МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЮЩЕНКО МАКСИМ ІГОРОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОФІЛАКТИКА І ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ

Спеціальність 222 – «Медицина»
Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Максим ЮЩЕНКО

Науковий керівник – **Дука Юлія Михайлівна**, доктор медичних наук, доцент

Дніпро – 2024

АНОТАЦІЯ

Ющенко М. І. Профілактика і прогнозування розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2024.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти.

Дисертація присвячена розробці лікувально-діагностичного алгоритму на основі клінічних, біохімічних та сонографічних змін у жінок із ретрохоріальними гематомами І триместру для профілактики розвитку в них прееклампсії.

Для досягнення поставленої мети до дослідження включено 164 жінки із загрозою невиношування з ранніх термінів вагітності, яких було розділено на 3 групи: дві групи проспективного спостереження та групу ретроспективного аналізу. Для вирішення поставлених завдань були створені дві пари порівняння: перша – дві проспективні групи (І група – 60 жінок з підтвердженою ретрохоріальною гематомою (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 прееклампсією (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.

Критеріями включення вагітних до проспективних груп була: клінічна картина загрози переривання вагітності в І триместрі вагітності з або без утворення РХГ; репродуктивний вік жінок. Критерієм включення вагітних до

ретроспективної групи був доведений факт загрози переривання вагітності в I триместрі вагітності із утворенням РХГ, відповідний вік, факт ускладнення вагітності ПЕ.

Критерії виключення пацієнток із дослідження: вік жінки старше 45 років; гестаційний вік старший за 12 тижнів на момент звернення за допомогою; відсутність згоди пацієнтки на участь в дослідженні; наявність тяжких екстрагенітальних захворювань; багатоплідна вагітність; діагностовані вроджені та хромосомні аномалії плода.

Середній вік жінок I та II групи становив від 20 до 47 років та в середньому складав 31,8±0,4 (95% ДІ: 30,9 - 32,6) років, вік пацієнток III групи коливався від 20 до 45 років та в середньому складав 32,3±1,35 (95% ДІ: 29,5 - 35,0) років (p=0,33 за t-критерієм), що свідчило про статистичну однорідність. Середній гестаційний вік на момент звернення за медичною допомогою дорівнював 6,1±0,55 (95% ДІ: 5,0 - 7,2) тижнів і 7,2±0,61 (95% ДІ: 6,0-8,4) тижнів в I і II групах та 7,4±0,47 (95% ДІ: 6,4 - 8,3) тижнів – в групі III. За цим показником пари порівняння (I і II та I і III) були статистично порівнянними (за ANOVA p_F=0,30). Не виявлено достовірних відмінностей між проспективними групами як за паритетом вагітності – 3 [2; 3] вагітності в I групі проти 2 [1; 4] вагітностей у II групі (p_{I-II}=0,62 за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 0 [0; 1] проти 0 [0; 1] відповідно за групами (p_{I-II}=0,21). Водночас, при аналізі було виявлено достовірні розбіжності в другій парі порівняння за паритетом вагітності у цих пацієнток – 1 [1; 3] в III групі та 3 [2; 3] вагітності в I групі (p_{I-III}=0,007 за U-критерієм). Вагітність була першою у понад половини жінок III групи (55,6%) і лише у 21,7% жінок I групи (p_{I-III}=0,002 за χ^2). Проте, пологи були першими у більшості пацієнток як I (61,7%), так й III групи (77,8%) (p_{I-III}=0,14 за χ^2).

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.

Під час порівняльного аналізу відмінності між I та II 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±0,09 (95% ДІ: 1,57 - 1,93) та 1,63±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 перцентиля 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; rv=0,191). З них ПІ в межах 95-99 перцентиля 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 перцентиль: 8 (13,3%) вагітних проти 3 (3,9%) (p_{I-II}=0,044 за χ^2; rv=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).

Медіанний рівень 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; rv=0,172).

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 I та II триместрі гестації (rs=0,204, p=0,017 і rs=0,17, p=0,049). Знижений рівень PAPP-A 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 $E_{3вільного}$ (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-фетопротеїну (АФП) прямо корелював з підвищеними рівнями ПІ в МА (rs=0,173, p=0,047) та ХГЛ (rs=0,259, p=0,003).

В 19-23^{+6} тижнів для розрахунку ризиків розвитку ПЕ використовували показник співвідношення sFlt-1 / PlGF. В І групі ці показники коливалися від 0,45 до 747 ум. од., та в середньому складали 4,83 [3,06; 7,20] ум. од., в ІІ групі – 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). Підвищений показник співвідношення sFlt-1 / PlGF та ймовірність розвитку ПЕ виявлені у 6 (10,9%) та 1 (1,3%) пацієнтки відповідно по групах. В 2 (3,6%) випадках І групи мова йшла про критичне значення показника. В обох випадках вагітність завершилась ранньою тяжкою ПЕ з передчасним розродженням. В 4 (7,3%) випадках мова йшла про підвищений рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF. В усіх випадках вагітність була завершена до 30 тижнів в ургентному порядку у зв’язку із виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по два випадки кожного ускладнення).

В одному випадку в ІІ 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 встановлені достовірні зв’язки підвищеного рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23^{+6} з наявністю РХГ (rv=0,207, p=0,017), високим ризиком розвитку ПЕ за алгоритмом FMF (rs=0,353, p<0,001), підвищеним рівнем АФП (rs=0,258, p=0,004), показника ПІ в МА (rs=0,29, p=0,001), в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля (rs=0,33, p<0,001); зниженням рівнів PlGF (rs=-0,314, p<0,001), PAPP-A (rs=-0,267, p=0,003) та $E_{3вільного}$ (rs=-0,247, p=0,006).

Аналіз показників співвідношення sFlt-1 / PlGF в 32-33^{+6} тижня в І групі виявив перевищення 85 ум. од. в одному випадку, що супроводжувалося розвитком клінічної картини ПЕ та потребувало

негайного передчасного розродження шляхом КР. В II групі кількість випадків підвищених результатів sFlt-1 / PlGF була вище – 4 (5,2%) випадки (p_{I-II}=0,32 за χ^2). В трьох випадках встановлене критичне значення співвідношення sFlt-1 / PlGF (> 255 ум. од.). У двох з цих пацієнток вагітність була завершена передчасно шляхом ургентного КР з приводу пізньої затримки росту плода (ЗРП) та сполучення ЗРП та ПЕ в одному випадку; у однієї – своєчасними мимовільними пологами. У четвертої пацієнтки, без критичного значення sFlt-1 / PlGF, виникла ПЕ середнього ступеня в 37 тижнів, що призвело до ургентного КР.

Порівняльний аналіз клініко-біохімічних показників в другій парі порівняння мав визначені особливості. При проведенні УЗД у жінок III групи була виявлена РХГ, об'єм якої в 8 (29,6%) випадках перебільшував 30% хоріону, що достовірно не відрізнялося від показника жінок I 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 I групі (p_{I-III}=0,015 за χ^2); у 8 (29,6%) жінок III групи мова йшла про РХГ об'ємом 15-30%, чого не відмічено в групі I (p_{I-III}<0,001 за FET). Порушення показника ПІ в МА спостерігалося у 12 (44,4%) пацієнток III групи проти 17 (28,3%) в I групі (p_{I-III}=0,14 за χ^2 між групами).

Порівняльна характеристика середніх показників біохімічного скринінгу в I та II триместрі вагітності не виявила вірогідних розбіжностей між групами (p_{I-III}>0,05). Рівень PlGF в 11 тижнів гестації та визначення рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF не проводилося в жодному випадку. Тому, ці показники, на жаль, не порівнювалися між групами жінок із РХГ в першому триместрі.

При аналізі генетичної детермінованості в групах I та II виявлено значущі асоціації в парах: поліморфізм гена F13A1 (9 G>T) – зниження рівня PlGF (rs=-0,296; p=0,023), підвищення співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміни гестації 32-33^{+6} тижнів (rs=0,248; p=0,050); гена FGB-фібриногену (455 G>A) – втрати вагітності у ранні терміни (rv=0,181, p=0,034), наявність у

вагітної хронічної артеріальної гіпертензії (ХАГ) (rv=0,254, p=0,003), підвищений ризик розвитку ПЕ (rv=0,18, p=0,038); гена PAI-1 – втрати вагітності у ранні терміни (rv=0,181, p=0,034), підвищений рівень $E_{3вільн.}$ (rs=0,208, p=0,017), зниження sFlt-1 (rs=-0,331, p=0,010) і співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 32-33^{+6} тиж. (rs=-0,310, p=0,015); гена ITGB3-β – наявність ХАГ (rv=0,176, p=0,040) та тенденція до зниження PlGF в 32-33^{+6} тижня вагітності (rs=-0,231, p=0,079), збільшення співвідношення sFlt-1 / PlGF (rs=0,221, p=0,087).

Достовірні асоціації у жінок III групи виявлені між поліморфізмом гена ITGA2-α2 інтегріну та підвищеним рівнем АФП (rs=0,555, p=0,004), змінами у МА (rs=0,356, p=0,068). Достовірні відмінності між групами I та III було виявлено за показниками наявності поліморфізмів гену ITGB3-β (p_{I-III}=0,018 за χ^2), що свідчить про наявність прямої кореляції між мутацією гена ITGB3-β та розвитком ПЕ у пацієнток III групи (rv=0,305, p=0,018). 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).

Результати дослідження поліморфізму генів ангіогенезу жінок I та II груп виявили тенденцію до підвищення ризику розвитку ПЕ у носіїв поліморфізму гену судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF-A -634 C>G) (rv=0,226, p=0,08). Наявність поліморфізму гена синтази окису азоту 3 (NOS3 -786 C>T)) чітко асоціювалася з втратами поточної вагітності (rv=0,463, p=0,001), підвищеним рівнем sFlt-1 (rs=0,252, p=0,063) і співвідношення sFlt-1 / PlGF в 32-33^{+6} тижня вагітності (rs=0,239, p=0,079). Співставлення результатів I та III групи не виявило значущих відмінностей за кількістю виявлення випадків гетерозиготного та гомозиготного поліморфізму (p_{I-III}>0,05). Це доводило, що утворення РХГ під час плацентації має генетичну детермінованість.

Пацієнтки проспективних груп: 51 (85,0%) и 15 (19,5%) жінок відповідно в I та II групах отримували антикоагулянтну терапію впродовж

гестаційного процесу з раннього терміну, а в 9 (15,0%) та 9 (11,7%) випадках відповідно вищезазначена терапія сполучалася із застосуванням в них 50 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) до 12 тиж. та у 28 (46,7%) і 23 (29,9%) пацієнток з 12 тиж. використовувалася комбінація НМГ + АСК (100-150 мг). Однак, крововтрата у жінок ІІІ групи була вищою, навіть без використання в них вищезазначеної терапії (p_{I-III}=0,038 і p_{II-III}=0,049 за U-критерієм з поправкою Бонферроні).

Всі дослідження проведені відповідно до принципів біоетики та морально-етичних норм Гельсінської декларації.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про значущість оцінки не тільки клініко-анамнестичних факторів, як можливих предикторів ПЕ, а й вплив анатенатальної кровотечі у жінок із загрозою переривання вагітності в першому триместрі на ризики розвитку ПЕ. Вперше встановлені та обгрунтовані закономірності щодо суттєво знижених рівнів PAPP-A та PlGF у жінок з загрозою невиношування вагітності, ускладненою утворенням РХГ, в термінах гестації 11^{+1}-13^{+6}, 19-23^{+6} та 32-33^{+6} тижнів. Виявлено достовірні асоціації між підвищеним показником ПІ МА та виявлення в них дикротичних виїмок у жінок з утворенням РХГ в І триместрі вагітності; зниженим рівнем PAPP-A у І триместрі та випадками ПЕ в анамнезі; вірогідний зворотній зв’язок між рівнем PlGF та показниками ПЕ в анамнезі.

Розширені наукові уявлення про значущість оцінки рівня АФП з позиції погляду на зв’язок його підвищеного рівня з неповним ремоделюванням спіральних артерій, які входять до групи ризику розвитку ПЕ, що було доведено в науковій роботі: рівень АФП прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА.

Доповнено наукові дані щодо важливості внесення до клінічної практики визначення показника співвідношення sFlt-1 / PlGF з метою виявлення груп ризику виникнення ранньої та пізньої ПЕ. Доведено його високу прогностичну значущість: підвищений рівень sFlt-1 / PlGF у терміні

19-23^{+6} асоціювався з наявністю РХГ, високим ризиком розвитку ПЕ за алгоритмом FMF, підвищеним рівнем ПІ в МА, в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля та показником АФП; зниженими рівнями PlGF, PAPP-A та $E_{3вільного}$.

Встановлений вплив наявності поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу у жінок із РХГ на ризик розвитку в них ПЕ.

Теоретична та практична цінність роботи. Для визначення групи ризику ПЕ (особливо ранньої) у жінок із РХГ, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано застосовувати Адаптовану шкалу перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program для розрахунку ризиків її розвитку; проводити дослідження саме Astraia, а не PRISCA-I або розраховувати ризики її розвитку з використанням калькулятора Fetal medicine foundacion (FMF) «Preeclampsia risk assessment first and second trimester». Для забезпечення адекватної профілактики виникнення ПЕ у жінок із високим її ризиком рекомендовано більш раннє призначення ацетилсаліцилової кислоти в сполученні з або без НМГ в профілактичних дозах з огляду на генетичну детермінованість.

Рекомендовано впровадження в щоденну медичну практику адаптованої шкали оцінки перинатального ризику APHP, оцінка якості прогнозування ризику розвитку ранньої ПЕ за якою показала відмінні характеристики тесту – AUC 0,954 (0,904-0,982); $p<0,001$, за яким високий ризик раннього початку ПЕ прогнозується при сумі балів >5 (чутливість – 100%, специфічність – 86,4%).

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

ANNOTATION

Yushchenko M. Prevention and Prediction of Preeclampsia Development in Women with Retrochorial Hematomas. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" (22 – "Healthcare"). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation was conducted at the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Postgraduate Education Faculty.

This dissertation is dedicated to the development of a therapeutic and diagnostic algorithm based on clinical, biochemical and sonographic changes in women with retrochorionic hematomas of the first trimester to prevent the development of preeclampsia.

To achieve the set goal, the study included 164 women with early pregnancy loss threats, divided into three groups: two prospective observation groups and one retrospective analysis group. Two pairs of comparisons were created to address the objectives: the first – between two prospective groups (Group I – 60 women with confirmed retrochorial hematoma (RCH) in the first trimester and Group II – 77 women with early pregnancy loss threat without RCH); the second – Group I compared with Group III, which consisted of 27 pregnant women with RCH in the first trimester and complicated by preeclampsia (PE) during pregnancy. The purpose of creating comparison pairs was to prove the significance of RCH formation in the first trimester on PE development risks and to evaluate perinatal outcomes in these women depending on the treatment algorithm applied during pregnancy.

Inclusion criteria for pregnant women in the prospective groups were: clinical signs of early pregnancy loss threat with or without RCH formation; reproductive age. The inclusion criterion for the retrospective group was

confirmed early pregnancy loss threat with RCH formation, appropriate age, and complication of pregnancy by PE.

Exclusion criteria for participants: age over 45 years; gestational age more than 12 weeks at the time of enrollment; refusal to participate in the study for any reason; severe extragenital diseases; multiple pregnancies; diagnosed congenital and chromosomal fetal anomalies.

The average age of women in Groups I and II ranged from 20 to 47 years, with an average of 31.8±0.4 (95% CI: 30.9 - 32.6) years, and in Group III, it ranged from 20 to 45 years, with an average of 32.3±1.35 (95% CI: 29.5 - 35.0) years ($p=0.33$ by t-test), indicating statistical homogeneity. The average gestational age at the time of enrollment was 6.1±0.55 (95% CI: 5.0 - 7.2) weeks and 7.2±0.61 (95% CI: 6.0-8.4) weeks in Groups I and II, and 7.4±0.47 (95% CI: 6.4 - 8.3) weeks in Group III. The comparison pairs (I and II as well as I and III) were statistically comparable (by ANOVA $p_F=0.30$). No significant differences were found between the prospective groups in terms of pregnancy parity – 3 [2; 3] pregnancies in Group I against 2 [1; 4] in Group II ($p_{I-II}=0.62$ by U-test), as well as future childbirth parity – 0 [0; 1] against 0 [0; 1] respectively by groups ($p_{I-II}=0.21$). However, significant discrepancies were found in the second pair of comparison in terms of pregnancy parity – 1 [1; 3] in Group III and 3 [2; 3] pregnancies in Group I ($p_{I-III}=0.007$ by U-test). More than half of the women in Group III (55.6%) were experiencing their first pregnancy, compared to only 21.7% in Group I ($p_{I-III}=0.002$ by χ^2). However, the majority of patients in both Group I (61.7%) and Group III (77.8%) were experiencing their first childbirth ($p_{I-III}=0.14$ by χ^2).

A complicated obstetric history was present in 50 (83.3%), 63 (81.8%), and 9 (33.3%) patients respectively across the groups ($p_{I-II}=0.82$ by χ^2; $p_{I-III}<0.001$ by χ^2), indicating a more complicated history in women of Group I. This aspect was crucial in the comparative analysis of pregnancy and childbirth outcomes depending on the treatment algorithm applied to patients with RCH.

The identified differences between Groups I and II helped outline clinical-anamnestic factors that could serve as predictors of PE development in women with RCH.

The average pulsatility index (PI) in the uterine arteries (UA) was 1.75±0.09 (95% CI: 1.57 - 1.93) and 1.63±0.06 (95% CI: 1.51 - 1.76) in Groups I and II respectively (p_{I-II}=0.28 by t-test). PI indicators in UA above the 95th percentile were significantly more often observed in patients with RCH: 17 (28.3%) cases in Group I against 10 (13.0%) in Group II (p_{I-II}=0.025 by χ^2; rv=0.191). Among these, PI within the 95 to 99th percentile were observed in 9 (15.0%) and 7 (9.1%) patients respectively (p_{I-II}=0.29 by χ^2), PI in both UAs above the 99th percentile: 8 (13.3%) patients against 3 (3.9%) (p_{I-II}=0.044 by χ^2; rv=0.172). The frequency of finding decratic notches was higher: in both UAs in 21 (35.0%) and 13 (16.9%) pregnancies (p_{I-II}=0.015 by χ^2; rv=0.208); in one UA (more often the right one) – in 12 (20.0%) women and 40 (51.9%) respectively by groups (p_{I-II}<0.001 by χ^2; rv=0.327).

The median level of PAPP-A and PlGF did not show significant differences between the indicators (p_{I-II}=0.29 and p_{I-II}=0.28 by U respectively).

The calculation of the PE risk in these women using the FMF "Preeclampsia risk assessment" calculator revealed a high risk of its development in 28 (46.7%) women versus 23 (29.9%) (p_{I-II}=0.044 by χ^2; rv=0.172).

A direct significant correlation of weak force was established in pairs: the presence of RCH and PI in UA above the 95th percentile (rv=0.19, p=0.025), RCH and higher HCG levels in the first and second trimester of gestation (rs=0.204, p=0.017 and rs=0.17, p=0.049). A decreased PAPP-A level was significantly associated with PE cases in the history (rs=-0.17, p=0.049), high PI level in UA (rs=-0.331, p<0.001), including at PI levels above the 95th percentile (rs=-0.229, p=0.008), with a reduced level of free E3 (rs=+0.193, p=0.027). Significant inverse correlations were established between the level of PlGF and PE indicators in the history (rs=-0.228, p=0.008), PI level in UA (rs=-0.23, p=0.007) and HCG content (rs=-0.215, p=0.013). The level of alpha-fetoprotein

(AFP) in the studied patients was directly associated with elevated PI levels in UA (rs=0.173, p=0.047) and HCG (rs=0.259, p=0.003).

In 19-23^{+6} weeks, the sFlt-1 / PlGF ratio was used to calculate the risks of PE development. In Group I, this indicator ranged from 0.45 to 747, with an average of 4.83 [3.06; 7.20], in Group II – from 0.56 to 341, with an average of 4.32 [2.35; 7.41] (p_{I-II}=0.18 by U-test). An increased sFlt-1 / PlGF ratio and the likelihood of PE development were detected in 6 (10.9%) and 1 (1.3%) patients respectively by groups. In 2 (3.6%) cases of Group I, the indicator was critically high. In both cases, pregnancy ended early with severe PE and premature birth. In 4 (7.3%) cases, there was an elevated level of the sFlt-1 / PlGF ratio. In all cases, pregnancy was concluded before 30 weeks urgently due to fetal distress during pregnancy and severe PE (two cases of each complication).

In one woman of Group II, the indicator exceeded 110, ending in severe PE at 30 weeks and premature birth with early neonatal death.

Correlation analysis established significant links between elevated sFlt-1 / PlGF levels at 19-23^{+6} weeks with the presence of RCH (rv=0.207, p=0.017), high PE risk according to the FMF algorithm (rs=0.353, p<0.001), elevated AFP level (rs=0.258, p=0.004), PI indicator in UA (rs=0.29, p=0.001), including at PI levels above the 95th percentile (rs=0.33, p<0.001); decrease in PlGF levels (rs=-0.314, p<0.001), PAPP-A (rs=-0.267, p=0.003) and free E3 (rs=-0.247, p=0.006).

Analysis of sFlt-1 / PlGF ratios at 32-33^{+6} weeks in Group I revealed one case exceeding 85, accompanied by the clinical picture of PE and requiring immediate premature birth through cesarean section. In Group II, the number of cases with elevated sFlt-1 / PlGF results was higher – 4 (5.2%) cases (p_{I-II}=0.32 by χ^2). In three cases, the sFlt-1 / PlGF ratio was critically high (> 255). In two of these patients, pregnancy was concluded prematurely through urgent cesarean section due to late fetal growth restriction (FGR) and a combination of FGR and PE in one case; one had timely spontaneous labor. In the fourth patient, without a critical sFlt-1 / PlGF value, moderate PE occurred at 37 weeks, leading to urgent cesarean section.

The comparative analysis of clinical-biochemical indicators in the second pair of comparison had defined peculiarities. When conducting ultrasound in Group III women, RCH was detected, the volume of which in 8 (29.6%) cases exceeded 30% of the chorion, not significantly different from the indicator in Group I women – 19 (31.7%) determinations (p_{I-III}=0.85 by χ^2); in 11 (40.7%) women, the RCH volume ranged from 10-15% against 41 (68.3%) cases in Group I (p_{I-III}=0.015 by χ^2); in 8 (29.6%) women of Group III, the discussion was about RCH volume of 15-30%, which was not noted in Group I (p_{I-III}<0.001 by FET). Abnormal PI indicators in UA were observed in 12 (44.4%) patients of Group III against 17 (28.3%) in Group I (p_{I-III}=0.14 by χ^2 between groups).

Comparative characterization of average biochemical screening indicators in the first and second trimesters of pregnancy did not reveal significant differences between groups (p_{I-III}>0.05). The level of PlGF at 11 weeks of gestation and the determination of the sFlt-1 / PlGF ratio were not conducted in any case. Therefore, these indicators, unfortunately, were not compared between groups of women with RCH in the first trimester.

When analyzing genetic determinants in Groups I and II, significant associations were found in pairs: polymorphism of the F13A1 gene (9 G>T) – decrease in PlGF level (rs=-0.296; p=0.023), increase in sFlt-1 / PlGF ratio at gestation terms 32-33^{+6} weeks (rs=0.248; p=0.050); FGB-fibrinogen gene (455 G>A) – early pregnancy losses (rv=0.181, p=0.034), presence of chronic arterial hypertension (CAH) in the pregnant woman (rv=0.254, p=0.003), increased PE risk (rv=0.18, p=0.038); PAI-1 gene – early pregnancy losses (rv=0.181, p=0.034), elevated free E3 level (rs=0.208, p=0.017), decrease in sFlt-1 (rs=-0.331, p=0.010) and sFlt-1 / PlGF ratio at 32-33^{+6} weeks (rs=-0.310, p=0.015); ITGB3-β gene – presence of CAH (rv=0.176, p=0.040) and tendency to decrease PlGF at 32-33^{+6} weeks of pregnancy (rs=-0.231, p=0.079), increase in sFlt-1 / PlGF ratio (rs=0.221, p=0.087).

Significant associations in Group III women were found between the polymorphism of the ITGA2-α2 integrin gene and elevated AFP level (rs=0.555,

p=0.004), changes in UA (rs=0.356, p=0.068). Significant differences between Groups I and III were detected for the presence of ITGB3-β gene polymorphisms (p_{I-III}=0.018 by χ^2), indicating a direct correlation between ITGB3-β gene mutation and PE development in Group III patients (rv=0.305, p=0.018). A predominance of multigenic thrombophilia form was found, especially in pregnant women of Group III, where mutation by 4 or more genetic markers was noted in 14 (51.9%) women compared to 10 (16.7%) pregnant women in Group I (p_{I-III}<0.001 by χ^2).

The study of angiogenesis gene polymorphism in women of Groups I and II revealed a tendency towards increased PE risk in carriers of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A -634 C>G) gene polymorphism (rv=0.226, p=0.08). The presence of nitric oxide synthase 3 (NOS3 -786 C>T) gene polymorphism was clearly associated with losses during the current pregnancy (rv=0.463, p=0.001), increased sFlt-1 level (rs=0.252, p=0.063) and sFlt-1 / PlGF ratio at 32-33^{+6} weeks of pregnancy (rs=0.239, p=0.079). Comparison of results between Groups I and III did not reveal significant differences in the number of heterozygous and homozygous polymorphism cases (p_{I-III}>0.05). This proved that RCH formation during placentation has genetic determinants.

Prospective group patients: 51 (85.0%) and 15 (19.5%) women respectively in Groups I and II received anticoagulant therapy throughout the gestational process from an early term, and in 9 (15.0%) and 9 (11.7%) cases respectively, the aforementioned therapy was combined with the administration of 50 mg of acetylsalicylic acid (ASA) up to 12 weeks, and in 28 (46.7%) and 23 (29.9%) patients from 12 weeks, a combination of LMWH + ASA (100-150 mg) was used. However, blood loss in Group III women was higher, even without the use of the aforementioned therapy (p_{I-III}=0.038 and p_{II-III}=0.049 by U-test with Bonferroni correction).

All studies were conducted in accordance with the principles of bioethics and the moral and ethical standards of the Helsinki Declaration. All procedures,

including the collection of personal data, were carried out after obtaining the patient's informed agreement.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Сучасний погляд на етіологію та патогенез прееклампсії як основної причини перинатальних втрат. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 4 (161): 58-68. DOI: 10.15574/HW.2022.161.58 *(Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з приводу проблематики, яка вивчалася, оформлення висновків, написання статті).*

2. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Профілактика та прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок). Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 5 (162): 35-38. DOI: 10.15574/HW.2022.162.35 *(Особистий внесок – аналіз клінічного випадку).*

3. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Оцінка показників комплексної стратифікації ризиків розвитку прееклампсії у пацієнток із ретрохоріальними гематомами. Український журнал Перинатологія та Педіатрія. 2022. 4 (92): 9-15. DOI: 10.15574/PP.2022.92.9 *(Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*

4. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Аналіз перинатальних наслідків у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF. Український журнал Здоров'я жінки. 2023. 1 (164): 21-27. DOI: 10.15574/HW.2023.164.21 *(Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*

5. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами. Український журнал Перинатологія та Педіатрія. 2023. 1 (93):

12-18. DOI: 10.15574/PP.2023.93.12 *(Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*

6. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Аналіз перинатальних наслідків у жінок із загрозою невиношування вагітності в першому триместрі залежно від факту утворення ретрохоріальної гематоми. Український журнал Здоров'я жінки. 2024. 1 (170): 4-11. DOI: 10.15574/HW.2024.170.4 *(Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*

7. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Клінічний випадок тромботичної тромбоцитопенічної пурпури, яка приховувалася під маскою важкою прееклампсії. Sciences of Europe. 2022. (94): 63-66. DOI: 10.5281/zenodo.6616410 (*Особистий внесок – проведено аналіз клінічного випадку*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Определение наличия полиморфизма в гене PAI-1: 675 5G>4G как фактор риска развития задержки внутриутробного развития плода у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре. The I International Science Conference on Multidisciplinary Research. January, 19 – 21, 2021). Berlin, Germany. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

2. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Ретрохориальная гематома как фактор риска плацента-ассоциированных осложнений. The II International Science Conference on Science and practical Technologies. (January, 26 – 29, 2021). Luxembourg, Luxembourg. *(Особистий внесок – планування дослідження,*

формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).

3. Duka Y., Yushenko M., Strubchevskaya K. The role of the comprehensive assessment of serum markers and dopplerometry of the uterine arteries in the first trimester of pregnancy in stratification of the risks of placenta-associated complications. The IV International Science Conference «Prospects and achievements in applied and basic sciences». (February, 9 – 12, 2021). Budapest, Hungary. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

4. Duka Y., Yushenko M., Strubchevskaya K. Assesment of the efficiency of complex pre-pregnancy preparation in reducing the risk of pregnancy loss in early terms of gestation in patients with a positive history of retrochorial hematoma in the first trimester. The IV International Science Conference «Prospects and achievements in applied and basic sciences». (February, 9 – 12, 2021). Budapest, Hungary. *(Особистий внесок – збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

5. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Анализ ассоциаций наличия полиморфизма в гене VEGF-A (-634 C>G) у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. The V International Scientific and Practical Conference «Trends of modern science and practice». (February 8-11, 2022). Ankara, Turkey. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, написання тез).*

6. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Роль оценки уровня альфа-фетопротеина, как маркера неблагоприятных исходов беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, в предикции их возникновения. The V International Scientific and Practical Conference «Trends of modern science and practice». (February 8-11, 2022). Ankara, Turkey. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування*

дослідження, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).

7. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Анализ ассоциаций наличия полиморфизма в гене NOS3 (-786 C>T) и развития преэклампсии у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. The VII International Scientific and Practical Conference «Innovative trends in science, practice and education». (February 22-25, 2022). Munich, Germany. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

8. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Аналіз розвитку випадків прееклампсії в групах високого та вкрай високого ризику, які отримували стандартну профілактичну терапію. The XXIII International Scientific and Practical Conference «Theoretical and science bases of actual tasks». (June 14 – 17, 2022). Lisbon, Portugal. *(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

9. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Порівняння ефективності різних форм транексамової кислоти при лікуванні ретрохоріальних гематом у першому триместрі вагітності. The V International Scientific and Practical Conference «Modern and global methods of the development of scientific thought». October, 25-28, 2022). Florence, Italy. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

10. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Використання співвідношення sFlt / PlGF у рутинній практиці акушер-гінеколога (клінічний випадок). The II International Scientific and Practical Conference «Innovations in education: prospects and challenges of today». (January 16-19, 2024). Sofia, Bulgaria.

(Особистий внесок – збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 4/8/22. 7-8. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки).*

2. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Спосіб профилактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 5/8/22. 8-9. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки).*

3. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб зниження ризиків розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 7/10/24. 13-15. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ …….. 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ …… 26
ВСТУП ……. 29
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ ГЕМАТОМ І ТРИМЕСТРА ВАГІТНОСТІ В ГЕНЕЗІ ВИНИКНЕННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА УСКЛАДНЕНЬ ГЕСТАЦІЇ, ЯКІ З НЕЮ ПОВ'ЯЗАНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)…… 38
1.1 Визначення поняття внутрішньоматкових гематом, сучасна класифікація, патогенез та їх можливі перинатальні наслідки…… 38
1.2 Ретрохоріальні гематоми як новий фактор ризику розвитку прееклампсії ……. 42
1.3 Питання етіопатогенезу прееклампсії …….…… 43
1.4 Сучасні погляди щодо предикції та профілактики прееклампсії 59
РОЗДІЛ 2. НАУКОВИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……..……. 67
2.1 Матеріали та дизайн дослідження…… …… 67
2.2 Загальна характеристика клініко-функціональних спостережень…….……. 73
2.3 Методи дослідження…… 77
2.3.1 Оцінка анамнестичних даних шляхом анкетування 77
2.3.2 Ультразвукове дослідження…… …….. 77
2.3.3 Дослідження показників гормонального статусу…… 80
2.3.4 Розрахунок ризиків прееклампсії…..…… 83
2.3.5 Визначення генетичних поліморфізмів...…….…… 83
2.3.6 Оцінка стану новонародженого……. 86
2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження……. 87

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОКРИННО-БІОХІМІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНОВАНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ В НИХ РЕТРОХОРІАЛЬНОЇ ГЕМАТОМИ В І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ..…… 89

3.1 Характеристика клініко-біохімічних та ендокринних співвідношень у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від наявності РХГ (проспективні групи)…….…….. 89

3.2 Порівняльна клініко-лабораторна характеристика перебігу вагітності та пологів у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності……...…… 108

3.3 Оцінка генетичної схильності до виникнення плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з загрозою невиношування вагітності та ретрохоріальною гематомою в І триместрі вагітності в парах порівняння……. 115

РОЗДІЛ 4. ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ……..… 125

4.1 Патогенетичне обґрунтування діагностично-лікувального алгоритму у вагітних жінок із ретрохоріальною гематомою з метою вторинної профілактики розвитку прееклампсії…….. 125

4.2 Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із загрозою невиношування вагітності в першому триместрі вагітності……... 130

4.3 Порівняльна характеристика перинатальних ісходів у жінок із РХГ в першому триместрі вагітності……. 145

4.4 Аналіз перинатальних наслідків у жінок з високим і 151

критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF…..…….
РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ……..….. 163
5.1. Порівняльний аналіз клініко-лабораторних характеристик та показників генетичної детермінованості у жінок із прееклампсією та без неї……. 163
5.2. Прогностичні критерії розвитку прееклампсії у жінок з ретрохоріальними гематомами……. 176
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ …… 186
ВИСНОВКИ ……..…… 206
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ……..…… 210
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……..…….. 212
ДОДАТКИ …….…… 234

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗП – антенатальна загибель плода

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСК – ацетілсаліцилова кислота

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АФП – альфа-фетопротеїн

ВВР – вроджені вади розвитку

ВР – відносний ризик

ВМГ – внутрішньоматкові гематоми

ГР – гіпертонічні розлади

ДІ – довірливий інтервал

ДП – дистрес плода

ДХГС – дифузний хоріоамніотичний гемосидероз

ЗРП – затримка росту плода

ЕВТ – екстравільозний трофобласт

ЕТ-1 – ендотелін-1

ІВП – історія вагітності та пологів

ІМТ – індекс маси тіла

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

МА – маткова артерія

ММП – матричні металопротеїнази

МСТГ – масивна субхоріональна тромбогематома

НДР – науково-дослідна робота

НМГ – низькомолекулярні гепарини

ОС – оксидативний стрес

ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПЕ – прееклампсія

ПД – плацентарна дисфункція

ПІ – пульсаційний індекс

ПП – передчасні пологи

ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок

РДС – респіраторний дистрес синдром

РХГ – ретрохоріальна гематома

СХГ – субхоріальна гематома

ТК – транексамова кислота

ТТП – тромботична тромбоцитопенічна пурпура

УЗД – ультразвукове дослідження

ФК – фактична крововтрата

ХАГ – хоріонічний гонадотропін людини

ХГЛ – хронічна артеріальна гіпертензія

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХХН – хронічна хвороба нирок

Acc – accuracy (укр. точність)

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinasewith a thrombospondin type 1 motif, member 13

APHP – Alberta Perinatal Health Program

AUC – area under ROC curve (укр. площа під ROC-кривою)

CI – довірчий інтервал для середнього

eNOS – Endothelial nitric oxide synthase (укр. ендотеліальна синтаза оксиду азоту)

F – відносний показник (частота) у %; критерій однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA

FMF – Fetal medicine foundation

H – Kruskal-Wallis test (укр. непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса)

HSD – Tukey test (укр. критерій Тьюкі)

IL – Interleukins (інтерлейкіни)

ISUOG	–	The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IQR	–	інтерквартильний розмах
J	–	Youden index (укр. індекс Йодена)
KDR	–	рецептор домену кіназної вставки
LP	–	латентний період
M	–	середнє арифметичне
m	–	стандартна похибка
Max	–	максимум
Min	–	мінімум
Me	–	медіана
MoM	–	multiple of the median (укр. різноманіття медіани)
MMP	–	матриксна металопротеїназа
NK	–	natural killer (укр. клітини кілери)
NO	–	оксид азоту
OR	–	відношення шансів
P	–	імовірність події (мертвонародження)
p	–	рівень статистичної значущості
PAPP-A	–	pregnancy-associated plasma protein A (укр. протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю)
PI	–	pulsatility index (укр. пульсаційний індекс)
PLGF	–	placental growth factor (укр. плацентарний фактор росту)
ROC	–	receiver operating characteristic (укр. робоча характеристика приймача)
rs	–	Spearman's coefficient (укр. коефіцієнти рангової кореляції Спірмена)
SD	–	стандартне відхилення
Se		Sensitivity (укр. чутливість)

sEng		soluble endogline (укр. водорозчинний ендоглін)
sFLT-1	–	soluble fms-like tyrosine kinase-1 (укр. водорозчинна тирозинкіназа 1)
Sp	–	Specificity (укр. специфічність)
t	–	T-test (укр. критерій Стьюдента)
U	–	Mann-Whitney test (укр. критерій Манна-Уїтні)
VEGF	–	Vascular endothelial growth factor (укр. (судинно-ендотеліальний фактор росту)
χ^2	–	Chi-squared test (укр. Хі-квадрат Пірсона)
11-ДОК	–	11-дезоксикортикостерон

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Прееклампсія – це важке ускладнення вагітності, яке визначається вперше виявленою гіпертензією та іншими ознаками дисфункції органів після 20-го тижня гестації. Наприклад, протеїнурія або підвищений рівень печінкових ферментів, що вражає від 3% до 5% усіх вагітностей, і є основною причиною материнської та неонатальної захворюваності та смертності [1, 2]. Прееклампсія, як фенотипічно, так і етіологічно гетерогенна. Саме через це, незважаючи на наукові і медичні досягнення останнього десятиріччя, а саме, завершення і оприлюднення дослідження ASPRE, яке остаточно довело вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на профілактику ПЕ, застосування якого асоціювалося зі зниженням частоти виникнення передчасної ПЕ на 62% та ПЕ на терміні <34 тижнів на 82%, проблема профілактики і предикції цього ускладнення, все ж таки, залишається актуальною [3]. Враховуючи це, пошук додаткових маркерів, як генетичних, так і біохімічних, які б могли допомогти у виявленні пацієнток з групи високого ризику за розвитком ПЕ, не зупиняється у всьому світі [4, 5].

Генетичний внесок у схильність до розвитку ПЕ добре встановлений, але фактичні гени-кандидати ризику її розвитку залишаються, здебільшого, невідомими. Більш того, ПЕ – це синдромний розлад, який має спільні риси з іншими гіпертензивними розладами вагітності, а також, з плацентарними розладами, такими як, затримка росту плода (ЗРП). Тому, різні гени можуть, як комбіновано приймати участь в розвитку, так і впливати на розвиток інших плацента-асоційованих ускладнень. Все це ще більше ускладнює пошук точних генів-кандидатів, які б впливали на ризик розвитку ПЕ [6, 7].

На жаль, жодні міжнародні товариства, які займаються проблемою профілактики ПЕ (Fetal medicine foundation, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Medicina fetal Barcelona, Society for Maternal-Fetal Medicine) не враховують в своїх моделях прогнозування стани, які виникають під час перебігу поточної вагітності [8, 9, 10].

Загрозливий викидень з кров'янистими виділеннями або без них, з формуванням ретрохоріальної гематоми (РХГ) або без неї, зі швидким її регресом або, навпаки, з затяжним – всі ці надважливі фактори, на жаль, не оцінюються в контексті ризику розвитку ПЕ. Хоча вплив на розвиток різноманітних ускладнень під час вагітності ці фактори мають [11, 12], не існує жодного діагностично-лікувального алгоритму, які б враховували саме клінічний перебіг першого триместру для розрахунку ризиків розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

Порушення функції плаценти – одна з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Розмаїття функцій плаценти пов'язані з її структурою на етапах імплантації, плацентації (12 тиж.), феталізації (II триместр вагітності). У системі мати-плацента-плід встановлюються складні взаємини [13]. У зв'язку з високою частотою плацентарної дисфункції (ПД) та необхідністю розробки методів профілактики та лікування, вчені вивчають етапи формування судинної системи хоріону та матково-плацентарного кровообігу (МПК). Увагу закордонних та вітчизняних дослідників привертають структурно-функціональні особливості плаценти при ускладненнях вагітності. Адже, клінічна картина ПД, що розвивається в III триместрі вагітності, є проявом саме патологічного процесу, який був сформований ще під час плацентації (3 тиждень гестації) так, як при ПЕ майже 30-50% маткових артерій не піддається трансформації.

Порушення імплантації призводить до мимовільного аборту, передлежання плаценти, збільшення плаценти, оболонкового прикріплення пуповини. Порушення формування плаценти призводить до ПД, розвитку єдиної артерії пуповини. Дефекти розвитку якірних ворсин та недостатність міграції трофобласту у строму матки та кровоносні судини призводять до розвитку таких ускладнень вагітності, як ПЕ, загибель внутрішньоутробного плода [14, 15].

Васкулогенез є центральним процесом у розвитку плаценти. Від якості васкуляризації ворсин та функціонування кровоносних судин залежить

перебіг вагітності [16]. Порушення секреції фактору зростання ендотелію судин (VEGF) у плаценті, порушення експресії його рецептора sFlt-1 призводить до порушення процесів ангіогенезу та розвитку плацентарної дисфункції. Відомості про формування та розвиток плаценти, про особливості її морфології можуть та повинні стати основою для наукових досліджень, спрямованих на покращення стану плода та перинатальних результатів.

Тобто, сьогодні невирішеними питаннями щодо профілактики ПЕ залишаються: пошук генів-кандидатів для виявлення пацієнток з групи високого ризику для проведення ранньої вторинної профілактики, а також, імплементація таких станів, як загрозливий 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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (ФПО ДДМУ).

Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (державний реєстраційний номер 0120U101467; термін виконання – 2020-2023 рр.).

Мета дослідження. Розробити лікувально-діагностичний алгоритм на основі клінічних, біохімічних та сонографічних змін у жінок із ретрохоріальними гематомами I триместру для профілактики розвитку в них прееклампсії.

Завдання дослідження:

Виходячи з поставленої мети, вирішувалися наступні завдання:

1. Оцінити прогностичну цінність комплексного вивчення показників біохімічних скринінгів, PlGF та співвідношення sFlt-1 / PlGF у жінок із РХГ I триместра та даних доплерометрії маткових артерій в прогнозуванні розвитку ПЕ у цих жінок.
2. Виявити наявність залежності між поліморфізмом генів тромбофілії, VEGF-A (-634 C>G) та NOS3 (-786 C>T) і розвитком прееклампсії у жінок із РХГ.
3. Обгрунтувати індивідуальний підхід до тактики ведення вагітності у жінок з РХГ в I триместрі з подальшою оцінкою його ефективності.
4. Провести порівняльний ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у пацієнток з РХГ в I триместрі вагітності та чи без ПЕ залежно від застосованого лікувального алгоритму на підставі клініко-статистичного аналізу.
5. Розробити метод прогнозування та профілактики розвитку ПЕ у жінок із РХГ у I триместрі на підставі отриманих результатів та оцінити його ефективність.
6. Створити лікувально-діагностичний алгоритм ведення жінок залежно від ступеня ризику розвитку ПЕ.

Об'єкт дослідження – плацентарна дисфункція у жінок із загрозою невиношування вагітності.

Предмет дослідження – особливості перебігу вагітності у жінок із РХГ, біохімічні та гемодинамічні показники стану фето-плацентарного комплексу (гемодинаміка), характеристика генетичної детермінованості розвитку плацентарної дисфункції, стан новонароджених.

Методи дослідження – антропометричні; клінічні; імуноферментні – для дослідження рівнів гормонів; протеїну, що асоційований з вагітністю – А (PAPP-A), альфа-фетопротеїну (АФП), вільного естріолу ($E_{3вільн.}$), плацентарного фактору росту (PlGF), водорозчинної тирозинкінази – 1 (sFlt-1); полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу; інструментальні – ультразвукова діагностика з допплерометрією кровотоку артерії пуповини, маткових артерії, середніх мозкових артерій; статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про значущість оцінки не тільки клініко-анамнестичних факторів, як можливих предикторів ПЕ, а й вплив анатенатальної кровотечі у жінок із загрозою переривання вагітності в першому триместрі на ризики розвитку ПЕ. Вперше встановлені та обгрунтовані закономірності щодо суттєво знижених рівнів PAPP-A та PlGF у жінок з загрозою невиношування вагітності, ускладненою утворенням РХГ, в термінах гестації 11^{+1}-13^{+6}, 19-23^{+6} та 32-33^{+6} тижнів. Виявлено достовірні асоціації між підвищеним показником ПІ в МА та виявлення в них дикротичних виїмок у жінок з утворенням РХГ в І триместрі вагітності; зниженим рівнем PAPP-A у І триместрі та випадками ПЕ в анамнезі; вірогідний зворотній зв’язок між рівнем PlGF та показниками ПЕ в анамнезі.

Розширені наукові уявлення про значущість оцінки рівня АФП з позиції погляду на зв’язок його підвищеного рівня з неповним ремоделюванням спіральних артерій, які входять до групи ризику розвитку ПЕ, що було доведено в науковій роботі: рівень АФП прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА.

Доповнено наукові дані щодо важливості внесення до клінічної практики визначення показника співвідношення sFlt-1 / PlGF з метою виявлення груп ризику виникнення ранньої та пізньої ПЕ. Доведено його високу прогностичну значущість: підвищений рівень sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23+6 асоціювався з наявністю РХГ, високим ризиком розвитку ПЕ за

алгоритмом FMF, підвищеним рівнем ПІ в МА, в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля та показником АФП; зниженими рівнями PlGF, PAPP-A та $E_{3вільного}$.

Встановлений вплив наявності поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу у жінок із РХГ на ризик розвитку в них ПЕ.

Теоретична та практична цінність роботи. Для визначення групи ризику ПЕ (особливо ранньої) у жінок із РХГ, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано застосовувати Адаптовану шкалу перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program для розрахунку ризиків її розвитку; проводити дослідження саме Astraia, а не PRISCA-I або розраховувати ризики її розвитку з використанням калькулятора Fetal medicine foundacion (FMF) «Preeclampsia risk assessment first and second trimester». Для забезпечення адекватної профілактики виникнення ПЕ у жінок із високим її ризиком рекомендовано більш раннє призначення ацетилсаліцилової кислоти в сполученні з або без НМГ в профілактичних дозах з огляду на генетичну детермінованість.

Рекомендовано впровадження в щоденну медичну практику адаптованої шкали оцінки антенатального ризику APHP, оцінка якості прогнозування ризику розвитку ранньої ПЕ за якою показала відмінні характеристики тесту – AUC 0,954 (0,904-0,982); $p<0,001$, за яким високий ризик раннього початку ПЕ прогнозується при сумі балів >5 (чутливість – 100%, специфічність – 86,4%).

Результати дослідження впроваджено у акушерських та гінекологічних відділеннях Комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпровської обласної ради, Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №6».

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Сумісно з науковим керівником, д.мед.н., доцентом Дукою Ю.М. обрана тема дисертації, чітко сформульовані мета і завдання дослідження. Дисертантом проведені інформаційно-патентний

пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи, особисто сформовані групи пацієнтів та пари порівняння. Автором особисто проведений клініко-статистичний аналіз отриманих результатів, написані розділи дисертаційної роботи. Опрацьовано алгоритм обстеження вагітних жінок із РХГ в I триместрі вагітності; розроблено лікувальний алгоритм, спрямований на стабілізацію гематоми та профілактику виникнення її рецидиву, а також профілактики виникнення ускладнень другої половини вагітності (прееклампсії та затримки розвитку плода) на основі оцінки анамнестичних даних, дослідження біохімічних маркерів, аналізу генетичної детермінованості та показників інструментальних методів дослідження. Створено базу даних для проведення статистичного аналізу, проаналізовані та інтерпретовані отримані результатів. За результатами дослідження самостійно написані статті та тези доповідей, підготовлені стендові доповіді на науково-практичних конференціях. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації..

Апробація результатів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України» (8-9 квітня 2021 р., м. Дніпро: усна та стендові доповіді); міжнародній науково-практичній конференція, що включала тренінг з оволодіння практичними навичками «Маленький плід. Мультидисциплінарний підхід» (10-12 вересня 2021 р., м. Одеса: усна доповідь); науково-практичній конференції «Кейс-марафон: вагітність та пологи» (12 листопада 2021 р., м. Київ: усна доповідь).; The I International Science Conference on Multidisciplinary Research (January 19 – 21, 2021, Berlin, Germany: тези доповіді); The II International Science Conference on Science and practical Technologies (January 26 – 29, 2021, Luxembourg, Luxembourg: тези доповіді); The IV International Science Conference «Prospects and achievements in applied and basic sciences» (February 9 – 12, 2021, Budapest, Hungary: тези доповіді); The V International Scientific and Practical Conference «Trends of

modern science and practice» (February 8-11, 2022, Ankara, Turkey: тези доповіді); The VII International Scientific and Practical Conference «Innovative trends in science, practice and education» (February 22-25, 2022, Munich, Germany: тези доповіді); The XXIII International Scientific and Practical Conference «Theoretical and science bases of actual tasks» (June 14 – 17, 2022, Lisbon, Portugal: тези доповіді); The V International Scientific and Practical Conference «Modern and global methods of the development of scientific thought». (October 25-28, 2022, Florence, Italy: тези доповіді); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України» (30 червня 2023 р., м. Дніпро: усна та стендові доповіді); науково-практичній конференції з міжнародною участю «ІІІ Школа пре- та постнатальної діагностики: Пренатальна діагностика, медико-генетичне консультування та хірургічна корекція вроджених вад розвитку». (2 листопада 2023 р., м. Київ: усна доповідь); The II International Scientific and Practical Conference «Innovations in education: prospects and challenges of today». (January 16-19, 2024, Sofia, Bulgaria: тези доповіді);.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з яких: 2 статті у журналах, що проіндексовані у наукометричній базі даних Scopus (обидві у співавторстві); 4 статті – у фахових журналах України (у співавторстві); 1 стаття – у науковому періодичному іноземному виданні (у співавторстві); 10 тез наукових доповідей у збірниках наукових праць, у тому числі 2 англомовні тези. Додатково опубліковано 3 нововведення в реєстрі галузевих нововведень.

Обсяг дисертації і структура. Дисертація викладена на 243 сторінках друкованого тексту (основного тексту – 209 сторінок) і складається з: анотацій українською та англійською мовами, списку наукових праць, опублікованих здобувачем за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики обстежених пацієнтів та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та

додатків. Список використаної літератури містить 180 джерел, з яких 25 – кирилицею та 155 – латиницею. Дисертаційна робота містить 43 таблиці та 21 рисунок, а також додаток А, Б, В та Г.

РОЗДІЛ 1
РОЛЬ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ ГЕМАТОМ І ТРИМЕСТРА ВАГІТНОСТІ В ГЕНЕЗІ ВИНИКНЕННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА УСКДАДНЕНЬ ГЕСТАЦІЇ, ЯКІ З НЕЮ ПОВ'ЯЗАНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Визначення поняття внутрішньоматкових гематом, сучасна класифікація, патогенез та їх можливі перинатальні наслідки

Внутрішньоматкові гематоми (ВМГ) – одні з найпоширеніших знахідок при проведенні ультразвукового дослідження, особливо у першому триместрі вагітності. Під час проведення ультразвукового дослідження ВМГ виглядають як гіпоехогенні зони між різними ділянками порожнини матки.

Основні причини ВМГ – це результат тромбозу невеликих спіральних артерій, несвоєчасного та необгрунтованого отримання антикоагулянтної терапії тощо. Але, частіше, все ж таки причини їх утворення залишаються невідомими [17]. Також, деякі дослідники вважають, що ВМГ виникають через розрив судин під час процесу інвазії ворсинок в ендометрій, і, в подальшому, розвитку аномальної імплантації та плацентації.

Виділяють 3 різновиди ВМГ, відповідно до їх локалізації:

- ретрохоріальні – розташовані між міометрієм і пластиною хоріона;
- ретроплацентарні – між плацентою і міометрієм;
- субамніотичні – між плацентою і амніотичною оболонкою.

За розмірами виділяють:

- маленьку, якщо її розмір не перевищує 20% розміру плідного яйця;
- середніх розмірів – 20-50% плідного яйця;
- масивну, якщо вона перевищує 50% розміру плідного яйця.

Також, виділяють масивну субхоріональну тромбогематому (МСТГ), яку називають пухлиною Бреуса. Це – рідкісна патологія, при якій великий материнський кров'яний згусток відокремлює хоріальну пластинку від

ворсинчастого хоріона. Частота МСТГ становить лише 0,03%-0,08%, а її етіологія та патогенез досі невідомі. Наслідки МСТГ залежать від її розміру та розташування. Якщо МСТГ виникає поблизу пуповини, це може спричинити її компресію, пупкову венозну непрохідність та зменшення перфузії плода. Ускладненнями МСТГ, також, вважається затримка росту плода (ЗРП), прееклампсія (ПЕ) та внутрішньоутробна загибель плоду [18, 19].

Перебіг гематоми може бути безсимптомним. В цьому випадку ВМГ може бути виявлена під час рутинної сонографії, але, також, може клінічно проявляти себе болями в животі та / або вагінальною кровотечею [17].

Захворюваність на ВМГ визначається в межах 0,46-39,5% у жінок з природньою вагітністю. Цікаво, що у жінок із вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) цей показник є вищим – 4-48% [20].

Клінічне значення ВМГ досі є дискутабельним. Певні дослідження висували припущення про те, що факт ВМГ збільшує ризик таких ускладнень під час вагітності, як: гестаційна гіпертензія, ПЕ, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) та передчасні пологи. Але інші науковці не виявили зв’язку між ВМГ та несприятливими перинатальними наслідками [21, 22]. Недавній мета-аналіз продемонстрував, що ВМГ асоціюються з підвищеним ризиком ранньої та пізньої втрати вагітності, а також, передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) [18].

Все це потребує певного перегляду з причини наявності багатьох факторів, які впливають на результат наукового дослідження, а саме: положення і розташування гематоми, гестаційний вік при її виникненні, тривалість гематоми.

У ряді досліджень було описано розташування гематоми відносно ділянки плаценти, але ці подробиці та їх вплив на ускладнення вагітності не були оцінені [23]. Ряд інших досліджень показав, що більша кількість ускладнень вагітності була саме при ретрохоріальних гематомах (РХГ), ніж при субхоріальних (СХГ). Можливо це дає змогу вважати СХГ менш

небезпечними [24]. Порівняно з СХГ, ретроплацентарні корелювали із значним підвищенням ризиків ускладнень вагітності, таких як: антенатальна загибель плода, дистрес плода, меконіальні навколоплідні води, ПЕ та ЗРП [17, 18, 20]. Nyberget та колеги продемонстрували, що великі ретроплацентарні крововиливи частіше порушували функції плаценти, ніж малі субхоріальні [25]. Однак, існує одне ускладнення, яке показує, що СХГ також можуть мати тяжкі наслідки – це хронічне виділення вмісту гематоми, яке містить гемоглобін з продуктами його деградації, в амніотичну порожнину і врешті-решт призведе до дифузного хоріоамніотичного гемосидерозу (ДХГС), клінічно відомого, як хронічне відшарування [26]. Передбачається, що вагітність, ускладнена ДХГС, тісно пов’язана з антенатальною загибеллю плода та респіраторного дістрес-синдрому новонароджених (РДС).

Також, РХГ можуть бути чинниками, що призводять до передчасних пологів та ПВНРП. Основною причиною загибелі плода від відшарування плаценти є довготривале скорочення матки, яке спричинене ВМГ, або самі ВМГ впливають на якість кровотоку і стан магістральних судин матки, зміни в яких призводять до прогресування гіпоксії плода [23, 25]. А сама ретроплацентарна гематома може викликати локальний інфаркт плаценти, бо саме в тій ділянці де була гематома, буде ділянка з порушеним агніогенезом у ворсинах хоріону, що призведе до патологічного ремоделювання спіральних артерій [27]. Обидва ці стани пов’язані з порушеннями плацентації та виникненням плацентарної дисфункції (ПД). Результатом втрати функції плаценти разом з тривалими скороченнями матки є передчасні пологи. Однак, у більшості жінок, частіше це призводить до завмирання вагітності або антенатальної гибелі плода.

Одним із важливих факторів, який впливає на перинатальні наслідки вагітностей з гематомами, є термін гестації, в якому виникла гематома. Лише великі гематоми, що виникли після 16 тижнів вагітності, мали більш негативний вплив на вагітність [21]. З іншого боку, Беннет та співавтори,

виявили, що, якщо гематома з'являлась в терміні вагітності до 8 тижнів, то відбувалось істотне збільшення відсотка спонтанних абортів [22]. У 2005 р. Maso та співавтори повідомили, що ризик несприятливих наслідків, особливо спонтанного аборту, був у 2,4 рази вищим при вагітності з гематомою, яка була виявлена до 9-го тижня. Загалом, чим раніше була діагностована гематома, тим більше ускладнень було у цих жінок під час вагітності [28].

Зв'язок часу виявлення гематоми між ускладненнями вагітності був незрозумілим у згаданих звітах. Однак, деякі дослідники дійшли висновку, що не було суттєвої кореляції між гестаційним віком та результатами вагітності [28]. Таким чином, прогностичне значення терміну вагітності при діагностиці ВМГ все ще залишається суперечливим.

Тривалість – це ще одна цінна характеристика гематоми, яку треба мати на увазі при прогнозі ускладнень вагітності. Хоча, кілька звітів дають неповний опис тривалості без аналізу [25]. Деякі дослідження довели відсутність кореляції між тривалістю існування ВМГ та результатами вагітності [26], інші підтвердили його клінічну значущість щодо прогностичного значення. Мантоні та інші вперше повідомили про вагітність із стійкою гематомою, яка закінчилася передчасним розривом плідних оболонок та пізнім викиднем [23]. У цьому дослідженні було показано, що гематоми, які були більше 50 мл, були довготривалими, ніж гематоми розміром менше 35 мл, які зникали до 20-го тижня. Це явище продемонструвало, що обсяг може вплинути на тривалість гематоми. У звіті Abu-Yousef та співавторів показано, що ризик несприятливих наслідків був значно менший у пацієнток, у яких розміри гематоми зменшувалися , у порівнянні з тими, у кого вона зростала або не змінювалася [24]. Багато дослідників виявили, що гематоми в більшості випадків були невеликим утворенням з рідиною над внутрішніми відділами шийки матки під час ультрасонографічного дослідження, і повністю зникли до 24 - 25 тижня вагітності або до кінця I триместру [21, 22]. Остаточний висновок про зв'язок між тривалістю та результатом вагітності в цих дослідженнях не був

наданий. Більшість опублікованих літературних джерел припускають, що наявність стійкої гематоми може зробити великий внесок у розвиток несприятливих наслідків вагітності.

1.2 Ретрохоріальні гематоми, як новий фактор ризику розвитку прееклампсії

За даними опрацьованої літератури було виявлено, що жінки, вагітність яких ускладнилася виникненням РХГ, мали більше таких акушерських ускладнень, як: ПЕ, передчасні пологи, ЗРП, однак, дані залишаються котраверсійними.

Ozkaya та інші повідомляли, що наявність ВМГ пов’язана з підвищеним ризиком викидня та ЗРП [29]. Норман та інші повідомляли, що наявність ВМГ пов’язано з підвищеним ризиком передчасних пологів та ПВНРП, і це погоджується з поточним дослідженням, тоді, як Palatnik та Grobman повідомили, що ВМГ не пов’язана зі збільшенням ризику передчасних пологів [30, 31]. Tuuli та інші показали, що наявність ВМГ не суттєво збільшувало частоту ПЕ, але результати інших досліджень, що оцінювали вплив ВМГ на ускладнення вагітності, були суперечливими [22]. Деякі автори повідомляли про взаємозв’язок ВМГ з передчасними пологами, ПРПО, ПЕ та мертвонародженням, тоді, як інші знову не відзначають цієї асоціації [21, 22, 31, 32]. Наприклад, Nagy та ін. у своєму дослідженні показали, що гематоми у I триместрі асоціювалися з кесаревим розтином, ЗРП, ПЕ, відшаруванням плаценти та передчасними пологами. Але, це було лише одне проспективне дослідженні в одній лікарні [31].

Отже, оскільки проблема гематом найбільше освітлювалась в 2000-х роках, більше всього досліджень і статей було датовано саме в ті роки, але, на жаль, результати навіть тоді залишалися котраверсійними. Також, хочеться зазначити, що у більшості досліджень жінки не були поділені на тих, у кого виявлялися субхоріальні гематоми, та на тих, у кого були

ретрохоріальні гематоми, що може спотворити результати та не надати адекватну картину щодо ускладнень, які можуть викликати РХГ. Саме тому, в роботі будуть висвітлені нові дані щодо ускладнень в акушерстві, а саме ПЕ, яка може виникнути як результат наявності РХГ у І або ІІ триместрі вагітності.

1.3. Питання етіопатогенезу прееклампсії

Прееклампсія є однією з 6 основних причин материнської смертності та несприятливих ускладнень у новонароджених. Частота випадків ПЕ зростає, частково, через останні тенденції настання вагітності у більш пізньому віці та збільшення частоти ожиріння у вагітних жінок. Класичне визначення ПЕ характеризується наявністю гіпертонії та протеїнурії, проте, ПЕ може виникнути за відсутності протеїнурії [33]. У цьому випадку гіпертензія може супроводжуватися системними ураженнями центральної нервової системи, аномаліями згортання крові та ураженням печінки. ПЕ ускладнює 2-3% усіх вагітностей, але ризик несприятливих наслідків особливо великий, коли вона виникає до 34 тижнів вагітності [33, 34, 35, 36, 37]. Крім того, за даними останніх досліджень, ПЕ має довгострокові наслідки на здоров’я жінки. Доведено, що у жінок, вагітність яких була ускладнена ПЕ, збільшується ризик розвитку інсульту, інфаркту міокарда, а також, хронічної ниркової недостатності (ХНН) в подальшому житті [33, 36, 37, 38, 39, 40]. Порівняно мало відомо про довгостроковий ризик хронічної хвороби нирок (ХХН) та ХНН у жінок, які перенесли несприятливі наслідки вагітності. Цілком ймовірно, що жінки, які страждали на гіпертонічні розлади під час вагітності (ГР), мають більш високий ризик довгострокових ускладнень з боку сечовидільної системи, ніж жінки з нормотензивною вагітністю. Основним маркером цієї гіпотези є те, що жінки, у яких під час вагітності була ПЕ, мають підвищений ризик розвитку мікроальбумінурії в майбутньому. Тому,

цілком можливо, що ризик розвитку ХХН та ХНН у жінок, які перенесли ПЕ, більший, ніж у звичайній популяції [33, 39, 40, 41, 42].

Класифікація. Згідно з класифікацією Міжнародного суспільства з питань гіпертензії під час вагітності на сьогоднішній час виділяють ранню та пізню ПЕ [33, 42, 43].

Рання ПЕ виникає до 34 тижнів вагітності, *пізня* – після 34 тижнів. В основі цього розподілу полягає різний патогенез цих схожих станів.

Рання ПЕ зустрічається від 5 до 20% всіх випадків. Це найбільш важкий клінічний варіант перебігу захворювання, який часто супроводжується ЗРП. Розвиток ранньої ПЕ пов'язаний з порушенням імунної системи, порушенням плацентації, вираженими проявами ендотеліальної дисфункції та недостатньою інвазією трофобласта [33, 41, 42, 43].

Пізня ПЕ зустрічається більш ніж у 80% всіх випадків ПЕ. Даний вид захворювання пов'язаний із супутніми факторами ризику у жінок: метаболічними розладами (інсулінорезистентність, високий індекс маси тіла, вік вагітної старше 35 років, захворювання нирок та серцево-судинної системи в анамнезі). Даний вид ПЕ рідше супроводжується ЗРП [33, 41, 42, 43].

Патогенез прееклампсії. В основі ранньої ПЕ лежить патологія «плацентарного ложа». Плацентарне ложе – це ділянка, де плацента прикріплюється до матки. Відповідно, васкуляризація цієї ділянки має життєво важливе значення для розвитку плода. Особливе значення відіграє розгалуження маткових артерій у цій ділянці. Ці судини мають унікальне значення, оскільки порушення їхньої фізіологічної трансформації вважається анатомічною основою зменшення перфузії в міжворсинчастий простір, що може призвести до розвитку ПЕ, ЗРП, передчасних пологів (ПП), передчасного розриву плодових оболонок, відшарування плаценти та загибелі плоду [33, 44, 45, 46, 47].

Під час вагітності виділяють 3 типи спіральних артерій.

Перші базальні артерії – це великі, звивисті воронкоподібні спіральні артерії, які фактично забезпечують кровопостачання інтервільозного простору. Вони проходять фізіологічні зміни і помітні неозброєним оком під час кесарева розтину, коли плацента ретельно видалена з плацентарного ложа, хоча, через значно великий діаметр, їх можна прийняти за вени.

Другі базальні артерії видно лише на гістологічних зрізах. Вони розгалужуються всередині міометрію і закінчуються в decidua basalis, але не відкриваються в міжворсинчастий простір.

Третій вид спіральних артерій розташований поза плацентарним ложем. Вони не проходять фізіологічні зміни, але закінчуються в decidua vera або parietalis. Ці судини не грають жодної ролі в кровопостачанні самої плаценти, але можуть живити хоріонічну мембрану. Ступінь змін у артеріях плацентарного русла відрізняється у жінок з фізіологічним перебігом вагітності порівняно з жінками з ПЕ [33].

Фізіологічні перетворення, які починаються в децидуальній тканині і поширюються в сегмент зони стику судин, призводять до повної зміни цитоархітектоники стінки, включаючи ендотелій, інтиму та м’язові волокна. Перетворення, які відбуваються, сприяють трансформації спіральних артерій у великі синусоїдальні судини та надають змогу плаценті задовольнити існуючі метаболічні потреби зростаючого плода протягом всієї вагітності. В основі цих перетворень лежить дія трофобласта на стінку матково-плацентарних артерій, яка є безперечною [33, 48, 49, 50, 51]. На ранніх термінах вагітності клітини ворсинчастого трофобласта рухаються ретроградно в просвіт капілярів ендометрія та кінцеві відділи спіральних артерій, а також роз’їдають та інфільтрують субендотеліальний простір tunica intima материнських артерій. Ендотеліальні клітини сприяють адгезії клітин трофобласта та допомагають їм у міграції через міжендотеліальні клітинні сполучення спіральних артерій [33]. Цей процес створює дефекти ендотеліальної оболонки, витікання плазми в просвіт судини, порушення

внутрішньої еластичної пластинки, а також незначну фібриноїдну дегенерацію середовища. Порушення ендотеліальної оболонки рідко супроводжується відкладенням тромбоцитів та фібрину і, як правило, не викликає реакцій тромбоутворення. Jogee et al. Пов'язують це з місцевою продукцією великої кількості простацикліну клітинами трофобластів. Але, навіть при нормальній вагітності, оклюзійні тромбози зрідка зустрічаються в артеріях на периферії плацентарного ложа, хоча тромботичні та запальні реакції на пошкодження судин та основні характеристики патологічних процесів, вкладаються в межі. У стінці судини клітини трофобласту завжди оточені і відокремлені від інших клітинних складових смугою фібриноїдного матеріалу. Є гіпотеза, що цей міжклітинний фібриноїдний матеріал частково є результатом апокринного виділення трофобласту. Ці фізіологічні зміни призводять до надзвичайного розтягнення просвіту матково-плацентарних артерій протягом II і III триместрів вагітності [16, 33, 42, 43, 51].

Однак, під час ПЕ ці зміни не відбуваються. Робертс і Гаммілл запропонували більше ніж десять років тому двоступеневу модель розвитку ПЕ [14, 15, 33].

Перший етап передбачає зниження плацентарної перфузії, яка у деяких, але не у всіх, переходить на *другий етап*, що представляє собою синдром гестозу. Але деякі дослідники виділяють 3 послідовних етапи розвитку ПЕ [33].

1 етап: дефект ремоделювання спіральних артерій. Відсутність реконструкції зони стику спіральних артерій та трофобласту зазвичай називають дефектом глибокої плацентації. За відсутності фізіологічних змін у спіральних артеріях, ендотеліальна оболонка, ймовірно, зберігається, і збільшує продукцію судиннозвужуючих медіаторів протягом прогресування вагітності. Тобто, саме ці процеси призводять до прискорення та появі перших клінічних проявів захворювання у II триместрі вагітності.

2 етап: плацентарний оксидативний стрес. Логічно припустити, що невдала спроба зформувати адекватний матково-плацентарний кровоплин

призводить до відносної гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес у плаценті. Оксидативний стрес призводить до активації інвазивності трофобласта надалі і порушує плацентарний ворсинчастий ангіогенез. Кінцевий результат – аномально реактивна і погано розвинена фетоплацентарна судинна система. Оксидативний стрес має негативний вплив на судинну реактивність, кровоплин, і порушує транспортну функцію плаценти. Вірогідно, що саме оксидативний стрес запускає гіперпродукцію різноманітних факторів, таких як водорозчинна тирозинкіназа-1 (sFLT-1), водорозчинний ендоглін (Eng) та багато інших [6, 10, 13, 33, 34, 52].

3 етап: біохімічні та клінічні прояви ПЕ. Переконливі експериментальні докази свідчать про те, що ендотеліоз у системі мати-плацента-плід, призводить до ендотеліозу у ниркових, мозкових та печінкових судинах, що порушує баланс вазодилататорів (наприклад, оксиду азоту (NO), простациклінів) та вазоконстрикторів (наприклад, ендотеліну-1 (ЕТ-1) і тромбоксану-A_2), що призводить до посилення звуження судин, гіпертонії та інших проявів ПЕ [33, 34, 35, 36, 46].

У додатку до цього, поліморфізм в генах ангіогенезу погіршує патоморфологічні стани, які обумовлені ПЕ, бо наявність цих поліморфізмів сприяє зниженню вироблення ангіогенних факторів, тим самим погіршує дисбаланс ангіогенних та антиангіогенних факторів. А саме цей дисбаланс лежить в основі клінічних проявів ПЕ [4, 5, 33, 38, 41, 48, 54].

Ангіогенні та антиангіогенні фактори росту. Сімейство судинних ендотеліальних факторів росту (VEGF) є важливими молекулами, що регулюють ранні судинні зміни в плаценті. Ключові молекули цього сімейства – це судинний фактор росту А (VEGF-A), плацентарний фактор росту (PLGF), fms-подібний тирозинкіназний рецептор 1 (Flt-1) та рецептор домену кіназної вставки (KDR) [33, 55, 56, 57]. Відомо, що сімейство VEGF регулює плацентарний ангіогенез та реконструкцію спіральних артерій матері [57]. Крім двох основних мембранних рецепторів, існує варіант Flt-1,

який має розчинну форму Flt-1 (sFlt-1), експресується в плаценті і, як відомо, має потужні антиангіогенні властивості. sFlt-1 являється антагоністом як VEGF-A, так і PlGF, та індукує симптоми ПЕ на моделях тварин [46, 59, 60]. У жінок, що страждають на ПЕ, рівень sFlt-1 зростає, а рівень VEGF-A та PlGF знижується. Існують докази того, що ці зміни виявляються у жінок за кілька тижнів до клінічного прояву симптомів ПЕ. Тому, sFlt-1 та PlGF розглядають як біомаркери при прогнозуванні ПЕ на ранніх термінах вагітності. Хоча ці біомаркери, в поєднанні з іншими клінічними та біохімічними маркерами, демонструють сильні прогностичні значення для предикції ранньої ПЕ, їх значення при прогнозуванні розвитку пізньої ПЕ є сумнівним [33, 60, 61]. Але, для більш детального розуміння патогенезу необхідно розглянути кожен фактор ангіогенезу окремо, а також варіації генів, що їх кодують, та вплив саме цих факторів на розвиток ПЕ.

Судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGF-A). Ген VEGF-A складається з восьми екзонів, розділених сімома інтронами. VEGF-A з високою спорідненістю пов'язується з двома спорідненими рецепторами Flt-1 та рецепторами KDR [33, 60, 61, 62, 63]. VEGF-A опосередковує багато функцій в ендотеліальних клітинах. VEGF-A сприяє ангіогенезу, індукує ріст судинних ендотеліальних клітин, зменшує апоптоз і збільшує проникність судин. Крім того, VEGF-A сприяє розширенню судин через збільшення продукції окису азоту з ендотелію. Гіпоксія є сильним стимулюючим фактором, який збільшує експресію мРНК VEGF-A через індукуючий гіпоксію фактор-1α [33, 64, 65].

Плацентарний фактор росту (PlGF). PLGF демонструє, що його амінокислотна послідовність на 42% схожа із VEGF-A. Ген PlGF складається з семи екзонів. PlGF переважно експресується в плаценті, серці та легенях. Точні фізіологічні властивості PlGF до сих пір не вивчені. Однак, факти свідчать про ключову роль PlGF у регуляції VEGF-A та залежного від нього ангіогенезу при нормальному перебігу та патологічних станах під час вагітності. Вважається, що PlGF потенціює ангіогенез, через стимулювання

ендотеліальних клітин за допомогою Flt-1, а також через свою властивість відокремлювати VEGF-A від Flt-1, дозволяючи VEGF-A активувати KDR, що призводить до вербування моноцитів / макрофагів, які відіграють значущу роль у ангіогенезі та активують індукцію секреції VEGF-A з моноцитів [33, 62, 63, 64, 65].

Тирозинкіназа-1 та розчинна тирозинкіназа-1 (Flt-1 та sFlt-1). Fms-подібна тирозинкіназа – це трансмембранний рецептор, який складається з семи позаклітинних доменів імуноглобуліну. Flt-1 зв'язується з VEGF-A, VEGF-B, PlGF та з усіма ними має високу спорідненість, експресується в багатьох тканинах людини, включаючи моноцити / макрофаги та плацентарні трофобласти. Його експресія регулюється гіпоксією. Альтернативний сплайсинг пре-мРНК, що кодує Flt-1, призводить до отримання розчинної форми Flt-1 (sFlt-1), яка містить домен, в складі якого є ліганд-зв'язуючий білок, який тропний до Flt-1. Розчинна Flt-1 секретується ендотеліальними клітинами, моноцитами та плацентою. Розчинна Flt-1 діє як потужний антагоніст VEGF-A та PlGF, пригнічуючи їх зв'язування з рецепторами на клітинній поверхні, і вважається антиангіогенним фактором. Нещодавно був виявлений специфічний для людини варіант sFlt-1, якому дали 14 порядковий номер. Розчинний Flt-14, в основному, експресується в неендотеліальних клітинах, особливо в судинних гладком'язових клітинах. Експресія плацентою двох ізоформ sFlt змінюється з часом. sFlt-1 є домінуючою формою протягом I триместру, а вже у II та III збільшується кількість sFlt-14. Основними ділянками експресії у плаценті sFlt-14 є дегенеративні клітини синцитіотрофобласту, відомі як синцитіальні вузли. Розчинний Flt-14 якісно відрізняється від sFlt-1, але є потужним інгібітором VEGF-A, його інгібуюча активність порівнянна з такою sFlt-1 [33, 56, 57, 58, 67, 68, 69].

Ангіогенні фактори їх вплив на плаценту та ангіогенез. Під час вагітності плацента продукує ангіогенні фактори сімейства VEGF. У першому триместрі вагітності PlGF, в основному, експресується в екстравільозних клітинах трофобласта в межах материнської децидуї.

Картина експресії Flt-1 подібна до картини VEGF-A, тоді як велика експресія KDR локалізована на ділянках ендотеліальних клітин. Ці результати свідчать про те, що VEGF-A та PlGF можуть відігравати життєво важливу роль у розвитку судинної системи плаценти. В даний час дані про значення та функції інших членів родини VEGF щодо вагітності та плацентації обмежені [33, 44, 45, 56, 58, 67, 69].

Васкулогенез та ангіогенез – це два процеси, які мають важливе значення для встановлення матково-плацентарного кровообігу. Розвиток судин плаценти у людини починається вже через 21 день після зачаття шляхом утворення гемангіобластичних канатиків та спостерігається на ранній стадії розвитку ворсин хоріона. Було показано, що для формування перших судинних клітин цитотрофобластів потрібні ангіогенні фактори, які необхідні для початку ангіогенезу. Зі збільшенням терміну вагітності та дозріванням ворсинок, додаткова секреція VEGF-A постачається стромальними клітинами, включаючи клітини Гофбауера (плацентарні макрофаги плода). Експерименти in vitro на хоріалантоїсній мембрані курчат показали, що зв'язування VEGF-A з Flt-1 стимулює розгалужений ангіогенез. З 25 тижня гестації ангіогенез переходить з розгалуженого на нерозгалужений і супроводжується зниженням VEGF-A та збільшенням експресії PlGF, Flt-1 та sFlt-1. PlGF, який експресується в трофобластах протягом усього періоду гестації, діючи на Flt-1, на початку гестації має додаткову роль, порівняно з VEGF-A, у васкулогенезі та розгалуженому ангіогенезі, але потім відіграє важливу роль у регуляції нерозгалуженого ангіогенезу, який зазвичай повинен припинятися [33, 50, 51, 52].

Ангіогенні фактори та регулювання інвазії трофобласту та ремоделювання спіральних артерій. Під час нормального розвитку плаценти клітини екстравільозного трофобласту (ЕВТ) активно інвазуються у децидую матки, внутрішню третину міометрія (інтерстиціальна інвазія) та у спіральні артерії (ендоваскулярна інвазія). Процес інвазії трофобласту регулюється так, щоб глибина інвазії у ендометрій була достатньою, але не

настільки надмірною, щоб проникнути в міометрій та прилеглі органи. Для успішної інвазії клітинам ЕВТ потрібно як підвищувати свою швидкість інвазії, так і виділяти специфічні протеази для розщеплення позаклітинного матриксу. У цьому процесі ключову роль відіграють матриксні металопротеїнази (ММП). Крім того, завдяки стимулюванню проліферації та міграції ендотеліальних клітин, VEGF-A стимулює активність ММП [33, 50, 51, 52, 56, 60].

Під час ендоваскулярної інвазії ендотелій і основні гладком'язові клітини замінюються на ЕВТ. Ця реконструкція спіральних артерії призводить до перетворення вузькокаліберних судин високого опору в судини низького опору широкого калібру, які здатні забезпечити достатній притік материнської крові до плаценти для задоволення потреб швидко зростаючого плоду [27, 33, 60]. Додатково на початку вагітності в децидуї спостерігаються незначні зміни в структурі спіральних артерій, які називаються ремоделюванням, незалежним від трофобласту. Ранні терміни вагітності пов'язані з припливом лейкоцитів у децидуальну оболонку, включаючи клітини-кіллери (NK-клітини) та макрофаги. NK-клітини, виділені з децидуї під час I триместру вагітності, секретують багато ангіогенних факторів росту, включаючи VEGF-A та PlGF. Клітини-кіллери матки можуть вважатися основним джерелом ангіогенних факторів росту, що відповідають за перетворення спіральних артерії зі сторони децидуальної оболонки [33, 53, 61].

Ангіогенні фактори та прееклямсія. Є докази того, що sFlt-1 збільшується у жінок з ПЕ, порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності. Більшість досліджень продемонстрували, що немає значної різниці в рівнях sFlt-1 у сироватці крові між жінки з фізіологічною вагітність та пацієнтками з загрозою розвитку ПЕ до 20 тижня гестації [33, 67, 68, 69]. Відомо, що рівень sFlt-1 у сироватці крові жінок, у яких згодом розвивається ПЕ, починає підвищуватися лише з 20 тижня вагітності та досягає значного підвищення за 5 тижнів до початку проявів гіпертонії та протеїнурії [33, 68,

69, 71]. Спостерігається, що рівень sFlt-1 є прямо пропорційним ступеню протеїнурії. Відомо, що PlGF у сироватці матері є антагоністом sFit-1: чим вище sFlt-1, тим нижчий PlGF. Під час нормальної вагітності спостерігається стійке підвищення рівня PlGF у сироватці матері протягом перших двох триместрів, пік його концентрації співпадає з 29-32 тижнем вагітності, а потім починає знижуватися. У жінок, у яких згодом розвивається ПЕ, концентрація PlGF у сироватці крові нижча вже на 10-13 тижні вагітності [1, 2, 8, 9, 33]. Рівень PlGF у сироватці крові на 21-32 тижні гестації значно нижчий у жінок з ранньою ПЕ, порівняно з рівнем у жінок, у яких розвинулася пізня ПЕ. Сучасні дані свідчать про те, що низький рівень циркуляції PlGF і високий рівень sFlt-1 в середині вагітності дають можливість групувати жінок на тих, у яких згодом розвинеться ПЕ, та на тих, хто залишається нормотензивними протягом усієї вагітності. Хоча VEGF-A відіграє важливу роль при фізіологічній вагітності, при розвитку ПЕ визначення його у сироватці матері має обмежену клінічну роль у прогнозуванні ПЕ, хоча розчинний Flt-1 має більшу спорідненість з VEGF-A, ніж PlGF. Кілька досліджень повідомляють про зниження рівня VEGF-A в сироватці крові при ПЕ, і пропонують VEGF-A, як перспективний маркер для прогнозування ранньої ПЕ, проте інші дослідники не спостерігають цього [10, 14, 15, 33]. VEGF-A виробляється багатьма клітинами на материнсько-фетальній поверхні. Недавнє дослідження продемонструвало, що рівень VEGF-A, що експресують NK-клітини периферичної крові, помітно знизився у жінок з ПЕ, порівняно з тими, у кого вагітність не була ускладнена, вказуючи на те, що знижений рівень материнської сироватки VEGF-A є результатом не лише антагонізму sFlt-1, а має багатофакторну залежність.

Нещодавно також було досліджено потенційне використання сімейства VEGF для лікування ПЕ. Вчені описують модель ПЕ у вагітних щурів, що індукована надмірною експресією аденовірусної інфекції sFlt-1 (Adv-sFlt-1). Інфікування Adv-sFlt-1 у щурів призвело до гіпертонії та протеїнурії. Гістологічно у нирках цих щурів спостерігався гломерулярний ендотеліоз,

що нагадує ураження нирок, пов’язаних з ПЕ у вагітних. Введення рекомбінантного VEGF-A121 призвело до зниження систолічного артеріального тиску та протеїнурії з покращенням ендотеліозу клубочків. Подібні висновки повідомлялись і на інших моделях тварин, припускаючи, що VEGF-A121 може мати терапевтичний потенціал у лікуванні ПЕ [33].

Генетичні аспекти прееклампсії. Останні два десятиліття вчені різноманітних країн світу шукають генетичну обумовленість розвитку ПЕ. Хоча сама по собі генетична модель розвитку ПЕ руйнує класичну дво- або трьохступеневу, перетворюючи її на чотири та шестиступінчасту модель. Саме у таких моделях основну роль розвитку ПЕ відіграють генетичні та імунні фактори. Сімейний анамнез та гіпертонічні розлади збільшують ризик розвитку ПЕ, маючи на увазі, що генетичні компоненти також змінюють рівень ризику ПЕ. ПЕ є полігенним розладом, і хоча жоден генетичний варіант не вважається відповідальним для всіх випадків ПЕ, окремі локуси, фактори навколишнього середовища і епістаз є компонентами, якими не слід нехтувати. У цьому сенсі оцінка генетичних варіантів ризику ПЕ мала б велике значення для формування груп ризику і покращення спостереження за вагітними жінками на амбулаторному етапі [1, 2, 4, 5, 33, 38, 40, 41]. Основні групи генів, які пов’язані з ПЕ: гени про- та протизапальних медіаторів, гени фолатного циклу, гени тромбозу, гени ангіогенезу, гени апоптозу та детоксикації.

Гени ангіогенезу (сімейства VEGF) та їх зв’язок з ПЕ. Сімейство VEGF є гарним прикладом генетичної теорії розвитку ПЕ [33, 45]. Відповідно до теорії, у плода є гени, які відповідають за збільшення передачі поживних речовин до нього, а у матері є гени, у яких основна функція обмежити цю передачу, щоб не перевищити певні материнські межі [33, 51]. При фізіологічній вагітності взаємодія між ендоваскулярними трофобластами та децидуальними лейкоцитами, особливо NK, призводить до значного вивільнення VEGF-A та PlGF, що регулює ангіогенез на межі материнської та фетальної частини плаценти. Під час розвитку ПЕ sFlt-1 потрапляє до

материнського кровообігу та зв’язується, як з VEGF-A, так і PlGF. У І триместрі концентрація PlGF знижується при вагітності з майбутньою ПЕ, тоді як концентрація sFlt-1 залишається подібною до концентрації у здорових вагітних, що свідчить про те, що PlGF відіграє важливу роль на ранніх етапах плацентації. Зростання концентрації sFlt-1 в ІІІ триместрі при вагітності з ПЕ вважається механізмом порятунку плода в спробі відновити плацентарний кровотік при патологічному кровопостачанні. Родина VEGF відіграє ключову роль під час перебігу нормальної вагітності, а також має своє значення в розвитку ускладнень вагітності. Отже, генетичні варіації в генах, що кодують ці ангіогенні білки, є кандидатами для вивчення їх під час вагітності для того, щоб мати змогу профілактувати ускладнення. VEGF – це багатофункціональний цитокін, який відіграє ключову роль в ангіогенезі in vivo. У гені VEGF є кілька поліморфізмів, які відповідальні за вироблення білка. Серед них розрізняють чотири поліморфізми VEGF: -936 C>T, -634 G>C, -2578 C>A та -154 G>A, які в промоторній області модулюють експресію VEGF [33, 62, 63, 66, 69].

Поліморфізм VEGF-A -936 C>T знаходиться в третій ділянці (3’UTR) гену VEGFA, а алель Т асоціюється з нижчим вмістом VEGF-A у плазмі, порівняно з алелем С [46, 66, 69]. Деякі дослідження повідомляють про зв'язок поліморфізму VEGF-A -936 C>T з ПЕ, тоді як інші ні. Під час аналізу виявили значну кореляцію між поліморфізмом -936 C>T та ризиком ПЕ. Суб’єкти, що мають алель Т, мають значно вищий ризик розвитку ПЕ, ніж суб'єкти, що мають генотип VEGF -936 C>C. Відповідно до результатів Renner W та ін., варіант VEGF -936 C>T може бути важливим фактором, що визначає рівень VEGF у плазмі.

Поліморфізм VEGF-A -405 G>C є промоторним. Генотип GG пов’язаний з найвищими рівнями VEGF-A у плазмі [33, 66]. Алель G цього поліморфізму пов’язана зі зниженим ризиком важкої ПЕ, тоді як генотип CC зв’язаний з підвищеним ризиком розвитку HELLP-синдрому [33, 38, 45].

Поліморфізм промотору VEGF-A -460 C>T перебуває у нерівноважному зв'язку з поліморфізмом -405 G>C. Доведено, що генотип ТТ пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку HELLP-синдрому [33, 38].

VEGF-A -2578 C>A є промоторним поліморфізмом і генотипом СС, має найвищу транскрипційну активність та найбільшу кількість продукції VEGF-A лейкоцитами.

Поліморфізми VEGF-A -634 G>C та -1154 G>A розташовані в 5 області (5'UTR) гена VEGF-A, а алелі -634 C та -1154 G пов'язані зі збільшенням продукції VEGF-A. Нещодавно дослідження показали зв'язок між поліморфізмом гена VEGF та ПЕ. Було виявлено, що два поліморфізми були статистично пов'язані з ПЕ. Це припускає, що генетичні полімормізми -936 C>T та -634 G>C відіграють важливу роль у розвитку цього стану. Також поліморфний локус -634 G>C гена VEGF має асоціацію з розвитком патологічного перебігу вагітності. Це спостерігається за рахунок розвитку вазоконстрикції, підвищення судинної проникності та порушення процесів неоангіогенезу.

Полиморфізм гена NOS3. Оксид азоту (NO) відіграє вирішальну роль у регуляції функції ендотелію, контролі артеріального тиску та серцево-судинному гомеостазі, як потужний вазодилататор. Важливо те, що концентрація NO являється одним із факторів розвитку ПЕ. Показано, що NO in vitro та in vivo модулює плацентарний кровообіг, а інгібування продукції NO викликає синдроми, аналогічні, як при ПЕ у вагітних щурів. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) – це фермент, який синтезує NO, каталізуючи перетворення L-аргініну в L-цитрулін. Оскільки доступність ендотеліального NO в основному регулюється його синтезом за допомогою eNOS, ген, що кодує eNOS, NOS3, розглядається як ген-кандидат фактора ризику розвитку гестозу. Ген NOS3 розташований у хромосомі 7q35-36 довжиною 4,4 kb7. Ген містить 26 екзонів, які кодують мРНК з 4052 нуклеотидів [33, 52, 54, 64, 68, 69].

Ендотеліальна дисфункція часто асоціюється зі зниженням біодоступності NO через зменшення синтезу або посиленням його деградації. Клінічні дослідження показали збільшення або зниження рівнів нітритів у плазмі крові у жінок з ПЕ, порівняно з вагітними жінками з фізіологічним перебігом. Розбіжності у вимірі нітритів можуть бути пов'язані з труднощами контролю над їх споживанням у дієті. Однак, дослідження, яке ретельно контролювало споживання нітритів не показало зменшення вироблення NO у жінок з ПЕ. Відсутність змін NO у всьому тілі, незважаючи на підвищення артеріального тиску та пошкодження нирок при ПЕ, свідчить про специфічні для тканини зміни NOS експресії та біодоступність NO такі, що NO у всьому тілі може не точно відображати активність NO у судинній системі або нирках [33, 50, 52, 54, 64, 65, 68, 69, 70].

Основними поліморфізмами, які збільшують ризик розвитку ПЕ, є NOS3 -894 G>T та -786 T>C. Ген NOS3 відповідає за кодування eNOS, критичного ферменту, який синтезує NO за допомогою перетворення L-аргініну в L-цитрулін у судинному ендотелії за допомогою молекулярного кисню. Циркулюючий NO – біологічно активний вільний радикал, що відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Ендогенно синтезований NO сприяє перфузії тканин шляхом розслаблення гладких м'язів судин. Спостерігалось зниження вироблення NO у жінок з ПЕ, порівняно з вагітними з нормальним перебігом. Хронічне інгібування синтезу NO у вагітних щурів призводило до розвитку синдромів подібних до ПЕ, а саме: гіпертензії, протеїнурії, зниженню рівня тромбоцитів та внутрішньоутробної затримці росту [33, 51, 52, 54]. Поліморфізм NOS3 -894 G>T знаходиться в екзоні 7, що призводить до зміни глутамату на аспартат у положенні 298. Встановлено, що ця варіація сприйнятлива до розщеплення протеазами в клітинах ендотелію, що призводить до зменшення судинного синтезу NO [33, 68, 69]. Поліморфізм NOS3 -786 T>C розташований у 5-ти фланговій області промотору. Носії з алелем C мали суттєве зниження транскрипції eNOS та вироблення NO, що призводило до підвищеного ризику розвитку ПЕ,

особливо у дослідженнях, проведених серед кавказької та африканської популяцій [33, 62, 73].

Матриксні металопротеїнази (ММП) – це протеази, які відіграють певну роль у реконструкції тканин. ММП включають: колагенази, желатинази, стромелізини, матрилізини, ММП мембранного типу та інші ММП з різною експресією тканини, розподілом за специфічністю розчинного субстрату. ММП розкладають різні білки у позаклітинному матриксі, включаючи колаген та еластин. ММП бувають у двох формах: про-ММП, які розщеплюються іншими ММП або протеазами до активних ММП, і ті ММП, які з самого початку перебувають в активній формі. ММП відіграють роль у ремоделюванні тканин ендометрію під час менструального циклу, а також беруть участь у реконструкції мязового шару матки та a. spiralis під час фізіологічної вагітності [33, 74, 75, 76]. Оскільки нормальна вагітність передбачає значне ремоделювання маткових судин, а ММП є головними регуляторами ремоделювання тканин. Зміни експресії ММП можуть також спричинити дисфункцію плацентації та недостатнє ремоделювання судин, в свою чергу, сприяти патогенезу ПЕ та ПП [33, 77].

Інвазія клітин трофобластів регулюється різноманітними факторами, а також аутокринною та паракринною регуляцією, специфічним розпізнаванням білка та імунологічною толерантністю. На інвазію впливають стимулюючі фактори (цитокіни, фактори росту, ММП) та інгібуючі фактори металопротеиназ (TIMP). На плацентарній поверхні є щонайменше три типи клітин, які експресують всі ММП, за винятком ММП-20: клітини трофобластів, стромальні клітини ендометрію та NK-клітин [33, 40, 41]. Децидуальні стромальні клітини, що контактують з трофобластними клітинами, експресують дуже високий рівень ММП, оптимізуючи їх інвазивний потенціал. Сама інвазія трофобластів призводять до диференціальної експресії ММП. На ранніх термінах гестації ММП готують середовище для подальшої інвазії трофобласту. Підвищена експресія про-ММП-2 у перші 6-8 тижнів домінує над ММП-9 з подальшим зниженням

концентрації, тоді як експресія про-ММП-9 збільшується з 8 до 11 тижнів, будучи переважною желатиназою до кінця вагітності [33, 40, 41, 53], що призводить до висновку, що ММП-2 відіграє головну роль під час імплантації, а ММП-9 під час інвазії. Дисрегульована секреція цих ферментів може перешкоджати фізіологічній інвазії трофобластів, тобто, у жінок, у яких розвинеться ПЕ буде інгібуватися ММП-2 та ММП-9 [33, 40, 52, 53, 75, 76]. Пізніше під час вагітності було продемонстровано зниження рівня про-ММП-3 та активної форми ММП-13 та -23, а також порушення регуляції продукції про-ММП-8, -14, -19 та -23 та активної форми ММП-9, -10, -12, -14, -15, -16, -26 та -28.

Також, ММП можуть індукувати вивільнення факторів росту, розщеплюючи білки, що їх зв'язують. Ці ефекти можуть сприяти зміненому ремоделюванню тканин при ПЕ. В свою чергу ММП також можуть регулюватися факторами росту. Похідний від тромбоцитів фактор росту-ВВ збільшує експресію ММР-2 у щурів. Ангіогенні фактори росту, такі як VEGF та TGF-β, секретуються клітинами ендотелію та іншими клітинами, і діють аутокринно або паракринно для прискорення ангіогенезу. ММП можуть опосередковано мати ангіогенні ефекти VEGF через те, що мають сильну протеолітичну активність, а також можуть вивільняти ангіогенні фактори з ендотелію судин, і, звичайно, найголовніша їх функція – це оголення та розщеплення м'язових клітин спіральних артерій. Саме VEGF збільшує експресію ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-13 та ММП-12. Взаємодія між ММП та VEGF на тлі внутрішньоплацентарного та судинного ремоделювання при нормальній вагітності та ПЕ повинна бути додатково вивчена для повноцінного розуміння взаємодії цих двох типів важливих молекул [33, 75, 76].

Рівень деяких ММП та їх інгібіторів у плазмі змінюється у жінок з ПЕ. Доведено, що рівень ММП-2 в плазмі крові підвищений при ПЕ. Окрім впливу на ремоделювання судин, ММП-2 може впливати на судинну реактивність, через вироблення судиннозвужувального пептиду ендотеліну-1

[33, 75]. Крім того, підвищення рівня ММП-2 можна виявити з II триместру в плазмі жінок, у яких згодом виникне ПЕ. Ці дані свідчать про те, що дисбаланс між ММП та їх інгібіторами може вплинути на судинну систему жінок з ПЕ на структурному та функціональному рівнях, і найголовніше, що ці зміни можна виявити ще до появи клінічних симптомів [33, 53, 75, 76]. Крім того, деякі ММП були запропоновані, як потенційні терапевтичні мішені, для зменшення концентрації одного з найсильніших антиангіогенних факторів – розчинного ендогліну (sEng) та пом'якшення клінічних проявів ПЕ завдяки цьому. Повідомлялося, що ММР-14 розщеплює Eng, щоб вивільнити форму sEng у периферичний кровотік. Цей процес сприяє зменшенню концентрації трансформуючого фактору росту-β (TGF-β), сприяючи дисфункції ендотелію, що спостерігається при ПЕ. Більше того, ММР-14 і -15 були виявлені в синцитіотрофобластах, і, як відомо, вони регулюються ЕТ-1 протягом I триместру, який не дає проявити їх сильні інгібуючи властивості по відношенню до міграції та інвазії трофобласту [33, 74, 75, 76].

Таким чином, незважаючи на досить велику дослідницьку базу стосовно питання ПЕ, її патогенезу, профілактики та моделей предикції, ряд напрямків залишається невивченим.

1.4. Сучасні погляди щодо предикції та профілактики прееклампсії

Протягом останніх 20-ти років у центрі уваги були програми пренатального скринінгу синдрома Дауна (трисомія 21). На сьогодні, поширеність ПЕ та пов'язаних з нею ускладнень (ЗРП та передчасні пологи) набагато вища, ніж поширеність синдрома Дауна. Крім того, на відміну від синдрому Дауна, ПЕ є основною причиною материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Профілактика ПЕ принесе значні поліпшення для матері та суспільства. Насправді, ПЕ зустрічається частіше, ніж усі

анеуплоідії разом узяті, і страждають від неї як мати, так і дитина. Уникнення ПЕ принесло б значні поліпшення здоров'ю матері та плода [77, 78, 79, 80].

Окрім того, вартість лікування при ПЕ дуже велика. Крім тяжкості захворювання, надзвичайно важливим є термін гестації, коли розвинулась ПЕ. Близько 80% усіх витрат, пов'язаних з ПЕ, спричинені передчасною ПЕ та ятрогенними передчасними пологами. Значна частина загального фінансового та матеріального навантаження пов'язана з доглядом за недоношеними новонародженими, які значною мірою залежать від терміну вагітності при народженні. Вартість витрат на лікування жінок, вагітність яких ускладнилась ПЕ, протягом перших 12 місяців після народження однієї дитини, оцінюється в межах від 150000 доларів при пологах у терміні 26 тижнів вагітності та до 1311 доларів, якщо дитина народилась на 36 тижні вагітності.

Витрати на лікування ПЕ та її ускладнень набагато більші, чим на будь-які хромосомні аномалії, чия предикція та профілактика дуже розповсюджена в сучасному акушерському суспільстві [78, 79, 80].

Однією з найуспішніших і найефективніших моделей предикції та профілактики ПЕ є модель ASPRE. Команда ASPRE успішно продемонструвала, що застосування ацетилсаліцилової кислоти у вагітних жінок, які входять до групи високого ризику розвитку ПЕ, різко знижує ризик ранньої ПЕ, якщо введення оптимальної дози ацетилсаліцилової кислоти розпочато під кінець I триместру вагітності. ASPRE було найбільшим проспективним, рандомізованим плацебо-контрольованим дослідженням з профілактичного застосування ацетилсаліцилової кислоти у жінок із підвищеним ризиком ПЕ. Дослідження було проведено для того, щоб надати остаточні переконливі докази ефективності ацетилсаліцилової кислоти у профілактиці ранньої ПЕ у жінок з високим ризиком розвитку цього ускладнення, ризик визначався за допомогою комбінованого скринінгу у I триместрі [3, 10, 83, 84].

Більше 30-ти досліджень вивчали користь низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (у дозуванні від 50 до 150 мг на добу) для профілактики ПЕ. Мета-аналіз цих досліджень показав, що така терапія призвела до зниження на 10% частоти виникнення ПЕ [3, 6, 10, 83]. На відміну від цього, інші мета-аналізи показали, що ацетилсаліцилова кислота, розпочата на 16-му тижні вагітності або раніше, призвів до зменшення частоти ПЕ вдвічі, а також зменшила частоту ЗРП та антенатальної загибелі плода, тоді як розпочата ацетилсаліциловою кислотою профілактика після 16-ти тижнів гестації не мала суттєвих переваг порівняно з плацебо. Крім того, сприятливий ефект ацетилсаліцилової кислоти, який було розпочато до 16-го тижня гестації, залежав від призначеної дози, причому більше зменшення частоти ПЕ було пов’язане із щоденною дозою ацетилсаліцилової кислоти 100 мг і більше [10, 57].

Професійні асоціації зараз рекомендують профілактичне застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (від 60 до 80 мг на добу) жінкам, які після розрахунку ризиків за допомогою скринінгової моделі, мають високий ризик розвитку ПЕ. Королівський коледж акушерства і гінекології та Національний інститут здоров’я рекомендують ідентифікувати групу високого ризику на основі 10 факторів, включаючи материнський та акушерський анамнез [2]. Але, на жаль, ефективність такого скринінгу є низькою, з виявленням приблизно лише 40% випадків ранньої ПЕ. Американський коледж акушерів-гінекологів рекомендує застосовувати аспірин жінкам з ПЕ в анамнезі та жінкам з ПЕ, що призвела до пологів до 34 тижнів вагітності [2, 10, 57]. Однак, ця категорія жінок становить лише приблизно 0,3% від усіх вагітностей, і включає лише 5% жінок, у яких буде розвиватися рання ПЕ, і лише 2% тих, у кого розвинеться пізня ПЕ. Альтернативним підходом до скринінгу є використання теореми Байєса – розрахунок апріорного ризику, який складається з материнських факторів, біофізичних та біохімічних вимірів, отриманих на 11-13 тижні вагітності. Дослідження, в якому брали участь близько 60000 жінок з одноплідною

вагітністю показало, що такий скринінг виявляє 76% випадків передчасної ПЕ. Жінки, які за допомогою цього скринінгу відносилися до високої групи ризику і починали приймати ацетилсаліцилову кислоту в терміні 11-13 тижнів вагітності, порівняно з групою плацебо, мали меншу частоту розвитку ПЕ майже в 2,5 рази [2, 3].

Комбінований скринінг на ПЕ, розроблений Фондом медицини плода (FMF) дозволяє оцінити індивідуальний ризик пацієнта у розвитку ПЕ на пізніх термінах вагітності. Підхід до комбінованого скринінгу на ПЕ подібний до комбінованого скринінгу синдрому Дауна, де попередній ризик, отриманий на основі характеристик матері та її анамнезу, поєднується з результатами біофізичних та біохімічних вимірювань (тобто аналізу крові). Однак комбінований скринінг ПЕ додав новий елемент – термін виникнення ПЕ. Бо саме завдяки цьому скринінгу можливо поділити пацієнток на групи: жінки, у яких виникне рання ПЕ та жінки з розвитком пізньої ПЕ. Сьогодні існує гіпотеза, яка стверджує, що якщо вагітність триватиме нескінченно довго, то ПЕ виникне в кожному випадку [2, 3, 10, 57].

Таким чином, доведено, що комбінований скринінг на ПЕ є більш ефективним, порівняно з традиційними підходами, зазначеними в національних рекомендаціях [84, 85, 86]. Тому, що жоден з традиційних підходів не досліджує і не обстежує пацієнток на специфічні біофізичні та біохімічні показники: вимірювання пульсаційного індексу (ПІ) маткових артерій (МА) та концентрація PlGF. Тому вважається, що дослідження нових додаткових різноманітних біохімічних маркерів для покращення предикції ПЕ є перспективним напрямком.

Одним із таких напрямків є використання для предикції ПЕ показника співвідношення sFlt-1 / PlGF. Наукові дослідження показують, що sFlt-1 є антиангіогенним фактором і бере участь у патогенезі ПЕ. Високий рівень циркуляції sFlt-1 на ранніх термінах вагітності пов’язаний з пізнім початком розвитку ПЕ. Дослідження in vitro доводять, що в клітинах цитотрофобластів продукція sFlt-1 збільшується з посиленням гіпоксії. Тому, розумно

припустити, що гіпоксична плацента вивільняє надлишок sFlt-1 у материнський кровообіг, що індукує ендотеліальну дисфункцію та клінічні прояви ПЕ. Зокрема, співвідношення sFlt-1 / PlGF дає змогу оцінити реальний клінічний прогноз захворювання: чим більший рівень співвідношення, тим більш тяжку форму гестозу та його ускладнень ми отримаємо. Отже, оцінка рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF у II та III триместрах вагітності зарекомендувало себе, як надійний інструмент для предикції ПЕ та її ускладнень [87, 88].

Окрім медикаментозної профілактики виникнення ПЕ ацетилсаліциловою кислотою існує багато інших фармакологічних агентів для профілактики цього тяжкого ускладнення. Особливе значення для профілактики ПЕ мають низькомолекулярні гепарини (НМГ), метформін та езомепразол.

Метформін або диметил-бігуанід гідрохлорид – це бігуанід, який використовується переважно як антигіперглікемічний засіб. Його механізм включає інгібування печінкового глюконеогенезу, зменшення всмоктування глюкози у шлунково-кишковому тракті та збільшення засвоєння глюкози периферичними тканинами шляхом зниження інсулінорезистентності (IP) [88]. Інгібуючи sFlt-1 та sEng, метформін протидіє їх антиангіогенним ефектам [90]. В цілому, це може змінити перфузію плаценти та дисбаланс ангіогенних та антиангіогенних факторів, і, як наслідок, виникнення клінічних симптомів ПЕ. Однак, клінічні дані про ефективність метформіну, як профілактичного засобу при ПЕ, різноманітні та контроверсійні [90, 91]. В недавньому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у вагітних жінок з ІМТ>35 кг/м^2 без цукрового діабету застосування метформіну призвело до зниження випадків гестозу на 75% [93]. Однак, нещодавній мета-аналіз п’яти рандомізованих досліджень дійшов до висновку, що застосування метформіну не призвело до значного зниження захворюваності на ПЕ [90] Хоча, метформін вільно проникає через плаценту, він погано метаболізується плодом, і численні дослідження не

показали доказів тератогенності чи несприятливих наслідків для плода чи новонародженого; однак, довгострокові дані про результати нейророзвитку або патології метаболізму, пов'язані з його використанням, на данний час обмежені [89, 91, 92]. Саме тому, на даний час метформін для профілактики розвитку ПЕ в Україні не застосовують.

Застосування інгібіторів протонної помпи, включаючи **езомепразол**, є безпечним під час вагітності, і не було встановлено, що він збільшує частоту виникнення вроджених вад розвитку плода, викидню і передчасних пологів [93]. У доклінічних дослідженнях езомепразол асоціювався з інгібуванням sFlt-1 та sEng з супутнім розширенням судин і зменшенням ендотеліальної дисфункції. У моделі з надмірною експресією sFlt-1 на тваринах езомепразол зміг протидіяти симптомам ПЕ [94]. Однак, дослідження на людях із застосуванням езомепразолу були менш перспективними. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні не спостерігалося явного зменшення sFlt-1 при застосуванні 40 мг езомепразолу щодня. Подальші дослідження необхідні для оцінки використання вищих доз езомепразолу та використання препарату, як профілактичного засобу для профілактики ПЕ [93].

Ресвератрол належить до сімейства відомих поліфенольних сполук, які особливо сконцентровані у винограді та червоному вині. Незважаючи на кількість ресвератролу у продуктах харчування, його біодоступність після перорального прийому зазвичай погана для людей (<1%). Антигіпертензивний ефект ресвератролу був продемонстрований у кількох доклінічних моделях, завдяки багатьом механізмам, які включають високі антиоксидантні властивості, стимуляцію вироблення ендотелієм оксиду азоту, інгібування судинного запалення та профілактику агрегації тромбоцитів [39]. Однак, короткий період напіврозпаду цієї молекули та її лабільні властивості, такі як швидкий метаболізм та виведення, обмежують потенційне терапевтичне застосування ресвератролу [94, 95]. Результати нещодавнього мета-аналізу показують, що комбіноване лікування ніфедипіном та ресвератролом здатне скорочувати час досягнення цільового

артеріального тиску під час вагітності. Зниження ризику (RR) на –13,9 (95% ДІ: –22,6; –5,2), порівняно з застосуванням тільки ніфедипіну (RR = –3,5, 95%ДІ: –26,5; 19.7) та лабеталолу (RR = –1, 95% ДІ: –22.2; 23) [2]. Власне, повідомляється, що ресвератрол може пригнічувати вивільнення розчинних форм тирозинкінази-1 (sFlt-1) з плаценти людини [94]. Крім того, велика кількість доказів підтверджує дії ресвератролу у регулюванні активності ММР-2 та ММР-9 [83], які також беруть участь у розвитку ПЕ [39]. Ресвератрол може мати досить позитивний вплив на артеріальний тиск під час вагітності та у профілактиці ПЕ.

Гепарин – високо сульфатований глікозаміноглікан, який виробляється зі слизової оболонки тварин [95]. Гепарин міститься в печінці, але також і в інших тканинах, таких, як селезінка, легені та м'язи. Гепарин в основному виробляється і зберігається в тучних клітинах, і виділяється в судинну систему в місцях пошкодження. Він містить невеликі домени, що зв'язують антитромбін (АТ), що надають його антикоагулянтні властивості.

Через велике бажання науковців та лікарів мінімізувати частоту ін'єкцій та знизити ризик розвитку гепарин-індукованої тромбоцитопенії, були розроблені ***низькомолекулярні гепарини***. Також однією з головних їх властивостей, що дозволяє їх використовувати для профілактики ПЕ, є здатність зв'язуватися з фактором росту ендотелію судин, плацентарним фактором росту, фактором росту фібробластів (FGF), і, в свою чергу, сприяючи підвищенню їх активності [97]. НМГ були запропоновані, як препарат для профілактики ПЕ через те, що вони покращують функції плаценти шляхом збільшення кровотоку до місця імплантації, та зменшують кількість тромботичних уражень. Однак, останні дані свідчать про те, що дії НМГ виходять за межі його антикоагуляційних властивостей [98]. НМГ, також, сприяють диференціації та інвазії трофобластів in vivo, запобігають адгезії моноцитів, пригнічують фактор некрозу пухлини-α, зменшують судинну резистентність та покращують функції ендотелію судин [96, 97, 98].

Тому припускають, що НМГ можуть покращити розвиток плаценти та пригнічити оксидативний стрес та хронічне запалення, бо саме ці фактори беруть участь у розвитку ПЕ. Однак, дані про використання НМГ у жінок без тромбофілії дуже обмежені. Крім того, два нещодавних рандомізованих випробування у пацієнтів з високим ризиком показали, що додавання еноксапарину до стандартної терапії не зменшує ризик рецидиву ПЕ [98, 99]. Результати цього систематичного огляду та мета-аналізу свідчать про те, що у жінок з високим ризиком профілактика НМГ може знизити ризик розвитку ПЕ. Субаналіз шести досліджень показав, що комбінація НМГ та АСК має кращий профілактичний ефект, ніж АСК окремо у попередженні ПЕ. Крім того, жодних серйозних побічних ефектів, таких як відшарування плаценти або крововилив, не спостерігалося у жінок, які отримували НМГ (окремо або в комбінації з АСК) [100].

Тобто, звертаючи увагу на вищесказане, можна зробити висновок про актуальність розгляду питань профілактики виникнення ПЕ у жінок груп ризику та створення моделей її предикції, тому що й досі ряд напрямків у вивченні цього питання залишаються невизначеними. Відсутні відомості про вплив інших ММП на розвиток ПЕ, окрім 2 та 9, чий вплив на розвиток ПЕ вже доведений. Досить недооціненим є вплив утворення внутришньоматкових гематом в ранні терміни гестації на підвищення ризиків розвитку ПЕ у цих пацієнток.

Досі триває вивчення впливу наявності генетичних поліморфізмів з боку генів тромбофілії та ангіогенезу на процеси розвитку плацентарної дисфункції та, як наслідок, ПЕ.

Все це впевненно вказує на необхідність подальшого вивчення питань профілактики та предикції ПЕ, як тяжкого гестаційного ускладнення.

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [1].

РОЗДІЛ 2
НАУКОВИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та дизайн дослідження

Дисертаційна робота проводилася відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, з використанням методологічного системного підходу до застосованого комплексу досліджень, які проводилися у вагітних жінок, із урахуванням їх добровільної згоди. Всі використані методи дослідження визначалися окресленою метою й конкретними завданнями. Обстеження вагітних виконувалося відповідно до вимог біоетичного комітету (протокол №8 біоетичної експертизи Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) від 28.10.2020 р.) та з дотриманням основних положень протоколів Наказів МОЗ України №417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» від 15.07.2011 р., №624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р. та №205 «Акушерські кровотечі» від 24.03.2014 р.

Дослідження виконувалося протягом 2020-2023 рр. та складалося з п’яти етапів.

На першому етапі дослідження на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «Дніпропетровської обласної ради» (КЗ «ДОПЦС «ДОР») м. Дніпро (нині – комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров’я «ДОР» (КП «РМЦРЗ «ДОР»)) було відібрано 164 жінки із загрозою невиношування вагітності на підставі наявності в них симптомів загрози переривання вагітності, регламентованих Наказом МОЗ України №624. Також було проведено клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів,

післяпологового періоду у цих жінок. Паралельно з цим проводилася ретроспективна оцінка перебігу вагітностей у жінок з ретрохоріальною гематомою, у яких вагітність ускладнилась прееклампсією.

Згідно із поставленими в роботі завданнями, усі відібрані пацієнтки були розділені на 3 групи: дві групи проспективного спостереження та група ретроспективного аналізу (група порівняння).

Проспективну групу I (основна група з підтвердженою ретрохоріальною гематомою) становили 60 жінок, II групу (загроза невиношування без РХГ – група порівняння) – 77 пацієнток.

Причиною такого відбору жінок для проспективних груп стало основне наукове спрямування дослідження, а саме: довести значущий вплив формування ретрохоріальної гематоми в I триместрі вагітності на перебіг імплантації, ранньої плацентації та формування гестаційних ускладнень, а саме прееклампсії, у цих жінок. Саме з метою доведення значущості цього впливу було вирішено, що групою порівняння під час аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок із РХГ та загрозою невиношування вагітності стануть жінки із клінічними симптомами загрози переривання вагітності на ранніх термінах, але без утворення РХГ.

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у вагітних жінок із ПЕ та РХГ, проводився у 27 пацієнток, які склали III клінічну групу (друга група порівняння), шляхом оцінки обмінних карт, історій пологів та історій стаціонарного лікування за проміжок часу від 2017-2021 рр. на базі вищезазначеного лікувального закладу. Вищезазначена пара порівняння була сформована з метою оцінки перинатальних наслідків у жінок із РХГ залежно від лікувального алгоритму, який був застосований під час ведення цієї категорії жінок.

Критеріями включення вагітних до проспективних груп була наявність підтвердженої клінічної картини загрози переривання вагітності в I триместрі вагітності (згідно із Наказом МОЗ) з та / або без утворенням РХГ; репродуктивний вік жінок. Критерієм включення вагітних в

ретроспективну групу був доведений факт загрози переривання вагітності в I триместрі вагітності із утворенням РХГ, відповідний вік, факт ускладнення вагітності прееклампсією.

Критеріями виключення пацієнток із дослідження були: старший гестаційний вік (більший ніж 12 тижнів гестації) на момент звернення; відмова пацієнток від участі в дослідженні за будь-яких причин, у тому числі за відсутності можливості виконувати вимоги дослідження; наявність тяжких екстрагенітальних захворювань; багатоплідна вагітність; діагностовані вроджені та хромосомні аномалії плода.

На другому етапі дослідження проводилося клінічне спостереження за вагітними жінками проспективних груп з проведенням запланованого обстеження. Комплекс клініко-параклінічного обстеження жінок містив загально-клінічні (клініко-анамнестичні, антропометричні, фізикальні, загально-клінічні та біохімічні лабораторні) та спеціальні (генетичні) методи дослідження. Усі жінки проспективних груп з початку взяття на облік знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плоду і патології ранніх термінів вагітності КЗ «ДОПЦС «ДОР», далі спостерігалися амбулаторно із дотриманням діагностично-лікувального алгоритму.

Обстеження жінок проводилось у межах стаціонару за умови отримання усного проінформованого погодження жінок на базі мережі лабораторій «ДІЛА» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT); ліцензія на здійснення медичної практики МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р.; «Synevo» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT); ліцензія МОЗ України АГ № 599651 від 26.12.2011; свідоцтво про атестацію № ПТ-021/12 від 06.04.2012 р.); «Діоген», який відповідає вимогам ДСТУ EN 150 13485:2018 (EN ISO 13485:2016, IDT: 150 13485:2016, IDT): 1SO 13485:2016 та має ліцензію на медичну практику, яка видана МОЗ України 24.05.2018 № 1009; ПП

«Медико-біологічний центр «Геном» (ліцензія МОЗ України №638882 від 04.08.2015 р.).

Оцінку результатів дослідження проводили в динаміці спостереження при кожному візиті. Тривалість спостереження обмежувалася 42 добою післяпологового періоду.

Пацієнтки ретроспективної групи були обстежені лише на генетичні маркери, наявність яких збільшує ризик розвитку ПЕ. Основним методом дослідження в цій групі був аналітичний.

На третьому етапі дослідження всі результати обстеження жінок були занесені до бази даних, після чого проводилась математико-статистична обробка даних з оцінкою рівня їх вірогідності та значущості. Виконано кореляційний аналіз усіх складових, які визначали стан порушень з боку гестаційного процесу (антропометричні, анамнестичні, біохімічні, ендокринні, імунологічні, генетичні, захворюваність), що дозволило виявити міжінтегральні багаторівневі взаємозв'язки перебігу гестаційного процесу залежно від наявності РХГ та визначити фактори ризику, які сприяють розвитку ПЕ. Цей етап дозволив вирішити одне із завдань дослідження, а саме розробити на наступному *четвертому етапі* метод прогнозування ПЕ та профілактики її розвитку у жінок із РХГ.

Додатково, на четвертому етапі дослідження вагітним жінкам із загрозою переривання вагітності з, чи без утворення РХГ, проводилась корекція виявлених порушень, яка містила терапевтичні заходи, наведені нижче.

Після госпіталізації вагітних проспективних груп до стаціонарного відділення аналізувалися рівні прогестерону в сироватці крові, за отриманими результатами проводилася у разі необхідності своєчасна його корекція.

У жінок І клінічної групи із доведеною допологовою кровотечею застосовували в 100% випадків транексамову кислоту (ТК) в дозуванні від 500 до 1500 мг на добу перорально або внутрішньовенно. В 35 (58,3%)

випадках І клінічної групи застосовувалася таблетована форма ТК дозою 500 мг двічі-тричі на день, у 25 (41,7%) вагітних ТК призначалася парентерально (500 мг ТК + 200 мл 0,9% NaCl внутришньовенно) з частотою 2-3 рази на день. Згідно з анатомо-терапевтично-хімічною (АТХ) класифікацією, транексамова кислота належить до групи антигеморрагічних засобів, представляє собою антифібринолітичну амінокислоту та є інгібітором фібринолізу (код АТХ В02АА02). Антифібринолітична концентрація транексамової кислоти підтримується у різних тканинах протягом приблизно 17 годин, а в сироватці – до 7-8 годин. Транексамова кислота проникає крізь плаценту. Концентрація в пуповинній крові після внутрішньовенного введення 10 мг/кг вагітним жінкам становить приблизно 30 мг/л, тобто така ж висока, як і в материнській крові. Саме тому, застосування ТК не перевищувало трьох діб. Цього було достатньо задля стабілізації гематоми та сприяло ефекту, що зберігає вагітність. Напередодні лікування, а також по факту закінчення лікування оцінювали показники системи гемостазу. Особливу увагу приділяли пацієнткам із доведеною наявністю в них поліморфізму гену F_2-протромбіну та F_5-Leiden, оскільки відомі випадки венозного або артеріального тромбозу, тромбоемболії у пацієнтів, яким застосовували ТК.

При доведенні прогестеронової недостатності призначали мікронізований прогестерон, доза якого не перевищувала 600 мг на добу. Частіше використовували препарат Лютеїна (код АТХ G03D A04). З гемостатичною метою в І групі спочатку призначали препарат дозою 50 мг 4 рази на добу сублінгвально протягом 2 днів, на третій день – 50 мг 3 рази з наступним переходом на вагінальну форму в дозі 200 мг до завершення періоду плацентації (16-18 тижнів). Такий алгоритм застосування був обґрунтований швидкістю настання лікувального ефекту при сублінгвальному застосуванні вже через 30 хвилин, відсутністю первинного проходження крізь печінку з утворенням високої концентрація в плазмі, що пояснювалося високою біодоступністю і максимальною концентрацією в

органах-мішенях. Перехід на вагінальну форму сприяв тривалому підтримуючому ефекту.

Після проведення комплексного обстеження в І триместрі, а саме ультразвукового скринінгу І триместру з допплерометрією МА з подальшим виконанням дослідження Astraia, якщо визначався високий або підвищений ризик розвитку ПЕ, вагітні отримували ацетилсаліцилову кислоту (АСК) дозою 100-150 мг на добу ввечері після вечері (код АТХ N02B A01). Раннє призначення АСК дозою 100-150 мг на добу у терміні вагітності до 16 тижнів жінкам з підвищеним ризиком розвитку ПЕ зменшує майже на 60-80% розвиток ранньої ПЕ та затримки росту плода (ЗРП). Подібна тактика суттєво не впливає на частоту виникнення пізньої ПЕ, рівно як і факт призначення АСК у будь-якій дозі після 16 тижнів гестації.

Обґрунтування використання малих доз АСК наведено у рандомізованих дослідженнях щодо вивчення впливу АСК, які показали, що перед розвитком ПЕ відмічається збільшення рівня тромбоцитів, що, в свою чергу, призводить до збільшення рівня тромбоксану у тромбоцитах. Застосування АСК в дозі 60-150 мг на добу зменшує синтез тромбоцитів та тромбоксану, не впливаючи на синтез простацикліну в судинній стінці.

Додатково при доведенні наявності варикозного розширення вен малого тазу при проведенні УЗД (32 (53,3%) пацієнтки І групи та 25 (32,5%) групи ІІ), вагітні отримували діосмін, який належить до групи біофлавоноїдів, має ангіопротекторну та капіляростабілізуючу дію (код АТХ С05С А03), у дозі 600 мг зранку під час їжі. Використання діосміну призводить до поліпшення венозного відтоку, підвищує резистентність судин і знижує їх проникність, що сприяє протинабряковій та протизапальній дії.

Судинозвужувальна дія препарату стосується лише венозного та лімфатичного русла. Препарат не впливає на тонус артерій. Діосмін покращує трофіку тканин та мікроциркуляцію, зменшує набряк тканини за

рахунок зниження проникності капілярів та підвищення їх резистентності. Препарат має помірну антиагрегантну та протизапальну дію. Такий ефект сприяв покращенню МПК, що відображалося на показниках ПІ МА при проведенні допплерометрії.

Із метою підвищення ефективності лікування вагітних жінок із порушеннями системи гемостазу при виявлені критеріальних поліморфізмів генів тромбофілії призначали низькомолекулярні гепарини (НМГ) згідно з Наказом МОЗ України №329 від 15.06.2007 р. із метою корекції тромбофілічних станів (51 (85%) жінок І клінічної групи та 15 (19,5%) – другої). Призначали еноксапарин натрію із розрахунку по 0,2-0,8 мл/добу під контролем рівнів тромбоцитів, які підтримували на рівні $\geq 180x10^9$/л. Призначення НМГ проводилося з урахуванням тромботичних ускладнень в анамнезі та втрати вагітності, поліморфізму генів тромбофілії, а також індексу маси тіла (ІМТ). Вплив НМГ під час гестації до 12 тижня вагітності у вигляді підшкірних ін'єкцій сприяв посиленню терапевтичного ефекту без заподіяння побічних ускладнень.

На п'ятому етапі дослідження проведено оцінку перебігу вагітності та пологів у жінок проспективних та ретроспективної груп, залежно від лікувальних алгоритмів, що були застосовані. Проведена математико-статистична обробка отриманих результатів, що дозволило розробити математичну модель прогнозування виникнення у вагітних жінок з РХГ прееклампсії та затримки росту плода.

2.2. Загальна характеристика клініко-функціональних спостережень

Середній вік жінок проспективної групи варіював в межах 20 - 47 років та в середньому становив 31,8±0,4 (95% ДІ: 30,9 - 32,6) років, в той час як вік пацієнток ретроспективної групи коливався від 20 до 45 років та в середньому складав 32,3±1,35 (95% ДІ: 29,5 - 35,0) років (p=0,33 за t-

критерієм), що свідчило про статистичну однорідність обох груп. Усі жінки I та II клінічних груп звернулися до лікаря із загрозою переривання вагітності. У 60 жінок (I клінічна група) на УЗД була діагностована ретрохоріальна гематома (середній вік жінок 31,2±0,6 (95% ДІ: 30,0 - 32,4) років). У 77 пацієнток (II клінічна група) віком 32,2±0,6 (95% ДІ: 31,0 - 33,3) років ознаки загрози переривання вагітності не супроводжувалися антенатальною кровотечею (p_{I-II}=0,24 за t-критерієм). Середній гестаційний вік у тематичних жінок на момент звернення дорівнював 6,1±0,55 (95% ДІ: 5,0-7,2) і 7,2±0,61 (95% ДІ: 6,0-8,4) тижнів у I і II проспективних групах відповідно та 7,4±0,47 (95% ДІ: 6,4 - 8,3) тижнів – у ретроспективній. Як свідчать данні табл. 2.1, за цим показником усі групи, виділені для порівняння (I і II та I і III), були статистично порівнянними (за ANOVA p_F=0,30).

Таблиця 2.1

Середній гестаційний вік на момент взяття на облік жінок тематичних груп

Група спостереження	Середній гестаційний вік на момент взяття на облік, тижні		p між групами в цілому за ANOVA
	M+m	95% ДІ	
I клінічна група (n=60)	6,1±0,55	5,0-7,2	p_F=0,30
II клінічна група (n=77)	7,2±0,61	6,0-8,4	
III клінічна група (n=27)	7,4±0,47	6,4-8,3	

Примітка. p>0,05 при попарних порівняннях між групами I-II і I-III за t-критерієм з поправкою Бонферроні

Нами не виявлено достовірних відмінностей між проспективними групами як за паритетом вагітності – 3 [2; 3] вагітності в I групі проти 2 [1; 4] вагітностей у II групі (p_{I-II}=0,62 за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 0 [0; 1] проти 0 [0; 1] відповідно за групами (p_{I-II}=0,21). При аналізі ретроспективної групи (III клінічної групи) встановлено:

паритет вагітності складав 1 [1; 3] (p_H=0,022 між групами в цілому за критерієм Крускала-Уоліса, p_{I-III}=0,012, p_{II-III}=0,040 за U-критерієм з поправкою Бонферроні), паритет майбутніх пологів – 0 [0; 0] (p_H=0,28, p_{I-III}=0,34, p_{II-III}=1,0).

Більшість пацієнток в проспективних групах (78,3% і 77,9%) мала нормальну масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м^2), ІМТ від 25 кг/м^2 до 30 кг/м^2 мали 10 (16,7%) і 9 (11,7%) пацієнток в I і II групах відповідно, ожиріння I ступеня відзначено у 3 (5,0%) та 8 (10,4%) жінок ($p_{I:II}$=0,40 за χ^2) (табл. 2.2). При оцінці фенотипових особливостей жінок ретроспективної групи встановлено: дефіцит маси тіла мали 5 (18,5%) вагітних, нормальну масу тіла на момент встановлення на облік мали 13 (48,2%) пацієнток, надлишкову масу тіла – 4 (14,8%) жінки, ожиріння I ступеня – 4 (14,8%) та в одному (3,8%) випадку мова йшла про морбідне ожиріння (III ступеня) ($p_{I:III}$<0,001 і $p_{II:III}$<0,001).

Таблиця 2.2

Розподіл жінок тематичних груп за рівнем ІМТ на момент взяття на облік, абс. (%)

Градації ІМТ	Група спостереження			p між групами
	I клінічна група (n=60)	II клінічна група (n=77)	III клінічна група (n=27)	
Менше 18,5 кг/м² (дефіцит МТ)	-	-	5 (18,5%)	$p_{\chi2}$<0,001 p_{I-II}=0,40 p_{I-III}<0,001 p_{II-III}<0,001
18,5 – 24,9 кг/м² (нормальна МТ)	47 (78,3%)	60 (77,9%)	13 (48,2%)	
25,0 – 29,9 кг/м² (надлишкова МТ)	10 (16,7%)	9 (11,7%)	4 (14,8%)	
30,0 кг/м² і вище (ожиріння)	3 (5,0%)	8 (10,4%)	5 (18,5%)	

Примітки: $p_{\chi2}$ – рівень статистичної значущості різниці між групами в цілому за критерієм χ^2; $p_{I, II, III}$ – рівень значущості різниці між відповідними групами I, II, III за критерієм χ^2.

Відмінності ранжування ризику розвитку ПЕ у жінок трьох тематичних груп згідно із Наказом 151 та за адаптованою шкалою антенатального ризику

Alberta Perinatal Health Program (APHP) відображені на рис. 2.1 та рис. 2.2 відповідно.

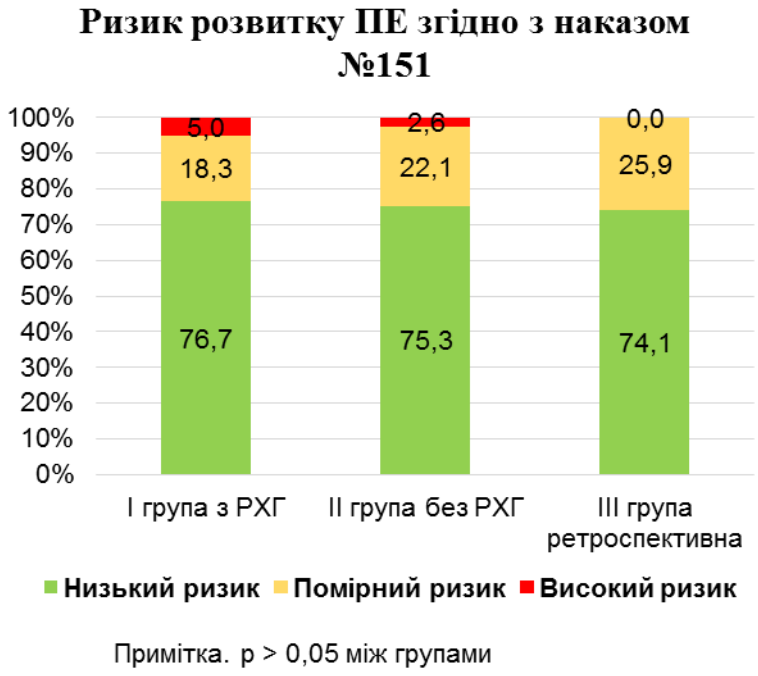


Рис. 2.1. Оцінка ризику розвитку ПЕ у жінок тематичних груп згідно із Наказом №151.

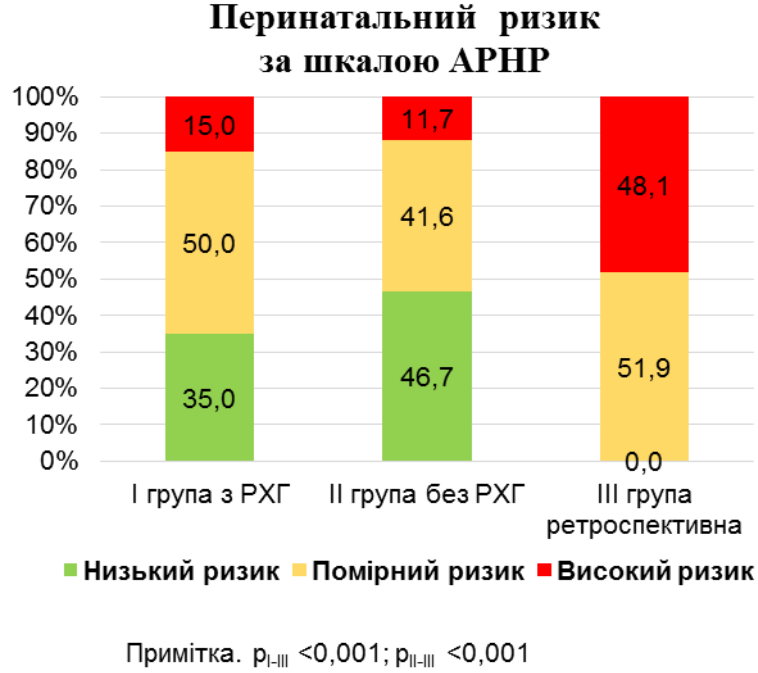


Рис. 2.2. Оцінка ризику розвитку ПЕ у жінок тематичних груп за адаптованою шкалою антенатального ризику Alberta Perinatal Health Program.

2.3. Методи дослідження

Вибір комплексу методів дослідження визначався завданнями дисертаційної роботи.

2.3.1. Оцінка анамнестичних даних шляхом анкетування

Пацієнти з основної групи та ретроспективної були оцінені з використанням адаптованої шкали антенатального ризику (Alberta Perinatal Health Program (APHP)) (табл. 2.3), для достовірного підтвердження того, що навіть за використання анамнестичних даних, пацієнтки належали до високого рівня ризику перинатальних ускладнень.

Таблиця 2.3

Адаптована шкала перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program

Частина А – анамнестичні дані		Частина В – акушерський анамнез		Частина С – ускладнення в теперішню вагітність	
Бали	Стан	Бали	Стан	Бали	Стан
1	Вік <17 років на момент пологів	3	Неонатальна загибель	2	Великий до терміну гестації
2	Вік >35 років на момент пологів	3	Мертвонародження	3	Малий до терміну гестації
1	Вага >91 кг	1	Викидень між 12 та 20 тижнями та маса при народженні менше 500 г.	2	Полігідрамніон або олігогідрамніон
1	Вага <45 кг	1	Пологи в терміні вагітності 20-37 тижнів	3	Багатоплідна вагітність
1	Зріст <152 см	2	Кесарів розтин	3	Неправильне положення плоду (косе або поперечне)
Цукровий діабет		1	Мала маса дитини при народженні (5 перцентиль)	2	ПРПО до 37 тижнів
1	Який контролюється за допомогою дієти	1	Велика маса дитини при народженні (95 перцентиль)	1	Кровотеча до 20 тижнів
3	Який контролюється за допомогою інсуліну	1	Rh-ізоімунізація – народження здорової дитини	3	Кровотеча після 20 тижнів
3	Підтверджена ретинопатія	3	Rh-ізоімунізація – народження дитини з гемолітичною хворобою	2	Гестаційна гіпертензія

Частина А – анамнестичні дані		Частина В – акушерський анамнез		Частина С – ускладнення в теперішню вагітність	
Бали	Стан	Бали	Стан	Бали	Стан
Захворювання серцево-судинної системи		1	Значущі вроджені вади розвитку, наприклад хромосомні аномалії, дефекти серцево-судинної, нервової системи	1	Протеїнурія більше 1+
1	Безсимптомне (не впливає на щоденне життя)	2	Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності	1	Гестаційний діабет
3	Симптоматичне	2	Гестаційний діабет під час попередньої вагітності	3	Ізосенсибілізація до антиеротроцитарних антигенів
Гіпертензія					
2	Артеріальний тиск 140/90 мм рт ст. або вище	1	Куріння тютюну	1	Анемія
3	Прийом антигіпер-тензивних препаратів	1	Вагітність внаслідок ДРТ	1	Термін вагітності більше 41 тижня
2	Підтверджена хронічна хвороба нирок	1	Перша вагітність	1	Недостатня прибавка у вазі під час вагітності (з 26 по 36 тиждень вагітності, менше 500 г на тиждень або взагалі зниження маси тіла.
1	Інші захворювання, наприклад епілепсія, важкий перебіг астми, системний червоний вовчак, хвороба Крона	1	Сімейний анамнез прееклампсій	1	Паління у будь-який термін вагітності

Антенатальна оцінка ризику проводилася з урахуванням загальної кількості балів частини А, В та С. Низький ризик встановлювався при кількості нарахованих балів від 0 до 2; помірний ризик – 3-6 балів; ≥ 7 – високий ризик.

2.3.2. Ультразвукове дослідження

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося на базі консультативно-діагностичного відділення КЗ «ДОПЦС «ДОР» на сканері «Samsung Hera I 10» із застосуванням датчиків 3,5 Мгц і 7,5 Мгц.

Об’єм гематоми розраховувався за формулою:

$$V = (L1 \times L2 \times L3) /2, \quad (2.1)$$

де L1, L2, L3 - довжина, ширина і передньо-задній розміри гематоми.

Під час УЗ-скринінгу обов’язковим було виконання допплерометрії маткових артерій (МА) із визначенням їхніх пульсаційних індексів (ПІ). Додатково, при показах, оцінювали показники допплерографії кровотоку в артеріях пуповини (АП), оцінку басейнів середньої мозкової артерії (СМА) з розрахунком центрального пульсаційного індексу (ЦПІ), як співвідношення пульсаційного індексу середньої мозкової артерії (СМА) до ПІ артерії пуповини, а також доплерографію венозної протоки (ВП) з визначенням ПІ та візуальною оцінкою А-піку.

Допплерометрію МА та визначення ПІ проводили за методикою Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG). Виконували саме трансабдомінальну техніку, як для першого, так і для другого та третього триместрів вагітності.

В І триместрі для проведення допплерометрії МА спочатку отримували середньо-сагітальний зріз матки та шийки матки. Датчик зміщувався латерально до моменту, коли починало візуалізуватися судинне сплетіння в парацервікальній ділянці. Вмикався кольоровий допплер і МА візуалізувалась в ділянці її розвороту в краніальному напрямку, де вона починає підйом до тіла матки. Вимір проводився у відрізку судини перед розгалуженням МА на аркуатні артерії. Контрольний об’єм імпульсно-хвильового доплеру мав бути вузьким (приблизно 2 мм) і розташованим на висхідній або низхідній гілці МА в точці, найближчій до внутрішнього вічка шийки матки, з кутом інсонації <30°. Аби переконатись, що досліджувалась маткова артерія, пікова систолічна швидкість мала бути >60 см/с. Пульсаційний індекс (ПІ) вимірювався при отриманні щонайменше трьох однакових форм хвилі. В ІІ та ІІІ триместрах методика була подібна

до методики I триместру, але, основна відмінність полягала в тому, що праву і ліву МА визначали не стільки парацервікально, скільки в місці явного перетину з зовнішніми клубовими артеріями. Після визначення артерій використовувався імпульсно-хвильовий доплер для отримання форми хвилі. При отриманні щонайменше трьох подібних послідовних сигналів вимірювався ПІ і реєструвалась наявність або відсутність ранніх діастоличних виїмок.

2.3.3. Дослідження показників гормонального статусу

При визначенні рівнів гормонів, що характеризують перебіг гестаційного процесу (прогестерон (Р), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ); асоційований із вагітністю протеїн А (PAPP-A), альфа-фетопротеїн плацентарний (АФП), вільний естріол ($E_{3вільний}$), плацентарний фактор роста (PlGF)), використовували венозну кров.

При здачі біологічного матеріалу пацієнтка повинна була вказувати дату останньої менструації або дату бластотрансферу для вірного розрахунку терміну вагітності.

Дослідження загальної кількості ХГЛ дозволяло діагностувати вагітність вже на 1-2 днях затримки менструації, але через індивідуальні відмінності швидкості синтезу ХГЛ у жінок вважали за краще проводити дослідження не раніше 3-5-денної затримки менструації.

Рівень Р у пацієнток визначався за допомогою імунохімічного метода з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія).

Метод визначення маркерів пренатального скринінгу:

- для ХГЛ, хемілюмінесцентний імуноаналіз на обладнанні Roche Diagnostics;

- для АФП, PAPP-A, $E_{3вільного}$ – хемілюмінесцентний імуноаналіз;

- для PlGF – електрохімілюмінесцентний імуноаналіз на обладнанні Roche Diagnostics.

Пренатальний скринінг у І триместрі вагітності ґрунтувався на аналізі показників біохімічних сироваткових маркерів, які можуть бути визначені в І триместрі й є важливими в оцінці ризику хромосомної аберації плода.

На початку дослідження ми використовували тест PRISCA-1, який містив визначення сироваткових маркерів PAPP-A і вільного бета-ХГЛ. Для кожного маркера проводився розрахунок MoM (різноманіття медіани) щляхом розділення отриманого абсолютного значення на відповідну медіану гестаційного віку. Біохімічний ризик синдрому Дауна та ризик трисомії 18 при народженні розраховувалися на основі MoM, коригованого для кожного з двох маркерів і на основі віку матері на момент пологів. Також, проводився розрахунок MoM для шийного простору (комірцевої зони), оскільки було встановлено, що наявність анеуплоїдії пов’язана зі збільшенням, у середньому, значень шийного простору порівняно зі значеннями при нормальній вагітності. Таким чином, визначення товщини шийного простору стало інформативним і важливим при скринінгу ризику розвитку синдрому Дауна у плода.

Але, згодом, ми повністю перейшли на програму розрахунків ризику Astraia, яка є єдиною міжнародно прийнятою системою оцінки пренатальних ризиків, схваленою Фондом Медицини Плода (FMF). Програма розрахунку ризиків Astraia використовує дані УЗД плода виключно від спеціаліста, який має сертифікацію FMF. Це дає можливість сформувати серед вагітних групу високого ризику щодо ймовірності розвитку у плода синдромів Дауна, Едвардса, Патау, а також сформувати серед вагітних групу високого ризику щодо ускладнень вагітності: ПЕ, ЗРП та передчасних пологів і обґрунтувати направлення вагітної на медико-генетичне консультування, інвазивну діагностику. Розрахунок ускладнень вагітності у дослідженні базувався на: материнських показниках, соматичному та акушерському анамнезі, середньому артеріальному тиску вагітної, показниках маткового кровотоку, біохімічних маркерах (PAPP-A, PlGF). Комбінація з таких показників, включаючи PlGF, дозволяє досягнути високої частоти виявлення ризику ПЕ.

Якщо вагітній проводилося дослідження PRISCA-I наприкінці I триместру, додатково визначали рівень PlGF з подальшою його оцінкою.

Надалі, у другому триместрі вагітності цим жінкам проводили потрійний тест, який ґрунтувався на аналізі показників ХГЛ, $E_{3вільного}$, АФП в сироватці, які виробляються плодом і плацентою. Отримані абсолютні значення цих сироваткових маркерів разом із клінічними даними матері використовуються в аналітичній діагностиці ризику й подальшій тактиці ведення вагітності. Розрахунок МоМ для АФП і бета-ХГЛ проводили аналогічно першому триместру. Ризик синдрому Дауна при народженні розраховувався на підставі МоМ із поправкою для кожного з цих трьох маркерів і віку матері при народженні; ризик дефекту нервової трубки при народженні - на основі МоМ із поправкою для АФП і материнського віку; ризик трисомії 18 при народженні – на основі МоМ із поправкою для АФП і бета-ХГЛ, а також і віку матері.

За умови проведення у вагітної дослідження Astraia в другому триместрі проводили дослідження лише рівня АФП.

Під час дослідження у II триместрі вагітності на межі $19\text{-}23^{+6}$ тижні гестації для розрахунку ризиків розвитку ПЕ додатково було використано показник співвідношення sFlt-1 / PlGF, який має предикторну ймовірність >95%. Відповідно до чинних рекомендацій, у терміні гестації $19\text{-}23^{+6}$ показник співвідношення sFlt-1 / PlGF <38 ум. од. характеризував низьку ймовірність розвитку ПЕ. Результат розрахунку >110 ум. од. свідчив про високу ймовірність наявності або розвитку ПЕ протягом 7 діб. Критичним вважався результат >655 ум. од. у цьому терміні.

У терміні гестації $32\text{-}33^{+6}$ нормативні значення змінювалися: <38 ум. од. – низька ймовірність розвитку ПЕ; >85 ум. од. – висока ймовірність наявності або розвитку ПЕ; > 255 ум. од. – критичне значення [11].

Дослідження вищезазначених маркерів виконували на автоматичному аналізаторі BRAHMS Kryptor Compact Plus за допомогою тест-систем

виробництва BRAHMS Kryptor (Thermo Fisher Scientific, Німеччина) – сертифікат відповідності № PR.117-18 від 29.10.2018.

2.3.4. Розрахунок ризиків прееклампсії

Розрахунок ризиків ПЕ проводився за допомогою калькулятора Fetal medicine foundacion (FMF) Risk assessment «Risk for preeclampsia». Цей калькулятор використовував теорему Байєса для об'єднання попереднього ризику, обумовленого материнськими факторами та історією хвороби, з результатами різних біофізичних та біохімічних вимірювань для оцінки апостеріорного ризику розвитку ПЕ.

В калькуляторі оцінювалися наступні показники: термін вагітності, вага, зріст, наявність соматичних захворювань (цукровий діабет, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром), расова приналежність, паління, метод запліднення, паритет вагітності, середній артеріальний тиск, виміряний на обох руках, рівень PlGF або PAPP-A, пульсаційний індекс в маткових артеріях, а саме їх середнє значення.

До групи високого ризику належать жінки з результатом розрахунків ≥ 1 на 100, а до групи низького ризику – <1 на 100.

2.3.5. Визначення генетичних поліморфізмів

Визначення поліморфізмів генів фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A -634C>G) та мутація-1 синтази окису азоту 3 (NOS3 -786 C>T)) проводили на базі сертифікованої лабораторії «Діоген» (м. Київ) шляхом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комплекту реагентів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех».

Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров» (НПФ «Літех»). Для зручності розрахунків кожен геном маркірували: гомозиготі за алелем 1 (нормальна гомозигота) присвоювали цифру 0, гетерозиготі і гомозиготі за алелем 2 (патологічна гомозигота) – 1 та 2 відповідно.

В основу методу ПЛР у режимі реального часу покладено принцип флуоресцентної детекції продуктів ПЛР безпосередньо в ході ампліфікації. Детекція продуктів ампліфікації проводиться прямо в реакційному середовищі через стінки або кришку закритої пробірки. До складу реакційної суміші разом із праймерами й іншими компонентами реакції додані спеціальні флуоресцентні мітки (зонди). У ході ПЛР при підвищенні температури відбувається денатурація ДНК збудника, і зонд разом із праймерами гібридизується з ділянкою комплементу ДНК. У процесі синтезу нового ланцюга ДНК, фермент ДНК-полімераза розщеплює цей зонд. При розщеплюванні зонду флуорофор відділяється від «гасника», відстань між ними збільшується, процес гасіння флуоресценції стає неможливим. У цей момент можна зареєструвати флуоресцентний сигнал від флуорофору. У результаті такого принципу неспецифічна ампліфікація не виявляється. Матеріалом для дослідження була периферична кров.

Готували необхідну кількість безбарвних пробірок з оптичними кришками місткістю 0,2 мл для проведення ампліфікації відповідно до кількості проб, що аналізуються, з урахуванням позитивних (за наявності) і негативних контролів. Для кожної проби готувалися 2 пробірки: алель 1 і алель 2. За 20-30 хвилин до приготування робочої ампліфікаційної суміші витягували комплект реагентів для ПЛР із морозильника, розморожували вміст. Пробірки з реакційною сумішшю та повністю розмороженим розчином розріджувача ретельно перемішували. Перемішування розріджувача відбувалося під час перевертання пробірки. Перемішування реакційної суміші проводили вортексуванням. З компонентів комплекту готували робочі суміші реагентів для ампліфікації з розрахунку на 1 пробу: 17,5 мкл розріджувача, 2,5 мкл реакційної суміші, 0,2 мкл барвника SYBR Green, 0,2 мкл Таф-полімерази (вносився в останню чергу і перед її внесенням суміш рекомендувалось перемішати), готувалися 2 робочі суміші: з реакційною сумішшю алель 1 і з реакційною сумішшю алель 2. При приготуванні робочої ампліфікаційної суміші необхідно було всі

компоненти додавати окремими наконечниками з аерозольними бар'єрами (фільтрами). Такі ж наконечники необхідно було використовувати і для внесення в пробірки препарату ДНК.

Після додавання Таф-полімерази, яке проводилось в останню чергу, ретельно перемішували суміш піпетуванням. Далі додавали по 20 мкл відповідної робочої ампліфікаційної суміші в усі відповідні пробірки, підготовлені для ампліфікації. Потім вносили по 5 мкл зразка з обробленої аналізованої проби до пробірки з робочою ампліфікаційною сумішшю алель 1 та до пробірки з робочою ампліфікаційною сумішшю алель 2. В якості негативного контрольного зразка вносився розріджувач в об'ємі 5 мкл в обидва типи реакційної суміші. Позитивний контрольний зразок вносився в об'ємі 5 мкл в обидва типи реакційної суміші. Пробірки закривали і центрифугували протягом 3-5 секунд за 1500-3000 об/хв. за кімнатної температури на мікроцентрифузі -вортексі. Детекція продуктів ампліфікації здійснювалась приладом автоматично в кожному циклі ампліфікації. На підставі цих даних керуюча програма будувала криві накопичення флуоресцентного сигналу за заданим для зразків каналом.

Визначення поліморфізму генів тромбофілії (фактора 2 (F_2)-протромбін (20210 G>A), F_5-Лейден (1691 G>A), F_7 (10976 >A), F13A1 (9 G>T), FGB- фібриноген (FGB: -455 G>A), серпіну-1 (антагоніста тканинного активатора плазміногену – PAI-1) (PAI: -675 5G>4G), ITGA2-α2 інтегрину – тромбоцитарного рецептора до колагену (ITGA2-α2: 807 C>T), ITGB3-β – тромбоцитарного рецептора фібриногену (ITGB3-β: 1565 T >C)) проводили на базі мережі сертифікованої лабораторії «Synevo» за допомогою комплекту реагентів компанії «Днк-технологія» методом ПЛР у режимі реального часу.

Методика виконання дослідження була подібною такої при визначенні поліморфізмів генів ангіогенезу, яка була описана вище.

2.3.6. Оцінка стану новонародженого

Під час оцінки новонародженого використовували запропоновані ступені недоношеності:

- I ступінь: 36 - 37 тижнів гестації, вага новонародженого 2001-2500 г, довжина новонародженого 40 - 47 см;

- II ступінь: 32 - 35 тижнів гестації, вага новонародженого 1501-2000 г, довжина новонародженого 37 - 40 см;

- III ступінь: 31 - 28 тижнів гестації, вага новонародженого 1001-1500 г, довжина новонародженого 35 - 37 см;

- IV ступінь: менше 28 тижнів гестації, вага новонародженого менша 1000 г, довжина новонародженого менша 35 см.

Новонароджені, що народилися з масою до 2500 г, вважалися плодами чоловічої/жіночої статі з низькою масою тіла (НМТ) при народженні; до 1500 г – із дуже низькою масою тіла (ДНМТ); до 1000 г – з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ).

Уже в перші хвилини після народження проводили оцінку неврологічного й соматичного статусу дитини. Із цією метою використовували шкалу Апгар: систему клінічної оцінки стану новонародженого через 1 і 5 хвилин після народження, яка була запропонована дитячим реаніматологом Вірджинією Апгар у 1953 р. Вона дозволяла досить об’єктивно оцінити стан новонародженого, зробити покази для реанімаційних заходів і нерідко визначити прогноз (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Клінічна оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар

Симптоми		Оцінка (бали)	
	0	1	2
Частота серцебиття	Відсутнє	Менше 100	Більше 100
Дихання	Відсутнє	Брадіпное, нерегулярне	Нормальне, голосний крик
М’язовий тонус	Відсутній	Легкий ступінь згинання кінцівок	Активні рухи

Продовж. табл. 2.4

Рефлекторне збудження (подразнення підошов, відсмоктування слизу з верхніх дихальних шляхів)	Відсутнє	Гримаса	Кашель, чхання
Забарвлення шкіри	Генералізована блідість або ціаноз	Рожеве забарвлення тіла, акроціаноз	Рожева

2.4. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Послідовність усіх необхідних розрахунків і процедур при обробці результатів засновували на принципах математичного та статистичного аналізу.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм Statistica v.6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA) та MedCalc Software trial v. 22.003 (https:// www.medcalc.org; 2023) [101].

Для опису і порівняння статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом (перевірка за критерієм Шапіро-Уїлка), використовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для середньої, t-критерій Стьюдента для 2-х незв’язаних вибірок з урахуванням однорідності дисперсій (критерій Фішера); при анормальному законі розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом [25%; 75%] та U-критерій Манна-Уїтні. При виконанні множинного порівняння показників у 3-х групах застосовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F) або Краскела-Уолліса (H) з використанням поправки Бонферроні (Bonferroni) при попарних порівняннях груп. Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат

Пірсона ($\chi 2$) та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між категоріальними ознаками оцінено за коефіцієнтом кореляції Крамера (rv), для кількісних ознак і змішаних випадків – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs) [102].

Для оцінки прогностичної цінності показників, які розглядаються як предикторні критерії для ризику розвитку прееклампсії та перинатальних втрат, проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (95% CI), дискримінаційного критерію (оптимального порогу або точки розмежування (cut-off point) значень показника за індексом Йодена–Youden (J)) та операційних характеристик (чутливість – Sensitivity (Se), специфічність – Specificity (Sp)). При значенні AUC у діапазоні 0,9-1,0 прогностична цінність критерію вважається відмінною, в інтервалі 0,8-0,9 – дуже доброю, в інтервалі 0,7-0,8 – доброю, при AUC 0,6-0,7 – середньою, і при AUC в інтервалі 0,5-0,6 –незадовільною [103]. Для побудови прогностичних моделей використовували аналіз Вальда для обчислення вагових коефіцієнтів для кожного чинника (предиктора) з розрахунком інформаційної міри Кульбака (I), логістичний регресійний аналіз з обчисленням показників відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI) [104].

Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято $\leq 0,05$, при $0,05<p<0,10$ визначено тенденцію.

Незважаючи на різноманітність застосованих методів наукового дослідження, саме розроблений нами діагностичний алгоритм та створені на його основі математичні моделі прогнозування виникнення у вагітних жінок ПЕ залежно від наявності РХГ в першому триместрі вагітності, дозволили виконати поставлені в даній роботі завдання та досягнути її мети.

РОЗДІЛ 3
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОКРИННО-БІОХІМІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНОВАНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ В НИХ РЕТРОХОРІАЛЬНОЇ ГЕМАТОМИ В І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ

3.1. Характеристика клініко-біохімічних та ендокринних співвідношень у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від наявності РХГ (проспективні групи)

Ретрохоріальні гематоми – одне з найпоширеніших явищ в акушерській сонографії, особливо в І триместрі вагітності. Клінічне значення РХГ завжди було суперечливим. Деякі дослідження висунули гіпотезу, що наявність РХГ підвищує ризик розвитку пізніх гестаційних ускладнень та перинатальних втрат, однак, інші не виявили зв'язку між РХГ і несприятливими перинатальними наслідками [18, 19, 105, 106, 107, 108]. Усі ці дані потребують перегляду, бо дуже багато факторів впливають на кінцевий результат.

Саме тому, для досягнення поставленої в роботі мети, а саме: розробки лікувально-діагностичного алгоритму на основі клінічних, біохімічних та сонографічних змін у жінок із РХГ І триместру для профілактики розвитку в них ПЕ, було відібрано 137 жінок із загрозою НВ віком від 20 до 47 років. Відібраних пацієнток поділено на групи проспективного дослідження. Клінічну І групу (група з підтвердженою РХГ, яка стала основною групою) склали 60 жінок, середній вік – 31,2±0,6 (95% ДІ: 30,0 –32,4) років; ІІ групу (загроза НВ без РХГ – проспективна група порівняння) – 77 пацієнток, середній вік – 32,2±0,6 (95% ДІ: 31,0 - 33,3) років. Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював 6,1±0,55 (95% ДІ: 5,0 - 7,2) тижнів у групі І та 7,2±0,61 (95% ДІ: 6,0 - 8,4) тижнів у ІІ групі. За вищезазначеними

показниками клінічні групи були статистично порівнянними ($p_{I-II}>0,05$) (див. розділ 2.2). Також не виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності – 3 [2; 3] вагітності в I групі проти 2 [1; 4] вагітностей у II групі, так і за паритетом майбутніх пологів – 0 [0; 1] проти 0 [0; 1] відповідно за групами ($p_{I-II}>0,05$). Вагітність була першою лише у 13 (21,7%) жінок I групи і у 24 (31,2%) жінок II групи ($p_{I-II}=0,21$ за χ^2), в той час як близько половини пацієнток обох груп (53,3% в I групі і 46,7% в II групі) мали 3 та більше вагітностей ($p_{I-II}=0,44$ за χ^2). Проте, пологи були першими у більшості пацієнток I групи (61,7%) і II групи (71,4%) ($p_{I-II}=0,23$ за χ^2) [105].

Як було показано в розділі 2, більшість пацієнток в обох групах (78,3% і 77,9%) мала нормальну масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) <25 кг/м^2); а надлишкову масу тіла мали 10 (16,7%) жінок і 9 (11,7%) пацієнток в I і II групах відповідно, ожиріння I ступеня – 3 (5,0%) пацієнтки і 8 (10,4%) жінок ($p_{I-II}>0,05$ між групами) [105].

Вагітність настала самостійно протягом 1-4 фертильних циклів без контрацепції в 51 (85,0%) жінки I групи та у 57 (74,0%) пацієнток II групи ($p_{I-II}=0,12$ за χ^2).

У 9 (15,0%) жінок I групи та в 20 (26,0%) пацієнток групи II вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) ($p_{I-II}=0,12$ за χ^2). У 3 (5,0%) випадках в I групі і в 6 (7,8%) жінок II групи використання ДРТ було обумовлене трубним фактором безпліддя. В інших випадках йшлося про ідіопатичне безпліддя. Невдачі ДРТ в анамнезі були у 2 (3,3%) пацієнток і 2 (2,6%) жінок обох клінічних груп відповідно ($p_{I-II}=0,80$ за χ^2).

Обтяжений акушерський анамнез мали 50 (83,3%) жінок і 63 (81,8%) пацієнтки I та II груп ($p_{I-II}=0,82$ за χ^2). Структуру акушерських ускладнень наведено в таблиці 3.1 [105].

Таблиця 3.1

Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок тематичних груп, абс. (%)

Показник	I клінічна група (n=60)	II клінічна група (n=77)	p_{I-II}*
Викидні та антенатальна загибель плода:	42 (70,0%)	58 (75,3%)	0,49
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	33 (55,0%)	43 (55,8%)	0,92
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (5,0%)	11 (14,3%)	0,075
- антенатальна загибель плода	6 (10,0%)	4 (5,2%)	0,28
Прееклампсія:	3 (5,0%)	2 (2,6%)	0,46
- помірного ступеня	1 (1,7%)	2 (2,6%)	0,71
- тяжка	2 (3,3%)	-	0,19**
Затримка росту плода	5 (8,3%)	3 (3,9%)	0,27

Примітка. * p_{I-II} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2; ** – за критерієм FET

Втрати вагітності до 12 тижнів в анамнезі відбулися у 33 (55,0%) пацієнток в групі I та 43 (55,8%) – в групі II (p_{I-II}=0,92 за χ^2): викидень, який не відбувся, мав місце у 16 (26,7%) та 28 (36,3%) жінок відповідно по групах; повний мимовільний викидень до 5 тижнів відзначався у 17 (28,3%) та 15 (19,5%) пацієнток. Пізні втрати попередніх вагітностей в терміні 12-21^{+6} тижнів мали місце у 3 (5,0%) вагітних I групи та 11 (14,3%) II групи (p_{I-II}=0,075 за χ^2). Антенатальна загибель плода (АЗП) внаслідок розвитку плацентарної дисфункції (ПД) спостерігалася у 6 (10,0%) жінок I групи в 36-39 тижн. гестації та 4 (5,2%) – в групі II в терміні 34-37 тижн. (p_{I-II}=0,28 за χ^2). Прееклампсія помірного ступеню мала місце в анамнезі в одному випадку (1,7%) серед пацієнток I клінічної групи та в двох випадках (3,3%) мова йшла про ПЕ важкого ступеня. В II клінічній групі ПЕ тяжкого ступеня в анамнезі не відмічена в жодному випадку, помірного ступеня зустрічалася у двох

жінок (2,6%). Затримка росту плоду (ЗРП) при попередній вагітності виникла у 5 (8,3%) пацієнток в І групі проти 3 (3,9%) в групі ІІ (p_{I-II}=0,27 за χ^2) [105].

При оцінки анамнестичних ризиків розвитку ПЕ згідно уніфікованого протоколу високий ризик розвитку ПЕ мали лише 3 (5,0%) та 2 (2,6%) жінки відповідно по групах (p_{I-II}=0,46); помірний ризик – 11 (18,3%) та 17 (22,1%) пацієнток (p_{I-II}=0,59) (рис. 3.1).

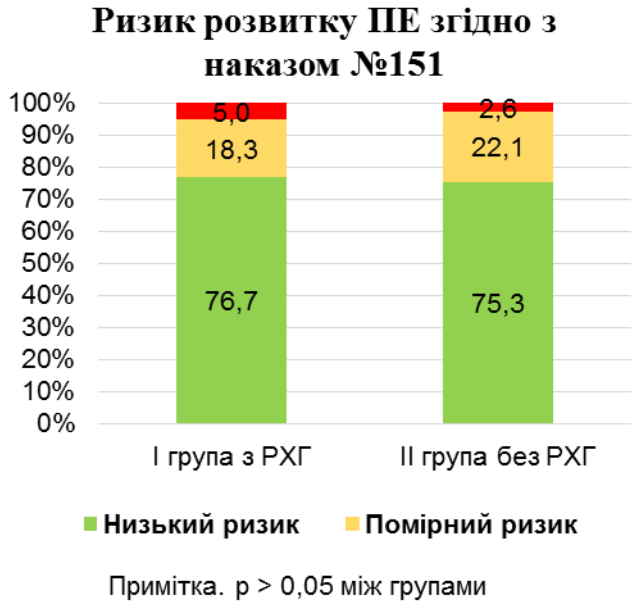


Рис. 3.1. Розподіл рівнів ризику розвитку ПЕ згідно із Наказом №151 у жінок із загрозою НВ.

Вагітні обох проспективних груп під час госпіталізації до стаціонару скаржилися на ниючі болі внизу живота – 54 (90,0%) жінок І групи та 75 (97,4%) ІІ групи (p_{I-II}=0,067 за χ^2); кров'янисті виділення зі статевих шляхів спостерігалися у 55 (91,7%) та 4 (5,2%) жінок відповідно (p_{I-II}<0,001 за χ^2; rv=0,87). Привертав увагу той факт, що у 5 (8,3%) жінок І клінічної групи, в яких при проведенні УЗД була виявлена РХГ, не було скарг на кров'янисті виділення зі статевих шляхів взагалі, в той час, як у 5,2% жінок без наявності гематоми ці скарги були присутні.

Об'єм гематоми в пацієнток І групи >30% хоріону спостерігався у 19 (31,7%) вагітних, у 41 (68,3%) пацієнтки становив 10-15%.

Картина УЗД ретрохоріальних гематом вельми специфічна та визначається як виявлення на периферії нормального плодового яйця гіпоехогенної або анехогенної ділянки між хоріоном і децидуальною оболонкою. Ця ділянка займає частину окружності плодового яйця і має характерний вигляд півмісяця або серпа.

Рівень Р на момент звернення в середньому складав 16,7±1,02 (95% ДІ: 14,7 - 18,8) нг/мл та 21,1±0,66 (95% ДІ: 19,8 - 22,4) нг/мл в I та II групах відповідно (p_{I-II}<0,001 за t-критерієм) (рис. 3.2).

Низький рівень Р асоціювався з наявністю РХГ (rs=-0,283, p<0,001), самостійністю настання вагітності (rs=-0,462, p<0,001), наявністю ПЕ в анамнезі (rs=-0,261, p=0,002) [105].

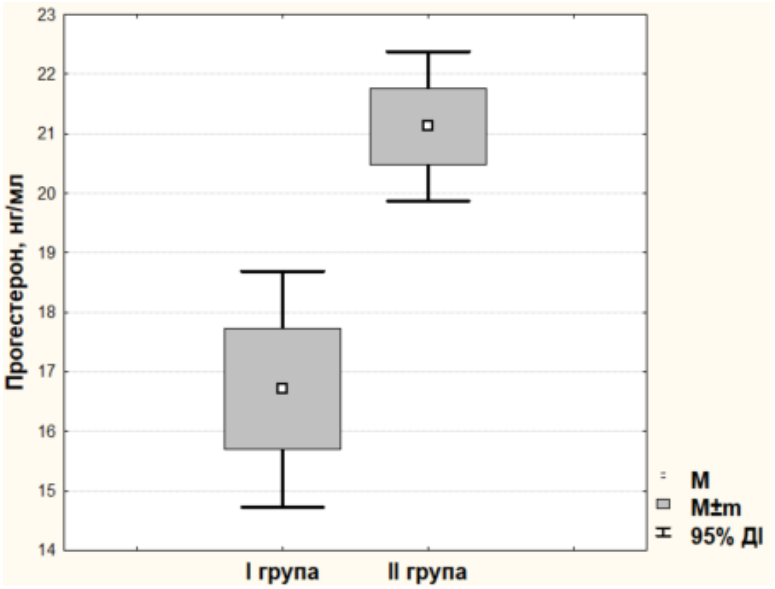


Рис. 3.2. Середні рівні прогестерону в жінок тематичних груп в I триместрі вагітності.

Призначення антифібринолітиків (ТК) з метою зупинки кровотечі та стабілізації гематоми відбувалося у 35 (58,3%) жінок I клінічної групи per os дозою 500 мг двічі-тричі на день та у 25 (41,7%) жінок – в/в 1000-1500 мг на добу. При пероральному застосуванні ТК регрес гематоми відбувався протягом 6,07±0,17 (95% ДІ: 5,7 - 6,4) днів проти 10,04±2,20 (95% ДІ: 5,5 - 14,6) днів у групі з в/в використанням (p=0,034 за t-критерієм), що свідчило

про більш повільний її регрес [105]. Незважаючи на зберігаючу терапію, у 2 (3,3%) пацієнток вагітність перервалася до 12 тижнів гестації та в 3 (5,0%) випадках вагітність завершилася самовільним викиднем до 20 тижнів. Отже, у II триместрі вагітності кількість спостережених жінок у I клінічній групі зменшилась до 55 [105].

Особливу цікавість викликала пацієнтка з пізнім перериванням вагітності в терміні 19 тижнів з тривалим спостереженням великої РХГ. При проведенні патогістологічного дослідження (ПГД) плаценти було виявлено плаценту неправильної форми з дефектами по краях. Констатовано: висхідне інфікування: гнійно-некротичний мембраніт, субхоріальний гнійний інтервілузит; відшарування нормально розташованої плаценти, гостру плацентарну недостатність: численні інтрахоріальні гематоми, велико-вогнищеві крововиливи в базальній пластинці та плідних оболонках; Плацента зріла до терміну гестації. Після переривання поточної вагітності жінка залишилася під спостереженням. Нами було проведене дообстеження на визначення активності природніх антикоагулянтів. В результаті дослідження отримано активність антитромбіну III на рівні 95,6% (норма 80,0-130,0%), протеїну С – 69,2% (норма 68-150%) та протеїну S – 22,4% (норма 76-135%), що свідчило про зниження активності протеїну S. На етапі планування наступної вагітності в неї проводилася аспіраційна пайпель біопсія ендометрію з додатковим імуногістохімічним визначенням (ІГХ) CD138 (Clone VI15, Leica Diosystems). Результати ІГХ виявили позитивну мембранну реакцію в понад 25 плазматичних клітинах строми ендометрію (норма - до 5 клітин), що свідчило про наявність хронічного ендометриту. Це потребувало лікування, яке було проведене. При проведенні контрольної аспіраційної пайпель біопсії ендометрію з ІГХ через 3 місяці після лікування позитивну мембранну реакцію виявлено в поодиноких плазматичних клітинах строми ендометрію, що свідчило про ефективність проведеної терапії. Надалі, після проведення прегравідарної кофакторної вітамінотерапії на етапі підготовки та після застосування антикоагулянтної терапії НМГ

(еноксапарин натрію 0,2) в фертильному циклі настала вагітність. Пацієнтка отримувала терапію еноксапарином натрію дозуванням 0,2 двічі на день протягом всього гестаційного процесу. Вагітність завершилася терміновими пологами в 39 тижнів без ускладнень.

Обґрунтуванням для використання УЗД, як скринінгу ПЕ, є доведений факт того, що дефектна плацентація призводить до неповного ремоделювання спіральних артерій. Вимірювання ПІ в МА у I триместрі дає можливість кількісно оцінити недостатнє їх ремоделювання.

Середній рівень ПІ в МА становив 1,75±0,09 (95% ДІ: 1,57 - 1,93) ум. од. та 1,63±0,06 (95% ДІ: 1,51 - 1,76) ум. од. в I та II групах відповідно (p_{I-II}=0,28 за t-критерієм). При цьому, показники ПІ в МА вище 95 перцентиля достовірно частіше відзначалися у пацієнток з РХГ: 17 (28,3%) випадків в I групі проти 10 (13,0%) в II групі порівняння (p_{I-II}=0,025 за χ^2; rv=0,191) (рис. 3.3) [105].

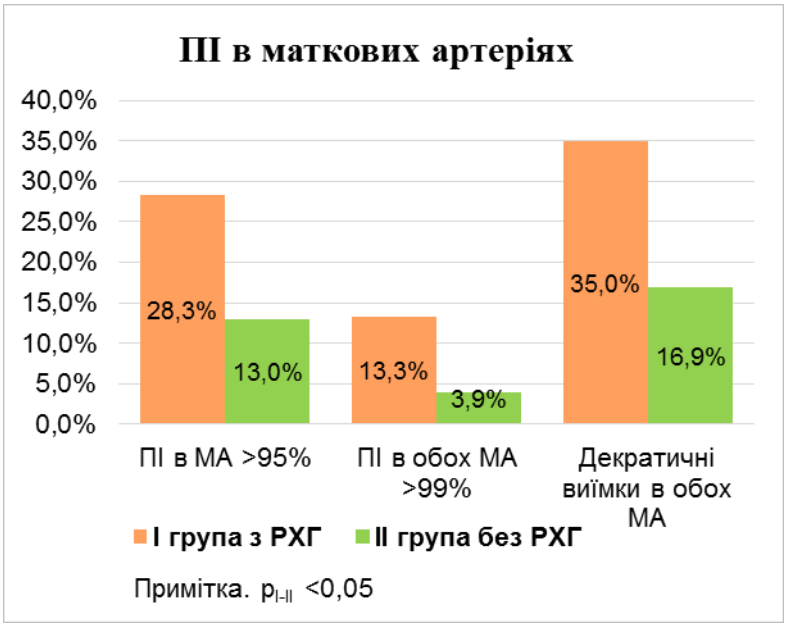


Рис. 3.3. Характеристика ПІ в МА в 11-13 тижнів у жінок із загрозою НВ залежно від наявності РХГ.

З них ПІ в межах від 95 до 99 перцентиля спостерігався у 9 (15,0%) та у 7 (9,1%) пацієнток відповідно по групах (p_{I-II}=0,29 за χ^2), а особливу увагу привертала кількість випадків перевищення значення ПІ в обох МА більш за

99 перцентиль: 8 (13,3%) пацієнток I групи проти 3 (3,9%) з II групи (p_{I-II}=0,044 за χ^2; rv=0,172). При цьому, частота виявлення дикротичних виїмок була вище: в обох МА у 21 (35,0%) вагітних I групи та у 13 (16,9%) в групі II (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%) в I та II групі відповідно (p_{I-II}<0,001 за χ^2; rv=0,327) [105].

При проведенні подвійного тесту в першому триместрі вагітності виявлені деякі відмінності (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Середні рівні показників подвійного біохімічного тесту та рівнів PlGF у вагітних жінок тематичних груп, Me [25%; 75%]

Показник	Клінічні групи		p_{I-II} за U-критерієм
	I група (n=60)	II група (n=77)	
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, нг⁄мл	54,2 [38,5; 83,7]	46,9 [26,8; 60,8]	0,012
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, МоМ	1,22 [0,99; 1,87]	1,06 [0,71; 1,39]	0,018
PAPP-A, МО/мл	2,81 [1,88; 5,73]	2,54 [1,72; 4,45]	0,24
PAPP-A, МоМ	1,04 [0,69; 1,56]	0,96 [0,63; 1,40]	0,29
PlGF, пг/мл	29,26 [22,06; 36,81]	30,19 [22,94; 42,03]	0,45
PlGF, МоМ	0,73 [0,56; 0,93]	0,75 [0,60; 1,03]	0,28

Вміст ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації був знижений у однієї пацієнтки з I групи < 0,5 МоМ, серед жінок II групи – в 6 (7,8%) випадках (p_{I-II}=0,11 за χ^2). Підвищення рівня ХГЛ від 2,09 до 8,39 МоМ спостерігалося у 11 (18,3%) пацієнток із групи РХГ. В II клінічній групі перевищення ХГЛ виявлено у 7 (9,1%) пацієнток, рівень якого коливався від 2,02 до 3,42 МоМ (p_{I-II}=0,11 за χ^2). В цілому середній рівень ХГЛ у жінок I групи достовірно перевищував такий показник у групі без РХГ – 1,22 [0,99; 1,87] МоМ проти 1,06 [0,71; 1,39] МоМ (p_{I-II}=0,018 за U; rs=0,204) (табл. 3.2, рис. 3.4) [105].

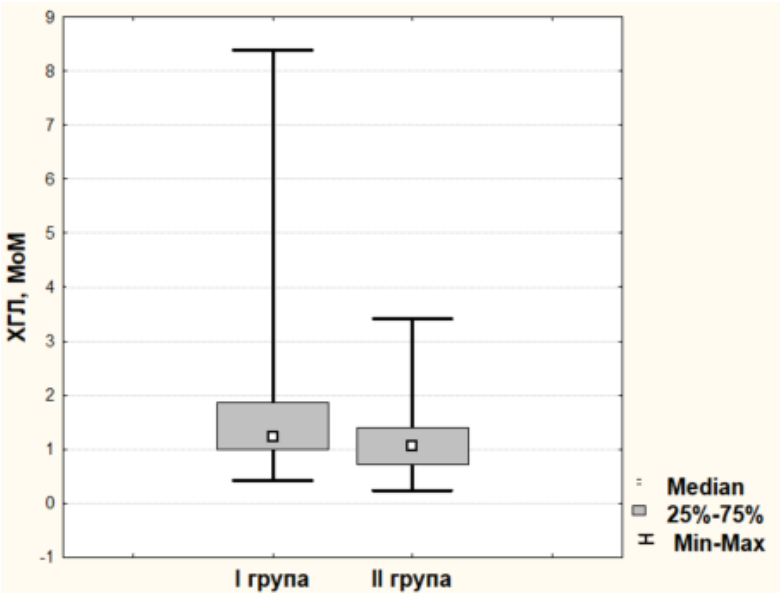


Рис. 3.4. Середні рівні ХГЛ в жінок тематичних груп в I триместрі вагітності.

Середній рівень PAPP-A складав 1,04 [0,69; 1,56] МоМ та 0,96 [0,63; 1,40] МоМ відповідно по групах (p_{I-II}=0,29 за U). Значення PAPP-A < 0,45 МоМ виявлено у 3 (5,0%) пацієнток I групи, причому в одному випадку мова йшла про зниження рівня до 0,15 МоМ. В II групі подібне зниження спостерігалося у 6 (7,8 %) пацієнток (p_{I-II}=0,51 за χ^2). Медіанний рівень PlGF в 11 тижнів гестації склав 0,73 [0,56; 0,93] МоМ та 0,75 [0,60; 1,03] МоМ відповідно у I і II групах без достовірних відмінностей між показниками (p_{I-II}=0,28 за U) (рис. 3.5) [105].

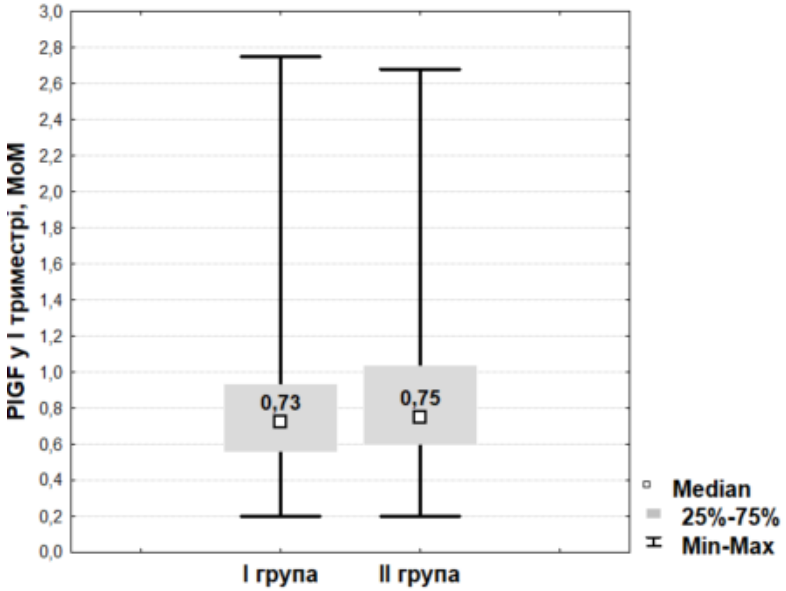


Рис. 3.5. Середні рівні PlGF в жінок тематичних груп в I триместрі вагітності.

При розрахунку ризику розвитку ПЕ за калькулятором FMF «Preeclampsia risk assessment» встановлений високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок I групи проти 23 (29,9%) групи II (p_{I-II}=0,044 за χ^2; rv=0,172) (рис. 3.6). Це доводило вплив утворення РХГ на етапі ранньої плацентації на збільшення ризиків розвитку ПД та акушерських ускладнень.

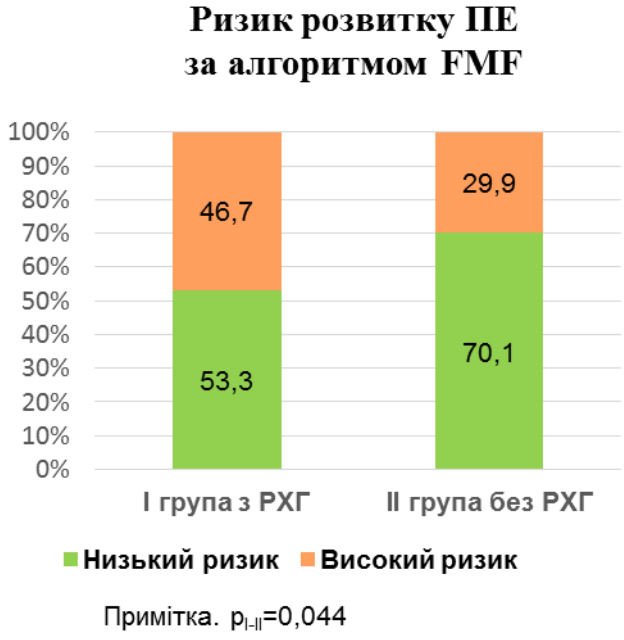


Рис. 3.6. Ризик розвитку ПЕ у жінок тематичних груп за допомогою калькулятора FMF «Preeclampsia risk assessment»

Додатково проводили оцінку антенатального ризику за допомогою APHP. Ранжування по групам ризику згідно з вищезазначеною шкалою наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Ранжування по групам перинатального ризику за шкалою APHP у вагітних жінок тематичних груп, абс. (%)

Показник	Клінічні групи		p_{I-II} за критерієм χ^2
	I група (n=60)	II група (n=77)	
Низький ризик	21 (35,0%)	36 (46,7%)	0,17
Помірний ризик	30 (50,0%)	32 (41,6%)	0,32
Високий ризик	9 (15,0%)	9 (11,7%)	0,57

Середня кількість балів в групі I становила 4,0 [1,5; 5,0] проти 3,0 [1,0; 5,0] балів в групі II (p_{I-II}=0,25 за U-критерієм).

Згідно із зазначеною шкалою, до групи низького перинатального ризику було віднесено 21 (35,0%) та 36 (46,7%) пацієнток відповідно по групах, середнього ризику – 30 (50,0%) та 32 (41,5%) жінок, а до групи високого ризику – 9 (15,0%) та 9 (11,7%) при p_{I-II}>0,05. Отже, не виявлено достовірного зв'язку між перинатальним ризиком за шкалою APHP та наявністю РХГ (rv=0,119, p=0,38).

При аналізі показників потрійного тесту у II триместрі вагітності рівень ХГЛ у жінок I групи (n=55) достовірно перевищував такий показник у групі без РХГ (n=77) – 1,10 [0,75; 1,76] МоМ проти 0,95 [0,67; 1,21] МоМ (p_{I-II}=0,049 за U) (табл. 3.4) [105].

Встановлена пряма достовірна кореляція слабкої сили між наявністю РХГ та ПІ в МА більше 95 перцентиля (rv=0,19, p=0,025), РХГ і вищим рівнем ХГЛ у I та II триместрі гестації (rs=0,204, p=0,017 і rs=0,17, p=0,049) [105].

Таблиця 3.4

Середні рівні показників потрійного біохімічного тесту у вагітних жінок тематичних груп у II триместрі вагітності, Me [25%; 75%]

Показник	Клінічні групи		p_{I-II} за U-критерієм
	I група (n=55)	II група (n=77)	
ХГЛ, мМО⁄мл	23463 [19654; 35899]	20740 [14211; 30561]	0,034
ХГЛ, МоМ	1,10 [0,75; 1,76]	0,95 [0,67; 1,21]	0,049
АФП, МО⁄мл	41,6 [28,3; 55,0]	39,5 [31,0; 52,6]	0,99
АФП, МоМ	1,20 [0,85; 1,51]	1,09 [0,89; 1,49]	0,79
$E_{3вільний}$, нг⁄мл	2,20 [1,44; 3,17]	2,46 [1,50; 3,50]	0,29
$E_{3вільний}$, МоМ	0,99 [0,75; 1,31]	1,13 [0,84; 1,43]	0,14

Знижений рівень PAPP-A у I триместрі вірогідно корелював з випадками ПЕ в анамнезі (rs=-0,17, p=0,049), підвищеним ІМТ (rs=-0,203, p=0,018), високим рівнем ПІ в МА (rs=-0,331, p<0,001), в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля (rs=-0,229, p=0,008), а також зі зниженим рівнем $E_{3вільного}$ (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) [105].

АФП є маркером дефектів нервової трубки і часто використовуваним маркером хромосомної анеуплоїдії плода. Підвищений рівень АФП в сироватці крові матері свідчить про високий ризик вроджених вад розвитку (ВВР) плода і вимагає додаткового проведення УЗД плода. Попередні дослідження показали, що АФП може відігравати важливу роль у таких процесах, як ангіогенез, зниження антиоксидантів та регуляції імунного захисту в системі мати-плацента-плід [105, 109, 110, 111].

В нашому дослідженні рівень АФП у досліджених пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА (rs=0,173, p=0,047) та ХГЛ (rs=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 [105].

Одним із завдань дослідження була оцінка прогностичної цінності комплексного вивчення впливу показників ангіогенного / антиангіогенного профілю у жінок із РХГ I триместру та даних допплерометрії МА в стратифікації ризиків розвитку ПЕ у цих жінок.

Згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 року №151 «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді» виділяють ранню та пізню ПЕ. Етіопатогенетично обидві форми ПЕ мають різне походження та довгострокові наслідки, як для матері, так й для дитини [112]. З огляду на доведене плацентарне походження ускладнень ранньої ПЕ, доцільно визначати маркери, які можуть вказувати на ПД або ангіогенний дисбаланс. Сьогодні значущим маркером ПЕ є співвідношення sFlt-1 / PlGF. sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білка, що зв'язується з VEGF і PlGF та нейтралізує їхню активність шляхом їх інактивації [113, 114]. У багатьох дослідженнях показаний зв'язок між збільшенням рівня sFlt-1 і розвитком ПЕ [115, 116]. На відміну від жінок з нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тижнів до появи перших симптомів ПЕ і у подальшому прогресивно росте [117]. Підвищений показник sFlt-1 / PlGF у крові матері протягом другої половини вагітності пов'язаний з розвитком ПД та її наслідками: ПЕ, ЗРП та відшаруванням нормально розташованої плаценти. Доведений кореляційних зв'язок між підвищенням значення sFlt-1 / PlGF та швидким прогресуванням ураження плаценти. Завжди спостерігається більш коротший інтервал між реєстрацією цього значення та розвитком клінічних симптомів [115, 116]. В клінічних дослідженнях показано, що визначення співвідношення концентрацій sFlt-1 / PlGF може використовуватися як чутливий та специфічний біомаркер ПЕ. Найбільш переконливі данні були отримані в великому дослідженні PROGNOSIS з сумарним включенням більше 1000 жінок. 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%) [118].

Саме тому, наступним етапом оцінки ризиків розвитку ПЕ було визначення рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF на межі 19-23^{+6} тижнів гестації (предикторну вірогідність показника понад 95%) для розрахунку ризиків розвитку ранньої ПЕ (табл. 3.5, рис. 3.7, 3.8).

Таблиця 3.5

Середні рівні показників співвідношення sFlt-1 / PlGF у вагітних жінок тематичних груп, Me [25%; 75%]

Показник	Клінічні групи		p_{I-II} за U-критерієм
	I група (n=55)	II група (n=77)	
sFlt-1 у терміні 19-23^{+6} тижнів гестації, пг⁄мл	1417,0 [1070,0; 2038,0]	1208,5 [790,4; 2025,0]	0,049
PlGF у терміні 19-23^{+6} тижнів гестації, пг/мл	301,6 [183,2; 428,6]	295,1 [183,9; 433,0]	0,79
sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23^{+6} тижнів гестації	4,83 [3,06; 7,20]	4,32 [2,35; 7,41]	0,18
sFlt-1 у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації, пг⁄мл	1405,5 [1130,5; 1955,5]	1646,0 [1157,0; 2886,0]	0,39
sFlt-1 у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації, МоМ	0,45 [0,36; 0,63]	0,51 [0,36; 0,84]	0,49
PlGF у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації, пг/мл	826,3 [435,1; 1065,5]	433,0 [126,7; 634,4]	0,046
PlGF у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації, МоМ	1,63 [0,72; 2,10]	0,92 [0,39; 1,63]	0,18
sFlt-1 / PlGF у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації	2,02 [1,19; 3,98]	5,00 [2,06; 16,44]	0,044

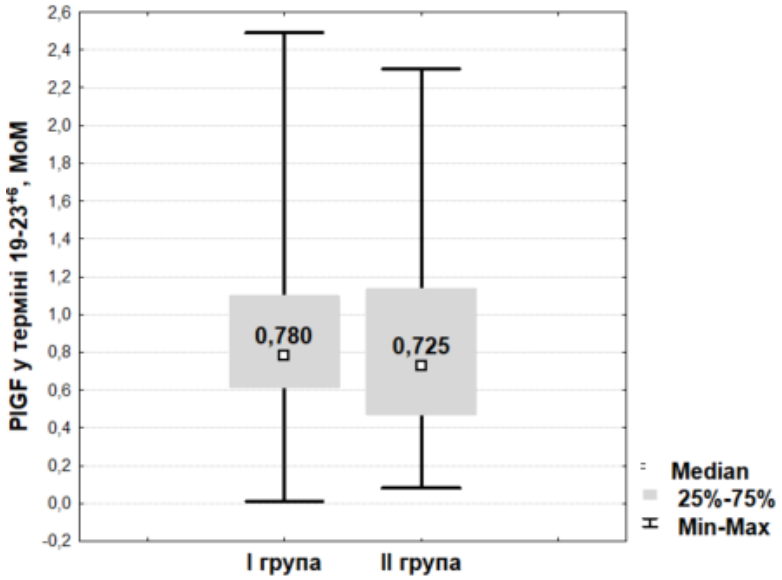


Рис. 3.7. Рівень показника PlGF (MoM) в терміні гестації 19-23^{+6} тижнів.

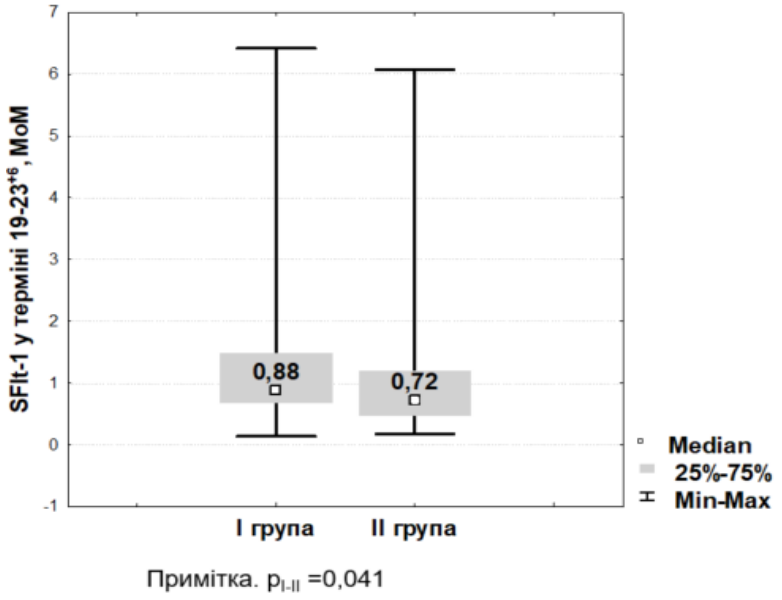


Рис. 3.8. Рівень показника sFlt-1 (MoM) в терміні гестації 19-23^{+6} тижнів.

В І групі 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. (рис. 3.9) [105].

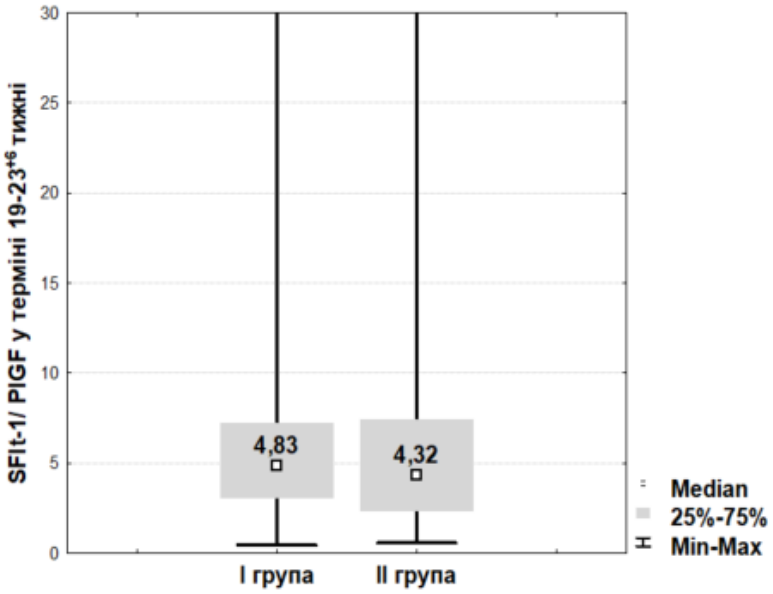


Рис. 3.9. Показники співвідношення sFlt-1 / PlGF в терміні 19-23^{+6} тижня у жінок тематичних груп.

При оцінці результатів відповідно до вищезазначених критеріїв ймовірності розвитку ПЕ у 6 з 55 пацієнток групи (10,9%) виявили підвищений показник співвідношення sFlt-1 / PlGF. В 2 (3,6%) випадках мало місце критичне значення показника: 722 ум. од. та 747 ум. од. В цих випадках вагітність завершилась ранньою тяжкою ПЕ з передчасним розродженням (один випадок оперативного та один консервативного розродження) [105]. При аналізі тривалості спостереження до моменту виникнення вищезазначеного ускладнення вагітності виявлено значну різницю, хоча показники співвідношення відрізнялися лише на 25 ум. од.

При рівні співвідношення 747 ум. од. ПЕ почала розвиватися протягом 48 годин після отримання результату, що вважається досить закономірним явищем. В іншому випадку вагітність під спостереженням була пролонгована ще на 7 тижнів, хоча на такий термін ми не розраховували, адже мова йшла про пацієнтку віком 42 роки, яка не отримувала профілактику АСК, оскільки при розрахунку ризиків в I триместрі була віднесена до групи низького ризику розвитку ПЕ. В цьому випадку був проведений ургентний кесарів розтин (КР) з приводу ПВНРП на фоні розвитку ранньої ПЕ. Пологи ускладнилися тяжкою гіпотонічною кровотечею, розвитком ДВЗ синдрому.

Проводилися всі етапи зупинки кровотечі, але через їх неефективність проведена релапаротомія. Під час ревізії була виявлена матка дряблої консистенції зі зміненим кольором (темно-сіра). Кровотеча була критичною і хірургічні методи його зупинки (деваскулярізація, перев'язка a. Hypogastrica) не мали ефекту. Була проведена гістероектомія. При проведенні ПГД встановлені ознаки хронічної субкомпенсованої фето-плацентарної недостатності, гіпопластичної форми (синхронна гіпотрофія плода (маса плода дорівнювала 890 г. при N ≈1130 г.), гіпоплазія плаценти (маса посліду 62 г при N ≈300 г.), великі псевдоінфаркти, склерозовані ворсини хоріону.

В 4 (7,3%) випадках жінки I групи мали показник співвідношення sFlt-1 / PlGF 117, 248, 377 та 425 ум. од. У пацієнтки з показником sFlt-1 / PlGF 117 ум. од. повторне дослідження не було виконане, тому що вагітність була завершена передчасно через 3 тижні після проведення першого дослідження внаслідок розвитку тяжкої ПЕ, ЗРП та виникненням дистресу плода (ДП) під час вагітності. Через місяць після отримання попереднього результату проводили контрольне дослідження в трьох випадках. Результати становили: 248→974, 377→384, 425→431 ум. од. В усіх випадках вагітність була завершена до 30 тижнів в ургентному порядку у зв'язку із виникненням ДП під час вагітності та тяжкої ПЕ по два випадки кожного ускладнення [105].

В II групі (n=77) показники співвідношення sFlt-1 / PlGF в 19-23^{+6} тижня коливалися 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) (рис. 3.9). В однієї жінки показник перевищував 110 ум. од. та становив 341 ум. од. Цей випадок завершився розвитком тяжкої ПЕ в терміні 30 тижнів, передчасним розродженням крізь природні пологові шляхи та, на жаль, загибеллю новонародженого протягом першої доби. За результатами ПГД встановлені материнсько-плодові судинно-стромальні ураження: прискорена диференціація ворсин з хорангіозом та тромботичною васкулопатією, неспецифічний вілузит з капіляритами та несправжньою кістою внаслідок кавернозного розширення судин ворсин.

Таким чином, у терміні 19-23^{+6} 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 [105].

За результатами кореляційного аналізу встановлені достовірні зв'язки підвищеного рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23^{+6} з наявністю РХГ (rv=0,207, p=0,017) і такими показниками I триместру вагітності як: високий ризик розвитку ПЕ за алгоритмом FMF (rs=0,353, p<0,001), підвищений рівень ПІ в МА (rs=0,29, p=0,001), в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля (rs=0,33, p<0,001), знижені рівні PlGF (rs=-0,314, p<0,001) і PAPP-A (rs=-0,267, p=0,003). Серед показників II триместру, з якими достовірно асоціювався підвищений рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF, визначено: підвищені рівні ХГЛ (rs=0,263, p=0,003) та АФП (rs=0,258, p=0,004), а також знижений рівень $E_{3вільного}$ (rs=-0,247, p=0,006) [105].

Значення показників співвідношення sFlt-1 / PlGF в 32-33^{+6} тижнів гестації відповідно по групах представлено на рис. 3.10.

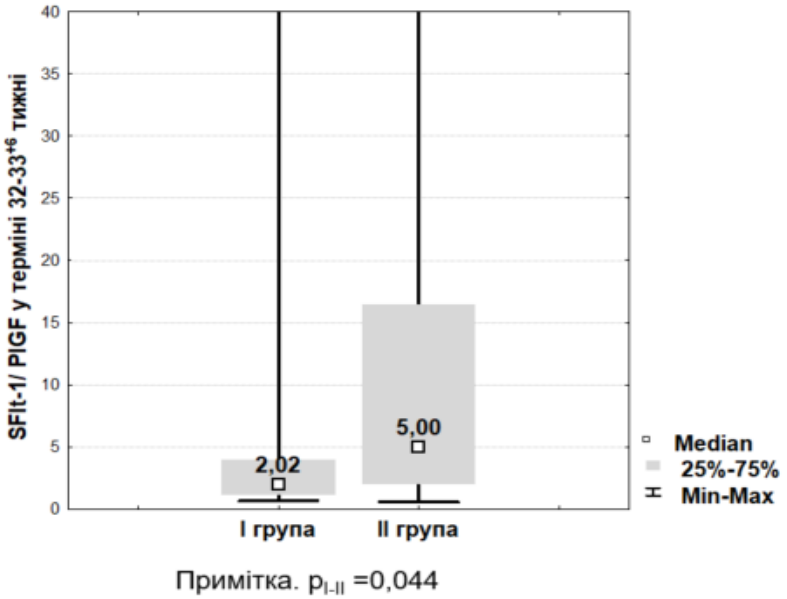


Рис. 3.10. Показники співвідношення sFlt-1 / PlGF в 32-33^{+6} тижнів у жінок тематичних груп.

Значення показника співвідношення sFlt-1 / PlGF в 32-33^{+6} тижня вище 85 ум. од. у жінок I групи виялено в одному випадку. Ця вагітність

завершилася розвитком пізньої ПЕ, що призвело до негайного передчасного оперативного розродження. Післяпологовий період ускладнився проявами генералізованого петехіального висипу та екхімозів, а також відсутністю позитивної динаміки під час післяопераційного лікування щодо нормалізації рівня гемоглобіну та тромбоцитів. У зв'язку з цим пацієнтці було рекомендовано дослідження крові на активність ADAMTS13. Отриманий результат виявив активність ADAMTS-13 на рівні 2%, наявність прикордонного значення рівня антитіл ADAMTS-13 – 14,5 u/ml. Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП). Цей клінічний випадок додатково буде описаний в розділі 4.

На відміну від І клінічної групи в ІІ групі кількість випадків підвищених результатів sFlt-1 / PlGF була вищою – 4 (5,2%) випадки (p_{I-II}=0,32 за χ^2), з показниками в кожному випадку 182, 304, 393,8 та 2101 ум. од. [105, 117] Це свідчило про про критичне значення співвідношення sFlt-1 / PlGF (> 255 ум. од.) в трьох випадках, з яких у двох пацієнток (рівні sFlt-1 / PlGF – 304 та 2101 ум. од.) вагітність була завершена передчасно шляхом оперативного ургентного розродження з приводу пізньої ЗРП та сполучення ЗРП та ПЕ в одному випадку. У пацієнтки із рівнем sFlt-1 / PlGF 393,8 ум. од. вагітність завершилася своєчасними спонтанними пологами. У випадку визначення показника sFlt-1 / PlGF 182 ум. од. був проведений кргентний КР в наслідок розвитку у цієї пацієнтки ПЕ середнього ступеня в 37 тижнів [105, 117].

Сьогодні науковий світ має мало відомостей про акушерські та перинатальні наслідки надзвичайно високих рівнів співвідношення sFlt-1 / PlGF. Однак, світові дослідження довели, що перинатальна смертність становила 62,1% до 24 тижнів; важка захворюваність перевищила 50% до 29 тижнів, але зникла після 34 тижнів; материнська захворюваність була дійсно високою на будь-якому терміні вагітності [114]. Це потребує подальшого ретельного вивчення. Тому в нашому дослідженні при клінічній оцінці перебігу вагітності та пологів особливу увагу приділяли саме групі пацієнток

із надзвичайно високими рівнями співвідношення sFlt-1 / PlGF, що буде представлено в розділі 4.

Враховуючи отримані дані, співвідношення концентрацій sFlt-1 / PlGF сьогодні може розглядатися як вкрай перспективний для впровадження в клінічну практику маркер, який дозволяє оцінювати вірогідність розвитку ПЕ. Велике значення може мати подальше вивчення можливостей використання даного показника для диференційної діагностики ПЕ та інших варіантів тромботичної мікроангіопатії.

Отже, комбінований скринінг Fetal medicine foundation на ПЕ дозволяє оцінити індивідуальний ризик пацієнтки в розвитку цього ускладнення вже з першого триместру вагітності.

3.2. Порівняльна клініко-лабораторна характеристика перебігу вагітності у жінок із ретрохоріальними гематомами в I триместрі вагітності

Незважаючи на виявлення деяких механізмів виникнення РХГ у I триместрі вагітності, питання профілактики, лікування та подальшого ведення такої вагітності й надалі залишаються дискусійними, що свідчить про актуальність продовження подібних досліджень та розроблення нових ефективних методів терапії. Утворення РХГ під час відбування первинної плацентації призводить до підвищення ризику розвитку ПЕ у цих жінок [105, 106, 107].

Саме тому, одним із завдань чинного дослідження було проведення ретроспективного аналізу особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із ПЕ та РХГ в I триместрі вагітності.

Ретроспективну (III клінічну) групу порівняння склали 27 пацієнток, які знаходилися на стаціонарному лікуванні та розроджувалися на базі вищезазначеного лікувального закладу в 2017-2021 роках. Проводилася оцінка обмінних карт, історій пологів та історій стаціонарного лікування.

Як було показано в розділі 2, клінічні групи I і III були статистично порівнянними за віком пацієнток, середнім гестаційним віком взяття на облік та паритетом майбутніх пологів ($p_{I-III}>0,05$). Вік пацієнток ретроспективної групи коливався від 20 до 45 років та в середньому складав 32,3±1,35 (95% ДІ: 29,5 - 35,0) років, а середній гестаційний вік взяття на облік у цих жінок дорівнював 7,4±0,47 (95% ДІ: 6,4 – 8,3) тижнів. Водночас, при аналізі було виявлено достовірні розбіжності в парі груп порівняння (група I до групи III) за паритетом вагітності у цих пацієнток – 1 [1; 3] в III групі та 3 [2; 3] вагітності в I групі ($p_{I-III}=0,007$ за U-критерієм). Вагітність була першою у понад половини жінок III групи (55,6%) і лише у 21,7% жінок I ($p_{I-III}=0,002$ за χ^2). Проте, пологи були першими у більшості пацієнток як I (61,7%), так й III групи (77,8%) ($p_{I-III}=0,14$ за χ^2).

Вагітність настала природнім шляхом протягом року статевого життя без контрацепції у 25 (92,6 %) жінок III групи проти 51 (85,0%) жінок I групи, застосування ДРТ мало місце в 2 (7,4 %) випадках у жінок III групи проти 9 (15,0%) жінок I групи ($p_{I-III}=0,32$ за χ^2). В обох випадках пацієнток III групи вагітність відбулася з першої спроби.

Обтяжений акушерський анамнез мали 50 (83,3%) жінок і 9 (33,3%) пацієнтки I та III груп ($p_{I-III}<0,001$ за χ^2), що свідчило на користь факту більш ускладненого анамнезу у жінок із РХГ, які складали проспективну групу спостереження. Цей момент був важливим, тому що у подальшому ми аналізували та порівнювали перебіг вагітності та пологів залежно від лікувального алгоритму, який був застосований при веденні пацієнток. Структуру акушерських ускладнень наведено в таблиці 3.6.

Обтяжений акушерський анамнез мали 9 (33,3%) жінок III клінічної групи за рахунок втрат вагітності в першому триместру вагітності: по типу missed у 6 (66,7%) жінок та 3 (33,3%) випадків викиднів до 5 тижнів. Втрати вагітностей в анамнезі після 12 тижнів не мали місце в жодному випадку. Аналогічно виглядав аналіз з приводу АЗП, факту розвитку ПЕ та ЗРП в анамнезі. Тобто, у жінок ретроспективної групи анамнез був менше

обтяжений, ніж у вагітних І клінічної групи. Саме ці дані різнили між собою групи порівняння.

Таблиця 3.6

Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок тематичних груп, абс. (%)

Показник	І клінічна група (n=60)	ІІІ клінічна група (n=27)	p_{I-III}
Втрати вагітності:	42 (70,0%)	9 (33,3%)	0,001
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	33 (55,0%)	9 (33,3%)	0,061
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (5,0%)	-	0,55*
- антенатальна загибель плода	6 (10,0%)	-	0,17*
Прееклампсія:	3 (5,0%)	-	0,55*
- середнього ступеня	1 (1,7%)	-	1,0*
- тяжка	2 (3,3%)	-	1,0*
Затримка росту плода	5 (8,3%)	-	0,32*

Примітка. p_{I-III} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2; * – за критерієм FET

Вагітні ІІІ клінічної групи мали від 2 до 4 госпіталізацій для проведення зберігаючої терапії протягом І триместру, в той час як вагітні І клінічної групи госпіталізувалися під час першого епізоду антенатальної кровотечі, бралися на тематичний облік та велися, згідно із персоніфікованим лікувальним алгоритмом, який враховував виявлені зміни. Надалі, повторних госпіталізацій протягом І триместру у жінок І клінічної групи не було. Під час госпіталізації до стаціонару в 100% спостережень основною скаргою жінок ретроспективної групи були кров'янисті виділення зі статевих шляхів проти 55 (91,7%) в групі І (p_{I-III}=0,32 за FET); ниючий біль внизу живота супроводжував скаргу на антенатальну кровотечу в 21 (77,8%) та 54 (90,0%) випадках ІІІ та І групи відповідно (p_{I-III}=0,13 за χ^2).

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 гематому, об'єм якої коливався в межах 15-30%, чого не відмічено в проспективній групі з РХГ (p_{I-III}<0,001 за FET).

Особливістю надання жінкам ІІІ групи допомоги був факт одночасного застосування в них спазмолітиків та ТК. Застосування спазмолітичних препаратів, навпаки, сприяло пролонгуванню кровотечі. ТК використовувалася тривало: від одного тижня до місяця у різному дозуванні. Вагітні приймали від 750 мг до 2000 мг ТК, що є неприпустимим з патогенетичної точки зору.

Показники рівня Р складали 22,8±0,94 (95% ДІ: 20,9 – 24,7) нг/мл в ІІІ групі проти 16,7±1,02 (95% ДІ: 14,7 - 18,8) нг/мл в групі І (p_{I-III}<0,001 за U-критерієм). Незважаючи на факт того, що показники рівня Р в 16 (59,3%) випадках відповідали референтному значенню для І триместру, цим жінкам також був призначений мікронізований прогестерон. Але, ми вважаємо, що це є недоцільним. У процесі розвитку вагітності завжди спостерігається період фізіологічного зниження концентрації Р у сироватці крові, який збігається з передачею «прав» на біосинтез гормону від жовтого тіла до плацентарних структур (синцитіотрофобласт). Цей період (6/9 тижнів вагітності) називають «лютео-плацентарною зміною». На ці процеси не треба впливати екзогенно. Адже, один із метаболітів Р (11-дезоксикортикостерон (11-ДОК)), який є попередником альдостерону та має слабкий мінералокортикоїдний ефект. Додаткове джерело його продукції може впливати на обсяги біосинтезу альдостерону, реалізуючись у різний ступінь розвитку симптомів, пов'язаних із затримкою натрію та води в організмі (набряки, підвищення артеріального тиску та ін.). Вплив мінералокортикоїдного ефекту 11-ДОК та альдостерону в ІІІ триместрі

простежується у зв'язку з розвитком набрякового синдрому, ендотеліальної дисфункції, що супроводжується підвищенням артеріального тиску та появою інших ознак ПЕ.

Саме тому, призначення препаратів прогестерону під час вагітності не повинно відбуватися з позиції «про всяк випадок», а повинно мати чіткі показання.

Передумови до розвитку ПЕ закладаються ще на ранніх стадіях плацентації. Саме тому, дуже важливим є факт своєчасного призначення АСК у жінок підвищеного ризику розвитку ПЕ. Але, у жінок із РХГ ІІІ клінічної групи в І триместрі цього проведено не було саме тому, що в них була зареєстрована РХГ та лікар боявся призначати в них АСК, щоб не отримати рецидив антенатальної кровотечі з утворенням РХГ.

Оцінюючи ретроспективно антенатальний ризик у цих жінок за допомогою АРНР (табл. 3.7, рис. 3.11) до групи середнього ризику було віднесено 14 (51,9%) пацієнток ІІІ групи, а до групи високого ризику – 13 (48,1%) пацієнток ІІІ групи. Тобто, в жодному випадку мова не йшла про низький ризик розвитку плацента-асоційованих ускладнень у жінок цієї групи. Це свідчило про обґрунтовану необхідність призначення цим жінкам препаратів АСК у відповідному дозуванні, чого не було зроблено.

Таблиця 3.7

Ранжування по групам перинатального ризику вагітних жінок тематичних груп згідно із АРНР, абс. (%)

Показник	Клінічні групи		p_{I-III}
	І група (n=60)	ІІІ група (n=27)	
Низький ризик	21 (35,0%)	-	<0,001*
Помірний ризик	30 (50,0%)	14 (51,9%)	0,87
Високий ризик	9 (15,0%)	13 (48,1%)	0,001

Примітка. p_{I-III} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2; * – за критерієм FET

Середній бал за шкалою АРНР становив 4,0 [1,5; 5,0] для І групи проти 6,0 [4,0; 9,0] для групи ІІІ (p_{I-III}<0,001 за U-критерієм).

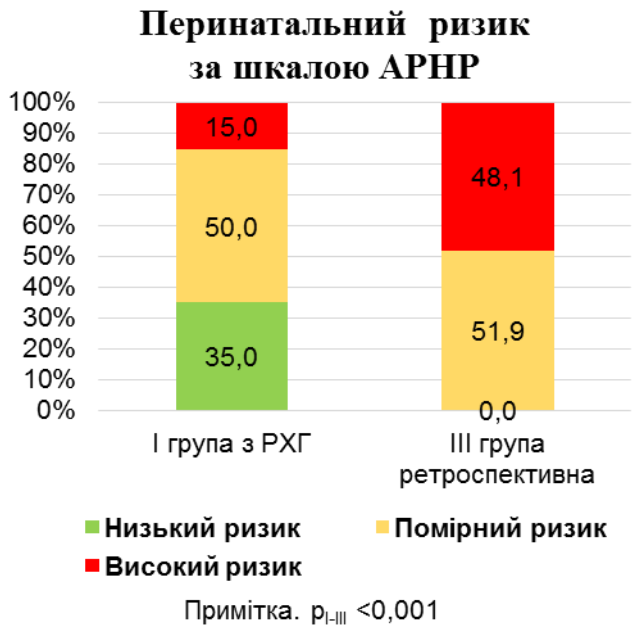


Рис. 3.11. Порівняльна оцінка ризику розвитку ПЕ за адаптованою шкалою антенатального ризику Alberta Perinatal Health Program у жінок I та III клінічних груп.

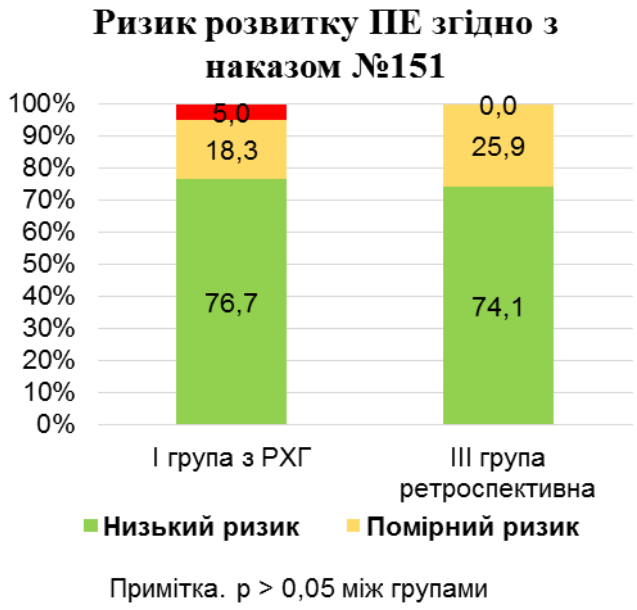


Рис. 3.12. Оцінка ризику розвитку ПЕ за Наказом №151 у жінок I та III клінічних груп.

При порівнянні цього результату з показниками оцінки ризиків згідно із чинним Наказом МОЗ України №151 від 24.01.2022 року встановлені певні відмінності (рис. 3.12).

Високий ризик розвитку ПЕ мали лише 3 (5,0%) та жодна жінка I та III клінічних груп відповідно (p_{I-III}=0,55 за критерієм FET) проти 9 (15%) та 13 (48,1%) за шкалою APHP; помірний ризик - 11 (18,3%) та 7 (25,9%) жінок (p_{I-III}=0,42 за критерієм χ^2) проти 30 (50,0%) і 14 (51,9%) пацієнток за шкалою APHP (рис. 3.12).

Порушення показника ПІ в МА спостерігалося у 12 (44,4%) пацієнток III групи проти 17 (28,3%) в I групі (p_{I-III}=0,14 за χ^2 між групами).

Порівняльна характеристика середніх показників біохімічного скринінгу в I триместрі вагітності між групами наведена в таблиці 3.8.

При проведенні дослідження PRISCA-I рівень ХГЛ в III групі складав 1,1 [0,67; 1,83] МоМ, в I групі – 1,22 [0,99; 1,87] МоМ; середній рівень PAPP-A складав 0,95 [0,7; 1,23] МоМ і 1,04 [0,69; 1,56] МоМ в III і I групах відповідно (p_{I-III}>0,05 між групами). Показник PAPP-A 0,45 МоМ виявлений в одному випадку. Рівень PlGF в 11 тижнів гестації не досліджувався в жодному випадку, тому ми не мали можливість порівняти ці показники між групами.

Таблиця 3.8

Середні рівні показників подвійного біохімічного тесту у вагітних жінок I і III тематичних груп, Me [25%; 75%]

Показник	Клінічні групи		p_{I-III} за U-критерієм
	I група (n=60)	III група (n=27)	
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, мМО/мл	54,2 [38,5; 83,7]	46,7 [29,5; 81,0]	0,23
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, МоМ	1,22 [0,99; 1,87]	1,10 [0,67; 1,83]	0,17
PAPP-A, МО/мл	2,81 [1,88; 5,73]	3,06 [2,04; 4,27]	0,77
PAPP-A, МоМ	1,04 [0,69; 1,56]	0,95 [0,70; 1,23]	0,40

При аналізі показників потрійного тесту рівень ХГЛ у жінок III групи становив – 1,08 [0,90; 1,66] МоМ, рівень АФП – 1,10 [0,76; 1,50] МоМ, рівень $E_{3вільного}$ 0,86 [0,69; 1,00] МоМ. При співставленні цих показників з даними I

клінічної групи достовірних не виявлено: $p_{I-III}>0,05$ при усіх порівняннях (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Середні рівні показників потрійного біохімічного тесту у вагітних жінок із РХГ у II триместрі вагітності, Me [25%; 75%]

Показник	Клінічні групи		p_{I-III} за U-критерієм
	I група (n=55)	III група (n=27)	
ХГЛ, мМО⁄мл	23463 [19654; 35899]	28056 [20958; 43272]	0,39
ХГЛ, МоМ	1,00 [0,75; 1,67]	1,08 [0,90; 1,66]	0,62
АФП, МО⁄мл	41,6 [28,3; 55,0]	40,5 [27,6; 52,5]	0,86
АФП, МоМ	1,20 [0,85; 1,51]	1,10 [0,76; 1,50]	0,64
$E_{3вільний}$, нг⁄мл	2,20 [1,44; 3,17]	2,07 [1,52; 2,84]	0,87
$E_{3вільний}$, МоМ	0,99 [0,75; 1,31]	0,86 [0,69; 1,00]	0,059

Визначення рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF не проводилося в жодному випадку. Тому ці показники, на жаль, не порівнювалися між групами жінок із РХГ в першому триместрі.

Пацієнтки ретроспективної групи, з індивідуальної згоди, були обстежені додатково, вже під час виконання науково-дослідної роботи, на наявність в них генетичних поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу з метою дослідження їх зв’язку з розвитком ПЕ, впливу на процеси виникнення ПД, як причини несприятливих перинатальних наслідків (підрозділ 3.3).

3.3. Оцінка генетичної схильності до виникнення плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з загрозою невиношування вагітності та ретрохоріальною гематомою в I триместрі вагітності в парах порівняння

Геномні та генетичні епідеміологічні дослідження виявили зв’язок ПЕ з певними поліморфізмами та варіантами генів. Але, на жаль, більшість

епігеномних досліджень проводилися закордонними дослідниками, які досліджували розповсюдженість і вплив генів на розвиток ПЕ саме в окремій країні або нації. В Україні наразі таких досліджень не відбувалось, або вони були тільки в окремих невеликих групах пацієнтів.

Саме тому, одним із завдань дослідження було визначення наявності генетичної детермінованості з боку генів тромбофілії та ангіогенезу, їх прогностичної цінності у розвитку ПЕ у жінок із РХГ.

У когортних дослідженнях був виявлений зв'язок між материнською тромбофілією та ПЕ. Однак ці результати не можуть бути відтворені у великих проспективних дослідженнях [119, 120, 121].

Деякі автори припускають, що рання ПЕ має іншу патофізіологічну основу, ніж пізня ПЕ. Можливо, ці різні фенотипи ПЕ по-різному пов'язані з тромбофілією. Тому інтерес дослідження впливу поліморфізмів генів тромбофілії на ПЕ не згасає, як у закордонних колег, так і в українських. Так, наприклад, Лоскутова Т.О у своїх наукових 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). Ми ж у своїй роботі оцінювали вплив як критеріальних поліморфізмів генів тромбофілії, так і тих, що називаються некритеріальними генами тромбофілії [119].

Результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії у жінок проспективних груп наведені в таблиці 3.10.

Як видно з табл. 3.10, мутації в генах F_2-протромбін (20210 G>A) і F_5-Leiden (1691 G>A) у обстежених 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 [152].

Таблиця 3.10

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у жінок проспективних груп, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n=60)	II група (n=77)	p_{I-II}
F_2-протромбін (фактор II згортання)	F_2: 20210 G>A	0	58 (96,7%)	73 (94,8%)	$p_{\chi 2}$=0,66; rv=0,077
		1	2 (3,3%)	3 (3,9%)	
		2	-	1 (1,3%)	
F_5-Лейден (фактор V згортання)	F_5: 1691 G>A	0	58 (96,7%)	73 (94,8%)	$p_{\chi 2}$=0,29; rv=0,134
		1	1 (1,7%)	4 (5,2%)	
		2	1 (1,7%)	-	
F_7 (фактор VII згортання)	F_7: 10976 G>A	0	48 (80,0%)	61 (79,2%)	$p_{\chi 2}$=0,91; rv=0,01
		1	12 (20,0%)	16 (20,8%)	
		2	-	-	
$F_{13}A_1$ (фактор XIII згортання)	$F_{13}A_1$: 9 G>T	0	36 (60,0%)	52 (67,5%)	$p_{\chi 2}$=0,22; rv=0,148
		1	20 (33,3%)	24 (31,2%)	
		2	4 (6,7%)	1 (1,3%)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	30 (50,0%)	37 (48,0%)	$p_{\chi 2}$=0,86; rv=0,046
		1	28 (46,7%)	36 (46,8%)	
		2	2 (3,3%)	4 (5,2%)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	11 (18,3%)	17 (22,1%)	$p_{\chi 2}$=0,48; rv=0,104
		1	28 (46,7%)	28 (36,4%)	
		2	21 (35,0%)	32 (41,5%)	
ITGA2-α_2 інтегрін (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2-α2: 807 C>T	0	52 (86,7%)*	55 (71,4%)*	$p_{\chi 2}$=0,074; rv=0,195
		1	8 (13,3%)	20 (26,0%)	
		2	-	2 (2,6%)	
ITGB3-β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3-β: 1565 T>C	0	40 (66,7%)	47 (61,0%)	$p_{\chi 2}$=0,19; rv=0,155
		1	20 (33,3%)	26 (33,8%)	
		2	-	4 (5,2%)	

Примітки: $p_{\chi 2}$ – рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2; rv – коефіцієнт кореляції Крамера між наявністю РХГ і поліморфізмом гена; * – $p<0,05$ між показниками за критерієм χ^2

Водночас, з цими поліморфізмами асоціювався низький ризик розвитку ПЕ за калькулятором FMF – rv=-0,212, p=0,014 і rv=-0,188, p=0,030 відповідно [152]. Отримані нами данні різняться з результатами робіт інших авторів [119, 120]. Цей факт ми пояснюємо малою кількістю виявлення випадків поліморфізму у жінок тематичних груп, а також фактом досить позитивних ісходів вагітностей у цих жінок на фоні індивідуалізації лікувального протоколу у цих пацієнток.

Гетерозиготний поліморфізм гена F_7 (10976 G>A) був виявлений у 12 (20,0%) та 16 (20,8%) жінок I і II груп спостереження відповідно (p_{I-II}=0,91 за χ^2). Виявлені мутації прямо корелювали з викиднями в ранніх термінах в анамнезі (rv=0,272, p=0,001) та втратою чинної вагітності (rv=0,169, p=0,048) [152].

Аналіз поліморфізму гена $F_{13}A_1$ (9 G>T) виявив гетерозиготні поліморфізми у ⅓ вагітних I (33,2%) і II (31,2%) клінічних груп, гомозиготні за патологічним алелем – в 6,7% і 1,3% випадків (p_{I-II}=0,22 за χ^2). Але було встановлено, що носії цього поліморфізму мали зниження рівня PlGF (rs=-0,296, p=0,023), що призводило до підвищення показника sFlt-1 / PlGF у терміни гестації 32-33^{+6} тижнів (rs=0,248, p=0,050) [152].

Попри відсутність статистично значущої залежності мутацій гену FGB-фібриногену (455 G>A) від наявності у вагітних жінок РХГ цей генетичний поліморфізм достовірно асоціювався з втратами вагітності у ранні терміни (rv=0,181, p=0,034), невдачами ДРТ (rv=0,17, p=0,047), підвищеним ІМТ (rs=0,171, p=0,045), а також з наявністю у вагітної ХАГ (rv=0,254, p=0,003) та підвищеним ризиком розвитку ПЕ у I триместрі (rv=0,18, p=0,038) [152].

Наявність поліморфізмів гена PAI-1 корелювали із втратами вагітності у ранні терміни (rv=0,181, p=0,034), підвищеним рівнем $E_{3вільн.}$ (нг⁄мл) у II триместрі (rs=0,208, p=0,017), але зі зниженим рівнем sFlt-1 (rs=-0,331, p=0,010) і співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації (rs=-0,310, p=0,015), що співпадало з результатами наукових досліджень ряду

авторів та свідчило на користь того факту, що наявність поліморфізму гена PAI-1 впливає на виникнення саме втрат вагітності в I триместрі та на етапі передімплантаційних втрат, але не призводить до підвищення ризиків розвитку плацента-асоційованих ускладнень [120, 121, 122, 123, 139, 152].

Мутації гена ITGA2-α2 інтегріну (807 C>T) частіше були виявлені у вагітних II клінічної групи – 22 (28,6%) проти 8 (13,3%) випадків в I групі (p_{I-II}=0,032 за χ^2), які прямо корелювали з попередніми невдачами ДРТ (rv=0,223, p=0,009) та віком вагітної (rs=0,168, p=0,050) [152].

Дослідження генетичних поліморфізмів гена ITGB3-β не виявило статистично значущих відмінностей між виділеними клінічними групами (p_{I-II}=0,19 за χ^2): гетерозиготні поліморфізми і патологічні гомозиготи визначено у 20 (33,3%) вагітних I групи і 30 (39,0%) жінок II групи. Подібні мутації асоціювалися із перериванням вагітності в ранні терміни (rv=0,173, p=0,043), наявністю у вагітної ХАГ (rv=0,176, p=0,040) та тенденцією до зниження показника PlGF в 32-33^{+6} тижня вагітності (rs=-0,231, p=0,079) і відповідного збільшення співвідношення sFlt-1 / PlGF (rs=0,221, p=0,087) [152]. Отримані дані ми вважали цікавими для дослідження в подальшому, тому, що це призводить до генетично обумовленої аспіринорезистентності. Це повинно бути враховано при виборі дози АСК при призначені з метою попередження розвитку ПЕ, що доводить необхідність персоніфікованого підходу до розробки протоколу профілактики та лікування вагітних жінок із ризиком розвитку ПЕ.

При аналізі частоти окремих мутацій генів тромбофілії в досліджуваних групах виявлено переважання комбінованого поліморфізму в порівнянні з ізольованим, тобто мутація по 2-6 генетичних маркерах відзначалась у 50 (83,3%) вагітних I групи і у 61 (79,2%) жінок II групи (p_{I-II}=0,54 за χ^2).

Порівняльний аналіз виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у жінок другої порівняльної пари (I та III група) наведений в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у жінок з ретрохоріальною гематомою, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n=60)	III група (n=27)	p_{I-III}
F_2-протромбін (фактор II згортання)	F_2: 20210 G>A	0	58 (96,7%)	26 (96,3%)	p_{χ^2}=0,93; rv=0,009
		1	2 (3,3%)	1 (3,7%)	
		2	-	-	
F_5-Лейден (фактор V згортання)	F_5: 1691 G>A	0	58 (96,7%)	26 (96,3%)	p_{χ^2}=0,67; rv=0,095
		1	1 (1,7%)	1 (3,7%)	
		2	1 (1,7%)	-	
F_7 (фактор VII згортання)	F_7: 10976 G>A	0	48 (80,0%)*	15 (55,6%)*	p_{χ^2}=0,018; rv=0,253
		1	12 (20,0%)*	12 (44,4%)*	
		2	-	-	
$F_{13}A_1$ (фактор XIII згортання)	$F_{13}A_1$: 9 G>T	0	36 (60,0%)	13 (48,1%)	p_{χ^2}=0,58; rv=0,113
		1	20 (33,3%)	12 (44,4%)	
		2	4 (6,7%)	2 (7,4%)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	30 (50,0%)	12 (44,4%)	p_{χ^2}=0,35; rv=0,155
		1	28 (46,7%)	12 (44,4%)	
		2	2 (3,3%)	3 (11,2%)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	11 (18,3%)	6 (22,2%)	p_{χ^2}=0,30; rv=0,167
		1	28 (46,7%)	16 (59,3%)	
		2	21 (35,0%)	5 (18,5%)	
ITGA2-α_2 інтегрін (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2-α2: 807 C>T	0	52 (86,7%)*	18 (66,7%)*	p_{χ^2}=0,030; rv=0,233
		1	8 (13,3%)*	9 (33,3%)*	
		2	-	-	
ITGB3-β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3-β: 1565 T>C	0	40 (66,7%)*	10 (37,0%)*	p_{χ^2}=0,018; rv=0,305
		1	20 (33,3%)*	16 (59,3%)*	
		2	-	1 (3,7%)	

Примітки: p_{χ^2} – рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2; rv – коефіцієнт кореляції Крамера; * – $p<0,05$ між показниками за критерієм χ^2

Значущі відмінності між групами були виявлено за показниками наявності поліморфізмів гена тромбофілії F_7 (10976 G>A), які у 2,2 рази частіше відзначались у жінок ІІІ групи (з наявністю РХГ та ускладненням вагітності ПЕ) – 44,4% проти 20,0% в групі І (p_{I-III}=0,018 за χ^2).

Мутації гена ITGA2-α2 інтегрін (807 C>T) також у 2,5 рази частіше було виявлено у вагітних ІІІ клінічної групи – 33,3% проти 13,3% випадків в І групі (p_{I-III}=0,030). Виявлені поліморфізми гена ITGA2-α2 інтегрін у жінок ІІІ групи достовірно асоціювалися з віком вагітної (rs=0,419, p=0,029), підвищеним рівнем ХГЛ (rs=0,393, p=0,043) та АФП (rs=0,555, p=0,004), змінами у МА при виконанні допплерометрії (rs=0,356, p=0,068).

Достовірні відмінності між групами було виявлено за показниками наявності поліморфізмів гену ITGB3-β (код 1+2) – 33,3% в І групі проти 63,0% в групі ІІІ (p_{I-III}=0,018 за χ^2), що свідчить про наявність прямої кореляції між мутацією гена ITGB3-β та розвитком ПЕ у пацієнток ІІІ групи (rv=0,305, p=0,018).

При порівняльному аналізі частоти окремих мутацій генів тромбофілії в досліджуваних групах також виявлено переважання мультигенної форми тромбофілії, особливо у вагітних ІІІ групи, де мутація по 4-х і більше генетичних маркерах відзначалась у 14 (51,9%) жінок порівняно з 10 (16,7%) вагітних І групи (p_{I-III}<0,001 за χ^2).

Жінки ІІІ клінічної групи вкрай потребували призначення АСК дозуванням 100-150 мг на добу з метою профілактики розвитку ПЕ, але подібна терапія не призначалася у зв’язку із ускладненням перебігу першого триместру вагітності – формування РХГ, що є помилковим рішенням.

Для вирішення одного з завдань досліджень проводилося дослідження поліморфізмів генів VEGF-A (-634 C>G) та мутацію 1 синтази окису азоту 3 (NOS3) для побудови моделі прогнозування ризику розвитку ендотеліальної дисфункції, як однієї із ланок патогенезу ПЕ, у жінок із РХГ.

Результати дослідження поліморфізму генів ангіогенезу жінок проспективних груп наведені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Характеристика виявлених поліморфізмів генів ангіогенезу у жінок проспективних груп, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n=37)	II група (n=26)	p_{I-II}
Ген фактору росту ендотелію судин А	VEGF-A (-634 C>G)	0	4 (10,8%)	1 (3,9%)	p_{χ^2}=0,53; rv=0,142
		1	14 (37,8%)	9 (34,6%)	
		2	19 (51,4%)	16 (61,5%)	
Мутація 1 синтази окису азоту 3	NOS3 (-786 C>T)	0	12 (32,4%)	11 (42,3%)	p_{χ^2}=0,71; rv=0,104
		1	19 (51,4%)	11 (42,3%)	
		2	6 (16,2%)	4 (15,4%)	

Примітки: p_{χ^2} – рівень значимості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2; rv – коефіцієнт кореляції Крамера

Гомозиготи гена VEGF-A (-634 C>G) за диким типом мали лише 4 (10,8%) вагітних I групи і 1 (3,9%) жінка II клінічної групи, гетерозиготні поліморфізми – 14 (37,8%) і 9 (34,6%) вагітних, патологічні гомозиготи – 19 (51,4%) та 16 (61,5%) жінок I і II груп відповідно (табл. 3.12) (між групами p_{I-II}=0,532 за χ^2). За результатами кореляційного аналізу відзначена тенденція до підвищення ризику розвитку ПЕ у носіїв поліморфізму цього гена (rv=0,226, p=0,08). Це може бути доказом неповного ремодулювання спіральних артерій у носіїв цих поліморфізмів через недостатність ангіогенних факторів. Нормальні алелі -634 C>G сприяють вищому продукуванню VEGF-A, що створює належні умови для достатнього видалення м'язових оболонок на дистальних відділах спіральних МА, їх розширення та зменшення швидкості кровоплину в них. Тобто, наявність поліморфізмів -634 C>G свідчить про генетично детерміновані ризики розвитку ПЕ та інших плацента-асоційованих ускладнень на фоні зменшення продукції ангіогенних факторів [152].

Наявність мутації 1 NOS3 (-786 C>T), яка свідчить про підвищену схильність у жінок до виникнення різних ускладнень під час вагітності, була виявлена у 67,6% і 57,7% вагітних I і II клінічної групи відповідно. Наявність

поліморфізмів гену NOS3 чітко асоціювались з втратами поточної вагітності (rv=0,463, p=0,001). Так, 4 із 6 втрат вагітності (по 2 випадки викиднів до 12 тижнів та в терміні 12-22 тижня гестації) відбулися у жінок з патологічною гомозиготою гена NOS3, ще 2 випадки (викидень у терміні 19 тижнів у пацієнтки з великою РХГ тривалістю з 7 до 18 тижнів вагітності; АЗП) зареєстровані у жінок з гетерозиготними поліморфізмами. Зі змінами в цьому гені також пов'язаний підвищений рівень sFlt-1 (rs=0,252, p=0,063) і співвідношення sFlt-1 / PlGF в 32-33^{+6} тижня вагітності (rs=0,239, p=0,079) [152].

Слід відзначити, що мутація по обох генетичних маркерах ангіогенезу мала місце у половини вагітних обох досліджуваних груп: у 22 (59,5%) і у 14 (53,8%) вагітних I і II клінічної групи відповідно (p_{I-II}=0,66 за χ^2).

Порівняльний аналіз генів ангіогенезу у жінок із РХГ проспективної та ретроспективної групи наведено в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

Характеристика виявлених поліморфізмів генів ангіогенезу у жінок з ретрохоріальною гематомою, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n=37)	III група (n=22)	p_{I-III}
Ген фактору росту ендотелію судин А	VEGF-A (-634 C>G)	0	4 (10,8%)	2 (9,1%)	$p_{\chi2}$=0,96; rv=0,036
		1	14 (37,8%)	9 (40,9%)	
		2	19 (51,4%)	11 (50,0%)	
Мутація 1 синтази окису азоту 3	NOS3 (-786 C>T)	0	12 (32,4%)	4 (18,2%)	$p_{\chi2}$=0,49; rv=0,156
		1	19 (51,4%)	14 (63,6%)	
		2	6 (16,2%)	4 (18,2%)	

Примітки: $p_{\chi2}$ – рівень значимості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2; rv – коефіцієнт кореляції Крамера

Аналізуючи порівняльні характеристики виявлення поліморфізмів генів ангіогенезу, не встановлено значущих відмінностей за кількістю виявлення випадків гетерозиготного та гомозиготного поліморфізму

(p_{I-III}>0,05). Це може наштовхувати нас на висновок, що утворення РХГ під час плацентації, у тому числі, має можливо генетичну детермінованість.

Досі залишається нез'ясованим початковий тригерний механізм, якій призводить до зміни експресії ангіогенних факторів. Наступні дослідження в майбутньому зможуть більш повною мірою пояснити існуючий взаємозв'язок між про- та протиангіогенними факторами, їх участь у формуванні плацентарної судинної системи та зв'язок із виникненням материнських симптомів ПЕ. В свою чергу, аналіз варіантів генетичних поліморфізмів, які кодують продукцію цих ангіогенних білків, виявлення взаємозв'язку між різними їх варіантами та рівнем сироваткового показника дозволить обгрунтувати необхідність вивчення генетичної детермінованості на етапі прегравідарного обстеження з метою мати можливість заздалегідь прогнозувати та профілактувати виникнення цього ускладнення завдяки розробки персоніфікованого методу їх вторинної профілактики.

Сьогодні пошук найкращих біомаркерів ПЕ, які б довели свою прогностичну цінність, досі триває та залишається основною з головних тенденцій наукових досліджень в акушерстві, враховуючи тяжкість цього ускладнення. Отримані при проведенні наукових досліджень результати свідчать про найкращу передбачувану цінність щодо виникнення ПЕ саме поєднання вивчення клінічних проявів, біохімічних показників та генетичної детермінованості.

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [3, 5].

РОЗДІЛ 4
ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ

4.1. Патогенетичне обґрунтування діагностично-лікувального алгоритму у вагітних жінок із ретрохоріальною гематомою з метою вторинної профілактики розвитку прееклампсії

Лікування загрози НВ у вагітних із РХГ частіше в клінічній практиці, обмежується лише вирішенням питання збереження вагітності та обмеження обсягу гематоми. Зазвичай, над цим працюють лікарі акушерсько-гінекологічних стаціонарів. Надалі, при досягненні позитивного результату, ці пацієнтки повертаються до амбулаторного спостереження і отримують допомогу як жінки із «майже фізіологічною вагітністю». Основний акцент лікарі роблять на збільшенні дозування препаратів кофакторної вітамінотерапії, призначенні L-аргініну. Обговорюванню та сумніву підлягають питання призначення цим жінкам препаратів АСК з метою запобігання розвитку в них ПЕ. Адже, на думку лікарів, після утворення в цих жінок РХГ потрібно з обережністю ставитися до призначення АСК, оскільки саме ця група препаратів буде «сприяти виникненню рецидиву антенатальної кровотечі». Це дуже розповсюджена помилка в клінічній практиці [3, 106, 107, 108, 123].

Сьогодні загальновизнаної оптимальної дози АСК офіційно не встановлено. В більшості наукових досліджень мова йде про застосування препарату в дозуванні від 81 до 150 мг на день. Найбільш успішним з наукової точки зору було дослідження ASPRE, яке показало, що раннє призначення АСК вагітним жінкам із високим ризиком розвитку ПЕ знижує частоту її розвитку до 0,38 від вихідної (ступінь зменшення захворюваності до 37 тижнів склав 62%). В цьому дослідженні мова йшла про застосовування

АСК у дозі 150 мг. Порівняно з плацебо ризик ПЕ становив майже в 3 рази менше [124, 125, 126, 127, 128, 129].

У більшості наукових рекомендацій (NICE, ACOG, USPSTF, SOGC, SOMANZ і ISSHP) зазначається, що призначення АСК повинно буде рекомендовано вагітним жінкам з високим ризиком. Однак, в цьому питанні також є деякі розбіжності. Японські рекомендації JSSHP стверджують, що АСК слід розглянути тільки для жінок із ПЕ під час попередньої вагітності, щоб запобігти рецидиву під час наступної [2, 39, 43]. В своїй практиці, під час виконання наукової роботи, ми спиралися на рекомендації щодо застосування АСК у жінок із високим ризиком ПЕ після розрахунку ризиків методом Astraia.

Окремим спрямуванням в лікуванні РХГ є призначення або збереження застосування НМГ у цих пацієнток. Згідно з науковими дослідженнями, у пацієнток після утворення РХГ відбувається компенсаторне наростання гіперкоагуляції, яке спрямоване на забезпечення достатнього гемостазу. Однак, використання високих доз гормонотерапії у пацієнток з РХГ для збереження вагітності та підтримки функції жовтого тіла, може викликати порушення захисних механізмів гемостазу та обумовлювати тромбофілічні зміни і, як наслідок, подальше відшарування хоріону та утворення рецидивної РХГ. Цей факт додатково ставить під сумнів потребу призначення високих доз гормональної терапії.

НМГ є одним із небагатьох препаратів «другої лінії», які досліджувалися для профілактики ПЕ у жінок із високим ризиком рецидиву ПЕ. Думка про доцільність його застосування в сполученні з АСК базується на знанні його основних біологічних ефектів. Насамперед, мова йде про його здатність впливати на функцію плаценти, гемодинаміку матері та потенціювати захисну терапевтичну дію низьких доз АСК [130, 131, 132, 133].

Численні клінічні дослідження продемонстрували здатність НМГ знижувати частоту ПЕ, ЗРП, пізньої втрати вагітності (після 20 тижнів),

ПВНРП [134, 136]. Ці дані були спростовані дослідженнями HEPEPE та EPPI, які стверджують, що сумісне застосування АСК та еноксапарину натрію суттєво не знижували відсоток виникнення плацента-асоційованих ускладнень порівняно із монотерапією АСК. K. McLaughlin, R. R. Scholten, J. D. Parker et al. запропонували алгоритм для проведення багатоцентрового міжнародного дослідження щодо ефективності застосування НМГ з метою попередження розвитку ПЕ, яке включатиме жінок з наявністю клінічних факторів ризику її розвитку та наявністю ПД [133]. В цьому дослідженні до високого клінічного ризику було віднесено жінок з наявністю ПЕ в анамнезі, віком >35 та ІМТ>30 кг/м^2. Але, на наш погляд це не в повній мірі відображає клінічні ризики. Цей підхід не враховує інші фактори, такі як: мертвонародження та неонатальну смерть в анамнезі; викидень між 12 та 20 тижнями та маса при народженні менше 500 г, а також передчасні пологи; перша вагітність або вагітність шляхом ДРТ та інше. Вплив утворення РХГ в І триместрі вагітності також не враховують в жодному разі, хоча, саме рання РХГ – це ранній прояв порушення процесів ангіогенезу, що було вірогідно доведено під час виконання нашого наукового дослідження.

Не викликає сумнівів доведений сприятливий вплив НМГ на судини. Саме цей факт, ми вважали, може бути використаний при призначенні цієї групи препаратів у жінок із РХГ в ранньому терміні з метою зниження ризику розвитку ранньої ПЕ, оскільки однією з теорій утворення РХГ є порушення кровообігу в спіральних МА внаслідок підвищеного тромбоутворення. НМГ здатні суттєво покращувати залежну від ендотелію релаксацію судин у вагітних жінок із високим ризиком тяжкої ПЕ та значно підвищує циркулюючі материнські рівні проангіогенного білка PlGF [137, 138, 139, 140].

Таким чином, результати опублікованих рандомізованих клінічних досліджень, у яких вивчали ефективність НМГ для профілактики ПЕ, були суперечливими та не враховували потенційні механізми дії НМГ [127, 128].

При лікуванні та спостереженні жінок із загрозою НВ в І триместрі ми послідовно мали відповісти на деякі запитання, від яких залежали наші дії.

По-перше, факт утворення РХГ. Це потребувало її стабілізації з метою запобігання подальшого відшарування. Саме тому, у жінок І клінічної групи в 100% випадків призначали ТК в дозуванні від 500 до 1500 мг на добу перорально або в/в: 35 (58,3%) випадків перорального застосування ТК та 25 (41,7%) – внутрішньовенного (500 мг ТК + 200 мл 0,9% NaCl) з кратністю 2-3 рази на день. Тривалість терапії не перевищувала 3-5 днів. Цього було достатньо для стабілізації гематоми, короткочасна стратегія застосування не перевантажує пуповину, адже ТК проникає крізь плаценту, а її концентрація в пуповинній крові після в/в введення така ж висока, як і в материнській. Приводом застосування ТК в ІІ клінічній групі стали скарги на кров'янисті виділення зі статевих шляхів у 4 (5,2%) пацієнток без УЗ-ознак відшарування. В цьому випадку тривалість не перевищувала двох діб [105].

Застосування ТК на цьому етапі відіграє подвійну роль: з одного боку, відбувається організація гематоми, з іншого – знижується рівень продуктів деградації фібрину та фібриногену, які утворюються у великій кількості в умовах утворення гематоми, незалежно від її локалізації, та мають прямий пошкоджуючий вплив на ембріон. Додатково, ТК має протизапальний та антицитокіновий ефекти, що є досить актуальним при утворенні РХГ.

По-друге, вирішували питання необхідності застосування терапії Р та його дозування у тематичних жінок. При доведенні прогестеронової недостатності призначали мікронізований прогестерон (сублінгвально, перорально або вагінально), доза якого не перевищувала 600 мг на добу. В І групі призначали мікронізований прогестерон 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 ІІ групі в 60 (77,9%) випадках та 17 (22,1%) застосовували мікронізований прогестерон дозою

200-600 мг вагінально. Тривалість використання гестагенової підтримки не перевищувала 22-24 тижнів гестації в жодному випадку [105].

Третім спрямуванням в терапії цих жінок був факт необхідності та доцільності призначення їм НМГ у комбінації із АСК. Вирішення цього питання було принциповим. При цьому ми спиралися на багаточисленні дані наукових досліджень, власний (більш ніж 15 років) досвід лікувального закладу та отримані нами результати дослідження генетичних поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу у жінок тематичних груп [139]. Обов'язково ми дотримувалися вимог для їх застосування. Призначення цих препаратів відбувалося за їх доведеної ефективності тільки після стабілізації гематоми та дослідження кількості тромбоцитів в динаміці. Тобто, першими кроками в лікуванні загрози переривання вагітності з утворенням РХГ в І триместрі були стабілізація гематоми, зниження тонусу міометрію та гормональна підтримка вагітності препаратом натурального прогестерону. І тільки потім оцінювали необхідність застосування НМГ.

У жінок із наявністю поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу після стабілізації гематоми (в І групі) або після дообстеження (ІІ група) 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 ($p_{I-II}<0,001$ за χ^2). Ефективність обраної терапії оцінювалася за показниками ПІ МА та даних коагулограми. Застосування НМГ в ранні терміни вагітності покращує процеси імплантації, інвазії трофобласта та плацентації.

Додатково, 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 І триместру вагітності співпадали (в 100% випадків),

дозування АСК збільшували до 100-150 мг на добу. Загалом дозу 150 мг АСК на добу отримували 28 (46,7%) та 23 (29,9%) пацієнток відповідно по групах (p_{I-II}=0,044), оскільки за результатами дослідження Astraia у них встановлено високий ризик розвитку ПЕ. Проміжний ризик виникнення ПЕ у жінок тематичних груп встановлений у 30 (50,0%) та 32 (41,6%) жінок в I та II клінічних групах відповідно (p_{I-II}=0,32), що співпадало із результатами анкетування за адаптованою шкалою перинатального ризику АРНР. В цьому випадку призначали АСК дозою 100 мг на добу.

Цікавим був факт того, що у жінок I групи на тлі отримання комбінованої терапії НМГ+АСК рецидиву утворення РХГ не спостерігалося в жодному випадку.

Враховуючи помірну антиагрегантну та протизапальну дію діосміну, вагітним із варикозним розширенням вен малого тазу (32 (53,3%) та 25 (32,5%) випадків відповідно по групам; p_{I-II}=0,014) терапія була розширена за рахунок його призначення. Це дозволяло поліпшити венозний відтік, підвищити резистентність судин і знизити їх проникність, не змінюючи тонусу артерій. Тривалість терапії коливалася від 1 до 3 місяців.

Таким чином, в результаті проведеної роботи нами був запропонований алгоритм профілактики розвитку ПЕ у пацієнток із РХГ в I триместрі вагітності та алгоритм ведення вагітних залежно від рівня показника співвідношення sFlt / PlGF в різні терміни (додаток А та Б).

4.2. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із загрозою невиношування вагітності в першому триместрі вагітності

Проблема НВ залишається однією з найактуальніших проблем першого триместру. До 80% всіх втрат вагітностей, в тому числі після звичного НВ, спостерігається до 12 тижнів вагітності. Кровотечі під час вагітності актуалізують проблему перебігу як поточної вагітності, так і перспектив подальших.

Інвазія цитотрофобласта – це дуже складний процес, який сформувався за тисячі років еволюції, і його молекулярні механізми тільки починають осягати. Найважливішими періодами інвазії трофобласта є перша (6-8-й тиждень) і друга (16-18-й тиждень) хвиля. Крім того, з'являються докази, що наявність РХГ у I триместрі вагітності є не фактором розвитку первинної ПД, а її проявом, який призводить до порушень гемодинаміки і мікроциркуляції у системі мати-хоріон-ембріон [140, 141, 142].

Патологію гестаційної перебудови спіральних артерій плацентарного ложа пояснюють неповною трансформацією ендометрію чи недостатньою інвазією цитотрофобласта, активність якого передусім залежить від гормональних взаємовідносин. Якщо ці порушення спостерігаються під час першої хвилі, то виникає відтермінування початку МПК, утворюються ділянки некрозів в ендометрії, аж до повного відмежування якірних ворсин від плацентарного ложа з виникненням РХГ, кровотечі та загибелі ембріона [143, 144].

Принципово нові підходи до ведення вагітності в жінок із загрозою її переривання вже з ранніх термінів гестації на тлі утворення РХГ в I триместрі вагітності, які враховували значущість діагностики генетичної детермінованості з боку генів-кандидатів, що мають відношення до тромбофілії та ангіогенезу, з урахуванням продукції ангіогенних та антиангіогенних факторів, дозволили досягти покращення перинатальних результатів при веденні цієї категорії вагітних жінок.

З метою доведення вищезгаданого твердження проведено аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із загрозою НВ в першому триместрі вагітності з урахуванням факту утворення РХГ та застосування лікувального алгоритму, який був розроблений при проведенні наукового дослідження.

Перебіг вагітності та пологів аналізувався в зіставленні даних 137 жінок (60 жінок із РХГ, які отримували лікування згідно із розробленим алгоритмом в I групі; 77 вагітних жінок із загрозою НВ без утворення РХГ в II клінічній групі), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні

медицини плоду і патології ранніх термінів вагітності. Можливість якісної індивідуальної терапії визначалася досить раннім гестаційним віком на момент потрапляння до стаціонару: 6,1±0,55 (95% ДІ: 5,0 – 7,2) тижня у групі I проти 7,2±0,61 (95% ДІ: 6,0 – 8,4) тижня у II групі (p_{I-II}=0,25 за U-критерієм0,05), що робило тематичних жінок статистично порівнянними в цьому плані (p>0,05) [105].

Особливості перебігу I триместру вагітності не відрізнялись у жінок тематичних груп. Лікування жінок груп порівняння різнилося за кількістю випадків застосування ТК. У жінок I групи лікування містило різні дози ТК з урахуванням факту утворення у них РХГ в 100% випадків. Але, у 4 (5,2%) жінок II групи також була використана ТК, тому що, незважаючи на відсутність реєстрації в них РХГ, вони мали скарги на кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Було відзначено, що 22 (62,9%) жінки при використанні ТК per os відмічали покращення загального самопочуття та психологічну безпеку, на відміну від 9 (36,0%) жінок із в/в її застосуванням (p=0,04 за χ^2) [105].

Дещо різнився алгоритм призначення препаратів прогестерону. У жінок із РХГ призначався мікронізований прогестерон з метою гемостазу дозою по 50 мг 4 рази на добу сублінгвально протягом 2 днів, на третій день – 50 мг тричі на день з наступним переходом на вагінальну форму в дозі 200 мг до завершення періоду плацентації (16-18 тижнів). Сублінгвальна форма сприяла швидкому ефекту, вже через 30 хвилин з моменту прийому. Вагінальне застосування сприяло відсутності первинного проходження через печінку та високій концентрації прогестерону в плазмі. У жінок II групи – 60 (77,9%) випадків – призначалася мікронізований прогестерон дозою 200 мг вагінально, в 17 (32,1%) – від 400 до 600 мг на добу.

Особливістю, яка привертала увагу, був той факт, що блювота вагітних у жінок із РХГ спостерігалася в 2,2 рази частіше, ніж у жінок із загрозою НВ без утворення гематоми: 28 із 60 пацієнток (46,7%) проти 16 (20,8%) відповідно до клінічних груп (p_{I-II}=0,001 між групами за χ^2).

Неглядячи на призначену терапію, в 2 (3,3%) випадках серед пацієнток I групи відбувся викидень до 12 тижнів гестації та в 3 (5,0%) жінок мова йшла про переривання вагітності у другому триместрі до терміну гестації 20 тижнів. Тому розрахунок показників, що характеризували перебіг гестації, проводили на 55 жінок в I групі та на 77 жінок у групі II [105].

Під час аналізу перебігу другої половини вагітності була встановлена наступна клінічна картина (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Особливості перебігу другої половини вагітності, абс. (%)

Нозологія	I група (n=55)	II група (n=77)	p_{I-II}*
Анемія вагітних	38 (69,1%)	35 (45,5%)	0,007
Гестаційна гіпертензія	1 (1,8%)	3 (3,9%)	0,49
Прееклампсія важкого ступеня: - рання - пізня	4 (7,3%) 3 (5,5%) 1 (1,8%)	3 (3,9%) 1 (1,3%) 2 (2,6%)	0,39 0,17 0,77
Затримка росту плода: - в сполученні з ПЕ - ізольована ЗРП	6 (10,9%) 2 (3,6%) 4 (7,3%)	5 (6,5%) 2 (2,6%) 3 (3,9%)	0,37 0,73 0,39
Плід малий до терміну гестації	1 (1,8%)	5 (6,5%)	0,20
Антенатальна загибель плода	1 (1,8 %)	-	0,42**
Дистрес плоду під час вагітності	6 (10,9%)	4 (5,2%)	0,22
Рання неонатальна смерть	-	1 (1,3%)	1,0**

Примітка. * p_{I-II} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2; ** – за критерієм FET

Протягом вагітності у 38 із 55 (69,1%) та 35 з 77 (45,5%) пацієнток обох клінічних груп, відповідно, виникла анемія (p_{I-II}=0,007). В усіх жінок вона мала легкий ступінь.

Гестаційна гіпертензія виникла в 1 (1,8%) та 3 (3,9%) випадках в двох клінічних групах відповідно (p_{I-II}=0,49). В цих випадках 3 жінки отримували метилдофа по 250 мг тричі на день, в одному випадку чотири рази на день. Незважаючи на триваючу комплексну терапію АСК та НМГ, 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) (табл. 4.1).

ЗРП діагностована у 11 жінок: 6 (10,9%) та 5 (6,5%) випадки відповідно по групах (p_{I-II}=0,37). Це доводило значущість якісної гестаційної перебудови спіральних артерій плацентарного ложа, особливо під час першої хвилі, яке призводить до своєчасного початку матково-плацентарного кровообігу. Цікавим був факт того, що у жінок I групи частота виникнення ізольованої ЗРП була вдвічі вищою, ніж в групі без РХГ. Плід, малий до терміну гестації, спостерігався в 1 (1,8%) та 5 (6,5%) випадках відповідно по групах (p_{I-II}=0,20) Все це свідчило на користь ефективності запропонованого нами алгоритму ведення жінок із РХГ, який дозволив знизити відсоток гестаційних ускладнень.

Антенатальна загибель плода мала місце у однієї жінки в групі I в терміні гестації 30 тижнів. При проведенні ПГД плаценти встановлена декомпенсована фетоплацентарна недостатність, гіперпластична форма (вага 435 г при гестаційній нормі 306 г), материнські та плодові стромальні ураження: судинно-вільозна дисплазія ворсин хоріону з переважанням незрілих проміжних ворсин хоріону, формування облітераційної артеріопатії та тромбоз судин абсолютно довгої пуповини (довжина 72 см при гестаційній нормі до 45 см), редукція судинного русла ворсин хоріона. Після втрати цієї вагітності жінка пройшла дообстеження, на фоні якої призначена була вторинна профілактики виникнення РХГ в I триместрі. Вагітність настала на тлі отримання антикоагулянтної терапії з лютеїнової фази фертильного циклу. Додатково з моменту реєстрації серцебиття плода була призначена АСК дозою 50 мг на добу. З 12 тижнів гестації дозування збільшено до 150 мг на добу у зв’язку із отриманням високого ризику розвитку ПЕ при даній вагітності. На тлі терапії з використанням 150 мг АСК в сполученні з НМГ у профілактичних дозах з урахуванням маси тіла пацієнтки відбулися своєчасні

оперативні пологи (рубець на матці після консервативної міомектомії в анамнезі) дівчинкою вагою 3700 г, зріст 52 см.

Дистрес плода під час вагітності виник у 6 (10,9%) пацієнток І групи та у 4 (5,2%) в групі ІІ, що було вдвічі частіше в групі І (p_{I-II}=0,22).

Аналіз способів та термінів розродження виявив деякі особливості, що відображене в таблиці 4.2. Розрахунок проводився на 54 жінки в І клінічній групі у зв'язку із фактом АЗП в одному випадку в терміні гестації 30 тижнів.

Таблиця 4.2

Способи розродження у жінок тематичних груп, абс. (%)

Способи розродження	І група (n=54)	ІІ група (n=77)	p_{I-II}*
Термінові спонтанні пологи	28 (51,8%)	41 (53,2%)	0,87
Передчасні спонтанні пологи	2 (3,7%)	3 (3,9%)	0,95
Оперативне розродження в плановому порядку	11 (20,4%)	14 (18,2%)	0,75
Оперативне розродження в ургентному порядку в терміні пологів	4 (7,4%)	13 (16,9%)	0,11
Ургентні оперативні передчасні пологи	9 (16,7%)	6 (7,8%)	0,12

Примітка. * p_{I-II} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2.

Термінові спонтанні пологи відбулися у 28 (51,8%) та 41 (53,2%) жінок І та ІІ клінічної групи відповідно, що не виявило вірогідних розбіжностей в порівнянні між групами (p_{I-II}=0,87). Частота виникнення передчасних спонтанних пологів також була співставна у жінок клінічних груп – 3,7% та 3,9% відповідно по групах з p_{I-II}>0,05.

Ця тенденція була цікава тим, що, згідно із науковими дослідженнями, частота виникнення передчасних пологів у жінок із РХГ в І триместрі вагітності вдвічі в середньому вище, ніж без її утворення. Тобто, згідно із нашими результатами, призначена терапія була ефективною.

Цікавим для клінічного аналізу був випадок вдалого ведення пацієнтки з вкрай високим ризиком розвитку акушерських тромбо-геморагічних ускладнень, який завершився спонтанними своєчасними пологами без ускладнень.

Клінічний випадок. Пацієнтка М., віком 38 років, із синдромом втрати плода звернулася на консультацію до співробітників кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ на етапі планування наступної вагітності. З анамнезу було відомо, що в жінки було п’ять вагітностей, жодна з яких не завершилася пологами [153]. Структура акушерських втрат мала такий вигляд: три вагітності завершилися повним мимовільним викиднем у терміні 3-5 тижнів; в одному випадку переривання вагітності відбулося в терміні 11 тижнів, також по типу повного мимовільного викидня; а одна з вагітностей завершилася передчасними пологами та інтранатальною загибеллю плода в терміні 23 тижні гестації. При вивченні анамнезу увагу привертала наявність двох випадків тромбозів глибоких вен правої нижньої кінцівки у віці 28 років та 35 років; підтверджений епізод транзиторного церебрального ішемічного нападу із пароксизмальним станом та септальним стенозом правої хребетної артерії в початковому відділі, стенозом міжхребцевих дисків нервового каналу, септальним стенозом лівої внутрішньої сонної артерії на рівні С1 у віці 35 років. З причини вищезазначеного стану жінці проведено скаленотомію, десимпатизацію, усунення септального стенозу початкового відділу лівої хребетної артерії [153]. Після консиліуму судинного хірурга та лікаря-гематолога пацієнтці призначено терапію у вигляді ривароксабану в дозуванні 20 мг на добу. Додатково, соматичний анамнез був обтяжений за рахунок есенціальної (первинної) гіпертензії I ступеня 3-ї стадії; ранньої мозочкової атаксії та ожиріння II ступеня. Враховуючи анамнез, пацієнтці рекомендовано пройти обстеження на спадкові та набуті форми тромбофілії [153].

У результаті дослідження виявлено гомозиготний поліморфізм гена F_2-протромбін (-20210 G>A) та позитивний результат рівня IgM до b_2-

глікопротеїду, який становив 68,3 Од/мл. Також, враховуючи неможливість дослідити наявність у пацієнтки інших видів тромбофілій високого ризику, зокрема, наявність поліморфізмів антитромбіну III, протеїнів С і S, проведено дослідження активності цих білків у сироватці крові. За результатами дослідження виявлено зниження активності протеїну S до рівня 35%, що додатково свідчило на користь украй підвищеного ризику венозних тромботичних акушерських ускладнень у цієї жінки [153]. На етапі обстеження проведено допплерометрію судин нижніх кінцівок, краніальних та екстракраніальних судин. Під час допплерометрії судин нижніх кінцівок виявлено ознаки клапанної недостатності на рівні стегнового та підколінного сегментів зліва, справа – тотальний тромбоз глибоких вен і частини підшкірних вен на правій нижній кінцівці, верхній рівень тромбу в загальній стегновій вені вище остіального клапана на 5 см, остіальний клапан тромбований, нижче нього – велика підшкірна вена, яка стискається, дистальніше тромб подовжується на стегнову вену, суральний синус і задні тибіальні вени. Спостерігається реканалізація 50% тромбу в стегновій вені. Через 12 тижнів після першого аналізу, відповідно до Сіднейських критеріїв, пацієнтці повторно проведено дослідження на рівень антифосфоліпідних антитіл. Результати були негативними за всіма показниками. Звертаючі увагу на існуючі ризики, додатково проведено дослідження на визначення титру антитіл до аннексину V. Був отриманий негативний результат за всіма показниками. З результатами виконаного обстеження проведена повторна консультація із судинним хірургом. Жінці дозволили планувати вагітність на тлі прийому ривароксабану в дозі 20 мг на добу, який на той час вона вже приймала протягом 2 років. Вагітність настала на тлі антикоагулянтної терапії, прегравідарного тривалого прийому фолієвої кислоти в дозі 1200 мкг на добу, вітаміному D 4000 МО на добу; цитрату магнію 1970 мг (у перерахунку на елементарний магній – 300 мг) і вітаміну B_6 у дозі 30 мг на добу протягом двох овуляторних попередніх циклів. З моменту реєстрації позитивного рівня ХГЛ вагітну переведено з ривароксабану на лікувальну

дозу еноксапарину в поєднанні з АСК в дозі 50 мг увечері після вживання їжі. Антикоагулянтну терапію призначено згідно з міжнародними рекомендаціями «Royal College of Obstetricians and Gynaecologists «Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium» Green-top Guideline No. 37a [145], дозування і кратність підібрані з урахуванням ваги пацієнтки (82 кг): призначено еноксапарин у дозі 40 мг підшкірно кожні 12 год, під контролем коагулограми кожні 14 діб. У терміні гестації 8 тижнів з'явилися незначні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, у зв'язку з чим жінку госпіталізовано до відділення медицини плода та патології ранніх термінів вагітності «ДОПЦС «ДОР»». Після госпіталізації та перевірки життєздатності плода за допомогою УЗД, виключення внутрішньоматкової гематоми, вищезгадана терапія не відмінялася. Вагітна спостерігалася в умовах стаціонару. Кров'янисті виділення припинилися протягом двох діб. Контроль серцебиття плода проведено в динаміці. Далі пацієнтку виписано і переведено на амбулаторне спостереження в тому ж лікувальному закладі. Під час проведення ультразвукового скринінгу в 12 тижнів вагітності додатково визначено ПІ маткових артерій. Встановлено ПІ вище 95-го перцентиля з реєстрацією дикротичних виїмок в обох МА. При проведенні дослідження PRISCA-1 рівень PAPP-A становив 1,24 МоМ, рівень PlGF – 0,54 МоМ. З огляду на вкрай великі ризики плацента-асоційованих ускладнень пацієнтці розраховано ризик ПЕ згідно з калькулятором FMF, який виявився високим – 1 до 100. Після цього додатково пацієнтці збільшено дозу АСК до 150 мг на добу; призначено діосмін у дозуванні 600 мг на добу. Далі, з огляду на високі ризики розвитку ПЕ, пацієнтці призначено аналіз на співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 23-24 тижні вагітності, результат якого був задовільний – 2,634 ум. од. Це вказувало на низький ризик розвитку плацента-асоційованих ускладнень, хоча б у найближчі чотири тижні. Також цей аналіз був повторно виконаний у терміні 32-34 тижні, а отриманий результат знову був задовільним – 1,51. Усі ці дані вказували на те, що профілактична терапія, призначена пацієнтці,

була адекватною та ефективною. Контроль показників коагулограми не виявив відхилень у маркерах на тлі триваючої антикоагулянтної терапії. Незважаючи на гарний перебіг вагітності та лабораторні показники, враховуючи тяжкий тромботичний та акушерський анамнез, існуючі ризики розвитку тромботичних мікроангіопатій, до яких, до речі, належать не тільки такі рідкісні ускладнення, як тромбоцитопенічна пурпура, типовий гемолітико-уремічний синдром та атиповий, але й ПЕ, еклампсія, HELLP-синдром, пацієнтку спрямовано на визначення активності ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains, member 13) і визначення антитіл до нього. Виявлено активність на рівні 114,9% (норма – 60 - 121), рівень антитіл – 3,4 U/ml (норма – <12). Вагітність завершилася в терміні повних 37 тижнів вагітності самостійними пологами в головному передлежанні, без ускладнень. Народився хлопчик масою тіла 2950 г, за шкалою Апгар – 7/8 балів. Після закінчення пологів жінці рекомендовано гематологом перейти на варфарин, але пацієнтка залишила прийом еноксапарину в дозі 0,3 двічі на добу. Жінку виписано на третю добу післяпологового періоду. Пізній післяпологовий період також перебігав без ускладнень [153]. Хочеться відмітити особливості цього року життя пацієнтки та дитини. Жінка народила за місяць до початку війни в Україні, потім із початком вторгнення була вимушена виїхати до родичів, які мешкають у Канаді. Тривалий переліт, адаптація на тлі стресу в чужій країні пройшли без тромботичних ускладнень. На цей час малюку виповнилося 10 місяців. Хлопчик на грудному вигодуванні. Жінка годує на тлі застосування еноксапарину. Відхилень у стані здоров’я цієї дитини педіатри не реєструють. Жінка почувається добре. Отже, цей клінічний випадок – яскравий приклад того, як може якісно та ефективно працювати своєчасно призначена, адекватна профілактична терапія, навіть у жінок із досить обтяженим тромботичним і акушерським анамнезом. Цей випадок підтверджує необхідність і доцільність застосування всього сучасного діагностичного арсеналу, який існує в Україні, для прогнозування

виникнення «великих» акушерських синдромів, що донині посідають одне з провідних місць у структурі материнських і перинатальних втрат.

Оперативне розродження в плановому порядку було застосовано у 11 (20,4%) та 14 (18,2%) випадках у жінок обох тематичних груп, відповідно, і також не мало достовірних відмінностей (p_{I-II}=0,75) (табл. 4.2). Приводом для такого методу розродження стали: рубець на матці після попереднього КР – 6 (11,1%) та 7 (9,1%) випадків відповідно по групах; великий плід – 2 (3,7%) в I групі; тривале безпліддя, яке потребувало ДРТ у 1 (1,9%) жінки I групи та у 2 (2,6%) в групі II; в 1 (1,9%) та 5 (6,5%) випадках – тазове передлежання плоду (імовірно великого); в одному (1,9%) випадку в I групі – повне передлежання плаценти. Жінки були прооперовані за умови отримання інформованої згоди згідно з чинним Наказом МОЗ №977 «Кесарів розтин» від 27.12.2011 р. та Клінічної настанови, заснованої на доказах «Кесарів розтин» від 2021 р. (Наказ №8 від 05.01.2022 р.) у терміні вагітності 39 тижнів.

Частота виконання ургентного КР у терміні пологів була вдвічі вище в групі II – 13 (16,9%) жінок проти 4 (7,4%) в групі I (p_{I-II}=0,11 за χ^2). Найчастішим приводом для цього став дистрес плода під час пологів – 4 (5,2%) та 2 (3,7%) випадки відповідно в II та I групах; первинна слабкість пологової діяльності – 3 (3,9%) жінки в II групі та 2 (3,7%) – в групі I. Також, в II групі показанням для ургентного КР в терміні пологів стало ПВНРП та клінічно вузький таз – по 2 (2,6%) жінки на кожне ускладнення; в одному випадку (1,3%) приводом стала пізня ПЕ тяжкого ступеня.

Ургентні оперативні передчасні пологи проведені, навпаки, вдвічі частіше саме у жінок із РХГ в I триместрі вагітності – 9 (16,7%) випадків проти 6 (7,8%) в групі II (p_{I-II}=0,12 за χ^2). Термін гестації при цьому розродженні коливався від 28 до 36 тижнів у групі I (Me – 31 тиждень) та від 27 до 35 тижнів у групі II (Me – 34,5 тижні) (p_{I-II}=0,40 за U-критерієм). Приводом для ургентного КР в терміні гестації 28-32 тижні в I групі був дистрес плода під час вагітності – 4 (7,4%) випадки, а в II групі про це

ускладнення мова йшла в 3 (3,9%) випадках в терміні гестації 30-35 тижнів (p_{I-II}=0,38 за χ^2). При цьому вага новонароджених в цих випадках коливалася від 490 до 1450 в I клінічній групі та від 930 та 2100 грамів в II клінічній групі. ПВНРП відбулося у 2 (3,7%) пацієнток в 35 тижнів гестації та 2 (2,6%) пацієнток (27 та 35 тижнів) відповідно по групах. ПЕ стала приводом для ургентних оперативних передчасних пологів по одному випадку в кожній групі, але в I клінічній групі мова йшла про ранню тяжку ПЕ, а в II – про пізню ПЕ тяжкого ступеня.

Найбільш часті ускладнення пологів наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Характеристика ускладнень пологів у жінок тематичних груп, абс. (%)

Ускладнення	I група (n=54)	II група (n=77)	p_{I-II}*
Аномалії пологової діяльності	3 (5,6%)	2 (2,6%)	0,38
Клінічно вузький таз	-	2 (2,6%)	0,51**
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти:	2 (3,7%)	4 (5,2%)	0,69
- в пологах	-	2 (2,6%)	0,51**
- до початку пологової діяльності (передчасно)	2 (3,7%)	2 (2,6%)	0,72
Дистрес плода в пологах	4 (7,4%)	2 (2,6%)	0,19

Примітка. * p_{I-II} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2; ** – за критерієм FET

Аналіз перебігу вагітності й пологів у жінок тематичних проспективних груп залежно від наявності реєстрації в них РХГ в I триместрі вагітності довів доцільність і ефективність індивідуалізації підходу до терапії цих жінок. Незважаючи на негативний вплив РХГ в ранні терміни, проведена терапія на основі оцінки значущості виявлених у цих жінок змін, дозволила, у ряді випадків, отримати результати навіть кращі, ніж у жінок із загрозою НВ з ранніх термінів гестації без ознак відшарування хоріону.

Стан доношених та недоношених новонароджених оцінювали окремо.

У доношених новонароджених оцінка за шкалою Апгар виглядала таким чином: у I групі на 1-й хвилині вона склала 7,1 ± 0,1 (95% ДІ 7,0 - 7,2) балів та на 5-й – 7,5 ± 0,1 (95% ДІ 7,3 - 7,6) балів; у II клінічній групі – 7,0 ± 0,1 (95% ДІ 6,8 - 7,2) балів та на 5-й – 7,6 ± 0,1 (95% ДІ 7,4 - 7,8) балів відповідно за хвилинами (p_{I-II}=0,52 і p_{I-II}=0,32 між групами за t-критерієм). Показники антропометричних даних наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Антропометричні характеристики доношених новонароджених дітей, що народились у жінок тематичних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	I клінічна група (n=43)	II клінічна група (n=68)	p_{I-II}*
Маса тіла при народженні, г	3399,0 ± 68,0 (3261,8 – 3536,3)	3357,5 ± 51,6 (3254,5 – 3460,5)	0,62
Довжина тіла при народженні, см	51,7 ± 0,5 (50,7 – 52,6)	51,3 ± 0,3 (50,8 – 51,9)	0,53

Примітка. * p_{I-II} – рівень значущості різниці між групами за t-критерієм.

Маса новонароджених коливалася в межах: у I групі від 2550 г до 4700 г, у II – від 2250 г до 4400 г і в середньому склала 3399,0 ± 68,0 г та 3357,5 ± 51,6 г відповідно по групах (p_{I-II}=0,62). Довжина тіла при народженні в доношених дітей I групи коливалася від 46 до 57 см, у групі II – від 47 до 56 см, і в середньому склала: 51,7 ± 0,5 см та 51,3 ± 0,3 см відповідно по групах (p_{I-II}=0,53).

При оцінці недоношених новонароджених за шкалою Апгар отримано наступні дані: на 1-й хвилині оцінка складала 4,6 ± 0,5 (95% ДІ 3,4 - 5,8) балів та 5,7 ± 0,5 (95% ДІ 4,5 – 6,8) балів відповідно по групах; на 5-й – 5,4 ± 0,4 (95% ДІ 4,4 - 6,3) бали та 6,3 ± 0,4 (95% ДІ 5,4 - 7,3) бали (p_{I-II}=0,19 і p_{I-II}=0,13 між групами за t-критерієм).

Маса тіла недоношених новонароджених коливалася в межах: у I групі від 490 г до 2800 г, у II – від 970 г до 2600 г і в середньому склала 1438,2 ± 233,8 г та 1680,0 ± 222,3 г відповідно по групах (p_{I-II}=0,36). Довжина тіла при

народженні в дітей I групи коливалася від 27 до 51 см, у групі II – від 34 до 47 см, і в середньому склала 38,5 ± 2,2 см та 40,6 ± 1,6 см відповідно по групах (p_{I-II}=0,40) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Антропометричні характеристики недоношених новонароджених дітей, що народились у жінок тематичних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	I клінічна група (n=11)	II клінічна група (n=9)	p_{I-II}*
Маса тіла при народженні, г	1438,2 ± 233,8 (917,3 – 1959,0)	1680,0 ± 222,3 (1167,4 – 2192,6)	0,36
Довжина тіла при народженні, см	38,5 ± 2,2 (33,6 – 43,3)	40,6 ± 1,6 (36,7 – 44,4)	0,40

Примітка. * p_{I-II} – рівень значущості різниці між групами за t-критерієм.

Ми вважали за доцільне показати перинатальні наслідки при передчасних пологах в кожному окремому випадку з аналізом не тільки антропометричних показників новонароджених та їх оцінкою за шкалою Апгар, а й з оцінкою значень співвідношення sFlt / PIGF.

Детальний аналіз перинатальних результатів у жінок із передчасними спонтанними пологами наведений в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Аналіз перинатальних результатів у жінок із передчасними спонтанними пологами

№ з/п	Наявність РХГ	Рівень sFlt-1 / PIGF (ум. од.)	Термін розродження, тиж.	Вага при народженні, г	Зріст, см	Апгар 1 / 5 хв.	Неонатальні результати
1.	так	7,204 (в 23 тижн.)	36	2450	48	7/7	Дитина здорова
2.	так	747,5 (в 23 тижн.)	26	710	32	3/4	Дитина здорова
3.	ні	4,317 (в 23 тижн.)	34	2600	44	7/7	Дитина здорова
4.	ні	3,239 (в 23 тижн.)	36	2450	46	7/7	Дитина здорова
5.	ні	341,08 (в 23 тижн.)	30	970	34	4/5	Рання неонатальна смерть

Частіше за все приводом для передчасного розродження був розвиток ПЕ в цих жінок, що потребувало прийняття рішення про негайне розродження. Рання неонатальна смерть настала у жінки із групи II з діагнозом пізньої ПЕ тяжкого ступеня.

Аналіз перинатальних результатів у жінок із передчасними оперативними пологами наведений в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Аналіз перинатальних результатів у жінок із передчасними оперативними пологами

№ з/п	Наявність РХГ	Рівень sFlt / PIGF в динаміці	Термін розродження, тиж.	Вага при народженні, г	Зріст, см	Апгар 1 / 5 хв.	Неонатальні результати
1.	так	425→431,3 (23 → 27 тижн.)	27	490	27	2/3	Дитина здорова
2.	так	377→384 (23 → 28 тижн.)	28	740	32	3/4	Дитина здорова
3.	так	117	30	1190	36	4/5	Дитина здорова
4.	так	722,8	29	890	35	3/4	Дитячий церебральний параліч
5.	так	6,07 (в 23 тижні)	35	2350	44	7/7	Дитина здорова
6.	так	248,2→974,8 (26 → 32 тижн.)	32	1290	39	6/6	Дитина здорова
7.	так	2,287→155,4 (23 → 31 тижн.)	31	1460	39	4/4	Дитина здорова
8.	так	не проводили	32	1450	40	6/6	Дитина здорова
9.	так	4,6 (в 23 тижні)	35	2800	51	6/7	Дитина здорова
10.	ні	304,5 (в 32 тижні)	35	1490	40	6/7	Дитина здорова
11.	ні	не проводили	30	930	41	5/6	Дитина здорова
12.	ні	не проводили	35	2100	47	7/8	Дитина здорова
13.	ні	2101 (в 32 тижня)	34	1400	41	5/6	Дитина здорова
14.	ні	1,89 (в 23 тижні)	35	2200	43	7/7	Дитина здорова
15.	ні	не проводили	27	980	36	3/4	Дитина здорова

Таким чином, нами було доведено, що ізольована оцінка рівня PAPP-A не є ефективним методом скринінгу. Але, доведено, що при рівні PAPP-A 0,4 MoM ризик ПЕ в 1,5-4,6 рази вище, ніж при нормальному його значенні [105, 142, 143, 144]. Рутинне визначення рівня АФП у другому триместрі також може допомогти у формуванні груп пацієнток із високим ризиком розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

4.3. Порівняльна характеристика перинатальних ісходів у жінок із РХГ в першому триместрі вагітності

Утворення РХГ у 10-15% випадків ускладнює перебіг вагітності у жінок або призводить до мимовільного переривання вагітності. У половині випадків формування РХГ клінічні прояви носять рецидивуючий характер і поширюються як на I триместр вагітності (до 12 тижнів), так й на II триместр (до 16-18 тижнів). Однак у таких термінах гестації вже сформовано плаценту і гематоми мають ретроплацентарний характер та вважаються проявом ПВНРП. Саме прогресуючий або рецидивуючий перебіг РХГ представляє найбільшу складність у тактиці ведення вагітних.

Саме тому, під час планування дизайну роботи була створена друга пара порівняння, а саме: проспективна група спостереження I аналізувалася у співставленні даних перебігу вагітності та пологів у жінок III клінічної групи, які отримували стандартну терапію при формуванні РХГ в I триместрі та оцінювалися ретроспективно, шляхом оцінки обмінних карт, історій пологів та історій стаціонарного лікування за проміжок часу від 2017-2021 рр. на базі вищезазначеного лікувального закладу.

В усіх 27 випадках в III клінічній групі мова йшла про жінок із РХГ в I триместрі вагітності, в яких виникла ПЕ. Це порівняння проводилося з метою наукового пошуку математичних залежностей впливу формування РХГ на ранньому терміні гестації на розвиток ПЕ, обґрунтування персоніфікованого підходу до тактики ведення вагітності у жінок з РХГ в I триместрі з

подальшою оцінкою його ефективності, а також розробки методу прогнозування та вторинної профілактики розвитку в таких жінок ПЕ.

Серед 27 жінок ІІІ групи мова йшла в 13 (48,1%) випадках про ПЕ середнього ступеня тяжкості та в 14 (51,9%) – про тяжку ПЕ. Структура ПЕ за терміном розвитку виглядала наступним чином: 7 (25,9%) випадків ранньої ПЕ та 20 (74,1%) – пізньої. Дані показники ми не порівнювали із результатами І групи, оскільки від самого початку формували ІІІ клінічну групу за принципом сполучення факту загрози переривання вагітності в І триместрі через утворення РХГ з розвитком ПЕ.

Акцент у порівнянні робився саме на персоніфікованому підході до лікування жінок із РХГ в першому триместрі та оцінці його результативності. В 100% випадків жінок ІІІ групи мова йшла лише про застосування у них спазмолітиків та гемостатиків, а також ТК у великих дозах та досить тривало – від одного тижня до місяця. Але всі ці методи лікування не гарантували запобігання рецидиву відшарування хоріону, адже кількість епізодів утворення РХГ коливалася в них від 2 до 4. Призначення препаратів Р відбувалося емпірично, без оцінки необхідності його застосування та осмислення дозування.

В жодному випадку у жінок ІІІ клінічної групи не призначали препарати АСК, хоча при ретроспективній оцінці антенатального ризику за допомогою АРНР в усіх (100%) випадках спостереження в ІІІ групі мова йшла про середній (помірний) та високий ризики розвитку в них ПЕ: 14 (51,9%) та 13 (48,1%) випадків відповідно.

Порівняльна характеристика перебігу пологів у жінок з ретрохоріальними гематомами в першому триместрі наведена в таблиці 4.8.

Під час аналізу способів розродження жінок І та ІІІ клінічної групи привертав увагу факт відсутності передчасних пологів у жінок в групі ІІІ. Термінові спонтанні пологи в 1,8 рази рідше зустрічалися у жінок із ПЕ та РХГ в І триместрі вагітності (p_{I-III}=0,058), що було зрозумілим, адже не завжди вагітність із ПЕ можливо завершити крізь природні пологові шляхи.

Таблиця 4.8

Способи розродження у жінок тематичних груп із РХГ, абс. (%)

Способи розродження	I група (n=54)	III група (n=27)	p_{I-III}*
Термінові спонтанні пологи	28 (51,8%)	8 (29,7%)	0,058
Передчасні спонтанні пологи	2 (3,7%)	-	0,55**
Оперативне розродження в плановому порядку	11 (20,4%)	-	0,013**
Оперативне розродження в ургентному порядку в терміні пологів	4 (7,4%)	6 (22,2%)	0,056
Ургентні оперативні передчасні пологи	9 (16,7%)	13 (48,1%)	0,003

Примітка. * p_{I-III} – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2; ** – за критерієм FET

Відсутність випадків оперативного розродження в плановому порядку в групі III також було наслідком гестаційного ускладнення, а саме ПЕ, яке розвинулося у цих жінок, що не дозволяло провести планове КР в терміні пологів, а потребувало негайного його виконання в момент виникнення ускладнення: 6 (22,2%) випадків в групі III проти 4 (7,4%) в групі I (p_{I-III}=0,056). Приводом для його виконання в III клінічній групі була ПЕ, в той час як в I групі розподіл причин був різний: по 2 (3,7%) випадки дистресу плода під час пологів та первинної слабкості пологової діяльності.

Передчасні оперативні пологи становили 9 (16,7%) та 13 (48,1%) в I та III клінічній групі (p_{I-III}=0,003). Приводом для них в I групі був дистрес плода під час вагітності – 4 (7,4%) жінки, ПВНРП відбулося у 2 (3,7%) пацієнток в 35 тижнів гестації, в одному випадку мова йшла про ранню тяжку ПЕ.

Стан доношених та недоношених новонароджених у жінок III клінічної групи також ми оцінювали окремо (таблиця 4.9).

При оцінці новонароджених за шкалою Апгар встановлені наступні данні: на 1-й хвилині оцінка складала 7,1 ± 0,1 та 4,9 ± 0,5 балів відповідно

серед доношених та недоношених новонароджених; на 5-й – 7,1 ± 0,1 та 5,7 ± 0,3 балів відповідно.

Таблиця 4.9

Антропометричні характеристики новонароджених дітей, що народились у жінок ретроспективної групи, M±m (95% ДІ)

Показник	Доношені (n=14)	Недоношені (n=13)
Маса тіла при народженні, г	3246,4 ± 142,5 (2938,5 – 3554,3)	1467,7 ± 213,5 (1002,6 – 1932,8)
Довжина тіла при народженні, см	51,4 ± 0,6 (50,1 – 52,7)	37,2 ± 2,0 (32,8 – 41,5)

Маса тіла доношених новонароджених коливалася в межах від 2600 г до 4200 г і в середньому склала 3246,4 ± 142,5 г. Довжина тіла при народжені коливалася від 49 до 55 см і в середньому склала 51,4 ± 0,6 см. Серед недоношених новонароджених ці показники становили: вага – від 670 г до 2900 г (1467,7 ± 213,5 г), зріст – від 26 до 46 см (37,2 ± 2,0 см).

Аналізуючи перебіг пологів та післяпологового періоду з метою спростування думки, яка притаманна більшості лікарів, що застосування НМГ призводить до збільшення крововтрати під час пологів, вважали за обов'язкове оцінити рівні крововтрати в пологах, адже жінки проспективних груп отримували терапію НМГ в комбінації з / або без АСК порівняно із жінками III клінічної групи, яким у зв'язку із фактом реєстрації РХГ в I триместрі подібна терапія не призначалася.

Припустимим ми вважали рівень крововтрати не більше 300-500 мл (0,5% від маси тіла) при самовільних пологах та при КР – в межах 750-1000 мл, згідно з наказом МОЗ України №205 «Акушерські кровотечі».

Рівень фактичної крововтрати (ФК) в жінок тематичних груп коливався в межах від 100 мл до 1300 мл у I клінічній групі, від 150 мл до 950 мл у групі II та від 100 мл до 800 мл у III клінічній групі, та в середньому складав 250 [250; 500] мл, 300 [250; 500] мл та 500 [480; 600] мл відповідно по групах (p_{I-II}=1,0, p_{I-III}=0,020, p_{II-III}=0,038 за U-критерієм з поправкою Бонферроні).

Аналізуючи максимальні значення ФК по групах, що наведені в таблиці 4.10, було виявлено деякі особливості.

Таблиця 4.10

Порівняльна характеристика фактичної крововтрати у жінок клінічних груп залежно від терміну та способу розродження

Способи розродження	Рівень крововтрати, мл (Me [25%; 75%])			p між групами в цілому
	I група (n=54)	II група (n=77)	III група (n=27)	
Термінові спонтанні пологи	250 * [200; 250]	250 * [250; 300]	325 [250; 625]	$p_н$=0,012
Передчасні спонтанні пологи	100; 250	250; 250; 950	-	$p_н$=0,20
Оперативне розродження в плановому порядку	600 º [500; 900]	500 [500; 600]	-	$p_н$=0,034
Оперативне розродження в ургентному порядку в терміні пологів	550 [500; 650]	500 [500; 500]	550 [500; 600]	$p_н$=0,38
Ургентні оперативні передчасні пологи	500 [500; 700]	500 [500; 600]	500 [500; 600]	$p_н$=0,95

Примітка. * – p<0,05 порівняно з III групою, º – p<0,05 порівняно з II групою (за U-критерієм з поправкою Бонферроні)

Крововтрата при спонтанних термінових пологах коливалася від 100 до 300 мл, від 150 мл до 600 мл та від 100 до 750 відповідно в I, II та III групах та в середньому складала 250 [200; 250] мл, 250 [250; 300] мл та 325 [250; 625] мл відповідно по групах. В жодному випадку в групі I фактична крововтрата не перебільшувала 500 мл, хоча у цих жінок мова йшла про застосування в них НМГ та / або АСК. Водночас, крововтрата у жінок III клінічної групи була вищою, навіть без використання в них вищезазначеної терапії (p_{I-III}=0,038 і p_{II-III}=0,049 за U-критерієм з поправкою Бонферроні).

Передчасні спонтанні пологи характеризувалися крововтратою в межах 100-250 мл та 250-950 мл в групах I та II відповідно; в III клінічній групі передчасних спонтанних пологів не було.

Середній рівень крововтрати при КР завжди був вищим, ніж при спонтанних пологах: 600 [500; 700] мл проти 250 [200; 250] мл у I клінічній групі ($p<0,001$ за U-критерієм), 500 [500; 600] мл проти 250 [250; 300] мл у II ($p<0,001$) та 500 [500; 600] мл проти 325 [250; 625] мл ($p=0,04$) у III клінічній групі.

Рівень крововтрати при плановому оперативному терміновому розродженні коливався від 500 до 1300 мл в I клінічній групі, від 500 до 600 мл в II групі, що в середньому відповідало ФК на рівнях 600 [500; 900] мл і 500 [500; 600] мл відповідно по групах ($p=0,033$ за U-критерієм), що свідчило на користь ефективно низької крововтрати. В III клінічній групі планового КР в терміні доношеної вагітності не відбувалося.

Максимальні значення ФК в I клінічній групі при плановому КР в терміні пологів відповідали 1000 та 1300 мл та пояснювалися в кожному випадку певною клінічною ситуацією. Крововтрата в 1000 мл відбулася у жінки із ожирінням II ступеня з тазовим передлежанням крупного плода, 1300 мл – при передлежанні плаценти.

Оперативне розродження в ургентному порядку в терміні пологів супроводжувалася рівнем ФК в межах: 500-700 мл, 400-850 мл та 500-600 мл відповідно по групах; ургентні оперативні передчасні пологи – в межах 450-800 мл, 500-900 мл та 450-800 мл відповідно, без достовірних відмінностей між середніми показниками у досліджуваних групах (табл. 4.10).

Надання медичної допомоги у випадку кровотечі проводилося згідно з Наказом МОЗ України №205.

Отримані дані були цікавими під час їх аналізу, адже пацієнтки проспективних клінічних груп I (51 пацієнтка з 60 – 85,0%) і II (15 жінок з 77 – 19,5%) отримували антикоагулянтну терапію впродовж гестаційного процесу з раннього терміну у зв’язку із тенденцією до гіперкоагуляції та наявністю поліморфізму генів тромбофілії, а в 9 (15,0%) та 9 (11,7%) випадках відповідно вищезазначена терапія сполучалася із застосуванням в них 50 мг АСК до 12 тижнів та у 28 (46,7%) та 23 (29,9%) пацієнток загалом з

12 тижнів використовувалася комбінація НМГ + АСК (100-150 мг), про що докладніше йшла мова в розділі 4.1. Це дозволило нам покращити перинатальні наслідки порівняно з жінками III клінічної групи.

Тобто, за вищеозначеними показниками можливо стверджувати, що рівень крововтрати у жінок, які отримували антикоагулянтну терапію або сполучену терапію (НМГ + АСК), не відрізнявся від групи контролю. Тобто, побоювання щодо застосування антикоагулянтної та антиагрегантної терапії у жінок із РХГ в I триместрі вагітності є необгрунтованими.

Таким чином, впливаючи на симптом, а не на початкову причину патології, не можна розраховувати на очікуваний позитивний ефект, при цьому існує реальний ризик пошкодження внутрішньоутробного плода.

Тривала доклінічна фаза розвитку патології дає надію, що вдасться розробити не тільки способи прогнозування, а й запобігання формування "великих акушерських синдромів", попередити і знизити ступінь тяжкості їх наслідків для матері та плода.

4.4. Аналіз перинатальних наслідків у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF

Підвищення рівня sFlt-1 у сироватці крові та зниження рівня PlGF, що призводить до збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF, можна виявити у другій половині вагітності у жінок, у яких діагностовано не лише ПЕ, але й ЗРП або АЗП, тобто порушення, які пов’язані з формуванням плаценти. Ці зміни є більш вираженими при ранньому, ніж при пізньому початку захворювання і пов’язані з тяжкістю клінічного розладу. Більш того, виявилося, що порушення ангіогенних факторів можна виявити до появи клінічних симптомів (захворювання), що дозволяє відрізнити жінок з нормальним перебігом вагітності від жінок з підвищеним ризиком розвитку ускладнень вагітності, насамперед ПЕ та ЗРП. Крім того, було показано, що є сенс повторного оцінювання співвідношення sFlt-1 / PlGF навіть при вже

виявленому високому його рівні для прогностичного оцінювання результату вагітності та ризику розвитку ПЕ. Однак, "оптимальний" часовий інтервал для повторного дослідження залишається незрозумілим. Нарешті, високі показники співвідношення sFlt-1 / PlGF тісно пов'язані з необхідністю негайного розродження. Проте, незважаючи на те, що ці маркери нещодавно були включені в сучасні українські настанови, офіційних рекомендацій щодо використання співвідношення sFlt-1 / PlGF, як показання для ургентного КР, нажаль, не існує. Тому відповіді на питання «Коли проводити розродження при високому або навіть критичному рівні співвідношення sFlt-1 / PlGF?» зараз ми не маємо. Більш того, саме таке поняття як «критичний рівень» не всі лікарі та науковці використовують в свої практиці.

У своїй роботі ми спирались на дані роботи Stepan et al [126], в якій було доведено, що жінки з підвищенням співвідношенням sFlt-1 / PlGF >85 (рання ПЕ) або >110 (пізня ПЕ) з високою ймовірністю мають ПЕ або якісь інші плацента-асоційовані ускладнення і їх слід вести відповідно до локальних настанов. Також в роботах автора відмічалось, що дуже підвищене співвідношення sFlt-1 / PlGF (>655 при ранній ПЕ або ЗПР; >255 при пізній ПЕ або ЗРП) тісно асоціюється з необхідністю розродження таких пацієнток впродовж 48 годин. Це повинно стати причиною для проведення додаткового спостереження у відповідних клінічних лікувальних закладах. В той самий час наші українські колеги, такі, як Ошовський В. І. в своїх наукових роботах використовував трохи інший рівень «критичного співвідношення» та припустив, що рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF ≥ 655, ймовірно, не є надійним граничним значенням для прогнозування несприятливих перинатальних результатів у жінок з клінічними ознаками ПЕ. Отже, він має обмежене значення для стратифікації груп ризику. В ході вищезазначеного дослідження була виявлена тенденція до різкого погіршення перинатальних результатів у жінок із співвідношенням sFlt-1 / PlGF понад 850 [156].

Сьогодні кількість даних щодо результатів вагітності із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF у пацієнток без розвитку ПЕ обмежена [147, 148]. На наш погляд самим фундаментальним науковим дослідженням, яке описує результати вагітностей з критичним рівнем співвідношення у жінок з та без ПЕ, є наукова робота авторів Cecilia Villalaín, Ignacio Herraiz та інших [125]. Отримані в цій роботі результати доводять значущість не тільки показника рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF, але й роблять акцент саме на терміні гестації в момент виявлення змін цього показника. Негядячі на ці результати, у світі й досі не розроблена тактика ведення цих пацієнток як з критичним, так і з високим рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF. Відсутність чіткого алгоритму дій при отримані цих значень «зв'язує руки» лікарям у всьому світі і сприяє збільшенню рівня материнської смертності та перинатальної захворюваності.

Саме тому, ми вважали цікавим, з наукової точки зору, проведення аналізу материнських і перинатальних результатів вагітностей у жінок із високим та критичним співвідношенням sFlt-1 / PlGF.

Аналізуючи результати дослідження показника співвідношення sFlt-1 / PlGF в 19-23^{+6} тижня було виявлено високе або критичне його значення у 7 (5,1%) пацієнток: у 6 (10,0%) жінок з РХГ та в однієї (1,3%) – з групи без гематоми [105, 117]. Аналіз співставлення клінічних даних та рівню співвідношення наведений в таблиці 4.11.

В двох випадках жінок із РХГ мова йшла про критичне значення показника: 722 ум. од. та 747 ум. од. В обох випадках вагітність завершилась тяжкою ПЕ з передчасним розродженням (один випадок оперативного та один консервативного розродження). Але різнилися терміни спостереження. При рівні співвідношення 747 ум. од. ПЕ почала розвиватися протягом 48 годин після отримання результату. В іншому випадку вагітність під спостереженням була пролонгована ще на 7 тижнів. Але саме в цьому випадку був проведений ургентний КР у зв'язку із ПВНРП на фоні розвитку ПЕ [117].

Таблиця 4.11

Аналіз співставлення клінічних даних та рівнів співвідношення sFlt-1 / PlGF у жінок з його високим і критичним значенням в 19-23^{+6} тижня

№ з/п	Вік пацієнтки, роки	Реєстрація РХГ	Термін гестації при проведенні дослідження, тижні	Ознаки ПЕ на момент дослідження	Ознаки ЗРП на момент дослідження	Рівень sFlt / PIGF
1	29	+	23^{+6}	-	+	377
2	20	+	23	-	+	117
3	32	+	23	-	+	425
4	43	+	21	-	+	722
5	26	+	23	-	+	341
6	27	+	23^{+6}	-	-	248
7	32	+	23^{+6}	-	+	747

В 4 випадках жінки мали показник співвідношення 117, 248, 377 та 425 ум. од. Через місяць після отримання попереднього результату проводили контрольне дослідження в трьох випадках. Результати становили: 248→974, 377→384, 425→431. В усіх випадках вагітність була завершена до 30 тижнів в ургентному порядку у зв'язку із виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по два випадка кожного ускладнення). Жінка з показником 117 ум. од. через місяць відмовилася повторно здати дослідження на співвідношення з матеріальних міркувань. В цьому випадку вагітність була завершена в терміні 30 тижнів в ургентному порядку шляхом КР з приводу розвитку тяжкої ПЕ, ЗРП та реєстрацією нульового кровоплину в артерії пуповини [105, 117].

В однієї жінки без РХГ показник перевищував 110 ум. од. та становив 341 ум. од. Цей випадок завершився розвитком тяжкої ПЕ в терміні 30 тижнів, передчасним розродженням крізь природні пологові шляхи та, на жаль, загибеллю новонародженого протягом першої доби [105, 117].

При дослідженні аналогічних показників в терміні гестації 32-33^{+6} тижнів в обох групах, також, були виявлені випадки високого або критичного значення співвідношення у жінок, у яких при попередньому дослідженні в 19-23^{+6} не були виявлені зміни співвідношення sFlt-1 / PlGF: один випадок (1,7%) у жінок із РХГ та 3 (3,9%) – в II клінічній групі. В 3 випадках мова йшла про високе значення співвідношення sFlt-1 / PlGF, а в одному про критичне (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12

Аналіз співставлення клінічних даних та рівню співвідношення sFlt-1 / PlGF у жінок з його високим і критичним значенням в 32-33^{+6} тижня

№ з/п	Вік пацієнтки, роки	Наявність РХГ	Термін вагітності при проведенні дослідження, тижні	Ознаки ПЕ на момент дослідження	Ознаки ЗРП на момент дослідження	Рівень sFlt-1 / PlGF
1	26	+	31	+	-	155,4
2	34	-	33	-	+	304
3	31	-	33	+	+	2011
4	28	-	33^{+6}	-	-	182

Досить цікавим був досвід спостереження жінки, в якої реєструвалася РХГ з 6 тижнів гестації розмірами 12×10 мм. Пацієнтка знаходилася в стаціонарі іншого лікувального закладу. За вищезгаданою «традицією» протягом 4 тижнів вона отримувала комбінацію мікронізованого прогестерону, спазмолітиків та етамзілату натрію без бажаного ефекту. Об’єм триваючих кров’янистих виділень з піхви залишався без змін. Після проведення консультації співробітниками кафедри пацієнтка була госпіталізована до відділення медицини плода КЗ «ДОПЦС «ДОР». Була застосована короткочасна стратегія щодо стабілізації гематоми – ТК в дозі 500 мг тричі на добу протягом 3 діб. Проведено дослідження на материнську спадкову та набуту тромбофілію, яке виявило поліморфізми генів F_2-

протромбіну 20210 G>A та PAI-1 4G>5G. Результати дослідження на антифосфоліпідні антитіла були негативні. Додатково проведено визначення поліморфізмів генів VEGFA -634 C>G та NOS3 -786 C>T. Встановлені гетерозиготні поліморфізми обох генів, які є факторами ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень [149].

У зв'язку із сполученням гетерозиготного поліморфізму гену F_2-протромбіну з гомозиготним гену PAI-1 після організації РХГ гематоми була призначена терапія еноксапарином натрію дозою 20 мг двічі на день підшкіряно у безперервному режимі. Регрес гематоми під спостереженням відбувався протягом 2 тижнів із сумарною тривалістю її реєстрації понад 10 тижнів.

Після проведення ультразвукового скринінгу в 11^{+3} тиж. з допплерометрією МА, дослідження PRISCA-1, визначення рівня PlGF та розрахунку ризиків розвитку ПЕ за калькулятором FMF був виявлений низький ризик її розвитку з показником 1:1667 [149].

Надалі пацієнтка була виписана зі стаціонара. Вагітність на амбулаторному етапі перебігала гладко. В терміні гестації 23 тижні проведено визначення sFlt-1 / PlGF, показник якого становив 2,287 ум. од. Оцінюючі існуючі ризики розвитку ПЕ за результатами комплексного поетапного дослідження, як низьки, пацієнтці не було рекомендовано повторне визначення співвідношення через 4 тижні.

При плановому візиті в терміні 31 тиждень на фоні задовільного самопочуття виявлена тромбоцитопенія на рівні $45{,}9 \times 10^9$/л. При дослідженні показника співвідношення sFlt-1 / PlGF в цьому терміні був отриманий результат 155,4 ум. од. Спостерігалося збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) до 52 Од/л та аспартатамінотрансферази (АСТ) до 34 Од/л. Встановлена анемія середнього ступеня тяжкості з рівнем Hb 82 г/л, який швидко знижувався протягом двох діб – понад 20 г/л за цей період. Рівень протеїнурії у разовій порції становив 0,75 г/л. При моніторингу за станом плода результати кардіотокографії та УЗД в динаміці

були задовільними. Але, незабаром, стрімко почали наростати клінічні ознаки ПЕ. Відмічався підйом АТ до 140/110 мм. рт. ст, кількість тромбоцитів знизилася до 30 Г/л. Прийнято рішення про негайне оперативне розродження. Після проведення КР вже через добу у жінки з'явився генералізований петехіальний висип та екхімози. Спостерігалася відсутність позитивної динаміки рівнів Hb та тромбоцитів. Було запідозрено рідкісне акушерське ускладнення, у зв'язку з чим, рекомендовано визначення активності ADAMTS-13. Активність ADAMTS-13 становила 2%, рівень антитіл ADAMTS-13 – 14,5 u/ml (прикордонне значення). На підставі клінічних та лабораторних даних встановлений діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП) [149].

Пацієнтка виписана на 10 добу після КР з рекомендаціями щодо подальшого лікування та спостереження у гематолога. На жаль, діагноз ТТП був виставлений нами вже ретроспективно, і тому ми не вели жінку, згідно з сучасними рекомендаціями, але своєчасне, можливо, навіть емпіричне призначення глюкокортикостероїдів, позитивно вплинуло на результати даної вагітності. Крім того, рекомендації міжнародного товариства тромбозу та гемостазу також рекомендують розпочинати глюкокортикостероїдну терапію до отримання результату на активність ADAMTS-13. Але навіть при повній впевненості, що це була саме ТТП, хоча діагностика в нашій країні цього ускладнення зазнає великих труднощів, ми могли зіткнутися з фінансовими проблемами в лікуванні цього захворювання в нашій країні.

Таким чином, наведене клінічне спостереження доводить, що під маскою клінічної картини ПЕ можуть ховатися досить рідкісні та тяжкі захворювання, які дуже часто призводять до летальних наслідків або інвалідизації пацієнток. При цьому, відсутність цілодобового рутинного доступу до таких специфічних досліджень, як визначення активності ADAMTS-13 та визначення рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF, відсуває нас на крок назад від отримання та накопичення безцінного клінічного досвіду з

ведення вагітності у пацієнток з тромботичними мікроангіопатиями, диференціальної діагностики цієї групи хвороб [149].

Аналіз перинатальних результатів, які були отримані при розродженні цих жінок, наведений в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Аналіз ускладнень, які виникли у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF, та їх перинатальні наслідки

№ з/п	Вік пацієнт-ки, роки	Рівень sFlt-1 / PlGF в різні терміни	Проміжок часу між проведен-ням аналізу та розрод-женням (дні)	Показання до розродження	Неонатальні результати
1	29	377→384	42	ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці	Дитина здорова
2	20	117	49	Тяжка ПЕ, ЗРП, нульовий кровоплин в артерії пуповини	Дитина здорова
3	32	425→431	42	ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці	Дитина здорова
4	43	722	49	ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці. Післяпологовий період ускладнився утворенням гематометри, післяпологовою кровотечею, ДВЗ синдромом. Проведена екстирпація матки	Дитина має підтверджений діагноз дитячого церебрального паралічу
5	26	155	4	Тяжка ПЕ, тромботична тромбоцитопенічна пурпура	Дитина здорова
6	26	341	42	Тяжка ПЕ, ЗРП	Рання неонатальна загибель
7	34	304	7	ЗРП, реверсний кровоплин в артерії пуповини	Дитина здорова

Продовж. табл. 4.13

№ з/п	Вік пацієнтки, роки	Рівень sFlt /PlGF в різні терміни	Проміжок часу між проведенням аналізу та розродженням (дні)	Показання до розродження	Неонатальні результати
8	27	248→974	28	Реверсний кровоплин у венозній протоці	Дитина здорова
9	31	2011	1	ПЕ тяжкого ступеня	Дитина здорова
10	32	747	2	Тяжка ПЕ, ЗРП	Дитина здорова
11	28	182	21	Тяжка ПЕ	Дитина здорова

Додатково оцінювався час від моменту дослідження на рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF до розродження. Проміжок часу між отриманням результату високого і критичного рівнів співвідношення sFlt-1 / PlGF та розродженням коливався від 1 до 49 днів та в середньому становив 28 [4; 42] днів [117].

Найбільший рівень співвідношення був пов’язаний з найшвидшим розвитком клінічних проявів. Однак, подібного кореляційного зв’язку немає при оцінці випадку з найдовшим проміжком часу до розвитку клінічних симптомів. Це пов’язано з тим фактом, що деякі пацієнтки мали менший рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF, але клінічні прояви ПД в них розвивалися швидше, ніж у випадку з найдовшим проміжком часу. Загальним для всіх випадків був факт виникнення плацента-асоційованих ускладнень наприкінці спостереження. Несприятливі неонатальні результати були відзначені в двох випадках. Одній дитині був підтверджений діагноз дитячого церебрального паралічу (ДЦП), в другому випадку мова йшла про ранню неонатальну смерть (РНС).

При аналізі отриманих даних після проведення ПГД виявлені деякі закономірності в цих жінок (таблиця 4.14.)

Таблиця 4.14

Аналіз результатів ПГД послідів жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF

№ з/п	Вік паці-єнтки	Наяв-ність РХГ	Рівень sFlt-1 / PIGF в різні терміни	Данні патогістологічного заключення
1	29	так	377→384	Хронічна декомпенсована фетоплацентарна недостатність, гіпопластична форма, синхронна гіпотрофія плода, гіпоплазія плаценти, хаотично склерозовані ворсини хоріона, редукція судинного русла ворсин хоріона.
2	20	так	117	Хронічна субкомпенсована фетоплацентарна недостатність, хаотично склерозовані ворсини хоріона, облітераційна ангіопатія.
3	32	так	425→431	Хронічна декомпенсована фетоплацентарна недостатність, диспластична форма.
4	43	так	722	Ознаки хронічної субкомпенсованої фето-плацентарної недостатності, гіпопластичної форми (синхронна гіпотрофія плода (m плоду дорівнювала 890 г. при N ≈1130 г.), гіпоплазія плаценти (m посліду 62 г. при N ≈300 гр.), великі псевдоінфаркти, склерозовані ворсини хоріону.
5	26	так	155,4	Хронічна субкомпенсована фетоплацентарна недостатність, гіпоплазія дистальних відділів ворсин, вогнища псевдоінфарктів.
6	26	ні	341	Материнсько-плодові судинно-стромальні ураження: прискорена диференціація ворсин з хорангіозом та троботичною васкулопатією, неспецифічний вілузит з капіляритами та несправжньою кістою вналідок кавернозного розширення судин ворсин.
7	34	ні	304	Хронічна субкомпенсована фетоплацентарна недостатність, інфарктна форма, хаотичні склерозовані ворсини хоріона, чисельні псевдоінфаркти.
8	27	так	248→974	Хронічна субкомпенсована фетоплацентарна недостатність, гіпотрофія плода та гіпоплазія плаценти, склерозовані ворсини хоріона, чисельні псевдоінфаркти.

Продовж. табл. 4.14

№ з/п	Вік пацієнтки	Наявність РХГ	Рівень sFlt / PIGF в різні терміни	Данні патогістологічного заключення
9	31	ні	2011	Хронічна субкомпенсована фетоплацентарна недостатність, інфарктна форма, склерозовані ворсини хоріона.
10	32	так	747	Хронічна субкомпенсована фетоплацентарна недостатність, інфарктна форма, великовогнищеві інфаркти з крововиливами в них, хаотично склерозовані ворсини хоріону.
11	28	ні	182	Зріла плацента з компенсаторно-пристосувальними реакціями та інволютивно-дистрофічними змінами.

В усіх 11 випадках окремо від клінічних груп ретроспективно оцінювали антенатальні ризики за допомогою APHP (розділ 2). За результатами проведеної оцінки жодна з 11 пацієнток не була віднесена до групи низького перинатального ризику; 5 пацієнток віднесено до групи середнього ризику, 6 – до групи високого. Тобто, навіть без використання знань про рівень плацентарних маркерів, генетичну детермінованість, всі пацієнтки мали більш високий ризик перинатальних ускладнень та потребували більш розширеного антенатального спостереження. Це доводило практичну значущість та доцільність використання даної шкали на амбулаторному етапі спостереження вже на початку вагітності для виявлення груп середнього та високого перинатальному ризику. Це дозволить своєчасно призначати профілактику розвитку ПЕ АСК, можливо раніше 12 тижнів, та буде сприяти покращенню перинатальних наслідків [117].

Отримані дані свідчили на користь того, що високе співвідношення sFlt-1 / PlGF у сироватці крові матері протягом другої половини вагітності має високе предикторне значення. Також, необхідно зауважити, що окрім показника sFlt-1 / PlGF важливу роль відіграє саме термін гестації при виявленні перших змін, обтяженість анамнезів, як соматичного, так й акушерського.

Для покращення антенатальних наслідків та зменшення рівня материнської смертності з метою прогнозування доцільно використовувати показники співвідношення sFlt-1 / PlGF для ранньої діагностики ПЕ, особливо у пацієнток із групи високого ризику за розвитком ПЕ, оскільки згідно з отриманими нами даними, концентрація співвідношення збільшується до появи клінічних симптомів в середньому за 7 днів. Саме це дає змогу заздалегідь обгрунтувати ургентну госпіталізацію до стаціонарного відділення для подальшого спостереження або навіть ургентного розродження.

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [2, 3, 4, 6, 7].

РОЗДІЛ 5
ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ

5.1. Порівняльний аналіз клініко-лабораторних характеристик та показників генетичної детермінованості у жінок із прееклампсією та без неї

Для вирішення одного із завдань дослідження, а саме розробки методу прогнозування та вторинної профілактики розвитку ПЕ у жінок із РХГ у І триместрі на підставі отриманих результатів, з досліджених клінічних груп було сформовано дві вибірки – пацієнток із ПЕ та пацієнток без неї.

Загальна кількість жінок при цьому складала 159 замість 164 за початковою кількістю. Це відбувалось за рахунок втрат вагітності до 20 тижнів в І групі – 5 з 60 (8,3%) пацієнток.

При аналізі перебігу другої половини вагітності у досліджених жінок було встановлено, що: рання ПЕ тяжкого ступеня виникла у 3 з 55 (5,5%) пацієнток І клінічної групи та 1 з 77 (1,3%) – ІІ групи (p_{I-II}=0,17), пізня тяжка ПЕ – в 1 (1,8%) та 2 (2,6%) випадках відповідно по групах (p_{I-II}=0,77); а у 27 (100%) жінок ІІІ клінічної групи мова йшла саме про сполучення факту утворення РХГ та виникнення ПЕ у другій половині вагітності, в тому числі ранньої ПЕ в 7 випадках, пізньої – в 16 жінок.

Таким чином, загальну кількість пацієнток із ПЕ склали 34 жінки з трьох клінічних груп: 4 (7,3%), 3 (3,9%) та 27 (100%) відповідно по групам, з них 11 випадків ранньої і 23 випадки пізньої ПЕ. Інші 125 пацієнток склали вибірку порівняння (без ПЕ).

Під час проведення проспективного спостереження та ретроспективного аналізу особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із загрозою невиношування вагітності з ранніх термінів з чи без утворення РХГ та жінок із ПЕ та РХГ в І триместрі

вагітності був проведений аналіз клініко-анамнестичних характеристик жінок з ПЕ і без неї, результати якого наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Загальна і клініко-анамнестична характеристика жінок із ПЕ і без неї

Показник		Наявність ПЕ (n=34)	В тому числі ПЕ:		Без ПЕ (n=125)
			рання (n=11)	пізня (n=23)	
Вік 35 років і більше	абс. (%)	11 (32,4%)	5 (45,5%)	6 (26,1%)	31 (24,8%)
	rv (p)	0,07 (p=0,38)	0,128 (p=0,14)	0,011 (p=0,90)	-
Паритет вагітності	Me [25%; 75%]	1 [1; 2]**	2 [1; 4]	1 [1; 2]**	3 [2; 3]
	rs (p)	-0,280 (p<0,001)	-0,047 (p=0,59)	-0,336 (p<0,001)	-
Перша вагітність	абс. (%)	20 (58,8%)**	4 (36,4%)	16 (69,6%)**	31 (24,8%)
	rv (p)	0,299 (p<0,001)	0,072 (p=0,40)	0,348 (p<0,001)	-
Ожиріння	абс. (%)	7 (20,6%)*	2 (18,2%)	5 (21,7%)*	9 (7,2%)
	rv (p)	0,182 (p=0,021)	0,11 (p=0,20)	0,180 (p=0,029)	-

Примітки: rs / rv – коефіцієнт кореляції Спірмена / Крамера з ПЕ; * – p<0,05; ** – p<0,001 порівняно з групою без ПЕ

Результати аналізу довели, що розвиток ПЕ вірогідно корелює із паритетом вагітності (rs=-0,280; p<0,001), насамперед, із фактом першої вагітності – rv=0,299; p<0,001. Ці дані не різнилися із світовими поглядами на фактори ризику розвитку ПЕ [149, 150, 151, 152], які виділяють першу вагітність, як помірний фактор ризику її розвитку.

Також виявлено вірогідну асоціацію між ожирінням і розвитком ПЕ у жінок (rv=0,182; p=0,021).

Слід відмітити, що вищезазначені фактори ризику здебільшого мали місце у пацієнток з пізньою ПЕ: для першої вагітності rv=0,348; p<0,001, за наявності ожиріння у пацієнтки – rv=0,180; p=0,029.

Аналіз показників перинатального ризику згідно із APHP довів ефективність застосування цієї шкали для оцінки ризиків розвитку ПЕ (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Оцінка перинатального ризику за шкалою «Alberta Perinatal Health Program» у жінок з ПЕ і без неї

Показник		Наявність ПЕ (n=34)	В тому числі ПЕ:		Без ПЕ (n=125)
			рання (n=11)	пізня (n=23)	
Середній рівень, бал	Me [25%; 75%]	7 [5; 9]*	10 [7; 13]*	5 [4; 7]*	3 [1; 4]
	rs (p)	0,533 (p<0,001)	0,434 (p<0,001)	0,423 (p<0,001)	-
Ризик:					
- низький	абс. (%)	0 (0%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	54 (43,2%)
- помірний		15 (44,1%)	1 (9,1%)*	14 (60,9%)	58 (46,4%)
- високий		19 (55,9%)*	10 (90,9%)*	9 (39,1%)*	13 (10,4%)
rv (p)		0,515 (p<0,001)	0,586 (p<0,001)	0,382 (p<0,001)	-

Примітки: rs / rv – коефіцієнт кореляції Спірмена / Крамера з ПЕ; * – p<0,001 порівняно з групою без ПЕ

Середній бал у жінок із ПЕ був в 2,5 рази вище, ніж у жінок без цього гестаційного ускладнення (rs=0,533; p<0,001). Розподіл за рівнем ризику розвитку ПЕ не виявив випадків низького ризику в жодної жінки із ПЕ в майбутньому, в той час як у жінок без ПЕ низький ризик був встановлений у 43,2% випадків (p <0,001 за критерієм FET); помірний ризик в групі жінок з ПЕ та без неї не виявив вірогідних розбіжностей між групами; високий ризик розвитку ПЕ в групі жінок із ускладненнями реєструвався в 5 разів частіше – 55,9% проти 10,4% випадків ($p_{\chi 2}$<0,001). Отже, виявлений достовірний зв'язок між перинатальним ризиком за шкалою APHP та виникненням ПЕ (rv=0,515; p<0,001), в тому числі як раннього початку ПЕ (rv=0,586; p<0,001), так й пізньої ПЕ (rv=0,382; p<0,001).

Біохімічний скринінг в I триместрі вагітності серед пацієнток усіх 3-х клінічних груп проводився тільки за показниками ХГЛ та PAPP-A (табл. 5.3). При цьому виявлена тенденція до зменшення середнього рівня PAPP-A при ранньої ПЕ порівняно з групою без ПЕ: 0,73 [0,52; 1,0] МоМ проти 1,0 [0,67; 1,45] МоМ (p_U=0,091).

Таблиця 5.3

Середні рівні показників подвійного біохімічного тесту у жінок з ПЕ і без неї , Me [25%; 75%]

Показник	Наявність ПЕ (n=34)	В тому числі ПЕ:		Без ПЕ (n=125)
		рання (n=11)	пізня (n=23)	
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, нг⁄мл	43,3 [30,0; 77,1]	50,1 [30,0; 63,8]	34,4 [31,3; 77,1]	48,7 [32,6; 69,7]
	rs=-0,05 (p=0,58)	rs=0,007 (p=0,94)	rs=-0,06 (p=0,47)	-
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, МоМ	1,06 [0,68; 1,81]	1,34 [0,78; 1,90]	0,98 [0,66; 1,30]	1,13 [0,81; 1,60]
	rs=-0,06 (p=0,42)	rs=0,025 (p=0,77)	rs=-0,096 (p=0,25)	-
PAPP-A, МО/мл	2,45 [1,84; 4,37]	2,14 [1,84; 3,68]	2,62 [1,99; 4,69]	2,75 [1,88; 4,88]
	rs=-0,039 (p=0,63)	rs=-0,059 (p=0,50)	rs=-0,015 (p=0,86)	-
PAPP-A, МоМ	0,91 [0,66; 1,23]	0,73 [0,52; 1,0]	1,01 [0,70; 1,26]	1,00 [0,67; 1,45]
	rs=-0,07 (p=0,38)	rs=-0,145 (p=0,091)	rs=0,002 (p=0,99)	-

Примітка. rs – коефіцієнт кореляції Спірмена

Інші показники пренатального скринінгу у I-II триместрах вагітності, а саме рівні фактору росту плаценти PlGF, sFlt-1 у сироватці крові, показники пульсаційного індексу в маткових артеріях за даними УЗД дослідження з розрахунком ризиків розвитку ПЕ за допомогою алгоритму Astraia досліджувалися лише у жінок проспективних груп, про що буде описано нижче.

Порівняльні характеристики показників потрійного тесту (табл. 5.4) були досить цікавими, особливо у випадках раннього розвитку ПЕ.

Таблиця 5.4

Середні рівні показників потрійного біохімічного тесту у жінок з ПЕ і без неї у II триместрі вагітності, Me [25%; 75%]

Показник	Наявність ПЕ (n=34)	В тому числі ПЕ:		Без ПЕ (n=125)
		рання (n=11)	пізня (n=23)	
ХГЛ, мМО⁄мл	29400* [20800; 47210]	35899* [24026-56041]	24718 [18871; 34779]	21457 [16045; 31869]
	rs=0,176 (p=0,029)	rs=0,219 (p=0,010)	rs=0,083 (p=0,32)	-
ХГЛ, МоМ	1,21* [0,90; 1,74]	1,49* [1,24; 1,93]	1,02 [0,85; 1,47]	0,95 [0,70; 1,48]
	rs=0,176 (p=0,028)	rs=0,248 (p=0,004)	rs=0,063 (p=0,45)	-
АФП, МО⁄мл	44,6 [28,9; 60,5]	50,7* [44,6; 70,1]	37,3 [23,4; 54,1]	39,5 [29,6; 50,7]
	rs=0,06 (p=0,45)	rs=0,187 (p=0,029)	rs=-0,043 (p=0,61)	-
АФП, МоМ	1,19 [0,84; 1,64]	1,50* [1,24; 2,31]	1,01 [0,76; 1,37]	1,09 [0,87; 1,49]
	rs=0,058 (p=0,47)	rs=0,220 (p=0,010)	rs=-0,071 (p=0,39)	-
$E_{3вільний}$, нг⁄мл	2,09 [1,49; 2,82]	1,75 [1,0; 2,80]	2,10 [1,96; 3,68]	2,34 [1,50; 3,47]
	rs=-0,079 (p=0,33)	rs=-0,155 (p=0,072)	rs=-0,043 (p=0,61)	-
$E_{3вільний}$, МоМ	0,84* [0,69; 1,10]	0,75* [0,58; 0,89]	0,90* [0,71; 1,15]	1,05 [0,81; 1,43]
	rs=0,254 (p=0,002)	rs=-0,250 (p=0,003)	rs=-0,166 (p=0,046)	-

Примітка. rs – коефіцієнт кореляції Спірмена

Так, медіанні рівні показників ХГЛ та АФП були вищими у жінок із ранньою ПЕ - 1,49 [1,24; 1,93] МоМ проти 0,95 [0,70; 1,48] МоМ (p_U=0,004; rs=0,248) і 1,50 [1,24; 2,31] МоМ проти 1,09 [0,87; 1,49] МоМ (p_U=0,011; rs=0,220). Показники $E_{3вільного}$ навпаки були нижче у жінок із ПЕ, як при

ранніх, так й при пізніх ознаках ПЕ: 0,75 [0,58; 0,89] МоМ і 0,90 [0,71; 1,15] МоМ проти 1,05 [0,81; 1,43] МоМ у пацієнток без цього ускладнення (p_U=0,004; rs=-0,250 і p_U=0,046; rs=-0,166).

Враховуючи одне із завдань дослідження – виявити наявність залежності між поліморфізмом генів тромбофілії та ангіогенезу і розвитком ПЕ у жінок із РХГ з метою оцінки їх впливу на процеси виникнення плацентарної дисфункції, як причини несприятливих перинатальних наслідків, був проведений порівняльний аналіз виявлених поліморфізмів у жінок із ПЕ та без цього ускладнення.

Значущі відмінності спостерігалися серед наявності поліморфізмів генів F_7: 10976 G>A, $F_{13}A_1$: 9 G>T, PAI: -675 5G>4G та ITGB3-β: 1565 T>C (табл. 5.5, рис. 5.1, 5.2)

Гетерозиготний поліморфізм гена тромбофілії F_7 (10976 G>A) прямо корелював з випадками раннього (до 12 тижнів) переривання вагітності в анамнезі (rv=0,272, p=0,001) та чинної вагітності (rv=0,169, p=0,048) (див. розділ 3). Водночас, отримані під час дослідження результати свідчили про те, що кількість гетерозиготного поліморфізму виявлена частіше у жінок із ПЕ (насамперед при пізній ПЕ) - 38,2% випадків (43,5% при пізній ПЕ) проти 21,6% у жінок без ПЕ (p=0,047; rv=0,157), що потребує подальшого дослідження та аналізу (рис. 5.1). Гомозиготного поліморфізму за диким типом не виявлено в жодному випадку у жінок обох груп.

Виявлені поліморфізми гену PAI: -675 5G>4G корелювали із втратами вагітності у ранні терміни (rv=0,181, p=0,034), підвищеним рівнем $E_{3вільного}$ (нг⁄мл) у II триместрі (rs=0,208, p=0,017) (розділ 3), що свідчило на користь залежності виникнення саме втрат вагітності в I триместрі та на етапі передімплантаційних втрат.

Таблиця 5.5

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у жінок з ПЕ і без неї, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	Наявність ПЕ (n=34)	Без ПЕ (n=125)	Відмінності між групами
F_2-протромбін (фактор II згортання)	F_2: 20210 G>A	0	32 (94,1%)	120 (96,0%)	$p_{\chi 2}$=0,67; rv=0,071
		1	2 (5,9%)	4 (3,2%)	
		2	-	1 (0,8%)	
F_5-Лейден (фактор V згортання)	F_5: 1691 G>A	0	33 (97,0%)	119 (95,2%)	$p_{\chi 2}$=0,83; rv=0,048
		1	1 (3,0%)	5 (4,0%)	
		2	-	1 (0,8%)	
F_7 (фактор VII згортання)	F_7: 10976 G>A	0	21 (61,8%)*	98 (78,4%)*	$p_{\chi 2}$=**0,047**; rv=0,157
		1	13 (38,2%)*	27 (21,6%)*	
		2	-	-	
$F_{13}A_1$ (фактор XIII згортання)	$F_{13}A_1$: 9 G>T	0	18 (52,9%)	79 (63,2%)	$p_{\chi 2}$=0,54; rv=0,088
		1	14 (41,2%)	41 (32,8%)	
		2	2 (5,9%)	5 (4,0%)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	14 (41,2%)	62 (49,6%)	$p_{\chi 2}$=0,53; rv=0,089
		1	17 (50,0%)	57 (45,6%)	
		2	3 (8,8%)	6 (4,8%)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	8 (23,5%)	26 (20,8%)	$p_{\chi 2}$=**0,044**; rv=0,198
		1	20 (58,8%)*	49 (39,2%)*	
		2	6 (17,6%)*	50 (40,0%)*	
ITGA2-α_2 інтегрін (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2-α2: 807 C>T	0	25 (73,5%)	94 (75,2%)	$p_{\chi 2}$=0,71; rv=0,065
		1	9 (26,5%)	29 (23,2%)	
		2	-	2 (1,6%)	
ITGB3-β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3-β: 1565 T>C	0	13 (38,2%)*	81 (64,8%)*	$p_{\chi 2}$=**0,016**; rv=0,228
		1	20 (58,8%)*	40 (32,0%)*	
		2	1 (3,0%)	4 (3,2%)	
Поліморфізм	по 1 маркеру		3 (8,8%)	25 (20,0%)	$p_{\chi 2}$=**0,003**; rv=0,268
	по 2-3 маркерах		14 (41,2%)*	75 (60,0%)*	
	по 4-6 маркерах		16 (47,0%)*	25 (20,0%)*	

Примітки: $p_{\chi 2}$ – рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2; rv – коефіцієнт кореляції Крамера; * – $p<0,05$ між показниками за критерієм χ^2

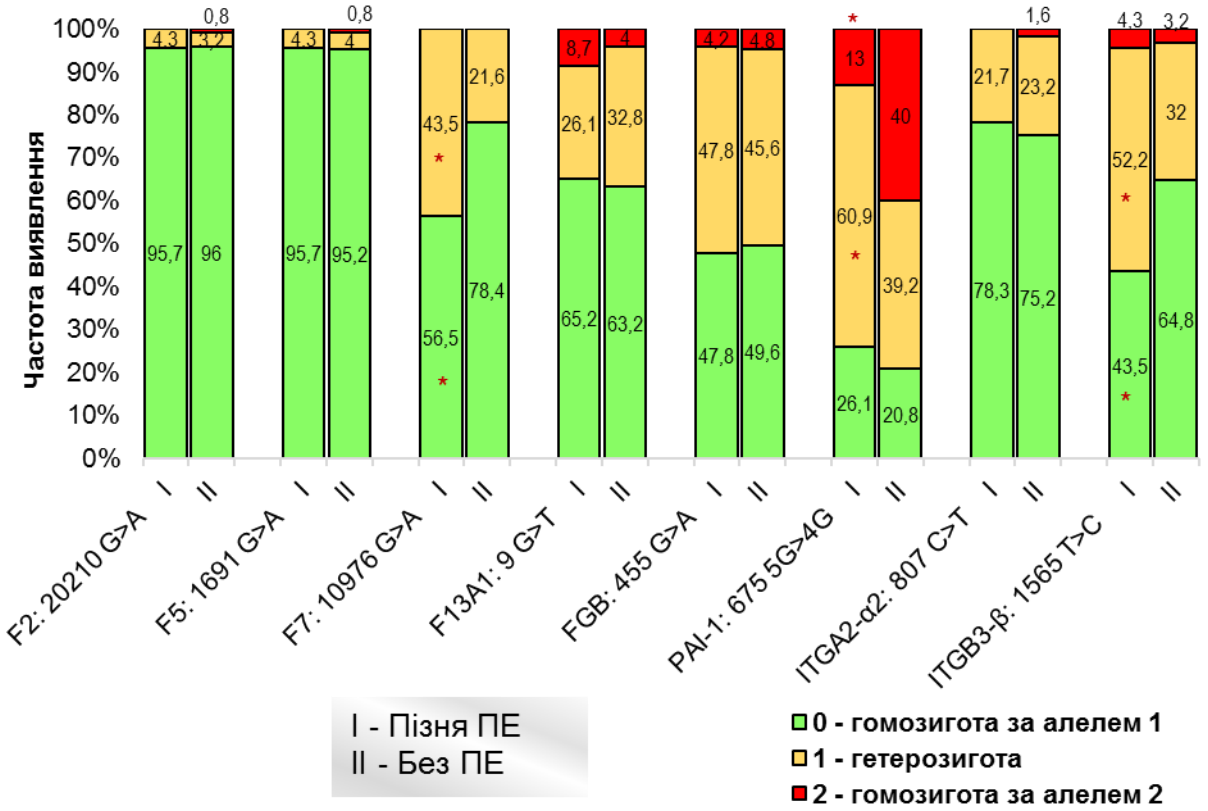


Рис. 5.1. Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у жінок з пізньою ПЕ і без неї

Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з групою без ПЕ

Аналіз поліморфізмів гену PAI: -675 5G>4G у жінок вищезазначених груп виявів переважання гетерозиготного поліморфізму у жінок із ПЕ, особливо при ранньому розвитку ускладнення – 58,8% випадків при ПЕ в цілому і 72,7% при ранній ПЕ проти 39,2% випадків у жінок без цього ускладнення ($p<0,05$) (рис. 5.2).

Наявність поліморфізму гену ITGB3-β: 1565 T>C пов’язана зі зміною властивостей рецептора фібриногену і зміною агрегації тромбоцитів. Оцінка наявності цього поліморфізму має значення під час оцінки ефективності терапії АСК (його антиагрегантної властивості).

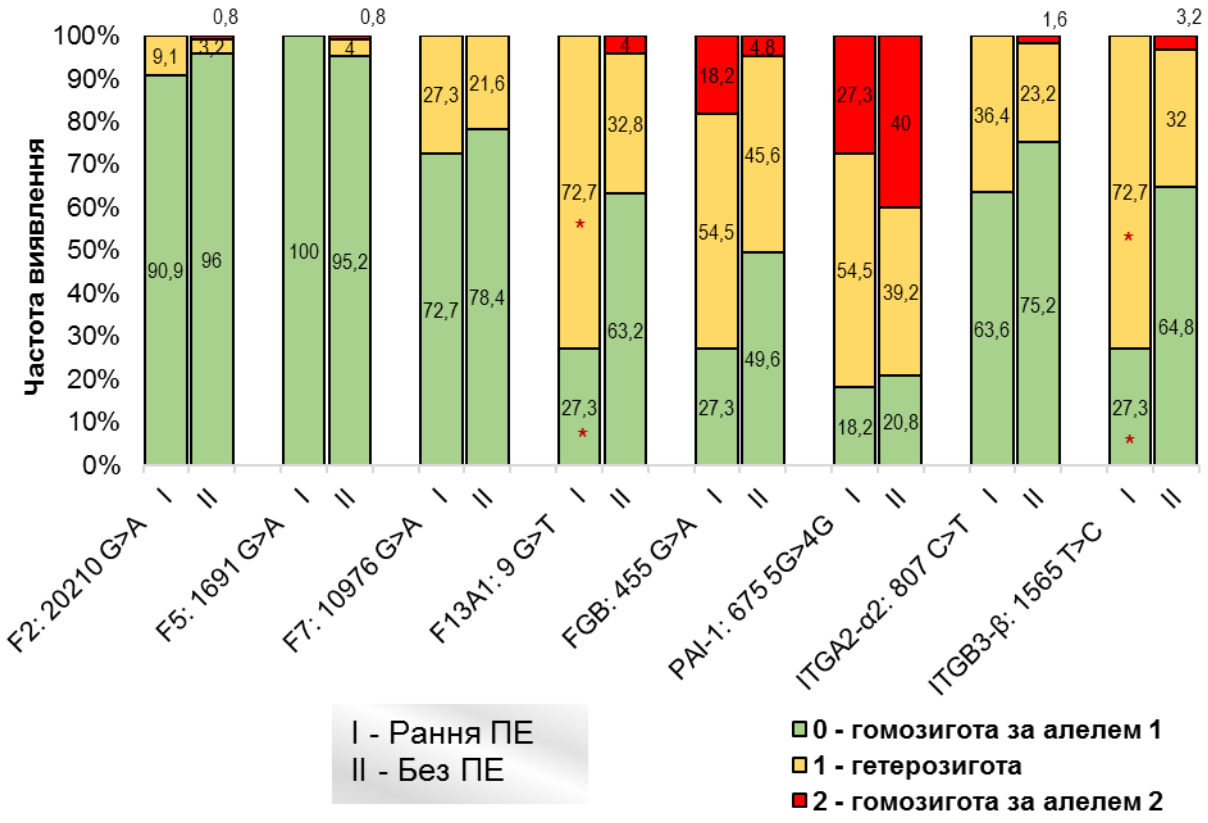


Рис. 5.2. Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії у жінок з ранньою ПЕ і без неї

Примітка. * – p<0,05 порівняно з групою без ПЕ

У жінок із розвитком ПЕ частота визначення поліморфізмів (1+2) у гені ITGB3-β була майже вдвічі вище ніж в групі жінок без ПЕ: 61,8% випадків проти 35,2% (p=0,016; rv=0,228). Причому такі результати були характерні як для ранньої (72,7%, p=0,014; rv=0,211), так й для пізньої ПЕ (56,5%, p=0,05; rv=0,159).

Говорячи про роль тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень, найбільш важливим є багатофакторний генез і поліморфізм генетичних форм тромбофілії, що довів наш аналіз. Тромбофілія як кінцевий результат може бути наслідком таких причин, як: дефектів різних компонентів системи гемостазу; різних дефектів (різних точкових мутацій) одного і того ж компонента; варіювати за ступенем виразності залежно від гетеро- або гомозиготної форми мутації та поєднуватися з іншими генетичними або набутими дефектами і/або чинниками ризику.

Під час аналізу залежності виникнення ПЕ від кількості виявлених поліморфізмів встановлено, що при наявності комбінації 4-6 поліморфізмів генів різних компонентів системи гемостазу розвиток ПЕ відбувався в 2,4 рази частіше (p=0,003; rv=0,268).

Але, якими б не були ініціальні причини тромбофілії, результати багато в чому залежать від синергізму ефектів на систему гемостазу.

Для вирішення поставленого завдання оцінювалися виявлені поліморфізми генів ангіогенезу (табл. 5.6). Встановлена підвищена схильність жінок до розвитку ПЕ за наявності генетичних мутацій 1 синтази окису азоту 3 (-786 C>T) – у жінок із ПЕ частота визначення поліморфізмів (1+2) у гені NOS3 була в 1,4 рази вище, ніж в групі жінок без ПЕ: 80,8% випадків проти 59,3% (p=0,057; rv=0,213). Причому такі тенденції здебільшого відзначалися при пізніх ПЕ – 82,4% випадків проти 59,3% (p=0,082).

Таблиця 5.6

Характеристика виявлених поліморфізмів генів ангіогенезу у жінок з ПЕ і без неї, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	Наявність ПЕ (n=26)	Без ПЕ (n=54)	Відмінності між групами
Ген фактору росту ендотелію судин А	VEGF-A (-634 C>G)	0	2 (7,7%)	3 (5,5%)	$p_{\chi 2}$=0,73; rv=0,089
		1	11 (42,3%)	19 (35,2%)	
		2	13 (50,0%)	32 (59,3%)	
Мутація 1 синтази окису азоту 3	NOS3 (-786 C>T)	0	5 (19,2%)*	22 (40,7%)*	$p_{\chi 2}$=0,16; rv=0,213
		1	17 (65,4%)	26 (48,2%)	
		2	4 (15,4%)	6 (11,1%)	
Поліморфізм	по 1 маркеру		7 (26,9%)	23 (42,6%)	$p_{\chi 2}$=0,29; rv=0,177
	по 2 маркерах		19 (73,1%)	30 (55,6%)	

Примітки: $p_{\chi 2}$ – рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2; rv – коефіцієнт кореляції Крамера; * – p=0,057 між показниками за критерієм χ^2

Враховуючи обсяг обстежень, які були проведені у жінок проспективних груп, ми вважали за доцільне більш ретельно порівняти

клініко-біохімічні та інструментальні показники саме у цих жінок. Вибірку пацієнток із ПЕ склали 7 жінок (з них 4 випадки ранньої і 3 випадки пізньої ПЕ), групу порівняння – 125 пацієнток без ПЕ.

Згідно із дизайном дослідження, жінкам із загрозою переривання вагітності в І триместрі, крім показників ХГЛ і PAPP-A, обов'язково проводили дослідження рівнів PlGF у сироватці крові, пульсаційного індексу в маткових артеріях з розрахунком ризиків розвитку ПЕ за допомогою калькулятора FMF «Preeclampsia risk assessment». Аналіз показників біохімічного скринінгу в І триместрі виявив достовірні залежності між розвитком ПЕ та зниженим значенням показника PlGF – 22,6 [12,2; 27,5] пг/мл проти 30,8 [24,6; 41,2] пг/мл у жінок без ПЕ (p_U=0,024; rs=-0,197).

Середній рівень ПІ в МА становив 1,74±0,14 (95% ДІ: 1,43 – 2,05) ум. од. у пацієнток із ПЕ та 1,66±0,05 (95% ДІ: 1,56 - 1,77) ум. од. в групі порівняння (p_t =0,68). При цьому не виявлено достовірних відмінностей між виділеними групами за частотою високих значеній ПІ в МА: показники ПІ вище 95 перцентиля відзначалися у 2 пацієнток з ПЕ (28,6%) проти 24 (19,2%) випадків в групі порівняння ($p_{\chi 2}$=0,54).

Розрахунок ризику ПЕ за калькулятором FMF у І триместрі показав низький ризик у 2 (28,6%) жінок при ПЕ проти 85 (68,0%) без ПЕ; високий – 5 (71,4%) проти 40 (32,0%) випадків відповідно ($p_{\chi 2}$=0,032; rv=0,186). При цьому високий ризик встановлено в 3 із 4 випадків (75%) ранньої ПЕ ($p_{\chi 2}$=0,073) і в 2 із 3 випадків (67%) пізнього розвитку ПЕ ($p_{\chi 2}$=0,21).

Згідно із завданням дослідження щодо оцінки прогностичної цінності комплексного вивчення впливу показників ангіогенного / антиангіогенного профілю у жінок із РХГ І триместру та даних допплерометрії маткових артерій в стратифікації ризиків розвитку плацентарної дисфункції особливо важливим етапом обстеження жінок проспективних груп був аналіз показників співвідношення sFlt-1 / PlGF за триместрами (табл. 5.7 та 5.8), які є досить інформативними для прогнозування ризику розвитку як ранньої, так і пізньої ПЕ.

Таблиця 5.7

Середні рівні показників співвідношення sFlt-1 / PlGF у жінок з ПЕ і без неї в 19-23^{+6} тижнів гестації, Me [25%; 75%]

Показник	Наявність ПЕ (n=7)	Без ПЕ (n=116)	Відмінності між групами
sFlt-1, пг⁄мл	1435,5 [1006; 5651]	1333,5 [905; 2013]	p_U=0,53; rs=0,057
sFlt-1, MoM	1,83 [1,14; 2,55]	0,80 [0,52; 1,20]	p_U=**0,022**; rs=0,208
PlGF, пг/мл	66,2 [14,3; 169,6]	306,8 [198; 433]	p_U=**0,009**; rs=-0,239
PlGF, MoM	0,14 [0,04; 0,75]	0,79 [0,51; 1,13]	p_U=**0,020**; rs=-0,212
sFlt-1 / PlGF	94,3 [7,1; 341,1]	4,4 [2,7; 7,2]	p_U=**0,012**; rs=0,227

Примітки: p_U – рівень значимості відмінностей показників між групами за U-критерієм; rs – коефіцієнт кореляції Спірмена

Медіанний рівень sFlt-1 у жінок із ПЕ в 19-23^{+6} тижнів був вищім в 2,3 рази проти жінок без ПЕ: 1,83 [1,14; 2,55] MoM та 0,80 [0,52; 1,20] MoM відповідно (p_U=0,022; rs=0,208). Зворотня тенденція спостерігалася з боку значень PlGF: 0,14 [0,04; 0,75] MoM проти 0,79 [0,51; 1,13] MoM (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). У жінок із ранньою ПЕ (4 випадки) ми мали високе та вкрай високе значення показника цього співвідношення в зазначеному терміні вагітності.

Показник sFlt-1 в 32-33^{+6} тижнів у жінок із ПЕ був майже в 7 разів вищим, ніж у жінок без ПЕ: 3,49 [1,77; 5,71] MoM проти 0,50 [0,37; 0,72] MoM відповідно (p_U=0,005; rs=0,367). Протилежна закономірність спостерігалася з боку показників PlGF. Рівень PlGF був в 14 разів нижчим саме у жінок із ПЕ: 0,07 [0,065; 0,46] MoM проти 0,99 [0,42; 1,75] MoM у пацієнток без ПЕ (p_U=0,007; rs=-0,352).

Таблиця 5.8

Середні рівні показників співвідношення sFlt-1 / PlGF у жінок з ПЕ і без неї у 32-33^{+6} тижнів гестації, Me [25%; 75%]

Показник	Наявність ПЕ (n=7)	Без ПЕ (n=58)	Відмінності між групами
sFlt-1, пг⁄мл	14310 [5576; 23440]	1628,5 [1161,5; 2592]	p_U=**0,006**; rs=0,362
sFlt-1, МоМ	3,49 [1,77; 5,71]	0,50 [0,37; 0,72]	p_U=**0,005**; rs=0,367
PlGF, пг/мл	35,9 [11,2; 78,3]	500,4 [212,9; 827,7]	p_U=**0,007**; rs=-0,353
PlGF, МоМ	0,07 [0,065; 0,46]	0,99 [0,42; 1,75]	p_U=**0,007**; rs=-0,352
sFlt-1 / PlGF	182,8 [155,4; 2101,0]	4,2 [1,6; 8,5]	p_U=**0,006**; rs=0,357

Примітки: p_U – рівень значимості відмінностей показників між групами за U-критерієм; rs – коефіцієнт кореляції Спірмена

Співвідношення sFlt-1 / PlGF мало високе предикторне значення по розвитку ПЕ. Медіанний рівень sFlt-1 / PlGF у жінок із ПЕ більше ніж в 40 разів перевищував цей показник в групі без ПЕ – 182,8 [155,4; 2101,0] проти 4,2 [1,6; 8,5] (p_U=0,006; rs=0,357).

Таким чином, проведене дослідження довело, що показники рівнів β-ХГЛ, PAPP-A сумісно із визначенням PlGF, ПІ в МА з наступним розрахунком ризику розвитку ПЕ у І триместрі за калькулятором FMF слід використовувати з метою формування групи ризику розвитку ПЕ.

Визначення підвищеного та критичного рівня sFlt-1 / PLGF вказує на необхідність ретельного спостереження за цією вагітною з обов'язковою оцінкою не тільки клінічних даних, але й показників sFlt-1 / PLGF в динаміці для своєчасного прийняття рішення про можливе дострокове розродження пацієнтки.

Загалом, отримані результати порівняльного аналізу клініко-лабораторних характеристик та показників генетичної детермінованості у жінок з ПЕ та без неї стали підставою для розробки методу прогнозування розвитку ПЕ у жінок із РХГ у І триместрі.

5.2. Прогностичні критерії розвитку прееклампсії у жінок з ретрохоріальними гематомами

За результатами порівняльного і кореляційного аналізу, описаних вище, було відібрано фактори (предиктори), які підвищували ризик розвитку ПЕ як в цілому, так й окремо для ранньої та пізньої її маніфестацій. Далі за допомогою ROC-аналізу було оцінено їх прогностичну цінність (за величиною площі під ROC-кривою – AUC), визначені оптимальні порогові точки розмежування, при яких досягаються максимальні показники якості прогнозу (чутливість – Se, специфічність – Sp), а з використанням простої логістичної регресії розраховано показники відношення шансів (OR) розвитку ПЕ. Крім того, було оцінено прогностичну цінність шкал APHP і оцінки ризику ПЕ за алгоритмом FMF у I триместрі.

Оцінка якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за шкалою APHP 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%) (рис. 5.3).

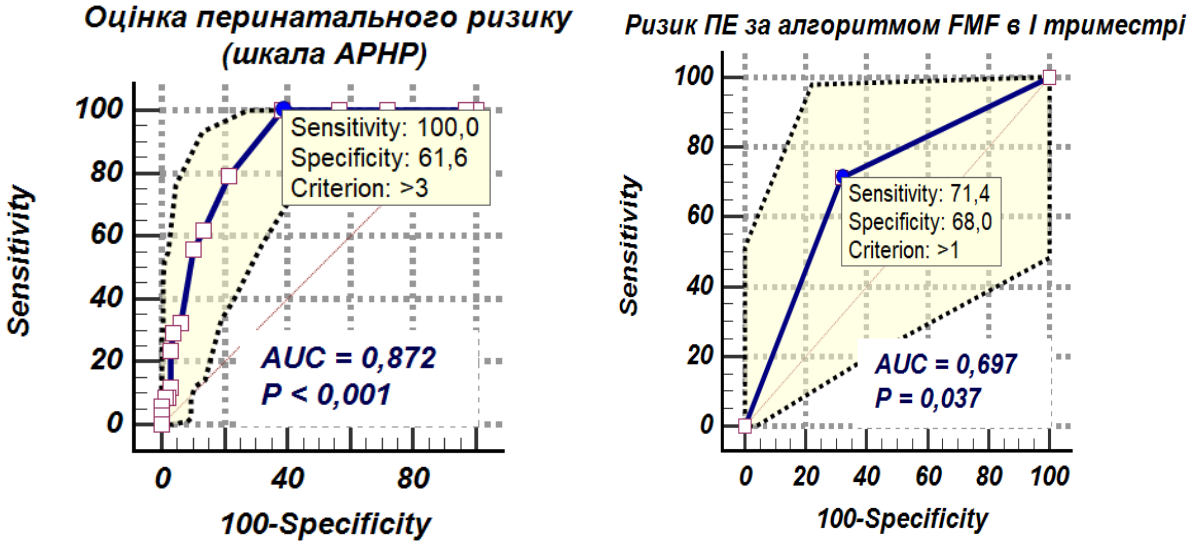


Рис. 5.3. ROC-криві оцінки ризику розвитку ПЕ за шкалою APHP і алгоритмом FMF

Прогнозування високого ризику ПЕ за оцінками FMF у I триместрі має середню прогностичну точність – AUC 0,697 (0,611-0,774); p=0,037, і

забезпечує чутливість тесту в 71,4% випадків, специфічність – в 68,0%. Результати ROC-аналізу для оцінки розвитку ПЕ за окремими предикторами представлені в таблиці 5.9.

Таблиця 5.9

Прогностичні характеристики предикторів розвитку прееклампсії

Предиктор	Площа під кривою ROC (AUC, 95% CI)	p_{AUC}	Точка розмежування	Se / Sp (%)	OR (95% CI)	p_{OR}
Клініко-анамнестичні показники						
Перша вагітність	0,67 (0,591-0,743)	<0,001	так	58,8/ 75,2	4,33 (1,96-9,59)	<0,001
Наявність ожиріння I-III ст.	0,567 (0,486-0,645)	0,071	так	20,6/ 92,8	3,34 (1,14-9,77)	0,028
Генетичні маркери						
Поліморфізм гена F_7	0,583 (0,502-0,661)	0,071	> 0	38,2/ 78,4	2,25 (1,0-5,06)	0,05
Поліморфізм гена Серпін 1 (PAI-1)	0,598 (0,518-0,675)	0,041	1 – гете-розигота	58,8/ 60,8	2,22 (1,02-4,79)	0,043
Поліморфізм гена ITGB3-β	0,633 (0,553-0,708)	0,005	> 0	61,8/ 64,8	2,97 (1,36-6,51)	0,006
Поліморфізм генів тромбофілії	0,639 (0,559-0,714)	0,013	> 3	47,1/ 80,0	3,56 (1,59-7,94)	0,002
Поліморфізм гена NOS3	0,608 (0,492-0,715)	0,038	> 0	80,8/ 40,7	2,89 (0,95-8,82)	0,063
Клініко-лабораторні показники						
$E_{3вільний}$, МоМ	0,684 (0,604-0,756)	<0,001	≤0,96	71,0/ 59,2	3,55 (1,51-8,33)	0,004
PlGF, пг/мл у I триместрі	0,757 (0,672-0,825)	0,002	≤ 27,5	85,7/ 61,6	9,63 (1,12-82,42)	0,039
PlGF, МоМ в 19-23^{+6} тижнів	0,782 (0,699-0,852)	0,029	≤0,20	66,7/ 96,6	56,0 (7,82-401,0)	<0,001
sFlt-1, МоМ в 19-23^{+6} тижнів	0,777 (0,693-0,848)	0,008	> 1,112	83,3/ 71,6	12,58 (1,42-111,8)	0,023
sFlt-1 / PlGF в 19-23^{+6} тижнів	0,803 (0,721-0,870)	0,021	> 54,8	66,7/ 95,7	44,4 (6,51-302,7)	<0,001

Як видно з табл. 5.9, 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 F_7, PAI-1,

ITGB3-β, NOS3 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.

Для побудови мультифакторної моделі прогнозування розвитку ПЕ кожний значущий предиктор був оцінений у балах (за методикою Вальда), обчислена загальна сума балів предикторів, яка надалі використовувалася як аргумент (x) у рівнянні логістичної регресії.

$$y=\exp(z)/(1+\exp(z)),\ z=B0+B1\times x, \qquad (5.1)$$

де y – теоретична імовірність розвитку ПЕ (приймає значення від 0 до 1),

x – сума балів предикторів моделі в окремої пацієнтки,

B0, B1 – регресійні коефіцієнти.

Шкала бальної оцінки ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії та ангіогенезу представлена у таблиці 5.10.

Модель логістичної регресії оцінки ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами та її прогностичні характеристики за ROC-аналізом представлено на рис. 5.4.

Таблиця 5.10

Шкала бальної оцінки ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії та ангіогенезу

Предиктор	Критерій	Бал	Міра інформативності Кульбака (I)
Клініко-анамнестичні показники			
Перша вагітність	так	4	0,64
Наявність ожиріння I-III ст.	так	5	0,31
Генетичні маркери			
Поліморфізм гена F_7	> 0	2	0,21
Поліморфізм гена Серпін 1 (PAI-1)	1 – гетерозигота	2	0,17
Поліморфізм гена ITGB3-β	> 0	2	0,32
Поліморфізм генів тромбофілії	> 3	4	0,50
Поліморфізм гена NOS3	> 0	1	0,14
Сума балів: мінімальна - 0, максимальна – 20			

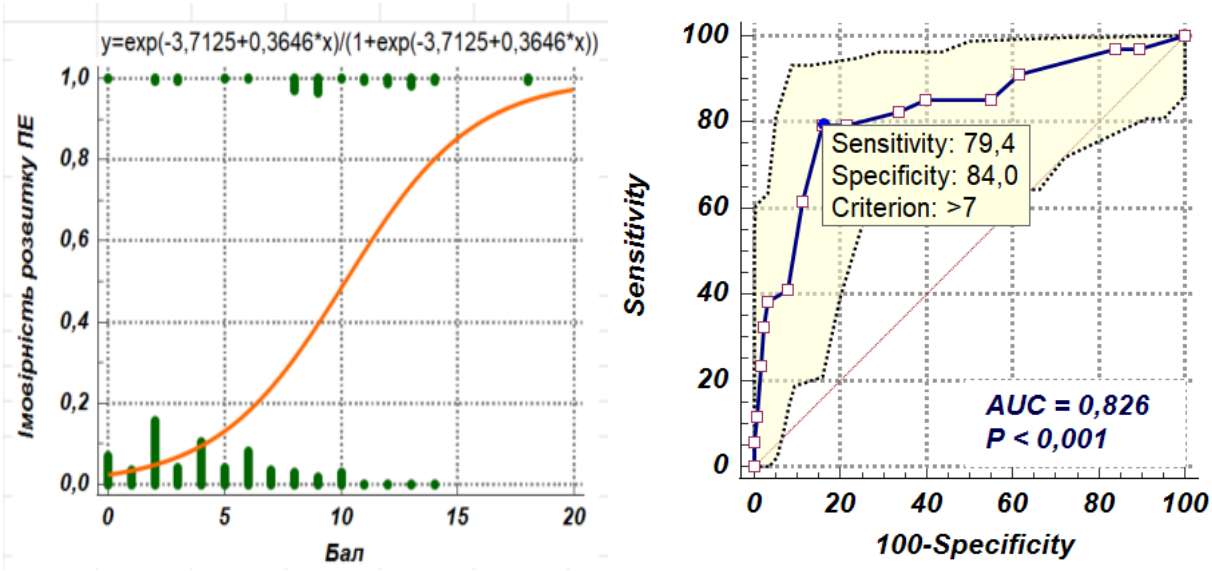


Рис. 5.4. Модель логістичної регресії та ROC-кривої оцінки ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії та ангіогенезу

Отже, побудована модель логістичної регресії оцінки ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами має дуже добрі прогностичні характеристики – площа під ROC-кривою AUC 0,826 (95% CI 0,757-0,881), p<0,001; її адекватність за критерієм χ^2 Пірсона (χ^2=43,46, p<0,001), добру узгодженість між фактичними і розрахованими за моделлю результатами за критерієм Хосмера-Лемешова (p=0,402). Рівень конкордації становив 83,0%.

За даними логіт-регресійного і ROC-аналізу були визначено, що високий ризик розвитку ПЕ прогнозується, якщо сумарний бал за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії перевищує 7 балів. За умов відсутності факторів ризику (сумарний бал =0) імовірність дуже низька (P=0,024), при максимальній сумі балів – дуже висока (P=0,973). При цьому показники чутливості і специфічності прогнозування зросли порівняно з урахуванням окремих предикторів до 79,4% і 84,0%, відповідно (p<0,001).
Слід зауважити, що оцінка якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за величиною співвідношення sFlt-1 / PlGF в 19-23^{+6} тижнів також 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 (чутливість – 66,7%, специфічність – 95,7%).

Таким чином, у нашому дослідженні розглянуто кілька тестів, які мають високі прогностичні характеристики для оцінки ризику розвитку ПЕ у жінок з РХГ в ранні терміни вагітності: адаптована шкала перинатального ризику APHP, запропонована нами шкала бальної оцінки ризику за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії та ангіогенезу, розрахунок ризику за алгоритмом FMF у I триместрі, показник співвідношення sFlt-1 / PlGF в 19-23^{+6} тижнів. Співставлення запропонованої нами шкали бальної оцінки ризику за клініко-анамнестичними даними і генетичними маркерами та адаптованої шкали перинатального ризику APHP за допомогою ROC-аналізу показало їх статистичну порівняність (p=0,357) (рис. 5.5), а отже можливість застосування на практиці.

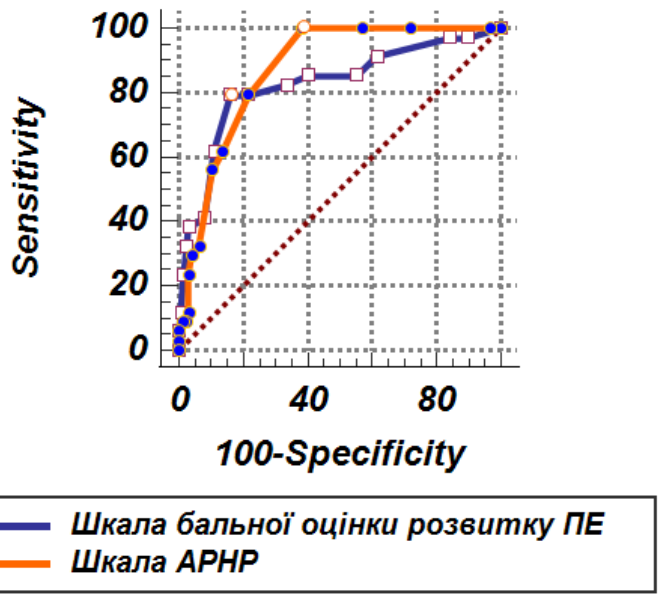


Рис. 5.5. Порівняння ROC- кривих оцінки розвитку ПЕ за шкалою APHP і шкалою бальної оцінки ризику за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами

Враховуючи важливість раннього початку проведення профілактичних заходів щодо попередження розвитку ПЕ у жінок із РХГ в першому триместрі, нами проаналізовано фактори (предиктори), які підвищували ризик розвитку ранньої ПЕ, а також прогностичний потенціал оціночних шкал APHP і FMF у I триместрі.

Оцінка якості прогнозування ризику розвитку ранньої ПЕ за шкалою APHP показала відмінні характеристики тесту – AUC 0,954 (0,904-0,982); $p<0,001$, за яким високий ризик раннього початку ПЕ прогнозується при сумі балів >5 (чутливість – 100%, специфічність – 86,4%).

Через невелику кількість спостережень у нашому дослідженні при використанні алгоритму FMF у I триместрі прогнозування високого ризику ранньої ПЕ (n=4) має недостатню прогностичну цінність (p=0,090): AUC 0,715 (0,629-0,791) з показниками чутливості тесту 75,0%, специфічності – 68,0%.

Результати ROC-аналізу для оцінки розвитку ранньої ПЕ за окремими предикторами представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Прогностичні характеристики предикторів розвитку ранньої прееклампсії

Предиктор	Площа під кривою ROC (AUC, 95% CI)	p_{AUC}	Точка розмежування	Se / Sp (%)	OR (95% CI)	p_{OR}
Генетичні маркери						
Поліморфізм гена $F_{13}A_1$	0,665 (0,579-0,744)	0,021	> 0	72,7/ 63,2	4,58 (1,16-18,13)	0,030
Поліморфізм гена ITGB3-β	0,688 (0,603-0,764)	0,011	> 0	72,7/ 64,8	4,91 (1,24-19,45)	0,024
Поліморфізм генів тромбофілії	0,732 (0,649-0,804)	0,014	> 3	72,7/ 80,0	10,67 (2,64-43,14)	<0,001
Клініко-лабораторні показники						
PAPP-A, MoM у I триместрі	0,692 (0,607-0,768)	0,011	≤ 0,88	81,8/ 57,6	6,11 (1,27-29,46)	0,024
PlGF, MoM у I триместрі	0,684 (0,596-0,763)	0,107	≤0,8	100/ 42,4	6,64 (0,35-126,0)	0,207
АФП, MoM у II триместрі	0,733 (0,65-0,805)	0,005	> 1,23	81,8/ 64,8	8,28 (1,71-40,0)	0,009
$E_{3вільний}$, MoM	0,764 (0,684-0,833)	<0,001	≤0,89	81,8/ 67,2	9,22 (1,90-44,63)	0,006

Як видно з табл. 5.11, статистично значущу прогностичну цінність для передбачення розвитку ПЕ у жінок із РХГ у I триместрі мають мутації генів тромбофілії $F_{13}A_1$, ITGB3-β та наявність 4-6 поліморфізмів генів різних компонентів системи гемостазу, при яких шанси ранньої маніфестації ПЕ зростають в 4,58, 4,91 і в 10,67 разів відповідно ($p<0,05$).

За допомогою ROC-аналізу визначено важливі лабораторні предиктори розвитку ранньої ПЕ у жінок із загрозою НВ, ускладненій утворенням РХГ: рівень PAPP-A ≤0,88 MoM (p=0,011) і рівень PlGF ≤0,8 MoM (p=0,107) у першому триместрі, підвищення рівня АФП > 1,23 MoM (p=0,005) та зниження $E_{3вільний}$ ≤0,89 MoM ($p<0,001$) (рис. 5.6), які забезпечували високі показники чутливості тесту (понад 80%), але мали невисокі показники специфічності (42,4-64,8%).

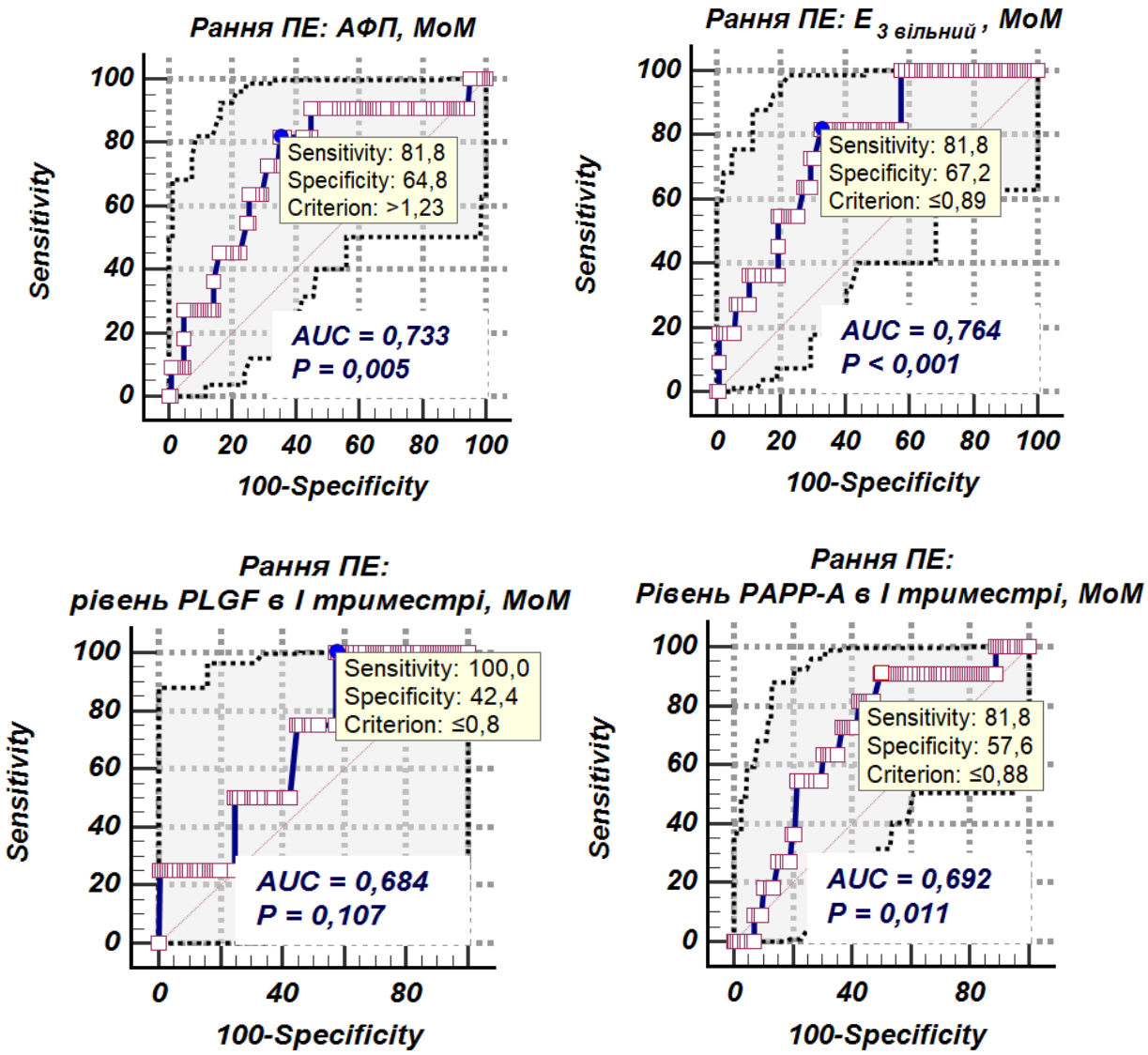


Рис. 5.6. ROC- криві та їх характеристики оцінки ризику розвитку ранньої ПЕ за лабораторними показниками.

За вищеописаним алгоритмом було побудовано логістичну регресію, засновану на сумі бальних оцінок генетичних і лабораторних маркерів (табл. 5.12) за формулою 5.1.

Таблиця 5.12

Шкала бальної оцінки ризику розвитку ранньої ПЕ за генетичними маркерами тромбофілії та лабораторними показниками I-II триместру

Предиктор	Критерій	Бал	Міра інформативності Кульбака (I)
Генетичні маркери			
Поліморфізм гена $F_{13}A_1$	> 0	3	0,53
Поліморфізм гена ITGB3-β	> 0	3	0,59
Поліморфізм генів тромбофілії	> 3	6	1,48
Лабораторні маркери			
PAPP-A, MoM у I триместрі	≤ 0,88	3	0,56
PlGF, MoM у I триместрі	≤0,8	2	0,26
АФП, MoM у II триместрі	> 1,23	4	0,85
$E_{3вільний}$, MoM	≤0,89	4	0,97
Сума балів: мінімальна - 0, максимальна – 25			

Отже, побудована модель логістичної регресії оцінки ризику розвитку ранньої ПЕ за генетичними маркерами тромбофілії та лабораторними показниками I-II триместру має відмінні прогностичні характеристики – площа під ROC-кривою AUC 0,915 (95% CI 0,855-0,956), p<0,001 (рис. 5.7); її адекватність за критерієм χ^2 Пірсона (χ^2=24,46, p<0,001), добру узгодженість між фактичними і розрахованими за моделлю результатами за критерієм Хосмера-Лемешова (p=0,750). Рівень конкордації становив 87,5%.

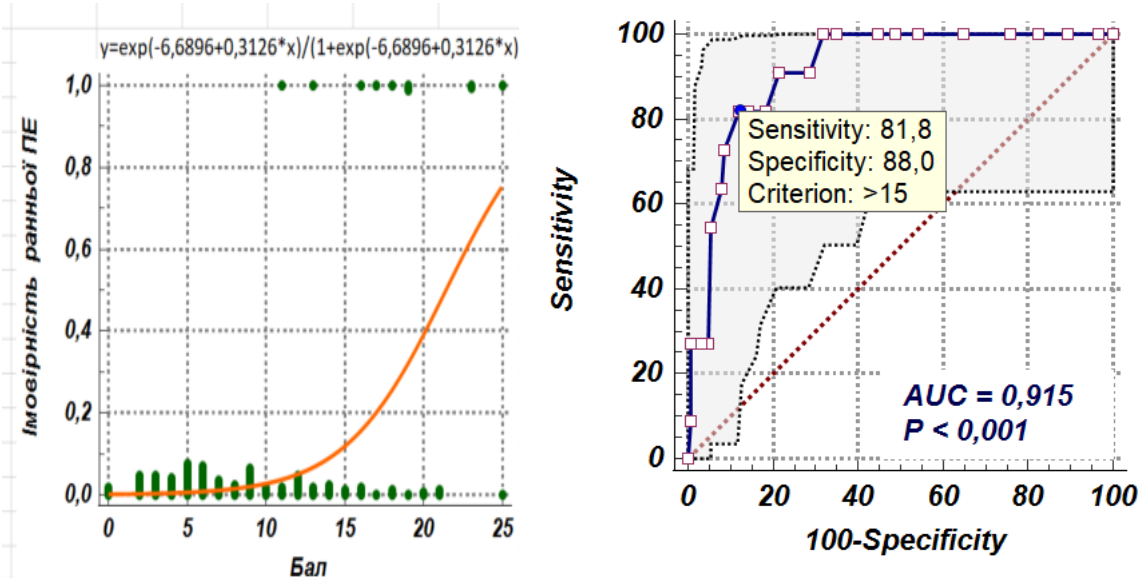


Рис. 5.7. Модель логістичної регресії та ROC-кривої оцінки ризику розвитку ранньої ПЕ за генетичними маркерами тромбофілії та лабораторними показниками I-II триместру

За даними логіт-регресійного і ROC-аналізу були визначено, що високий ризик розвитку ранньої ПЕ прогнозується, якщо сумарний бал за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії перевищує 15 балів. За умов відсутності факторів ризику (сумарний бал =0) імовірність дуже низька (P=0,001), при максимальній сумі балів – висока (P=0,755). При цьому показники чутливості і специфічності прогнозування зросли порівняно з урахуванням окремих предикторів до 81,8% і 88,0%, відповідно (p<0,001).

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

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 РХГ. Частота втрати вагітності у жінок із РХГ сягає 40% та її утворення асоціюється зі звичним НВ, вкороченням шийки матки та передчасними пологами, спадковими тромбофіліями, виникненням ПЕ та ЗРП [12, 22, 28, 108]. Формування груп високого ризику за ускладненим перебігом вагітності оптимально проводити на передгравідарному етапі та ранніх термінах вагітності, що дає можливість проведення ранньої персоніфікованої терапії [24, 29, 106, 150, 151, 152].

У зв'язку з цим робота мала на меті покращення перинатальних наслідків у жінок із РХГ в першому триместрі вагітності шляхом розробки діагностично-лікувального алгоритму на основі клінічних, біохімічних та сонографічних змін та прогнозування розвитку прееклампсії.

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 ретрохоріальною гематомою) становили 60 жінок, II групу (загроза невиношування без РХГ – група порівняння) – 77 пацієнток [105].

Середній вік жінок проспективної групи спостереження коливався від 20 до 47 років та в середньому складав 31,8±0,4 (95% ДІ: 30,9 - 32,6) років, в той час як вік пацієнток ретроспективної групи коливався від 20 до 45 років та в середньому складав 32,3±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±0,55 (95% ДІ: 5,0-7,2) тижнів і 7,2±0,61 (95% ДІ: 6,0-8,4) тижнів у I і II проспективних групах та 7,4±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).

Оцінюючи фактори ризику настання ПЕ з різних джерел та настанов, ми виявили відсутність оцінки впливу подій, які ускладнюють вагітність в першому триместрі [2, 38, 41, 42, 154, 155]. Фактори ризику розвитку ПЕ, які використовуються в клінічній практиці згідно із діючим уніфікованим клінічним протоколом [112], 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/м^2, сімейний анамнез ПЕ (який, нажаль 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, 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.

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.

Адаптована шкала APHP 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 [156].

В нашому дослідженні оцінка якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за шкалою APHP 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%)

Нами було виявлений зв’язок між формуванням РХГ в першому 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 ПІ в маткових артеріях більше 95 перцентиля (rv=0,19, p=0,025), РХГ і вищий рівень 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 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 перцентиля (rs=-0,229, p=0,008), а також зі зниженим рівнем $E_{3вільного}$ (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).

Ці дані частково співпадають із результатами дослідження Sumaira Naz та співавторів [157] у якому 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 СХГ на розвиток ПЕ, а не РХГ.

За результатами проведеного наукового дослідженні, рівень АФП у досліджених пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА (rs=0,173, p=0,047) та ХГЛ (rs=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.

Дослідження Rebecca Allen і співавторів [158] встановило, що вагітні жінки з 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.

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 ≤0,88 MoM (p=0,011) і рівень PlGF ≤0,8 MoM (p=0,107) у першому триместрі, підвищення рівня АФП > 1,23 MoM (p=0,005) та зниження $E_{3вільний}$ ≤0,89 MoM (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.

У терміні $19\text{-}23^{+6}$ підвищений показник співвідношення sFlt-1 / PlGF виявили у 6 (10,9%) жінок в I групі і 1 (1,3%) пацієнтки в II групі ($p_{I\text{-}II}$=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 $19\text{-}23^{+6}$ 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. ($p_{I\text{-}II}$ =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.

S. Verlohren та співавтори [159] підтвердили високу діагностичну цінність співвідношення sFlt-1 / PIGF 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 / PIGF для високого ризику розвитку ПЕ – більше 85 на терміні $20\text{-}33^{+6}$ 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. За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні зв'язки у парах за участю підвищеного рівню співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні $19\text{-}23^{+6}$ з: наявністю РХГ (rv=0,207,

p=0,017), високий ризик розвитку ПЕ за алгоритмом FMF (rs=0,353, p<0,001), підвищений рівень ПІ в маткових артеріях (rs=0,29, p=0,001), в тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентиля (rs=0,33, p<0,001), зниженими рівнями PlGF (rs=-0,314, p<0,001) і PAPP-A (rs=-0,267, p=0,003). Серед показників II триместру, з якими достовірно асоціювався підвищений рівень співвідношення sFlt-1 / PlGF, визначено: підвищені рівні ХГЛ (rs=0,263, p=0,003) та АФП (rs=0,258, p=0,004), а також знижений рівень $E_{3вільного}$ (rs=-0,247, p=0,006).

Досить переконливі данні щодо використання визначення співвідношення концентрацій sFlt-1 / PlGF, як специфічного біомаркеру 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%) [118].

Також в дослідженні В. І. Ошовського особлива увага була приділена саме показнику співвідношення 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 [147]. 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. Але хотілося б зазначити, що критичні рівні співвідношення в його дослідженні 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 [117].

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 [117].

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 [117].

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

Багатоцентрове ретроспективне когортне дослідження проведене Cecilia Villalaín [124] 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.

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 $19\text{-}23^{+6}$ тижнів був вищім в 2,3 рази проти жінок без ПЕ: 1,83 [1,14; 2,55] MoM та 0,80 [0,52; 1,20] MoM відповідно ($p_U=0,022$; rs=0,208). Зворотня тенденція спостерігалася з боку значень PlGF: 0,14 [0,04; 0,75] MoM проти 0,79 [0,51; 1,13] MoM ($p_U=0,020$; 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 [160] 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 наявність кореляційних залежностей між показниками АТ та рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF.

У роботі Суліменко О. М [161] 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.

У дослідженні О.В. Кравченко та співавторів [160] було оцінено вплив загрози переривання вагітності в першому триместрі на перинатальні наслідки. Було доведено, що вагітні із загрозою НВ в І триместрі гестації складають групу високого ризику щодо виникнення перинатальних ускладнень. Рівень ускладнень у ІІ та ІІІ 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 ІІ 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%).

В нашій роботі ми отримали схожі данні: 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 І клінічної групи та 1 (1,3%) – ІІ 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 І 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 [162] розробили прогностичну модель, яка показала, що предикторами ПЕ були сімейний анамнез гіпертензії, ІМТ до вагітності, АТ ≥ 130/80 мм рт.ст. на початку вагітності, вік, хронічна гіпертензія та тривалість артеріальної гіпертензії. AUC для моделей LR, CT 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 І триместрі зростають при першій вагітності в 4,33 рази, наявності ожиріння I-III ст. – в 3,34 рази, гетерозиготних або патологічних поліморфізмів генів F_7, 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.

У дослідженні Xi Wang [164] був виконан мета-аналіз до якого було включено 37 досліджень з 5048 пацієнтками з ПЕ та 6796 пацієнтки з контрольної групи. Встановлено, що поліморфізм F_2-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 F_5-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) [119].

В нашому дослідженні мутації в генах F_2-протромбіну (20210 G>A) і F_5-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 – rv=-0,212, p=0,014 і rv=-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 [152].

Цікавими в нашій роботі були зв'язки виявленого поліморфізму гена $F_{13}A_1$ (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 (rs=-0,296, p=0,023) з відповідним підвищенням значень співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміни гестації 32-33^{+6} тижнів (rs=0,248, p=0,050) [152].

Отримані данні щодо поліморфізмів гену PAI-1 – корелювали із втратами вагітності у ранні терміни (rv=0,181, p=0,034), підвищеним рівнем $E_{3вільного}$ у II триместрі (rs=0,208, p=0,017), але зі зниженим рівнем sFlt-1 (rs=-0,331, p=0,010) і співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 32-33^{+6} тижнів гестації (rs=-0,310, p=0,015) – були враховані нами при призначенні терапії жінкам із РХГ та НВ [152].

Додатково нами встановлено кореляцію між поліморфізмом гена ITGB3-β і наявністю у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії (rv=0,176, p=0,040) та тенденцію до зниження PlGF в 32-33^{+6} тижня вагітності (rs=-0,231, p=0,079) і відповідного збільшення співвідношення sFlt-1 / PlGF (rs=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 – (rv=0,305, p=0,018).

Дані щодо аналізу зв'язку поліморфізмів генів ангіогенезу VEGF-A (-634C>G) та eNOS3 (-786C>T) у пацієнток з РХГ, а також оцінка у них дисбалансу ангіогенних та антиангіогенних 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; rv=0,213). Причому такі тенденції здебільшого відзначалися при пізніх ПЕ – 82,4% випадків проти 59,3% (p=0,082) [152].

В роботі Roberta Fernanda da Silva та співавторів [165], 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 [166] 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.

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) [152].

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

В роботі С.Ю. Вдовіченко та співавторів [167] 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 [161]. Запропонований нами лікувальний алгоритм також побудований на гестагеновій та антифібріполітичній терапії, 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 вищезгаданого наукового дослідження 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 XX ст. [168]. 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 [169]. 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'язаних з ПД, частоту втрат плода у жінок зі спадковою тромбофілією [171]. 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 [171, 172]. 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, ПВНРП) [173, 174]. З них найбільшої уваги заслуговує дослідження B. 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 пацієнток з доведеною спадковою тромбофілією [175].

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 різнорідності 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 [176].

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 ($p_{I-II}<0,001$ 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 [177] 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 ($rv=0,305$, $p=0,018$) 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.

Крім того, якщо оцінювати методи профілактики розвитку ускладнень вагітності на тлі ВМГ слід згадати дослідження Zijie Fu та співавторів [178], в якому було показано, що у жінок зі звичним НВ, у яких були діагностовані ВМГ та які отримували низькі дози АСК не було різниці в тривалості лікування гематом у порівняні з вагітними, котрі на тлі діагностованих ВМГ відмінили низькі дози АСК. Також, на відміну від нашого дослідження, це виявило подібний рівень живонароджуваності між двома групами, що вказує на те, що відміна низьких доз АСК після виявлення ВМГ може не допомогти запобігти втраті вагітності при звичному НВ. І це доводить, що не до кінця вивчений вплив різних антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів на розвиток або взагалі погіршення стану вагітності на тлі гематом.

Великі когортні дослідження показують, що ПЕ вражає 7,3% вагітних жінок з клінічними факторами ризику і 2,7% жінок без клінічних факторів ризику. Низькі дози АСК, розпочаті на терміні від 12 до 20 тижнів вагітності, ефективно запобігають розвитку ПЕ у жінок з групи ризику, в тому числі з діабетом, гіпертензією або ожирінням. Однак, дослідження Joel G та

співавторів [178] показує, що АСК недостатньо використовується цими жінками. У популяційному дослідженні дослідники оцінили використання АСК для профілактики ПЕ серед вагітних жінок, які проживають в Онтаріо, Канада, з діабетом, ожирінням, хронічною гіпертензією (або поєднанням цих факторів) з квітня 2018 року по грудень 2020 року, використовуючи дані Реєстру кращого результату та Мережі Онтаріо. АСК приймалася щодня для профілактики ПЕ в будь-який час після 12 тижнів вагітності. Період дослідження включав 371 237 вагітних жінок. У цій когорті 20,9% жінок мали діабет, ожиріння або гіпертонічну хворобу. Дослідники виявили, що 3,2% вагітних жінок без факторів ризику отримували АСК (95% ДІ, 3,2-3,3). Серед жінок з діабетом рівень використання АСК становив 17,2% (95% ДІ, 16,2-18,2), тоді як 6,9% жінок з ожирінням (95% ДІ, 6,7-7,1) і 27,6% жінок з гіпертензією (95% ДІ, 26,2-29) отримували АСК протягом першого триместру. Розглядаючи комбіновані фактори ризику, дослідники виявили, що рівень використання АСК становив 22,2% (95% ДІ, 20,5-24) серед жінок з діабетом і ожирінням, 36,6% (95% ДІ, 31,9-41,6) серед жінок з діабетом і гіпертензією, 32,3% (95% ДІ, 30,2-34,5) серед жінок з ожирінням і гіпертензією і 38,8% (95% ДІ, 32,9-44,9) серед жінок з усіма трьома факторами ризику.

У нашому дослідженні у жінок із високим ризиком розвитку ПЕ за адаптованою шкалою перинатального ризику APHP 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 спостерігалося в жодному випадку.

В аналіз Monica Cruz-Lemini та співавторів [129] було включено 15 досліджень (2795 учасниць). У жінок з високим ризиком ПЕ лікування НМГ асоціювалося зі зниженням розвитку ПЕ (ВШ 0,62; 95% ДІ 0,43-0,90; p=0,010); ЗРП (ВШ 0,61; 95% ДІ 0,44-0,85; p=0,003) і перинатальної смерті (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,25-0,94; p=0,030). Це зниження було сильнішим, якщо НМГ починали приймати до 16 тижнів вагітності (13 досліджень, 2474 учасниці) для профілактики ПЕ (ВШ 0,55; 95% ДІ 0,39-0,76; p=0,0004). В дослідженнях, що аналізували ефективність низьких доз АСК, як інтервенцію (6 рандомізованих контрольованих досліджень, 920 учасників), порівняно з комбінацією НМГ з низькими дозами АСК, значне зниження спостерігалося саме в тих, хто отримував комбіноване лікування порівняно з низькими дозами АСК (ВШ 0,62; 95% ДІ 0,41-0,95; p=0,030).

Jiahui Chen та співавтори [180] в своєму дослідженні показали, що НМГ знижували частоту виникнення ПЕ (ВР = 0,67; 95% ДІ = 0,50-0,90; p=0,009) у вагітних високого ризику без тромбофілії. Аналіз підгруп показав, що профілактичний ефект НМГ був значущим лише в дослідженнях, в яких, як первинне втручання застосовували низькі дози АСК. Комбінація НМГ і АСК також була ефективною для профілактики передчасних пологів і ЗРП, але не впливала на частоту ПВНРП. У жінок з високим ризиком розвитку ПЕ без тромбофілії комбінація НМГ і низьких доз АСК ефективна для профілактики ПЕ, передчасних пологів і ЗРП і перевершує застосування тільки низьких лоз АСК.

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.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів проведеного дослідження наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано вирішення актуального завдання в акушерстві – попередження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із РХГ в першому триместрі вагітності шляхом розробки діагностично-лікувального алгоритму та системи прогнозування на підставі клініко-анамнестичних показників перебігу вагітності та пологів, діагностичних змін ангіогенних та антиангіогенних маркерів, показників допплерометрії маткових артерій та генетичної детермінованості.

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 (rv=0,19, p=0,025), підвищеним рівнем sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23^{+6} (rv=0,207, p=0,017); в парі знижений рівень PAPP-A - прееклампсія в анамнезі (rs=-0,17, p=0,049) та високий рівень пульсаційних індексів в маткових артеріях (rs=-0,331, p<0,001), в тому числі при рівнях пульсаційного індексу вище 95 перцентиля (rs=-0,229, p=0,008); рівень PlGF - прееклампсія в анамнезі (rs=-0,228, p=0,008) та рівень пульсаційних індексів в маткових артеріях (rs=-0,23, p=0,007); рівень АФП та підвищені рівні пульсаційних індексів в маткових артеріях (rs=0,173, p=0,047); підвищений рівень sFlt-1 / PlGF у терміні 19-23^{+6} – високий ризик розвитку преклампсії за алгоритмом FMF (rs=0,353, p<0,001), підвищений рівень пульсаційних індексів в маткових артеріях (rs=0,29, p=0,001), в тому числі при рівнях пульсаційного індексу вище 95 перцентиля (rs=0,33, p<0,001), що довело її високу прогностичну цінність.

2. Генетичне дослідження виявило значущі відмінності серед наявності поліморфізмів генів тромбофілії: F_7: 10976 G>A, PAI: -675 5G>4G, ITGB3-β: 1565 T>C та гену ангіогенезу NOS3 -786 C>T ($p<0,05$) у жінок із прееклампсією та без неї. Виявлена тенденція до підвищення ризику розвитку прееклампсії у носіїв поліморфізму гену VEGF-A -634 C>G ($rv=0,226$, $p=0,08$). Кількість гетерозиготного поліморфізму F_7: 10976 G>A виявлена частіше у жінок із прееклампсією – 38,2% випадків проти 21,6% у жінок без прееклампсії ($p=0,047$; $rv=0,157$); наявність переважання гетерозиготного поліморфізму гену PAI: -675 5G>4G виявлено у жінок із прееклампсією, особливо при ранньому розвитку ускладнення – 58,8% випадків при прееклампсії в цілому і 72,7% при ранній прееклампсії проти 39,2% випадків у жінок без цього ускладнення ($p<0,05$); визначення поліморфізмів ITGB3-β: 1565 T>C у жінок із розвитком прееклампсії було майже вдвічі вище ніж в групі жінок без неї: 61,8% випадків проти 35,2% ($p=0,016$; $rv=0,228$). З поліморфізмом гена NOS3 -786 C>T асоціювався підвищений рівень sFlt-1 ($rs=0,252$, $p=0,063$) і співвідношення sFlt-1 / PlGF в $32\text{-}33^{+6}$ тижня вагітності ($rs=0,239$, $p=0,079$). При наявності комбінації 4-6 поліморфізмів генів різних компонентів системи гемостазу розвиток прееклампсії відбувався в 2,4 рази частіше ($p=0,003$; $rv=0,268$). Це свідчить про доцільність оцінки не кожного поліморфізму окремо, а гаплотипу пацієнтки комплексно.
3. Індивідуальний підхід до тактики ведення вагітності у жінок з ретрохоріальними гематомами в I триместрі містив короткочасне застосування антифібринолітиків з метою стабілізації гематоми, нормалізацію гормонального профілю, корекцію плацентарного кровообігу та раннє призначення АСК з корекцією дози після розрахунку ризиків згідно із калькулятором FMF. Незважаючи на негативний вплив ретрохоріальної гематоми в ранні терміни, проведена терапія дозволила отримати співставні результати з групою жінок із

загрозою невиношування вагітності без ретрохоріальної гематоми: 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).

4. Ретроспективна оцінка антенатального ризику за шкалою Alberta Perinatal Health Program встановила в 51,9% середній та в 48,1% високий ризики розвитку ПЕ у жінок із ретрохоріальною гематомою та свідчила про необхідність своєчасної профілактики ацетилсаліциловою кислотою. Тривале призначення у високих дозуваннях антифібринолітиків одночасно із спазмолітиками сприяло пролонгуванню та рецидиву антенатальної кровотечі; повна відсутність профілактики ацетилсаліциловою кислотою призвели до гірших перинатальних наслідків, порівняно із жінками І групи, які мали на старті більш обтяжений акушерський анамнез (83,3% жінок проти 33,3% p_{I-II}<0,001). Комплексна терапія низькомолекулярними гепаринами в сполученні із ацетилсаліциловою кислотою у жінок проспективної групи не призвела до збільшення інтранатальної фактичної крововтрати: 250 [250; 500] мл проти 500 [480; 600] мл (p_{I-II}=0,020), що свідчило про необґрунтоване побоювання в застосуванні антикоагулянтної та антиагрегантної терапії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності з метою профілактики розвитку в них прееклампсії.

5. За даними ROC-аналізу і однофакторного логістичного аналізу підтверджено високу прогностичну значущість застосування адаптованої шкали антенатального ризику Alberta Perinatal Health Program, за якою високий ризик раннього початку ПЕ прогнозується при сумі балів >5 (чутливість – 100%, специфічність – 86,4%), пізньої – при сумі балів >3 (чутливість – 100%, специфічність – 61,6%). Вірогідні

предиктори розвитку прееклампсії у жінок із загрозою невиношування вагітності, ускладненій утворенням ретрохоріальною гематомою, включали: паритет вагітності – перша; ІМТ > 30 кг/м^2, гетерозиготні або патологічні поліморфізми генів F_7, PAI-1, ITGB3-β, NOS3 та їх сполучень. Прогностичну цінність для передбачення розвитку ранньої ПЕ мають мутації генів тромбофілії $F_{13}A_1$, ITGB3-β та наявність 4-6 поліморфізмів генів системи гемостазу, а також рівень PAPP-A ≤0,88 МоМ PlGF ≤0,8 МоМ у першому триместрі, підвищення рівня АФП > 1,23 МоМ та зниження $E_{3вільний}$ ≤0,89 МоМ.

6. 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 декілької поліморфізмів генів тромбофілії або антифосфоліпідного синдрому доцільним є додаткове призначення антикоагулянтної терапії. Показники рівнів співвідношення sFlt-1 / PlGF повинні визначатися та оцінюватися в динаміці з певною покроковістю з метою визначення акушерської тактики.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення групи ризику розвитку ПЕ у жінок із РХГ на етапі спілкування із вагітною під час постановки на облік, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано використовувати адаптовану шкалу антенатального ризику (Alberta Perinatal Health Program) для більш точного визначення ризику розвитку ПЕ.
2. Для забезпечення адекватної профілактики виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у вагітних із РХГ, які мають фактори ризику розвитку ПЕ, рекомендований поетапний скринінговий діагностичний алгоритм, який включає проведення УЗ-скринінгу першого триместру з допплерометрією МА, обов'язкове проведення розрахунку ризиків розвитку ПЕ методом Astraia, з наступним дослідженням співвідношення sFlt / PlGF мінімум двічі: в діапазоні 19-23^{+6} та 32-33^{+6} тижнів гестації для розрахунку уточненого ризику розвитку ранньої та пізньої ПЕ.
3. Внаслідок виявлених залежностей під час проведення стратифікації ризиків розвитку ПЕ необхідно персоніфікувати лікувальний алгоритм у пацієнток з РХГ та впровадити його в медичну практику перинатальних центрів ІІ та ІІІ рівня. Необхідно проводити стабілізацію гематоми шляхом короткострокового призначення ТК дозуванням 1500 мг на добу протягом 3 днів з одночасним призначенням, за необхідністю, мікронізованого прогестерона. Після задокументованого на УЗД факту стабілізації гематоми у жінок із високим ризиком ПЕ розглядати доцільність призначення антиагрегантної та антикоагулянтної терапії з індивідуальним розрахунком профілактичної дози НМГ залежно від ІМТ пацієнтки.
4. Для покращення показників перинатальних ісходів у жінок із високим ризиком розвитку ПЕ за адаптованою шкалою перинатального ризику «Alberta Perinatal Health Program» з урахуванням наявності РХГ

рекомендовано призначати АСК з моменту стабілізації гематоми, навіть раніше 12 тижнів гестації, дозою 50 мг на день. При отриманні високих ризиків розвитку ПЕ за розрахунком Astraia наприкінці I триместру вагітності дозування рекомендовано збільшувати до 100-150 мг на добу. При сполученні високих ризиків розвитку ПЕ з підтвердження наявності визначених поліморфізмів генів тромбофілії або антифосфоліпідним синдром доцільним є призначення комбінованої терапії АСК + НМГ.

5. Використання критичного рівня співвідношення sFlt-1 / PlGF, при ранній ПЕ ≥ 655 ум. од. та ≥ 255 ум. од. при пізній ПЕ, як маркера «прийняття рішення», може сприяти зменшенню перинатальних втрат та слугувати «точкою відліку» в очікуванні плацентарної катастрофи. Акцент уваги на показнику співвідношення дозволить своєчасно провести профілактику РДС плода та нейропротекцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376:631-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6
2. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet \ Gynecol. 2020Jun; 135(6): e237-e260. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891
3. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. New England Journal of Medicine. 2017;377:613-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559
4. Wang C, Zhou X, Liu H, Huang S. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2020;37:3121-42. DOI: 10.1007/s10815-020-01971-8
5. Wong HE, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK. Genetic approaches in preeclampsia. Preeclampsia: Springer; 2018, p. 53-7. DOI: 10.1007/978-1-4939-7498-65
6. Surico D, Bordino V, Cantaluppi V, Mary D, Gentilli S, Oldani A, et al. Preeclampsia and intrauterine growth restriction: Role of human umbilical cord mesenchymal stem cells-trophoblast cross-talk. PloS one. 2019;14(6):e0218437. DOI: 10.1371/journal.pone.0218437
7. Almuhaytib FA, Alkishi NA, Alyousif ZM. Early Onset Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Case Report. Cureus. 2023 Jan 18;15(1):e33919. DOI: 10.7759/cureus.33919
8. Peguero A, Mazarico E, Hernández S, Meler E, González A, Figueras F. Clinical guidelines in maternal fetal medicine. Hypertension and pregnancy. In Fetal Education Barcelona [cited 2024 Mar 21]; p. 1-26. Available from: https://fetalmedicinebarcelona.org
9. Society for Maternal-Fetal Medicine. Special Statement: Prophylactic low-dose aspirin for preeclampsia prevention-quality metric and opportunities for quality

improvement. Am J Obstet Gynecol. 2023 Aug;229(2):B2-B9. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.04.039

10. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;52:186-95. DOI: 10.1002/uog.19112
11. Elmas B, Özgü BS, Zorlu U, Koç BL, Ozdemir EU, Akkaya SK, et al. Do First-Trimester Subchorionic Hematomas Affect Pregnancy Outcomes? Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie. 2023;227(1):31-5. DOI: 10.1055/a-1929-9500
12. Yan X, Xu H, Li J, Xu Z, Niu Y, Wang Y. Subchorionic hematoma and risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics & gynecology MFM. 2023;5(1):100791. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2022.100791
13. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. Development (Cambridge, England). 2023;150(10):dev201507. DOI: 10.1242/dev.201507
14. Salih MM, Ali LE, Eed EM, Siniyeh AA. Histomorphometric study of placental blood vessels of chorion and chorionic villi vascular area among women with preeclampsia. Placenta. 2022;124:44-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.05.011
15. Aksin Ş, Çim N, Güler Şahin H, Balsak D. Angiogenic factors and evaluation of vascular status in preeclampsia. Annals of Clinical and Analytical Medicine. 2021;12(6):685-9. DOI: 10.4328/ACAM.20577
16. Konkov DG, Piskun AO. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia. Actual questions of modern gynecology and perinatology. 2018;4:25-9.
17. Kurjak A, Schulman H, Zudenigo D, Kupesic S, Kos M, et al. Subchorionic hematomas in early pregnancy: clinical outcome and blood flow patterns. J Matern Fetal Med. 1996;5:41-4.19. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6661(199601/02)5:1<41::AID-MFM10>3.0.CO;2-Q
18. lanjari A, Wright E, Keating S, Ryan G, Kingdom J. Prenatal diagnosis,clinical outcomes, and associated pathology in pregnancies complicated bymassive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole). Prenat Diagn. 2013;33:973-8. DOI: 10.1002/pd.4176

19. Fung TY, To KF, Sahota DS, Chan LW, Leung TY, Lau TK. Massive subchorionic thrombohematoma: a series of 10 cases. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2010;89(10):1357-61. DOI: 10.3109/00016349.2010.512656
20. Asato K, Mekaru K, Heshiki C, et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:41-4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.014
21. Yamada T, Atsuki Y, Wakasaya A, Kobayashi M, Hirano Y, Ohwada M. Characteristics of patients with subchorionic hematomas in the second trimester. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(1):180-4. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01665.x
22. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review andmeta-analysis. Obstet Gynecol. 2011;117:1205-12. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31821568de
23. Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiach R, Meizner I. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? Isr Med Assoc J. 2003;5:422-4.17.
24. van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, FarquharsonRG, et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. Hum Reprod. 2009;15:409-21. DOI: 10.1093/humupd/dmp009
25. Nyberg DA, Mack LA, Benedetti TJ, Cyr DR, Schuman WP. Placental abruption and placental hemorrhage: correlation of sonographic findings withfetal outcome. Radiology. 1987;164:357-61. DOI: 10.1148/radiology.164.2.3299486
26. Itani Y, Yamanaka M, Goto A, Kato K, et al. Maternal,neonatal, and placental features associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis, with special reference to neonatal morbidity and mortality. Pediatrics. 2004;113:800-5. DOI: 10.1542/peds.113.4.800
27. Harris LK. IFPA Gabor Than Award lecture: Transformation of the spiral arteries in human pregnancy: key events in the remodelling timeline. Placenta. 2011;32(Suppl 2):S154-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.11.018

28. Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M, et al. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol. 2005;105:339-44. DOI: 10.1097/01.AOG.0000152000.71369.bd
29. Ozkaya E, Altay M, Gelisen O. Significance of subchorionichaemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growthrestriction. J Obstet Gynaecol. 2011;31:210-2. DOI: 10.3109/01443615.2010.545899
30. Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetricimplications. Obstet Gynecol. 2010;116:311-5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170
31. Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first trime-ster subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(3):403e1-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.019
32. Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage withand without a hematoma on ultrasound. Obstet Gynecol. 2003;102:483-7. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00580-5
33. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Сучасний погляд на етіологію та патогенез прееклампсії як основної причини перинатальних втрат. Укр. журн. Перинатологія та педіатрія. 2022;4(161):58-68. DOI: 10.15574/HW.2022.161.58
34. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for pre-eclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther. 2013;33:8-15.16. DOI: 10.1159/000341264
35. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007;369:1791-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0
36. Masoura S, Kalogiannidis I, Makedou K, Theodoridis T, Koiou K, Gerou S, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;175:119-23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.012

37. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I Molecular regulation. Placenta. 2004;25(2-3):103-13. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.10.004
38. Bányász I, Szabó S, Bokodi G, Vannay A, Vásárhelyi B, Szabó A, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia. Molecular human reproduction. 2006;12(4):233-6. DOI: 10.1093/molehr/gal024
39. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018;72(1):24-43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
40. Fogacci F, Tocci G, Presta V, Fratter A, Borghi C, Cicero A. Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. Critical reviews in food science and nutrition. 2019;59(10):1605-18. DOI: 10.1080/10408398.2017.1422480
41. Leonardo DP, Albuquerque DM, Lanaro C, Baptista LC, Cecatti JG, Surita FG, et al. Association of Nitric Oxide Synthase and Matrix Metalloprotease Single Nucleotide Polymorphisms with Preeclampsia and Its Complications. PloS one. 2015;10(8):e0136693. DOI: 10.1371/journal.pone.0136693
42. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press; 2010. PMID: 22220321.
43. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;49(6):756-60. DOI: 10.1002/uog.17455
44. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2008;87(8):837-42. DOI: 10.1080/00016340802253759

45. Nagy B, Savli H, Molvarec A, Várkonyi T, Rigó B, Hupuczi P, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2008;389(1-2):126-31. DOI: 10.1016/j.cca.2007.12.003
46. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;213(1), 62:e1-62.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018
47. Savka R, Berbets A. Pineal gland and preeclampsia – a modern view of the problem (literature review). Clinical anatomy and operative surgery. 2022;21:73-9. DOI: 10.24061/1727-0847.21.2.2022.28
48. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L. Extracellular regulation of metalloproteinases. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology. 2015;44-46:255-63. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.02.007
49. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA network open. 2020;3(2):e1920964. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20964
50. Brosens I, Brosens JJ, Muter J, Puttemans P, Benagiano G. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. American journal of obstetrics and gynecology. 2019;221(3):219-26. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.274
51. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1 / Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis. 2006;9(4):225-31. DOI: 10.1007/s10456-006-9055-8
52. Chelbi ST, Vaiman D. Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. Molecular and cellular endocrinology. 2008;282(1-2):120-9. DOI: 10.1016/j.mce.2007.11.022

53. Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, et al. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. Journal of leukocyte biology. 2006;80(3):572-80. DOI: 10.1189/jlb.0406250
54. Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, Dudbridge F, Serrano NC, Ioannidis JP, et al. Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. International journal of epidemiology. 2012;41(6):1764-75. DOI: 10.1093/ije/dys162
55. Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH. Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases. Reviews in obstetrics & gynecology. 2012;5(3-4):e137-43.
56. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. Nature reviews. Molecular cell biology. 2014;15(12):786-801. DOI: 10.1038/nrm3904
57. Cardenas-Mondragon MG, Vallejo-Flores G, Delgado-Dominguez J, Romero-Arauz JF, Gomez-Delgado A, Aguilar-Madrid G, et al. Preeclampsia is associated with lower production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells. Archives of medical research. 2014;45(7):561-9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.10.004
58. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). BMJ open. 2016;6(6):e011801. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011801
59. van Rijn BB, Bruinse HW, Veerbeek JH, Post Uiterweer ED, Koenen SV, van der Bom JG, et al. Postpartum Circulating Markers of Inflammation and the Systemic Acute-Phase Response After Early-Onset Preeclampsia. Hypertension. 2016;67(2):404-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06455
60. Baig S, Kothandaraman N, Manikandan J, Rong L, Ee KH, Hill J, et al. Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia. Clinical proteomics. 2014;11(1):40. DOI: 10.1186/1559-0275-11-40

61. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. American journal of obstetrics and gynecology. 2019;221(5):437-56. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044
62. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Panagopoulos I, Kontomanolis EN, Papatheodorou K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia. Molecular human reproduction. 2004;10(5):321-4. DOI: 10.1093/molehr/gah048
63. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine. 2000;12(8):1232-5. DOI: 10.1006/cyto.2000.0692
64. Sakar MN, Atay AE, Demir S, Bakir VL, Demir B, Balsak D, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2015;28(16):1907-11. DOI: 10.17392/1088-20
65. Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. Placenta. 2006;27(6-7):535-9. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.05.011
66. Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. Developmental biology. 2003;263(1):114-25. DOI: 10.1016/s0012-1606(03)00449-4
67. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. Kidney international. 2007;71(10):977-84. DOI: 10.1038/sj.ki.5002175
68. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized

Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. International journal of molecular sciences. 2019;20(17):4246. DOI: 10.3390/ijms20174246

69. Pang V, Bates DO, Leach L. Regulation of human feto-placental endothelial barrier integrity by vascular endothelial growth factors: competitive interplay between VEGF-A165a, VEGF-A165b, PIGF and VE-cadherin. Clin Sci (Lond). 2017 Nov 23;131(23):2763-75. DOI: 10.1042/CS20171252
70. Клигуненко ОМ, Марзан ОО. Вплив вагітності, ускладненої прееклампсією, на основні параметри центральної і периферичної гемодинаміки та показники об'ємів водних секторів організму. Укр. мед. часопис. 2021;2(142):1-3. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.203830
71. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. The Journal of endocrinology. 2017;232(1):R27-44. DOI: 10.1530/JOE-16-0340
72. Masoura S, Kalogiannidis I, Makedou K, Theodoridis T, Koiou K, Gerou S, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2014;175:119-23. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.012
73. Salimi S, Naghavi A, Mokhtari M, Noora M, Yaghmaei M. Lack of relationship between endothelial nitric oxide synthase gene 4b/a and T-786C polymorphisms with preeclampsia in southeast of Iran. Archives of gynecology and obstetric. 2012;285(2):405-9. DOI: 10.1007/s00404-011-1952-4
74. Carter AM, Enders AC, Pijnenborg R. The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences. 2015;370(1663):20140070. DOI: 10.1098/rstb.2014.0070
75. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. Current drug targets. 2013;14(3):325-34. DOI: 10.2174/1389450111314030004
76. Pandey AK, Bhattacharya P, Shukla SC, Paul S, Patnaik R. Resveratrol inhibits matrix metalloproteinases to attenuate neuronal damage in cerebral ischemia: a

molecular docking study exploring possible neuroprotection. Neural regeneration research. 2015;10(4):568-75. DOI: 10.4103/1673-5374.155429

77. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. Cardiovascular research. 2006;69(3):562-73. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002
78. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. The New England journal of medicine. 2004;350(7):672-83. DOI: 10.1056/NEJMoa031884
79. Chirilă CN, Mărginean C, Chirilă PM, Gliga ML. The Current Role of the sFlt-1/PlGF Ratio and the Uterine–Umbilical–Cerebral Doppler Ultrasound in Predicting and Monitoring Hypertensive Disorders of Pregnancy: An Update with a Review of the Literature. *Children.* 2023;10(9):1430. DOI: 10.3390/children10091430
80. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2017;50(4):501-6. DOI: 10.1002/uog.17531
81. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nature Reviews Nephrology. 2019;15:275-89. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6
82. Ben Ali Gannoun M, Zitouni H, Raguema N, Maleh W, Gris JC, Almawi W, et al. Association of common eNOS/NOS3 polymorphisms with preeclampsia in Tunisian Arabs. Gene. 2015;569(2):303-7. DOI: 10.1016/j.gene.2015.05.072
83. Perlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Kurzawińska G, Kraśnik W, Drews K. Warianty genetyczne sródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS) w nadciśnieniu ciazowym i stanie przedrzucawkowym. Ginekologia polska. 2012;83(9):652-9.
84. Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. Ultrasound in obstetrics &

gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2022;59(5):596-605. DOI: 10.1002/uog.24851

85. Konkov DG, Zhuk SI, Rud VV, Buran VV. The features of the prevention of preeclampsia in pregnant women with gestational endotheliopathy in the first trimester. Reproductive health of woman. 2023;6(69):46-56. DOI: 10.30841/2708-8731.6.2023.289996
86. Sljivancanin Jakovljevic T, Kontic-Vucinic O, Nikolic N, Carkic J, Stamenkovic J, Soldatovic I, et al. Association Between Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) -786 T/C and 27-bp VNTR 4b/a Polymorphisms and Preeclampsia Development. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). 2021;28(12):3529-39. DOI: 10.1371/journal.pone.0206254
87. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syn-gelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. Ultrasound Ob-stet Gynecol. 2016;48:602-6. DOI: 10.1002/uog.17287
88. Binder J, Palmrich P, Kalafat E, Haberl C, Schirwani N, Pateisky P, et al. Longitudinal assessment of angiogenic markers in prediction of adverse outcome in women with confirmed pre-eclampsia. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2023;62(6):843-51. DOI: 10.1002/uog.26276
89. American Diabetes A.14 Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S183-S192. DOI: 10.2337/dc20-S014
90. Cheng D, Zhou X, Xu X. The Role of Metformin in Treating Preeclampsia. Maternal-Fetal. Medicine. 2021;3(3):203-7. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000086
91. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L, Parry LJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. Am J Obstet Gynecol. 2016 Mar;214(3):356.e1-15. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.019

92. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. N Engl J Med. 2016;374:434-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509819
93. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Muto M, Senadheera SN, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. Hypertension. 2017;69(3):457-68. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408
94. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2009;104(6):1541-5. DOI: 10.1038/ajg.2009.122
95. Lang X, Liu W, Chen Q, Yang X, Chen D, Cheng W. Resveratrol inhibits multiple organ injury in preeclampsia rat model. Acta biochimica Polonica. 2023;70(1):131-5. DOI: 10.18388/abp.2020_6331
96. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. Semin Thromb Hemost. 1999;25(Suppl 3):5-16.
97. Kingdom JC, Drewlo S. Is heparin aplacental anticoagulant in high-risk pregnan-cies? Blood. 2011;118:4780-8. DOI: 10.1182/blood-2011-07-319749
98. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE,Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on tropho-blast function. Obstet Gynecol. 2004;104:354-61. DOI: 10.1097/01.AOG.0000128902.84876.d4
99. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debarge V, Chauleur C, Bages K, et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):1053-63. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001673
100. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Feb;197:168-73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.011

101. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 4th Revised. Oup Oxford; 2015. 448 p.

102. Petrie A, Sabin C. Medical Statistics at a Glance. 4th Ed. Wiley-Blackwell; 2019. 208 p.

103. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. Киев: МИЦ «Мединформ»; 2018. 579 с.

104. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. EJIFCC. 2009 Jan 20;19(4):203-11. PMID: 27683318; PMCID: PMC4975285.

105. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Оцінка показників комплексної стратифікації ризиків розвитку прееклампсії у пацієнток із ретрохоріальними гематомами. Укр. журн. Перинатологія та Педіатрія. 2022;4(92):9-15. DOI: 10.15574/PP.2022.92.9

106. Геник НІ, Литвин НВ, Кінаш НМ. Перебіг вагітності із відшаруванням хоріона та плаценти у різні терміни гестації. Таврич. мед.-биолог. вестник. 2012;15(2, Ч.1(58)):40-50

107. Кирющенко ПА, Білоусов ДМ. Клініко-лабораторна та ультразвукова оцінка, тактика ведення вагітності при різних формах патології хоріона. Жіночий лікар. 2018:1:19-23.

108. Ковальова ЮВ. Ретрохоріальна гематома. Питання етіопатогенезу, діагностики і терапії. Міжнар. мед. журнал. 2018;62(4):37-46.

109. Dai X, Zhang H, Wu B, Ning W, Chen Y, Chen Y. Correlation between elevated maternal serum alpha-fetoprotein and ischemic placental disease: a retrospective cohort study. Clin Exp Hypertens. 2023 Dec 31;45(1):2175848. DOI: 10.1080/10641963.2023.2175848

110. Bredaki FE, Mataliotakis M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum alpha-fetoprotein at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2016;47:466-71. DOI: 10.1002/uog.15818

111. Gaccioli F, Aye I, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. Am J Obstet Gynecol. 2018;218:S725-37. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.002

112. 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 [Інтернет]. 2022 [цитовано 2024 Бер 20]. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35591-dn_151_24_01_2022_dod.pdf

113. Strickland SW, Zhu Y. Biochemical Markers, sFLT-1/PlGF, Aid in the Diagnostic Odyssey of Preeclampsia. J Appl Lab Med. 2023 May 4;8(3):440-2. DOI: 10.1093/jalm/jfad010

114. Miller JJ, Higgins V, Melamed N, Hladunewich M, Ma L, Yip PM, et al. Clinical Validation of the sFlt-1:PlGF Ratio as a Biomarker for Preeclampsia Diagnosis in a High-Risk Obstetrics Unit. J Appl Lab Med. 2023 May 4;8(3):457-68. DOI: 10.1093/jalm/jfad003

115. Palmer OMP, Das S. Preeclampsia: New Decade, New Diagnostic Efforts. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2020 Nov;5(Iss 6): 1149-52. DOI: 10.1093/jalm/jfaa124

116. Bokuda K, Ichihara A. Preeclampsia up to date - What's going on? Hypertension Research. 2023;46:1900-7. DOI: 10.1038/s41440-023-01323-w

117. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Аналіз перинатальних наслідків у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF. Укр. журн. Здоров'я жінки. 2023;1(164):21-7. DOI: 10.15574/HW.2023.164.21

118. Ohkuchi A, Saito S, Yamamoto T, Minakami H, Masuyama H, Kumasawa K, et al. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. Hypertension Research. 2021;44:813-21. DOI: 10.1038/s41440-021-00629-x

119. Loskutova TO. Polimorfizm geniv sistemi gemostazu, endotelialnoyi disfunkciyi ta regulyaciyi arterialnogo tisku u vagitnih iz preeklampsiyeyu ta zatrimkoyu rozvitku ploda. Patologiya. 2018;15(1):29-33. DOI: 10.14739/2310-1237. 2018.1.127709

120. Loskutova TO, Demchenko TV, Bredihina OA. Oksidativnij stres ta antioksidantnij zahist pri rannij ta piznij preeklampsiyi vagitnih. Aktualni pitannya

pediatriyi, akusherstva ta ginekologiyi. 2021;1:93-8. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.1.12362

121. Loskutova TO, Demchenko TV, Kryachkova NV. Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. Мед. перспективи. 2020;25(2):66-71. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.2.206363

122. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. International journal of molecular sciences. 2017;18(8):1651. DOI: 10.3390/ijms18081651

123. Zhai J, Li Z, Zhou Y, Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. Journal of reproductive immunology. 2022;150:103490. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490

124. Villalaín C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez- Fernández M, et al. 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. 2020;9(7):e015548. DOI: 10.1161/jaha.119.015548

125. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. Circ Res. 2019;124:1094-112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

126. Stepan H, Hund M, Andraczek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: the angiogenic-placental syndrome. Hypertension. 2020;75:918-26. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763

127. Гусєва АЄ, Кирильчук МЄ, Медведь ВІ. Профілактика прееклампсії: сучасний стан проблеми. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:53-64. DOI: 10.11603/24116-4944.2023.1.13941

128. Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA, et al. Comparing aspirin 75 to 81 mg vs 150 to 162 mg for prevention of preterm preeclampsia: systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics & gynecology MFM. 2023;5(7):101000. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101000

129. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2022;226(2S):S1126-S1144.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006

130. Marwa AA-W. PlGF, sFlt-1 and sFlt-1/PlGF ratio: Promising markers for predicting pre-eclampsia. Journal of Gynecological Research and Obstetrics. 2018:018-023. DOI: 10.17352/jgro

131. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. Hypertension. 2019;74:983-90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739

132. Семид АС. Сучасні питання патогенезу і терапії невиношування вагітності. З турботою про жінку. 2020;5:31-7.

133. McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, Kingdom JC. Current theories on the prevention of severe preeclampsia with low-molecular weight heparin. Hypertension. 2015 Dec;66(6):1098-103. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05770

134. McLaughlin K, Scholten RR, Parker JD, Ferrazzi E, Kingdom JCP. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? Br J Clin Pharmacol. 2018 Apr;84(4):673-8. DOI: 10.1111/bcp.13483

135. McLaughlin K, Scholten RR, Kingdom JC, Floras JS, Parker JD. Should Maternal Hemodynamics Guide Antihypertensive Therapy in Preeclampsia? Hypertension. 2018;71(4):550-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10606

136. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренєва ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Одес. мед. журнал. 2019;2/3;40-5.

137. Mora-Palazuelos C, Bermúdez M, Aguilar-Medina M, Ramos-Payan R, Ayala-Ham A, Romero-Quintana JG. Cytokine-polymorphisms associated with Preeclampsia: A review. Medicine. 2022;101(39):e30870. DOI: 10.1097/MD.0000000000030870

138. Fung TY, To KF, Sahota DS, Chan LW, Leung TY. Massive subchorionicthrombohematoma: a series of 10 cases. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;89:1357-61. DOI: 10.3109/00016349.2010.512656

139. Дука ЮМ. Патогенетичне обгрунтування діагностики, лікувальної тактики та профілактики виникнення системних порушень у вагітних жінок з надмірною масою тіла [дисертація]. Дніпро; 2016. 339 с.

140. Cho HY, Park HS, Ahn EH, Ko EJ, Park HW, Kim YR, et al. Association of Polymorphisms in Plasminogen Activator Inhibitor-1 (*PAI-1*), Tissue Plasminogen Activator (*tPA*), and Renin (*REN*) with Recurrent Pregnancy Loss in Korean Women. Journal of personalized medicine. 2021;11(12):1378. DOI: 10.3109/00016349.2010.512656

141. Bardin N, Murthi P, Alfaidy N. Normal and Pathological Placental Angiogenesis. BioMed Research International. 2015;2015:1-2. DOI: 10.1155/2015/354359

142. Huang Z, Huang S, Song T, Yin Y, Tan C. Placental Angiogenesis in Mammals: A Review of the Regulatory Effects of Signaling Pathways and Functional Nutrients. Advances in nutrition (Bethesda, Md.). 2021;12(6):2415-34. DOI: 10.1093/advances/nmab070

143. Wang Y-N, Ye Y, Zhou D, Guo Z-W, Xiong Z, Gong X-X, et al. The Role of Syncytin in Placental Angiogenesis and Fetal Growth. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2022 Apr 12:10:852561. DOI: 10.3389/fcell.2022.852561

144. Huang X, Jia L, Qian Z, Jia Y, Chen X, Xu X, et al. Diversity in human placental microvascular endothelial cells and macrovascular endothelial cells. Cytokine. 2018;111:287-94. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.09.009

145. Al-Sabbak, Muhsin. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a [Internet]. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2015 [cited 2024 Mar 20]. 40 p. Available from: https://www.rcog.org.uk/media/m4mbpjwi/gtg-no37a-2015_amended-2023.pdf

146. Oshovskyy V, Arbuzova S, Nikolenko M, Mylytsya K. Pregnancy outcomes in women with extremely high sflt-1/pigf ratio: case series. Wiadomosci lekarskie. 2022;75(1):141-3. DOI: 10.36740/WLek202201127

147. Oshovskyy V, Mylytsya K. Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFlt-1/PlGF ratio. Gazzetta Medica Italiana. 2021:180(3):96-8. DOI: 10.23736/S0393-3660.20.04323-5

148. Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. Angiogenesis. 2020;23(2):105-17. DOI: 10.1007/s10456-019-09694-w

149. Дука ЮМ, Ющенко МІ. Клінічний випадок тромботичної тромбоцитопенічної пурпури, яка приховувалася під маскою важкою прееклампсії. Sciences of Europe. 2022;94:63-6. DOI: 10.5281/zenodo.6616410

150. Gebara N, Correia Y, Wang K, Bussolati B. Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia. International journal of molecular sciences. 2021;22(10):5402. DOI: 10.3390/ijms22105402

151. Tang Y, Groom K, Chamley L, Chen Q. Melatonin, a Potential Therapeutic Agent for Preeclampsia, Reduces the Extrusion of Toxic Extracellular Vesicles from Preeclamptic Placentae. Cells. 2021;10(8):1904. DOI: 10.3390/cells10081904

152. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами. Укр. журн. Перинатологія та педіатрія. 2023;1(93):12-8. DOI: 10.15574/PP.2023.93.12

153. Ющенко МІ, Дука ЮМ. Профілактика та прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок). Укр. журн. Здоров’я жінки. 2022;5(162):35-38. DOI: 10.15574/HW.2022.162.35

154. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. BMJ. 2009;338:b2255. DOI: 10.1136/bmj.b2255

155. Медведь ВІ, Жук СІ, Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Ткаченко РО, Кукуруза ІЛ. Тяжка прееклампсія. CALM DOWN – алгоритм дій медичного персоналу. Здоровье женщины. 2017;10:28-33. DOI: 10.15574/HW.2017.126.28

156. Ошовський ВІ. Комплексна оцінка стану плода з метою оптимізації внутрішньоутробних втручань [дисертація]. Київ; 2021. 293 с.

157. Naz S, Irfan S, Naru T, Malik A. Subchorionic hematoma and pregnancy outcomes in patients with threatened miscarriage. Pakistan journal of medical sciences. 2022;38(3 Part-I):511-6. DOI: 10.12669/pjms.38.3.4283

158. Allen R, Marleen S, Velauthar L, Harrington K, Aquilina J. The relationship between second trimester alpha fetoprotein levels and adverse pregnancy outcome. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013;3:262-6. DOI: 10.4236/ojog.2013.32049

159. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. Pregnancy hypertension. 2022;27:42-50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003

160. Chen Y, Di X, Xiang G, Liu Y, Pan X, Deng W, et al. sFlt-1/PIGF ratio positive associated with non-dipper type change in ambulatory blood pressure monitoring(ABPM) for preeclampsia development. Hypertension Research. 2024 Apr;47(4):849-58. DOI: 10.1038/s41440-023-01509-2

161. Суліменко ОМ. Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій [дисертація]. Київ; 2023. 161 с.

162. Кравченко О, Соловей В. Особливості перебігу гестаційного періоду, пологів та стану новонароджених у пацієнток із загрозою переривання вагітності в ранні терміни. Neonatol hìr perinat med. [Інтернет]. 2023 [цитовано 2024 Берез 23];12(3(45):22-8. Доступно: http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/267844

163. Chen X, Yuan L, Ji Z, Bian X, Hua S. Development and validation of the prediction models for preeclampsia:a retrospective, single-center, case-control study. Ann Transl Med. 2022 Nov;10(22):1221. DOI: 10.21037/atm-22-4192

164. Wang X, Bai T, Liu S, Pan H, Wang B. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. PloS one. 2014;9(6):e100789. DOI: 10.1371/journal.pone.0100789

165. Da Silva RF, Trapé ÁA, Reia TA, Lacchini R, Oliveira-Paula GH, Pinheiro LC, et al. 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. 2018;13:e0206254. DOI: 10.1371/journal.pone.0206254

166. Keshavarzi F, Shahrakipoor M, Teimoori B, Yaghmaei M, Narooei-Nejad M, Rasooli A, et al. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. Clinical and experimental hypertension. 2019;41(3):274-9. DOI: 10.1080/10641963.2018.1469644

167. Вдовиченко С, Жук С, Сальніков С. Акушерські та перинатальні аспекти ретрохоріальних гематом. РЗЖ [Інтернет]. 2021 [цитовано 2024 Берез 23];7-8:51-6. Доступно: https://repro-health.com.ua/article/view/250834 DOI: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250834

168. Clapp JF. Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth. Placenta. 2006;27(6-7):527-34. DOI: 10.1016/j.placenta.2005.07.010

169. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018 Nov;52(21):1367-75. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099355

170. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a

multinational open-label randomised trial. Lancet. 2014 Nov 8;384(9955):1673-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5

171. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. Thromb Haemost. 2011 Feb;105(2):295-301. DOI: 10.1160/TH10-05-0334

172. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia-study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015 May 7;16:208. DOI: 10.1186/s13063-015-0719-9

173. Beksac MS, Tanacan A, Ozten G, Cakar AN. 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. 2022;35(8):1546-53. DOI: 10.1080/14767058.2020.1760834

174. Hogwood J, Mulloy B, Lever R, Gray E, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update. Pharmacol Rev. 2023 Mar;75(2):328-79. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000684

175. Brenner B. Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: State of the Art. Women's Health. 2005;1(2):153-6. DOI: 10.2217/17455057.1.2.153

176. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? Hämostaseologie. 2022;42:54-64. DOI: 10.1055/a-1717-7663

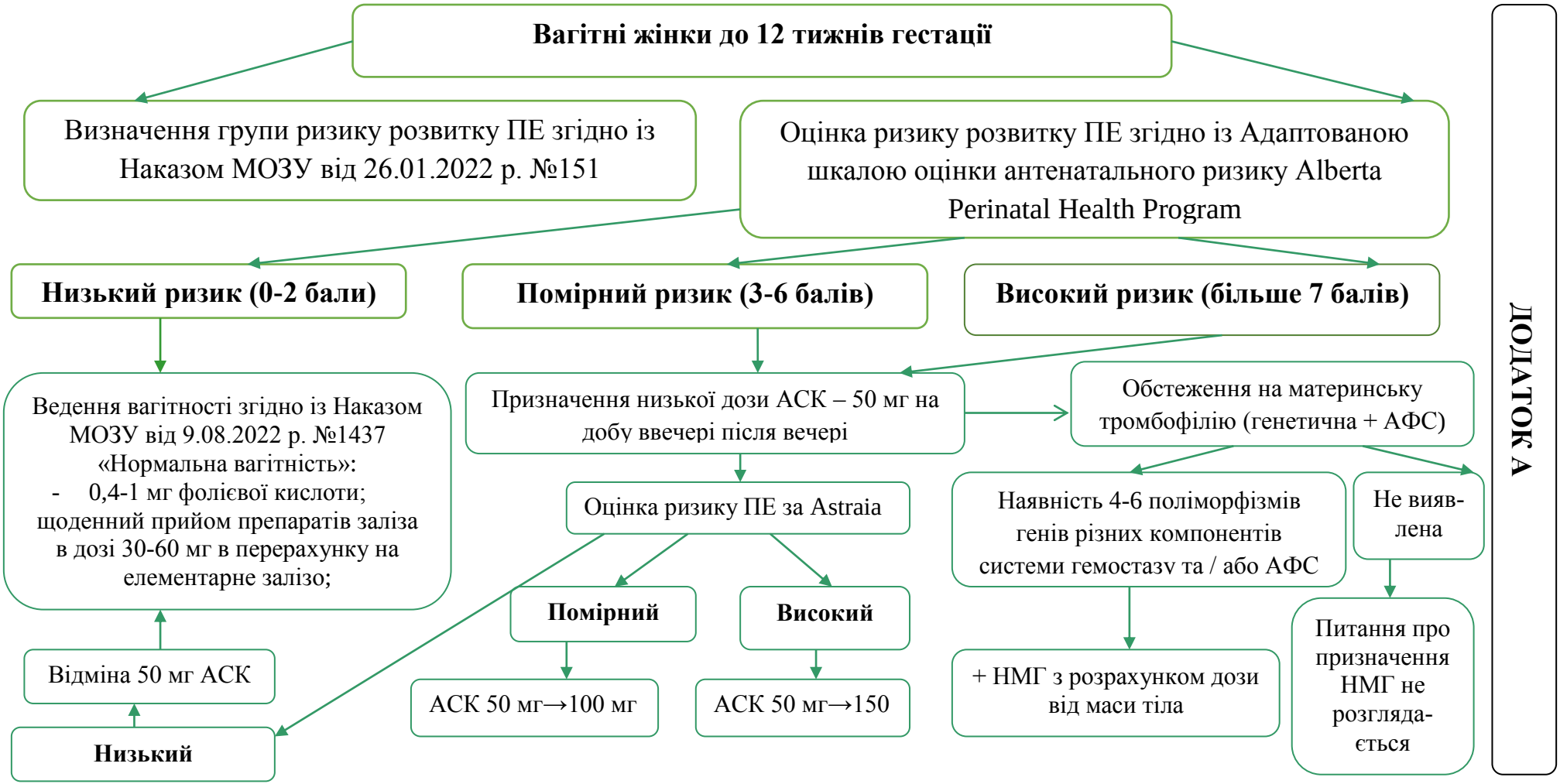
177. Литвин НВ. Діагностика та профілактика відшарування хоріона у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій [дисертація]. Івано-Франківськ; 2017. 211 с.

178. Fu Z, Ding X, Wei D, Li J, Cang R, Li X. Impact of subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. 2022:1-6. DOI: 10.17305/bjbms.2022.7705

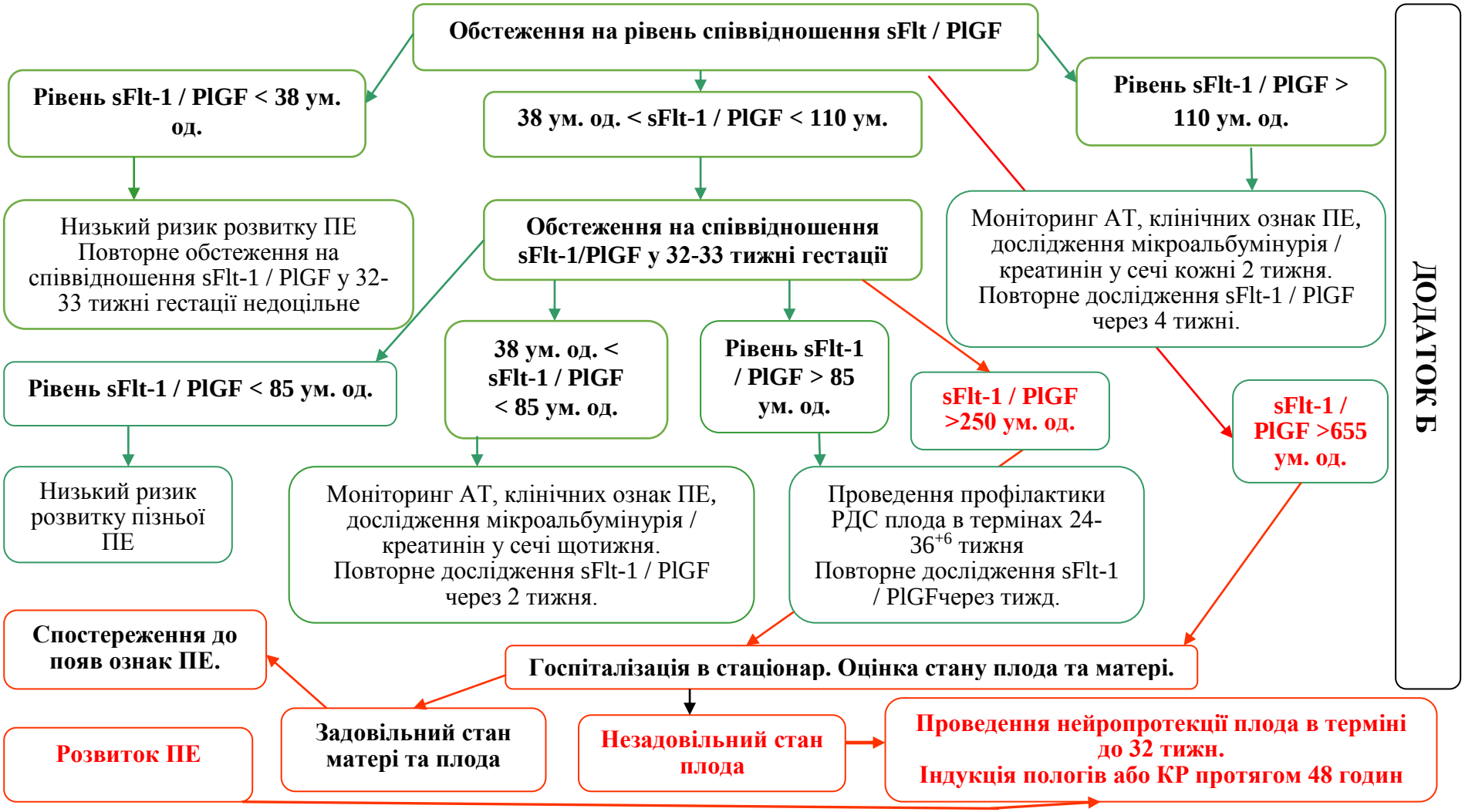
179. Ray JG, Abdulaziz KE, Berger H, DOH-NET (Diabetes, Obesity, and Hypertension in Pregnancy Research Network). Aspirin Use for Preeclampsia Prevention Among Women With Prepregnancy Diabetes, Obesity, and Hypertension. *JAMA*. 2022;327(4):388-90. DOI: 10.1001/jama.2021.22749

180. Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.). 2021;23(5):1060-7. DOI: 10.1111/jch.14149

Алгоритм профілактики розвитку ПЕ у пацієнток із РХГ в І триместрі вагітності



Алгоритм ведення вагітних залежно від значення співвідношення sFlt-1 / PlGF



ДОДАТОК В

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Сучасний погляд на етіологію та патогенез прееклампсії як основної причини перинатальних втрат. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 4 (161): 58-68. DOI: 10.15574/HW.2022.161.58 *(здобувачем проведений аналіз сучасної літератури з приводу проблематики, яка вивчалася, зроблені висновки).*
2. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Профілактика та прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок). Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 5 (162): 35-38. DOI: 10.15574/HW.2022.162.35 *(здобувачем проведено аналіз клінічного випадку).*
3. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Оцінка показників комплексної стратифікації ризиків розвитку прееклампсії у пацієнток із ретрохоріальними гематомами. Український журнал Перинатологія та Педіатрія. 2022. 4 (92): 9-15. DOI: 10.15574/PP.2022.92.9 *(Здобувачем проведені аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*
4. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Аналіз перинатальних наслідків у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1 / PlGF. Український журнал Здоров'я жінки. 2023. 1 (164): 21-27. DOI: 10.15574/HW.2023.164.21 *(Здобувачем проведені аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*
5. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами.

Український журнал Перинатологія та Педіатрія. 2023. 1 (93): 12-18. DOI: 10.15574/PP.2023.93.12 *(Здобувачем проведені аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*

6. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Аналіз перинатальних наслідків у жінок із загрозою невиношування вагітності в першому триместрі залежно від факту утворення ретрохоріальної гематоми. Український журнал Здоров'я жінки. 2024. 1 (170): 4-11. DOI: 10.15574/HW.2024.170.4 *(Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження).*
7. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Клінічний випадок тромботичної тромбоцитопенічної пурпури, яка приховувалася під маскою важкою прееклампсії. Sciences of Europe. 2022. (94): 63-66. DOI: 10.5281/zenodo.6616410 *(Здобувачем проведено аналіз клінічного випадку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 4/8/22. 7-8.
2. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Спосіб профилактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 5/8/22. 8-9.
3. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб зниження ризиків розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у І

триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров’я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 7/10/24. 13-15.

ДОДАТОК Г
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Великі акушерські синдроми: прогнозування виникнення та / або профілактика? Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (8-9 квітня 2021 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – усна доповідь).
2. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Аналіз перебігу вагітності і пологів у пацієнтки з вкрай високим рівнем співвідношення PlGF / sFlt-1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (8-9 квітня 2021 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – постерна доповідь).
3. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Роль своєчасної комплексної оцінки показників біохімічного скринінгу I триместру вагітності та пульсаційних індексів маткових артерій в стратифікації ризиків виникнення плацента-асоційованих ускладнень. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (8-9 квітня 2021 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – постерна доповідь).
4. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Затримка росту / розвитку плоду (IUGR) та плід, малий до терміну гестації (SGA): проблеми диференційної діагностики та акушерського прогнозу. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (8-9 квітня 2021 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – постерна доповідь).

5. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Аналіз перебігу вагітності та перинатальних наслідків у пацієнток з ЗРП (розбір клінічних випадків). Міжнародна науково-практична конференція, що включала тренінг з оволодіння практичними навичками «Маленький плід. Мультидисциплінарний підхід». (10-12 вересня 2021 р.). м. Одеса. (форма участі – усна доповідь).
6. Дука Ю. М., Панов В. В., Ющенко М. І. Досвід використання співвідношення sFlt / PlGF, як предиктора акушерських ускладнень та перинатальних втрат. Огляд клінічних випадків. Науково-практична конференція «Кейс-марафон: вагітність та пологи». (12 листопада 2021 р.). м. Київ (форма участі – усна доповідь).
7. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Определение наличия полиморфизма в гене PAI-1: 675 5G>4G как фактор риска развития задержки внутриутробного развития плода у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре. The I International Science Conference on Multidisciplinary Research. January, 19 – 21, 2021). Berlin, Germany. (форма участі – публікація тез).
8. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Ретрохориальная гематома как фактор риска плацента-ассоциированных осложнений. The II International Science Conference on Science and practical Technologies. (January, 26 – 29, 2021). Luxembourg, Luxembourg (форма участі – публікація тез).
9. Duka Y., Yushenko M., Strubchevskaya K. The role of the comprehensive assessment of serum markers and dopplerometry of the uterine arteries in the first trimester of pregnancy in stratification of the risks of placenta-associated complications. The IV International Science Conference «Prospects and achievements in applied and basic sciences». (February, 9 – 12, 2021). Budapest, Hungary (форма участі – публікація тез).
10. Duka Y., Yushenko M., Strubchevskaya K. Assesment of the efficiency of complex pre-pregnancy preparation in reducing the risk of pregnancy loss in early terms of gestation in patients with a positive history of retrochorial

hematoma in the first trimester. The IV International Science Conference «Prospects and achievements in applied and basic sciences». (February, 9 – 12, 2021). Budapest, Hungary (форма участі – публікація тез).

11. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Анализ ассоциаций наличия полиморфизма в гене VEGF-A (-634 C>G) у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. The V International Scientific and Practical Conference «Trends of modern science and practice». (February 8-11, 2022). Ankara, Turkey. (форма участі – публікація тез).
12. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Роль оценки уровня альфа-фетопротеина, как маркера неблагоприятных исходов беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, в предикции их возникновения. The V International Scientific and Practical Conference «Trends of modern science and practice». (February 8-11, 2022). Ankara, Turkey. (форма участі – публікація тез).
13. Дука Ю. М., Ющенко М. И. Анализ ассоциаций наличия полиморфизма в гене NOS3 (-786 C>T) и развития преэклампсии у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. The VII International Scientific and Practical Conference «Innovative trends in science, practice and education». (February 22-25, 2022). Munich, Germany. (форма участі – публікація тез).
14. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Аналіз розвитку випадків прееклампсії в групах високого та вкрай високого ризику, які отримували стандартну профілактичну терапію. The XXIII International Scientific and Practical Conference «Theoretical and science bases of actual tasks». (June 14 – 17, 2022). Lisbon, Portugal. (форма участі – публікація тез).
15. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Порівняння ефективності різних форм транексамової кислоти при лікуванні ретрохоріальних гематом у першому триместрі вагітності. The V International Scientific and Practical Conference «Modern and global methods of the development of scientific

thought». October, 25-28, 2022). Florence, Italy. (форма участі – публікація тез).

16. Ющенко М. І. Аналіз ефективності використання співвідношення sFlt / PlGF в предикції виникнення гестаційних ускладнень у жінок з ретрохоріальними гематомами. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (30 червня 2023 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – усна доповідь).
17. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Перинатальні наслідки у жінок з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt / PlGF. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (30 червня 2023 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – постерна доповідь).
18. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Характеристика поліморфізмів генів тромбофілії і ангіогенеза у жінок із ретрохоріальними гематомами. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України». (30 червня 2023 р.). м. Дніпро. Дніпропетровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – постерна доповідь).
19. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Роль генетичних маркерів в розвитку плацента-асоційованих ускладнень. Науково-практична конференція з міжнародною участю «III Школа пре- та постнатальної діагностики: Пренатальна діагностика, медико-генетичне консультування та хірургічна корекція вроджених вад розвитку». (2 листопада 2023 р.). м. Київ, НДСЛ «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – усна доповідь).
20. Дука Ю. М., Ющенко М. І. Використання співвідношення sFlt/PlGF у рутинній практиці акушер-гінеколога (клінічний випадок). The II

International Scientific and Practical Conference «Innovations in education: prospects and challenges of today». (January 16-19, 2024). Sofia, Bulgaria. (форма участі – публікація тез).

«Затверджую»
Директор
КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР,
Чорний В. І.
_____
«14» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з втратами вагітності»
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб профілактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 5/8/22. Київ, 2022. 8-9.
   - Ющенко М. І., Дука Ю. М. (2023) Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами // Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1 (93): 12-18; doi 10.15574/PP.2023.93.12.
4. **Де і коли впроваджено:** у пологовому відділенні підрозділу 3 КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці алгоритму прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із невиношуванням вагітності на підставі комплексної оцінки показників УЗ-скринінгу у терміні 11-13 тижнів з обов'язковим проведенням допплерометрії маткових артерій, спільного визначення рівня PlGF та складових PRISCA-1, визначення поліморфізмів генів тромбофілії та розрахунку ризиків розвитку прееклампсії згідно з рекомендаціями FMF. Це дозволило покращити перинатальні наслідки на 76% у пацієнток із невиношуванням вагітності.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у пологовому відділенні підрозділу 3 КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка пологового відділення
підрозділу 3 _____ Каїра К. В.

«Затверджую»
Директор
КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР,
Чорний В. І.
_____
«14» ДЛЯ 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб вторинної профілактики репродуктивних втрат у жінок з невиношуванням вагітності».
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі в анамнезі». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 4/8/22. Київ, 2022. 7-8.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні планової малоінвазивної та пластичної гінекології КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці методу вторинної профілактики репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою в І триместрі при попередній вагітності на підставі комплексного обстеження на етапі прегравідарної підготовки, яке включало оцінку М-ехо на 11-13 день циклю з додатковим кольоровим допплерівським картуванням з оцінкою висхідних та низхідних екстрамускулярних гілок маткових артерій та виявленням поліморфізмів генів тромбофілії. Це дозволяло стратифікирувати ризик виникнення порушення імплантації та первинної плацентації у жінок із невиношуванням вагітності та персоніфікувати підходи до прегравідарної підготовки у цих жінок. Це дозволило знизити частоту утворення повторної ретрохоріальної гематоми у І триместрі вагітності та зменшило ризик її переривання до 12 тижнів гестації.
8. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику відділення планової малоінвазивної та пластичної гінекології КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення планової
малоінвазивної та пластичної гінекології _____ Пєліна О. М.

«Затверджую»
Директор
КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР,
Чорний В. І.
_____
«14» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб профілактики плацента-асоційованих ускладнень у жінок з невиношуванням вагітності»
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб профілактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 5/8/22. Київ, 2022. 8-9.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні планової малоінвазивної та пластичної гінекології КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці патогенетично обумовленого лікувального протоколу у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності з метою профілактики розвитку в них прееклампсії на підставі комплексної оцінки результатів дослідження щодо носійства поліморфізму генів тромбофілії, визначення показників PRISCA-1 сумісно із рівнем PlGF та оцінкою ризиків розвитку ПЕ згідно з рекомендаціями FMF. Це дозволило своєчасно призначити комплексну терапію та покращити показники перинатальних ісходів у 68% пацієнток.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику відділення планової малоінвазивної та пластичної гінекології КНП «Міська клінічна лікарня №6» ДМР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення планової
малоінвазивної та пластичної гінекології _____ Пєліна О. М.

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ
_____
«15» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб вторинної профілактики репродуктивних втрат у жінок з невиношуванням вагітності».
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі в анамнезі». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 4/8/22. Київ, 2022. 7-8.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні екстреної акушерсько-гінекологічної допомоги КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці методу вторинної профілактики репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою в І триместрі при попередній вагітності на підставі комплексного обстеження на етапі прегравідарної підготовки, яке включало оцінку М-ехо на 11-13 день циклю з додатковим кольоровим допплерівським картуванням з оцінкою висхідних та низхідних екстрамускулярних гілок маткових артерій та виявленням поліморфізмів генів тромбофілії. Це дозволяло стратифіцирувати ризик виникнення порушення імплантації та первинної плацентації у жінок із невиношуванням вагітності та персоніфікувати підходи до прегравідарної підготовки у цих жінок. Це дозволило знизити частоту утворення повторної ретрохоріальної гематоми у І триместрі вагітності та зменшило ризик її переривання до 12 тижнів гестації.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні екстреної акушерсько-гінекологічної допомоги КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення екстреної
акушерсько-гінекологічної допомоги. _____ Капран Ю. В.

В.о. з. Устимчук Є.В.

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ

«15» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

2. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з втратами вагітності»
3. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
4. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб профілактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 5/8/22. Київ, 2022. 8-9.
   - Ющенко М. І., Дука Ю. М. (2023) Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами // Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1 (93): 12-18; doi 10.15574/PP.2023.93.12.
9. **Де і коли впроваджено:** у відділенні екстреної акушерсько-гінекологічної допомоги «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці алгоритму прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із невиношуванням вагітності на підставі комплексної оцінки показників УЗ-скринінгу у терміні 11-13 тижнів з обов'язковим проведенням допплерометрії маткових артерій, спільного визначення рівня PlGF та скадових PRISCA-1, визначення поліморфізмів генів тромбофілії та розрахунку ризиків розвитку прееклампсії згідно з рекомендаціями FMF. Це дозволило покращити перинатальні наслідки на 77% у пацієнток із невиношуванням вагітності.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні екстреної акушерсько-гінекологічної допомоги КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення екстреної
акушерсько-гінекологічної допомоги. _____ Капран Ю. В.

В. о. з.

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ

_____
«15» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб профілактики плацента-асоційованих ускладнень у жінок з невиношуванням вагітності»
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб профілактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 5/8/22. Київ, 2022. 8-9.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні екстренної акушерсько-гінекологічної допомоги КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці патогенетично обумовленого лікувального протоколу у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності з метою профілактики розвитку в них прееклампсії на підставі комплексної оцінки результатів дослідження щодо носійства поліморфізму генів тромбофілії, визначення показників PRISCA-1 сумісно із рівнем PlGF та оцінкою ризиків розвитку ПЕ згідно з рекомендаціями FMF. Це дозволило своєчасно призначити комплексну терапію та покращити показники перинатальних ісходів у 77,5% пацієнток.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні екстренної акушерсько-гінекологічної допомоги КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення екстренної
акушерсько-гінекологічної допомоги. _____ Капран Ю. В.

В. о. з Капран Ю.В.

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ

«15» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб вторинної профілактики репродуктивних втрат у жінок з невиношуванням вагітності».
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі в анамнезі». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 4/8/22. Київ, 2022. 7-8.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці методу вторинної профілактики репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою в І триместрі при попередній вагітності на підставі комплексного обстеження на етапі прегравідарної підготовки, яке включало оцінку М-ехо на 11-13 день циклю з додатковим кольоровим допплерівським картуванням з оцінкою висхідних та низхідних екстрамускулярних гілок маткових артерій та виявленням поліморфізмів генів тромбофілії. Це дозволяло стратифікирувати ризик виникнення порушення імплантації та первинної плацентації у жінок із невиношуванням вагітності та персоніфікувати підходи до прегравідарної підготовки у цих жінок. Це дозволило знизити частоту утворення повторної ретрохоріальної гематоми у І триместрі вагітності та зменшило ризик її переривання до 12 тижнів гестації.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення оперативної та
підліткової гінекології _____ Ширінкіна Н.К.

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ
_____
«15» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з втратами вагітності»
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб профілактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 5/8/22. Київ, 2022. 8-9.
   - Ющенко М. І., Дука Ю. М. (2023) Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами // Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1 (93): 12-18; doi 10.15574/PP.2023.93.12.
8. **Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
1. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці алгоритму прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із невиношуванням вагітності на підставі комплексної оцінки показників УЗ-скринінгу у терміні 11-13 тижнів з обов'язковим проведенням допплерометрії маткових артерій, спільного визначення рівня PlGF та скадових PRISCA-1, визначення поліморфізмів генів тромбофілії та розрахунку ризиків розвитку прееклампсії згідно з рекомендаціями FMF. Це дозволило покращити перинатальні наслідки на 79% у пацієнток із невиношуванням вагітності.
4. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
5. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення оперативної та
підліткової гінекології _____ Ширінкіна Н.К.

«Затверджую»
Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ

«15» 12 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб профілактики плацента-асоційованих ускладнень у жінок з невиношуванням вагітності»
2. **Автор впровадження:** Ющенко М. І., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
   - Дука Ю. М., Ющенко М. І. «Спосіб профілактики розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 5/8/22. Київ, 2022. 8-9.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці патогенетично обумовленого лікувального протоколу у жінок із ретрохоріальними гематомами в І триместрі вагітності з метою профілактики розвитку в них прееклампсії на підставі комплексної оцінки результатів дослідження щодо носійства поліморфізму генів тромбофілії, визначення показників PRISCA-1 сумісно із рівнем PlGF та оцінкою ризиків розвитку ПЕ згідно з рекомендаціями FMF. Це дозволило своєчасно призначити комплексну терапію та покращити показники перинатальних ісходів у 75% пацієнток.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення оперативної та
підліткової гінекології _____ Ширінкіна Н.К.