

УДК 618.34-007.281-003.2-06-07:618.39-036.3

Ю.М. Дука, М.І. Ющенко

Аналіз перинатальних наслідків у жінок із загрозою невиношування вагітності в першому триместрі залежно від факту утворення ретрохоріальної гематоми

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 1(170): 4-11; doi: 10.15574/HW.2024.170.4

For citation: Duka YuM, Yushchenko MI. (2024). Analysis of perinatal outcomes in women with a threat of miscarriage in the first trimester depending on the fact of retrochorial hematoma formation. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(170): 4-11; doi: 10.15574/HW.2024.170.4.

Мета — оцінити ефективність розробленого персоналізованого підходу до ведення пацієнок із загрозою невиношування вагітності (НВ) у I триместрі залежно від факту утворення ретрохоріальної гематоми (РХГ) для профілактики виникнення в них прееклампсії (ПЕ).

Матеріали та методи. Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 137 жінок із загрозою НВ віком від 20 до 47 років (I група — 60 пацієнок із РХГ, II група — 77 пацієнок із загрозою переривання вагітності без гематоми). Застосовано бібліо-семантичний аналіз; оцінено антропометричні дані; проведено імуноферментний аналіз для дослідження рівнів гормонів; використано полімеразну ланцюгову реакцію для визначення поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу; інструментальні — для оцінювання стану плода (ультразвукова діагностика плода з доплерометрією кровотоку артерії пуповини, маткових артерій, середніх мозкових артерій, нестресовий тест).

Результати. Середній вік жінок I групи становив $31,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 30,0–32,4) року, II групи — $32,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 31,0–33,3) року ($p=0,243$ за t-критерієм). Згідно з Адаптованою шкалою перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program, до групи низького перинатального ризику віднесено 21 (35,0%) та 36 (46,7%) пацієнок, відповідно, середнього ризику — 30 (50,0%) та 32 (41,5%) жінок, а до групи високого ризику — 9 (15,0%) та 9 (11,7%); $p>0,05$.

Під час лікування та спостереження жінок із загрозою НВ у I триместрі дотримувалися розробленого лікувального алгоритму: стабілізація гематоми, зниження тону міометрію, гормональна підтримка вагітності з подальшим вирішенням необхідності застосування, дози та тривалості застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у поєднанні з аспірином. Виявлені за допомогою порівняльного аналізу відмінності між I та II групами дали змогу окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами розвитку ПЕ в жінок із РХГ.

Висновки. Виникнення РХГ на етапі ранньої плаценталії підвищує ризики розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею. Раннє призначення аспірину (до 12 тижнів) у жінок із високим ризиком розвитку ПЕ дає змогу зменшити синтез тромбоцитів і тромбоксану при збереженні синтезу простагліцину в судинній стінці на початкових етапах плаценталії. Поєднання застосування аспірину та НМГ у жінок із генетичними поліморфізмами генів-кандидатів тромбофілії та ангіогенезу запобігає відтермінуванню початку матково-плацентарного кровообігу та сприяє повноцінній плаценталії. Персоналізований підхід до ведення вагітності в жінок із загрозою її переривання на тлі утворення РХГ у I триместрі вагітності сприяє поліпшенню перинатальних результатів у веденні цієї категорії вагітних жінок.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, невиношування вагітності, ретрохоріальна гематома, прееклампсія, перинатальні наслідки, плацентарна дисфункція, передчасні пологи.

Analysis of perinatal outcomes in women with a threat of miscarriage in the first trimester depending on the fact of retrochorial hematoma formation

Yu. M. Duka, M. I. Yushchenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to evaluate the effectiveness of the developed personalized approach to the management of patients with a threat of miscarriage in the first trimester depending on the fact of the formation of a retrochorial hematoma (RCH) in order to prevent the occurrence of preeclampsia (PE) in them.

Materials and methods. A prospective analysis of the course of pregnancy and childbirth was conducted in 137 women with a threat of pregnancy aged from 20 to 47 years (the Group I — 60 patients with RCH, the Group II — 77 patients with a threat of termination of pregnancy without hematoma). Bibliosemantic analysis was used in the study; estimated anthropometric data; an enzyme-linked immunosorbent assay was performed to study hormone levels; polymerase chain reaction was used to determine polymorphisms of thrombophilia and angiogenesis genes; instrumental — to assess the condition of the fetus (ultrasound diagnosis of the fetus with Doppler blood flow of the umbilical artery, uterine arteries, middle cerebral arteries, non-stress test).

Results. The average age of women of the Group I was 31.2 ± 0.6 (95% CI: 30.0–32.4) years, of the Group II — 32.2 ± 0.6 (95% CI: 31.0–33.3) of the year ($p=0.243$ according to the t-criterion). According to the Alberta Perinatal Health Program (APHP) adapted perinatal risk scale, 21 (35.0%) and 36 (46.7%) patients were assigned to the low perinatal risk group, respectively, and 30 (50.0%) medium risk) and 32 (41.5%) women, and to the high-risk group — 9 (15.0%) and 9 (11.7%) at $p>0.05$. During the treatment and observation of women with a threat of miscarriage in the first trimester, the developed treatment algorithm was followed: stabilization of the hematoma, reduction of myometrial tone, hormonal support of pregnancy with further determination of the need for the use, dose and duration of low-molecular-weight heparin

(LMWH) in combination with aspirin. Differences between the Groups I and II revealed by means of a comparative analysis made it possible to outline the clinical and anamnestic factors that can serve as predictors of the development of PE in women with RCH.

Conclusions. The occurrence of RCH at the stage of early placentation increases the risks of developing placental dysfunction and obstetric complications related to it. The early appointment of aspirin (up to 12 weeks) in women with a high risk of developing PE allows to reduce the synthesis of platelets and thromboxane while preserving the synthesis of prostacyclin in the vascular wall in the initial stages of placentation. The combination of aspirin with the use of LMWH in women with the presence of genetic polymorphisms of candidate genes for thrombophilia and angiogenesis prevents the delay in the onset of uteroplacental circulation and promotes full placentation. A personalised approach to the management of pregnancy in women with a threat of termination due to the formation of RCH in the first trimester of pregnancy has made it possible to improve perinatal outcomes in the management of this category of pregnant women.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, miscarriage, retrochorial hematoma, preeclampsia, perinatal consequences, placental dysfunction, premature birth.

Вступ

Невиношування вагітності (НВ) залишається однією з найактуальніших проблем I триместру. До 80% усіх втрат вагітностей, у тому числі після звичного НВ, спостерігається до 12 тижнів вагітності. Кровотечі під час вагітності актуалізують проблему перебігу як поточної вагітності, так і перспектив подальших.

Лікування загрози НВ у вагітних із ретрохоріальною гематомою (РХГ) частіше в клінічній практиці обмежується лише вирішенням питання збереження вагітності та обмеження розміру гематоми. Допомога надається вагітним лікарями акушерсько-гінекологічних стаціонарів в ургентному порядку, надалі, після досягнення позитивного результату, ці пацієнтки повертаються до амбулаторного спостереження і отримують допомогу як жінки з «майже фізіологічною вагітністю». Основний акцент лікарі частіше роблять на збільшенні дозування препаратів прогестерону та кофакторної вітамінотерапії. З визначених термінів сумніву підлягають питання призначення в цих жінок препаратів ацетилсаліцилової кислоти (АСК) для запобігання розвитку в них пreeклампсії (ПЕ). Адже, на думку лікарів, після утворення в цих жінок РХГ слід з обережністю призначати АСК, оскільки саме ця група препаратів «сприяє рецидиву антенатальної кровотечі». Це дуже поширена помилка в клінічній практиці [9]. Сьогодні офіційно не встановлена загальноєвропейська оптимальна доза АСК. У більшості наукових досліджень йдеться про застосування препарату в дозуванні 81–150 мг на добу. Найбільш успішним з наукової точки зору є дослідження ASPRE [3,8], на досвід якого ми спиралися.

Окремим напрямом у лікуванні РХГ є призначення або збереження застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) у цих пацієнток. За науковими дослідженнями, у пацієнток після утворення РХГ відбувається компен-

саторне наростання гіперкоагуляції, спрямоване на забезпечення достатнього гемостазу. Однак використання високих доз гормонотерапії в пацієнток із РХГ для збереження вагітності та підтримки функції жовтого тіла може викликати порушення захисних механізмів гемостазу та обумовлювати тромбофілічні зміни і, як наслідок, подальше відшарування хоріона та утворення рецидивної РХГ. Цей факт додатково ставить під сумнів потребу призначення високих доз гормональної терапії [5]. Не викликає сумнівів доведений сприятливий вплив НМГ на судини. Саме цей факт, на нашу думку, може бути використаний у призначенні цієї групи препаратів жінкам із РХГ у ранньому терміні для зниження ризику розвитку ранньої ПЕ, оскільки однією з теорій утворення РХГ є порушення кровообігу в спіральних маткових артеріях (МА) унаслідок підвищеного тромбоутворення. Зміни, які відбуваються в організмі матері за наявності підвищеного ризику ранньої ПЕ, характеризуються низьким серцевим викидом, ендотеліальною дисфункцією, підвищеним периферичним опором судин, що в підсумку супроводжується аномальним рівнем циркулюючих ангіогенних факторів, у тому числі низьким рівнем плацентарного фактора росту (PlGF). НМГ здатні суттєво поліпшувати залежну від ендотелію релаксацію судин у вагітних жінок із високим ризиком тяжкої ПЕ та значно підвищувати циркулюючі материнські рівні проангіогенного білка PlGF [4,6]. Отже, результати опублікованих рандомізованих клінічних досліджень, у яких вивчали ефективність НМГ для профілактики ПЕ, є суперечливими та не враховують потенційних механізмів дії НМГ [4,7].

Саме тому дуже актуальним напрямом є оцінювання перебігу вагітності та пологів у жінок із РХГ на тлі персоналізованого підходу щодо їх лікування.

Мета дослідження — оцінити ефективність розробленого персоналізованого підходу до ве-

дення пацієнок із загрозою НВ у I триместрі залежно від факту утворення РХГ для профілактики виникнення в них ПЕ.

Матеріали та методи дослідження

Відібрано 137 жінок із загрозою НВ віком від 20 до 47 років на підставі наявності в них симптомів загрози переривання вагітності, що регламентовано Наказом МОЗ України від 03.11.2008 № 624 «Невиношування вагітності». Пацієнок поділено на дві клінічні групи спостереження. Клінічну I групу (з підтвердженою РХГ – основна група) становили 60 жінок, середній вік – $31,2 \pm 0,6$ (95% довірчий інтервал (ДІ): 30,0–32,4) року; II групу (загроза невиношування без РХГ – проспективна група порівняння) – 77 пацієнок, середній вік – $32,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 31,0–33,3) року ($p=0,243$ за t-критерієм).

Використано бібліосемантичний аналіз; оцінено антропометричні дані; проведено імуноферментний аналіз для дослідження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), протеїну, що асоційований з вагітністю – А (РАРР-А), альфа-фетопропротеїну (АФП), вільного естріолу (Е_{звільн.}), РІGF, водорозчинної тирозинкінази – 1 (sFlt-1); застосовано полімеразну ланцюгову реакцію – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії та ангиогенезу; інструментальні – для оцінювання стану плода (ультразвукова діагностика (УЗД) плода з доплерометрією кровотоку артерії пуповини, МА, середніх мозкових артерій, нестресовий тест).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм «Statistica v.6.1» (серійний номер AGAR909E415822FA). Для опису і порівняння статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом (перевірка за критерієм Шапіро–Вілка), використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) і 95% ДІ, t-критерій Стьюдента для незв'язаних вибірок з урахуванням однорідності дисперсій (критерій Фішера); при аномальному законі розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%) та U-критерій Манна–Вітні. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Критичний рівень статистичної значущості результатів дослідження (p) прийнято $\leq 0,05$. Для оцінювання взаємозв'язку між факторами проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефі-

цієнтів рангової кореляції Спірмена (rs) та коефіцієнта спряженості Крамера (rv).

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології». Дослідження виконано відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно побудовано на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, визначено окресленою метою й конкретними завданнями. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював $6,1 \pm 0,55$ (95% ДІ: 5,0–7,2) тижня в I групі та $7,2 \pm 0,61$ (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня у II групі ($p>0,05$). Не виявлено вірогідних 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 ($p>0,05$). Вагітність була першою лише в 13 (21,7%) жінок I групи і у 24 (31,2%) пацієнок II групи ($p=0,21$ за χ^2), тоді як близько половини жінок обох груп (53,3% у I групі і 46,7% у II групі) мали 3 та більше вагітностей ($p=0,44$ за χ^2). Проте пологи були першими в більшості пацієнок I групи (61,7%) та II груп (71,4%) ($p=0,23$ за χ^2).

Більшість (47 (78,3%) і 60 (77,9%)) пацієнок I та II груп мала нормальну масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) – <25 кг/м²); а надлишкову масу тіла – відповідно 10 (16,7%) жінок і 9 (11,7%) пацієнок, ожиріння I ступеня – 3 (5,0%) пацієнтки і 8 (10,4%) жінок ($p>0,05$ між групами).

За результатами аналізу акушерського анамнезу виявлено, що вагітність наступила самостійно протягом 1–4 самостійних фертильних циклів без контрацепції в 51 (85,0%) жінки I групи та в 57 (74,0%) пацієнок II групи ($p=0,12$ за χ^2). У 9 (15,0%) жінок та у 20 (26,0%) пацієнок, відповідно, вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій ($p=0,12$ за χ^2). Невдачі таких репродуктивних технологій в анамнезі були у 2 (3,3%) пацієнок і 2 (2,6%) жінок, відповідно ($p=0,80$ за χ^2). Обтяжений акушерський анам-

нез мали 50 (83,3%) жінок і 63 (81,8%) пацієнтки, відповідно ($p=0,82$ за χ^2) за рахунок: переривання вагітності до 12 тижнів – у 33 (55,0%) та 43 (55,8%) жінок, відповідно ($p=0,92$ за χ^2) (за типом missed – у 16 (26,7%) та 28 (36,3%) жінок; за типом повного мимовільного викидня до 5 тижнів – у 17 (28,3%) та 15 (19,5%) пацієнток); втрати попередніх вагітностей у терміні гестації 12–21⁺⁶ тижня – у 3 (5,0%) та 11 (14,3%) жінок, відповідно ($p=0,075$ за χ^2); антенатальної загибелі плода, обумовленої хронічною плацентарною дисфункцією – у 6 (10,0%) жінок I групи в 36–39 тижнів та у 4 (5,2%) пацієнток II групи в терміні 34–37 тижнів ($p=0,28$ за χ^2). ПЕ середнього ступеня була в анамнезі в 1 (1,7%) жінки та у 2 (2,6%) пацієнток, відповідно, ПЕ тяжкого ступеня – у 2 (3,4%) випадках у I групі. Затримка росту плода при попередній вагітності спостерігалася в 5 (8,3%) жінок I групи проти 3 (3,9%) пацієнток II групи ($p=0,27$ за χ^2).

Згідно з Адаптованою шкалою перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program (АРНР), до групи низького перинатального ризику віднесено 21 (35,0%) та 36 (46,7%) пацієнток I та II груп, середнього ризику – 30 (50,0%) та 32 (41,5%) жінок, відповідно, а до групи високого ризику – 9 (15,0%) та 9 (11,7%) пацієнток; $p>0,05$. Отже, не виявлено достовірного зв'язку між перинатальним ризиком за шкалою АРНР та наявністю РХГ ($\gamma=0,119$, $p=0,38$).

Під час лікування та спостереження жінок із загрозою НВ у I триместрі дотримувалися розробленого лікувального алгоритму.

Спочатку проводили стабілізацію гематоми для запобігання подальшому відшаруванню. Усім жінкам I групи призначали транексамову кислоту (ТК) у дозі 500–1500 мг на добу перорально або внутрішньовенно. Тривалість терапії не перевищувала 3–5 діб, що обґрунтовано деякими фактами: подібної тривалості достатньо для стабілізації гематоми, а короткочасна стратегія її застосування не перевантажує пуповину, тому що ТК проникає крізь плаценту, а її концентрація в пуповинній крові після внутрішньовенного введення така ж висока, як і в материнській. Приводом застосування ТК у II клінічній групі були скарги на кров'яністі виділення зі статевих шляхів у 4 (5,2%) пацієнток без УЗ-ознак відшарування. У цьому випадку тривалість не перевищувала 2 діб.

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 в значній кількості в умовах утворення гематоми незалежно від її локалізації та чинять прямий пошкоджувальний вплив на ембріон. А також ТК має протизапальний та антицитокіновий ефекти, що є досить актуальним при утворенні РХГ.

Надалі визначалися щодо необхідності застосування прогестерону та з його дозуванням. За потреби призначали мікронізований прогестерон (лютеїна або утрожестан), доза якого не перевищувала 600 мг на добу. У I групі призначали саме лютеїну по 50 мг 4 рази на добу сублінгвально протягом 2 діб (додатковий гемостатичний ефект), на третю добу – 50 мг 3 рази з наступним переходом на вагінальну форму в дозі 200 мг до завершення періоду плацентации (16–18 тижнів). У II групі в 60 (77,9%) випадках та 17 (22,1%) застосовували лютеїну у дозі 200 мг вагінально та утрожестан у дозі 400–600 мг на добу, відповідно. Тривалість терапії не перевищувала 22–24 тижні гестації в жодному випадку.

Додатково вирішували питання доцільності призначення цим пацієнткам НМГ у поєднанні з АСК. Вирішення цього питання було принциповим. При цьому спиралися на численні дані наукових досліджень, власний (більш ніж 15 років) досвід лікувального закладу та отримані нами результати дослідження генетичних поліморфізмів генів тромбофілії та ангиогенезу в жінок тематичних груп [2,10]. Обов'язково дотримувалися вимог для їх застосування. Призначали ці препарати за їх доведеної ефективності тільки після стабілізації гематоми та дослідження кількості тромбоцитів у динаміці. Тобто першими кроками в лікуванні загрози переривання вагітності з утворенням РХГ у I триместрі були стабілізація гематоми, зниження тону м'язів та гормональна підтримка вагітності препаратом натурального прогестерону. І тільки потім оцінювали необхідність застосування НМГ.

У жінок із наявністю поліморфізмів у genaх тромбофілії та ангиогенезу після стабілізації гематоми (у I групі) або після дообстеження (у II групі) призначали профілактичні дози еноксапарину натрію з урахуванням ІМТ пацієнтки. Раннє призначення НМГ запобігало відтермінуванню початку матково-плацентарного кровообігу і було застосоване у 51 (85,0%) та 15 (19,5%) жінок I та II груп, відповідно ($p<0,001$ за χ^2). Ефективність обраної тера-

пії оцінювали за показниками пульсаційного індексу (ПІ) МА та даними коагулограми.

Додатково в жінок із високим ризиком розвитку ПЕ за шкалою АРНР з урахуванням наявності РХГ призначали аспірин після стабілізації гематоми до 12 тижнів гестації в дозі 50 мг на добу. Тобто раніше 12 тижнів — 9 (15,0%) та 9 (11,7%) випадків у I та II групах, відповідно ($p=0,57$). Якщо отримані ризики після дослідження Astraia наприкінці I триместру вагітності співпадали (в 100% випадків), дозу аспірину збільшували до 100–150 мг на добу. Загалом дозу 150 мг АСК на добу отримували 28 (46,7%) та 23 (29,9%) пацієнтки, відповідно ($p=0,044$), оскільки за результатами дослідження Astraia у них встановили високий ризик розвитку ПЕ. Проміжний ризик виникнення ПЕ в жінок тематичних груп виявили в 30 (50,0%) та 32 (41,6%) жінок у I та II групах, відповідно ($p=0,32$), що співпадало з результатами анкетування за АРНР. У цьому випадку призначали АСК у дозі 100 мг на добу.

Цікавим було те, що в жінок I групи на тлі комбінованої терапії НМГ+АСК не виявили рецидиву РХГ у жодному випадку.

Враховуючи помірну антиагрегантну та протизапальну дію діосміну, вагітним із варикозним розширенням вен малого таза (32 (53,3%) та 25 (32,5%) випадків у I та II групах, відповідно; $p=0,014$) терапію розширили за рахунок його призначення. Це дало змогу поліпшити венозний відтік, підвищити резистентність судин і знизити їхню проникність, не змінюючи тонуусу артерій. Тривалість терапії коливалася в межах від 1 до 3 місяців.

Виявлені за допомогою порівняльного аналізу відмінності між I та II групами допомогли окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами розвитку ПЕ в жінок із РХГ. Низький рівень прогестерону в жінок асоціювався з наявністю РХГ ($rs=-0,283$; $p<0,001$), самостійністю настання вагітності ($rs=-0,462$; $p<0,001$), наявністю ПЕ в анамнезі ($rs=-0,261$; $p=0,002$).

Середній рівень ПІ в МА за результатами проведення скринінгу в I триместрі становив $1,75\pm 0,09$ (95% ДІ: 1,57–1,93) ум. од. та $1,63\pm 0,06$ (95% ДІ: 1,51–1,76) ум. од. у I та II групах, відповідно ($p=0,28$ за t -критерієм). При цьому показники ПІ в МА вище 95 перцентилю достовірно частіше відзначалися в пацієнток з РХГ: 17 (28,3%) випадків у I групі проти 10 (13,0%) — у II групі ($p=0,025$ за χ^2 ; $gv=0,191$). З них ПІ

в межах від 95 до 99 перцентилю спостерігалися у 9 (15,0%) та у 7 (9,1%) пацієнток, відповідно ($p=0,29$ за χ^2), а особливу увагу привертала кількість випадків перевищення значення ПІ в обох МА вище 99 перцентилю: 8 (13,3%) пацієнток I групи проти 3 (3,9%) жінок II групи ($p=0,044$ за χ^2 ; $gv=0,172$). Частота виявлення декратичних виїмок була вищою: в обох МА — у 21 (35,0%) вагітних I групи та у 13 (16,9%) жінок II групи ($p=0,015$ за χ^2 ; $gv=0,208$); в одній МА (частіше правій) — у 12 (20,0%) жінок та 40 (51,9%) пацієнток, відповідно ($p<0,001$ за χ^2 ; $gv=0,327$).

Середній рівень ХГЛ у жінок I групи достовірно перевищував такий показник у II групі — 1,22 [0,99; 1,87] МоМ проти 1,06 [0,71; 1,39] МоМ ($p=0,018$ за U ; $rs=0,204$).

Медіанний рівень PAPP-A та PlGF не мав достовірних відмінностей між показниками ($p=0,29$ та $p=0,28$ за U відповідно).

Розрахунок ризику розвитку ПЕ в цих жінок за калькулятором FMF «Preeclampsia risk assessment» виявив високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок I групи проти 23 (29,9%) пацієнток II групи ($p=0,044$ за χ^2 ; $gv=0,172$). Це свідчило про вплив виникнення РХГ на етапі ранньої плацентації на підвищення ризиків розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, які з нею пов'язані.

Встановлено пряму достовірну кореляцію слабкої сили в парах: наявність РХГ та ПІ в МА вище 95 перцентилю ($rv=0,19$; $p=0,025$), РХГ і вищий рівень ХГЛ у I та II триместрх гестації ($rs=0,204$; $p=0,017$ і $rs=0,17$; $p=0,049$). Знижений рівень PAPP-A у I триместрі вірогідно асоціювався з ПЕ в анамнезі ($rs=-0,17$; $p=0,049$), підвищеним ІМТ ($rs=-0,203$; $p=0,018$), високим рівнем ПІ в МА ($rs=-0,331$; $p<0,001$), у тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентилю ($rs=-0,229$; $p=0,008$), а також зі зниженим рівнем Езвільного ($rs=+0,193$; $p=0,027$). Вірогідні зворотні кореляції встановлено між рівнем PlGF та наявністю 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 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, що рівень АФП зростає в пацієнток із неповним ремоделюванням спіральних артерій, і ці жінки входять до групи ризику розвитку ПЕ.

У 19–23⁺⁶ тижня для розрахунку ризиків розвитку ПЕ використовували показник співвідно-

Таблиця 1

Особливості перебігу другої половини вагітності, абс. (%)

Нозологія	I група (n=55)	II група (n=77)	p*
Гестаційна анемія	38 (69,1)	35 (45,5)	0,007
Гестаційна гіпертензія	1 (1,8)	3 (3,9)	0,49
Прееклампсія тяжкого ступеня:			
рання	4 (7,3)	3 (3,9)	0,39
пізня	3 (5,5)	1 (1,3)	0,17
	1 (1,8)	2 (2,6)	0,77
Затримка росту плода:			
в поєднанні з ПЕ	6 (10,9)	5 (6,5)	0,37
ізольована	2 (3,6)	2 (2,6)	0,73
	4 (7,3)	3 (3,9)	0,39
Плід малий до терміну гестації	1 (1,8)	5 (6,5)	0,20
Аntenатальна загибель плода	1 (1,8)	–	0,42**
Дистрес плода під час вагітності	6 (10,9)	4 (5,2)	0,22
Рання неонатальна смерть	–	1 (1,3)	1,0**

Примітки: p* — рівень значущості різниці між I та II групами за критерієм χ^2 ; ** — за критерієм FET.

шення sFlt-1/PlGF. У I групі цей показник коливався в межах від 0,45 ум. од. до 747 ум. од. та в середньому становив 4,83 [3,06; 7,20] ум. од., у II групі — від 0,56 ум. од. до 341 ум. од. та в середньому становив 4,32 [2,35; 7,41] ум. од. ($p=0,18$ за U-критерієм). Підвищений показник співвідношення sFlt-1/PlGF та ймовірність розвитку ПЕ виявили в 6 (10,9%) жінок I групи (2 (3,6%) випадки критичного значення та 4 (7,3%) — підвищеного) та в 1 (1,3%) пацієнтки (підвищене значення) II групи [1].

За результатами кореляційного аналізу встановили вірогідні зв'язки підвищеного рівня співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні 19–23⁺⁶ тижня з наявністю РХГ ($rv=0,207$; $p=0,017$), високим ризиком розвитку ПЕ за алгоритмом фонду медицини плода (FMF) ($rs=0,353$; $p<0,001$), підвищеним рівнем АФП ($rs=0,258$, $p=0,004$), показника ПІ в МА ($rs=0,29$; $p=0,001$), у тому числі при рівнях ПІ вище 95 перцентилу ($rs=0,33$; $p<0,001$); зниженням рівнів PlGF ($rs=-0,314$; $p<0,001$), PAPP-A ($rs=-0,267$; $p=0,003$) та Езвільного ($rs=-0,247$; $p=0,006$).

Аналіз показників співвідношення sFlt-1/PlGF у 32–33⁺⁶ тижня в I групі виявив підвищене його значення в 1 (1,8%) випадку проти 4 (5,2%) випадків у II групі

(3 (3,9%) випадки критичного показника та 1 (1,3%) — підвищеного) ($p=0,32$ за χ^2).

За результатами аналізу генетичної детермінованості в I та II групах виявили 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 терміні гестації 32–33⁺⁶ тижня ($rs=0,248$; $p=0,050$); гена FGB-фібриногену (455 G>A) — втрати вагітності в 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 в ранні терміни ($rv=0,181$; $p=0,034$), підвищений рівень Езвільн. ($rs=0,208$, $p=0,017$), зниження sFlt-1 ($rs=-0,331$; $p=0,010$) і співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні 32–33⁺⁶ тижня ($rs=-0,310$; $p=0,015$); гена ITGB3- β — наявність ХАГ ($rv=0,176$; $p=0,040$) і тенденція до зниження PlGF у 32–33⁺⁶ тижня вагітності ($rs=-0,231$; $p=0,079$), збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF ($rs=0,221$; $p=0,087$) [10].

Результати дослідження поліморфізму генів ангиогенезу в жінок I та II груп виявили тенденцію до підвищення ризику розвитку ПЕ в носіїв поліморфізму гена судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF-A -634 C>G) ($rv=0,226$;

Таблиця 2

Способи розродження жінок тематичних груп, абс. (%)

Способи розродження	I група (n=54)	II група (n=77)	p
Термінові мимовільні пологи	28 (51,8)	41 (53,2)	0,87
Передчасні мимовільні 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 — рівень значущості різниці між I та II групами за критерієм χ^2 .

$p=0,08$). Наявність поліморфізму гена синтази окису азоту 3 (NOS3 -786 C>T)) чітко асоціювалася з втратами під час чинної вагітності ($r_v=0,463$; $p=0,001$), підвищеним рівнем sFlt-1 ($r_s=0,252$; $p=0,063$) і співвідношення sFlt-1/PlGF в 32–33⁺⁶ тижня вагітності ($r_s=0,239$; $p=0,079$) [10].

Для оцінювання ефективності запропонованого лікувального протоколу проаналізували перебіг вагітності та пологів у жінок із загрозою НВ у I триместрі вагітності з урахуванням факту утворення РХГ.

Незважаючи на зберігаючу терапію, у 2 (3,3%) пацієнок I групи вагітність перервалася до 12 тижнів та в 3 (5,0%) випадках — до 20 тижнів, тому розрахунок показників, що характеризували виникнення гестаційних ускладнень, проводили на 55 жінок у I групі та на 77 жінок у II групі (табл. 1).

Аntenатальну загибель плода виявили в 1 (1,8%) жінки I групи в терміні гестації 30 тижнів. За результатами проведення передімплантаційної генетичної діагностики плаценти встановили декомпенсовану фетоплацентарну недостатність, гіперпластичну форму (вага 435 г при гестаційній нормі 306 г), материнські та плідні стромальні ураження: судинно-вільозну дисплазію ворсин хоріона з переважанням незрілих проміжних ворсин хоріона, формування облітераційної артеріопатії та тромбоз судин абсолютно довгої пуповини (довжина 72 см при гестаційній нормі до 45 см), редукцію судинного русла ворсин хоріона.

Рання неонатальна смерть відбулася в жінки з передчасним розродженням у 29 тижнів із приводу виникнення тяжкої ПЕ.

Аналіз способів і термінів розродження виявив деякі особливості (табл. 2). Розрахунок проводили на 54 жінках у I групі у зв'язку із фактом антенатальної загибелі плода в 1 випадку в терміні гестації 30 тижнів.

Частота виконання ургентного кесаревого розтину (КР) у терміні пологів була вдвічі вищою в II групі — 13 (16,9%) жінок проти 4 (7,4%) пацієнок у I групі ($p=0,11$ за χ^2). Найчастішим приводом для цього був дистрес плода під час пологів — 4 (5,2%) та 2 (3,7%) випадки у II та I групах, відповідно; первинна слабкість пологової діяльності — 3 (3,9%) та 2 (3,7%), відповідно. Також у II клінічній групі показанням для ургентного КР у терміні пологів було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) та клінічно вузький таз — по 2 (2,6%)

жінки на кожне ускладнення; в 1 (1,3%) випадку приводом була пізня ПЕ тяжкого ступеня.

Ця тенденція стала цікава тим, що, за науковими дослідженнями, частота виникнення передчасних пологів у жінок із РХГ у I триместрі вагітності є в середньому вдвічі вищою, ніж без її утворення, що не виявлено в нашому дослідженні. Тобто, за нашими результатами, призначена терапія була ефективною.

Ургентні оперативні передчасні пологи проводилися, навпаки, вдвічі частіше саме в жінок із РХГ в I триместрі вагітності — 9 (16,7%) випадків проти 6 (7,8%) випадків у II групі ($p=0,12$ за χ^2). Термін гестації при цьому розродженні коливався від 28 до 36 тижнів у I групі (Me — 31 тиждень) та від 27 до 35 тижнів у II групі (Me — 34,5 тижні) ($p=0,40$ за U-критерієм). Приводом для ургентного КР у терміні гестації 28–32 тижні в I групі був дистрес плода під час вагітності — 4 (7,4%) випадки, а в II групі — у 3 (3,9%) випадках у терміні гестації 30–35 тижнів ($p=0,38$ за χ^2). ПВНРП відбулося у 2 (3,7%) пацієнок у 35 тижнів гестації та у 2 (2,6%) пацієнок (27 та 35 тижнів), відповідно. ПЕ стала приводом для ургентних оперативних передчасних пологів по одному випадку в кожній групі (1,8% та 1,3% відповідно), але в I групі йшлося про ранню тяжку ПЕ, а в II групі — про пізню ПЕ тяжкого ступеня.

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

Висновки

Виникнення РХГ на етапі ранньої плацентарної дисфункції підвищує ризики розвитку плацентарної дисфункції та акушерських ускладнень, пов'язаних із нею.

Раннє призначення АСК у терміні до 12 тижнів вагітності в жінок із високим ризиком розвитку ПЕ згідно з Адаптованою шкалою перинатального ризику Alberta Perinatal Health Program дає змогу зменшити синтез тромбоцитів і тромбоксану при збереженні синтезу

простацикліну в судинній стінці на початкових етапах плацентації.

Застосування АСК у поєднанні з НМГ у жінок із наявністю генетичних поліморфізмів генів-кандидатів тромбофілії та ангиогенезу запобігає відтермінуванню початку матково-плацентарного кровообігу та сприяє повноцінній плацентації. Адже клінічна картина плацентарної дисфункції, що розвивається в ІІІ триместрі вагітності, є проявом патологічного процесу, сформованого ще під час плацентації, що охоплює період 6–18 тижнів гестації.

Персоніфікований підхід до ведення вагітності в жінок із загрозою її переривання вже з ранніх термінів гестації на тлі утворення РХГ у першому триместрі вагітності, який враховує значущість генетичної детермінованості з боку генів-кандидатів, що мають відношення до тромбофілії та ангиогенезу, рівень продукції ангиогенних та антиангиогенних факторів, дає змогу поліпшити перинатальні результати ведення цієї категорії вагітних жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Duka YuM, Yushchenko MI. (2023). Analysis of perinatal outcomes in women with high and critical levels of the sFit-1/PIGF ratio. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 1(164): 21–27. doi: 10.15574/HW.2023.164.21.
2. Duka YuM. (2016). *Patohenetychne obhruntuvannia diahnozyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila*. Dys. ... d-ra med. nauk. Dnipro.
3. Ghesquiere L, Guerby P, Marchant I, Kumar N, Zare M, Foisy MA et al. (2023). 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*. 5(7): 101000. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101000.
4. Husieva AY, Kyrylchuk MY, Medved VI. (2023). Prevention of preeclampsia: current state of the problem. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. (1): 53–64. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13941>.
5. Kovalova YuV. (2018). *Retrohorialna hematoma*. Pytannia etiopatohenezu, diahnozyky i terapii. *Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal*. 62 (4): 37–46.
6. McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, Hladunewich M, Parker JD, Kingdom JC. (2017). Low Molecular Weight Heparin Improves Endothelial Function in Pregnant Women at High Risk of Preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 69 (1): 180–188. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA-HA.116.08298>.
7. McLaughlin K, Scholten RR, Parker JD, Ferrazzi E, Kingdom JCP. (2018). Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? *British journal of clinical pharmacology*. 84 (4): 673–678. <https://doi.org/10.1111/bcp.13483>.
8. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. (2016). Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ open*. 6 (6): e011801. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011801.
9. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C et al. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 377: 613–622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
10. Yushchenko MI, Duka YuM. (2023). Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1 (93): 12–18. doi: 10.15574/PP.2023.93.12.

Відомості про авторів:

Дука Юлія Михайлівна — д. мед. н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Ющенко Максим Ігорович — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2023 р.; прийнята до друку 08.02.2024 р.