

УДК 618.34-003.42:616.12-008.331.1-036.3-037

М.І. Ющенко, Ю.М. Дука

## Оцінка показників комплексної стратифікації ризиків розвитку прееклампсії в пацієнток із ретрохоріальними гематомами

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 9-15; doi 10.15574/PP.2022.92.9

**For citation:** Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Assessment of indicators of complex stratification of the risks of preeclampsia in patients with retrochorial hematomas. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 9-15. doi 10.15574/PP.2022.92.9.

**Мета** — оцінити прогностичну цінність комплексного вивчення впливу показників ангіогенного/антиангіогенного профілю в жінок із ретрохоріальною гематомою (РХГ) I триместру, даних доплерометрії маткових артерій (МА) у стратифікації ризиків розвитку плацентарної дисфункції в цих жінок.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності в 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років. Жінок поділено на дві групи: I група — 60 пацієнток із РХГ, II група — 77 пацієнток із загрозою переривання вагітності без гематом.

**Результати.** Середній вік жінок I групи становив  $31,2 \pm 0,6$  року, II групи —  $32,2 \pm 0,6$  року. Гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював  $6,1 \pm 0,55$  тижня в I групі та  $7,2 \pm 0,61$  тижня у II групі. Відмічалася пряма достовірна кореляція слабкої сили в парах: наявність РХГ та пульсаційний індекс (ПІ) у МА  $>95$  перцентилі, РХГ і вищий рівень хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у I та II триместрах гестації. Знижений рівень РАРР-А достовірно асоціювався з випадками прееклампсії (ПЕ) в анамнезі, підвищеним індексом маси тіла, високим рівнем ПІ в МА, у тому числі при рівнях ПІ  $>95$  перцентилі, а також зі зниженим рівнем вільного естріолу. Достовірні зворотні кореляції спостерігалися між рівнем PLGF та показниками ПЕ в анамнезі, рівнем ПІ в МА та вмістом ХГЛ. Водночас рівень альфа-фетопroteїну в пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА та ХГЛ. Встановлено, що для жінок із РХГ в I триместрі вагітності більш притаманним був ризик виникнення ранньої ПЕ, тоді як відсоток розвитку пізньої ПЕ з і/або без затримки росту плода частіше був вищим у жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі без формування РХГ.

**Висновки.** Виникнення РХГ на етапі ранньої плацентації підвищує ризик розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних із нею акушерських ускладнень. Показники PRISCA-1, PLGF, ПІ в МА, а також розрахунок ризику розвитку ПЕ в I триместрі за допомогою калькулятора FMF слід використовувати для формування групи ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень. Показники ПІ в МА  $>99$  перцентилі в I триместрі вагітності в поєднанні зі зниженням РАРР-А  $<0,45$  МоМ необхідно вважати критичними.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** ретрохоріальна гематома, прееклампсія, стратифікація ризику, плацентарний фактор росту, водорозчинна тирозинкіназа-1.

## Assessment of indicators of complex stratification of the risks of preeclampsia in patients with retrochorial hematomas

M.I. Yushchenko, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Purpose** — to assess the prognostic value of a comprehensive study of the influence of indicators of angiogenic/antiangiogenic profile in women with retrochorial hematoma (RCH) in the I trimester, uterine artery (UA) dopplerometry data in stratifying the risks of developing placental dysfunction in these women.

**Materials and methods.** A prospective analysis of the course of pregnancy was carried out in 137 women with a threat of miscarriage aged 20 to 47 years, who made up two comparison groups: the Group I — 60 patients with RCH, the Group II — 77 patients with a threat of abortion without hematoma.

**Results.** The average age of women of the Group I was  $31.2 \pm 0.6$  years, of the Group II —  $32.2 \pm 0.6$  years. The gestational age at enrollment was equal  $6.1 \pm 0.55$  weeks in the Group I and  $7.2 \pm 0.61$  weeks in the Group II. A direct, reliable correlation of weak strength was established in pairs: the presence of the human chorionic gonadotropin (hCG) and the pulsatility index (PI) in UA  $>95$  percentile, hCG and a higher level of hCG in the I and II trimesters of pregnancy. A reduced level of PAPP-A was significantly associated with cases of preeclampsia (PE) in the anamnesis, increased Body Mass Index, a high level of PI in UA, including with PI levels  $>95$  percentile, as well as with a reduced level of free estriol. Significant inverse correlations were established between the level of PLGF and indicators of PE in history, the level of PI in UA and the content of hCG. At the same time, the level of alpha-fetoprotein in the studied patients was directly associated with increased levels of PI in UA and hCG. It was established that the risk of early PE was more inherent for women with the presence of PCH in the I trimester of pregnancy, while the percentage of the development of late PE with and/or without fetal growth retardation was more often higher in women with a threat of termination of pregnancy in the I trimester trimesters without the formation of RHG.

**Conclusions.** The occurrence of RHG at the stage of early placentation increases the risks of developing placental dysfunction and obstetric complications associated with it. PRISCA-1, PLGF, PI of UA, as well as the calculation of the risk of developing PE in the I trimester using the FMF calculator should be used to form a risk group for the development of placenta-associated complications. Indicators of PI of UA  $>99$  percentile in the trimester I of pregnancy in combination with a decrease in PAPP-A  $<0.45$  MoM should be considered critical.

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 patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** retrochorial hematoma, preeclampsia, risk stratification, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1.

**Вступ**

Ретрохоріальні гематоми (РХГ) — одне з найпоширеніших явищ в акушерській сонографії, особливо в І триместрі вагітності. Основною причиною РХГ є тромбоз невеликих спіральних артерій, але, на думку деяких дослідників, РХГ виникають через розрив судин під час процесу інвазії ворсинок в ендометрій, що в подальшому призводить до розвитку аномальної імплантації та плацентації. Захворюваність на РХГ коливається в межах від 0,46% до 39,5% у жінок із самостійною вагітністю та дещо вище (від 4% до 48%) у жінок, вагітність яких настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [2,9]. Клінічне значення РХГ завжди було суперечливим. Деякі дослідження висунули гіпотезу, що наявність РХГ підвищує ризик таких ускладнень під час вагітності, як гестаційна гіпертензія, прееклампсія (ПЕ), відшарування нормально розташованої плаценти, передчасні пологи. Однак інші не виявили зв'язку між РХГ і несприятливими перинатальними наслідками [3,5,10]. Усі ці дані потребують перегляду, бо дуже багато факторів впливають на їхній результат. Безсумнівно, усі РХГ впливають на кровоплин і магістральні судини матки, призводячи до гіпоксії плода, тому що саме в тій ділянці, де була гематома, і формується ділянка з порушеним ангиогенезом у ворсинах хоріону, що призводить до патологічного ремоделювання спіральних артерій [4,6]. Неповна інвазія трофобласту веде до зміни плацентарного ангиогенезу і відіграє значну роль у формуванні ПЕ, частота якої не має тенденції до зниження, незважаючи на запропоновані методи профілактики і багаторазові спроби підбору терапії.

Ретрохоріальні гематоми корелюють із суттєво підвищеним ризиком ускладнень вагітності, таких як антенатальна гибель плода [7,11], дистрес плода, меконіальні навколоплідні води, ПЕ та затримка росту плода (ЗРП) [1,8].

**Мета** дослідження — оцінити прогностичну цінність комплексного вивчення впливу показників ангиогенного/антиангиогенного профілю в жінок із РХГ І триместру, даних доплерометрії маткових артерій (МА) у стратифікації ризиків розвитку плацентарної дисфункції в цих жінок.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядиплом-

ної освіти Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ): «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0120U101467, терміни виконання — 2020–2023 рр.). Для досягнення поставленої мети роботи на базі відділення медицини плода КЗ «Дніпропетровський обласний центр зі стаціонаром «Дніпропетровської обласної ради» (на теперішній час — Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я») відібрано 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років на підставі наявності в них симптомів загрози переривання вагітності, що регламентовано наказом МОЗ України № 624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008. Відібраних пацієнток поділено на групи проспективного дослідження. Клінічну І групу (група з підтвердженою РХГ) становили 60 жінок, середній вік —  $31,2 \pm 0,6$  (95% ДІ: 30,0–32,4) року; ІІ групу (загроза невиношування без РХГ) — 77 пацієнток, середній вік —  $32,2 \pm 0,6$  (95% ДІ: 31,0–33,3) року ( $p=0,243$  за  $t$ -критерієм).

Об'єм гематоми в пацієнток І групи був різним. У 19 (31,7%) випадках він перебільшував 30% хоріону, у 41 (68,3%) жінок коливався в межах 10–15%.

У дослідженні використано модель ASPRE, в основу якої покладено програму комбінованого скринінгу в І триместрі з розрахунком ризиків ПЕ [97]. Обстеження жінок проведено в межах стаціонару на базі мережі лабораторій «ДІЛА», «Synovo» та лабораторії медико-біологічного центру «Геном».

Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано на сканері «Samsung Hera I 10» із застосуванням датчиків 3,5 МГц і 7,5 МГц. Під час УЗД обов'язковим було виконання доплерометрії МА із визначенням їхніх пульсаційних індексів (ПІ).

Разом із дослідженням PRISCA-1 визначено рівень плацентарного фактора росту (PLGF). У терміні гестації від 22 тижнів до 26 тижнів проаналізовано розрахунок ризику перинатальних ускладнень у ІІ–ІІІ триместрах щодо визначення співвідношення плацентарний фактор росту / водорозчинна тирозинкіназа-1 (PLGF/Sflt-1). Аналіз отриманих результатів проведено за допомогою TRACE-technologie (BRAHMS Kryptor), розрахунок ризиків — за допомогою калькулятора Fetal medicine foundation (FMF)

Таблиця 1

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

Показник	I клінічна група (n=60)	II клінічна група (n=77)	p*
Втрати вагітності:	42 (70,0)	58 (75,3)	0,486
- завершені вагітності до 12 тижнів	33 (55,0)	43 (55,8)	0,921
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (5,0)	11 (14,3)	0,075
- антенатальна загибель плода	6 (10,0)	4 (5,2)	0,283
Преєклампсія:	3 (5,0)	2 (2,6)	0,457
середнього ступеня	1 (1,7)	2 (2,6)	0,712
тяжка	2 (3,3)	—	0,190**
Затримка росту плода	5 (8,3)	3 (3,9)	0,272

Примітки: \* p — рівень значущості різниці між групами за критерієм  $\chi^2$ ; \*\* — за критерієм FET.

«Preeclampsia risk assessment first and second trimester».

Наукове дослідження проведено відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації. Обстеження вагітних жінок було повністю добровільним, виконано відповідно з вимогами біомедичного комітету ДДМУ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

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—Уїлка), використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), t-критерій Стюдента 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—Уїтні. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між ознаками оцінено за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято  $\leq 0,05$ , при  $p < 0,10$  визначали тенденцію.

### 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 у групі I та  $7,2 \pm 0,61$  (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня у групі II ( $p = 0,192$  за t-критерієм). Таким чином, за цими показниками клінічні групи були статистично порівнянними ( $p > 0,05$ ).

Нами 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 ( $p = 0,616$  за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів — 0 [0; 1] проти 0 [0; 1] відповідно за групами ( $p = 0,214$  за U).

Більшість пацієнток в обох групах (78,3% і 77,9%) мала нормальну масу тіла (індекс маси тіла (IMT)  $< 25 \text{ кг/м}^2$ ); 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 ( $p = 0,402$  за  $\chi^2$ ).

Вагітність наступила самостійно протягом 1–4 самостійних фертильних циклів без контрацепції в 51 (85,0%) жінки I групи та у 57 (74,0%) пацієнток II групи ( $p = 0,119$  за  $\chi^2$ ). У 9 (15,0%) жінок I групи та в 20 (26,0%) пацієнток групи II вагітність настала за допомогою ДРТ. У 3 (5,0%) випадках в I групі і в 6 (7,8%) жінок II групи використання ДРТ 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 ( $p = 0,80$  за  $\chi^2$ ).

Обтяжений акушерський анамнез мали 50 (83,3%) жінок і 63 (81,8%) пацієнтки I та II груп. Структуру акушерських ускладнень наведено в таблиці 1.

Після госпіталізації вагітних до стаціонару проаналізовано показники прогестерону та його своєчасну корекцію згідно з чинними рекомендаціями. Рівень прогестерону на момент госпіталізації в середньому становив  $16,7 \pm 1,02$  (95% ДІ: 14,7–18,8) та  $21,1 \pm 0,66$  (95% ДІ: 19,8–22,4) у I та II групах відповідно ( $p < 0,001$  за t-критерієм).

Призначення мікронізованого прогестерону не перевищувало 600 мг на добу.

У 35 (58,3%) вагітних I клінічної групи застосовували пероральну форму транексамової кислоти (ТК) у дозуванні 500 мг 2–3 рази на добу, у 25 (41,7%) жінок ТК призначали вну-

Таблиця 2

Середні рівні показників двох біохімічних скринінгів у вагітних жінок тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		p між групами за U-критерієм
	I (n=60)	II (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]	0,242
PAPP-A, МоМ	1,04 [0,69; 1,56]	0,96 [0,63; 1,40]	0,292
PLGF, пг/мл	29,26 [22,06; 36,81]	30,19 [22,94; 42,03]	0,449
PLGF, МоМ	0,73 [0,56; 0,93]	0,75 [0,60; 1,03]	0,279
ХГЛ у терміні 16–18 тижнів гестації, мМО/мл	23463 [19654; 35899]	20740 [14211; 30561]	0,034
ХГЛ у терміні 16–18 тижнів гестації, МоМ	1,00 [0,75; 1,67]	0,95 [0,67; 1,26]	0,165
АФП, МО/мл	41,6 [28,3; 55,0]	39,5 [31,0; 52,6]	0,987
АФП, МоМ	1,20 [0,85; 1,51]	1,09 [0,89; 1,49]	0,785
Вільний E <sub>3</sub> , нг/мл	2,20 [1,44; 3,17]	2,46 [1,50; 3,50]	0,290
Вільний E <sub>3</sub> , МоМ	0,99 [0,75; 1,31]	1,13 [0,84; 1,43]	0,140

трішньовенно (500 мг ТК + 200 мл 0,9% NaCl) з кратністю 2–3 рази на добу. Відмічено, що в жінок із пероральним шляхом введення антифібринолітика регрес гематоми відбувався в середньому за 6,07±0,17 доби лікування, тоді як у групі з внутрішньовенним застосуванням регрес був значно повільнішим — 10,04±2,20 доби (p=0,034 за t-критерієм). Незважаючи на зберігаючи терапію, у 2 (3,3%) пацієнток вагітність перервалася до 12 тижнів гестації, а в 3 (5,0%) випадках вагітність завершилася самовільним викиднем до 20 тижнів. Окрім того, відмічено, що 22 (62,9%) жінки на тлі перорального застосування ТК зазначали поліпшення загального самопочуття та психологічну безпеку, на відміну від лише 9 (36,0%) жінок із внутрішньовенним її застосуванням (p=0,04 за  $\chi^2$ ). За допомогою опитувальника Тейлора оцінено прояви тривожності в жінок із РХГ. У жінок із пероральним застосуванням ТК середня кількість балів становила 16,7±1,2 бала, що відповідає нижчому за середній рівню тривожності, тоді як у жінок із внутрішньовенним застосуванням ТК — 28,9±3,5 бала, що відповідає високому рівню тривожності (p<0,001 за t-критерієм).

Вміст ХГЛ у терміні 11–13 тижнів гестації був зниженим в 1 (1,7%) пацієнтки I групи (<0,5 МоМ), серед жінок II групи — у 6 (7,8%) випадках (p=0,106 за  $\chi^2$ ). Підвищення рівня ХГЛ від 2,09 МоМ до 8,39 МоМ спостерігалось в 11 (18,3%) пацієнток I групи. У II групі перевищення ХГЛ відмічалось в 7 (9,1%) пацієнток, рівень якого коливався від 2,02 МоМ до 3,42 МоМ (p=0,112 за  $\chi^2$ ). У цілому середній рівень ХГЛ у жінок I групи достовірно перевищував та-

кий показник у групі без РХГ — 1,22 [0,99; 1,87] МоМ проти 1,06 [0,71; 1,39] МоМ (p=0,018 за U) (табл. 2).

Середній рівень PAPP-A становив 1,04 [0,69; 1,56] МоМ і 0,96 [0,63; 1,40] МоМ відповідно по групах (p=0,292 за U). Значення PAPP-A <0,45 МоМ відмічалось у 3 (5,0%) пацієнток I групи, причому в одному випадку йшлося про зниження рівня до 0,15 МоМ. У II групі подібне зниження спостерігалось у 6 (7,8%) пацієнток (p=0,513 за  $\chi^2$ ). Рівень PLGF в 11 тижнів гестації становив 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=0,279 за U).

Показники ПІ в МА в межах від 95 до 99 перцентилів спостерігалися у 9 (15,0%) та 7 (9,1%) пацієнток відповідно по групах (p=0,285 за  $\chi^2$ ). Особливу увагу привертала кількість випадків перевищення значення ПІ в обох МА >99 перцентилів: 8 (13,3%) пацієнток I групи проти 3 (3,9%) жінок II групи (p=0,044 за  $\chi^2$ ). При цьому частота виявлення декратичних виїмок була вищою: в обох МА у 21 (35,0%) вагітних I групи та у 13 (16,9%) жінок II групі (p=0,015 за  $\chi^2$ ); в одній МА (частіше правій) — у 12 (20,0%) та 40 (51,9%) жінок I та II груп відповідно (p<0,001 за  $\chi^2$ ).

Після розрахунку ризику розвитку ПЕ в жінок тематичних груп відмічався високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) пацієнток I групи проти 23 (29,9%) пацієнток II групи (p=0,044 за  $\chi^2$ ). Це свідчило про те, що виникнення РХГ на етапі ранньої плацентарної підвищує ризики розвитку плацентарної

Таблиця 3

Середні рівні показників співвідношення Sftl-1/PLGF у вагітних жінок тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		p між групами за U-критерієм
	I (n=60)	II (n=77)	
Sftl-1 у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	1417,0 [1070,0; 2038,0]	1208,5 [790,4; 2025,0]	0,049
Sftl-1 у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	0,88 [0,68; 1,48]	0,72 [0,47; 1,20]	0,041
PLGF у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	301,6 [183,2; 428,6]	295,1 [183,9; 433,0]	0,795
PLGF у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	0,78 [0,61; 1,10]	0,73 [0,47; 1,14]	0,881
Sftl-1/PLGF у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації	4,83 [3,06; 7,20]	4,32 [2,35; 7,41]	0,182
Sftl-1 у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	1405,5 [1130,5; 1955,5]	1646,0 [1157,0; 2886,0]	0,386
Sftl-1 у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	0,45 [0,36; 0,63]	0,51 [0,36; 0,84]	0,486
PLGF у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	826,3 [435,1; 1065,5]	433,0 [126,7; 634,4]	0,046
PLGF у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	1,63 [0,72; 2,10]	0,92 [0,39; 1,63]	0,178
Sftl-1/PLGF у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації	2,02 [1,19; 3,98]	5,00 [2,06; 16,44]	0,044

дисфункції та пов'язаних із нею акушерських ускладнень.

Встановлено пряму достовірну кореляцію слабкої сили в парах: наявність РХГ та ПІ в МА >95 перцентилі ( $r=0,19$ ,  $p=0,030$ ), РХГ і вищий рівень ХГЛ у I та II триместрах гестації ( $r=0,20$ ,  $p=0,017$  і  $r=0,19$ ,  $p=0,033$ ). Знижений рівень PAPP-A достовірно асоціювався з випадками ПЕ в анамнезі ( $r=-0,17$ ,  $p=0,049$ ), підвищеним ІМТ ( $r=-0,20$ ,  $p=0,018$ ), високим рівнем ПІ в МА ( $r=-0,33$ ,  $p<0,001$ ), у тому числі при рівнях ПІ >95 перцентилі ( $r=-0,23$ ,  $p=0,008$ ), а також зі зниженим рівнем вільного естріолу — Ез ( $r=+0,19$ ,  $p=0,027$ ). Достовірні зворотні кореляції встановлено між рівнем PLGF та показниками ПЕ в анамнезі ( $r=-0,23$ ,  $p=0,008$ ), рівнем ПІ в МА ( $r=-0,23$ ,  $p=0,007$ ) і вмістом ХГЛ ( $r=-0,22$ ,  $p=0,013$ ). Водночас рівень альфа-фетопротеїну (АФП) у досліджених пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА ( $r=+0,17$ ,  $p=0,047$ ) та ХГЛ ( $r=+0,26$ ,  $p=0,003$ ).

Під час дослідження у II триместрі вагітності на межі 19–23<sup>+</sup>6 тижнів гестації для розрахунку ризиків розвитку ПЕ використано показник співвідношення Sftl-1/PLGF, який має предикторну вірогідність >95% (табл. 3).

Відповідно до чинних рекомендацій, у терміні гестації 19–23<sup>+</sup>6 показник співвідношення Sftl-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 32–33<sup>+</sup>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].

Під час оцінювання результатів у I групі в терміні 19–23<sup>+</sup>6 підвищений показник співвідношення відмічався в 6 (10,0%) жінок. У двох випадках йшлося про критичне значення показника: 722 ум. од. і 747 ум. од. В обох випадках вагітність завершилася 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 год після отримання результату. В іншому випадку вагітність під спостереженням була пролонгована ще на 7 тижнів. Але саме в цьому випадку провели ургентний кесарів розтин (КР) у зв'язку з відшаруванням нормально розташованої плаценти на тлі розвитку ПЕ. У чотирьох випадках жінки мали показник співвідношення 117 ум. од., 248 ум. од., 377 ум. од. та 425 ум. од. Через місяць після отримання попереднього результату провели 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 з виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по два випадки кожного ускладнення).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У II групі показники співвідношення sFlt-1/PLGF в 19–23<sup>+</sup>6 тижня коливалися в межах від 0,56 ум. од. до 341 ум. од. та в середньому становили 4,32 [2,35; 7,41] ум. од. В 1 (1,3%) 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.

Отже, у терміні 19–23<sup>+</sup>6 підвищений показник співвідношення sFlt-1/PLGF виявили у 6 (10,0%) жінок I групи і в 1 (1,3%) пацієнтки II групи ( $p=0,022$  за  $\chi^2$ ).

Аналіз показників співвідношення sFlt-1/PLGF в 32–33<sup>+</sup>6 тижня в I групі виявив перевищення 85 ум. од. в одному випадку, що супроводжувалося розвитком клінічної картини ПЕ та потребувало негайного передчасного розродження шляхом КР. Післяпологовий період ускладнився проявами генералізованого петехіального висипання та екхімозів, а також відсутністю позитивної динаміки під час післяопераційного лікування щодо нормалізації рівня гемоглобіну та тромбоцитів. У зв'язку з цим пацієнтці рекомендували дослідження крові на активність ADAMTS13. Отриманий результат виявив активність ADAMTS-13 на рівні 2%, наявність прикордонного значення рівня антитіл ADAMTS-13 – 14,5  $\mu\text{g/ml}$ . Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури.

У II групі, навпаки, кількість випадків підвищених результатів sFlt-1/PLGF була вищою – 4 (5,2%) випадки ( $p=0,275$  за  $\chi^2$ ). Показники становили відповідно 182 ум. од. та 304 ум. од. 393,8 ум. од. та 2101 ум. од. Тобто в трьох випадках йшлося про критичне значення співвідношення sFlt-1/PLGF. У двох пацієнток вагітність завершилася передчасно (рівні sFlt-1/PLGF – 304 ум. од. та 2101 ум. од.) шляхом ургентного КР з приводу пізнього ЗРП та сполучення ЗРП та ПЕ в одному випадку. При співвідношенні 393,8 ум. од. вагітність завершилася своєчасними пологами крізь природні статеві шляхи. А в пацієнтки зі значенням співвідношення

sFlt-1/PLGF 182 ум. од. виникла ПЕ середнього ступеня в 37 тижнів. Їй провели КР в ургентному порядку.

Сьогодні недостатньо відомостей про значення надзвичайно високих рівнів співвідношення sFlt-1/PLGF. Але дослідження, проведені у світі, довели, що загалом перинатальна смертність становить 62,1% до 24 тижнів; тяжка захворюваність перевищує 50% до 29 тижнів, але зникла після 34 тижнів. Серйозна материнська захворюваність є високою на будь-якому терміні вагітності [11]. Ці результати потребують подальшого ретельного вивчення.

Отже, комбінований скринінг на ПЕ, розроблений Fetal medicine foundation, дає змогу оцінити індивідуальний ризик пацієнтки в розвитку ПЕ вже на ранніх термінах вагітності.

### Висновки

Показники PRISCA-1, PLGF, ПІ в МА, а також розрахунок ризику розвитку ПЕ у I триместрі за допомогою калькулятора FMF слід використовувати для формування групи ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

Показники ПІ в МА >99 перцентилів в I триместрі вагітності в поєднанні зі зниженням RAPP-A <0,45 МоМ необхідно вважати критичними.

Виникнення РХГ на етапі ранньої плаценталії підвищує ризики розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних із нею акушерських ускладнень. Для жінок із РХГ в I триместрі вагітності більш притаманним є ризик виникнення ранньої ПЕ, тоді як відсоток розвитку пізньої ПЕ з і/або без ЗРП частіше вищий у жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі без формування РХГ.

Визначення рівня критичного показника співвідношення sFlt-1/PLGF потребує ретельного спостереження за вагітною з обов'язковою оцінкою не тільки клінічних даних, але й показників цього співвідношення в динаміці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Alanjari A, Wright E, Keating S, Ryan G, Kingdom J. (2013). Prenatal diagnosis, clinical outcomes, and associated pathology in pregnancies complicated by massive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole). Prenatal diagnosis. 33 (10): 973–978.
2. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. (2007). Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet (London, England). 369 (9575): 1791–1798.

3. Bondick CP, Das JM, Fertel H. (2022). Subchorionic Hemorrhage. In StatPearls. StatPearls Publishing.
4. Brownfoot, FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L et al. (2016). Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 214 (3): 356.e1-356.e15.
5. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. (2004). Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta*. 25 (2-3): 103-113.
6. Ozkaya E, Altay M, Gelişen O. (2011). Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 31 (3): 210-212.
7. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. (2014). Innate immune system and preeclampsia. *Frontiers in immunology*. 5: 244.
8. Romo A, Carceller R, Tobajas J. (2009). Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 6 (3): 332-336.
9. Soldo V, Cutura N, Zamurovic M. (2013). Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 40 (4): 548-550.
10. Van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). (2009). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human reproduction update*. 15 (4): 409-421.
11. Villalain C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M et al. (2020). Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PLGF (Placental Growth Factor) Ratio. *Journal of the American Heart Association*. 9 (7): e015548.

#### Відомості про авторів:

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

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

Стаття надійшла до редакції 10.09.2022 р.; прийнята до друку 11.12.2022 р.