

УДК 618.177-089.888.11-02:618.25-06:616.12-008.331.1-037-084

О.М. Суліменко

Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 49-57; doi 10.15574/HW.2022.161.49

For citation: Sulimenko OM. (2022). Prediction and prevention of preeclampsy in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 49-57; doi 10.15574/HW.2022.161.49

Мета — оцінити ефективність впровадженого алгоритму лікувально-профілактичних заходів шляхом аналізу перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); оцінити зміни біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в разі виявлення доклінічних проявів прееклампсії у вагітних із багатоплідною вагітністю після ДРТ.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після ДРТ: I (основна) група — 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження; II (контрольна) група — 27 вагітних, яким проведено спостереження за загальноприйнятими методиками ведення багатоплідної вагітності. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Результати. У I групі встановлено 2 випадки помірної прееклампсії в 32 і 33 тижні вагітності (PLGF — 63,2 пг/мл і 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 51,7 і 66,3). У II групі виявлено 4 випадки прееклампсії: 2 випадки помірної прееклампсії (PLGF — 74,1 пг/мл і 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 98,6 і 104,5); 2 випадки тяжкої прееклампсії в 33 і 34 тижні (PLGF — 44,1 пг/мл і 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 122,4 і 130,1) на тлі ознак гестаційної гіпертензії. Затримку росту плода в I групі зафіксовано в 3 (8,6%) жінок (I ст. — у 2 (5,7%) випадках, II ст. — в 1 (2,9%) випадку, III ст. не діагностовано); у II групі — у 7 (25,9%) пацієнток (I ст. — у 2 (7,4%) випадках, II ст. — у 4 (14,8%) випадках, III ст. — в 1 (3,7%) випадку). Дистрес плода в I групі виявлено в 4 (11,4%) вагітних (під час вагітності — в 1 (2,9%) випадку, під час пологів — у 3 (8,6%) випадках); у II групі — у 7 (25,9%) жінок (під час вагітності — у 5 (18,5%) випадках, під час пологів — у 2 (7,4%) випадках). Передчасні пологи у I групі відмічено в 5 (14,3%) жінок (до 34 тижнів гестації — у 2 (5,7%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (8,6%) випадках); у II групі — у 8 (29,6%) жінок (до 34 тижнів гестації — у 5 (18,5%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (11,1%) випадках). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти виявлено у 2 (7,4%) жінок у II групі, а в I групі таких випадків не зафіксовано. Вагінальні пологи відмічено в 14 (40%) жінок I групи та в 7 (25,9%) пацієнток II групи; кесарів розтин — відповідно у 21 (60%) і у 19 (70,4%) жінок. Комбіновані пологи проведено в 1 (3,7%) жінки II групи, а в I групі — не зафіксовано. Ппоксично-ішемічне ураження виявлено у 2 (5,7%) дітей від жінок I групи та в 4 (14,8%) дітей від матерів II групи. Порушення адаптації відмічено в 5 (14,3%) випадках у I групі та у 8 (29,6%) випадках у II групі. Переведення на другий етап лікування потребували 3 (8,6%) дитини від матерів I групи та 6 (22,2%) дітей від матерів II групи.

Висновки. Запропонований алгоритм сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дав змогу достовірно знизити частоту розвитку прееклампсії, акушерських та перинатальних ускладнень і може бути рекомендованим до застосовування у практичній охороні здоров'я. Дослідження антиангіогенного фактора sFlt-1 і проангіогенного фактора PLGF та їхнє співвідношення є перспективним у прогнозуванні та ранній діагностиці прееклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ. Використання Triage PIGF та sFlt-1/PLGF має широко впроваджуватися в практику акушерів-гінекологів як прогностичний маркер для вчасного розпізнавання прееклампсії для зменшення перинатальних ускладнень, як з боку матері, так і з боку плода. На основі відслідковування динаміки зростання співвідношення sFlt-1/PLGF можна спрогнозувати ранній розвиток прееклампсії навіть без клінічних симптомів і прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності або потребу термінового розродження.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, багатоплідна вагітність, прееклампсія, циркулюючі біомаркери ангіогенезу sFlt-1 і PLGF.

Prediction and prevention of preeclampsy in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies

O.M. Sulimenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to assess the effectiveness of the implemented algorithm of treatment and preventive measures by analyzing the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in multiple pregnancies after assisted reproductive technologies to assess of changes in biochemical markers of endothelial dysfunction in the detection of pre-clinical manifestations of preeclampsia in pregnant women with multiple pregnancies after the use of assisted reproductive technologies.

Materials and methods. A prospective study of pregnant women with dichorionic diamniotic twins after assisted reproductive technologies was conducted: the Group I (main) — 35 pregnant women with twins who were offered a developed monitoring algorithm; the Group II (control) 27 pregnant women who were monitored according to generally accepted methods of managing multiple pregnancies. Statistical processing of the research results was carried out using standard programs «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 6.0».

Results. In the Group I 2 cases of moderate preeclampsia were found in 32 and 33 weeks of pregnancy (PLGF results — 63.2 pg/ml and 58.7 pg/ml, sFlt-1/PLGF ratio — 51.7 and 66.3). In the Group II 4 cases of preeclampsia were identified: 2 cases of moderate preeclampsia (PLGF — 74.1 pg/ml and 69.3 pg/ml, sFlt-1/PLGF ratio — 98.6 and 104.5); 2 cases of severe preeclampsia at 33 and 34 weeks (PIGF data — 44.1 pg/ml and 47.3 pg/ml, sFlt-1/PLGF ratio 122.4 and 130.1) against the background of signs of gestational hypertension. Fetal growth retardation in the Group I was noted in 3 (8.6%) women (I stage — in 2 (5.7%) cases, II stage — in 1 (2.9%) case, III stage was not diagnosed), in the Group II — in 7 (25.9%) women (I stage — in 2 (7.4%) cases, II stage — in 4 (14.8%) cases, III stage — in 1 (3.7%) case). Fetal distress in the Group I was detected in 4 (11.4%) pregnant women (during pregnancy — in 1 (2.9%) case, during deliveries —

in 3 (8.6%) cases); in the Group II — in 7 (25.9%) women (during pregnancy — in 5 (18.5%) cases, during deliveries — in 2 (7.4%) cases). Premature deliveries in the Group I was noted in 5 (14.3%) women (before 34 weeks of gestation — in 2 (5.7%) cases, after 34 weeks of gestation — in 3 (8.6%) cases); in the Group II — in 8 (29.6%) women (before 34 weeks of gestation — in 5 (18.5%) cases, after 34 weeks of gestation — in 3 (11.1%) cases). Premature detachment of a normally located placenta was detected in 2 (7.4%) women in the Group II, and in the group I such cases were not recorded. Vaginal delivery was observed in 14 (40%) women in the Group I and 7 (25.9%) patients in the Group II; cesarean section — in 21 (60%) and 19 (70.4%) women, respectively. Combined delivery was performed in 1 (3.7%) woman of the Group II, and in the Group I — not recorded. Hypoxic-ischemic lesions were detected in 2 (5.7%) children from women of the Group I and in 4 (14.8%) children from mothers of the Group II. Adaptation disorders were noted in 5 (14.3%) cases in the Group I and in 8 (29.6%) cases in the Group II. Transfer to the second stage of treatment required 3 (8.6%) children from mothers of the Group I and 6 (22.2%) children from mothers of the Group II.

Conclusions. The proposed algorithm of modern diagnostic and treatment-prophylactic measures made it possible to reliably reduce the frequency of development of preeclampsia, obstetric and perinatal complications and can be recommended for use in practical health care. The study of the anti-angiogenic factor sFlt-1 and the pro-angiogenic factor PLGF and their ratio is promising in the prediction and early diagnosis of preeclampsia in multiple pregnancies after assisted reproductive technologies. The use of Triage PLGF and sFlt-1/PLGF ratio should be widely implemented in the practice of obstetrician-gynecologists as a prognostic marker for early recognition of preeclampsia in order to reduce perinatal complications, both from the mother and the fetus. Based on monitoring the growth dynamics of the sFlt-1/PLGF ratio, it is possible to predict the early development of preeclampsia even without clinical symptoms, and to make a decision about the possibility of extending the pregnancy or the need for urgent delivery.

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 author.

Keywords: assisted reproductive technologies, multiple pregnancy, preeclampsia, circulating biomarkers of angiogenesis sFlt-1 and PLGF.

Вступ

Преєклампсія є основною причиною захворюваності та смертності як матері, так і плода та ускладнює приблизно від 5% до 12% вагітностей. На відміну від більшості серйозних ускладнень гестації, вона може становити ризик як для жінки, так і для плода, а її наслідки можуть зберігатися в матері десятиліттями (підвищує ризик серйозних серцево-судинних захворювань) та дитини (підвищує ризик перманентної інвалідності за рахунок затримки розвитку через обмеження росту плода та недоношеність) [12,27,35]. Досягнення в акушерстві та неонатології суттєво пом'якшили багато небажаних наслідків вагітності, пов'язаних із преєклампсією. Та все ж статистичні дані невтішні, оскільки ускладнення, пов'язані з преєклампсією, щорічно призводять до 50000 материнських смертей та понад 500000 неонатальних смертей у всьому світі. В Україні у 2020 р. преєклампсія була діагностована в 11075 жінок (39,32 на 1000 народжених), з них тяжка преєклампсія — у 1573 жінок (5,58 на 1000 народжених). Отже, вчасне прогнозування та оптимальна профілактика преєклампсії має важливе значення для запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних із цією патологією. Саме тому особливий інтерес зосереджений на виявленні нових терапевтичних засобів, що зможуть впливати на патофізіологію захворювання, і спрямовані на профілактику, та розширити можливість лікування преєклампсії. З'являється все більше доказів того, що патологічна трофобластична інвазія призводить до дисбалансу ангіогенних

та антиангіогенних білків, у кінцевому підсумку викликаючи широке запалення та пошкодження ендотелію, підвищену агрегацію тромбоцитів і тромботичні ускладнення з інфарктами плаценти [3]. Однак ефект ацетилсаліцилової кислоти (АСК) полягає в гальмуванні запалення та агрегації тромбоцитів і може бути корисним для запобігання або лікування преєклампсії [4–6,8,9,14,22,25,31]. Високоякісний систематичний огляд Cochrane, у якому були синтезовані дані 60 досліджень (36716 учасників), дійшов висновку, що АСК помірно знижує протеїнуричну преєклампсію приблизно на 18% (відносний ризик [ВР] — 0,82; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,77–0,86). Хоча зниження ВР при ранній преєклампсії (до 34 тижнів) є суттєвим, цей підтип становить лише незначну частку випадків (до 30,0%). АСК нормалізує ангіогенний дисбаланс, зменшуючи підвищений рівень sFlt-1 у крові в разі преєклампсії плаценти. Низькі дози АСК (НААСК), призначені в терміні гестації <11 тижнів, були пов'язані з незначним зниженням розвитку преєклампсії (ВР — 0,52; 95% ДІ: 0,23–1,17; $p=0,115$), гестаційної гіпертензії (ВР — 0,49; 95% ДІ: 0,20–1,21; $p=0,121$) та будь-якими гіпертензивними розладами вагітності (ВР — 0,59; 95% ДІ: 0,33–1,04; $p=0,067$). Раннє застосування НДАСК знижувало ризик передчасних пологів (ВР — 0,52; 95% ДІ: 0,27–0,97; $p=0,040$), але не впливало на ризик ЗРП (ВР — 1,10; 95% ДІ: 0,58–2,07; $p=0,775$). Застосування НДАСК не рекомендується для профілактики спонтанних передчасних пологів, за відсутності факторів ризику розвитку преєклампсії, а також для профілактики втрати вагітності на ранніх термінах [19,22].

Серія наступних метааналізів сукупних даних показала, що АСК є високоефективною для зниження частоти прееклампсії, якщо АСК призначати до 16 тижнів гестаційного віку (ВР — 0,47; 95% ДІ: 0,34–0,65), але не чинить жодного сприятливого ефекту в разі початку після 16 тижнів (ВР — 0,81; 95% ДІ: 0,63–1,03); також слід зазначити важливість дози АСК [2,21]. Дослідження ASPRE довело оптимальну дозу АСК для вагітних високого ризику — це 150 мг на добу [17]. Вивчено і доведено роль вітаміну D у регуляції функції імунної системи, хоріогенезі, ангіогенезі, що впливають на ранні стадії вагітності, а дефіцит вітаміну може призвести до надмірного запалення в ділянці нidaції плідного яйця, до відхилень формування фетоплацентарного комплексу, що реалізується в пізніх термінах гестації розвитком гіпертензивних ускладнень вагітності [1,29,30,32,36].

Важливо, що дефіцит вітаміну D призводить до розвитку запалення та васкуліту, що виявлено під час обстеження плацент жінок із прееклампсією. Тому для жінок із групи високого ризику розвитку прееклампсії вкрай важливою є профілактика дефіциту вітаміну D ще на прекоцепційному етапі та в період ранньої гестації, хоча ефективність може бути недостатньою [32,36]. Вітамін D відіграє значну роль у розвитку прееклампсії як імуномодулятор, що впливає на імунну відповідь матері, запобігаючи викиду антиангіогенних факторів у кров і розвитку артеріальної гіпертензії. Так, метаболіт вітаміну D — 1,25(ОН)2D пригнічує проліферацію Т-клітин, змінює профіль експресії цитокінів і зменшує синтез γ -інтерферону та інтерлейкіну-2. У дослідженні, проведеному у 100 вагітних із нормальним артеріальним тиском та 100 жінок із прееклампсією, доведено, що як дефіцит вітаміну D у плазмі (ВР — 4,2; 95% ДІ: 1,4–12,8; $p=0,04$), так і підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ВР — 4,4; 95% ДІ: 1,8–10,8; $p<0,01$) незалежно пов'язані з прееклампсією [18]. Доведено, що 1,25(ОН)2D бере участь у регуляції інтерлейкіну-10, який має інгібуючий ефект на експресію прозапальних цитокінів у плаценті людини. Отримано дані, що кальцитріол знижує регуляцію інтерлейкіну-10 у культивованих трофобластах людини, а також зменшує експресію TNF- α та інтерлейкіну-6 [17]. Показано, що вітамін D сприяє ангіогенезу в клітинах-попередниках ендотелію, за рахунок збільшення експресії VEGF (судинного ендотеліального фактора росту) та активності

проматриксної металопротеїнази (pro MMP 2). Відомо, що матриксні металопротеїнази причетні до патогенезу судинної дисфункції, пов'язаної з ТЕЛА. Метаболіт 1,25(ОН)2D синтезується в ендотеліальних клітинах судин та індукуює проліферацію судинних клітин гладком'язових клітин [11,15,17]. Дефіцит вітаміну D може призвести до підвищення запальної реакції, яка характеризує прееклампсію, а також ендотеліальну дисфункцію через пряму дію на ген транскрипції ангіогенезу, у тому числі фактора ендотелію судин [24]. У трьох дослідженнях жінок із прееклампсією встановлено, що при низькому рівні вітаміну D (25(ОН)D <50 нмоль/л) ризик виникнення тяжкої прееклампсії збільшувався в 5 разів [24]. Низький рівень вітаміну D в першій половині вагітності (25(ОН)D <37,5 нмоль/л) був пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії [15,17]. В іншому дослідженні жінки з тяжкою ранньою прееклампсією до 34 тижнів вагітності мали достовірно низький рівень вітаміну D порівняно з жінками без гіпертензивних ускладнень вагітності [11]. Зниження до вагітності 25(ОН)D до рівня <20 нг/мл підвищувало ризик розвитку прееклампсії вдвічі, а в період вагітності підвищувало ризик її тяжкості в 4 рази. Крім того, у немовлят від жінок із ранньою тяжкою прееклампсією і затримкою росту плода (ЗРП) сироватковий показник вітаміну D був значно нижчим.

Ще одним з імовірних патогенетичних факторів виникнення ендотеліальної дисфункції та зумовлених нею гестаційних ускладнень є хронічна гіпоксія, у тому числі пов'язана з анемією вагітності. Відповідно до сучасних уявлень про генез плацентарних порушень на тлі залізодефіцитної анемії, основну роль у виникненні порушень відіграє розвиток явищ ендотеліоцитозу з дефіцитом синтезу монооксиду азоту на тлі хронічної гіпоксії. Так, за наявності анемії, навіть легкого ступеня, знижується рівень загального білка крові, що призводить до розвитку плацентарної дисфункції, що клінічно проявляється у 20% випадків ЗРП, у 10% — невиношуванням вагітності. В основі цих ускладнень лежать суттєві метаболічні нейроендокринні ускладнення в системі «матиплацента-плід», які виникають під впливом хронічної гемічної гіпоксії, що супроводжує залізодефіцитну анемію вагітних. Показано, що ці зміни залежать від ступеня тяжкості анемії і можуть бути морфологічним субстратом порушень

матково-плацентарного кровотоку, а в подальшому — і власної гемодинаміки плода [28]. Слід зазначити, що клінічне значення анемії тяжкого ступеня як фактора ризику несприятливих наслідків для матері та плода не піддавалося сумніву в жодному з досліджень [7,10].

Адекватний фолатний статус матері знижує ризик таких перинатальних проблем, як невиношування вагітності, гестаційні ендотеліопатії, вроджені вади розвитку. Так, дослідження свідчать, що підвищений рівень гомоцистеїну в крові є однією з багатьох патогенетичних причин виникнення гестаційної гіпертензії та преєклампсії [13]. А фолієва кислота може знижувати рівень гомоцистеїну в крові [26,34]. Отже, фолієва кислота є важливим коферментом синтезу клітинної ДНК і відіграє важливу роль у формуванні плаценти та рості й розвитку плода [37]. Достатня кількість фолієвої кислоти може знизити частоту виникнення загрози абортів, сприяти росту та розвитку плода, розширювати плацентарні кровоносні судини та посилювати плацентарне кровопостачання [33].

Враховуючи, що в реалізації невиношування вагітності при багатоплідній вагітності бере участь цілий ланцюг патогенетичних факторів, до них належать плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, інфекційно-запальний процес, імунні реакції та вроджені або набуті тромбофілії, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються гестагенною недостатністю, починаючи ще на етапі прегравідарної підготовки та протягом вагітності. У ряді рандомізованих досліджень показано, що ефективним засобом профілактики передчасних пологів у вагітних, що належать до групи високого ризику (наявність передчасних пологів в анамнезі або вкорочення шийки матки), є застосування прогестерону, що призводить до зниження частоти дострокового завершення вагітності на 35% [20,23].

Отже, за наведеними даними сучасної закордонної та вітчизняної літератури нами розроблено, впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних заходів і доведено його ефективність щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності після ДРТ.

Мета дослідження — оцінити ефективність впровадженого алгоритму лікувально-профілактичних заходів шляхом аналізу перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених

при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі оцінки змін біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в разі виявлення доклінічних проявів преєклампсії в цих вагітних.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після ДРТ: I (основна) група — 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження; II (контрольна) група — 27 вагітних, яким проведено спостереження відповідно до загальноприйнятих методик ведення багатоплідної вагітності. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Основній групі дослідження запропоновано алгоритм таких профілактичних заходів. Антиагрегатна терапія: АСК 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до її завершення; гормональна терапія: мікронізований прогестерон по 200 мг *per vaginam* з 1-ї доби вагітності до 16-го тижня; комплекс вітамінів і мікроелементів: Елевіт Пронаталь протягом вагітності та в післяпологовому періоді.

З огляду на сучасні дослідження, в яких оцінювали ефективність використання PLGF як методу предикції в жінок із групи високого ризику розвитку преєклампсії, а також та розроблені на їхній основі рекомендації NICE, нами сформовано алгоритм діагностики, що включав визначення PLGF у терміни 12–14; 20–22; 26–28; 32–34 тижні вагітності в обох досліджуваних групах, з метою визначення їхніх змін протягом прогресування багатоплідної вагітності, відповідно до отриманих результатів коригується подальша тактика ведення. Ми орієнтувалися на три основні референтні значення (як у визначенні рівня PLGF, так і під час оцінювання співвідношення sFlt-1/PLGF), що, своєю чергою, приводило до певного алгоритму дії в діагностиці та лікуванні (таблиця 1, 2).

Результати дослідження та їх обговорення

Під час ведення вагітностей жінок у групах відмічалися ускладнення першої половини вагітності (табл. 3). Гестаційна анемія в I (основній) групі зустрічалась в 1,9 раза рідше — у 7 (20%) жінок проти 10 (37%) пацієнток II (контрольної) групи. Ретрохоріальні гематоми частіше відмічалися в II групі — у 5 (18,5%)

Таблиця 1

Алгоритм менеджменту вагітних із гіпертензивними розладами

Нормотензія або легка артеріальна гіпертензія		Помірна гіпертензія		Тяжка гіпертензія	
Артеріальний тиск (АТ) до 149/99 мм рт. ст. • Нагляд лікаря жіночої консультації (ЖК). • Контроль АТ. • Визначення протеїнурії при кожному відвідуванні		АТ 150/100 — 159/109 мм рт. ст. • Нагляд лікаря ЖК. • Медикаментозна корекція Метилдофа (Ніфедипін) — перорально для підтримки АТ < 150/80–100 мм рт. ст. Постійна фармакологічна терапія всім жінкам із рівнем АТ ≥ 150/95 мм рт. ст. • Контроль АТ 2-3 рази на добу. • Білок-креатинінове (альбумін-креатинінове) співвідношення (якщо БКС > 30 або АКС > 8, не повторювати). • Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок)		АТ ≥ 160/110 мм рт. ст. • Госпіталізація до стаціонару. Коригування гіпертензії для отримання АТ < 150/80–100 мм рт. ст. • Вимірювання АТ щонайменше 4 рази/добу. • Тест на протеїнурію: якщо БКС < 30 або АКС < 8, то перевірка щодня. • Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)	
PLGF < 12 пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)	Термінова оцінка плода (протягом 24 год): • УЗД з оцінкою росту плода та доплера відділом материнсько-плодової медицини. • Комп'ютеризована кардіотокографія (КТГ) від 26 ⁺⁰ . • Якщо нормальний, повторяти в ЖК 1 раз на тиждень; якщо відхилення, діяти відповідно	PLGF < 12 пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)	Призначити: • Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплера відділом материнсько-плодової медицини. • Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня. • Якщо стабільний, розглянути моніторинг двічі на тиждень	PLGF < 12 пг/мл Вкрай низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)	Призначити: • Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплера відділом материнсько-плодової медицини. • Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня. • Якщо АТ стабільний і БКС < 30, продовжувати щоденний моніторинг.
PLGF ≥ 12 < 100 пг/мл Помірно низький	Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак: • УЗД з оцінкою росту плода та доплера протягом 72 год. • Щотижневий огляд в ЖК. • PLGF щотижня, якщо < 35 ⁺⁰	PLGF ≥ 12 < 100 пг/мл Помірно низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)	Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак: • УЗД з оцінкою росту плодів та доплера протягом 72 год. • Щотижневий огляд в ЖК. • Якщо БКС > 30, огляд у ЖК двічі на тиждень. • PLGF щотижня, якщо < 35 ⁺⁰	PLGF ≥ 12 < 100 пг/мл Помірно низький Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFlt-1/PLGF)	Розглянути нагляд у ЖК під контролем АТ за стабільного стану: • УЗД з оцінкою росту плодів та доплера протягом 72 год. • Огляд у ЖК двічі на тиждень. • Якщо БКС > 30, перевірка щодня • PLGF щотижня, якщо < 35 ⁺⁰
PLGF ≥ 100 пг/мл Нормальний	Спостереження: • PLGF кожні 2 тижні, якщо < 35 ⁺⁰	PLGF ≥ 100 пг/мл Нормальний	Спостереження, якщо немає ургентних клінічних ознак: • У ЖК щотижня • PLGF щотижня, якщо < 35 ⁺⁰	PLGF ≥ 100 пг/мл Нормальний	Моніторинг під контролем АТ і якщо немає ургентних клінічних ознак: • ЖК двічі на тиждень. • PLGF щотижня, якщо < 35 ⁺⁰

жінок проти 2 (5,7%) пацієнток І групи. Істміко-цервікальна недостатність у І групі спостерігалася у 3 (8,6%) випадках, а в ІІ групі — у 5 (18,5%) випадках, що удвічі частіше. Загроза абортів більше ніж удвічі частіше зустрічалася в ІІ групі — у 8 (20,6%) жінок проти 3 (8,6%) пацієнток І групи.

Аналіз клінічного перебігу другої половини вагітності та завершення вагітності виявив достовірно ліпші результати в І групі (табл. 4).

У І групі спостерігалася 2 (5,7%) випадки помірної прееклампсії в 32 і 33 тижні вагітності: у першому випадку PLGF становив 63,2 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 51,7; у другому випадку — PLGF дорівнював 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 66,3. Також у І групі дослідження відмічалася 3 (8,6%) випадки гестаційної гіпертензії. Проте аналіз проангіогенних та антиангіогенних факторів показав рівень

Порогові співвідношення sFlt-1/PLGF для прогнозування високого ризику розвитку преєклампсії (за Zeisler H., 2016)

Таблиця 2

Рання преєклампсія (ПЕ) — 20–33 тижні + 6 діб			Пізня преєклампсія — після 34 тижнів		
sFlt-1/PLGF ≥ 85	Підтвердження діагнозу ПЕ	99,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 88%	sFlt-1/PLGF ≥ 110	Підтвердження діагнозу ПЕ	95,5% специфічність, наявності ПЕ, чутливість 58,2%
≥ 38 sFlt-1/PLGF < 85	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV — вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні	≥ 38 sFlt-1/PLGF < 110	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV — вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні
sFlt-1/PLGF ≤ 38	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV — вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня	sFlt-1/PLGF ≤ 38	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV — вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня

Ускладнення першої половини вагітності (абс./%)

Таблиця 3

Ускладнення вагітності	I група (n=35)	II група (n=27)	P ₁₋₂
Гестаційна анемія	7/20	10/37	p<0,05
Ретрохоріальні гематоми	2/5,7	5/18,5	p<0,05
Істміко-цервікальна недостатність	3/8,6	5/18,5	p<0,05
Загроза абортів	3/8,6	8/20,6	p<0,05

Примітки: P₁₋₂ — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірна різниця при p<0,05.

Особливості перебігу другої половини вагітності (абс./%)

Таблиця 4

Ускладнення	I група (n=35)	II група (n=27)	P ₁₋₂
Преєклампсія: помірна тяжка	25/7 2/5,7 —	4/14,8 2/7,4 2/7,4	p<0,05
Гестаційна гіпертензія	3/8,6	5/18,5	p<0,05
Гестаційна анемія	6/17,1	12/44,4	p<0,05
Плацентарна дисфункція	5/14,3	9/33,3	p<0,05
ЗРП (ступінь): I II III	3/8,6 2/5,7 1/2,9 —	7/25,9 2/7,4 4/14,8 1/3,7	p<0,05
Дистрес плода: — під час вагітності — під час пологів	4/11,4 1/2,9 3/8,6	7/25,9 5/18,5 2/7,4	p<0,05
Передчасні пологи: — до 34 тижнів гестації — після 34 тижнів гестації	5/14,3 2/5,7 3/8,6	8/29,6 5/18,5 3/11,1	p<0,05
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	—	2/7,4	—

Примітки: P₁₋₂ — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірна різниця при p<0,05.

PLGF > 100 пг/мл і співвідношення sFlt-1/PLGF < 38 , а також відсутність клінічних симптомів преєклампсії в подальшому прогресуванні вагітності. У II групі спостерігалось 4 випадки преєклампсії. Два випадки помірної преєклампсії, що клінічно проявилися в 30 тижнів і мали такі дані лабораторних досліджень: PLGF — 74,1 пг/мл і 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 98,6 і 104,5. В однієї пацієнтки в терміні 32 тижні фіксувалися такі дані лабораторних досліджень: PLGF — 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 122,4, на тлі ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу відмічалось прогресування гіпертензії та

за 6 діб діагностувалась тяжка преєклампсія з проведенням термінового оперативного розродження. Другий випадок тяжкої преєклампсії, на тлі раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів із мінімальною антигіпертензивною терапією, спостерігався в 34 тижні вагітності з рівнем PLGF 47,3 пг/мл і співвідношенням sFlt-1/PLGF 130,1. У цьому випадку слід зазначити, що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PLGF становив < 100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PLGF > 38 (40,8). Аналіз проангіогенних і антиангіогенних факторів 3 (11,1%) випадків гестаційної гіпертензії показав рівень

Таблиця 5

Показання до кесаревого розтину в групах дослідження (абс./%)

Показання	I група (n=35)	II група (n=27)
Плановий КР		
Неголовне передлежання першого плода	4/11,4	2/7,4
Неголовне передлежання другого плода	3/8,6	2/7,4
Неголовне передлежання обох плодів	1/2,9	–
Рубець на матці	3/8,6	1/3,7
Відмова пацієнтки від вагінальних пологів	6/17,1	2/7,4
Дискордантність маси плодів >40%	–	1/3,7
Ургентний КР		
Прееклампсія	–	2/7,4
Дистрес плода	1/2,9	7/25,9
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	–	2/7,4
Передлежання плаценти	1/2,9	–
Клінічно вузький таз	1/2,9	–
Слабкість пологової діяльності, що не піддавалася медикаментозній корекції	1/2,9	–

Таблиця 6

Стан новонароджених у досліджуваних групах (абс./%)

Ускладнення	I група (n=35)	II група (n=27)	P ₁₋₂
Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи	2/5,7	4/14,8	p<0,05
Порушення адаптації	5/14,3	8/29,6	
Переведення дітей на другий етап лікування	3/8,6	6/22,2	p<0,05

Примітки: P₁₋₂ — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при p<0,05.

PLGF >100 пг/мл і співвідношення sFlt-1/PLGF <38, а також відсутність клінічних симптомів прееклампсії в подальшому прогресуванні вагітності. Гестаційна анемія супроводжувала 6 (17,1%) вагітностей у I групі та 12 (44,4%) — у II групі. Плацентарна дисфункція виявлялася в 5 (14,3%) жінок I групи і в 9 (33,3%) вагітних II групи. Затримка росту плода зустрічалася рідше в I групі — у 3 (8,6%) жінок (I ст. — у 2 (5,7%) випадках, II ст. — в 1 (2,9%) випадку, III ст. не діагностувалася), у II групі — у 7 (25,9%) вагітних (I ст. — у 2 (7,4%) випадках, II ст. — у 4 (14,8%) випадках, III ст. — в 1 (3,7%) випадку). Слід зазначити, що в обох групах, у всіх випадках ЗРП, показник PIGF з 26 тижнів становив <100 пг/мл. У I групі дослідження 1 (2,9%) випадок ЗРП супроводжувався симптомами помірної прееклампсії, а 2 (5,7%) випадки були без приєднання прееклампсії. У II групі 4 (14,8%) випадки ЗРП супроводжувалися симптомами помірної прееклампсії, а 3 (11,1%) випадки були без приєднання прееклампсії. Дистрес плода виник у 4 (11,4%) вагітних I групи (під час вагітності — в 1 (2,9%) випадку, під час пологів — у 3 (8,6%) випадках) та в 7 (25,9%) жінок II групи (під час вагітності — у 5 (18,5%) випадках, під час пологів —

у 2 (7,4%) випадках). Передчасні пологи відбулися в 5 (14,3%) жінок I групи (до 34 тижнів гестації — у 2 (5,7%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (8,6%) випадках) та у 8 (29,6%) жінок II групи (до 34 тижнів гестації — у 5 (18,5%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (11,1%) випадках). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось у 2 (7,4%) жінок II групи, а в I групі таких випадків не зафіксовано.

При дихоріальних діамніотичних вагітностях загалом вагінальні пологи відбулися в 14 (40%) випадках у I групі та в 7 (25,9%) випадках у II групі, шляхом кесаревого розтину — у 21 (60%) жінки I групи і в 19 (70,4%) пацієнток II групи. Комбіновані пологи відбулися в 1 (3,7%) жінки II групи, тоді як у I групі їх не було. Показання до кесаревого розтину в досліджуваних групах наведено в таблиці 5 і на рисунку.

Особливості стану новонароджених наведено в таблиці 6.

Гіпоксично-ішемічне ураження відмічалось у 2 (5,7%) дітей від матерів I групи та в 4 (14,8%) дітей від жінок II групи. Порушення адаптації спостерігалось значно рідше в I групі (з використанням запропонованої схеми профілак-

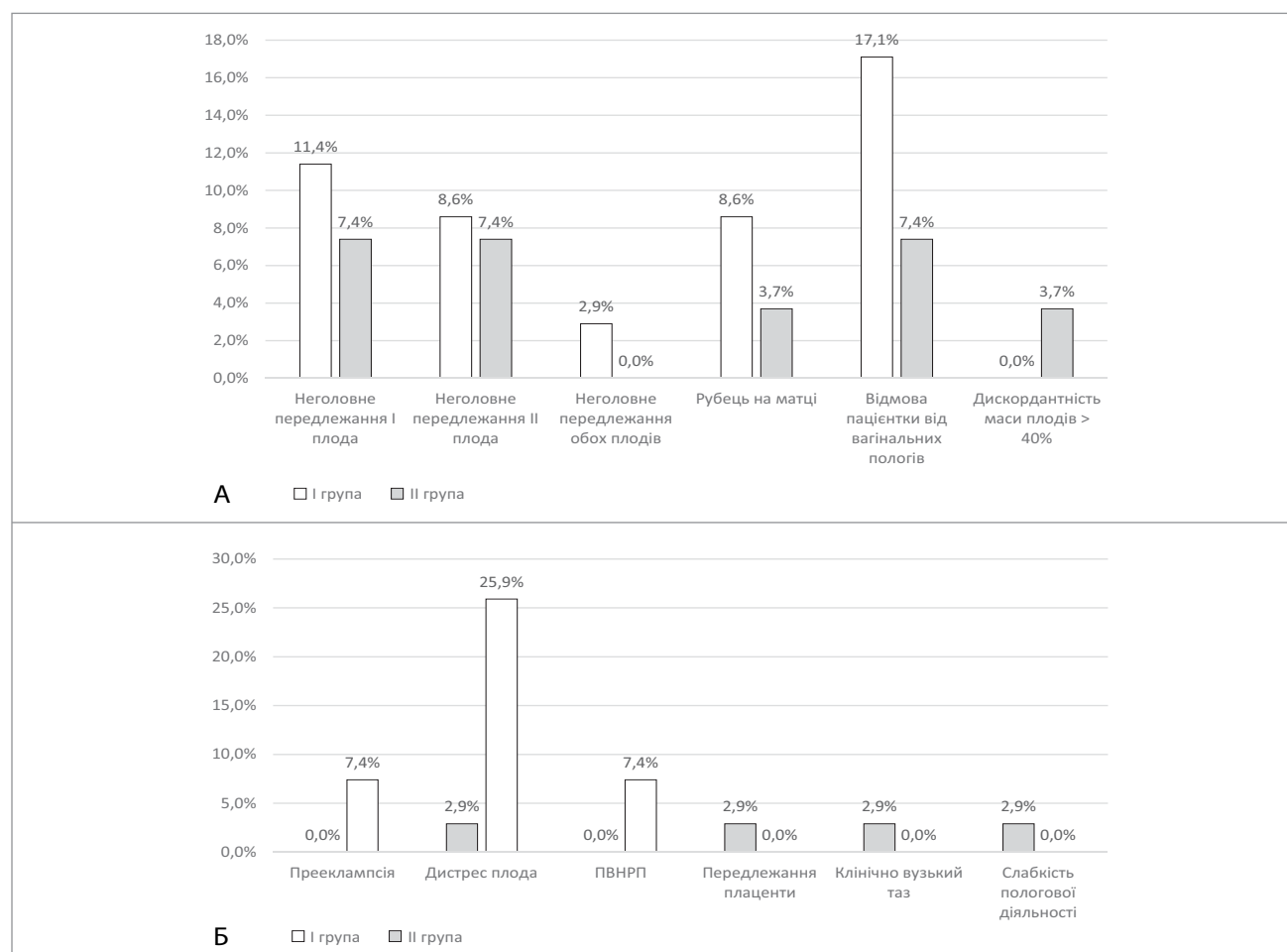


Рис. Показання до ургентного кесаревого розтину в досліджуваних групах (%): А — плановий, Б — ургентний

тики) — у 5 (14,3%) випадках, на відміну від II групи — у 8 (29,6%) випадках. Переведення на другий етап лікування потребували 3 (8,6%) дитини від матерів I групи та 6 (22,2%) дітей від жінок II групи.

Висновки

Запропонований алгоритм сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дав змогу достовірно знизити частоту розвитку

пreeклямпсії, акушерських та перинатальних ускладнень і може бути рекомендованим до застосовування в практичній охороні здоров'я.

Дослідження антиангіогенного фактора sFlt-1 та проангіогенного фактора PlGF, а також їхнього співвідношення є перспективним у прогнозуванні та ранній діагностиці пreeклямпсії при багатоплідній вагітності після ДРТ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Brustad N et al. (2020). Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D supplementation in pregnancy on bone mineralization in offspring until age 6 years: a prespecified secondary analysis of a double-blinded, randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*. 174 (5): 419–427.
2. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. (2010). Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 116: 402–414.
3. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. (2019). Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 366: l2381.
4. Colafella KMM, Neuman RI, Visser W, Danser AJ, Versmissen J. (2020). Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 127 (2): 132–141.
5. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Mierzynski R, Oleszczuk J. (2016). A prevention of pre-eclampsia with the use of acetylsalicylic acid and low-molecular weight heparin – molecular mechanisms. *Current pharmaceutical biotechnology*. 17 (7): 624–628.
6. Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, Los LD, Rosik J et al. (2020). Aspirin and its pleiotropic application. *European journal of pharmacology*. 866: 172762.
7. Ivanchenko SV, Aralova VO. (2019). Issues and problems in diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia of pregnant women PHD. *Skhidnoievropeyskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytyny*. 2: 101–104. [Іванченко СВ, Аралова ВО. (2019). Питання й проблеми діагностики та лікування залізодефіцитної анемії вагітних. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2: 101–104].

8. Khanabdali R, Shakouri-Motlagh A, Wilkinson S, Murthi P, Georgiou HM, Brennecke SP, Kalionis B. (2018). Low-dose aspirin treatment enhances the adhesion of preeclamptic decidual mesenchymal stem/stromal cells and reduces their production of pro-inflammatory cytokines. *Journal of Molecular Medicine*. 96 (11): 1215–1225.
9. Konijnenberg A, Stokkers EW, van der Post JA et al. (1997). Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am J Obstet Gynecol*. 176 (2): 461–469.
10. Larsen S, Bjellanda EK, Haavaldsen C, Eskilda A. (2016). Placental weight in pregnancies with high or low hemoglobin concentrations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology*. 206: 48–52.
11. Leañes-Miranda A et al. (2019). Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. *Hypertension*. 74 (4): 991–997.
12. Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O et al. (2020). Future cardio-vascular disease risk for women with gestational hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 9 (13): e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.
13. Liu C et al. (2018). Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 298 (4): 697–704.
14. Lousert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. (2020). Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenatal diagnosis*. 40 (5): 519–527.
15. Luft FC. (2006). Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 21 (11): 3052–3054.
16. 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: e011801.
17. Poniedziałek-Czajkowska E, Radziśław M. (2021). Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients*. 13 (11): 3854.
18. Purswani JM et al. (2017). The role of vitamin D in preeclampsia: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*. 17 (1): 1–15.
19. Queensland Clinical Guidelines. (2021). Hypertension and pregnancy. Queensland Clinical Guidelines: Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland): 36. URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf.
20. Rehal A et al. (2021). Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 224 (1): 86–e1.
21. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. (2017). The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 216: 110–120.e6.
22. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. (2020). Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 226 (2S): S1108–S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
23. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML et al. (2017). Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49: 303–314. doi: 10.1002/uog.17397.
24. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höynck F. (2020). Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients*. 12 (5): 1432.
25. Serban D, Crisan C, Serban C, Serbu IBM, Kundani N et al. (2018). Effects of Acetylsalicylic Acid in Preterm Preeclampsia Prevention. *Revista de Chimie (Bucharest)*. 69: 5.
26. Serrano NC et al. (2018). Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PloS one*. 13 (12): e0208137.
27. Valdés G. (2022). Focus on today’s evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens*. doi: 10.1038/s41371-021-00652-y.
28. Vdovychenko YP, Gopchuk EN. (2016). Anaemia of pregnant – risk of obstetric and erinatalogical pathology factor. *Health of woman*. 3 (109): 62–65. [Вдовиченко ЮП, Гопчук ОМ. (2016). Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури). *Здоров’я жінки*. 3 (109): 62–65].
29. Vitamin D. Health report. (2016). The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D. *Public Health England*: 289.
30. Wagner CL et al. (2017). Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 18 (3): 307–322.
31. Walsh SW, Strauss III JF. (2021). The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (13): 6985.
32. Wei SQ et al. (2012). Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 119 (7): 832–839.
33. Wen SW et al. (2018). Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 362.
34. Wen, SW et al. (2016). Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia – a cohort study. *PLoS One*. 11 (2): e0149818.
35. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Babu A, Kotronias RA, Rushton C et al. (2017). Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 10 (2): e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
36. Xu L et al. (2014). The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 210 (2): 149–e1.
37. Zheng L et al. (2020). The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy hypertension*. 19: 253–258.

Відомості про авторів:

Суліменко Ольга Миколаївна — аспірант каф. акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.
<https://orcid.org/0000-0003-0157-6223>.
 Стаття надійшла до редакції 17.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.