

# Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, М.П. Двудіт, А.О. Огородник  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

*Не треба примножувати сутності без потреби  
Вільгельм із Оккама*

У статті описані механізми розвитку плацентарних синдромів з точки зору формування плацентарної дисфункції. Визначено основні фактори росту як діагностичні маркери ризику розвитку плацентарних синдромів, зокрема прееклампсії. До основних біомаркерів розвитку прееклампсії віднесені VEGF, sFLT, PlGF, котрі слід визначати в І триместрі вагітності, та їх співвідношення. Визначено роль профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції в прекоцепційний період, а також на ранніх термінах гестації. Проведено дослідження впливу препарату Тивортін на перебіг вагітності і розвиток плацентарних синдромів серед 23 вагітних із серцевою недостатністю на тлі вроджених вад серця. Встановлено, що призначення препарату Тивортін прекоцепційно та в ранніх термінах гестації дозволяє уникнути розвитку плацентарних синдромів в пізні терміни вагітності.

**Ключові слова:** плацентарні синдроми, плацентарна дисфункція, прееклампсія, серцева недостатність, лікування, Тивортін.

На даному етапі розвиток сучасної медичної науки та практики передбачає комплексний (мультидисциплінарний) підхід до збереження здоров'я жінки в різні вікові періоди. Тому, в клініці акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ НАМН України» чітко усвідомлюється зміна парадигми: від акценту на *прекоцепційний* підхід до зниження перинатальних та репродуктивних втрат до запровадження принципів *інтеркоцепційного* підходу, тобто створення умов для збереження соматичного, репродуктивного здоров'я та якості життя протягом усього репродуктивного періоду жінки, а також профілактики виникнення тяжкої соматичної патології у період перименопаузи.

У реалізації зміни даної парадигми на особливу увагу заслуговує розроблення рекомендацій щодо захисту серцево-судинної системи жінок, попередження виникнення ранньої ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, інсультів, інфарктів з урахуванням можливо впливу гестаційних ускладнень, зокрема гіпертензивних гестаційних ускладнень та передчасних пологів. Доведено, що в групі жінок, вагітність у яких ускладнилась прееклампсією, ризик раннього виникнення зазначеної вище патології зростала в 2,8–4,8 рази [1–3].

Також, слід зважати на той факт, що наявність передіснуючої серцево-судинної патології, ревматичних, автоімунних захворювань, патології нирок асоціюється з підвищенням ризику виникнення гіпертензивних ускладнень вагітності, в низці випадків таке поєднання може значно погіршити прогноз для успішного завершення вагітності, збереження здоров'я та, навіть, життя матері [9, 11, 12].

Однією з найбільш поширених гіпотез є виникнення в результаті прееклампсії поверхневої інвазії позаворсинчастого

трофобласта з подальшим неповним ремоделюванням судинних структур матері, що призводить до матково-плацентарної недостатності та внутрішньоутробної затримки росту плода. Останнім часом велика увага прикута до ранніх стадій розвитку плодового яйця – будовою цитотрофобласта (ЦТБ), його диференціювання, транскрипції та експресії білкових субстанцій, які мають ангіогенні та антиангіогенні властивості. Ці специфічні антигени відіграють істотну роль у інвазії в матку його елементів і формуванні імунної взаємодії між тканинами материнського організму і антигенами плодового яйця [3, 4, 7].

Диференціювання трофобласта є інтегральним компонентом імплантації та інвазії ЦТБ (його внутрішнього шару) в матку. Через 2–3 дня після запліднення плодове яйце потрапляє в порожнину матки, а через тиждень починається його взаємодія з материнськими клітинами. При нормальному перебігу вагітності специфічні антигени, що продукуються ЦТБ, сприяють проникненню його у відповідні сегменти міометрія і забезпечують екстенсивне модулювання спіральних артерій, а їхня реканалізація встановлюється до 9–12-го тижня вагітності, коли збільшується оксигенація плаценти і починається її зростання і диференціювання [13, 14].

Установлено, що нормальний процес розвитку плаценти включає важливі морфологічні і функціональні перетворення, що відбуваються в системі мати–плацента–плід. Процес починається з переміщення великого числа клітин плода – трофобластів – проти току крові в дрібних спіральних артеріях матки, а також у міометрії та плаценті. Ці клітини стимулюють синтез таких біохімічних молекул, як цитокини, фактори росту та молекули адгезії. Ці біохімічні сигнали спричиняють розширення спіральних артеріол, перетворюючи їх на кровноносні судини більшого діаметра, здатні забезпечити плід киснем і необхідними поживними речовинами. Цей процес починається в кінці І триместру вагітності і завершується до 18–20 тиж вагітності [5–8].

У разі розвитку прееклампсії на ранніх термінах вагітності початковий потік трофобластів аномально малий, в результаті чого відбувається повна перебудова спіральних артерій матері, що призводить до недостатнього кровопостачання плода. Основи фетоплацентарної недостатності і гестозу закладаються ще у I–II триместрі вагітності. В якості пускового механізму даних ускладнень можна розглядати порушення взаємодії інвазивного ЦТБ з міометрієм, що приводить до неповноцінної фізіологічної трансформації стінок спіральних артерій, розладу кровопостачання плаценти, що проявляється у вигляді чергування ділянок її ішемії та реперфузії, а також до генералізації і надмірної вираженості оксидативного стресу, спричиненого запальною відповіддю. Порушення судинної інвазії ЦТБ на ранніх стадіях материнсько-плодової взаємодії пов'язані з порушеннями ангіогенезу, зниженням локального кровотоку, патологією гемостазу і посиленням оксидативного стресу плаценти [5, 6, 8].

Розвиток клінічних проявів прееклампсії пов'язано з виникненням системної запальної реакції, яка, хоча і меншою мірою, але має місце при нормальному перебігу вагітності.

Плацентарні фактори, що лежать в основі розвитку в подальшому клінічних проявів преєклампсії, зумовлені генералізованим системним запаленням, основним компонентом якого є ендотеліальна дисфункція. При оксидативному стресі виникають процеси, що дозволяють об'єднати уявлення про роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі трьох основних ускладнень гестації, пов'язаних з порушеннями в плаценті, – преєклампсії, передчасних пологів і затримки внутрішньоутробного розвитку плода [7, 10].

На ранніх термінах вагітності фізіологічна гіпоксія захищає плід від пошкоджувальних і тератогенних впливів  $O_2$  і вільних радикалів. При невиношуванні відповідні порушення виникають на початку вагітності, тоді як при потенційному розвитку преєклампсії інвазія ЦТБ і плацентарна забезпечують ранні стадії розвитку плодового яйця, але недостатні для повної судинної адаптації, необхідної для забезпечення потреб зростаючого плода. Усе викладене вище дає підставу вважати, що плацентарний оксидативний стрес є одним з ключових елементів у розвитку ендотеліальної дисфункції при преєклампсії. До цього призводять активація апоптозу, надходження в материнський кровотік протизапальних цитокинів, апоптотичних часток (некротичних елементів, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну- $1\beta$  та ін.) [5, 7, 10].

При ускладненій преєклампсії, з одного боку, спостерігається збільшення продукції судинного ендотеліального фактора росту, що сприяє надмірному синтезу ендотеліну-1 (чинить найбільш сильну вазоконстрикторну дію), а з іншого – зниження генерації потужного вазодилатора оксиду азоту. Існує припущення, що в основі виявлених патологічних змін лежить порушення рецепції ендотеліну-1, результатом чого є генералізована вазоконстрикція.

Процеси, спричинені неповною перебудовою материнських спіральних артерій призводять до розвитку преєклампсії, як правило, діляться на дві фази: плацентарна відповідь і материнська відповідь. Для компенсації недостатнього кровопостачання клітини плаценти розмножуються в місцях обміну киснем або живильними речовинами, однак це збільшення числа клітин не забезпечується необхідною кількістю поживних речовин, в результаті чого плацента стає гіпотрофічною. Це стимулює плаценту до вивільнення вазосупресорів і інших розчинних факторів в материнський кровообіг з метою активізації материнського організму для створення більш інтенсивного кровопостачання плода, однак ці фактори призводять до системної ендотеліальної дисфункції материнського організму та розвитку гіпертензії (тобто, дисфункції клітин, що вистилають кровоносні судини і порожнини органів) [11].

Порушення стану плода як результат ендотеліальної дисфункції у матері призводить до патології обміну жирів, генетичного імпринтингу, порушення росту, коагуляції, появи дистресу [1, 5–7].

Доведено певну роль дисфункції ендотелію як одного з патогенетичних факторів розладів мікроциркуляції при преєклампсії. Так, виявлено розвиток у вагітних фазних порушень коагуляційного потенціалу крові, прогресивні розлади реологічних властивостей крові, що формуються на тлі виражених патоморфологічних змін судин мікроциркуляторного русла плаценти і низки внутрішніх органів (при летальному результаті в разі еклампсії), а також порушення регуляції базального судинного тону на фоні зниження продукції і екскреції оксиду азоту, що, безумовно, є одним з найважливіших факторів гіпертензивного синдрому при преєклампсії. Організм матері зазнає зміни гемодинаміки, щоб забезпечити більше кровопостачання до плода. Зміни у швидкості кровообігу, внутрішньочерепного тиску та об'єму плазми спричиняють гіпердинамічну циркуляцію крові та активацію ендотелію кровоносних судин, в результаті чого розвиваються гіпертонія і протеїнурія – основні характеристики преєклампсії. Клінічні симптоми преєклампсії

також виникають безпосередньо в результаті дисфункції ендотелію. Гіпертензія є результатом порушення регуляції тону судин, а протеїнурія – результатом порушення регуляції проникності кровоносних судин нирок. Порушення згортання крові зумовлено гіперпродукцією згортальних факторів крові ендотелієм [1, 6, 7].

Незважаючи на результати нещодавніх досліджень, які надали змогу значно розширити уявлення про патогенез преєклампсії, за останні двадцять років не було запропоновано жодної концепції менеджменту даної патології крім спроб контролю над гіпертензією. Так, у сироватці крові жінок з преєклампсією рівень молекули-1 судинної клітинної адгезії (VCAM), молекули-1 внутрішньоклітинної адгезії (ICAM), Е-селектину, ендотеліну-1, клітинного фібронектину значно вищі, ніж у здорових жінок. Так, деякі з цих розчинних маркерів спостерігаються на доклінічному етапі виникнення патології. Концентрація інших маркерів (асиметричний диметиларгінін, інгібітор активатора плазміногена тип 1 (PAI-1), тканинний активатор плазміногена (t-PA)) також зростає до виникнення клінічних симптомів, при цьому рівень t-PA корелює з тяжкістю протеїнурії [5, 12].

З метою пошуку високочутливих і специфічних маркерів преєклампсії був досліджений широкий спектр біологічних сполук у сироватці крові, так або інакше пов'язаних з ураженням ендотелію, окиснювальним стресом, змінами ліпідного та вуглеводного обміну, запаленням та аномальними імунними реакціями. У результаті цих досліджень встановлено, що високочутливими специфічними і прогностичними показниками преєклампсії є маркери ангиогенезу плацентарний фактор росту (VEGF) та розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (SFlt-1), що є варіантом рецептору фактора росту ендотелію судин [2, 5, 6]. Згідно з опублікованими даними, зменшення концентрації VEGF і збільшення концентрації SFlt-1 реєструються за декілька тижнів до появи клінічних симптомів преєклампсії і можуть служити скринінговими тестами вже в кінці I триместру вагітності.

Таким чином, виявлення змін у співвідношення рівня VEGF і sFlt-1 протягом вагітності може зіграти важливу допоміжну роль для підтвердження діагнозу та прогнозування розвитку преєклампсії (чутливість тестів – 89%, специфічність – 97%).

Існують дані про підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (навіть зі смертельними наслідками) у більш віддаленому майбутньому у жінок, які перенесли преєклампсію, особливо при перших пологах. Віддаленими наслідками ендотеліальної дисфункції, що розвинулась в перинатальний період, є також, цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця та атеросклерозу [8].

Слід зазначити, що обсяг профілактичних заходів розвитку плацентарних синдромів, зокрема, преєклампсії, залежить від ступеня ризику розвитку останньої. В обстеженні необхідно передбачити вивчення показників системи гемостазу, оскільки доведений високий прямий кореляційний зв'язок між їхніми значеннями і маркерами ендотеліальної дисфункції. Отже, згідно з результатами нашого огляду, профілактику преєклампсії слід проводити пацієнткам з наявністю:

- **преєклампсії важкого ступеня в анамнезі;**
- **соматичної патології з ендотеліальною дисфункцією;**
- **спадковості в генезі преєклампсії;**
- **патологічних змін при клініко-лабораторному дослідженні.**

Додаткові фактори ризику можуть бути виявлені при дослідженні генів схильності до преєклампсії, а саме до імунної дезадаптації, порушення цитокинового профілю, спадкової тромбофілії, ендотеліальної дисфункції.

Профілактика преєклампсії повинна починатися в першу чергу з корекції наявних у пацієнтки шкідливих звичок і сома-

Визначення показників SFLT та VEGF як прогностичних фактора розвитку прееклампсії

Група вагітних	Показник				p
	Абс. число	SFLT, пг/мл	VEGF, пг/мл	SFLT/VEGF	
Перша	10	1390±9,6	34,4±3,2	40,9	<0,001
Друга	13	1754±11,4	18,8±1,9	97,9	<0,001

тичних захворювань. Виходячи із сучасних знань про патогенез плацентарних синдромів, зокрема прееклампсії, повний комплекс профілактичних заходів щодо попередження ендотеліальної дисфункції включає:

- профілактику/корекцію мікронутрієнтного дефіциту;
- профілактику/корекцію гіпергомоцистемії;
- корекцію протромбоцитарно-тромбоксанового співвідношення;
- гормональну підтримку процесу плацентації;
- формування нормального антиоксидантного резерву організму;
- імуномодулювальну терапію;
- антиагрегантну терапію;
- антикоагулянтну терапію.

Профілактика повинна починатися з прекоцепційної підготовки і тривати у вигляді курсів наведених медикаментозних впливів на всі ланки патогенезу прееклампсії протягом усієї вагітності. Доведено використання статинів, інгібіторів протизапальних цитокінів, нефракціонованих гепаринів тощо. Однак, щоб уникнути поліпрагмазії слід застосовувати препарати, здатні здійснювати ендотеліопротекторну дію відразу за декількома напрямками. До таких лікарських засобів, потенційно відносять препарат Тівортін, Юрія-Фарм, Україна.

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, уперше виділена в 1886 р. E. Schulze і E. Steiger, а її структура встановлена E. Schulze і E. Winterstein в 1897 р. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 г. Фізіологічна потреба тканин і органів більшості ссавців в аргініні задовольняється його ендогенним синтезом та надходженням з їжею, однак для молодих особин і дорослих в умові стресу або хвороби ця амінокислота стає есенціальною. Аргінін є попередником синтезу білків і багатьох біологічно активних молекул, таких, як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для синтезу оксиду азоту.

L-Аргінін всмоктується в тонкій кишці й транспортується в печінку, де основна його кількість метаболізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції NO. Основним постачальником ендогенного аргініну є обмін білка в організмі, однак ендогенний синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу здорових дорослих.

Оскільки патологічні зміни функції ендотелію є незалежним предиктором несприятливого прогнозу у більшості пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, ендотелій є близькою до ідеалу мішенню для превентивних втручань.

**Мета дослідження:** визначення ролі профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції, яку проводили прекоцепційно та в ранні терміни гестації для попередження виникнення плацентарних синдромів, зокрема прееклампсії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Нами було досліджено 23 вагітні з вродженими вадами серця на тлі серцевої недостатності I–II ступеня, які було розподілено на дві групи. Вагітним першої групи з урахуванням ризику розвитку ендотеліальної дисфункції прекоцепційно та в ранні терміни гестації призначали Тівортін (внутрішньовенно та у формі розчину для пиття). Жінки другої групи отримували лікування Тівортіном лише в ранні терміни гестації. Визначення VEGF і sFlt-1 та розрахунок співвідношення sFlt-1/VEGF проводили в терміні 11–13 тиж вагітності за допомогою автоматичної системи Elecsys (Roche, Німеччина).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Нами було проведено визначення VEGF і sFlt-1 та розрахунок співвідношення sFlt-1/VEGF в терміні 11–13 тиж вагітності у 23 вагітних з вродженими вадами серця та серцевою недостатністю (CH) I–II ступеня вираженості (таблиця) з урахуванням використання Тівортіну прекоцепційно та в ранні терміни гестації.

За даними таблиці видно, що у вагітних першої групи, які входили до групи ризику розвитку ендотеліальної дисфункції, та яким прекоцепційно і в ранні терміни гестації проводили лікування Тівортіном, середній рівень співвідношення SFLT/VEGF становив 40,9. Вагітність перебігала без суттєвих ускладнень, прееклампсія не розвивалась в терміні 26–37 тиж вагітності. Затримки внутрішньоутробного розвитку плода не спостерігались. Розродження проводили у відповідні терміни. Стан жінки і новонародженого був задовільний.

У другій групі вагітних, у яких відзначено ризик розвитку ендотеліальної дисфункції, та які отримували лікування Тівортіном лише в ранні терміни гестації з середнім рівнем співвідношення SFLT/VEGF – 97,9, спостерігали розвиток прееклампсії середнього ступеня важкості. Усі жінки потребували підвищеної уваги та додаткової багатоконпонентної антигіпертензивної терапії. У 7 (53,8%) жінок виникли порушення стану плода у вигляді дистресу у стадії компенсації. Серед 9 (69,2%) вагітних цієї групи, вагітність закінчилась самостійними пологами в терміні 37–39 тиж, 3 (23%) жінки були розроджені шляхом кесарева розтину за показаннями з боку матері (протеїнурія  $\geq 4$  г/л, гіпертензія – 160–170 мм рт.ст.). У післяопераційний період жінки та діти почували себе задовільно.

Результати наших досліджень свідчать, що у жінок, які входили до групи ризику розвитку ендотеліальної дисфункції та отримували прекоцепційно та в ранні терміни гестації Тівортін, не розвивались плацентарні синдроми, зокрема, прееклампсія та затримка розвитку плода, на відміну від вагітних другої групи, які отримували корекцію ендотеліальної дисфункції лише під час вагітності. Також, нами встановлено високий кореляційний зв'язок між показником SFLT/VEGF та розвитком прееклампсії. Показник кореляції  $r=0,48$ .

*Наводимо декілька клінічних випадків*

1. Хвора О. Вагітність перебігала на тлі вроджених вад серця (ВВС) – двостулковий аортальний клапан, аортальний стеноз (помірний), серцева недостатність (CH) I стадії, (ФК) III. Обстежена в 11 тиж вагітності. Концентрація SFLT склала 1350 пг/мл, VEGF – 32,4 пг/мл. Показник співвідношення концентрації SFLT/VEGF дорівнював 42,1. Жінка до вагітності отримувала Тівортін прекоцепційно та в ранні терміни гестації в зв'язку з тим, що входила до групи ризику розвитку ендотеліальної дисфункції. Вагітність у жінки перебігала на тлі відсутності набряків, протеїнурії та мали місце поодинокі випадки підвищення артеріального тиску, що не розцінювалось нами як прееклампсія. Вище наведені проблеми своєчасно коригували відповідними лікарськими засобами. Пологи термінові, самостійні. Стан матері та новонародженого задовільний.

2. Хвора Д. Вагітність перебігала на тлі ВВС – коарктация аорти, CH I, ФК III. Обстежена в 12 тиж вагітності. Концентрація SFLT склала 1810 пг/мл, VEGF – 19,1 пг/мл. Отримувала Тівортін в ранні терміни гестації. В анамнезі – попередня вагітність була ускладнена прееклампсією середнього ступеня важкості. Показник співвідношення концентрації SFLT/VEGF

дорівнював 95,2. Вагітність у жінки перебігала на тлі преєклампсії середнього ступеня важкості (гіпертензія, протеїнурія 2,5 г/л, набряки нижніх кінцівок) з 26 тиж та закінчилась самостійними передчасними пологамі в 36 тиж. Стан матері та жінки був задовільний.

Одним з пояснень отриманих результатів може бути гіпотеза щодо позитивного впливу терапії на експресію рецептору судинного ендотеліального ростового фактора (VEGFR) на гемопоетичних стем-клітинах (HSCs) та ендотеліальних клітинах, доменного рецептору вкладки кінази (KDR), з якими пов'язана концентрація sFLT, що дає можливість оптимізувати неоваскуляризацію та знизити ризик виникнення гіпертензивних ускладнень вагітності. Можливо пропустити, а також на ранніх стадіях терапія основного захворювання та терапія супроводу сприяє адекватному створенню ендотеліальних прогеніторів (EPC), що в свою чергу оптимізує ендотеліальну функцію у жінок з тяжкою екстрагенітальною патологією.

**Плацентарные синдромы в клинике экстрагенитальной патологии с точки зрения эндотелиальной дисфункции: современные представления и пути коррекции**  
**Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, М.П. Двулит, А.А. Огородник**

В статье описаны механизмы развития плацентарных синдромов с точки зрения формирования плацентарной дисфункции. Определены основные факторы роста как диагностические маркеры риска развития плацентарных синдромов, в частности преэклампсии. К основным биомаркерам развития преэклампсии отнесены VEGF, sFLT, PlGF, которые следует определять в I триместре беременности, и их соотношение. Определена роль профилактики развития эндотелиальной дисфункции в прекоцепционный период, а также на ранних сроках гестации. Проведено исследование влияния препарата Тивортин на течение беременности и развитие плацентарных синдромов среди 23 беременных с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца. Установлено, что назначение препарата Тивортин прекоцепционно и в ранние сроки гестации позволяет избежать развития плацентарных синдромов в поздние сроки беременности.

**Ключевые слова:** плацентарные синдромы, преэклампсия, плацентарная дисфункция, сердечная недостаточность, лечение, Тивортин.

#### Сведения об авторах

**Давыдова Юлия Владимировна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-16-70

**Лиманская Алиса Юрьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Двулит Марьяна Петровна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Огородник Артем Александрович** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Agatista P.K., Ness R.B., Roberts J.M., et al. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1389–H1393.
- Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2007;335:974–977.
- Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Preeclampsia and future maternal health // *J Hypertens*. 2010; 28: 1349–1355.
- Carr D.B., Newton K.M., Utzschneider K.M., et al. Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes // *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:435–447.
- Cordeiro A., et al. Relevance of genomic imprinting in intrauterine human growth expression of CDKN1C, H19, IGF2, KCNQ1 and PHLDA2 imprinted genes // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 07/09/2014.
- Lampinen K.H., Ronnback M., Kaaja R.J., et al. Impaired vascular dilatation in women with a history of pre-eclampsia // *J Hypertens*. 2006;24:751–756.
- Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N Engl J Med*. 2004;350:672–683.
- Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, et al. Pre-eclampsia and the later development of

**ВИСНОВКИ**  
Раннє виявлення жінок з підвищеним ризиком розвитку плацентарних синдромів (преєклампсії, затримки розвитку плода тощо) – одне з головних завдань сучасного акушерства.

1. Ендотеліальна дисфункція призводить до виникнення плацентарних синдромів (преєклампсія, затримка розвитку плода), що підвищує сумарний динамічний перинатальний ризик у жінок з тяжкою екстрагенітальною патологією.

2. Біомаркерами розвитку преєклампсії слід вважати VEGF, sFLT, PlGF в I триместрі вагітності та їх співвідношення.

3. Профілактику ендотеліальної дисфункції слід починати в прекоцепційний період та на ранніх термінах гестації у вагітних груп ризику поряд з належним медикаментозним супроводом основного захворювання.

4. Потенційно успішним можна вважати використання Тивортину в прекоцепційний період і в ранні терміни гестації.

**Placental syndromes at high risk pregnancy considerably of endothelial dysfunction: modern concepts and methods of correction**  
**I.U. Davydova, A. Limanskaya, M. Dvulit, A. Ogorodnyk**

The article covers the mechanisms of placental syndromes forming in terms of the formation of placental dysfunction. Defined the main growth factors as diagnostic markers of the risk of placental syndromes, particularly pre-eclampsia. The main biomarkers for preeclampsia attributed VEGF, sFLT, PlGF should be determined in 1 trimester of pregnancy. Defined the role of prevention endothelial dysfunction in preconception period and during the early period of gestation. The effect of Tivortin on pregnancy and development placental syndromes among 23 pregnant women with congenital heart diseases and heart failure. It was found that use of the Tivortin in preconception and early gestation periods to avoid the development of placental syndromes in the later stages of pregnancy.

**Key words:** placental syndrome, preeclampsia, placental dysfunction, heart failure, treatment Tivortin.

- type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort // *Diabetologia*. 2007; 50:523–530.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–e215.
- Maynard S.E., Moore Simas T.A., Solito M.J., et al. Circulating angiogenic factors in single vs multiple-gestation pregnancies // *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:200.e1–200.e7.
- McDonald S.D., Malinowski A., Zhou Q., et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses // *Am Heart J*. 2008;156:918–930.
- Ramsay J.E., Stewart F., Greer I.A., et al. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease // *BJOG*. 2003;110:1029–1031.
- Sheppard S.J., Khalil R.A. Risk factors and mediators of the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:33–52.
- Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia [published correction appears in *Nat Med*. 2006;12:862] // *Nat Med*. 2006;12:642–649.