

УДК 618.3-008-037-084:618.34-007.281-003.2(043.3/5)

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10\(44\)-1293-1316](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10(44)-1293-1316)

Дука Юлія Михайлівна доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровський державний медичний університет, доктор медичних наук, доцент, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49000, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Ющенко Максим Ігорович асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровський державний медичний університет, PhD, вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49000, <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ І ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ

Анотація. Стаття присвячена порівняльному аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок із загрозою переривання вагітності в І триместрі залежно від факту утворення в них ретрохоріальної гематоми (РХГ). Аналізувався перебіг вагітності та пологів у 164 жінок із загрозою невиношування з ранніх термінів вагітності, які склали 3 групи та дві пари порівняння: перша пара – дві проспективні групи (І група – 60 жінок з підтвердженою РХГ у І триместрі та ІІ група – 77 жінок із загрозою невиношування без РХГ); друга – І група порівнювалася із групою ІІІ, яку склали 27 вагітних жінок із РХГ в І триместрі та преєкламписією (ПЕ), яка ускладнила перебіг вагітності. Метою створення пар порівняння була необхідність доведення значущості впливу формування РХГ в І триместрі на формування ризиків розвитку ПЕ, а також, з метою оцінки перинатальних наслідків у цих жінок залежно від лікувального алгоритму, який був застосований під час ведення вагітності.

Під час порівняльного аналізу відмінності між І та ІІ групами встановлені клініко-анамнестичні фактори, які можуть слугувати предикторами розвитку ПЕ у жінок із РХГ. Середній рівень пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях (МА) становив $1,75 \pm 0,09$ (95% ДІ: 1,57 - 1,93) та $1,63 \pm 0,06$ (95% ДІ: 1,51 - 1,76) ум. од. в І та ІІ групах відповідно ($p_{I-II}=0,28$ за t-критерієм). Показники ПІ в МА >95 перцентилів достовірно частіше відзначалися у пацієнток з РХГ: 17 (28,3%) випадків в І групі проти 10 (13,0%) в ІІ групі ($p_{I-II}=0,025$ за χ^2 ; $g_v=0,191$). З них ПІ в межах 95-99 перцентилів спостерігалися у 9 (15,0%) та у 7 (9,1%) пацієнток відповідно ($p_{I-II}=0,29$ за χ^2), ПІ в обох МА >99 перцентилів: 8 (13,3%) вагітних проти 3 (3,9%) ($p_{I-II}=0,044$ за χ^2 ; $g_v=0,172$). Частота виявлення дикротичних виїмок була вище: в обох МА у 21 (35,0%) та

у 13 (16,9%) вагітних ($p_{I-II}=0,015$ за χ^2 ; $rv=0,208$); в одній МА (частіше правій) – у 12 (20,0%) жінок та 40 (51,9%) відповідно по групах ($p_{I-II}<0,001$ за χ^2 ; $rv=0,327$).

Встановлена пряма достовірна кореляція слабкої сили в парах: наявність РХГ та ПІ в МА >95 перцентиля ($rv=0,19$, $p=0,025$), РХГ і вищий рівень ХГЛ у І та ІІ триместрі гестації ($rs=0,204$, $p=0,017$ і $rs=0,17$, $p=0,049$). Знижений рівень РАРР-А вірогідно корелював з випадками ПЕ в анамнезі ($rs=-0,17$, $p=0,049$), високим рівнем ПІ в МА ($rs=-0,331$, $p<0,001$), в тому числі при рівнях ПІ >95 перцентиля ($rs=-0,229$, $p=0,008$), зі зниженим рівнем $E_{звільного}$ ($rs=+0,193$, $p=0,027$). Достовірні зворотні кореляції встановлено між рівнем PlGF та показниками ПЕ в анамнезі ($rs=-0,228$, $p=0,008$), рівнем ПІ в МА ($rs=-0,23$, $p=0,007$) та вмістом ХГЛ ($rs=-0,215$, $p=0,013$). Рівень альфа-фетопротейну (АФП) прямо корелював з підвищеними рівнями ПІ в МА ($rs=0,173$, $p=0,047$) та ХГЛ ($rs=0,259$, $p=0,003$).

Порівняльний аналіз клініко-біохімічних показників в другій парі порівняння мав визначені особливості. При проведенні УЗД у жінок ІІІ групи була виявлена РХГ, об'єм якої в 8 (29,6%) випадках перебільшував 30% хоріону, що достовірно не відрізнялося від показника жінок І клінічної групи – 19 (31,7%) визначень ($p_{I-III}=0,85$ за χ^2); у 11 (40,7%) жінок об'єм РХГ коливався в межах 10-15% проти 41 (68,3%) випадків в І групі ($p_{I-III}=0,015$ за χ^2); у 8 (29,6%) жінок ІІІ групи мова йшла про РХГ об'ємом 15-30%, чого не відмічено в групі І ($p_{I-III}<0,001$ за FET). Порушення показника ПІ в МА спостерігалось у 12 (44,4%) пацієнток ІІІ групи проти 17 (28,3%) в І групі ($p_{I-III}=0,14$ за χ^2 між групами). Порівняльна характеристика середніх показників біохімічного скринінгу в І та ІІ триместрі вагітності не виявила вірогідних розбіжностей між групами ($p_{I-III}>0,05$).

Отримані результати довели високу ефективність профілактичного та лікувального використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), антифібринолітиками на певному етапі та мікронізованим прогестероном у пацієнток з РХГ та генетичною тромбофілією, що значно знижує частоту повторних репродуктивних втрат та гестаційних ускладнень. Незважаючи на негативний вплив РХГ в ранні терміни, проведена терапія дозволила отримати співставні результати з групою жінок із загрозою невиношування вагітності без РХГ: затримка росту плода діагностована у 6 (10,9%) та 5 (6,5%) жінок ($p_{I-II}=0,37$); дистрес плода під час вагітності виник – у 6 (10,9%) та 4 (5,2%) ($p_{I-II}=0,22$); термінові спонтанні пологи відбулися у 28 (51,8 %) та 41 (53,2 %) жінок ($p_{I-II}=0,87$); частота передчасних спонтанних пологів відповідала 3,7% та 3,9% ($p_{I-II}>0,05$).

Ключові слова: вагітність, ретрохоріальна гематома, невиношування вагітності, генетичні поліморфізми, тромбофілія, ангіогенез, прееклампсія, плацентарна дисфункція, плацентарний фактор росту, водорозчинна тирозинкіназа-1, співвідношення sFlt-1 / PlGF.

Duka Yuliia Mykhailivna associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPE of the Dnipro State Medical University, doctor of medical sciences, associate professor, St. V. Vernadskyi, 9, Dnipro, 49000, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Yushchenko Maksym Igorevich assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPE of the Dnipro State Medical University, PhD, St. V. Vernadskyi, 9, Dnipro, 49000, <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

PRINCIPLES OF PREVENTION AND FORECASTING OF THE DEVELOPMENT OF PRE-ECLAMPSIS IN WOMEN WITH RETROCHORIAL HEMATOMAS

Abstract. The article is devoted to a comparative analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with a threat of termination of pregnancy in the 1st trimester depending on the fact of the formation of retrochorial hematoma (RCH). The course of pregnancy and childbirth was analyzed in 164 women with a threat of miscarriage from the early stages of pregnancy, who made up 3 groups and two comparison pairs: the first pair – two prospective groups (Group I – 60 women with confirmed RCH in the 1st trimester and Group II – 77 women at risk of miscarriage without RCH); the second - group I was compared with group III, which consisted of 27 pregnant women with RCH in the first trimester and preeclampsia (PE), which complicated the course of pregnancy. The purpose of creating comparison pairs was the need to prove the significance of the impact of the formation of RCH in the 1st trimester on the formation of the risks of developing PE, as well as to assess the perinatal consequences in these women depending on the treatment algorithm that was used during pregnancy.

During the comparative analysis of the differences between the I and II groups, clinical and anamnestic factors were established, which can serve as predictors of the development of PE in women with RCH. The average level of the pulsatility index (PI) in the arteries uterine (AU) was 1.75 ± 0.09 (95% CI: 1.57 - 1.93) and 1.63 ± 0.06 (95% CI: 1.51 - 1.76) um. unit in the I and II groups, respectively ($p_{I-II}=0.28$ according to the t-criterion). Indicators of PI in AU >95 percentile were significantly more common in patients with RCH: 17 (28.3%) cases in group I versus 10 (13.0%) in group II ($p_{I-II}=0.025$ for χ^2 ; $rv=0.191$). Of them, PI within the 95-99th percentile was observed in 9 (15.0%) and 7 (9.1%) patients, respectively ($p_{I-II}=0.29$ for χ^2), PI in both AU > 99th percentile: 8 (13.3%) pregnant women against 3 (3.9%) ($p_{I-II}=0.044$ according to χ^2 ; $rv=0.172$). The frequency of detection of diastolic notches was higher: in both AU in 21 (35.0%) and in 13 (16.9%) pregnant women ($p_{I-II}=0.015$ according to χ^2 ; $rv=0.208$); in one MA (more often the right) - in 12 (20.0%) women and 40 (51.9%) respectively by group ($p_{I-II}<0.001$ for χ^2 ; $rv=0.327$).

A direct, reliable correlation of weak strength was established in pairs: the presence of hCG and PI in AU >95 percentile ($r_v=0.19$, $p=0.025$), hCG and a higher level of hCG in the I and II trimesters of pregnancy ($r_s=0.204$, $p=0.017$ and $r_s=0.17$, $p=0.049$). A reduced level of PAPP-A was likely correlated with cases of PE in the anamnesis ($r_s=-0.17$, $p=0.049$), a high level of PI in AU ($r_s=-0.331$, $p<0.001$), including with PI levels >95 percentile ($r_s=-0.229$, $p=0.008$), with a reduced level of free E_3 ($r_s=+0.193$, $p=0.027$). Significant inverse correlations were established between the level of PlGF and indicators of PE in history ($r_s=-0.228$, $p=0.008$), the level of PI in AU ($r_s=-0.23$, $p=0.007$) and the content of hCG ($r_s=-0.215$, $p=0.013$). The level of alpha-fetoprotein (AFP) was directly correlated with increased levels of PI in AU ($r_s=0.173$, $p=0.047$) and hCG ($r_s=0.259$, $p=0.003$).

The comparative analysis of clinical and biochemical indicators in the second pair of comparisons had specific features. During the ultrasound examination, the women of the III group were found to have RCH, the volume of which in 8 (29.6%) cases exceeded 30% of the chorion, which was not significantly different from the indicator of the women of the I clinical group - 19 (31.7%) determinations ($r_{I-III}=0.85$ for χ^2); in 11 (40.7%) women, the volume of RCH fluctuated within 10-15% against 41 (68.3%) cases in the 1st group ($p_{I-III}=0.015$ according to χ^2); in 8 (29.6%) women of group III, we were talking about PCH in the amount of 15-30%, which was not noted in group I ($p_{I-III}<0.001$ according to FET). Violation of the PI indicator in MA was observed in 12 (44.4%) patients of the III group against 17 (28.3%) in the I group ($p_{I-III}=0.14$ according to χ^2 between groups). The comparative characteristics of the average indicators of biochemical screening in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy revealed no significant differences between the groups ($p_{I-III}>0.05$).

The obtained results proved the high efficiency of prophylactic and therapeutic use of low-molecular-weight heparins (LMWH) in combination with acetylsalicylic acid (ASA), antifibrinolytics at a certain stage and micronized progesterone in patients with RCH and genetic thrombophilia, which significantly reduces the frequency of repeated reproductive losses and gestational complications. Despite the negative impact of RCH in the early stages, the therapy provided results comparable to the group of women at risk of miscarriage without RCH: fetal growth retardation was diagnosed in 6 (10.9%) and 5 (6.5%) women ($p_{I-II}=0.37$); fetal distress occurred during pregnancy in 6 (10.9%) and 4 (5.2%) cases ($p_{I-II}=0.22$); urgent spontaneous childbirth occurred in 28 (51.8%) and 41 (53.2%) women ($p_{I-II}=0.87$); the frequency of premature spontaneous birth corresponded to 3.7% and 3.9% ($p_{I-II}>0.05$).

Keywords: pregnancy, retrochorial hematoma, miscarriage, genetic polymorphisms, thrombophilia, angiogenesis, preeclampsia, placental dysfunction, placental growth factor, water-soluble tyrosine kinase-1, sFlt-1 / PlGF ratio.

Постановка проблеми. Зниження частоти втрати та ускладнень перебігу вагітності є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. У вітчизняних і зарубіжних публікаціях останніх років відображено пошук ранніх предикторів і методів профілактики виникнення гестаційних ускладнень та перинатальних втрат. На ранніх термінах вагітності заслуговує на увагу факт формування ретрохоріальної гематоми (РХГ). Частота втрати вагітності у жінок із РХГ сягає 40% та її утворення асоціюється зі звичним невиношуванням вагітності (НВ), вкороченням шийки матки та передчасними пологами, спадковими тромбофіліями, виникненням преєклампсії (ПЕ) та затримки росту плода (ЗРП) [1, 2, 3, 4]. Формування груп високого ризику за ускладненим перебігом вагітності оптимально проводити на передгравідарному етапі та ранніх термінах вагітності, що дає можливість проведення ранньої персоналізованої терапії [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

В науковому дослідженні Sumaira Naz та співавторів [11] встановлено, що жінки із загрозою переривання вагітності, які мають субхоріальну гематому (СХГ), мають вищий ризик ПЕ та ЗРП, а отже, ці вагітності потребують більш ретельного спостереження, але на відміну від нашого дослідження вони оцінювали вплив субхоріальної гематоми (СХГ) на розвиток ПЕ, а не РХГ.

У дослідженні О.В. Кравченко та співавторів [12] було оцінено вплив загрози переривання вагітності в першому триместрі на перинатальні наслідки. Було доведено, що вагітні із загрозою НВ в I триместрі гестації складають групу високого ризику щодо виникнення перинатальних ускладнень. Рівень ускладнень у II та III триместрі гестації значно вищий, якщо загроза переривання вагітності в ранні терміни супроводжувалася кровотечею. У вагітних з кровотечею в більш ранні терміни (до 8 тижнів) порівняно з пацієнтками, у яких кровотеча виникла у 9-13 тижнів, достовірно вищою була частота загрози викидня у II триместрі гестації, передчасних пологів, ПД, ПЕ та СЗРП. Загроза передчасних пологів виникала в 30% випадків, наслідком плацентарної дисфункції став розвиток ПЕ в 11%, дистрес плода в 20%, ЗРП в 19%. Відповідно вищими в пологах були і показники передчасних пологів (13%), дистресу плода (25%), аномалій пологової діяльності (10%).

Адаптована шкала Alberta Perinatal Health Program зустрічається в дисертаційній роботі В.І. Ошовського, який використовував її для формування груп включення та виключення у власній дисертаційній роботі. Тобто, ранжування груп ризику виникнення перинатальних ускладнень, також, проводилося згідно із рубриками цієї шкали [13].

Також в дослідженні В. І. Ошовського особлива увага була приділена саме показнику співвідношення рівнів водорозчинної тирозинкінази-1 / плацентарного фактору росту (sFlt-1 / PlGF) для побудови комплексного

розширеного моніторингу плодів з групи високого перинатального ризику та прогнозуванні акушерської ангіоплацентарної катастрофи. В його дослідженні було показано, що пацієнтки, які мали значення співвідношення sFlt-1 / PlGF менше за 10, в жодному випадку не потребували ургентного розродження протягом 30 діб попри наявність клінічних ознак плацентарної дисфункції, що співпадало і з нашими результатами. У пацієнток з рівнем співвідношення понад 850, більшість вагітних мали прояви ЗРП та / або ПЕ на момент проведення дослідження [14]. За результатами Ошовського В. І. у всіх пацієнток (8 - 100%) з критичним рівнем співвідношення виникли клінічні прояви акушерської ангіоплацентарної катастрофи, яка потребувала негайного розродження. Середній час від проведення аналізу до пологів складав 10,25 днів. У 50% вагітних термінове розродження потребувалося протягом 48 годин після проведення аналізу. Сприятливі неонатальні результати були відмічені у 37,5% жінок.

Досить переконливі данні щодо використання визначення співвідношення концентрацій sFlt-1 / PlGF, як специфічного біомаркери ПЕ, були отримані у великому дослідженні PROGNOSIS з сумарним включенням більше 1000 жінок, яке також було проведено у 2014 році. Це дослідження довело, що співвідношення sFlt-1 / PlGF менше за 38 має високу негативну прогностичну значущість (99,3%) у відношенні ПЕ з чутливістю та специфічністю 80,0% та 78,3% відповідно. Позитивна прогностична значущість sFlt-1 / PlGF по відношенню до ПЕ складає 36,7% (чутливість – 66,2%, специфічність – 83,1%) [15].

Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження проведене Cecilia Villalaín [16] включало 237 одноплідних вагітностей у терміні від 20+0 до 37+0 тижнів, у яких вперше було виявлено співвідношення sFlt-1 / PlGF >655, що вважалося маркером критичного стану. Клініцисти знали про цей результат, але дотримувалися стандартних протоколів щодо показань до розродження. Основні результати порівнювали для жінок з ПЕ та без неї на момент включення. У жінок з ПЕ (n=185) в 77,3% випадків відбувалася ЗРП. У групі спостережень без ПЕ (n=52) в 82,7% випадків також мала місце ЗРП. Надзвичайно високі значення співвідношення sFlt-1 / PlGF (>655) незмінно асоціюються з ПД, зазвичай з раннім початком і швидким погіршенням. Середній час до пологів становив 4 дні (інтерквартильний розмах: 1-6 днів) і 7 днів (інтерквартильний розмах: 3-12 днів) відповідно (p<0,01). Загалом, перинатальна смертність становила 62,1% до 24 тижнів; тяжка захворюваність перевищувала 50% до 29 тижнів, але була відсутня з 34 тижнів. Серйозна захворюваність у матерів була високою на будь-якому терміні вагітності.

S. Verlohren та співавтори [17] підтвердили високу діагностичну цінність співвідношення sFlt-1 / PlGF в період від 20 до 34 тижнів вагітності як маркера ПЕ з чутливістю 95% і специфічністю 94%. В 2014 році провели дослідження типу випадок-контроль, що включило 1149 пацієнток, за результатами якого

визначено порогові величини співвідношення sFlt-1 / PlGF для високого ризику розвитку ПЕ – більше 85 на терміні 20-33⁺⁶ тижнів і більше 110 на терміні понад 34 тижнів гестації. Це лягло в основу створення референтного коридору для визначення порогів уваги та тривожності. Але, вони не досліджували це співвідношення у пацієнток з РХГ, які мають знижену продукцію ангіогенних факторів ще з I триместру вагітності, що показує наше дослідження.

Дослідження Rebecca Allen і співавторів [18] встановило, що вагітні жінки з рівнем альфа-фетопротейна (АФП) > 2,0 МоМ мали значно більші ризики розвитку ПЕ ($p < 0,001$), ЗРП ($p < 0,001$), антенатальної загибелі плоду ($p < 0,001$) порівняно з жінками з АФП < 2,0 МоМ. Збільшений рівень АФП у другому триместрі був асоційований із ранньою ПЕ, а також з іншими ускладненнями, в основі яких лежить плацентарна дисфункція.

У дослідженні Xi Wang [19] був виконан мета-аналіз до якого було включено 37 досліджень з 5048 пацієнтками з ПЕ та 6796 пацієнтки з контрольної групи. Встановлено, що поліморфізм F2-протромбіну G20210A асоціюється з підвищеним ризиком розвитку всіх форм ПЕ (ВШ=1,81, 95% ДІ 1,25-2,63) та тяжкої ПЕ (ВШ = 3). Тим часом, асоціації між фактором F5-Лейден і всіма видами ПЕ становило 1,60 (95% ДІ 1,28-2,00) і 2,45 (95% ДІ 1,63-3,69) для випадків тяжкої ПЕ.

Схожі результати були отримані в роботі Лоскутової Т.О. Автор в своїх працях показує, що ризик розвитку саме ранньої ПЕ збільшує: алель 1691 A FV Leiden (OR=5,96, 95 % CI 1,5-8,9), 20210 A протромбіну (OR=39,8, 95% CI 2,3-679), 677T MTHFR (OR=2,5, 95 % CI 1,18-5,3) [20].

В роботі Roberta Fernanda da Silva та співавторів [21], метою якої був аналіз розподілу генотипів і гаплотипів поліморфізмів гену eNOS3 (-786 T>C), (VNTR 4b>a) та (894 G>T) у сербській популяції вагітних жінок та встановлення можливого зв'язку між цими поліморфізмами і розвитком ПЕ, встановлено, що поліморфізм eNOS3 (-786 T>C) був достовірно пов'язаний з ПЕ ($p = 0,006$). Гомозиготи за поліморфізмом VNTR також мали підвищений ризик розвитку ПЕ (OR=7,68, 95% ДІ (0,89-65,98)), особливо помірної (OR=9,33, 95% ДІ (0,98-88,57)) та пізньої ПЕ (OR=8,52, 95% ДІ (0,90-80,58)). Поліморфізм 894 G/T не був пов'язаний з ПЕ. Тобто, поліморфізми гену eNOS3 (-786 T/C та VNTR 4b/a) корелювали із ризиком розвитку ПЕ у сербських пацієнток.

В дослідженні Keshavarzi F та співавторів [22] було виявлено, що відносна експресія мРНК гену VEGF була вірогідно вищою у жінок з ПЕ порівняно з контрольною групою. Відносна експресія мРНК гену VEGF була достовірно вищою у жінок з генотипом -634 CC порівняно з генотипами CG + GG у жінок з ПЕ та у всіх досліджуваних жінок, але не у жінок контрольної групи. Однак, не було виявлено зв'язку між поліморфізмами -1154 G>A та -2549 I>D гену VEGF. Проведене дослідження виявило вищу експресію мРНК

гена плацентарного VEGF у жінок з ПЕ. Експресія мРНК гена VEGF у плаценті жінок з генотипом -634 CC була підвищеною.

В роботі С.Ю. Вдовіченко та співавторів [23] було визначено, що при встановленні діагнозу РХГ за наявності живого генетично нормального ембріона призначення патогенетичної терапії, яка сьогодні ґрунтується на гестагено- й антифібринолітичній терапії, є запорукою успішності лікування даної перинатальної патології та значного зменшення кількості випадків втрат вагітності та підвищення якості перебігу гестаційного процесу [24].

Тобто, сьогодні не вирішеними питаннями щодо профілактики ПЕ залишаються: пошук генів-кандидатів для виявлення пацієток з групи високого ризику для проведення ранньої вторинної профілактики, а також, імплементація таких станів, як загрозовий викидень з формуванням РХГ в існуючі моделі розрахунку ризику і збагачення періоду ведення вагітності додатковими біохімічними маркерами, які можуть виявити високий ризик розвитку ПЕ на ранніх етапах вагітності для проведення своєчасної профілактики та / або медичних заходів для покращення перинатальних наслідків.

З огляду на вище зазначене, вважаємо актуальним створення алгоритму персоніфікованого підходу до обстеження та лікування гестаційних ускладнень з урахуванням генетичної детермінованості та комплексної оцінки всіх ланок патогенетичних змін, які відбуваються при формуванні РХГ.

Мета статті – вивчити вплив своєчасної корекції порушень матково-плацентарного кровотоку у жінок із РХГ в першому триместрі вагітності на основі клінічних, біохімічних та сонографічних змін та прогнозування розвитку прееклампсії на покращення перинатальних наслідків.

Виклад основного матеріалу. Згідно із поставленими в роботі завданнями, усі відібрані пацієнтки ($n=164$) були розділені на 3 групи: дві групи проспективного спостереження ($n=137$) та група ретроспективного аналізу (група порівняння) ($n=27$). Проспективну групу I (основна група з підтвердженою РХГ) становили 60 жінок, II групу (загроза невиношування без РХГ – група порівняння) – 77 пацієток [25].

Середній вік жінок проспективної групи спостереження коливався від 20 до 47 років та в середньому складав $31,8 \pm 0,4$ (95% ДІ: 30,9 - 32,6) років, в той час як вік пацієток ретроспективної групи коливався від 20 до 45 років та в середньому складав $32,3 \pm 1,35$ (95% ДІ: 29,5 - 35,0) років ($p=0,33$ за t -критерієм), що свідчило про статистичну однорідність обох пар порівняння.

Середній гестаційний вік у тематичних жінок на момент взяття на облік дорівнював $6,1 \pm 0,55$ (95% ДІ: 5,0-7,2) тижнів і $7,2 \pm 0,61$ (95% ДІ: 6,0-8,4) тижнів у I і II проспективних групах та $7,4 \pm 0,47$ (95% ДІ: 6,4- 8,3) тижнів – у ретроспективній, тобто усі групи, виділені для порівняння (I і II та I і III), були статистично порівнянними (за ANOVA $p_F=0,30$).

Групи спостереження в парах були однорідними як за паритетом вагітності – 3 [2; 3] вагітності, 2 [1; 4] та 1 [1; 3] вагітностей відповідно по

групах ($p_{I-II}=0,62$ та $p_{I-III}=0,012$ за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 0 [0; 1], 0 [0; 1] та 0 [0; 0] відповідно за групами ($p_{I-II}=0,21$ та $p_{I-III}=0,34$).

Обтяжений акушерський анамнез мали 50 (83,3%), 63 (81,8%) та 9 (33,3%) пацієнток відповідно по групах ($p_{I-II}=0,82$ за χ^2 ; $p_{I-III}<0,001$ за χ^2), що свідчило на користь факту більш ускладненого анамнезу у жінок I групи. Цей момент був важливим при порівняльному аналізі перебігу вагітності та пологів залежно від лікувального алгоритму, який був застосований при веденні пацієнток із РХГ.

Оцінюючи фактори ризику настання ПЕ з різних джерел та настанов, ми виявили відсутність оцінки впливу подій, які ускладнюють вагітність в першому триместрі [26, 27, 28, 29, 30, 31]. Фактори ризику розвитку ПЕ, які використовуються в клінічній практиці згідно із діючим уніфікованим клінічним протоколом [32], враховують наявність ПЕ в анамнезі, багатоплідну вагітність, хронічну гіпертензію, прегестаційний діабет 1 та 2 типу, захворювання нирок, аутоімунні захворювання, з якими асоціюється найбільший ризик розвитку ПЕ; а також помірні фактори ризику, як-от: паритет вагітності (перша), ІМТ >30 кг/м², сімейний анамнез ПЕ (який, нажалі в 70% випадків оцінити неможливо), расу жінки (негроїдна), низький дохід, вік 35 років і старше, вказівки на ДРТ, фактори особистого анамнезу (низька вага при народженні або малий до терміну гестації, попередній несприятливий результат вагітності, >20 -річний інтервал між вагітностями) та зовсім не звертають увагу на перебіг ранніх етапів вагітності, тобто ускладнення імплантації, інвазії та перебігу плацентації. Це залишає в прогнозуванні та у формуванні груп ризику розвитку ПЕ «темну» пляму, яка «зменшує» ризик її розвитку. При виконанні нашого дослідження критеріями виключення були як раз багатоплідна вагітність, хронічна гіпертензія, прегестаційний діабет 1 та 2 типу та захворювання нирок, які є найбільш значущими факторами ризику ПЕ. Саме через це у нашому дослідженні ми застосовували Адаптовану шкалу перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program (APHP), яка враховувала окрім вищезазначених ознак ще й ускладнення не тільки в попередні вагітності, але й в теперішню, тобто оцінювали вплив саме РХГ на розвиток ПЕ. Це дозволило підкреслити відмінності при оцінці ризиків.

При оцінці ризиків згідно уніфікованого протоколу високий ризик розвитку ПЕ мали лише 3 (5,0%), 2 (2,6%) та жодної жінки I, II та III клінічних груп відповідно проти 9 (15%), 9 (11,7%) та 13 (48,1%) за шкалою APHP; помірний ризик також різнився між критеріями – 11 (18,3%), 17 (22,1%) та 7 (25,9%) жінок проти 30 (50,0%), 32 (41,6%) та 14 (51,9%) пацієнток за шкалою APHP. Це свідчило про важливість оцінки не тільки анамнестичних даних та захворюваності, але й перебігу поточної вагітності [25, 33].

Дана шкала оцінки перинатального ризику найчастіше використовується у Канаді в комплексі з медично-інформаційною системою для ведення

пацієнток акушерсько-гінекологічного профілю на амбулаторному та стаціонарному етапі.

В нашому дослідженні оцінка якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за шкалою АРНР показала дуже добрі характеристики тесту – AUC 0,872 (0,810-0,920); $p < 0,001$, за яким високий ризик розвитку ПЕ прогнозується при сумі балів > 3 (чутливість – 100%, специфічність – 61,6%).

Середній рівень пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях (МА) становив $1,75 \pm 0,09$ (95% ДІ: 1,57 - 1,93) та $1,63 \pm 0,06$ (95% ДІ: 1,51 - 1,76) ум. од. в I та II групах відповідно ($p_{I-II} = 0,28$ за t-критерієм). Показники ПІ в МА > 95 перцентилів достовірно частіше відзначалися у пацієнток з РХГ: 17 (28,3%) випадків в I групі проти 10 (13,0%) в II групі ($p_{I-II} = 0,025$ за χ^2 ; $gv = 0,191$). З них ПІ в межах 95-99 перцентилів спостерігалися у 9 (15,0%) та у 7 (9,1%) пацієнток відповідно ($p_{I-II} = 0,29$ за χ^2), ПІ в обох МА > 99 перцентилів: 8 (13,3%) вагітних проти 3 (3,9%) ($p_{I-II} = 0,044$ за χ^2 ; $gv = 0,172$). Частота виявлення дикротичних виїмок була вище: в обох МА у 21 (35,0%) та у 13 (16,9%) вагітних ($p_{I-II} = 0,015$ за χ^2 ; $gv = 0,208$); в одній МА (частіше правій) – у 12 (20,0%) жінок та 40 (51,9%) відповідно по групах ($p_{I-II} < 0,001$ за χ^2 ; $gv = 0,327$) [25].

Медіанний рівень протеїну, що асоційований з вагітністю-A (PAPP-A) та PlGF не мав достовірних відмінностей між показниками ($p_{I-II} = 0,29$ та $p_{I-II} = 0,28$ за U відповідно).

Розрахунок ризику розвитку ПЕ у цих жінок за калькулятором FMF «Preeclampsia risk assessment» виявив високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок проти 23 (29,9%) ($p_{I-II} = 0,044$ за χ^2 ; $gv = 0,172$).

Нами було виявлений зв'язок між формуванням РХГ в I триместрі вагітності, зменшенням продукування проангіогенних факторів – PlGF та PAPP-A, та важливими клініко-анамнестичними і біохімічними показниками у досліджених жінок в I-II триместрах вагітності. Зокрема, встановлена пряма достовірна кореляція слабкої сили в парах: наявність РХГ та пульсаційний індекс (ПІ) в маткових артеріях більше 95 перцентилів ($gv = 0,19$, $p = 0,025$), РХГ і вищий рівень хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у I та II триместрі гестації ($rs = 0,204$, $p = 0,017$ і $rs = 0,17$, $p = 0,049$). Знижений рівень PAPP-A у першому триместрі достовірно асоціювався з випадками ПЕ в анамнезі ($rs = -0,17$, $p = 0,049$), підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) ($rs = -0,203$, $p = 0,018$), високим рівнем ПІ в маткових артеріях ($rs = -0,331$, $p < 0,001$), в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентилів ($rs = -0,229$, $p = 0,008$), а також зі зниженим рівнем вільного естріолу ($E_{\text{вільного}}$) ($rs = +0,193$, $p = 0,027$). Достовірні зворотні кореляції встановлено між рівнем PlGF та показниками ПЕ в анамнезі ($rs = -0,228$, $p = 0,008$), рівнем ПІ в маткових артеріях ($rs = -0,23$, $p = 0,007$) та вмістом ХГЛ ($rs = -0,215$, $p = 0,013$) [25].

За результатами проведеного нами наукового дослідження, рівень АФП у досліджених пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА

($r_s=0,173$, $p=0,047$) та ХГЛ ($r_s=0,259$, $p=0,003$). Це підтверджує теорію про те, що рівень АФП збільшується у пацієнток з неповним ремоделюванням спіральних артерій, які входять до групи ризику розвитку ПЕ.

За допомогою ROC-аналізу за отриманими під час проведення дослідження нами були визначені важливі лабораторні предиктори розвитку ранньої ПЕ у жінок із загрозою НВ, ускладненій утворенням РХГ: рівень PAPP-A $\leq 0,88$ МоМ ($p=0,011$) і рівень PlGF $\leq 0,8$ МоМ ($p=0,107$) у першому триместрі, підвищення рівня АФП $> 1,23$ МоМ ($p=0,005$) та зниження $E_{звільний} \leq 0,89$ МоМ ($p<0,001$). Наші дані дещо відрізнялися від результатів інших дослідників, що може буди пов'язано із невеликою кількістю спостережень щодо ранньої ПЕ. Це потребує подальшого вивчення та може бути цікавим науковим спрямуванням.

В 19-23⁺⁶ тижнів для розрахунку ризиків розвитку ПЕ використовували показник співвідношення водорозчинна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) / PlGF. Підвищений показник співвідношення sFlt-1 / PlGF виявили у 6 (10,9%) жінок в I групі і 1 (1,3%) пацієнтки в II групі ($p_{I-II}=0,015$ за χ^2), що свідчило на користь більш тяжкого перебігу вагітності у жінок I клінічної групи. У жінок із РХГ показники співвідношення sFlt-1 / PlGF в терміні 19-23⁺⁶ тижня коливалися від 0,45 до 747 ум. од., та в середньому склали 4,83 [3,06; 7,20] ум. од., в той час у жінок без РХГ - від 0,56 до 341 ум. од., та в середньому склали 4,32 [2,35; 7,41] ум. од. ($p_{I-II}=0,18$ за U-критерієм). При оцінці результатів відповідно до вищезазначених критеріїв ймовірності розвитку ПЕ підвищені рівні співвідношення відзначені у 10,9% пацієнток із РХГ, причому в двох випадках (3,6%) мова йшла про критичне значення показника: 722 ум. од. та 747 ум. од.

В одному випадку в II групі показник перевищував 110 ум. од., ця вагітність ускладнилася розвитком тяжкої ПЕ в терміні 30 тижнів та передчасним розродженням з ранньою неонатальною загибеллю.

За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні зв'язки у парах за участю підвищеного рівню співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23⁺⁶ з: наявністю РХГ ($r_v=0,207$, $p=0,017$), високий ризик розвитку ПЕ за алгоритмом FMF ($r_s=0,353$, $p<0,001$), підвищений рівень ПІ в маткових артеріях ($r_s=0,29$, $p=0,001$), в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля ($r_s=0,33$, $p<0,001$), зниженими рівнями PlGF ($r_s=-0,314$, $p<0,001$) і PAPP-A ($r_s=-0,267$, $p=0,003$). Серед показників II триместру, з якими достовірно асоціювався підвищений рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF, визначено: підвищені рівні ХГЛ ($r_s=0,263$, $p=0,003$) та АФП ($r_s=0,258$, $p=0,004$), а також знижений рівень $E_{звільного}$ ($r_s=-0,247$, $p=0,006$) [25].

Хотілося б зазначити, що критичні рівні співвідношення в дослідженні В. І. Ошовського були значно більшими ніж наші. Найбільший рівень співвідношення, який ми отримали, був 2011 ум. од. у порівнянні з 2888 ум. од.

При проведенні нашого наукового дослідження високий і критичний рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF встановлений у 11 пацієнток – 7 (63,6%) випадків високого та 4 (36,4%) – критичного рівню [33].

В терміні гестації 19-23⁺⁶ тижнів високий рівень виявлений в 5 (45,4%) випадках, критичний рівень – в 2 (18,2%) вагітних. В усіх 7 (100%) жінок вагітність була завершена до 30 тижнів гестації. Приводом для завершення вагітності стала тяжка рання ПЕ в 3 (42,9%) випадках, яка в усіх випадках сполучалася із раннім ЗРП; в 4 (57,1%) випадках виник дистрес плода під час вагітності, у тому числі в 3 з 4 випадків мова йшла також про ранню ЗРП. Нажаль, в двох випадках ми отримали несприятливі неонатальні результати: РНС та ДЦП по одному випадку. В 6 (85,7%) випадках вагітність була завершена передчасно шляхом ургентного КР, в одному (14,3%) випадку вагітність завершилась індукцією пологів. Період спостереження з моменту отримання показника співвідношення sFlt-1 / PlGF в терміні гестації 19-23⁺⁶ тижнів коливався від 1 до 49 діб. Клінічна маніфестація акушерської ангіоплацентарної катастрофи відбулася в середньому протягом 28 [4; 42] днів [33].

При дослідженні співвідношення sFlt-1 / PlGF в терміні гестації 32-33⁺⁶ тижнів високий та критичний рівень був встановлений по 2 (18,2%) випадки кожного. Тривалість спостереження до появи клінічної маніфестації ускладнень у цих жінок коливалася від 1 до 21 діб та в середньому склала 5,5 [2,5; 14] діб. В усіх жінок вагітність була завершена передчасно шляхом ургентного КР внаслідок розвитку тяжкої пізньої ПЕ в 3 (75%) випадках та виникненням дистресу плода під час пологів на фоні пізньої ЗРП в 1 (25%) спостереженні. Несприятливі неонатальні наслідки не спостерігалися [33].

Сьогодні мало відомостей про значення надзвичайно високих рівнів співвідношення sFlt-1 / PlGF. Ці результати потребують подальшого ретельного вивчення.

В нашій роботі ми використовували співвідношення sFlt-1 / PlGF для прийняття рішення щодо госпіталізації, а при критичному рівні – ще й для вирішення питання щодо завершення вагітності. Медіанний рівень sFlt-1 у жінок із ПЕ в 19-23⁺⁶ тижнів був вищим в 2,3 рази проти жінок без ПЕ: 1,83 [1,14; 2,55] МоМ та 0,80 [0,52; 1,20] МоМ відповідно ($p_U=0,022$; $rs=0,208$). Зворотня тенденція спостерігалася з боку значень PlGF: 0,14 [0,04; 0,75] МоМ проти 0,79 [0,51; 1,13] МоМ ($p_U=0,020$; $rs=-0,212$). Показники співвідношення sFlt-1 / PlGF були вкрай інформативними для прогнозування виникнення ПЕ: 94,3 [7,1; 341,1] проти 4,4 [2,7; 7,2] ум. од. ($p_U=0,012$; $rs=0,227$).

Слід зауважити, що за результатами нашого дослідження оцінка якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за величиною співвідношення sFlt-1 / PlGF в 19-23⁺⁶ тижнів показала дуже добрі характеристики тесту – AUC 0,803 (0,721-0,870); $p<0,001$, за яким високий ризик розвитку ПЕ прогнозується при значенні $>54,8$ ум. од. (чутливість – 66,7%, специфічність – 95,7%).

В дослідженні Yunshan Chen та співавторів [12] параметри артеріального тиску порівнювали між групами пацієнток, у яких підозрювали ПЕ. Пацієнтки були поділені на дві групи за рівнем sFlt-1 / PlGF ≥ 38 та <38 ум. од. Було проведено кореляційний аналіз між показниками АТ та sFlt-1 / PlGF, а також

логістичний регресійний аналіз для вивчення прогнозу розвитку ПЕ через 2 тижні. У 118 випадках ПЕ розвинулася через 2 тижні, з них 114 з групи sFlt-1 / PlGF ≥ 38 ум. од. sFlt-1 / PlGF позитивно корелювали із систолічним та діастолічним артеріальним тиском ($p < 0,01$). В нашому дослідженні ми не з'ясовували наявності кореляційних залежностей між показниками АТ та рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF.

У роботі Суліменко О. М [24] були оцінені ті ж самі ангіогенні та антиангіогенні маркери, але на відміну від нашого дослідження воно проводилося серед жінок з багатоплідною вагітністю, а рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF оцінювали в терміні гестації 26-28 тижнів. В дослідженні мова йшла про оцінку результатів в двох групах спостереження: в основній групі (жінки з дихоріальною діамніотичною двійнею) використовувався власний алгоритм ведення та групі порівняння (жінки з багатоплідною вагітністю), яких вели згідно загальноприйнятих методик. Науковці отримали показники співвідношення sFlt-1 / PlGF в 26-28 тижнів гестації на рівні 22,4 (4,8 – 37,2) ум. од. проти 28,7 (6,6 – 40,8) відповідно по групах, в терміні 32-34 тижні – 33,1 (22,9 – 66,3) проти 36,8 (23,6 – 130,1) ум. од. В терміні 32-34 тижні було отримано результати співвідношення sFlt-1 / PlGF вище рівня 38 у 5 (14,3%) жінок з використанням власного алгоритму ведення і профілактики проти 7 (25,9%) жінок з багатоплідною вагітністю, яких вели згідно загальноприйнятих методик.

В нашій роботі ми отримали схожі данні з дослідженням О.В. Кравченко: гестаційна гіпертензія виникла в 1 (1,8%) та 3 (3,9%) випадках в двох клінічних групах відповідно ($p_{I-II} = 0,49$), рання ПЕ тяжкого ступеня виникла у 3 (5,5%) пацієнток I клінічної групи та 1 (1,3%) – II групи ($p_{I-II} = 0,17$), пізня тяжка ПЕ – в 1 (1,8%) та 2 (2,6%) випадках відповідно по групах, що доводило вищезазначені ризики її розвитку у жінок із РХГ в I триместрі вагітності ($p_{I-II} = 0,77$), ЗРП діагностована у 11 жінок: 6 (10,9%) та 5 (6,5%) випадки відповідно по групам ($p_{I-II} = 0,37$).

Xuhong Chen та співавтори [34] розробили прогностичну модель, яка показала, що предикторами ПЕ були сімейний анамнез гіпертензії, ІМТ до вагітності, АТ $\geq 130/80$ мм рт.ст. на початку вагітності, вік, хронічна гіпертензія та тривалість артеріальної гіпертензії. AUC для моделей LR, СТ і RF становили 0,778, 0,850 і 0,871 відповідно (всі $p < 0,05$ для всіх попарних порівнянь). Найкращу прогностичну ефективність мала радіочастотна модель з чутливістю, специфічністю, PPV і NPV 79,6%, 94,7%, 79,6% і 94,7%, відповідно.

За результатами нашого дослідження шанси розвитку ПЕ у жінок із РХГ у I триместрі зростають при першій вагітності в 4,33 рази, наявності ожиріння I-III ст. – в 3,34 рази, гетерозиготних або патологічних поліморфізмів генів F7, Серпін 1 (PAI-1), ITGB3- β , eNOS3 та їх сполучень – в 2,22 - 3,56 рази ($p < 0,05$). Водночас, прогностична цінність виділених клініко-анамнестичних і генетичних маркерів здебільшого відповідає середнім (AUC в діапазоні 0,6-0,7) або

навіть незадовільним оцінкам (AUC 0,5-0,6). Прогнозування розвитку ПЕ за окремими показниками забезпечує невисокі показники чутливості (20,6 - 61,8%) і/або специфічності (40,7 - 64,8%) тестів, що вимагає будувати прогноз за сукупністю факторів ризику.

В нашому дослідженні мутації в генах F₂-протромбіну (20210 G>A) і F₅-Leiden (1691 G>A) у досліджених жінок виявлено менше ніж в 5% випадків (по 6 випадків із 137 – 4,4%), незалежно від клінічної групи ($p_{I-II}>0,05$ між групами), тобто без достовірного зв'язку між наявністю РХГ і мутаціями в генах. З цими поліморфізмами асоціювався низький ризик розвитку ПЕ за калькулятором FMF – $r_v=-0,212$, $p=0,014$ і $r_v=-0,188$, $p=0,030$ відповідно. Ми вважаємо, що цей факт пов'язаний із малою кількістю виявлення цих поліморфізмів, а також фактом досить позитивних результатів вагітностей у цих жінок на фоні індивідуалізації лікувального протоколу у цих пацієнток [10].

Цікавими в нашій роботі були зв'язки виявленого поліморфізму гена F₁₃A₁ (9 G>T) (гетерозиготні мутації у третини вагітних I (33,2 %) і II (31,2%) груп відповідно, гомозиготні за алелем 2 – в 6,7% і 1,3% випадків, без достовірних відмінностей між групами ($p_{I-II}=0,22$ за χ^2) із зниженням рівня PlGF ($r_s=-0,296$, $p=0,023$) з відповідним підвищенням значень співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні гестації 32-33⁺⁶ тижнів ($r_s=0,248$, $p=0,050$) [10].

Отримані данні щодо поліморфізмів гену PAI-1 – корелювали із втратами вагітності у ранні терміни ($r_v=0,181$, $p=0,034$), підвищеним рівнем ЕЗвільного у II триместрі ($r_s=0,208$, $p=0,017$), але зі зниженим рівнем sFlt-1 ($r_s=-0,331$, $p=0,010$) і співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 32-33⁺⁶ тижнів гестації ($r_s=-0,310$, $p=0,015$) – були враховані нами при призначенні терапії жінкам із РХГ та НВ [10].

Додатково нами встановлено кореляцію між поліморфізмом гена ITGB3- β і наявністю у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії ($r_v=0,176$, $p=0,040$) та тенденцію до зниження PlGF в 32-33⁺⁶ тижня вагітності ($r_s=-0,231$, $p=0,079$) і відповідного збільшення співвідношення sFlt-1 / PlGF ($r_s=0,221$, $p=0,087$). Ми також враховували наявність цих поліморфізмів при призначенні, у випадку необхідності, АСК у цих жінок з метою попередження виникнення гіпертензивних розладів під час вагітності. Також, результати роботи довели наявність прямої кореляції між мутацією гена ITGB3- β та розвитком ПЕ у пацієнток III групи – РХГ + ПЕ – ($r_v=0,305$, $p=0,018$).

Дані щодо аналізу зв'язку поліморфізмів генів ангиогенезу VEGF-A (-634C>G) та eNOS3 (-786C>T) у пацієнток з РХГ, а також оцінка у них дисбалансу ангиогенних та антиангиогенних факторів у вигляді співвідношення sFlt-1 / PlGF вперше отримані саме в нашому дослідженні, тому складають наукову новизну. Встановлена підвищена схильність жінок до розвитку ПЕ за наявності генетичних мутацій eNOS3 (-786C>T). У жінок із ПЕ частота визначення поліморфізмів (1+2) гену eNOS була в 1,4 рази вище, ніж в групі жінок без ПЕ: 80,8% випадків проти 59,3% ($p=0,057$; $r_v=0,213$).

Причому такі тенденції здебільшого відзначалися при пізніх ПЕ – 82,4% випадків проти 59,3% ($p=0,082$) [10].

У нашій роботі була отримана лише тенденція до підвищення ризику розвитку ПЕ у носіїв поліморфізму гена VEGF-A (-634 C>G) ($rv=0,226$, $p=0,08$) [10].

Одним із завдань досліджень була розробка персоніфікованого лікувального алгоритму у жінок із РХГ та НВ.

Запропонований нами лікувальний алгоритм також побудований на гестагеновій та антифібрinolітичній терапії, як й у С.Ю. Вдовіченко та співавторів [23], але з меншим дозуванням и тривалістю лікування. У жінок з загрозою викидня і формуванням РХГ в 100% випадків призначали ТК в дозуванні від 500 до 1500 мг на добу перорально або внутрішньовенно, тривалість терапії не перевищувала 3-5 днів. Також, при доведеній необхідності, призначали мікронізований прогестерон, доза якого не перевищувала 400-600 мг на добу. В групі з РХГ призначали по 50 мг 4 рази на добу сублінгвально протягом 2 днів (додатковий гемостатичний ефект), на третій день – 50 мг 3 рази з наступним переходом на вагінальну форму в дозі 200 мг до завершення періоду плацентації (16-18 тижнів). В групі без гематом застосовували мікронізований прогестерон дозою 200 мг вагінально. Тривалість використання гестагенової підтримки не перевищувала 22-24 тижнів гестації в жодному випадку.

Відмінністю від наукового дослідження С.Ю. Вдовіченко та співавторів був факт застосування в нашій роботі окрім мікронізованого прогестерону та антифібринолітиків додатково НМГ в сполученні із АСК.

Раніше антикоагулянтна терапія проводилася у вагітних зі штучними клапанами серця та/або попередніми тромбозами з метою профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТУ). Антикоагулянтна терапія, як спосіб лікування синдрому втрати плода, набула актуальності в останній декаді ХХ ст. [35]. Однак спектр препаратів щодо безпечних для застосування під час вагітності дуже вузький. На даний час найбільш безпечною та ефективною групою препаратів, що успішно застосовується у вагітних, вважаються гепарин та його похідні (нефракціоновані гепарини (НФГ) та (НМГ)). У зв'язку із деякими фармакологічними особливостями НМГ застосовують частіше. Спектр можливостей НМГ не обмежується антикоагулянтними властивостями. НМГ полегшують імплантацію плодового яйця в ендометрій за рахунок цитопротективної дії на клітини трофобласту, стимуляції його проліферації та диференціювання, підвищення секреції хоріонічного гонадотропіну [36]. Проте, незважаючи на явні переваги, НМГ, за даними деяких багатоцентрових рандомізованих досліджень, є неефективними при синдромі втрати плода.

Одним із перших подібних досліджень є TIPPS. Згідно з результатами застосування дальтепарину не знижує частоту ускладнень вагітності, пов'яза-

них з ПД, частоту втрат плода у жінок зі спадковою тромбофілією [38]. У дослідження SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) було включено 294 жінки, з них 147 отримували терапію еноксапарином натрію в дозі 40 мг п/к і 75 мг аспірину, інші активно спостерігалися без терапії. Втрати плода були однаковими у групах жінок з терапією та без неї (22 та 20% відповідно). Такі ж результати були отримані в ході ще двох рандомізованих багатоцентрових досліджень HABENOX і ALIFE. Статистично значущої ефективності терапії НМГ (з АСК чи плацебо) порівняно з монотерапією АСК у жінок із 3 і більше викиднів в анамнезі не зазначено [37, 38]. На противагу наведеним вище результатам є повідомлення про високу ефективність терапії НМГ з метою запобігти синдрому втрати плода та ускладнення вагітності (ПЕ, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП)) [39, 40]. З них найбільшої уваги заслуговує дослідження В. Brenner і співавт. що включало 50 жінок зі спадковою тромбофілією. Однак у цьому дослідженні дозування призначуваного НМГ виходить за профілактичні рамки і становить 40-120 мг/добу максимально. Крім того, вказано метод контролю за терапією, а саме антиХа-активність, чого немає в жодному з наведених вище досліджень. Як результат, еноксапарин значно покращував результат вагітності у пацієток з доведеною спадковою тромбофілією [41]. З кожним роком кількість повідомлень, що публікуються, на цю тему неухильно зростає, при цьому вдосконалюється дизайн дослідження, збільшується кількість включених до дослідження жінок, але єдиної думки, як і раніше, немає. Причина отримання настільки суперечать один одному результатів у різномірності популяції й у відсутності єдиного жорсткого протоколу дослідження, а й у тому, що здебільшого дозування призначених НМГ залишаються у діапазоні профілактичних і не перевищують 40 мг/доб. Постійний лабораторний контроль у таких випадках не проводиться, а отже, неможливо оцінити антикоагулянтну дію НМГ. Думка, що НМГ повинні призначатися виключно у стандартних дозах, відображає лише нашу нездатність оцінити гіпокоагуляційний ефект у конкретного пацієнта з певним ступенем точності. Це набуває ще більш важливого значення, оскільки відповідь на ті самі дозування препаратів може мати індивідуальні відмінності [42].

Саме тому, в своїй роботі жінкам із загрозою НВ та РХГ, а також наявністю поліморфізмів в генах тромбофілії, ангіогенезу та звичним НВ після стабілізації гематоми в основній групі або після дообстеження в групі порівняння призначали профілактичні дози еноксапарину натрію з урахуванням ІМТ пацієнтки. Раннє призначення НМГ запобігало відтермінуванню початку матково-плацентарного кровообігу і було застосовано у 51 (85,0%) та 15 (19,5%) жінок відповідно по групах ($p_{1-11} < 0,001$ за χ^2). Ефективність обраної терапії оцінювалася за показниками ПІ маткових артерій та даних коагулограми. Було доведено, що показники ПІ МА мали позитивну динаміку протягом двох тижнів з початку призначення.

У роботі Литвин Наталії [43] освітлювалося, що симптоми локального відшарування хоріону супроводжуються активацією судинно-тромбоцитарної ланки, коагуляційної ланки гемостазу та внутрішньосудинного згортання крові, які проявлялись вірогідним підвищенням протромбінового індексу у 1,3 рази, зниженням активованого часткового тромбопластинового часу у 1,2 рази, зростанням вмісту фібриногену у 2,0 рази проти даних контролю ($p < 0,05$) та підвищенням концентрації D-димерів у жінок (у 3,5 рази) проти показників здорових осіб. Ці данні опосередковано вказують, що оцінка наявності поліморфізмів в генах тромбофілії вкрай важлива, особливо у пацієнток з РХГ, що і освітлено в нашій роботі.

Отримані нами дані вказують на наявність прямої кореляції між мутацією гена ITGB3- β та розвитком ПЕ ($r_v = 0,305$, $p = 0,018$) у пацієнток, вагітність яких була ускладнена РХГ та ПЕ. Також, при порівняльному аналізі частоти окремих мутацій генів тромбофілії в досліджуваних групах виявлено переважання мультигенної форми тромбофілії, особливо у вагітних III групи, де мутація по 4-х і більше генетичних маркерах відзначалась у 14 (51,9%) жінок порівняно з 10 (16,7%) вагітних I групи ($p_{I-III} < 0,001$ за χ^2), що ще раз підкреслює значущість дослідження багатьох генетичних маркерів, а не одного єдиного для оцінки ступеня ризику розвитку ПЕ [44].

У нашому дослідженні у жінок із високим ризиком розвитку ПЕ за адаптованою шкалою перинатального ризику АРНР з урахуванням наявності РХГ призначали АСК з моменту стабілізації гематоми до 12 тижнів гестації дозою 50 мг на день. Тобто, раніше 12 тижнів – 9 (15,0%) та 9 (11,7%) випадків по групах відповідно ($p_{I-II} = 0,57$). Якщо отримані ризики після дослідження Astraia наприкінці I триместру вагітності співпадали (в 100% випадків), дозування АСК збільшували до 100-150 мг на добу. Дозу АСК 150 мг на добу отримували 28 (46,7%) та 23 (29,9%) пацієнток відповідно по групах ($p_{I-II} = 0,044$) – група високого ризику розвитку ПЕ за результатами Astraia. Пацієнткам з проміжним ризиком виникнення ПЕ (30 (50,0%) та 32 (41,6%) жінки I та II групи відповідно ($p_{I-II} = 0,32$)) отримували 100 мг АСК на добу. У жінок із РХГ на тлі отримання комбінованої терапії НМГ+АСК рецидиву утворення РХГ не спостерігалось в жодному випадку [44].

Таким чином, за нашими результатами, оптимальним є патогенетично обґрунтований диференційований підхід до ведення вагітних з РХГ, що дозволить запобігти розвитку подальших можливих ускладнень вагітності. Наш власний досвід свідчить про високу ефективність профілактичного та лікувального використання НМГ у поєднанні з АСК, антифібринолітиками на певному етапі та мікронізованим прогестероном у пацієнток з РХГ та генетичною тромбофілією, що значно знижує частоту повторних репродуктивних втрат та гестаційних ускладнень. Незважаючи на негативний вплив РХГ в ранні терміни, проведена терапія дозволила отримати співставні результати з групою жінок із загрозою невиношування вагітності без РХГ:

затримка росту плода діагностована у 6 (10,9%) та 5 (6,5%) жінок ($p_{I-II}=0,37$); дистрес плода під час вагітності виник – у 6 (10,9%) та 4 (5,2%) ($p_{I-II}=0,22$); термінові спонтанні пологи відбулися у 28 (51,8 %) та 41 (53,2 %) жінок ($p_{I-II}=0,87$); частота передчасних спонтанних пологів відповідала 3,7% та 3,9% ($p_{I-II}>0,05$) [44].

Висновки.

1. Комплексна оцінка стратифікації ризику розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в першому триместрі встановила вірогідні кореляційні зв'язки між наявністю ретрохоріальної гематоми та змінами пульсаційних індексів в маткових артеріях більше 95 перцентиля ($r_v=0,19$, $p=0,025$), підвищеним рівнем sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23+6 ($r_v=0,207$, $p=0,017$); в парі знижений рівень PAPP-A - прееклампсія в анамнезі ($r_s=-0,17$, $p=0,049$) та високий рівень пульсаційних індексів в маткових артеріях ($r_s=-0,331$, $p<0,001$), в тому числі при рівнях пульсаційного індексу вище 95 перцентиля ($r_s=-0,229$, $p=0,008$); рівень PlGF - прееклампсія в анамнезі ($r_s=-0,228$, $p=0,008$) та рівень пульсаційних індексів в маткових артеріях ($r_s=-0,23$, $p=0,007$); рівень АФП та підвищені рівні пульсаційних індексів в маткових артеріях ($r_s=0,173$, $p=0,047$); підвищений рівень sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23+6 – високий ризик розвитку прееклампсії за алгоритмом FMF ($r_s=0,353$, $p<0,001$), підвищений рівень пульсаційних індексів в маткових артеріях ($r_s=0,29$, $p=0,001$), в тому числі при рівнях пульсаційного індексу вище 95 перцентиля ($r_s=0,33$, $p<0,001$), що довело її високу прогностичну цінність.

2. Створений лікувально-діагностичний алгоритм, який розглядає можливість більш раннього, до 12 тижнів гестації, призначення ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах з метою профілактики розвитку прееклампсії у жінок із високим ризиком її розвитку за результатами бальної оцінки за шкалою Alberta Perinatal Health Program з подальшим переглядом ризиків наприкінці першого триместра та корекцією дози в наступному. При сполученні високого ризику з виявленням комбінації декількох поліморфізмів генів тромбофілії або антифосфоліпідного синдрому доцільним є додаткове призначення антикоагулянтної терапії.

3. Показники рівнів співвідношення sFlt-1 / PlGF повинні визначатися та оцінюватися в динаміці з певною покровою з метою визначення акушерської тактики.

Література:

1. Subchorionic hematoma and risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis / X. Yan, H. Xu, J. Li, Xu Z, Y. Niu, Y. Wang // American journal of obstetrics & gynecology MFM. – 2023. – Vol.5 (1). – P.100791. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100791
2. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis / M. G. Tuuli, S. M. Norman, A. O. Odibo, G. A. Macones, A. G. Cahill // Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 117. – P. 1205-1212. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821568de

3. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy / G. Maso, G. D'Ottavio, F. De Seta, A. Sartore, M. Piccoli et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol.105. – P. 339-344. DOI: 10.1097/01.AOG.0000152000.71369.bd
4. Ковальова Ю. В. Ретрохоріальна гематома. Питання етіопатогенезу, діагностики і терапії / Ю. В. Ковальова // *Міжнар. мед. журнал.* – 2018. – Т.62, №4. – С. 37-46.
5. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review / R. H. van Oppenraaij, E. Jauniaux, O. B. Christiansen, J. A. Horcajadas, R. G. Farquharson et al. // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 15. – P. 409-421. DOI: 10.1093/humupd/dmp009
6. Ozkaya E. Significance of subchorionichæmorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growthrestriction / E. Ozkaya, M. Altay, O. Gelisen // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 210-212. DOI: 10.3109/01443615.2010.545899
7. Генік Н. І. Перебіг вагітності із відшаруванням хоріона та плаценти у різні терміни гестації / Н. І. Генік, Н. В. Литвин, Н. М. Кінаш // *Таврич. мед.-біолог. вестник.* – 2012. – Т.15, №2, Ч.1(58). – С. 40-50.
8. Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia / N. Gebara, Y. Correia, K. Wang, B. Bussolati // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – Vol. 22 (10). – P. 5402. DOI: 10.3390/ijms22105402
9. Melatonin, a Potential Therapeutic Agent for Preeclampsia, Reduces the Extrusion of Toxic Extracellular Vesicles from Preeclamptic Placentae / Y. Tang, K. Groom, L. Chamley, Q. Chen // *Cells.* – 2021. Vol. 10 (8). – P. 1904. DOI: 10.3390/cells10081904
10. Ющенко М. І. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами / М. І. Ющенко, Ю. М. Дука // *Укр. журн. Перинатологія та педіатрія.* – 2023. - №1 (Т.93). – С. 12-18. DOI: 10.15574/PP.2023.93.12
11. Subchorionic hematoma and pregnancy outcomes in patients with threatened miscarriage / S. Naz, S. Irfan, T. Naru, A. Malik // *Pakistan journal of medical sciences.* – 2022. – Vol. 38(3 Part-I). – P. 511-516. DOI: 10.12669/pjms.38.3.4283
12. sFlt-1/PlGF ratio positive associated with non-dipper type change in ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) for preeclampsia development / Y. Chen, X. Di, G. Xiang, Y. Liu, X. Pan, W. Deng et al. // *Hypertension Research.* – 2024. – Apr. Vol. 47 (4). – P. 849-858. DOI: 10.1038/s41440-023-01509-2
13. Ошовський В. І. Комплексна оцінка стану плода з метою оптимізації внутрішньоутробних втручань: дис. ...доктора мед. наук: 14.01.01 / Ошовський Віктор Іванович. – Київ: Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л.Шупика, 2021, 293 с.
14. Oshovsky V. Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PlGF ratio / V. Oshovsky, K. Mylytsya // *Gazzetta Medica Italiana.* – 2021. – Vol. 180 (3). – P. 96-98. DOI: 10.23736/S0393-3660.20.04323-5
15. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. / A. Ohkuchi, S. Saito, T. Yamamoto, H. Minakami, H. Masuyama, K. Kumasawa et al. // *Hypertension Research.* – 2021. – Vol. 44. – P. 813-821. DOI: 10.1038/s41440-021-00629-x
16. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio // C. Villalain, I. Herraiz, L. Valle, M. Mendoza, J. L. Delgado, M. Vázquez-Fernández et al. // *Journal of the American Heart Association.* – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 1-12. DOI: 10.1161/jaha.119.015548
17. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo, S. A. Karumanchi, L. B. Mirkovic, D. Schlembach et al. // *Pregnancy hypertension.* – 2022. – Vol. 27. – P. 42-50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003

18. The relationship between second trimester alpha fetoprotein levels and adverse pregnancy outcome / R. Allen, S. Marleen, L. Velauthar, K. Harrington, J. Aquilina // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 3. – P. 262-266. DOI: 10.4236/ojog.2013.32049
19. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis / X. Wang, T. Bai, S. Liu, H. Pan, B. Wang // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9 (6). – e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789
20. Лоскутова Т. О. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляція артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода / Т. О. Лоскутова // *Патологія*. – 2018. – Т. 15, №1. – С. 29-33. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.1.127709
21. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults / R. F. Da Silva, Á. A. Trapé, T. A. Reia, R. Lacchini, G. H. Oliveira-Paula, L. C. Pinheiro et al. // *PLOS one*. – 2018. – Vol.13. – e0206254. DOI: 10.1371/journal.pone.0206254
22. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia / F. Keshavarzi, M. Shahrakipoor, B. Teimoori, M. Yaghmaei, M. Narooei-Nejad, A. Rasooli et al. // *Clinical and experimental hypertension*. – 2019. – Vol. 41 (3). – P. 274-279. DOI: 10.1080/10641963.2018.1469644
23. Вдовиченко С. Ю. Акушерські та перинатальні аспекти ретрохоріальних гематом / С. Ю. Вдовиченко, С. І. Жук, С. М. Сальніков // *Репродуктивне здоров'я жінки*. – 2021. – №7-8. – С. 51-56. DOI: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250834
24. Суліменко О. М. Прогнозування і профілактика преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій: дис. ...доктора філософії: 14.01.01 / Суліменко Ольга Миколаївна. – Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 2023, 161 с.
25. Ющенко М. І. Оцінка показників комплексної стратифікації ризиків розвитку преєклампсії у пацієнток із ретрохоріальними гематомами / М. І. Ющенко, Ю. М. Дука // *Укр. журн. Перинатологія та Педіатрія*. – 2022. – №4 (92). – С. 9-15. DOI: 10.15574/PP.2022.92.9
26. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Jun. 135 (6). – P. 237-260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891
27. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia / I. Bányász, S. Szabó, G. Bokodi, A. Vannay, B. Vársárhelyi, A. Szabó et al. // *Molecular human reproduction*. – 2006. – Vol. 12 (4). – P. 233-236. DOI: 10.1093/molehr/gal024
28. Association of Nitric Oxide Synthase and Matrix Metalloprotease Single Nucleotide Polymorphisms with Preeclampsia and Its Complications / D. P. Leonardo, D. M. Albuquerque, C. Lanaro, L. C. Baptista, J. G. Cecatti, F. G. Surita et al. // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10 (8). – e0136693. DOI: 10.1371/journal.pone.0136693
29. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: NICE guideline. 2023. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>
30. Hernández-Díaz S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study / S. Hernández-Díaz, S. Toh, S. Cnattingius // *BMJ*. 2009;338:b2255. DOI: 10.1136/bmj.b2255
31. Тяжка преєклампсія. CALM DOWN – алгоритм дій медичного персоналу / В. І. Медведь, С. І. Жук, Д. Г. Коньков, О. В. Булаченко, Р. О. Ткаченко, І. Л. Кукуруза // *Здоров'я жінки*. – 2017. – № 10. – С. 28-33. DOI: 10.15574/HW.2017.126.28
32. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 24 січня 2022 року № 151 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf

33. Ющенко М. І. Аналіз перинатальних наслідків у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF / М. І. Ющенко, Ю. М. Дука // Укр. журн. Здоров'я жінки. – 2023. – №1 (Т. 164). – С. 21-27. DOI: 10.15574/HW.2023.164.21
34. Development and validation of the prediction models for preeclampsia: a retrospective, single-center, case-control study // X. Chen, L. Yuan, Z. Ji, X. Bian, S. Hua // *Ann Transl Med.* – 2022. – Vol. 10 (22). – P. 1221. DOI: 10.21037/atm-22-4192
35. Clapp J. F. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth / J. F. Clapp // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27 (6-7). – P. 527-534. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.07.010
36. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis / M. H. Davenport, S. M. Ruchat, V. J. Poitras, A. Jaramillo Garcia, C. E. Gray, N. Barrowman et al. // *Br J Sports Med.* – 2018. – Nov. 52 (21). – P. 1367-1375. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099355
37. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial / J. Visser, V. M. Ulander, F. M. Helmerhorst, K. Lampinen, L. Morin-Papunen, K. W. Bloemenkamp et al. // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Feb. 105 (2). – P. 295-301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334
38. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia-study protocol for a randomized controlled trial / P. G. de Jong, S. Quenby, K.W. Bloemenkamp, B. A. Braams-Lisman, J. P. de Bruin, A. Coomarasamy et al. // *Trials.* – 2015. – May 7 (16). – P. 208. DOI: 10.1186/s13063-015-0719-9
39. Low-dose low-molecular-weight heparin prophylaxis against obstetrical complications in pregnancies with metabolic and immunological disorder-associated placental inflammation / M. S. Beksac, A. Tanacan, G. Ozten, A. N. Cakar // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2022. – Vol. 35 (8). – P. 1546-1553. DOI: 10.1080/14767058.2020.1760834
40. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update / J. Hogwood, B. Mulloy, R. Lever, E. Gray, C. P. // *Page Pharmacol Rev.* – 2023. – Mar. 75 (2). – P. 328-379. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000684
41. Brenner B. Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: State of the Art / B. Brenner // *Women's Health.* – 2005. Vol. 1 (2). – P. 153-156. DOI: 10.2217/17455057.1.2.153
42. Middeldorp S. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? / S. Middeldorp, C. Naue, C. Köhler // *Hämostaseologie.* – 2022. – Vol. 42. – P. 54-64. DOI: 10.1055/a-1717-7663
43. Литвин Н. В. Діагностика та профілактика відшарування хоріона у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій: дис. ...кандидата мед. наук: 14.01.01 / Литвин Наталія Василівна. – Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 2017, 211 с.
44. Ющенко М. І. Профілактика і прогнозування розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами: дис. ... доктора філософії: 14.01.01 / Ющенко Максим Ігорович. – Дніпро: ДДМУ, 2024, 243 с.
45. Дука Ю.М. Аналіз перинатальних наслідків у жінок із загрозою невиношування вагітності в першому триместрі залежно від факту утворення ретрохоріальної гематоми / Ю. М. Дука, М. І. Ющенко // Укр. журн. Здоров'я жінки. – 2024. – №1 (Т. 170). – С. 4-11. DOI: 10.15574/HW.2024.170.4

References:

1. Yan, X., & Xu, H., & Li, J., & Xu Z, & Niu, Y., & Wang, Y. (2023). Subchorionic hematoma and risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 5 (1), 100791 [in English].
2. Tuuli, M. G., & Norman, S. M., & Odibo, A. O., & Macones, G. A., & Cahill, A. G. (2011). Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 117, 1205-1212 [in English].

3. Maso, G., & D'Ottavio, G., & De Seta, F., & Sartore, A., & Piccoli, M. et al. (2005). First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 105, 339-344 [in English].
4. Kovalova, Yu. V. (2018). Retrochorialna gematoma. Pitannya etiopatogenezu, diagnostiki i terapiyi [Retrochorial hematoma. Issues of etiopathogenesis, diagnosis and therapy] *Mizhnarodniy medichniy zhurnal – International Medical Journal*, 62 (4), 37-46 [in Ukrainian].
5. van Oppenraaij, R. H., & Jauniaux, E., & Christiansen, O. B., & Horcajadas, J. A., & Farquharson, R. G., & et al. (2009). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum. Reprod.*, 15, 409-421 [in English].
6. Ozkaya, E., & Altay, M., & Gelisen, O. (2011). Significance of subchorionichaemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growthrestriction. *J. Obstet. Gynaecol.*, 31, 210-212 [in English].
7. Henyk, N. I., & Lytvyn, N. V., & Kinash, N. M. (2012). Perebih vahitnosti iz vidsharuvannyam khoriona ta platsenty u rizni termyny hestatsiyi [The course of pregnancy with separation of the chorion and placenta in different periods of gestation] *Tavrisheskiy mediko-biologicheskyy vestnik – Tavrichesky medical and biological journal*, 15 (2), 1 (58), 40-50 [in Ukrainian].
8. Gebara, N., & Correia, Y., & Wang, K., & Bussolati B. (2021). Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia. *International journal of molecular sciences.*, 22 (10), 5402 [in English].
9. Tang, Y., & Groom, K., & Chamley, L., & Chen, Q. (2021). Melatonin, a Potential Therapeutic Agent for Preeclampsia, Reduces the Extrusion of Toxic Extracellular Vesicles from Preeclamptic Placentae. *Cells.*, 10 (8), 1904 [in English].
10. Yushchenko, M. I., & Duka, Yu. M. (2023). Otsinka henetychnoyi skhyl'nosti do platsenta-asotsiyovanykh uskladnen' u vahitnykh z retrochorial'nymy hematomamy [Assessment of genetic susceptibility to placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas]. *Ukrayins'kyy zhurnal Perinatolohiya ta pediatriya – Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 1 (93), 12-18 [in Ukrainian].
11. Naz, S., & Irfan, S., & Naru, T., & Malik A. (2022). Subchorionic hematoma and pregnancy outcomes in patients with threatened miscarriage. *Pakistan journal of medical sciences.*, 38 (3-I), 511-516 [in English].
12. Chen, Y., & Di, X., & Xiang, G., & Liu, Y., & Pan, X., & Deng, W., & et al. (2024). sFlt-1/PlGF ratio positive associated with non-dipper type change in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for preeclampsia development. *Hypertension Research.*, 47 (4), 849-858 [in English].
13. Oshovskiy, V. I. (2021). Kompleksna otsinka stanu ploda z metoyu optymizatsiyi vnutrishn'outrobnykh vtruchan' [Comprehensive evaluation of the state of the fetus in order to optimize intrauterine interventions]. *Doctor's thesis*. Kiyiv: NUOZU Im. P. L. Shupika [in Ukrainian].
14. Oshovskyy, V., & Mylytsya, K. (2021). Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PlGF ratio. *Gazzetta Medica Italiana.*, 180 (3), P. 96-98 [in English].
15. Ohkuchi, A., & Saito, S., & Yamamoto, H., & Minakami, T., & Masuyama, H., & Kumasawa K., & et al. (2021). Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. *Hypertension Research.*, 44, 813-821 [in English].
16. Villalaín, C., & Herraiz, I., & Valle, L., & Mendoza, M., & Delgado, J. L., & Vázquez-Fernández M., & et al. (2020). Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio. *Journal of the American Heart Association.*, 9 (7), 1-12 [in English].

17. Verlohren, S., & Brennecke, S. P., & Galindo, A., & Karumanchi, S. A., & Mirkovic, L. B., & Schlembach, D., & et al. (2022). Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / Pregnancy hypertension., 27, 42-50 [in English].
18. Allen, R., & Marleen, S., & Velauthar, L., & Harrington, K., & Aquilina J. (2013). The relationship between second trimester alpha fetoprotein levels and adverse pregnancy outcome. Open Journal of Obstetrics and Gynecology., 3, 262-266 [in English].
19. Wang, X., & Bai, T., & Liu, S., & Pan, H., & Wang, B. (2014). Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis., 9 (6), e100789 [in English].
20. Loskutova T. O. (2018). Polimorfizm geniv sistemi gemostazu, endotelialnoyi disfunkciyi ta regulyaciyi arterialnogo tisku u vagitnih iz preeklampsiiyeyu ta zatrimkoyu rozvitku ploda [Polymorphism of the genes of the hemostasis system, endothelial dysfunction and regulation of blood pressure in pregnant women with preeclampsia and fetal growth retardation]. Patologiya – Pathology, 15 (1), 29-33 [in Ukrainian].
21. Da Silva, R. F., & Trapé, Á. A., & Reia, T. A., & Lacchini, R., & Oliveira-Paula, G. H., & Pinheiro, L. C., & et al. (2018). Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and physical fitness levels with plasma nitrite concentrations and arterial blood pressure values in older adults. PLOS one., 13, e0206254 [in English].
22. Keshavarzi, F., & Shahrakipoor, M., & Teimoori, B., & Yaghmaei, M., & Narooei-Nejad, M., & Rasooli, A., & et al. (2019). Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. Clinical and experimental hypertension., 41 (3), 274-279 [in English].
23. Vdovychenko, S. Yu., & Zhuk, S. I., & Sal'nikov, S. M. (2021). Akushers'ki ta perynatal'ni aspekty retrokhorial'nykh hematom [Obstetric and perinatal aspects of retrochorial hematomas]. Reproduktyvne zdorov'ya zhinky – Women's reproductive health, 7-8, 51-56 [in Ukrainian].
24. Sulimenko, O. M. (2023). Prohnozuvannya i profilaktyka preeklampsii pry bahatoplidniy vahitnosti pislya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy [Prediction and prevention of preeclampsia in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies]. *Candidate's thesis*. Kyiv: NUOZU Im. P.L.Shupika [in Ukrainian].
25. Yushchenko, M. I., & Duka, Yu. M. (2022). Otsinka pokaznykiv kompleksnoyi stratyfikatsiyi ryzykiv rozvytku preeklampsii u patsiyentok iz retrokhorial'nymy hematomamy [Assessment of indicators of complex stratification of the risks of preeclampsia in patients with retrochorial hematomas]. Ukrayins'kyi zhurnal Perynatolohiya ta pediatriya – Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics, 4 (92), 9-15 [in Ukrainian].
26. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222 (2020). Obstet. Gynecol., Jun. 135 (6), 237-260 [in English].
27. Bányász, I., & Szabó, S., & Bokodi, G., & Vannay, A., & Vászárhelyi, B., & Szabó, A., et al. (2006). Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia. Molecular human reproduction., 12 (4), 233-236 [in English].
28. Leonardo, D. P., & Albuquerque, D. M., & Lanaro, C., & Baptista, L. C., & Cecatti, J. G., & Surita, F. G., & et al. (2015). Association of Nitric Oxide Synthase and Matrix Metalloprotease Single Nucleotide Polymorphisms with Preeclampsia and Its Complications. PloS one., 10 (8), e0136693 [in English].
29. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management: NICE guideline. (2023). – Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365> [in English].
30. Hernández-Díaz, S., & Toh, S., & Cnattingius S. (2009). Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. BMJ., 338, b2255 [in English].
31. Medved', V. I., & Zhuk, S. I., & Kon'kov, D. H., & Bulavenko, O. V., & Tkachenko, R. O., & Kukuruz, I. L. (2017). Tyazhka preeklampsiiya. CALM DOWN – alhorytm diy medychnoho personalu [Severe preeclampsia. CALM DOWN - the algorithm of actions of medical personnel]. Zdorov'e zhenshchyny – Women's health, 10, 28-33 [in Ukrainian].

32. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy «Hipertenzyvni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislyapolohovomu periodi». Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy 24 sichnya 2022 roku № 151. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period." Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 24, 2022 No. 151]. Retrieved from https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf [in Ukrainian].

33. Yushchenko, M. I., & Duka, Yu. M. (2023). Analiz perynatal'nykh naslidkiv u zhinok z vysokym i krytychnym rivnem spivvidnoshennya sFlt-1 / PlGF [Analysis of perinatal outcomes in women with high and critical levels of the sFlt-1 / PlGF ratio]. *Ukrainian Journal of Zdorov'ya zhinky – Ukrainian Journal of Women's health*, 1 (164), 21-27 [in Ukrainian].

34. Chen, X., & Yuan, L., & Ji, Z., & Bian, X., & Hua, S. (2022). Development and validation of the prediction models for preeclampsia: a retrospective, single-center, case-control study. *Ann Transl Med.*, 10 (22), 1221 [in English].

35. Clapp J. F. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth (2006). *Placenta.*, 27 (6-7), 527-534 [in English].

36. Davenport, M. H., & Ruchat, S. M., & Poitras, V. J., & Jaramillo Garcia, A., & Gray, C. E., & Barrowman, N., & et al. (2018). Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.*, Nov. 52 (21), 1367-1375 [in English].

37. Visser, J., & Ulander, V. M., & Helmerhorst, F. M., & Lampinen, K., & Morin-Papunen, L., & Bloemenkamp K. W., & et al. (2011). Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb. Haemost.*, Feb. 105 (2), 295-301 [in English].

38. de Jong, P. G., & Quenby, S., & Bloemenkamp, K.W., & Braams-Lisman, B. A., & de Bruin, J. P., & Coomarasamy, A., & et al. (2015). ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia-study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.*, May 7 (16), 208 [in English].

39. Beksac, M. S., & Tanacan, A., & Ozten, G., & Cakar, A. N. (2022). Low-dose low-molecular-weight heparin prophylaxis against obstetrical complications in pregnancies with metabolic and immunological disorder-associated placental inflammation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.*, 35 (8), 1546-1553 [in English].

40. Hogwood, J., & Mulloy, B., & Lever, R. & Gray E., & Page, C. P. (2023). Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update. *Pharmacol Rev.*, Mar. 75 (2), 328-379 [in English].

41. Brenner B. (2005). Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: State of the Art. *Women's Health.*, 1 (2), 153-156 [in English].

42. Middeldorp, S., & Naue, C., & Köhler, C. (2022). Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hämostaseologie.*, 42, 54-64 [in English].

43. Lytvyn, N. V. (2017). Diahnostyka ta profilaktyka vidsharuvannya khoriona u zhinok pisly zastosuvannya dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy [Diagnosis and prevention of chorionic detachment in women after the use of assisted reproductive technologies]. *Candidate's thesis*. Ivano-Frankivs'k: Ivano-Frankivs'kyy natsional'nyy medychnyy universytet [in Ukrainian].

44. Yushchenko, M. I. (2024). Profilaktyka i prohnozuvannya rozvytku preeklampsii u zhinok iz retrokhorial'nymy hematomamy [Prevention and prediction of the development of preeclampsia in women with retrochorial hematomas]. *Candidate's thesis*. Dnipro: DDMU [in Ukrainian].

45. Duka, Yu. M., & Yushchenko M. I. (2024). Analiz perynatal'nykh naslidkiv u zhinok iz zahrozoyu nevynoshuvannya vahitnosti v pershomu trymestri zalezho vid faktu utvorennia retrokhorial'noyi hematomy [Analysis of perinatal consequences in women with a threat of miscarriage in the first trimester depending on the fact of retrochorial hematoma formation]. *Ukrainian Journal of Zdorov'ya zhinky – Ukrainian Journal of Women's health*, 1 (170), 4-11 [in Ukrainian].