наступне.

1. Серед сучасних теорій розгляду патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції важливе значення приділяється преморбідному фону, якій може бути обумовленим загальносоматичним станом жінки, внутрішньоутробним інфікуванням, а також микронутрієнтним статусом жінки, зокрема, забезпеченістю організму кальцитріолом.
2. Перебіг вагітності характеризується достовірно більш частими ускладненнями у вагітних з ВУІ: раннім гестозом у 28,57% і у 15% жінок відповідно основний і контрольній групі, ($F = 0,026$; $p < 0,05$), загрозою переривання вагітності - (75, 01% VS 10%; ($F = 0,00001$; $p < 0,05$); гестаційними набряками (10,71% VS 2,5%, $F = 0,82$; $p < 0,05$), прееклямпсією - тільки у 14,29% пацієнток з ПД; анемією 1-2 ступеня в 5 разів частіше (50,00% і 10,00%, $F = 0,00001$; $p < 0,05$); багатоводдям (21,43% і 7, 5%; $F = 0,015$; $p < 0,05$); маловоддям (39,29% і 5,00%; $F = 0,00001$; $p < 0,05$); СЗПР - тільки у вагітних з ВУІ - 7,14 %; ГРВІ під час вагітності перехворіли - 30,36% VS 7,5%; $F = 0,00004$; $p < 0,05$.
3. У вагітних з ПД середній рівень VD в крові достовірно нижче ($31,73 \pm 9$ нг / мл), ніж у вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу ($43,38 \pm 13,41$ нг / мл; $U_{\text{емп}} = 2097,5$; $p < 0,01$). Недостатній або вітамін D-дефіцитний стан організму вагітної достовірно асоційований з аномальною плацентацією ($F = 0,00001$; $p < 0,01$), загрозою невиношування ($F = 0,00001$; $p < 0,01$), порушенням ППК ($F = 0,024$; $p < 0,05$), розвитком прееклямпсії ($F = 0,0001$; $p < 0,01$). Ризик розродження шляхом операції кесаревого розтину збільшується в 2 рази при субоптимальних рівнях вітаміну D або його

- дефіциті: 58,56% vs 25% ($F = 0,0001$; $p < 0,01$). Зніжені рівні вітаміну D асоційовані з меншою вагою новонароджених (3299,11 і 3643,24 г; $t = 4,17$; $p < 0,01$; $r_s = 0,71$).
4. У жінок з плацентарною дисфункцією на тлі ВУІ недостатність/дефіцит VD є додатковим чинником розвитку синдрому системної запальної відповіді, про що свідчить встановлена достовірна кореляційна залежність між рівнем VD і вмістом деяких неспецифічних біомаркерів запалення: залежність середньої сили між показниками VD та прокальцитоніну – ($r_s = 0,68213$; $p < 0,01$), вітаміну D та С-реактивного білку ($r_s = 0,56419$; $p < 0,01$); взаємозв'язок слабкий, але достовірний між вітаміном D та вмістом лактату, ($r_s = 0,42133$; $p < 0,01$).
 5. Згідно до закону генетичної рівноваги Hardy-Weinberg, гетерозиготний генотип А / G є найбільш поширеним у жінок з ПД, у яких його частота склала 67,86% проти очікуваної в популяції частоти – 49,75%; відхилення від рівноваги HW, на відміну від групи порівняння, є статистично значимим, ($\chi^2 = 10,64$, $p < 0,01$) та у цих жінок ризик розвитку ПД є в 3,6 разів вищим, ніж у жінок з іншим генотипом. Ризик формування ПД є мінімальним (0,27; 95%CI 0,15-0,51) у гомозиготних жінок з генотипом G / G гену рецептора вітаміну D.
 6. Включення до програми прегравідарної підготовки жінок з групи ризику розвитку ПД препаратів холекальциферолу у поєднанні з вітамінно-минеральним комплексом є патогенетично обґрунтованим та перспективним підходом до профілактики ускладненого перебігу вагітності і поліпшення перинатальних наслідків: ризик розвитку ПД зменшується більш ніж в 2,5 рази (22,2% проти 50%; $F = 0,0001$; $p < 0,01$); ознаки запалення екстраембріональних структур (навколоплодових оболонок) – в 1,8 разів (18,5% проти 33,3%; $F = 0,035$; $p < 0,05$), патології плаценти – майже в 5 разів нижче (7,4% проти 36,7%; $F = 0,00001$; $p < 0,01$). Дотація вітаміну D на етапі прегравідарної підготовки дозволяє у 2 рази знизити відсоток

розродження шляхом кесарського розтину: 25,9% в групі ПА проти 40% в групі ПВ, ($F = 0,034$; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пацієнтки, в анамнезі у яких була вагітність, ускладнена плацентарною дисфункцією, відносяться до групи ризику повторного її виникнення і потребують вироблення персоніфікованого плану ведення, починаючи з етапу преконцепційної підготовки.

У жінок з групи ризику розвитку ПД, у т.ч. з високим інфекційним ризиком, є доцільним визначення забезпеченості організму 25(OH)D на етапі планування вагітності або в I триместрі та своєчасне проведення корекції порушеного вітамін D стану.

Включення до програми прегравідарної підготовки у жінок з обтяжливим акушерсько-гінекологічним анамнезом препаратів холекальциферолу є патогенетично обґрунтованим та перспективним підходом до профілактики ускладненого перебігу вагітності і поліпшення перинатальних наслідків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидорова ІС, Никитина НА. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 55–61.
2. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Демченко ОБ, Сторчак ГВ, Бобрицька ВВ, Дудко ВЛ. Значення змін автономної нервової регуляції матері та плоду в жінок із преєклампсією. *Перинатология и педиатрия*. Україна. 2017; 3 (71): 32-38.
3. Gladchuk IZ, Nosenko OM, Chueva-Pavlovska TP, Kosyuga OM. Retrospective analysis of the pregnancy course and delivery in women with endometrioid disease. *Вісник морської медицини*. 2018;1(78):50-57. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1240705>
4. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Пак СО, Шевченко ОІ, Сторчак ГВ, Дудко ВЛ. Рівень ускладнень вагітності, пологів і пуерперію у жінок з преєклампсією. *Збірник наукових праць ААГУ*. 2017; 1(39): 37-41.
5. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):437-456. doi:10.1016/j.ajog.2019.05.044
6. Айламазян ЭК, Серов ВН, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2019. 680с.
7. Figueras F, Gratacos E, Rial M, et al. Revealed versus concealed criteria for placental insufficiency in an unselected obstetric population in late pregnancy (RATIO37): randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open* [Internet]. Oct 2016 [cited 2017 Jun 15]; 7(6): e014835. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/7/6/e014835.full.pdf> DOI:10.1136/bmjopen-2016-014835.
8. Gaccioli F, Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. *Front physiol*. [Internet]. 2016 [cited 2016 Feb 16]; 7: 40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754577/> DOI:10.3389/fphys.2016.00040.
9. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2015; 4(30): 42-48.
10. Lo JO, Roberts VHJ, Schabel MC . Detection of placental insufficiency by magnetic resonance imaging in the nonhuman primate. *Reprod Sci*. 2018; 25(1): 64–73. doi:10.1177/1933719117699704.

11. Насирова УФ, Салахитдинова ШШ. Влияние фетоплацентарной недостаточности матери на церебральную гемодинамику новорожденных. Молодой ученый. 2015; 7: 304-307.
12. Гладчук ІЗ, Панчук ЕА. Метаболічна терапія у жінок з плацентарною дисфункцією. Збірник наукових праць ААГУ. 2018; 2(42): 58-63.
13. Nosenko O. M., Kosyuga O. M. Evaluation of the effect of different methods of curacy on women with adenomyosis in the first half of regnancy on the development of early gestative complications. Journal of Education, Health and Sport [Internet]. 2019; 9(5): 709-720. Available from: <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7672> DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3612163>
14. Тарасенко КВ. Порівняльна морфофункціональна характеристика плацент жінок з ожирінням та з фізіологічною масою тіла. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 2 (2): 326-329.
15. Дзюба ОМ. Плацентарна недостатність у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи (особливості розвитку, ультразвукові та гемодинамічні ознаки). Здоров'є жінщини. 2015; 2(98): 79-83.
16. MacDonald TM, Hui L, Tong S, et al. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. BMC Med. 2017;15(1):164. Published 2017 Aug 31. doi:10.1186/s12916-017-0928-z
17. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. Semin Reprod Med. 2011;29(3):187–196. doi:10.1055/s-0031-1275515.
18. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. Am J Obstet Gynecol. 2019 Nov; 221(5):437-456. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
19. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Хамани НМ. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10(4):72-82.
20. León-Juárez M, Martínez-Castillo M, González-García LD, et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. Pathogens and Disease. 2017 Sep;75(7). DOI: 10.1093/femspd/ftx093
21. Nikitina I, Boychuk A, Kalashnik N, Pabot E, Kolesnikova M, Prasol D. Immunomorphological features of the placenta in multiple pregnancies. GMN. 2016 Jun;255:12-16.

22. Lee JK, Oh SJ, Park H, Shin OS. Recent updates on research models and tools to study virus–host interactions at the placenta. *Viruses*. 2020; 12(1): 5.
23. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:55. Published 2019 Feb 7. doi:10.3389/fendo.2019.00055.
24. Ilekis JV, Tsilou E, Fisher S. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an executive workshop summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):1-46. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.001 .
25. Manasova GS, Zelinsky AA, Didenkul NV, Zhovtenko OV, Kuzmin NV. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitriol possible role in the formation of pathology. *Deutscher Wissenschaftsberichter. German Science Herald*. 2018; 4: 23-28. DOI:10.19221/201847
26. Задорожний ОА, Рожковська НМ, Лапай ВС, Задорожна ОБ. Результати ретроспективного аналізу акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з туберкульозом легень, обтяженим залізодефіцитною анемією. *Вісник морської медицини*. 2018;2(79):22-26. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1307198>
27. Нікогосян ЛР, Міщенко ВП, Руденко ІВ, Ліхачов ВК. Гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі під час інфікування вірусом грипу. *Запорізький медичний журнал*. 2017; Т.19, № 1(100): 55–58.
28. Рожковська НМ, Железов ДН, Косей ТВ. Дослідження перебігу вагітності та пологів у жінок, які перенесли реконструктивні операції на матці. *Збірник наукових праць ААГУ*. 2018; 2(42):138-143.
29. ACOG guidelines at a glance: Key points about 4 perinatal infections. [Electronic resource] // American College of Obstetricians and Gynecologists. 2015. Mode of access <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/contemporary-obgyn/news/acog-guidelines-glance-key-points-about-4-perinatal-infections-0>
30. Yockey LJ, Lucas C, Iwasaki A. Contributions of maternal and fetal antiviral immunity in congenital disease. *Science*. 2020; 368(6491): 608-612. doi:10.1126/science.aaz1960
31. Nosenko OM, Golovatyuk KP. Complex treatment of vaginal dysbiosis in women with recurrent miscarriage in assisted reproductive treatment (ART). *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(6): 561-570. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.822810>

- 32.WHO. Newborns: reducing mortality. [Internet] 19 Sept 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
- 33.Пасієшвілі НМ. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. Scientific Journal «Science Rise». 2016;1/3(18):37-43. DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59267
- 34.Дзядик ТВ. Перебіг, діагностика та лікування вроджених пневмоній у новонароджених від матерів із TORCH інфекціями дис. к.м.н. педіатрія. Київ. 2018. 170с.
- 35.Manasova GS, Andrievsky AG, Didenkul NV, Shpak IV, Turchyn MI, Kuzmin NV. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 1(51): 65-68.
- 36.Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A narrative role of vitamin D and its receptor: with current evidence on the gastric tissues. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 38-32. DOI:10.3390/ijms20153832.
- 37.Tehrani FR and Behboudi-Gandevani S. Vitamin D and human reproduction, a critical evaluation of vitamin D - basic overview. IntechOpen [Internet]. 2017. [cited 2017 Apr 12]. DOI: 10.5772/67394. Available from: <https://www.intechopen.com/books/a-critical-evaluation-of-vitamin-d-basic-overview/vitamin-d-and-human-reproduction>
- 38.Gaucchi E, Raimondo D, Grillo C et al. Analysis of the interaction of calcitriol with the disulfide isomerase ERp57. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 29]; 6: 37957. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep37957>.
- 39.Urrutia-Pereiraa M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr Rev. paul. Pediatr* [Internet]. 2015; 33(1): 104-113. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.05.004>
- 40.Solé D, Ganguly A, Tamblyn J, Finn-Sell S, Chan S, Westwood M et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *Journal of Endocrinology*[Internet]. 2020; 236(2): 93-103.[cited 2020 Jul 1] Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/236/2/JOE-17-0491.xml>
- 41.Hollis B, Wagner C. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res* [Internet].2017;5,17030. Available from: <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.30>
- 42.Arefi S, Khalili G, Iranmanesh H, Farifteh F, Hosseini M, Fatemiet HM et al. Is the ovarian reserve influenced by vitamin D deficiency and the dress code in

- an infertile Iranian population? *J Ovarian Res* [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 24];11(1):62. Available from: doi:10.1186/s13048-018-0435-7.
43. Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, Milatovic S, Anckaert E, Schiettecatte J et al. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. *Hum Reprod* [Internet]. 2017;32(1):208-214. Available from: doi:10.1093/humrep/dew304.
 44. Shapiro AJ, Darmon SK, Barad DH, Gleicher N, Kushnir VA. Vitamin D levels are not associated with ovarian reserve in a group of infertile women with a high prevalence of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2018;110(4):761-766.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.005.
 45. Xu J, Lawson MS, Xu F, Du Y, Tkachenko OY, Bishop CV et al. Vitamin D3 regulates follicular development and intrafollicular vitamin D biosynthesis and signaling in the primate ovary. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2018;9:1600 Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01600> DOI=10.3389/fphys.2018.01600
 46. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta* [Internet]. 2015;36(4):403-409. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.12.021>
 47. Татарчук ТФ, Дейнюк КД, Занько ОВ, Юско ТІ, Тарнопольська ВО. Vitamin D-deficiency states in the genesis of woman reproductive health disorders. *Reproductive Endocrinology*. 2018;41: 84-94.
 48. Weiss S. Vitamin D and the HLA locus help to explain the relationship between autoimmune and allergic diseases. *Prim Care Respir J*. 2014; 23:2–3. DOI: <https://doi.org/10.4104/pcrj.2014.00009>
 49. Мальцев СВ, Рылова НВ. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина*. 2015; 1(86): 114 – 120.
 50. Cantoria MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4): 3011 - 3021.
 51. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5: 253 – 261.
 52. Nadeau-Vallée M, Quiniou C, Palacios J, Hou X, Erfani A, Madaan A et al. Novel noncompetitive IL-1 receptor–biased ligand prevents infection-and inflammation-induced preterm birth. *The Journal of Immunology*. 2015; 195(7): 3402-3415.
 53. Hashemi SM, Mokhtari SM, Sadeghi M, Foroozan R, Safari M. Effect of vitamin D therapy on endothelial function in ischemic heart disease female

- patients with vitamin D deficiency or insufficiency: A primary report. *ARYA Atheroscler*. 2015;11(1):54-59.
54. Reynolds J, Haque S, Williamson K, Ray DW, Yvonne MA, Bruce IN. Vitamin D improves endothelial dysfunction and restores myeloid angiogenic cell function via reduced CXCL-10 expression in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:22341. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep22341>.
 55. Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, Vatanparast H. The impact of vitamin D supplement intake on vascular endothelial function; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *FNR* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 20]; 61: 1273574. Available from: <https://doi.org/10.1080/16546628.2016.1273574>.
 56. Karras SN, Fakhoury H, Muscogiuri G, et al. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):124-135. doi:10.1177/1759720X16656810.
 57. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero J, E: Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Ann Nutr Metab* 2018;72:179-192. doi: 10.1159/000487370
 58. Починок ТВ. Корекція дефіциту вітаміну D і його вплив на імунологічні та метаболічні порушення у дітей раннього віку, які страждають від частих респіраторних захворювань. *Здоров'є ребенка*. 2016; 2: 41-46.
 59. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗН, Казаренко ОН, Глоба СС. Состояние костной ткани у беременных с перинатальным инфицированием и витамин-D дефицитным статусом. *Проблеми остеології*. 2015;18(4):23-28.
 60. Бойчук АВ, Буднік ТО. Дефіцит вітаміну D і вагітність. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016; 2: 36-39. DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6852.
 61. Brown LD, Hay WW Jr. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;435:69–77. Doi:10.1016/j.mce.2016.03.017
 62. Krishna U, Bhalerao S. Placental insufficiency and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(5):505–511. Doi:10.1007/s13224-011-0092-x.
 63. Sibley CP. Treating the dysfunctional placenta. *J Endocrinol*. 2017;234(2):R81–R97. Doi:10.1530/JOE-17-0185
 64. Sheppard SJ, Khalil RA. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10(1):33–52.

- 65.Яковлева ЕА, Демина ОВ, Бабаджанян ЕН, Яковенко ЕА. Плацентарная дисфункция. Обзор литературы. Міжнародний медичний журнал. 2017; 2: 47-51.
- 66.Гладчук ІЗ, Волянська АГ, Герман ЮВ, Григурко ДО. Порівняльний аналіз неонатальних наслідків після класичного за m. Stark та модифікованого кесаревого розтину. Вісник ВНМУ. 2019; 23(3): 414-419.
- 67.Langmia IM, Kräker K, Weiss SE, Haase N, Schütte T, Herse F et al. Cardiovascular programming during and after diabetic pregnancy: role of placental dysfunction and IUGR. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:215.
- 68.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* [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 22];10:19-24. Available from: doi:10.3389/fmicb.2019.01924
- 69.Клычева ОИ, Хурасева АБ. Сравнительный анализ фармакологической эффективности ангиопротекторных препаратов в терапии синдрома задержки роста плода. *Человек и его здоровье*. 2017; 3: 43-48.
- 70.Thompson L, Crimmins S, Telugu B, Turan S. Intrauterine hypoxia: clinical consequences and therapeutic perspectives. *Research and Reports in Neonatology*. 2015;5:79-89 <https://doi.org/10.2147/RRN.S57990>.
- 71.Fedynchuk GV, Malyar VV, Malyar V. Haemodynamic changes in utero-placental-fetal complex on the background of the complex therapy of preeclampsia in combination with hypothyroidism. *TPI*. 2015; 4(7): 82-84.
- 72.Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018; 218(2): 745-761.
- 73.Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 22]; 9 :2597. Available from: doi:10.3389/fimmu.2018.02597.
- 74.Velicky P, Knöfler M, Pollheimer J. Function and control of human invasive trophoblast subtypes: Intrinsic vs. maternal control. *Cell Adh Migr*. 2016;10(1-2):154-162. doi:10.1080/19336918.2015.1089376.
- 75.Овчарук ВВ, Бойчук АА, Хлібовська ОІ. Динаміка показників антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у вагітних з дисфункцією плаценти під впливом комплексної терапії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017; 3:112-116. DOI 10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8173
- 76.Windsperger K, Dekan S, Pils S, et al. Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent,

- spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1208-1217. doi:10.1093/humrep/dex058.
77. Choudhury RH, Dunk CE, Lye SJ, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Extravillous Trophoblast and Endothelial Cell Crosstalk Mediates Leukocyte Infiltration to the Early Remodeling Decidual Spiral Arteriole Wall. *J Immunol.* 2017;198(10):4115-4128. doi:10.4049/jimmunol.1601175
 78. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Двуліт МП, Огородник АО. Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. *Здоров'я жінки.* 2015; 5: 83-86.
 79. Лопатка КМ. Диференційований підхід до діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції [дисетація]. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2016. 134с.
 80. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія.* 2017; 1(133): 77-80.
 81. Boiko VI, Boychuk AV, Nikitina IM, Babar TV, Boiko AV, Bolotna MA. Basic clinical and pathogenetic aspects of developing the complications during multiple pregnancies. *Wiadomosci lekarskie.* 2019; 72: 52-55.
 82. Бутенко ОІ. Затримка розвитку плода при недоношенній вагітності: діагностика та профілактика перинатальної патології [дисетація]. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2017. 150с.
 83. Kovo M, Schreiber L, Elyashiv O, Ben-Haroush A, Abraham G, Bar J. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *Reprod Sci.* 2015;22(3):316-321. doi:10.1177/1933719114542024
 84. Овчарук ВВ. Клініко-діагностичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції [дисертація]. Тернопіль: ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського; 2017. 213с.
 85. Герман ЛВ. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням вагітності. Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика; 2015. 153с.
 86. Корчинська ОО, Чонко ОЮ. Профілактика плацентарної дисфункції у вагітних з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти в анамнезі. *Україна. Здоров'я нації.* 2018; 4(52):108-112.
 87. Black LV, Maheshwari A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin Perinatol.* 2009;33(1):12–19. Doi:10.1053/j.semperi.2008.10.005.

88. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, Hascoët JM, Truffert P, Tran D et al. Placental complications and bronchopulmonary dysplasia: EPIPAGE-2 cohort study. *Pediatrics*. 2016 Mar; 137(3): 2015-2163. doi: 10.1542/peds.2015-2163.
89. Болотна МА. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують вперше. Суми: Мед. інс-т. Сумськ. Держ. Ун-ту; 2015. 158с.
90. Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Ilyicheva TS, Baburin DV. Placental insufficiency: features of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium medicum*. 2015; 17(6): 37-40.
91. Харди́ков АВ, Кли́мкин АС, Петро́в СВ. Изменения фетоплацентарного комплекса при беременности на фоне хронического воспалительного процесса в почках. *Трудный пациент*. 2015; 13(8-9): 5-9.
92. Петрова МБ, Харитоновна ЕА, Павлова НВ, Костюк НВ. Морфологические изменения плаценты женщин при фетоплацентарной недостаточности и урогенитальных инфекциях в анамнезе. *Современные проблемы науки и образования* [интернет]. 2017 [цитировано 2019 Дек. 22]; 3: Доступно на: www.science-education.ru
93. Ляпин ВМ, Туманова УН, Щеголев АИ. Синцитио-капиллярные мембраны в ворсинах плаценты при ранней и поздней преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования* [интернет]. 2015 [цитировано 2019 Дек. 22]; 5: Доступно на: www.science-education.ru.
94. Буркитова АМ, Полякова ВО, Болотских ВМ, Кветной ИМ. Особенности строения плаценты при перенесенной беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(6): 72-85.
95. Зубжицкая ЛБ, Шаповалова ЕА, Аржанова ОН, Дымарская ЮР, Лаврова ОВ, Семенова ТВ. Особенности состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. 64(5): 36-47.
96. Кравченко ОВ. Сучасні погляди на лікування плацентарної дисфункції у вагітних після ЕКЗ. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018; 6(44): 30-34.
97. Красовська О.В., Лакатош в.п., Слободяник о.я., Антонюк м.і., Лакатош п.в. Особливості деяких гемодинамічних показників за даними доплерометрії у вагітних з єдиною пупковою артерією плода. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018; 2(42): 81-85.
98. доплерометрические показатели кровотока при плацентарной недостаточности т. л. Смирнова, г. Л. Драндров *вестник чгпу им. И. я. Яковлева*. 2011. № 2 (70). Ч. 1. С. 150-153.
99. Маркін ЛБ, Попович ОІ, Попович АІ. Доплерометричне дослідження матково-плацентарно-плодового кровоплину у вагітних з первинною

- артеріальною гіпотонією. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 1: 100-104.
100. Римарчук МІ. До питання прогнозування та профілактики гестаційних ускладнень у жінок з ризиком розвитку плацентарної дисфункції. Галицький лікарський вісник. 2015; 22: 65-68.
 101. Моцюк ЮБ. Прогнозування та профілактика плацентарної дисфункції у жінок із варикозною хворобою вен нижніх кінцівок [дисертація]. Івано-Франківськ: ІФДМУ; 2019. 210с.
 102. Zaporozhan VM, Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Volyanska AG, Shevchenko OI, Kushnir NYu. Prevention of purulent-septic complications during laparoscopic surgeries on pelvic organs with the risk of vaginal microbiota contamination. Світ медицини та біології. 2020;1(71):49-53.
 103. Moise IK. causes of morbidity and mortality among neonates and children in post-conflict burundi: a cross-sectional retrospective study. Children [Internet]. 2018[cited 2019 Dec 23]; 5: 125. Available from: DOI:10.3390/children5090125 www.mdpi.com/journal/children.
 104. Бідованець ОЮ. Особливості перебігу TORCH-інфекцій у жінок репродуктивного віку. Інфекційні хвороби. 2015; 1: 88-95.
 105. Кліщ ОВ, Павлишин ГА. Характеристика діяльності неонатологічної служби рівненського обласного перинатального центру. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; 1: 19-23.
 106. Островская ОВ, Кожарская ОВ. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций. РМЖ. 2018; 4: 29-33.
 107. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. J Clin Invest. 2017; 127(5): 1591-1599.
 108. Манасова ГС, Діденкул НВ, Чумак ЗВ, Кузьмин НВ. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):76-80.
 109. Degner K, Magness RR, Shah DM. Establishment of the human uteroplacental circulation: a historical perspective. Reprod Sci. 2017;24(5):753-761. doi:10.1177/1933719116669056.
 110. Mirbod P. Analytical model of the feto-placental vascular system: consideration of placental oxygen transport. R Soc Open Sci. 2018 Apr 11;5(4):180219. doi: 10.1098/rsos.180219.
 111. Богуславська НЮ. Клініко-патофізіологічне значення порушень матково-плацентарного кровообігу при перенесеній вагітності.

- Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2017; 1(57): 28-37.
112. Рамазанова Э, Бапаева Г, Ахмедьянова Г, Хожамуратова А, Алишева А, Шуганова А. Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности в первом триместре гестации. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017; 4:15-19.
 113. Манасова ГС, Зелинский АА, Диденкул НВ, Кузьмин НВ, Чумак ЗВ. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. Здоровье женщины. 2018; 8(134): 75-78.
 114. Yamada H, Tairaku S, Morioka I, et al. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. J Infect Chemother. 2015; 21(3): 161-164. doi:10.1016/j.jiac.2014.10.013.
 115. Chan MY, Smith MA. Infections in pregnancy. Comprehensive Toxicology. 2018; 232-249. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.64293-9.
 116. Malvasi A, Tinelli A, Di Renzo GC. Management and Therapy of Late Pregnancy Complications: Third Trimester and Puerperium. Switzerland: Springer Nature; 2017. 394p.
 117. Щербина НА, Выговская ЛА. Пренатальная диагностика внутриутробного инфицирования плода и факторы риска его реализации у серопозитивных беременных при обострении генитальной герпетической инфекции. Экспериментальна та клінічна медицина. 2017; 2(75): 84-91.
 118. Луценко МТ, Андриевская ИА, Ишутина НА, Мироненко АГ. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции. Вестник РАМН. 2015; 1: 106-112.
 119. Avila EC, Finger-Jardim F, Gonçalves CV, Hora VP, Soares MA, Martínez AB. High incidence of herpes simplex virus-1 in cord blood and placenta infection of women in Southern Brazil. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2020 Jan [cited 2020 July 03]; 42(1): 5-11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032020000100005&lng=en.
 120. Дятлова ЛИ, Герасимов ВН. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом. Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 18(2): 181-188.
 121. Колобов АВ, Меркулова АИ, Цинзерлинг ВА. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности. Журнал инфектологии. 2015; 7(1): 47-52.

122. Припутневич ТВ, Ачкасова ЕН, Чубаров ВВ, Гордеев Алексей Борисович. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18(3):89-97.
123. Веропотвелян НП, Веропотвелян ПН, Цехмистренко ИС, Бондаренко АА, Усенко ТВ. Морфологическая классификация повреждений плаценты. Здоровье женщины. 2016; (8): 63-63.
124. Borisov VV. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Urology reports. 2017; 7(4): 60-66.
125. Хардигов АВ, Климкин АС, Петров СВ. Изменения фетоплацентарного комплекса при беременности на фоне хронического воспалительного процесса в почках. Трудный пациент. 2015; 13(8-9): 5-9.
126. Hladunewich MA, Melamed N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. Kidney International [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 23]; 89: 995–1007. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.050>
127. Крючкова ОГ, Голомидов АВ, Великанова ЕА, Григорьев ЕВ. С-реактивный белок и TREM-1 как ранние маркеры осложненного системного воспалительного ответа у недоношенных новорожденных. Медицина в Кузбассе. 2016; 15(3): 27-33.
128. Полякова, АС, Бакрадзе МД, Таточенко ВК, Гадлия ДД. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16(4): 334-341.
129. Попов ДА. Современные аспекты клинического применения теста на прокальцитонин. Клиническая патофизиология. 2015; 3: 2-8.
130. Логинова ОП, Шевченко НИ. Прокальцитонин: применение в практике. Практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РмиЭЧ»; 2018. 49с.
131. Mangogna A, Agostinis C, Ricci G, Romano F, Bulla R. Overview of procalcitonin in pregnancy and in pre-eclampsia. Clin Exp Immunol. 2019;198(1):37-46. doi:10.1111/cei.13311
132. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. Perinat Med [Internet]. 2018 Jul 26;46(5):465-488. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28710882>.

133. Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, Pressman EK. Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J of Maternal-Fetal & Neonatal Med.* 2016; 29(13), 2056-2061.
134. Fadia JM, Aseel MK. Role of maternal plasma procalcitonin level in the diagnosis of subclinical chorioamnionitis in pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membrane. *Mustansiriyah Medical Journal.* 2017; 16(3): 49-55. Available from: <http://www.mmjonline.org/article.asp?issn=2070-1128>.
135. Etyang AK, Omuse G, Mukaindo AM, Temmerman M. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Syst Rev.* 2020;9(1):141. doi:10.1186/s13643-020-01389-4
136. Mohsen AH, Kamel BA. Predictive values for procalcitonin in the diagnosis of neonatal sepsis. *Electron Physician.* 2015;7(4):1190-1195.
137. Stocker M, van Herk W, El Helou S, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FA et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2017[cited 2019 Nov 12]; 390(10097):871-881. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(17)31444-7
138. Smole U, Kratzer B, Pickl WF. Soluble pattern recognition molecules: Guardians and regulators of homeostasis at airway mucosal surfaces. *Eur J Immunol.* 2020;50(5):624-642.
139. Потапнев МП. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология.* 2015; 36(5): 312-318.
140. Sjöberg B, Qureshi AR, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lind L, Larsson A et al. Association between levels of pentraxin 3 and incidence of chronic kidney disease in the elderly. *Journal of internal medicine.* 2016; 279(2): 173-179.
141. Lu J, Chu J, Zou Z, Hamacher NB, Rixon MW, Sun PD. Structure of FcγRI in complex with Fc reveals the importance of glycan recognition for high-affinity IgG binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2015; 112(3): 833-838.
142. Насыбуллина АА, Булашова ОВ, Хазова ЕВ, Газизянова ВМ, Малкова МИ. Кардиоренальные взаимоотношения: эволюция взглядов. *Практическая медицина.* 2015; (3-2): 46-49.
143. Панкратенко ТЕ, Москалец ОВ, Абасеева ТЮ. Клинико-диагностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM и sVCAM у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом. *Вопросы практической педиатрии.* 2017; 12(4): 7-14.

144. Manthe RL, Muro S. ICAM-1-targeted nanocarriers attenuate endothelial release of soluble ICAM-1, an inflammatory regulator. *Bioengineering & translational medicine*. 2017; 2(1): 109-119.
145. Манасова ГС, Диденкул НВ, Шаповал НВ, Кузьмин НВ, Короткая КВ. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. *Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук*. 2020;17(1):70–77. doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-70-77
146. Raio L, Bersinger NA, Malek A, Schneider H, Messerli FH, Hürter H et al. Ultra-high sensitive C-reactive protein during normal pregnancy and in preeclampsia: a pilot study. *Journal of hypertension*. 2019; 37(5): 1012-1017.
147. De Oliveira LC, Franco-Sena AB, Farias DR, Rebelo F, Kac G. Maternal C-reactive protein concentrations during pregnancy and birth weight in a prospective cohort in Rio de Janeiro, Brazil. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 30(19): 2346-2353.
148. Марічереда ВГ, Гладчук ІЗ, Берлінська ЛІ. Значущість цистатину с в доклінічній діагностиці преєклампсії у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019; 2: 133-137.
149. Mohaupt MG. C-reactive protein and its role in preeclampsia. *Hypertension*. 2015;65:285-286.
150. Jannesari R, Kazemi E. Level of high sensitive C-reactive protein and procalcitonin in pregnant women with mild and severe preeclampsia. *Advanced Biomedical Research*. 2017; 6: 140.
151. Соловьева ЕС, Деев ЛА, Моисеев СД. Сравнительный анализ макроструктурных особенностей плаценты рожениц при недоношенной беременности и взаимосвязь с развитием ретинопатии недоношенных. *Смоленский медицинский альманах*. 2016; 1: 224-227.
152. Болотских ВМ. Преждевременное излитие околоплодных вод: теория и практика. Санкт-Петербург: ООО "Эко-Вектор; 2018. 191с.
153. Zerbo O, Traglia M, Yoshida C, Heuer LS, Ashwood P, Delorenze GN et al. Maternal mid-pregnancy C-reactive protein and risk of autism spectrum disorders: the early markers for autism study. *Translational psychiatry*. 2016; 6(4):783-783.
154. Мельник ЕВ, Малолеткина ОЛ, Шилкина ЕВ. Биохимические параметры околоплодных вод при дистрессе плода в родах. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(5): 33-40.
155. Ремнева ОВ, Фадеева НИ, Фильчакова ОН, Буркова ТВ, Кореновский ЮВ. Интранатальная гипоксия плода: возможности диагностики, резервы снижения частоты церебральных расстройств у

- доношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 5: 61-66.
156. Popovtseva AV, Suzopov EV. Acute hypoxic hypoxia increases lactate concentration in amniotic fluid of rabbits on 27-28th day of pregnancy. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017; 63(1): 81-84.
 157. Серов ВН, Баранов ВН, Пекарев ОГ, Пырегов АВ, Тютюнник ВЛ, Шмаков РГ. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 240 с.
 158. Einikytea R, Snieckuvieneb V, Ramasauskaiteb D, Panavienec J, Paliulyteb V, Opolskieneb G et al. The comparison of umbilical cord arterial blood lactate and pH values for predicting short-term neonatal outcomes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 22]; 56(6): 745-749. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917302462>
 159. Пехньо НВ. Практичне значення рівня лактату в крові плода при невідкладному його стані. *Здоров'я жінки*. 2017; 1: 120-122.
 160. Диденкул НВ. Про можливість таргетної профілактики кальцитріол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі. *Здоров'я жінки*. 2020;4(150).
 161. Rakers F, Bischoff S, Schiffner R, Haase M, Rupprecht S, Kiehnopf M et al. Role of catecholamines in maternal-fetal stress transfer in sheep. *Am. J of Obst and Gyn.* 2015; 213(5): 684-693.
 162. Мельник АА. Роль лактата в клінічній практиці. *Новості медицини і фармації*. 2019 [cited 2019 Nov 29]; 4(686). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47232>
 163. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Phil. Trans. R. Soc* [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 12]; (370): 20140066. Available from: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0066>.
 164. Brown LD, Davis M, Wai S, Wesolowski SR, Hay Jr WW, Limesand SW et al. Chronically increased amino acids improve insulin secretion, pancreatic vascularity, and islet size in growth-restricted fetal sheep. *Endocrinology*. 2016;157(10): 3788-3799.
 165. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Sao Paulo Medical Journal*. 2016; 134(3): 274-275.
 166. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sboarina A, Vella A. The role of vitamin D in the immune system as a pro-survival molecule. *Clinical Therapeutics*. 2017; 39(5): 894-816.

167. Поворознюк ВВ, Плудовски П. Дефіцит и недостаточность вітаміна D. Київ: ІД Заславски; 2015. 262 с.
168. Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, Crovella S, de Azêvedo Silva J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018; 642: 58-63.
169. Dutra LV, Affonso-Kaufman FA, Cafeo FR., Kassai MS, Barbosa CP, Figueiredo FW et al. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020; 20(1): 1-11.
170. Manasova GS, Zelinsky AA, Kazarenko ON, Globa SS. Vitamin D – deficiency states: some aspects of influence on the course and outcome of pregnancy (review). *Journal of Education, Health and Sport. Formerly Journal of Health Sciences*. 2015; 5(7): 507 – 520.
171. Almeida LF, Coimbra TM. Vitamin D Actions on Cell Differentiation, Proliferation and Inflammation. *Int J Complement Alt Med*[Internet]. 2017[cited 2019 Nov 30]; 6(5):00201. Доступно на: <https://medcraveonline.com/IJCAM/IJCAM-06-00201.pdf> DOI: 10.15406/ijcam.2017.06.00201.
172. Pike JW, Meyer MB, Benkusky NA, Lee SM, John HS, Carlson A et al. Genomic determinants of vitamin D-regulated gene expression. In *Vitamins & Hormones*. 2016; 100: 21-44.
173. Шепелькевич АП, Дыдышко ЮВ. Роль генетического поліморфізма рецептора вітаміна D в нормі и патології. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2015;S:123-132.
174. Lee SM, Riley EM, Meyer MB, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 controls a cohort of vitamin D receptor target genes in the proximal intestine that is enriched for calcium-regulating components. *J Biol Chem*. 2015;290(29):18199-18215. doi:10.1074/jbc.M115.665794.
175. Saki F, Sadeghian F, Kasaee SR, Koohpeyma F, Omrani GHR. Effect of prolactin and estrogen on the serum level of 1, 25-dihydroxy vitamin D and FGF23 in female rats. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020; 302: 265–271.
176. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 2015; 460(1): 53-71.
177. Бойчук АВ, Буднік ТО. Надходження вітаміну D та кальцію у вагітних жінок. *Збірник наукових праць ААГУ*. 2018; 1(41): 26-30.
178. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*. 2016; 96(1): 365-408.

179. Rodriguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iniguez C et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015; 122(12): 1695-1704.
180. Калинин СЮ, Жиленко МИ, Гусакова ДА, Тюзиков Р, Мсхала ГЖ, Саблин КС и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016; 22(4): 28-36.
181. Kumar V, Yadav AK, Lal A, Kumar V, Singhal M, Billot L et al. A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 28(10): 3100-3108.
182. Pilz S, Verheyen N, Grubler MR, Tomaschitz A, Marz W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention: *Nature Reviews Cardiology*. *Nature Reviews Cardiology*. 2016; 13: 404-417.
183. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Harvey A, Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015; 31(5): 631-641.
184. Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Molecular immunology*. 2015; 67(1): 56-70.
185. Цхай ВБ, Яметова НМ, Домрачева МЯ. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11(1): 49-55.
186. Веропортвелян ПН, Цехмейстренко ИС, Веропортвелян НП. Современный взгляд практического врача на патогенез поражения почек при преэклампсии. *Здоровье женщины*. 2016; 5(111): 67-72.
187. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 5]; 20(17):4246. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747625/> DOI:10.3390/ijms20174246.
188. LaMarca B, Amaral LM, Harmon AC, Cornelius DC, Faulkner JL, Cunningham MW. Placental Ischemia and Resultant Phenotype in Animal Models of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(5):38. doi:10.1007/s11906-016-0633-x

189. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients*. 2015; 7: 443 – 480.
190. Pillay P, Maharaj N, Moodley J, Mackraj I. Placental exosomes and pre-eclampsia: maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset pre-eclamptic pregnancies. *Placenta*. 2016; 46: 18-25.
191. 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 and Childbirth*. 2017; 17(1): 1-15.
192. Dovnik A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients*. 2018; 10(7): 867.
193. Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, Halhali A. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients*. 2015; 7(8): 6465-6490.
194. Avramenko TV, Litvinov SK, Malinina OB. Indicators of endothelial dysfunction in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Intern Acad J Web of Scholar*. 2019; 4(34): 16-18.
195. Комилова МС, Пахомова ЖЕ. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1): 18-23. DOI:10.17116/rosakush201515118-23.
196. Коленко ОВ, Помыткина НВ, Сорокин ЕЛ, Блощинская ИА, Пашенцев ЯЕ. О взаимосвязи между биохимическими факторами эндотелиальной дисфункции, свободнорадикального окисления и морфометрическими показателями макулярной зоны при преэклампсии. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135(2): 39-47.
197. Николаева МГ, Сердюк ГВ, Горбачева ТИ, Яворская СД, Момот АП. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена SERPINE1 (PAI-1-675 G4/G5). Систематический обзор. Метаанализ. Проблемы репродукции. 2016; 22(4): 115-122.
198. Adu-Bonsaffoh K, Antwi DA, Obed SA, Gyan B. Nitric oxide dysregulation in the pathogenesis of preeclampsia among Ghanaian women. *Integr. Blood Press. Control*. 2015; 8: 1–6.
199. Asma K, Hardman L. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy. *Amino acids*. 2015; 47(9): 1715-1727.
200. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, Di Minno A, Baldassarre D, Tremoli E et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Annals of medicine*. 2015; 47(6): 457-467.

201. Manasova GS, Zelinsky AA, Didenkul NV, Kuzmin NV, Derishov SV. About the possible mechanisms of calcitriol influence on the development of preeclampsia in pregnant women. *Likars'ka Sprava*. 2019; 1-2: 53-62.
202. Briant LJB, Charkoudian N, Hart EC. Sympathetic regulation of blood pressure in normotension and hypertension: when sex matters. *Experimental physiology*. 2016; 101(2): 219-229.
203. Khan A, Dawoud H, Malinski T. Nanomedical studies of the restoration of nitric oxide/peroxynitrite balance in dysfunctional endothelium by 1,25-dihydroxy vitamin D3 – clinical implications for cardiovascular diseases. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:455-466 <https://doi.org/10.2147/IJN.S152822>.
204. Mahmoud AM, Szczurek M, Hassan C, Masrur M, Gangemi A, Phillips SA. Vitamin D improves nitric oxide-dependent vasodilation in adipose tissue arterioles from bariatric surgery patients. *Nutrients*[Internet]. 2019[cited 2019 Nov 13];11(10):2521. Available from: doi:10.3390/nu11102521
205. Комилова МС, Пахомова ЖЕ. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1): 18-23. DOI:10.17116/rosakush201515118-23
206. Browne JL, Klipstein-Grobusch K, Franx A, Grobbee DE. Prevention of hypertensive disorders of pregnancy: a novel application of the polypill concept. *Curr. Cardiol. Rep*. 2016; 18(6): 59 – 70.
207. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata V A, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. 2015; 103(5): 1278-1288.
208. Манасова ГС, Зелинский АА, Кузьмин НВ. Витамин Д и синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: клинические параллели (обзор). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;6(3): 393 - 396.
209. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on birth size: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 9];11(2):442. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791641/> doi:10.3390/nu11020442
210. Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Błaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Central-European Journal of Immunology*. 2015; 40(2): 225 – 235.
211. Konijeti GG, Arora P, Boylan MR, Song Y, Huang S, Harrell F et al. Vitamin D Supplementation Modulates T Cell-Mediated Immunity in Humans:

- Results from a Randomized Control Trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016; 101(2): 533–538.
212. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2016 [cited Dec 10]; (1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub3/abstract>.
 213. Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV. Vitamin D (25 (OH) D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. Colombia Médica [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 29]; 47(3): 160-166. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342016000300160
 214. Huet T, Laverny G, Ciesielski F, Molnár F, Ramamoorthy TG, Belorusova AY et al. A vitamin D receptor selectively activated by gemini analogs reveals ligand dependent and independent effects. Cell reports [Internet]. 2015 [cited Dec 7]; 10(4): 516-526. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124714010985>
 215. Gi WT, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tappu R, Lehmann DH et al. Epigenetic Regulation of Alternative mRNA Splicing in Dilated Cardiomyopathy. Journal of Clinical Medicine. 2020; 9(5): 1499.
 216. Яковлева ОА, Николова ОМ, Дорошкевич ИЯ, Щербенюк НВ. Генетический полиморфизм рецептора витамина D определяет его метаболизм и эффективность. Боль. Суставы. Позвоночник. 2017; 7(2): 73-77.
 217. Manasova GS, Zelinsky AA, Didenkul NV, Artemenko VV, Makshayeva ET. Revisited the relationship between vitamin D level and receptors of BsmI-gene polymorphism with the pathogenetic mechanisms of placental dysfunction development. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(3):465-475. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1208109>
 218. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. Clin.Chim.Acta. 2016; 455: 33 – 38.
 219. Герасимова ЛИ, Денисов МС, Денисова ТГ. Генетические аспекты физиологического метаболизма витамина D в функционировании репродуктивной системы. Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2016; 9: 1-5.
 220. Наими ЗМС, Калинина ЕА, Донников АЕ, Дударова АХ. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ

- екстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 51 – 57.
221. Prokopyuk VYu, Grischenko OV, Prokopyuk OV, Shevchenko NO, Falko OV, Storchak AV et al. Effect of cryopreserved placental explants on femalereproductive system under normal and pathological conditions. (Experimental study). Probl Cryobiol Cryomed 2017; 27(3): 250–265.
 222. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb; 218(2S):S803-S817.
 223. Kim YM, Chaemsaitong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim JS et al. Placental lesions associated with acute atherosclerosis. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016; 28(13): 1554-1562.
 224. Maršál K. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: placental disorders still not fully understood. J Perinat Med. 2017 Oct 26;45(7):775-777. doi: 10.1515/jpm-2017-0272.
 225. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Dec 11]; 97(3): 248-257. Available from: doi: 10.1111/aogs.13259
 226. Кравченко ВО, Бойко ІВ. Предиктори розвитку плацентарної дисфункції та методи її корекції в пацієнток із ретрохоріальною гематомою в І триместрі гестації. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1(39): 60-64.
 227. Хачатрян ЗВ, Ломова НА, Хачатурян АА, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ. Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности. Медицинский совет. 2018; 13: 27-32.
 228. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. Amer. Jr of Obst & Gynec. 2018; 218(2):829-840.
 229. Корчинська ОО, Черняк ММ, Андрашчікова С, Жултакова С, Рібарова Л. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у сучасному акушерстві. Україна. Здоров'я нації. 2016; 4(40): 171-175.
 230. Косілова СЄ. Акушерські та перинатальні ускладнення, як фактори ризику затримки росту плода. Буковинський медичний вісник. 2016; 20(2): 48-50.
 231. Сайдахмадова ШДж, Камилова МЯ, Хакназарова МА, Рахимов НГ. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных женщин с диффузным зобом и гипотироксинемией. Вестник Авиценны. 2019; 21(4): 565-569.

232. Камилова МЯ, Хокимов ДжМ, Салимова ЗН. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у многорожавших женщин с анемией. *Здоровье женщины*. 2018; 8(134): 43-46 .
233. Басюга ИЕ. Коррекция плацентарной дисфункции при беременности, осложненной олигоамнионом. *Здоровье женщины*. 2016; 10: 82-86.
234. Якимчук НВ. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із плацентарною дисфункцією з урахуванням психоемоційного стану [автореферат]. Івано-Франківськ:ДВНЗ ІФНМУ. 21с.
235. Yates N, Crew RC, Wyrwoll CS. Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids? *Reproduction*. 2017; 153(5): 163-171. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-16-0647>.
236. Schulz EV, Cruze L, Wei W, Gehris J, Wagner CL. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:273-279. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.02.003.
237. Nema J, Sundrani D, Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(4):201-207. doi:10.1080/10641955.2019.1647231
238. Kim RH, Ryu BJ, Lee KM, Han JW, Lee SK. Vitamin D facilitates trophoblast invasion through induction of epithelial-mesenchymal transition. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(2):10.1111/aji.12796. doi:10.1111/aji.12796.
239. Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, Finn-Sell S, Chan Sh-Y, Westwood M et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol*. 2018; 236(2): 93- 103. doi:10.1530/JOE-17-0491
240. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V, Ferrari S, Reschini M, Makieva S et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The "supplementation of vitamin D and reproductive outcome" (SUNDRO) study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Nov 1; 19(1): 395. doi: 10.1186/s12884-019-2538-6.
241. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018; 33(1): 65-80. doi:10.1093/humrep/dex326.
242. Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczół M, Kuć P, Jakielet G et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a

- systematic review. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(4):671-676. doi:10.5604/12321966.1226865.
243. Zhao D, Ouyang P, de Boer IH, Lutsey PL, Farag YM, Guallar E et al. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas*. 2017; 96: 95-102. doi:10.1016/j.maturitas.2016.11.017.
 244. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Heijboer AC et al. Effects of vitamin D supplementation on androgens in men with low testosterone levels: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019 Dec;58(8):3135-3146. doi: 10.1007/s00394-018-1858-z.
 245. Razak S, Alam I, Afsar T, Abulmeaty MMA, Almajwal A, Jahan S. A prospective evaluation of serum vitamin D (1, 25(OH)₂ D₃) and endogenous sex hormone levels in colorectal cancer patients. *Front Oncol*. 2019 Jun 4;9:468. doi: 10.3389/fonc.2019.00468.
 246. Hong SH, Lee JE, An SM, Shin YY, Hwang DY, Yang SY et al. Effect of vitamin D₃ on biosynthesis of estrogen in porcine granulosa cells via modulation of steroidogenic enzymes. *Toxicol Res*. 2017; 33(1): 49-54. doi:10.5487/TR.2017.33.1.04.
 247. Sowell KD, Keen CL, Uriu-Adams JY. Vitamin D and reproduction: from gametes to childhood. *Healthcare*. 2015; 3(4):1097–1120.
 248. Andersen LB, Jørgensen JS, Jensen TK, Dalgård C, Barington T, Nielsen J et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(3): 633-638. doi:10.3945/ajcn.114.103655
 249. Aliashrafi S, Ebrahimi-Mameghani M. A systematic review on vitamin D and angiogenesis. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Feb 8 [cited 2019 Nov 26];7(Suppl 1):bmjopen-2016-015415.7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5759496/> doi: 10.1136/bmjopen-2016-015415.7. PMID: PMC5759496.
 250. Hubeish M, Husari H, Itani SE, Tal R, Tamim H, Abou Saleh S et al. Maternal vitamin D level and rate of primary cesarean section. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*. 2018; 7(2): 43-51.
 251. Gladchuk IZ, Herman YuV, Hryhurko DO. Clinical and anamnestic, pre- and intraoperative predictors of maternal and neonatal complications of cesarean section. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; 9(2): 480-492. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2586092>
 252. Климова ОЮ, Бердникова НГ, Казаков РЕ. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных

- фактов к поиску новых мишеней. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 109–116.
253. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A et al. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 11]; 175: 125-135. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076017300316>
 254. Turco MY, Gardner L, Kay RG, Hamilton RS, Prater M, Hollinshead MS et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature*. 2018;564(7735):263-267. doi:10.1038/s41586-018-0753-3
 255. Woods L, Perez-Garcia V, Hemberger M. Regulation of Placental Development and Its Impact on Fetal Growth-New Insights From Mouse Models. *Front Endocrinol*. 2018 Sep 27;9:570. doi: 10.3389/fendo.2018.00570.
 256. Рябова СА. Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности [диссертация]. Самара: СГМУ; 2017. 196с.
 257. Eggemoen ÅR, Jenum AK, Mdala I, Knutsen KV, Lagerløv P, Sletner L. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. *Br J Nutr*. 2017 Apr;117(7):985-993. doi: 10.1017/S000711451700068X.
 258. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017 Mar 17;12(3):e0173605. doi: 10.1371/journal.pone.0173605.
 259. Pigarova E, Petrushkina A. Non-classical effects of vitamin D. *J Osteop and Bone Dis*. 2017; 20(3): 90-101.
 260. Alkhayal KA, Awadalia ZH, Vaali-Mohammed MA, et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Colorectal Cancer in a Saudi Arabian Population. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155236. doi:10.1371/journal.pone.0155236.
 261. Yang C, Jia LI, Li Y, Wu D, Sui C, Jiang Y et al. The vitamin D receptor gene ApaI polymorphism is associated with increased risk of renal cell carcinoma in Chinese population. *Scientific reports*. 2016; 6(1): 1-6.
 262. Янковская ЛВ, Аксенова ЕА, Снежицкий ВА, Даниленко НГ, Степура ТЛ. Сравнительный анализ частот генотипов гена рецептора витамина D в белорусской популяции и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Гродненского региона. *Журнал*

- Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 3: 338-343.
263. Генетика популяции: прогресс и перспективы. Материалы Международной научной конференции, посвящённой 80-летию со дня рождения академика Ю.П. Алтухова и 45-летию основания лаборатории популяционной генетики им. Ю.П. Алтухова, 17-21 апреля 2017 г. Доступно на: <http://www.spsl.nsc.ru/FullText/konfe/PopGen2017.pdf>.
 264. Козлов АИ, Вершубская ГГ, Негашева МА. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения европейской России и Приуралья. Пермский медицинский журнал. 2016; 33(5): 60-66.
 265. Yang SK, Song N, Wang YY, Li AM, Liu J, Deng F et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with the risk of nephrolithiasis. *Ther Apher Dial*. 2019 Oct; 23(5):425-436.
 266. Пасієшвілі ЛМ, Терешкін КІ. Прогредієнтність перебігу остеопенічного синдрому у пацієнтів з коморбідністю остеоартрозу та ожиріння. Український терапевтичний журнал. 2018; 2: 34-39. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2018-2-34>
 267. Bonner K, Piechnik D, Kovacs J, Warwick A, White P. Clam spawning & red tide: Helping Students Learn the Hardy-Weinberg Equilibrium. *The American Biology Teacher*. 2019; 81(5): 366-371.
 268. Щербина МО, Вигівська ЛА. Перинатальні інфекції—актуальна проблема сьогодення. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2018; 4(2): 25-32.
 269. Ткаченко АК, Романова ОН, Марочкина ЕМ. К понятию "внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция". Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 1: 103-109.
 270. Айламазян ЭК, Шипицына ЕВ, Савичева АМ. Микробиота женщины и исходы беременности. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):6-14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
 271. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Котельникова АВ. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. РМЖ. Мать и дитя [интернет]. 2017[цитировано 2019 Дек 22]; 26:1965-1970. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vulyvovaginalynnyy_kandidoz_sovremennyy_vzglyad_na_problemu_1/#ixzz68CnD2I00.
 272. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Котельникова АВ, Князева ТП. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. РМЖ. Мать и дитя [интернет]. 2018 [цитировано 2019

- Дек 26]; 2(I): 48-53. Режим доступа https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennye_podhody_kverifikacii_diagnoza_bakterialynogo_vaginoza_itaktike_vedeniya.
273. Gilad A, Plaza-Diazac J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 29];72:87–95. Режим доступа: <https://doi.org/10.1159/000486536>.
 274. Knabl J, Vattai A, Ye Y, Jueckstock J, Hutter S, Franz Kainer et al. Role of placental VDR expression and function in common late pregnancy disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 Dec 18]; 18(11): 2340. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713309/>
 275. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016; 5(111): 10-17.
 276. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al. Vitamin D and endometrium: a systematic review of a neglected area of research. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 18]; 19(8): 2320. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122064/>
 277. Крутова ВА, Коваленко ЯА. Современные представления о маточной форме бесплодия. *Современные проблемы науки и образования* [интернет]. 2018 [цитировано 2019 Дек 23]; 3. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27568>.
 278. Мальцева ЛИ, Васильева ЭН, Денисова ТГ, Герасимова ЛИ. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. *ПМ*. 2017; 5(106): 18-21.
 279. Еремкина АК, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Мирная СС. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив*. 2018; 10:115-127.
 280. Онлас АР, Джакупов ДВ, Барманашева ЗЕ. Взгляд доказательной медицины на проблему внутриматочных синехий (обзор литературы). *Вестник КазНМУ* [интернет]. 2016 [цитировано 2019 Дек 28]; №3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzglyad-dokazatelnoy-meditsiny-na-problemu-vnutrimatochnyh-sinehiy-obzor-literatury>.
 281. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*[Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 28];11:191-198. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S165474>
 282. Orazov MR, Radzinskiy VE, Nosenko EN, Khamoshina MK, Lebedeva MG, Tokaeva ES, et al. Combination therapeutic options in the treatment of

- the luteal phase deficiency. *Gynecological Endocrinology*. 2017; 33(1):1-4. DOI: 10.1080/09513590.2017.1399695
283. Pasieshvili NM. Determination of prognostic markers of premature birth as ways of preventing perinatal complications. *МНС*. 2015; 6(69): 29-31.
 284. Ильина ИЮ. Терапия бессимптомной бактериурии у беременных как профилактика развития гестационного пиелонефрита. *РМЖ. Мать и дитя [интернет]*. 2019[цитировано 2019 Ноя 23]; 2(1): 5-9. Режим доступа: [https:// doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9](https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-1-5-9).
 285. Безнощенко ГБ, Московенко НВ, Кравченко ЕН. Бессимптомная бактериурия у беременных: урологические, акушерские и перинатальные аспекты. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015; 11 (42): 12-14.
 286. Szweda H, Jözwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev. Period. Med*. 2016;20(4):263–272.
 287. García-Barragán Á, Gutiérrez-Pabello JA, Alfonseca-Silva E. Calcitriol increases nitric oxide production and modulates microbicidal capacity against *Mycobacterium bovis* in bovine macrophages. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2018;59:17-23. doi:10.1016/j.cimid.2018.09.001.
 288. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update. *Acta physiologica*. 2017; 219(1): 22-96.
 289. Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, Sebekova K, Teta D, De Nicola L. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *Biomed Res Int*. 2015;2015:145828. doi:10.1155/2015/145828.
 290. Zaheer S, Taquechel K, Brown JM, Adler GK, Williams JS, Vaidya A. A randomized intervention study to evaluate the effect of calcitriol therapy on the renin-angiotensin system in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst [Internet]*. 2018 [cited 2019 Dec 28];19(1):1470320317754178. Available from: doi:10.1177/1470320317754178.
 291. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients [Internet]*. 2020 [cited 2019 Dec 27];12(2):575. Available from: [https:// doi:10.3390/nu12020575](https://doi.org/10.3390/nu12020575).
 292. Hutabarat M, Wibowo N, Obermayer-Pietsch B, Huppertz B. Impact of vitamin D and vitamin D receptor on the trophoblast survival capacity in preeclampsia. *PLoS One [Internet]*. 2018 [cited 2019 Dec 29];13(11):e0206725. Available from: [https://doi:10.1371/journal.pone.0206725](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206725).

293. Shah KH, Bhat S, Shetty S, Umakanth S. Hypoparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec 28]: bcr2015210228corr1. Available from: <https://doi:10.1136/bcr-2015-210228>.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Особенности тактики родоразрешения у беременных с плацентарной дисфункцией с учетом концентрации витамина D. / Г.С. Манасова, Н. В. Диденкул, Н. В. Шаповал, Н. В. Кузьмин, К. В. Короткая. *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. 2020. №17(1). С.70–77.
2. Частота дефицита кальцитриола и полиморфизма гена рецепторов витамина D у беременных с плацентарной дисфункцией на фоне перинатального инфицирования. / Г. С. Манасова, А. А. Зелинский, Н. В. Диденкул, Н. В. Кузьмин, З. В. Чумак. *Здоровье женщины*. 2018. №8(134). С. 75-78.
3. Значення дефіциту вітаміну D та рівня прокальцитоніну в прогнозуванні плацентарної дисфункції у вагітних з ризиком внутрішньоутробного інфікування. / Г. С. Манасова, Н. В. Діденкул, З. В. Чумак, Н. В. Кузьмин. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2019. № 2(44). С. 76-80.
4. Диденкул Н. В. Про можливість таргетної профілактики кальцитріол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі. *Здоровье женщины*. 2020. №4(150). С. 43-46.
5. Role of the hormonal system “vitamin D / vitamin D receptors” in the formation of some pregnancy complications. / G. S. Manasova, A. G. Andrievsky, N. V. Didenkul, I. V. Shpak, M. I. Turchyn, N. V. Kuzmin. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020. № 1(51). Р. 65-68.
6. Revisited the relationship between vitamin D level and receptors of *BsmI*-gene polymorphism with the pathogenetic mechanisms of placental dysfunction development. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, V. V. Artemenko,

E. T. Makshayeva. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. №8(3). P. 465-475.

7. Faulty placentation and attitude in pregnant women with placental dysfunction: revisited of calcitriol possible role in the formation of pathology. / G. S. Manasova, A. A. Zelinsky, N. V. Didenkul, O. V. Zhovtenko, N. V. Kuzmin. *Deutscher Wissenschaftsherold • German Science Herald*. 2018. №4. P. 23-28.

8. On the effectiveness of a personalized approach in the prevention of calcitriol-associated complications of pregnancy and childbirth. / G. S. Manasova, I. V. Shpak, N. V. Didenkul, N. V. Kuzmin, N. S. Badiuk. *PharmacologyOnLine*. 2020. Vol.3. P. 270-278.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Про можливий вплив поліморфізму генів, що кодують рецептори вітаміну D, на перебіг вагітності. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети». м. Чернівці, 20-21 лютого 2019р.

10. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Про питання забезпеченості кальцитріолом у вагітних з хронічними захворюваннями нирок. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение*. 2019. №1. С.34-37.

11. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних: пат № 136131, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900648 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

12. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В., Жовтенко О.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних: пат №136130, Україна, МПК (2019.01) G01N 33/50

(2006.01), А61В 8/00. № u201900647 ; заявл. 22.01.2019; опубл. 12.08.2019, Бюл.№ 15.

13. Манасова Г.С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В. Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних: пат. № 135046, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201900573 ; заявл. 21.01.2019; опубл. 10.06.2019, Бюл.№ 11.

14. Манасова Г.С., Діденкул Н.В. Спосіб прогнозування розвитку прееклампсії у вагітних із плацентарною дисфункцією: пат. № 143253, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01). № u201908980 ; заявл. 29.07.2019; опубл. 27.07.2020, Бюл.№ 14.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації.

15. Про можливі механізми впливу кальцитріолу на розвиток прееклампсії вагітних. / Г. С. Манасова, А. А. Зелінський, Н. В. Діденкул, Н. В. Кузьмін, С. В. Дерішов. *Врачебное дело*. 2019. № 1–2. № 53-62.

16. Кальцитріол та поліморфізм гену рецепторів вітаміну D в патогенезі перинатального інфікування (огляд літератури). Г. С. Манасова, Н.В. Діденкул, С. В. Дерішов, О. В. Жовтенко. / *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. №1(31). С.78-85.

Додаток 2

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- пленум асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» м. Одеса, 21-22 вересня 2017 року (усна доповідь);

-українсько-білоруська міжнародна конференція «дефіцит та недостатність вітаміну D у клінічній практиці» м.Чернігів, 20-21 жовтня 2017 року (усна доповідь);

- міжнародна науково-практична конференція “Захворювання кістково-м’язової системи та вік” м. Одеса, 2-3 листопада 2017 року (усна доповідь);

-науково-практична конференція “Роль вітаміна D в неонатології, терапії и акушерстві” м. Миколаїв, 6 квітня 2017 року (усна доповідь);

-ХІ міжнародна конференція молодих вчених “Захворювання кістково-м’язової системи та вік” , присвяченій пам’яті Є. П. Подрушняка м. Київ, 23-24 лютого 2018 року (усна доповідь);

- всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» м. Дніпро, 22-23 березня 2018 року (усна доповідь);

- пленум асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров’я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» м. Київ, 20-21 вересня 2018 року (усна доповідь);

- науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки” м. Вінниця, 10-11 травня 2018 року (усна доповідь);

-науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» м. Тернопіль, 4-5 квітня 2019 року (усна доповідь);

- пленум асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» м. Київ, 3-4 жовтня 2019 року (усна доповідь, публікація тез);

- міжнародний конгрес FOCUS in O&G «Fertility, obstetrics, cancers, urogynaecology and endoscopy» м. Гонконг, 17-18 листопада 2018 року (стендова доповідь);

- 3-а міжнародна конференція EVIDAS «Vitamina D – minimum, maximum, optimum» м. Варшава, 22-23 жовтня 2018 року (стендова доповідь);

- 4 міжнародна конференція EVIDAS «Vitamin D – minimum, maximum, optimum» м. Варшава, 11-12 жовтня 2019 року (усна доповідь).

Додаток 3.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР

Керівник установи з питань громадської інформації

Головатюк-Юзефпольска І. Л.

20 __ г.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

- 1. Найменування пропозицій для впровадження:** метод прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних з урахуванням забезпеченості вагітних вітаміном D.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
- 3. Джерело інформації:** Патент на корисну модель №136131 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних».
- 4. Місце впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №1» Одеської міської ради.
- 5. Термін впровадження:** з грудня 2018 по квітень 2020 року.
- 6. Загальна чисельність спостережень:** 13 жінок.
- 7. Результати застосування методу:** застосована методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
- 8. Ефективність впровадження:** підвищена ефективність прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних, метод не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попередити перинатальне інфікування плоду та інфекційні ускладнення з боку матері та дитини.
- 9. Зауваження:** Зауважень немає. Впроваджена методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Заступник директора
з медичної частини
Дата «6» травня 2020

Підпис _____
відповідального за впровадження

Додаток 3.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Пологовий будинок №2» ОМР

Голубенко М. Ю.

06 квітня 2020г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** метод прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних з урахуванням забезпеченості вагітних вітаміном D.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмін Н.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №136131 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних».
4. **Місце впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №2» Одеської міської ради.
5. **Термін впровадження:** з грудня 2018 по квітень 2020 року.
6. **Загальна чисельність спостережень:** 14 жінок.
7. **Результати застосування методу:** застосована методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
8. **Ефективність впровадження:** підвищена ефективність прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних, метод не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попередити перинатальне інфікування плоду та інфекційні ускладнення з боку матері та дитини.
9. **Зауваження:** Зауважень немає. Впроваджена методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Дата 06.05.2020

Підпис _____

Додаток 3.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР

Шпак І.В.

20.05.2019

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: метод прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних з урахуванням забезпеченості вагітних вітаміном D.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136131 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних».

4. Місце впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради.

5. Термін впровадження: з листопаду 2018 по квітень 2020 року.

6. Загальна чисельність спостережень: 17 жінок.

7. Результати застосування методу: застосована методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.

8.Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних, метод не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попередити перинатальне інфікування плоду та інфекційні ускладнення з боку матері та дитини.

9. Зауваження: Зауважень немає. Впроваджена методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень має високу діагностичну та лікувальну цінність та може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідні за впровадження, посада

Дата

6.05.2019

Підпис

Шпак І.В.



Додаток 3.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №7» ОМР

Москаленко Т.Я.

06 грудня 2019г.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Найменування пропозиції для впровадження: метод прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних з урахуванням забезпеченості вагітних вітаміном D.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2. м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136131 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних».
4. Місце впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №7» Одеської міської ради.
5. Термін впровадження: з грудня 2018 по квітень 2020 року.
6. Загальна чисельність спостережень: 12 жінок.
7. Результати застосування методу: застосована методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
8. Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних, метод не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попередити перинатальне інфікування плоду та інфекційні ускладнення з боку матері та дитини.
9. Зауваження: Зауважень немає. Впроваджена методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Дата 06.05.20

Підпис

Додаток 3.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор по акушерству та
 гінекології, завідувач перинатальним
 центром КНП «ОБКЛ» ООР
 Різниць І.І.

20 20 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Назва пропозиції для впровадження: Прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65082, м.Одеса пров. Валіховський 2, кафедра акушерства та гінекології №2, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136131 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних.»
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради м. Одеса, вул. Ак. Заболотного, 26/32.
5. Кількість спостережень: 8 жінок.
6. Термін впровадження: 3 грудня 2018 року по квітень 2020 року.
7. Результати впровадження: застосована методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
8. Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних, метод не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попередити перинатальне інфікування плоду та інфекційні ускладнення з боку матері та дитини.
9. Заклучення та пропозиції: Зауважень немає. Впроваджена методика прогнозування реалізації внутрішньоутробного інфікування у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень має високу діагностичну цінність та може бути використаною у широкій клінічній практиці

Дата 10.05.20

Підпис _____

Додаток 3.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР

вирішено у загальному зборі медичного персоналу

Головатунок-Юзефюльська І. Л.

_____ 20__ г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: нового способу прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65082, м.Одеса пров. Валіховський 2, кафедра акушерства та гінекології №2, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136130 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних»
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №1» Одеської міської ради м. Одеса, пров. Слєпньова 3.
5. Кількість спостережень: 7 жінок.
6. Термін впровадження: 3 грудня 2018 року по квітень 2020 року.
7. Результати впровадження: застосована методика прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
8. Ефективність впровадження: Впроваджений спосіб дозволяє попередити розвиток ідеопатичної істміко-цервікальної недостатності до формування структурних змін в шийці матки, попередити ризик передчасних пологів та зв'язаних із ними ускладнень з боку матері та плоду. Не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат та є широко доступним.
9. Заключення та пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано до впровадження в клінічній практиці пологового будинку №1.

Заступник директора
з медичної частини
Дата «6» травня 2020

Підпис

відповідального за впровадження

Додаток 3.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНД «Пологовий будинок №2» ОМР

Голубенко М. Ю.

20 12 18

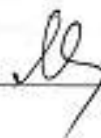
А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: нового способу прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65082, м.Одеса пров. Валіховський 2, кафедра акушерства та гінекології №2, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136130 від 22.01.2019, «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних»
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №2» Одеської міської ради м. Одеса, вул. Старопортофранківська 25
5. Кількість спостережень: 8 жінок.
6. Термін впровадження: 3 грудня 2018 року по квітень 2020 року.
7. Результати впровадження: застосована методика прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
8. Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних, та знизити перинатальні ускладнення пов'язані з передчасними пологами.
9. Заключення та пропозиції: Зауважень немає. Пропонується для впровадження в клінічну практику пологового будинку №2.

Дата

6. 05 2019г.

Підпис



Додаток 3.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР

Шпак І.В.



А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: нового способу прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65082, м.Одеса пров. Валіховський 2, кафедра акушерства та гінекології №2, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136130 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних»

4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради м. Одеса, вул. М. Говорова 28

5. Кількість спостережень: 7 жінок.

6. Термін впровадження: 3 грудня 2018 року по квітень 2020 року.

7. Результати впровадження: застосована методика прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.

8. Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних, метод не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попередити ускладнення з боку матері та дитини.

9. Заключення та пропозиції: Впроваджений спосіб дозволяє попередити розвиток ілеопатичної істміко-цервікальної недостатності до формування структурних змін в шийці матки, попередити ризик передчасних пологів та зв'язаних із ними ускладнень з боку матері та плоду. Не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат та є широко доступним.

Відповідні за впровадження

Дата 6.05.2019

Підпис



Додаток 3.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор



КНП «Пологовий будинок №7» ОМР
 Москаленко Т.Я. *[Signature]*
 2020 г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: нового способу прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65082, м.Одеса пров. Валіховський 2, кафедра акушерства та гінекології №2, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136130 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних».
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №7» Одеської міської ради м. Одеса, вул. Космонавтів 11.
5. Кількість спостережень: 9 жінок.
6. Термін впровадження: 3 грудня 2018 року по квітень 2020 року.
7. Результати впровадження: застосована методика прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
8. Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних, метод дозволяє попередити перинатальне інфікування плоду та інфекційні ускладнення з боку матері та дитини.
9. Заключення та пропозиції: Зауважень немає. Впроваджена методика може бути використаною клінічній практиці.

Дата 16.05.20Підпис *[Signature]*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор по акушерству та
гінекології, завідувач перинатальним
центром КНП «ООКЛ» ООР
Рябенцев І.І.

20 ср.**А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: нового способу прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65082, м.Одеса пров. Валіховський 2, кафедра акушерства та гінекології №2, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діленкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №136130 від 22.01.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних».
4. Місце та термін впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради м. Одеса, вул. Ак. Заболотного, 26/32.
5. Кількість спостережень: 8 жінок.
6. Термін впровадження: 3 грудня 2018 року по квітень 2020 року.
7. Результати впровадження: застосована методика Впроваджений спосіб дозволяє попередити розвиток ідеопатичної істміко-цервікальної недостатності до формування структурних змін в шийці матки, попередити ризик передчасних пологів та зв'язаних із ними ускладнень з боку матері та плоду.
8. Ефективність впровадження: підвищена ефективність прогнозування ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності у вагітних.
9. Заключення та пропозиції: Зауважень немає. Впроваджена методика має високу діагностичну цінність та може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Дата 6.05.20Підпис 

Додаток 3.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №1» ОМР

сиринск (станция) в кнп (приведено в впровадженіях)

Головатюк-Юзефпольска І. Л. _____

20 ____ г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: нового методу прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №135046 від 10.06.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції»

4. Місце впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №1» Одеської міської ради.

5. Термін впровадження з 12.2018 по 04.2020 рр.

6. Загальна чисельність спостережень: 16 жінок.

7. Результати застосування методу: застосована методика прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.

8. Ефективність впровадження: Прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попереджувати розвиток плацентарної дисфункції, значно зменшує ускладнення гестаційного процесу, є патогенетично обґрунтованим, зручним, безпечним і ефективним методом.)

9. Зауваження: рекомендований для впровадження в клінічну практику пологового будинку.

Заступник директора
з медичної частини
Дата «6» травня 2020

Підпис

відповідального за впровадження

Додаток 3.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Пологовий будинок №2» ОМР
 Голубенко М.Ю.
 06 квітня 2020 г.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Найменування пропозиції для впровадження: нового методу прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №135046 від 10.06.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції»
4. Місце впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №2» Одеської міської ради.
5. Термін впровадження з 12.2018 по 04.2020 рр.
6. Загальна чисельність спостережень: 17 жінок.
7. Результати застосування методу: застосована методика прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
8. Ефективність впровадження: Прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попереджувати розвиток плацентарної дисфункції, значно зменшує ускладнення гестаційного процесу, є патогенетично обґрунтованим, зручним, безпечним і ефективним методом.)
9. Зауваження: може бути використано в клінічній практиці.

Дата 06.05.2020

Підпис



Додаток 3.13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №5» ОМР

Шпак І.В.

20 г.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: нового методу прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пр. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №135046 від 10.06.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції»
4. Місце впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради.
5. Термін впровадження з 12.2018 по 04.2020 рр.
6. Загальна чисельність спостережень: 19 жінок.
7. Результати застосування методу: застосована методика прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
8. Ефективність впровадження: Прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат, дозволяє попереджувати розвиток плацентарної дисфункції, значно зменшує ускладнення гестаційного процесу, є патогенетично обґрунтованим, зручним, безпечним і ефективним методом.)
9. Зауваження: може бути використано в клінічній практиці.

Відповідні за впровадження

Дата

08.10.18

Підпис

Шпак І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

КНП «Пологовий будинок №7» ОМР



Москаленко Т.Я. *[Signature]*
[Signature] 20 20 05.

А К Т ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: нового методу прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пров. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель №135046 від 10.06.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції».

4. Місце впровадження: Комунальне некомерційне підприємство «Пологовий будинок №7» Одеської міської ради.

5. Термін впровадження з 12.2018 по 04.2020 рр.

6. Загальна чисельність спостережень: 13 жінок.

7. Результати застосування методу: застосована методика прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.

8. Ефективність впровадження: Прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат; дозволяє попереджувати розвиток плацентарної дисфункції, значно зменшує ускладнення гестаційного процесу, є патогенетично обґрунтованим, зручним, безпечним і ефективним методом.

7. Зауваження: немає

Дата 06.05.20

Підпис *[Signature]*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор по акушерству та
 гінекології, завідувач перинатальним
 центром КНП «ОЖЛ» ООР
 Радченко І.І.

20 05 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** нового методу прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, Валіховський пр. 2, м. Одеса, 65082, Манасова Г. С., Зелінський О.О., Діденкул Н.В., Кузьмин Н.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель №135046 від 10.06.2019. «Спосіб прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції»
4. **Місце впровадження:** Перинатальний центр Комунального некомерційного підприємства «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради.
5. **Термін впровадження** з 12.2018 по 04.2020 рр.
6. **Загальна чисельність спостережень:** 18 жінок.
7. **Результати застосування методу:** застосована методика прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції у вагітних групи високого ризику гестаційних ускладнень.
8. **Ефективність впровадження:** Прогнозування ризику розвитку плацентарної дисфункції не потребує госпіталізації, великих матеріальних витрат, дозволяє попереджувати розвиток плацентарної дисфункції, значно зменшує ускладнення гестаційного процесу, є патогенетично обґрунтованим, зручним, безпечним і ефективним методом.)
9. **Зауваження:** може бути використано в клінічній практиці перинатального центру.

Дата 6.05.20

Підпис _____













