

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНОЮ ЕНДОТЕЛІОПАТІЄЮ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66-46-53>



Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-9375-7509

С.М. КОСЬЯНЕНКО

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-8783-1573

Р.С. ОСТРЕНЮК

старший викладач кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0023-8567

О.Л. ЛЬОВКІНА

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-0653-2556

Контакти:

Коньков Дмитро Геннадійович
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова,
кафедра акушерства
і гінекології № 1
21018, Вінниця, Пирогова, 56
Тел.: +38 (0432) 55-39-10;
+38 (067) 935-12-12
Email: drdiokonkov@gmail.com

ВСТУП

Якість надання медичної допомоги вагітній, плоду та новонародженому в перинатальному періоді є одним з інтегральних показників якості всієї медичної допомоги населенню. В умовах низької народжуваності в Україні сприятливий результат кожної вагітності є найважливішим завданням. Один із головних напрямів у розв'язанні проблем охорони материнства та дитинства в Україні пов'язаний зі зменшенням кількості випадків перинатальної патології (ВПП), які розглядаються як кінцевий результат впливу соціальних, медичних і біологічних чинників на здоров'я вагітної, плода та новонародженої дитини [3, 9, 25, 27–29]. Впровадження в широку клінічну практику основних положень концепції гетерогенності ВПП має забезпечити обґрунтований диференційований підхід до ранньої доклінічної діагностики та стратифікації ризику патології вагітності й оптимальної профілактики [12, 13, 38]. Можливості запобігання втраті вагітності пов'язані насамперед із стратифікацією чинників ризику, вивченням основних шляхів патогенезу та адекватною доклінічною діагностикою гестаційної патології на ранніх етапах її розвитку з метою здійснення оптимальних профілактичних і лікувальних заходів [27, 39, 45].

Гестаційна ендотеліопатія (ГЕ) – дисбаланс, що виник під час вагітності, між продукцією вазодилататорних, ангіопротективних, антипроліферативних чинників, з одного боку, та вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних чинників – з іншого. Ці порушення в підсумку призводять до клінічної маніфестації патології у вигляді самовільних викиднів, патології плацентації, передчасних пологів, прееклампсії (ПЕ) та загибелі плода [1, 2, 26]. Залишаються дискусійними, потребують подальшого вивчення та певною мірою перегляду питання етіопатогенезу, моніторингу вагітних з ендотеліальною дисфункцією, вибору методів подальшої диференційованої, патогенетично зумовленої та раціональної профілактики ВПП. Перспективи подальших досліджень також пов'язані з розширенням можливості ранньої доклінічної діагностики маркерів ГЕ. Саме тому рання діагностика ГЕ і оптимальна профілактика ендотелій-асоційованої перинатальної патології (ПЕ, плацентарна дисфункція, передчасні

пологи) на етапі доклінічної маніфестації стає надзвичайно важливим завданням для науковців і клініцистів.

Існує нестача ліків для профілактики та лікування патофізіологічного прогресування ПЕ. Лише один препарат – ацетилсаліцилова кислота (АСК) достовірно запобігає розвитку ПЕ. Високоякісний систематичний Кокранівський огляд, у якому були синтезовані дані 60 досліджень (36 716 учасників), засвідчив, що АСК помірно знижує розвиток ПЕ на 18% (співвідношення ризиків (СР) 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77–0,86). Зниження СР при ранній ПЕ (до 34 тижнів) є більшим, але становить лише невелику частку випадків (до 30,0%) [4]. Хоча цей Кокранівський огляд демонструє обнадійливі тенденції, залишається незрозумілим, чи запобігають розвитку ПЕ інші препарати, що їх призначають в Україні [20, 24, 48]. Тому існує потреба у визначенні потенційно нових фармакологічних засобів для профілактики розвитку ВПП внаслідок ранньої або пізньої форм ПЕ.

На нашу думку, достатньо перспективним є напрям превенції ВПП за допомогою профілактичної саплементації із застосуванням препаратів магнію (Mg) у жінок групи ризику. ВООЗ стверджує, що субклінічний дефіцит магнію переважає як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. Дослідження поширеності гіпомagneмії в загальній популяції нечисленні та мають проблеми з доказовістю [8, 22, 23, 31]. Повідомляється про нестачу магнію у 2,5–15% здорових людей, проте в цих дослідженнях вимірювали його рівень у сироватці крові, що насправді не відображає справжню поширеність дефіциту магнію. Вагітні більш схильні до дефіциту Mg [50]. Жінкам рекомендується на етапі прекоцепції споживати 250–280 мг магнію на добу, підвищуючи дозу під час вагітності. Більшість Mg (99%) міститься внутрішньоклітинно, тому визначення сироваткового рівня Mg має низьку точність для діагностики його дефіциту [35]. Загальний та іонізований магній обернено пов'язані з гестаційним віком [31]. Дефіцит магнію під час вагітності асоціюється з вищим ризиком гестаційної гіпертензії, ПЕ, плацентарної дисфункції та передчасних пологів [33].

Останні дані свідчать, що додаткова саплементация магнію під час вагітності може мати інші перинатальні переваги. Ризик

первинного наслідку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії був незначно нижчим у групі жінок, які приймали Mg, ризик мертвонародження в III триместрі також був нижчим у вагітних, які отримували Mg [19]. У ретроспективних дослідженнях повідомляється, що додавання магнію під час вагітності асоціювалося зі зниженим ризиком затримки розвитку плода та ПЕ [32].

Крім того, є багато доказів, що споживання магнію під час вагітності може запобігти деяким ускладненням вагітності та покращити багато показників здоров'я і результатів вагітності [14, 16, 17, 30]. Але, як свідчать інші дані, наразі відсутні достатньо високоякісні докази того, що саплементация Mg під час вагітності є корисною [33, 44].

Отже, застосування магнію під час вагітності може зменшити кількість випадків затримки росту плода (збільшити вагу при народженні) та ПЕ, поліпшити результати вагітності й перинатальні показники, а також запобігти випадкам перинатальних втрат.

В Україні препаратом вибору, що містить Mg і має високу біодоступність, є Метіда (виробництва фармацевтичної компанії «Про-Фарма»). Метіда є додатковим джерелом магнію з високою біодоступністю і містить 1970 мг цитрату магнію (у перерахунку на елементарний магній – 300 мг Mg) і 30 мг вітаміну B₆ (піридоксину гідрохлориду). Метіда рекомендована для нормалізації функціонального стану нервової системи при незбалансованому харчуванні або підвищеній потребі в магнії та вітаміні B₆ при негативному впливі довкілля, надмірних фізичних і психічних навантажень, вагітності, підвищеній втомлюваності або слабкості, порушенні сну, дратівливості, підвищеній збудливості, тривожності, м'язових судобах, відчутті поколювання в м'язах.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність препарату Метіда в комплексній профілактиці перинатальної патології у вагітних із ГЕ та ризиком розвитку ПЕ шляхом проспективного клінічного порівняльного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконане у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, на базі кафедри акушерства і гінекології № 1 у 2021–2022 рр. у межах науково-дослідної роботи № 0121U109141 «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією».

При проведенні обстеження пацієнток керувалися міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біометричної етики, а саме: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Міжнародним кодексом медичної етики (1949), Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини (1993), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі (BOO3, 1994), Керівництвом з належної клінічної практики GCP (1996), Конвенцією про захист прав і гідності людини щодо застосування досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997), наказами МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. «Про затвердження порядку прове-

дення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і нового положення про комісію з питань етики», № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» та № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних».

Дослідження погоджене комісією з питань біоетики Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Воно передбачало дотримання концепції інформованої згоди відповідно до наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р. (вкладиш № 8 до форми № 096/о «Історія вагітності та пологів»), урахування переваги користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності й поваги до вагітних, які були об'єктом дослідження.

До дослідження ввійшли:

- до основної групи – 68 вагітних віком від 19 до 28 років із попередньо встановленою ГЕ і ризиком розвитку ПЕ > 1:150, який оцінювали згідно з рекомендаціями Фонду медицини плода (Fetal Medical Foundation) у I триместрі вагітності [21];

- до групи контролю – 28 практично здорових вагітних.

Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу. Усі жінки надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями зарахування пацієнток до основної групи були:

- одноплідна вагітність;
- ризик розвитку ПЕ > 1:150;
- наявна ГЕ (мікроальбумінурія > 5 мг/ммоль та ендотеліозалежна вазодилатація < 10%);
- відсутність соматичної патології, аутоімунних захворювань, які могли вплинути на результат дослідження;
- відсутність застосування допоміжних репродуктивних технологій;
- бажання та можливість брати участь у дослідженні;
- етнічна однорідність.

Критерії зарахування пацієнток до контрольної групи:

- відсутність захворювань, що могли вплинути на результат вагітності;
- ризик розвитку ПЕ < 1:1000;
- відсутня ГЕ (мікроальбумінурія < 5 мг/ммоль та ендотеліозалежна вазодилатація > 20%);
- відсутність в анамнезі антенатальної патології при минулій вагітності.

Пацієнтки основної групи були розподілені на підгрупи залежно від виду профілактичної терапії для превенції розвитку ПЕ:

- до першої підгрупи ввійшли 30 вагітних, які з 11–13 тижнів вагітності отримували АСК 100 мг/добу та вітамін D 2000 МО/добу;
- до другої підгрупи ввійшли 38 вагітних, які з 11–13 тижнів гестації отримували АСК 100 мг/добу, вітамін D 2000 МО/добу та по 1 саше препарату Метіда (300 мг магнію та 30 мг вітаміну B₆), що розчиняли в 100–150 мл питної води кімнатної температури або овочевого/фруктового соку та вживали після їжі.

Жінки контрольної групи отримували вітамін D 1000 МО/добу. Мікроальбумінурію визначали за результатом співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі за допомогою діагностичних тест-стрічок. Цей тест базується на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків та на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою в лужному середовищі. Залежно від концентрації альбуміну та креатиніну в сечі колірна зона індикації на тест-смужці набувала відповідного забарвлення. Діагностували ГЕ при результаті співвідношення альбуміну до креатиніну більше ніж 5 мг/ммоль [5,7].

Ендотеліязалежну дилатацію артерії викликали реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровоплину манжеткою, що накладалася проксимальніше місця вимірювання. За допомогою лінійного датчика 12 МГц ультразвукового апарату фірми Toshiba Xario XG визначали плечову артерію у продольному зрізі на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надвиростка у вертикальному положенні. Діаметр і швидкість кровоплину оцінювали до та після компресії артерій. Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважається їхня дилатація більше за 20%. Нижчий ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважаються патологічною реакцією і свідчать про дисфункцію ендотелію. Пробу з реактивною гіперемією виконували, збільшуючи тиск на 50 мм рт. ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становила 5 хв. Після чого у фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) реєстрували швидкість кровоплину. За 48 год до проведення дослідження пацієнтці скасовували лікарські препарати, які можуть впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон і магній) [1].

За допомогою ультразвукової доплерографії виконували такі вимірювання:

- 1) діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1);
- 2) діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДП2).

Розрахунок проводили за формулою [2]:

$$ЕЗВДп = \frac{ДП2 - ДП1}{ДП2} \times 100\%,$$

де ЕЗВДп – ендотеліязалежна вазодилатація плечової артерії.

Вміст 25(OH)D в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором 25-hydroxyvitamin D ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc.) відповідно до інструкції виробника (коефіцієнт варіації < 10%; контроль № 1 (високий) – 60,41 нг/мл (допустимий діапазон 44,9–74,8 нг/мл), контроль № 2 (низький) – 13,79 нг/мл (допустимий діапазон 11,8–19,6 нг/мл)).

Сироватковий рівень маркерів розвитку перинатальної патології (судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), ендоглін (ENG) та плацентарний фактор росту (PIGF)) оцінювали методом проточної флюориметрії на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Вміст VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Human VEGF (Vascular Endothelial Cell Growth Factor) ELISA Kit (Fine Biotech, Китай) (чутливість набору – 18,75 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10%). Вміст PIGF у сироватці крові обчислювали імуноферментним методом за набором Human PLGF

(Placental Growth Factor) ELISA Kit (Fine Biotech, Китай) (чутливість набору – 9,375 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10%). Вміст ендогліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором Human ENG (Endoglin) ELISA Kit (Fine Biotech, Китай) (чутливість набору – 0,094 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10%) відповідно до інструкції виробника. Дослідження виконували на кафедрі біологічної та загальної хімії НДКДЛ Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова.

Клінічну ефективність комплексної профілактичної терапії оцінювали за порівнянням кількості випадків перинатальної патології; випадками внутрішньоутробного страждання плода; вмістом 25(OH)D на 32–34 тижні вагітності; динамікою маркерів ризику розвитку перинатальної патології на 28–32 тижні в сироватці крові та результатом вагітності.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми Statistica 10 (2011) із визначенням основних варіаційних показників: середньої величини (M), середньої похибки (m) та середнього квадратичного відхилення (σ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стюдента. Співвідношення шансів (СШ) і СР, стандартну похибку та 95% ДІ розраховували за допомогою медичного калькулятора MDCalc.

РЕЗУЛЬТАТИ

Основні характеристики вагітних, які були задіяні в нашому проспективному дослідженні, представлено в таблиці 1. Не виявлено суттєвої різниці між пацієнтками з попередньо встановленою ГЕ, хоча відсоток жінок із надлишковою вагою у різних групах був різним. Достовірна відмінність для жінок з індексом маси тіла (ІМТ) 18–25 кг/м² спостерігалася між вагітними II підгрупи та пацієнтками контрольної групи (СШ 0,17, 95% ДІ 0,03–0,82, p = 0,03).

Самовільне переривання вагітності в анамнезі з ризиком розвитку ПЕ було у 20 пацієток (29,4%). Патологію плацентарної та локалізації плаценти в анамнезі мали 10 жінок із ГЕ та одна – з контрольної групи (СШ 4,65, 95% ДІ 0,57–38,23, p = 0,15). Обтяжений гінекологічний анамнез мали 18 (26,5%) вагітних основної групи, тоді як жодна учасниця контрольної групи його не мала.

При оцінюванні клінічної ефективності запропонованої превентивної терапії виявлено малу кількість випадків розвитку антенатальної патології та відсутність перинатальних втрат у жінок групи високого ризику обох підгруп. Проте при комплексній профілактичній терапії з використанням АСК і вітаміну D фіксували достовірно більше випадків плацентарної дисфункції порівняно з вагітними, які отримували комбіновану превентивну терапію разом із препаратом Метіда (СР 2,96, 95% ДІ 1,29–6,46, p = 0,01) (табл. 2).

У жінок, які додатково до стандартної профілактичної терапії отримували засіб Метіда, спостерігалось істотне (у шість разів) зниження частоти передчасних пологів та ПЕ, проте вказана відмінність не була статистично вірогідною (p = 0,08). При цьому тяжка пізня ПЕ розвинулася лише в одній жінки першої підгрупи.

Частота МГВП і ЗВУР також була значно нижчою у вагітних, які додатково до комбінованої профілактичної терапії

Таблиця 1. Вихідні характеристики учасниць дослідження (n = 96), абс. ч. (%)

Характеристики	I підгрупа (n = 30)	II підгрупа (n = 38)	Контрольна група (n = 28)	p
Вік, роки	28,8 ± 5,3	27,1 ± 3,5	27,2 ± 4,3	p ₁₋₂ = 0,79 p _{1-к} = 0,81 p _{2-к} = 0,99
ІМТ* = 18–25 кг/м ²	23 (76,67%)	26 (68,4%)	26 (92,9%)	p ₁₋₂ = 0,45 p _{1-к} = 0,11 p _{2-к} = 0,03
ІМТ* = 25–30 кг/м ²	5 (16,67%)	10 (26,3%)	2 (7,1%)	p ₁₋₂ = 0,34 p _{1-к} = 0,28 p _{2-к} = 0,06
ІМТ* > 30 кг/м ²	2 (6,67%)	2 (5,3%)	–	p ₁₋₂ = 0,81
Соматичний анамнез: кардіоваскулярна патологія	4 (13,3%)	5 (13,2%)	1 (3,6%)	p ₁₋₂ = 0,98 p _{1-к} = 0,22 p _{2-к} = 0,21
шлунково-кишкова патологія	4 (13,3%)	9 (23,7%)	–	p ₁₋₂ = 0,29
урогенітальна патологія	4 (13,3%)	7 (18,4%)	2 (7,1%)	p ₁₋₂ = 0,57 p _{1-к} = 0,45 p _{2-к} = 0,20
ендокринна патологія	3 (10%)	2 (5,3%)	1 (3,6%)	p ₁₋₂ = 0,47 p _{1-к} = 0,35 p _{2-к} = 0,75
Гінекологічний анамнез: синдром полікістозних яєчників	2 (6,67%)	4 (10,5%)	–	p ₁₋₂ = 0,58
аномальні маткові кровотечі	3 (10%)	4 (10,5%)	–	p ₁₋₂ = 0,94
міома матки	3 (10%)	3 (7,9%)	–	p ₁₋₂ = 0,76
Акушерський анамнез: самовільний викидень	8 (26,7%)	12 (31,6%)	–	p ₁₋₂ = 0,66
передчасні пологи	1 (3,3%)	4 (10,5%)	–	p ₁₋₂ = 0,28
малий гестаційний вік плода (МГВП) та затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР)	2 (6,7%)	5 (13,2%)	–	p ₁₋₂ = 0,39
пreeклампсія	3 (10%)	5 (13,2%)	–	p ₁₋₂ = 0,69
патологія плацентації	4 (13,3%)	6 (15,8%)	1 (3,6%)	p ₁₋₂ = 0,78 p _{1-к} = 0,22 p _{2-к} = 0,14

* на 10–12 тижні вагітності;

p₁₋₂ – відмінності між пацієнтками I та II підгруп;

p_{1,2-к} – відмінності між жінками I, II підгруп і контрольної групи.

приймали засіб Метіда (СР 0,35, 95% ДІ 0,12–1,03, p = 0,056), порівняно з пацієнтками, які отримували лише 100 мг АСК та 2000 МО вітаміну D.

Окремо слід зазначити, що використання комплексної профілактичної терапії з препаратом Метіда достовірно ефективніше запобігало випадкам внутрішньоутробного страждання плода порівняно зі стандартними профілактичними заходами (СР 0,36, 95% ДІ 0,16–0,84, p = 0,02).

Динаміка сироваткового вмісту 25(ОН)D та ендотеліязалежних маркерів розвитку перинатальної патології також вказувала на більш виразну ефективність профілактичної терапії із залученням Метіда порівняно з превентивним призначенням АСК і додаткової дотації вітаміну D (табл. 3).

Передусім це безпосередньо стосувалося сироваткової концентрації VEGF, PIGF та ENG, рівні яких продемон-

стрували статистично вірогідну відмінність у підгрупах: p₁₋₂ < 0,00001, p_{1-к} = 0,008 та p_{2-к} < 0,00001 відповідно. Однак у жодній із клінічних підгруп показники цих ендотеліязалежних маркерів розвитку перинатальної патології не досягли рівнів контрольної групи (збереглася достовірна відмінність між підгрупами й контрольною групою).

Окремо варто зазначити динаміку сироваткового вмісту 25(ОН)D у вагітних, які додатково до превентивної терапії отримували Метіда. Саме в жінок II підгрупи на 32–34 тижні вагітності не виявлено вірогідної відмінності вмісту 25(ОН)D у сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи дослідження (p_{2-к} = 0,33). Тоді як у жінок I підгрупи зберігалося достовірно зниження рівня 25(ОН)D у сироватці крові відносно аналогічного показника в пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності (p_{1-к} = 0,02).

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Таблиця 2. Перинатальні та материнські результати комплексної профілактичної терапії (n = 96), абс. ч. (%)

Характеристики	I підгрупа (n = 30)	II підгрупа (n = 38)	Контрольна група (n = 28)	p
Плацентарна дисфункція	14 (46,67%)	6 (15,8%)	2 (7,1%)	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-k} = 0,008$ $p_{2-k} = 0,31$
Передчасні пологи	5 (16,67%)	1 (2,6%)	–	$p_{1-2} = 0,08$
ПЕ	5 (16,67%)	1 (2,6%)	–	$p_{1-2} = 0,08$
МГВП	5 (16,67%)	3 (7,9%)	1 (3,6%)	$p_{1-2} = 0,28$ $p_{1-k} = 0,15$ $p_{2-k} = 0,48$
ЗВУР	4 (13,3%)	1 (2,6%)	–	$p_{1-2} = 0,14$
Внутрішньоутробне страждання плода	13 (43,3%)	6 (15,8%)	2 (7,1%)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-k} = 0,01$ $p_{2-k} = 0,31$
Патологія плацентації	5 (16,67%)	2 (5,3%)	1 (3,6%)	$p_{1-2} = 0,15$ $p_{1-k} = 0,15$ $p_{2-k} = 0,75$

p_{1-2} – відмінності між пацієнтками I та II підгруп;
 p_{1-2-k} – відмінності між жінками I, II підгруп і контрольної групи.

Таблиця 3. Динаміка сироваткового вмісту 25(OH)D і маркерів розвитку перинатальної патології після профілактичної терапії (n = 82*)

Параметри	I підгрупа, n = 26	II підгрупа, n = 30	Контрольна група, n = 26
11–13 тиждень вагітності			
25(OH)D, нг/мл	13,1 ± 2,6 $p_{1-2} = 0,95$	13,3 ± 2,2	27,7 ± 3,8 $p_{1-k} = 0,003$; $p_{2-k} = 0,002$
VEGF, пг/мл	275,1 ± 38,4 $p_{1-2} = 0,97$	277,0 ± 31,2	21,4 ± 4,1 p_{1-k} та $p_{2-k} < 0,00001$
PIGF, пг/мл	13,2 ± 2,5 $p_{1-2} = 0,75$	14,2 ± 1,9	48,9 ± 8,4 $p_{1-k} = 0,0001$; $p_{2-k} = 0,0002$
ENG, нг/мл	5,4 ± 0,5 $p_{1-2} = 0,88$	5,5 ± 0,4	1,3 ± 0,3 p_{1-k} та $p_{2-k} < 0,00001$
28–32 тиждень вагітності			
VEGF, пг/мл	785,3 ± 58,5 $p_{1-2} < 0,00001$	415,9 ± 46,3	26,4 ± 2,3 p_{1-k} та $p_{2-k} < 0,00001$
PIGF, пг/мл	18,6 ± 3,4 $p_{1-2} = 0,008$	41,3 ± 7,5	77,1 ± 7,1 $p_{1-k} < 0,00001$; $p_{2-k} = 0,001$
ENG, нг/мл	10,0 ± 1,1 $p_{1-2} < 0,00001$	3,5 ± 0,6	2,0 ± 0,3 $p_{1-k} < 0,00001$; $p_{2-k} = 0,03$
32–34 тиждень вагітності			
25(OH)D, нг/мл	23,2 ± 3,2 $p_{1-2} = 0,08$	31,5 ± 3,5	37,2 ± 4,7 $p_{1-k} = 0,02$; $p_{2-k} = 0,33$

p_{1-2} – відмінності між пацієнтками I та II підгруп;
 p_{1-2-k} – відмінності між жінками I, II підгруп і контрольної групи.

* Включені лабораторні показники лише тих вагітних, які пройшли повне лабораторне дослідження у відповідні терміни.

ОБГОВОРЕННЯ

Наше клінічне дослідження показало виражений профілактичний ефект перорального застосування магнію під час вагітності щодо запобігання випадкам ВПП. При цьому в жодному випадку не було жодного побічного ефекту при використанні препарату магнію.

Результати дослідження свідчать, що додаткова саплементація магнію під час антенатального періоду знижує ризик негативних результатів вагітності. Багато досліджень оцінювали терапевтичний або профілактичний вплив Mg

на результати вагітності, і більшість із них підтвердили наші висновки. A. Roman зі співавт. (2013) показали, що приймання матір'ю пероральних добавок магнію знижувало ЗВУР на 64%, а також рівень прозапальних цитокінів/хемокінів в амніотичній рідині та плаценті [40]. Вивчаючи профілактичну ефективність АСК, Каюо Tomitori-Gi зі співавт. (2022) порівняли клінічні та гістопатологічні дані плацент жінкок з ПЕ в анамнезі, які отримували і не отримували терапію низькими дозами АСК: 9 із 26 жінок з ПЕ в анамнезі отримували АСК (≤ 100 мг/день, розпочато на терміні < 16 тижнів, група АСК),

а 17 жінок не отримували АСК (група без АСК). Середній термін вагітності був вищим (36,7 проти 32,3 тижня, $p = 0,0221$), а частота ПЕ – нижчою (11 проти 59%, $p = 0,0362$) у групі АСК, ніж у групі без АСК. Гістопатологічно частота децидуальної артеріопатії, особливо фібриноїдного некрозу та тромбозу, була нижчою в групі АСК, ніж у групі без АСК (44 проти 88%, $p = 0,0283$). Імуногістологічно експресія ГЕ (CD31 та CD39) була сильнішою в групі АСК, ніж у групі без АСК. Примітно, що не спостерігалось значних міжгрупових відмінностей у запальних змінах (хронічний периваскуліт, експресія рецептора типу 1, що активується протеазою, CD3-позитивні клітини). Це дослідження підкреслює, що АСК пригнічує індуковане гіпертензією пошкодження ендотелію та тромбоз і в такий спосіб захищає материнську плацентарну перфузію та запобігає ПЕ [45].

Результати об'єднаних 27 РКД (4777 учасників, з яких 2487 були в групі лікування вітаміном D і 2290 у контрольній групі) свідчать, що застосування вітаміну D під час вагітності асоціювалося зі зниженим ризиком ПЕ (співвідношення непарності 0,37, 95% ДІ 0,26–0,52; $I_2 = 0\%$). Якщо приймання вітаміну D розпочинали до 20 тижнів вагітності, шанси були трохи нижчими (СР 0,35, 95% ДІ 0,24–0,50, $p < 0,001$). Ефект не залежав від припинення застосування вітаміну D (до пологів чи ні), типу втручання (вітамін D окремо або в поєднанні з кальцієм) та дизайну дослідження. Збільшення дози вітаміну D асоціювалося зі зниженням частоти ПЕ (95% ДІ від -1,73 до -0,46; $p < 0,001$) [18].

Окрім фундаментальної ролі вітаміну D у підтримці гомеостазу кальцію у вагітних, існують дані про його важливе значення для імуномодуляції в системі мати – плід, формуванні та стабілізації ендотелію, а також про його вплив на низку інших процесів шляхом регуляції експресії понад 8000 генів [6, 11, 37, 46].

VEGF та PlGF належать до сімейства VEGF і є головними медіаторами васкуло- та ангиогенезу, впливають на ріст і розвиток ендотелію, відіграючи важливу роль у формуванні судинної системи матері та плода. Порушення експресії VEGF і PlGF асоціюються з низкою патологічних станів при вагітності, включно з плацентарною недостатністю, синдромом затримки росту плода, ПЕ [47].

Ендоглінін – мембранний білок, що належить до сімейства трансформувальних факторів росту (TGF). Він відіграє важливу роль у процесі ангиогенезу, впливаючи на проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин [42]. Пов'язаний з низкою ангиогенез-асоційованих порушень при вагітності, включно з ПЕ. Надмірна експресія ендоглініну та подальше зростання концентрації його розчинної форми у крові призводить до пригнічення активації ендотеліальної NO-синтази та, як наслідок, вазоконстрикції з подальшим порушенням ангиогенезу, що сприяє прояву симптомів, характерних для ПЕ [34].

До систематичного огляду M. Makrides, C.A. Crowther (2014) було включено сім випробувань за участю 2689 жінок. Аналіз усіх досліджень засвідчив, що пероральне лікування магнієм до 25 тижня вагітності асоціювалося з нижчою частотою передчасних пологів (СР 0,73, 95% ДІ 0,57–0,94), низької маси тіла при народженні (СР 0,67, 95% ДІ 0,46–0,96) та народженням меншої кількості немовлят із малими для

гестаційного віку розмірами (СР 0,70, 95% ДІ 0,53–0,93) порівняно з плацебо. Крім того, серед жінок, які отримували магній, спостерігалось менше випадків госпіталізації під час вагітності (СР 0,66, 95% ДІ 0,49–0,89) та достовірно менше випадків допологової кровотечі (СР 0,38, 95% ДІ 0,16–0,90), ніж у вагітних, які використовували плацебо. Проте із семи випробувань, включених до огляду, лише одне було визнане високоякісним. Дослідження низької якості, ймовірно, призвели до упередженості на користь саплементції магнію. Разом із тим його споживання порівняно з відсутністю саплементції магнію не мало істотного впливу на ризик мертвонародження (СР 0,73; 95% ДІ 0,43–1,25; чотири дослідження, 5526 немовлят); однак у групі немовлят, матері яких отримували добавки магнію, спостерігався підвищений ризик неонатальної смерті до виписки (СР 2,21; 95% ДІ 1,02–4,75; чотири дослідження, 5373 немовлят) ($p = 0,04$) [33].

K. Shaikh зі співавт. (2012) у своєму обсерваційному дослідженні виявили, що в багатьох наслідках вагітності, як-от ПЕ, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка росту, вагітні з гіпомagneмією мали частіші ускладнення, ніж із нормомagneмією [43]. Інше дослідження, проведене W. Doyle та колегами, продемонструвало, що споживання Mg жінками до кінця I триместру вагітності (300 мг/день) було пов'язане з оптимальною вагою, довжиною та окружністю голови новонародженого [16].

M. Bullarbo зі співавт. (2013) за результатами проведеного клінічного дослідження дійшли висновку, що приймання Mg запобігає підвищенню діастолічного артеріального тиску протягом останніх тижнів вагітності [10]. M. Rudneski зі співавт. у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні встановили, що використання хлориду магнію до кінця вагітності позитивно впливає на зниження артеріального тиску під час вагітності та пологів [41].

Зведені результати дослідження J. Yuan та ін. (2022) продемонстрували, що пероральне застосування магнію під час вагітності суттєво знижує ризик ПЕ (СР 0,76, 95% ДІ 0,59–0,98, $p = 0,04$) без істотної гетерогенності (p для Q-критерію Кохрейна = 0,42, $I_2 = 1\%$). Результат не був значущим для тяжкої ПЕ (СР 0,54, 95% ДІ 0,18–1,69, $p = 0,29$; $I_2 = 0\%$), але були доступними лише два дослідження. Аналіз підгруп показав, що приймання магнію суттєво не знижує ризик ПЕ у вагітних із низьким ризиком розвитку ПЕ (СР 0,91, 95% ДІ 0,67–1,25, $p = 0,57$), його профілактичний ефект був значущим у комбінованих дослідженнях із підгрупами вагітних з нормальним та високим ризиком (СР 0,54, 95% ДІ 0,35–0,83, $p = 0,005$; p для різниці підгруп = 0,04). Автори дослідження дійшли висновку, що пероральне застосування Mg здатне знизити ризик ПЕ, яка може бути більш помітною у вагітних із групи високого ризику [49]. Зауважимо, у нашому дослідженні також виявлено, що додаткове пероральне споживання магнію призводило до значного, проте статистично невірнісного зменшення кількості випадків ПЕ ($p = 0,08$) порівняно з вагітними, які отримували стандартну профілактичну терапію без магнію.

Багатоцентрове подвійне плацебо-контрольоване рандомізоване клінічне дослідження в трьох центрах на північному сході Бразилії порівнювало переваги перорального

приймання 300 мг цитрату магнію з плацебо в період від 12 до 20 тижнів вагітності й до пологів. Учасницями випробування були жінки з одноплідною вагітністю та ≥ 1 чинником ризику, як-от попередня ПЕ, наявна хронічна гіпертензія чи цукровий діабет до вагітності, вік > 35 років або підвищений ІМТ. Первинний перинатальний комплексний результат включав передчасні пологи < 37 тижнів вагітності, мертвородження > 20 тижнів, смерть новонародженого або госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії < 28 днів після народження чи малу вагу для гестаційного віку < 3 -го %. Супутній основний результат для матері включав ПЕ або еклампсію < 37 тижнів, тяжку гестаційну гіпертензію < 37 тижнів, відшарування плаценти або смерть матері під час вагітності чи впродовж ≤ 7 днів після пологів. Аналіз охопив 407 жінок, які отримували у вигляді превенції тільки цитрат магнію, та 422 жінки, які використовували плацебо. Первинний перинатальний комплексний результат фіксували у 75 (18,4%) жінок, які отримували перорально магній, та у 76 (18,0%) жінок групи плацебо (скориговане співвідношення шансів (aOR) 1,10, 95% ДІ 0,72–1,68). Супутній основний сукупний результат для матері спостерігався у 49 (12,0%) вагітних групи магнію та у 41 (9,7%) вагітних групи плацебо (aOR 1,29, 95% ДІ 0,83–2,00). Автори дослідження дійшли висновку, що пероральне застосування лише цитрату магнію не зменшувало несприятливі перинатальні або материнські наслідки при одноплідній вагітності високого ризику [15].

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Коньков, Д.Г. Особливості триместрової динаміки вазотонічної регуляції при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков, О.В. Булавенко, О.А. Таран // Перинатологія і педіатрія. – 2017. – № 4. – С. 70–77. Konkov, D.G., Bulavenko, O.V., Taran, O.A. "Features of the trimestral dynamics of vasotonic regulation in gestational endotheliopathy." *Perinatology and pediatrics* 4.72 (2017): 70–77. DOI: 10.15574/PP2017.72.70
2. Коньков, Д.Г. Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Дмитро Геннадійович Коньков; ВНМУ ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 2015. – 38 с. Konkov, D.G. The pathogenesis and prevention of perinatal losses due to endothelial dysfunction: Thesis for the doctor's degree of medical. Vinnytsia (2015): 38 p.
3. Коньков, Д.Г. Особливості перебігу вагітності у жінок з субхоріональними гематомами на фоні гестаційної ендотеліопатії // Ліки України. – 2013. – № 2. – С. 54–60. Konkov, D.G. "The features of pregnancy in women with subchorionic hematomas in the background of gestational endotheliopathy." *Medicine of Ukraine* 2.168 (2013): 54–7.
4. Коньков, Д.Г. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії (Огляд літератури) / Д.Г. Коньков, Г.В. Бевз, А.О. Пискун, О.В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2022. – № 3 (58). – С. 49–61. Konkov, D.G., Bevz, G.V., Piskun, A.Y., Bodnarchuk, O.V. "Prospective directions for creating a strategy for effective medicine prevention of preeclampsia (Literature review)." *Reproductive health of woman* 3.58 (2022): 49–61. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження дало змогу переглянути традиційні погляди на механізми розвитку перинатальної патології. Згідно з нашими результатами та висновками інших дослідників, додаткова саплементція Mg (у нашому дослідженні використовували препарат Метіда, що містить 300 мг елементарного магнію та 30 мг піридоксину гідрохлориду, 1 раз/добу) під час вагітності може знизити ймовірність виникнення багатьох ускладнень. Виконане нами проспективне клінічне дослідження показало виразний профілактичний ефект перорального застосування магнію під час вагітності щодо запобігання випадкам ВПП (плацентарної дисфункції ($p = 0,01$), внутрішньоутробного страждання плода ($p = 0,02$)), нормалізації показників сироваткових маркерів ендотеліальної дисфункції (VEGF, PlGF, ENG), а також рівня 25(OH)D у сироватці крові. Отримані результати дозволяють сформулювати диференційний підхід моніторингу ще на доклінічному етапі вагітності у жінок із ГЕ, що пов'язана з основними проявами перинатальної патології, та доводять користь персоналізованого підходу до тактики спостереження і профілактики у вагітних групи ризику.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мають конкурентних інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

5. Коньков, Д.Г. Мікроальбумінурія – предиктор гестаційної патології: навч. посіб. / Д.Г. Коньков, В.І. Медведь, Г.В. Чайка, В.О. Рудь. – Вінниця: ТВОРИ, 2022. – 46 с. Konkov, D.G., Medved, V.I., Chaika, G.V., Rud, V.O. *Microalbuminuria as a predictor of gestational pathology: study guide*. Vinnytsya. TVORY (2022): 46 p.
6. Коньков, Д.Г. Особливості статусу вітаміну D та клінічна характеристика у жінок із помірним ожирінням при гестаційній ендотеліопатії / Д.Г. Коньков, О.В. Булавенко, О.В. Боднарчук, Л.А. Клімас // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2022. – Т. 26, № 2. – С. 239–47. Konkov, D.G., Bulavenko, O.V., Bodnarchuk, O.V., Klimas, L.A. "The peculiarities of vitamin D status and clinical characteristic in women with moderate obesity in gestational endotheliopathy." *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 26.2 (2022): 239–47. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-12
7. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 24.01.2022 № 151 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Ministry of Health of Ukraine. Order from 24.01.2022 № 151 "On Approving the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period".
8. Arkan, G.M., Panzitt, T., Gücer, F., et al. "Course of maternal serum magnesium levels in low-risk gestations and in preterm labor and delivery." *Fetal Diagn Ther* 14.6 (1999): 332–6. DOI: 10.1159/000020952
9. Belkaniya, G.S., Dilenyan, L.R., Konkov, D.G., et al. "An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of pathological anthropology." *J Physiol Anthropol* 40.1 (2021): 9. DOI: 10.1186/s40101-021-00260-2
10. Bullarbo, M., Ödman, N., Nestler, A., et al. "Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial." *Arch Gynecol Obstet* 288.6 (2013): 1269–74. DOI: 10.1007/s00404-013-2900-2
11. Carmeliet, G., Bouillon, R. "How Important Is Vitamin D for Calcium Homeostasis During Pregnancy and Lactation?" *Journal of bone and mineral research* 33.1 (2018): 13–5. DOI: 10.1002/jbmr.3344
12. Chaemsaitong, P., Pooh, R.K., Zheng, M., et al. "Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population." *Am J Obstet Gynecol* 221.6 (2019): e50.e1–e50.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.041
13. Chaemsaitong, P., Sahota, D.S., Poon, L.C. "First trimester preeclampsia screening and prediction." *Am J Obstet Gynecol* 226.2S (2022): S1071–97.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.020
14. Dahle, L.O., Berg, G., Hammar, M., et al. "The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps." *Am J Obstet Gynecol* 173.1 (1995): 175–80. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90186-8
15. de Araújo, C.A.L., Ray, J.G., Figueiroa, J.N., Alves, J.G. "BRAZIL magnesium (BRAMAG) trial: a double-masked randomized clinical trial of oral magnesium supplementation in pregnancy." *BMC Pregnancy Childbirth* 20.1 (2020): 234. DOI: 10.1186/s12884-020-02935-7
16. Doyle, W., Crawford, M.A., Wynn, A.H., Wynn, S.W. "Maternal magnesium intake and pregnancy outcome." *Magnes Res* 2 (1989): 205–10.
17. Duley, L., Gülmezoglu, A.M., Henderson-Smith, D.J., Chou, D. "Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia." *Cochrane Database Syst Rev* 11 (2010): CD000025. DOI: 10.1002/14651858.CD000025.pub2
18. Fogacci, S., Fogacci, F., Banach, M., et al. "Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *Clin Nutr* 39.6 (2020): 1742–52. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.015
19. Harrison, V., Fawcous, S., Jordaan, E. "Magnesium supplementation and perinatal hypoxia: outcome of a parallel group randomised trial in pregnancy." *BJOG* 114.8 (2007): 994–1002. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01409.x

20. Henderson, J.T., Vesco, K.K., Senger, C.A., et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Sep. Report No.: 21-05274-EF-1. The Fetal Medicine Foundation. Risk for preeclampsia. Available from: [https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester].
22. Kieboom, B.C., Kieffe-de Jong, J.C., Eijgelsheim, M., et al. "Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study." *Am J Kidney Dis* 66.5 (2015): 775–82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.012
23. Kieboom, B.C.T., Zietse, R., Ikram, M.A., et al. "Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population." *Pharmacoeconomics Drug Saf* 27.11 (2018): 1166–73. DOI: 10.1002/pds.4636
24. Kinshella, M.W., Sarr, C., Sandhu, A., et al. "PRECISE Network. Calcium for pre-eclampsia prevention: a systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care." *BJOG* (2022). DOI: 10.1111/1471-0528.17222
25. Kivioja, A., Toivonen, E., Tyrmi, J., et al. "Increased Risk of Preeclampsia in Women With a Genetic Predisposition to Elevated Blood Pressure." *Hypertension* 79.9 (2022): 2008–15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18996
26. Konkov, D.G., Belkaniya, G.S., Piskun, A., Adamchuk, N. "The features of haemodynamic pregnancy support with gestational endotheliopathy: poster review." The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine 22–25 June 2022, Lisbon, Portugal. ID 64.
27. Konkov, D.G., Piskun, A.O., Taran, O.A., Kostur, G.V. "Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia." *Wiad Lek* 73.1 (2020): 151–5.
28. Konkov, D.G., Klivak, V.V., Taran, O.A., Lastovetska, O.B. "The modern clinical features of effective prevention of gestational and fetal pathology." *Reproductive endocrinology* 5.55 (2020): 29–37. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.55.29-37
29. Lai, J., Syngelaki, A., Nicolaides, K.H., et al. "Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes." *Am J Obstet Gynecol* 224.5 (2021): 518.e1–518.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.004
30. Li, S., Tian, H. "Oral low-dose magnesium gluconate preventing pregnancy induced hypertension." *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 32.10 (1997): 613–5.
31. Liamis, G., Hoorn, E.J., Florentin, M., Milionis, H. "An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia." *Pharmacol Res Perspect* 9.4 (2021): e00829. DOI: 10.1002/prp.2.829
32. Dalton, L.M., Ni Fhloinn, D.M., Gaydazhvia, G.T., et al. "Magnesium in pregnancy." *Nutr Rev* 74.9 (2016): 549–57. DOI: 10.1093/nutrit/nuw018
33. Makrides, M., Crosby, D.D., Bain, E., Crowther, C.A. "Magnesium supplementation in pregnancy." *The Cochrane database of systematic reviews* 4 (2014): CD000937. DOI: 10.1002/14651858
34. Margioulas-Siarkou, G., Margioulas-Siarkou, C., et al. "Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 258 (2021): 366–81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.039
35. Mittendorf, R., Dambrosia, J., Dammann, O., et al. "Association between maternal serum ionized magnesium levels at delivery and neonatal intraventricular hemorrhage." *J Pediatr* 140.5 (2002): 540–6. DOI: 10.1067/mpd.2002.123283
36. Pietro, L., Guida, J.P.S., Nobrega, G.M., et al. "Placental Findings in Preterm and Term Preeclampsia: An Integrative Review of the Literature." *Rev Bras Ginecol Obstet* 43.7 (2021): 560–9. DOI: 10.1055/s-0041-1730292
37. Pliz, S., Trummer, C., Pandis, M., et al. "Vitamin D: Current Guidelines and Future Outlook." *Anticancer research* 38.2 (2018): 1145–51. DOI: 10.21873/anticancer.12333
38. Piskun, A., Konkov, D.G., Litvinov, S. "The characteristics of placental angiogenesis-related markers in early and late preeclampsia: poster review." The proceedings of the e-posters of XXVIII European Congress of Perinatal Medicine 22–25 June 2022, Lisbon, Portugal. ID 73.
39. Rolnik, D.L., Nicolaides, K.H., Poon, L.C. "Prevention of preeclampsia with aspirin." *Am J Obstet Gynecol* 226.25 (2022): S1108–19. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045
40. Roman, A., Desai, N., Rochelson, B., et al. "Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model." *Am J Obstet Gynecol* 208 (2013): 383.e1–7.
41. Rudnicki, M., Frölich, A., Rasmussen, W.F., McNair, P. "The effect of magnesium on maternal blood pressure in pregnancy-induced hypertension. A randomized double-blind placebo-controlled trial." *Acta Obstet Gynecol Scand* 70.6 (1991): 445–50. DOI: 10.3109/00016349109007158
42. Schoonderwoerd, M.J.A., Goumans, M.J.T.H., Hawinkels, L.J.A.C. "Beyond the Endothelium." *Biomolecules* 10.2 (2020): 289. DOI: 10.3390/biom10020289
43. Shaikh, K., Das, C.M., Baloch, G.H., et al. "Magnesium associated complications in pregnant women." *World Appl Sci J* 17 (2012): 1074–8.
44. Spätling, L., Spätling, G. "Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study." *Br J Obstet Gynaecol* 95.2 (1988): 120–5.
45. Tomimori-Gi, K., Katsuragi, S., Kodama, Y., et al. "Low-dose aspirin therapy improves decidual arteriopathy in pregnant women with a history of preeclampsia." *Virchows Arch* (2022). DOI: 10.1007/s00428-022-03388-3
46. Wagner, C.L., Hollis, B.W., Kotsa, K., et al. "Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications." *Rev Endocr Metab Disord* 18.3 (2017): 307–22. DOI: 10.1007/s11154-017-9414-3
47. Whittington, C.M., Danastas, K., Grau, G.E., et al. "Expression of VEGF 111 and other VEGF-A variants in the rat uterus is correlated with stage of pregnancy." *J Comp Physiol B* 187.2 (2018): 353–60. DOI: 10.1007/s00360-016-1040-y
48. Yip, K.C., Luo, Z., Huang, X., et al. "The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs." *Arch Gynecol Obstet* 305.6 (2022): 1465–79. DOI: 10.1007/s00404-021-06349-4
49. Yuan, J., Yu, Y., Zhu, T., et al. "Oral magnesium supplementation for the prevention of preeclampsia: a meta-analysis or randomized controlled trials." *Biol Trace Elem Res* 200.8 (2022): 3572–81. DOI: 10.1007/s12011-021-02976-9
50. Zarean, E., Tarjan, A. "Effect of Magnesium supplement on pregnancy outcomes: A Randomized Control Trial." *Adv Biomed Res* 6 (2017): 109. DOI: 10.4103/2277-9175.213879 □

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНОЮ ЕНДОТЕЛІОПАТІЄЮ

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
С.М. Косьяненко, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
Р.С. Остренюк, старший викладач кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
О.Л. Ловкіна, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність використання засобу Метіда для профілактики перинатальної патології у вагітних із гестаційною ендотеліопатією та ризиком розвитку преєклampsії.

Матеріали та методи. У проспективному клінічному порівняльному дослідженні взяли участь 68 вагітних із верифікованою гестаційною ендотеліопатією та ризиком розвитку преєклampsії > 1:150. Пацієнтки були розподілені на підгрупи: I підгрупа включила 30 жінок, які з 11–13 тижня вагітності отримували ацетилсалicyлюву кислоту 100 мг/добу і вітамін D 2000 МО/добу; II підгрупа включила 38 вагітних, які з 11–13 тижня гестації отримували ацетилсалicyлюву кислоту 100 мг/добу, вітамін D 2000 МО/добу та по 1 сає Метіда (містить 300 мг елементарного магнею, 30 мг вітаміну В₁₂). 28 практично здорових вагітних контрольної групи отримували вітамін D 1000 МО/добу. Оцінювання клінічної ефективності терапії проводили за порівнянням кількості випадків перинатальної патології; випадками внутрішньоутробного страждання плода; динамікою показників лабораторно-інструментальних методів дослідження (маркерів ризику розвитку перинатальної патології) та результатом вагітності.

Результати. Використання препарату Метіда як додаткової профілактичної терапії дало змогу достовірно зменшити кількість випадків плацентарної дисфункції (p = 0,01) та внутрішньоутробного страждання плода (p = 0,02) порівняно зі стандартною профілактичною терапією. При додатковій саєплектації магнею також спостерігали зменшення кількості випадків преєклampsії та передчасних пологів у 6 разів порівняно з вагітними, які отримували лише ацетилсалicyлюву кислоту та вітамін D. У результаті застосування магнею у жінок із гестаційною ендотеліопатією було зафіксовано достовірне зниження сироваткових показників маркерів ендотеліальної дисфункції: судинного ендотеліального фактора росту (p < 0,00001), ендогліну (p < 0,00001) порівняно з пацієнтками, які не отримували додатково магнею, а також відбувалася нормалізація рівня 25(OH)D у сироватці крові порівняно з групою контролю (p = 0,33).

Висновки. Додаткова саєплектація Mg під час вагітності може знизити ймовірність виникнення випадків перинатальної патології в пацієнток високого ризику та сприяти нормалізації маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові у жінок із високим ризиком розвитку преєклampsії.

Ключові слова: вагітність, гестаційна ендотеліопатія, ендотеліальна дисфункція, перинатальна патологія, судинний ендотеліальний фактор росту, плацентарний фактор росту, ендоглін, преєклampsія, ацетилсалicyлюва кислота, вітамін D, Метіда.

OPTIMIZATION OF THE PREVENTION OF PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH GESTATIONAL ENDOTHELIOPATHY

D.H. Konkov, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
S.M. Kosianenko, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
R.S. Ostreniuk, senior teacher, Department of Biochemistry and General Chemistry, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
O.L. Lovkina, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Objectives: to evaluate the clinical effectiveness of the Metida for the prevention of perinatal pathology in pregnant women with gestational endotheliopathy and with the risk of preeclampsia.

Materials and methods. 68 pregnant women with verified gestational endotheliopathy and with risk of preeclampsia > 1:150 participated in a prospective clinical comparative study. The patients were divided into subgroups: the first subgroup included 30 women who from 11–13 weeks of pregnancy received acetylsalicylic acid 100 mg/day and vitamin D 2000 IU/day; the II subgroup included 38 pregnant women who from 11–13 weeks of gestation received acetylsalicylic acid 100 mg/day, vitamin D 2000 IU/day and Metida (300 mg of elemental magnesium, 30 mg of vitamin B₁₂). 28 practically healthy pregnant women of the control group received vitamin D 1000 IU/day. The clinical effectiveness of therapy was evaluated by comparing the number of cases of perinatal pathology; cases of intrauterine suffering of the fetus; the dynamics of indicators of laboratory-instrumental research methods (markers of the risk of perinatal pathology) and the pregnancy outcomes.

Results. Metida as an additional preventive therapy made it possible to significantly reduce the number of cases of placental dysfunction (p = 0.01) and intrauterine suffering of the fetus (p = 0.02) compared to standard preventive therapy. There was also a 6-fold reduction in the incidence of preeclampsia and premature birth due to magnesium supplementation, compared to pregnant women who received only acetylsalicylic acid and vitamin D. There was a significant decrease in serum indicators of markers of endothelial dysfunction in women with gestational endotheliopathy as a result of taking magnesium: vascular endothelial growth factor (p < 0.00001), endoglin (p < 0.00001) compared to patients who did not receive magnesium, and there was also normalization of the level of 25(OH)D level in blood serum compared to the control group (p = 0.33).

Conclusions. Additional Mg supplementation during pregnancy may reduce the likelihood of perinatal pathology in high-risk patients and help normalize serum markers of endothelial dysfunction in women with high risk of preeclampsia.

Keywords: pregnancy, gestational endotheliopathy, endothelial dysfunction, perinatal pathology, vascular-endothelial growth factor, placental growth factor, endoglin, preeclampsia, acetylsalicylic acid, vitamin D, Metida.