

УДК 618.34:616.12-008.331.1-005.6]-074-06-036.3-037

Ю.М. Дука, М.І. Ющенко

Аналіз перинатальних наслідків у жінок із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 1(164): 21-27; doi 10.15574/HW.2023.164.21

For citation: Duka YuM, Yushchenko MI. (2023). Analysis of perinatal outcomes in women with high and critical levels of the sFlt-1/PlGF ratio. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(164): 21-27; doi 10.15574/HW.2023.164.21.

Мета — проаналізувати материнські і перинатальні наслідки вагітності в жінок із високим та критичним співвідношенням водорозчинної тирозинкінази-1 / плацентарного фактора росту (sFlt-1/PlGF).

Матеріали та методи. Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності в 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років (I група — 60 пацієнток із ретрохоріальною гематомою (РХГ), II група — 77 пацієнток із загрозою переривання вагітності без гематом). Додатково проведено в терміні гестації 19–23⁺⁶ тижні і 32–33⁺⁶ тижні визначення рівня співвідношення sFlt-1/PlGF за допомогою TRACE-technologie («BRAHMS Kryptor»). Пацієнток зі значенням показника співвідношення понад 110 внесено до групи подальшого вивчення. Ретроспективно в усіх пацієнток оцінено антенатальний ризик розвитку перинатальних ускладнень згідно з адаптованою шкалою «Alberta perinatal health program».

Результати. Середній вік жінок I групи становив 31,2±0,6 (95% ДІ: 30,0–32,4) року, II групи — 32,2±0,6 (95% ДІ: 31,0–33,3) року ($p=0,243$ за t -критерієм). Розрахунок ризику розвитку пreeклампсії (ПЕ) у жінок тематичних груп за допомогою калькулятора Fetal medicine foundation (FMF) «Preeclampsia risk assessment first and second trimester» встановив високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок I групи проти 23 (29,9%) жінок II групи ($p=0,044$ за χ^2). Аналіз результатів показника співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺⁶ тижні виявив високе або критичне значення в 7 (5,1%) випадках спостереження. Під час дослідження sFlt-1/PlGF у 32–33⁺⁶ тижні в обох групах спостерігалися випадки високого або критичного значення співвідношення в жінок, у яких під час попереднього дослідження в 19–23⁺⁶ тижні не було змін співвідношення sFlt-1/PlGF: у 3 випадках — високе значення співвідношення sFlt-1/PlGF, в 1 випадку — критичне. В усіх випадках високого та критичного рівня співвідношення вагітність завершилася достроково з приводу розвитку ПЕ середнього або тяжкого ступеня, затримки росту плода.

Висновки. Високе співвідношення sFlt-1/PlGF протягом другої половини вагітності пов'язане з плацентарною дисфункцією (ПД) і має високе предикторне значення. Важливу роль відіграє саме термін гестації, у якому вперше виявлені ці зміни, а також обтяжений анамнез. Виникнення РХГ на етапі ранньої плацентації підвищує ризики розвитку ПД та акушерських ускладнень, пов'язаних з нею.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ретрохоріальна гематома, пreeклампсія, стратифікація ризику, плацентарна дисфункція, плацентарний фактор росту, водорозчинна тирозинкіназа-1, співвідношення sFlt/PlGF.

Analysis of perinatal outcomes in women with high and critical levels of the sFlt-1/PlGF ratio

Yu. M. Duka, M. I. Yushchenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Purpose — to analyze the maternal and perinatal outcomes of pregnancy in women with high and critical water-soluble tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratios.

Materials and methods. A prospective analysis of the course of pregnancy in 137 women with a threat of miscarriage aged 20 to 47 years was performed (the Group I — 60 patients with retrochorionic hematoma (RCH), the Group II — 77 patients with a threat of pregnancy termination without hematoma). Additionally, the level of sFlt-1/PlGF ratio was determined at gestational ages 19–23⁺⁶ weeks and 32–33⁺⁶ weeks using TRACE-technology (BRAHMS Kryptor). Patients with a ratio value of more than 110 were included in the further study group. The antenatal risk of perinatal complications was assessed retrospectively in all patients according to the adapted Alberta perinatal health program scale.

Results. The mean age of women in the Group I was 31.2±0.6 (95% CI: 30.0–32.4) years, and in the Group II — 32.2±0.6 (95% CI: 31.0–33.3) years ($p=0.243$ by t -test). The calculation of the risk of pre-eclampsia (PE) in women of the thematic groups using the Fetal medicine foundation (FMF) calculator «Preeclampsia risk assessment first and second trimester» revealed a high risk of its development in 28 (46.7%) women of the Group I against 23 (29.9%) women of the Group II ($p=0.044$ at χ^2). An analysis of the results of the sFlt-1/PlGF ratio at 19–23⁺⁶ weeks revealed a high or critical value in 7 (5.1%) cases. During the study of sFlt-1/PlGF at 32–33⁺⁶ weeks in both groups, cases of high or critical values of the ratio were observed in women who had no changes in the sFlt-1/PlGF ratio during the previous study at 19–23⁺⁶ weeks: in 3 cases — high value of the sFlt-1/PlGF ratio, in 1 case — critical. In all cases of high and critical levels of the ratio, the pregnancy ended prematurely due to the development of moderate or severe PE and fetal growth retardation.

Conclusions. A high sFlt-1/PlGF ratio during the second half of pregnancy is associated with placental dysfunction (PD) and has a high predictive value. An important role is played by the gestational age at which these changes were first detected, as well as by a burdened medical history. The occurrence of RCH in early placentation increases the risk of developing PD and the obstetric complications associated with it.

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: retrochorial hematoma, preeclampsia, risk stratification, placental dysfunction, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt/PlGF ratio.

Вступ

Прееклампсія (ПЕ) є мультисистемним розладом при вагітності, який, як і раніше, є провідною причиною захворюваності матері та смертності плода. ПЕ є однією з основних причин ятрогенних передчасних пологів, що призводять до тяжких ускладнень у новонароджених і навіть до їхньої інвалідизації в майбутньому [3].

Згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 року № 151 «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді», виділяють ранню та пізню ПЕ, які мають різний патогенез, ускладнення та довгострокові наслідки для матері та дитини [7]. Враховуючи плацентарне походження ускладнень ранньої ПЕ, доцільно оцінювати маркери, які можуть вказувати на плацентарну дисфункцію (ПД) або ангіогенний дисбаланс. Одним із таких маркерів є співвідношення водорозчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) / плацентарного фактора росту (PlGF) (sFlt-1/PlGF). sFlt-1 є коротким фрагментом мембранозв'язаного Flt-1 білка, який циркулює в сироватці та є антиангіогенним фактором, що зв'язується з судинно-ендотеліальним фактором росту (VEGF) і PlGF, нейтралізує їхню активність шляхом інактивації їх [6]. У низці досліджень показано зв'язок між збільшенням сироваткової концентрації sFlt-1 і розвитком ПЕ. На відміну від жінок із нормальним перебігом вагітності, сироватковий рівень sFlt-1 починає зростати за 5 тижнів до появи перших симптомів ПЕ і в подальшому прогресивно зростає [5,8]. Високе співвідношення sFlt-1/PlGF у сироватці крові матері протягом другої половини вагітності пов'язане з ПД та її проявами: ПЕ, затримкою росту плода (ЗРП) і відшаруванням плаценти. Чим вище значення співвідношення sFlt-1/PlGF, тим швидше прогресує ураження плаценти та спостерігається коротший інтервал між реєстрацією цього значення і розвитком клінічних симптомів [4,9,10]. Порогове значення співвідношення sFlt-1/PlGF >655 описано як критичне, що корелює зі швидким розвитком ранньої ПЕ. На жаль, даних про вагітність з високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF без розвитку ПЕ не так багато [2]. Найбільшою працею, що описує наслідки вагітностей з критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок з і без ПЕ, є наукова робота авторів

Cecilia Villalain, Ignacio Herraiz та інших [11]. Це дослідження показало, що, окрім співвідношення sFlt-1/PlGF, важливу роль відіграє саме термін гестації, у якому вперше виявлено цей рівень. Адже рівень материнської захворюваності був високим (>30%) на будь-якому гестаційному терміні, тоді як перинатальна тяжка захворюваність і смертність перевищувала 50% у терміні до 29–30 тижнів і значно знижувалася, приблизно до 15%, між 30–34-м тижнями [11]. Утім, на жаль, досі не розроблена уніфікована тактика ведення пацієнток як із критичним, так і з високим рівнем співвідношення sFlt-1/PlGF, що «зв'язує руки» акушерам-гінекологам у всьому світі та навіть призводить до збільшення рівня материнської смертності.

Мета дослідження — проаналізувати материнські та перинатальні наслідки вагітностей у жінок із високим і критичним співвідношенням sFlt-1/PlGF.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності в 137 жінок із загрозою невиношування вагітності. Вік вагітних жінок коливався в межах від 20 до 47 років і в середньому становив $31,8 \pm 0,4$ (95% ДІ: 30,9–32,6) року. Усі жінки звернулися до лікаря з приводу загрозливих симптомів для виношування вагітності. У 60 (43,8%) випадках йшлося про діагностовану під час ультразвукового дослідження ретрохоріальну гематому — РХГ (І клінічна група). Середній вік цих жінок становив $31,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 30,0–32,4) року. У 77 (56,2%) пацієнток віком $32,2 \pm 0,6$ (95% ДІ: 31,0–33,3) року спостерігалися загрозливі симптоми без ознак антенатальної кровотечі (ІІ клінічна група) ($p=0,243$ за t-критерієм). Середній гестаційний вік у тематичних жінок на момент взяття наоблікторів становив $6,7 \pm 0,4$ (95% ДІ: 5,9–7,5) тижня: $6,1 \pm 0,55$ (95% ДІ: 5,0–7,2) і $7,2 \pm 0,61$ (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня відповідно по групах ($p=0,192$ за t-критерієм). Отже, за цими показниками тематичні жінки, незалежно від проявів загрози переривання вагітності, були статистично порівнянними ($p>0,05$). Незважаючи на зберігаючу терапію, у 2 (3,3%) пацієнток вагітність перервалася до 12 тижнів гестації та в 3 (5,0%) випадках завершилася мимовільним викиднем до 20 тижнів. Такі випадки зафіксовано в І групі. Тому розрахунок співвідношення sFlt-1/PlGF проведено лише в 132 жінок.

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» (№ державної реєстрації 0120U101467, термін виконання — 2020–2023 рр.). Дисертаційну роботу виконано відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно побудовано на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, і визначено окресленою метою й конкретними завданнями. Для досягнення мети проаналізовано 11 клінічних випадків спостереження жінок із високим і надзвичайно високим співвідношенням sFlt-1/PlGF в анте-, інтра- та постнатальному періоді. Згоду на використання анонімних даних отримано від усіх пацієнток. Для відокремлення випадків високих і вкрай високих співвідношень, напередодні запланованого аналізу проведено дослідження рівнів PlGF і sFlt-1 у сироватці крові 137 вагітних у термінах гестації 21–33⁺⁶ тижні протягом 2020–2022 рр. на базі відділення медицини плода КЗ «Дніпропетровський обласний центр зі стаціонаром Дніпропетровської обласної ради» (на тепер — КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я»), оцінено перебіг вагітностей у цих жінок, вивчено наслідки та ускладнення. Під час дослідження рівня співвідношення використано тест-систему виробництва «BRAHMS Kryptor» («Thermo Fisher Scientific», Німеччина), аналіз виконано за допомогою аналітичного методу TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission). Дослідження проведено в лабораторії медико-біологічного центру «Геном» на автоматичному аналізаторі «BRAHMS Kryptor Compact Plus» у повній відповідності до інструкцій до тест-наборів. Пацієнток, у яких співвідношення sFlt-1/PlGF перевищувало 110, внесено до групи подальшого вивчення. Також ретроспективно в усіх пацієнток оцінено антенатальний ризик виникнення перинатальних ускладнень згідно з адаптованою шкалою ризику «Alberta perinatal health program».

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 ха-

рактеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом (перевірка за критерієм Шапіро–Уїлка), використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) і 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 (χ^2). Критичний рівень статистичної значущості результатів дослідження (p) прийнято $\leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження біохімічних маркерів, які характеризують ризик розвитку ПЕ, у I триместрі встановлено: середній рівень асоційованого з вагітністю протеїну А (РАРР-А) становив 1,04 (0,69; 1,56) МоМ і 0,96 (0,63; 1,40) МоМ відповідно в жінок I та II клінічних груп ($p=0,292$ за U). Значення РАРР-А $<0,45$ МоМ відмічалось в 3 (5,0%) пацієнток з РХГ, причому в 1 (1,7%) випадку йшлося про зниження рівня до 0,15 МоМ. Подібне зниження спостерігалось в 6 (7,8%) пацієнток II групи ($p=0,513$ за χ^2). Рівень PlGF в 11 тижнів гестації становив 0,73 (0,56; 0,93) МоМ і 0,75 (0,60; 1,03) МоМ відповідно в I та II клінічних групах без достовірних відмінностей між показниками ($p=0,279$ за U).

Показники пульсаційного індексу в маткових артеріях (МА) у межах від 95 до 99 перцентилів спостерігалися в 9 (15,0%) та 7 (9,1%) пацієнток відповідно по групах спостереження ($p=0,285$ за χ^2). Особливу увагу привертала кількість випадків перевищення значення пульсаційного індексу в обох МА понад 99 перцентиль: 8 (13,3%) пацієнток з РХГ проти 3 (3,9%) без її ознак ($p=0,044$ за χ^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 групи ($p=0,015$ за χ^2); в одній МА (частіше правій) — у 12 (20,0%) жінок з РХГ та 40 (51,9%) жінок без неї ($p<0,001$ за χ^2).

Після розрахунку ризику розвитку ПЕ в тематичних жінок відмічався високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок з РХГ проти 23 (29,9%) жінок без неї ($p=0,044$ за χ^2). Це свідчило на користь того, що виникнення РХГ на етапі ранньої плацентації підвищує ризики розвитку ПД та акушерських ускладнень, пов'язаних з нею.

Таблиця 1

Аналіз зіставлення клінічних даних і рівня співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок з його високим і критичним значенням у 19–23⁺⁶ тижні

| № пор. | Вік пацієн-ки | Наявність РХГ | Термін вагітності на момент дослідження | Ознаки ПЕ на момент дослідження | Ознаки ЗРП на момент дослідження | Рівень sFlt/PlGF |
|--------|---------------|---------------|---|---------------------------------|----------------------------------|------------------|
| 1 | 29 | так | 23 ⁺⁶ | ні | так | 377 |
| 2 | 20 | так | 23 | ні | так | 117 |
| 3 | 32 | так | 23 | ні | так | 425 |
| 4 | 43 | так | 21 | ні | так | 722 |
| 5 | 26 | ні | 23 | ні | так | 341 |
| 6 | 27 | так | 23 ⁺⁶ | ні | ні | 248 |
| 7 | 32 | так | 23 ⁺⁶ | ні | так | 747 |

Дослідження співвідношення sFlt-1/PlGF проводилося у 19–23⁺⁶ та 32–33⁺⁶ тижні гестації. У жінок I групи в I триместрі вагітності показники співвідношення sFlt-1/PlGF у 19–23⁺⁶ тижні коливалися від 0,453 ум. од. до 747,5 ум. од. та в середньому становили 4,83 (3,06; 7,20) ум. од. У II групі показники співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺⁶ тижні коливалися від 0,56 ум. од. до 341 ум. од. та в середньому становили 4,32 (2,35; 7,41) ум. од. Відповідно до чинних рекомендацій, у терміні гестації 19–23⁺⁶ тижні показник співвідношення sFlt-1/PlGF <38 ум. од. характеризував низьку ймовірність розвитку ПЕ. Результат розрахунку >110 ум. од. свідчив про високу ймовірність наявності або розвитку ПЕ протягом 7 діб. Критичним вважався результат >655 ум. од. у цьому терміні. У терміні гестації 32–33⁺⁶ нормативні значення змінювалися: <38 ум. од. — низька ймовірність розвитку ПЕ; >85 ум. од. — висока ймовірність наявності або розвитку ПЕ; >255 ум. од. — критичне значення.

Аналіз результатів показника співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺⁶ тижні виявив високе або критичне значення в 7 (5,1%) випадках спостереження: у 6 (10,0%) жінок I групи та в 1 (1,3%) жінки II групи. Аналіз зіставлення клінічних даних і рівня співвідношення sFlt-1/PlGF наведено в таблиці 1.

У 2 жінок I клінічної групи йшлося про критичне значення показника: 722 ум. од. і 747 ум. од. В обох випадках вагітність завершилася тяжкою ПЕ з передчасним розродженням (1 випадок оперативного та 1 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 був проведений ургентний кесарів розтин у зв'язку з відша-

руванням нормально розташованої плаценти на тлі розвитку ПЕ. У 4 (%) випадках жінки мали показник співвідношення sFlt-1/PlGF 117, 248, 377 і 425 ум. од. Через місяць після отримання попереднього результату проводилося контрольне дослідження в трьох випадках. Результати становили: 248→974, 377→384, 425→431. В усіх випадках вагітність завершилася до 30 тижнів в ургентному порядку у зв'язку з виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по 2 випадки кожного ускладнення). Жінка з показником 117 ум. од. через місяць відмовилася повторно здати дослідження на співвідношення sFlt-1/PlGF з матеріальних міркувань. У цьому випадку вагітність завершилася в терміні 30 тижнів в ургентному порядку шляхом кесаревого розтину з приводу розвитку тяжкої ПЕ, ЗРП і реєстрацією нульового кровоплину в артерії пуповини.

В 1 жінки II клінічної групи 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.

Під час дослідження аналогічних показників у терміні гестації 32–33⁺⁶ тижні в обох групах також відмічалось високе або критичне значення співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок, у яких при попередньому дослідженні в 19–23⁺⁶ тижні не було змін співвідношення sFlt-1/PlGF: 1 (1,7%) випадок — у I групі; 3 (3,9%) випадки — у II групі. У 3 випадках йшлося про високе значення співвідношення sFlt-1/PlGF, а в 1 випадку — про критичне (табл. 2).

Цікавим був випадок спостереження жінки з великою РХГ в I триместрі, у якої на момент 23 тижнів співвідношення sFlt-1/PlGF становило 2,287 ум. од. Тому жінка не планувала досліджувати цей показник через 4 тижні. Тривалість реєстрації РХГ становила понад

Таблиця 2

Аналіз зіставлення клінічних даних і рівня співвідношення в жінок з його високим і критичним значенням у 32–33⁺⁶ тижні

| № пор. | Вік пацієнтки | Наявність РХГ | Термін вагітності на момент дослідження | Ознаки ПЕ на момент дослідження | Ознаки ЗРП на момент дослідження | Рівень sFlt / PIGF |
|--------|---------------|---------------|---|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 1 | 26 | так | 31 | так | ні | 155,4 |
| 2 | 34 | ні | 33 | ні | так | 304 |
| 3 | 31 | ні | 33 | так | так | 2011 |
| 4 | 28 | ні | 33 ⁺⁶ | ні | ні | 182 |

Таблиця 3

Аналіз ускладнень у жінок із високим і критичним рівнем співвідношення sFlt-1/PIGF та перинатальні наслідки цих ускладнень

| № пор. | Вік пацієнтки | Рівень sFlt / PIGF у різні терміни | Проміжок часу між проведенням аналізу та розродженням (добі) | Показання до розродження | Неонатальні результати |
|--------|---------------|------------------------------------|--|---|--|
| 1 | 29 | 377 | 42 | ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці | Дитина здорова |
| 2 | 20 | 117 | 49 | Тяжка ПЕ, ЗРП нульовий кровоплин в артерії пуповини | Дитина здорова |
| 3 | 32 | 425 | 42 | ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці | Дитина здорова |
| 4 | 43 | 722 | 49 | ЗРП, реверсний кровоплин у венозній протоці. Післяпологовий період ускладнився утворенням гематометри, післяпологовою кровотечею, синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Проведена екстирпація матки | Дитина має підтверджений діагноз дитячого церебрального паралічу |
| 5 | 26 | 155 | 4 | Тяжка ПЕ, тромботична тромбоцитопенічна пурпура | Дитина здорова |
| 6 | 26 | 341 | 42 | Тяжка ПЕ, ЗРП | Рання неонатальна загибель |
| 7 | 34 | 304 | 7 | ЗРП, реверсний кровоплин в артерії пуповини | Дитина здорова |
| 8 | 27 | 974 | 28 | Реверсний кровоплин у венозній протоці | Дитина здорова |
| 9 | 31 | 2011 | 1 | ПЕ тяжкого ступеня | Дитина здорова |
| 10 | 32 | 747 | 2 | Тяжка ПЕ, ЗРП | Дитина здорова |
| 11 | 28 | 182 | 21 | Тяжка ПЕ | Дитина здорова |

10 тижнів. За результатами поглибленого дослідження виявлено гетерозиготний поліморфізм гена F₂-протромбіну. Після регресу гематоми вагітність на амбулаторному етапі перебігала гладко. Але в терміні гестації 31 тиждень під час планового візиту виявлено тромбоцитопенію на рівні $45,9 \times 10^9/\text{л}$. Додатково проведено повторне дослідження показника співвідношення sFlt-1/PIGF, який становив 155,4 ум. од. Додатково відзначено збільшення рівня печінкових трансаміназ: аланінамінотрансфераза — 52 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 34 Од/л; звертала на себе увагу анемія середнього ступеня тяжкості — гемоглобін 82 г/л (зниження рівня гемоглобіну протягом 2 діб становило 20 г/л), протеїнурія (разова порція) — 0,75 г/л. За результатами кардіотокографії та ультразвукового дослідження в динаміці,

стан плода був задовільним. Надалі різко почали наростати клінічні ознаки ПЕ: рівень артеріального тиску збільшився до 140/110 мм рт. ст., рівень тромбоцитів знизився до 30 Г/л. Проведено негайний КР. Через добу в жінки з'явився генералізований петехіальний висип та екхімози в поєднанні з відсутністю позитивної динаміки збоку показників рівня гемоглобіну та тромбоцитів. У зв'язку з цим пацієнтці рекомендовано дослідження крові на активність ADAMTS-13: активність ADAMTS-13 — 2%, рівень антитіл ADAMTS-13 — 14,5 u/ml (прикордонне значення). Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури [1].

Аналіз перинатальних результатів, отриманих при розродженні цих жінок, наведено в таблиці 3.

Таблиця 4

Адаптована шкала перинатального ризику
Alberta Perinatal Health Program

| Частина А — анамнестичні дані | | Частина В — акушерський анамнез | | Частина С — ускладнення в теперішню вагітність | |
|---|--|------------------------------------|--|--|--|
| бал | стан | бал | стан | бал | стан |
| 1 | Вік < 17 років на момент пологів | 3 | Неонатальна загибель | 2 | Великий до терміну гестації |
| 2 | Вік > 35 років на момент пологів | 3 | Мертвонародження | 3 | Малий до терміну гестації |
| 1 | Маса тіла > 91 кг | 1 | Викидень між 12 та 20 тижнями та маса при народженні менше 500 г. | 2 | Полігідрамніон або олігідрамніон |
| 1 | Маса тіла < 45 кг | 1 | Пологи в терміні вагітності 20–37 тижнів | 3 | Багатоплідна вагітність |
| 1 | Зріст < 152 см | 2 | Кесарський розтин | 3 | Неправильне положення плода (косе або поперечне) |
| Цукровий діабет | | 1 | Мала маса дитини при народженні (5 перцентиль) | 2 | Передчасний розрив плодових оболонок до 37 тижнів |
| 1 | Який контролюється за допомогою дієти | 1 | Велика маса дитини при народженні (95 перцентиль) | 1 | Кровотеча до 20 тижнів |
| 3 | Який контролюється за допомогою інсуліну | 1 | Rh-ізоімунізація — народження здорової дитини | 3 | Кровотеча після 20 тижнів |
| 3 | Підтверджена ретинопатія | 3 | Rh-ізоімунізація — народження дитини з гемолітичною хворобою | 2 | Гестаційна гіпертензія |
| Захворювання серцево- судинної системи | | 1 | Значущі вроджені вади розвитку, наприклад хромосомні аномалії, дефекти серцево-судинної, нервової системи | 1 | Протеїнурія більше 1+ |
| 1 | Безсимптомне (не впливає на щоденне життя) | 2 | Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності | 1 | Гестаційний діабет |
| 3 | Симптоматичне | 2 | Гестаційний діабет під час попередньої вагітності | 3 | Ізосенсибілізація до анти- еритроцитарних антигенів |
| Гіпертензія | | | | | |
| 2 | Артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст. або вище | 1 | Куріння тютюну | 1 | Анемія |
| 3 | Застосування антигіпер- тензивних препаратів | 1 | Вагітність у результаті допоміжних репродуктивних технологій | 1 | Термін вагітності понад 41 тиждень |
| 2 | Підтверджена хронічна хвороба нирок | 1 | Перша вагітність | 1 | Недостатня прибавка у вазі під час вагітності (з 26 по 36-й тиждень вагіт- ності, < 500 г на тиждень або взагалі зниження маси тіла) |
| 1 | Інші захворювання, наприклад епілепсія, тяжкий перебіг астми, системний червоний вов- чак, хвороба Крона | 1 | Сімейний анамнез пreekлампсій | 1 | Куріння в будь-який термін вагітності |

Середній проміжок часу між отриманням високого і критичного рівнів співвідношення sFlt-1/PlGF і розродженням коливався від 1 до 49 діб та становив 28 (4; 42) діб. Привертав увагу той факт, що найвищий рівень співвідношення sFlt-1/PlGF пов'язаний з найшвидшим розвитком клінічних проявів. Але цього кореляційного зв'язку немає при оцінці випадку з найдовшим проміжком часу до розвитку клінічних симптомів. Адже деякі інші пацієнтки мали нижчий рівень

співвідношення sFlt-1/PlGF, але клінічні прояви розвивалися швидше, ніж у разі з найдовшим проміжком часу між виявленням змін показника sFlt-1/PlGF і розвитком клінічних симптомів. Незважаючи на це, в усіх випадках зафіксовано плацента-асоційовані ускладнення. Несприятливі неонатальні результати відзначено в двох випадках. В одному випадку підтверджено діагноз дитячого церебрального паралічу, ще в одному — йшлося про ранню неонатальну смерть.

Для поглибленого усвідомлення причинно-наслідкового зв'язку в цих 11 випадках ретроспективно проводилася оцінка антенатальних ризиків за допомогою адаптованої шкали перинатального ризику «Alberta Perinatal Health Program» (табл. 4) [9,10].

Антенатальна оцінка ризику проводилася з урахуванням загальної кількості балів частини А, В і С. Частина D була виключена, оскільки містила інформацію, що не могла бути повною мірою відома на момент прогнозування.

Низький ризик встановлено за кількості від 0 до 2 балів; помірний ризик — від 3 до 6 балів; високий ризик — від 7 балів.

За результатами проведення ретроспективної оцінки антенатального ризику за допомогою адаптованої шкали перинатального ризику «Alberta Perinatal Health Program», жодна з 11 пацієнток не відносилася до групи низького перинатального ризику. До групи середнього ризику належало 5 пацієнток, а до групи високого ризику — 6 пацієнток. Це свідчить, що всі пацієнтки мали вищий ризик перинатальних ускладнень, навіть без використання різноманітних плацентарних маркерів, і потребува-

ли більш розширеного антенатального спостереження. З огляду на вищезазначене доцільно рекомендувати використання цієї шкали на амбулаторному етапі спостереження вагітності для виявлення груп середнього і високого перинатального ризику, для своєчасного, більш раннього призначення вторинної профілактики розвитку ПЕ та поліпшення перинатальних наслідків.

Висновки

Високе співвідношення sFlt-1 до PlGF у сироватці крові матері протягом другої половини вагітності пов'язане з ПД і має високе предикторне значення.

Окрім рівня співвідношення sFlt-1/PlGF, важливу роль відіграє саме термін гестації, у якому вперше виявлено ці зміни, а також обтяжений анамнез, як соматичний, так і акушерський.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

References/Література

1. Duka YuM, Yushchenko MI. (2022). Klinichniy vypadok trombotychnoi trombotsytopenichnoi purpury, yaka prykhovuvalasia pid maskoiu vazhkoj preeklampsii. Sciences of Europe. 94: 63–66.
2. Haddad B, Sibai BM. (2009). Expectant management in pregnancies with severe pre-eclampsia. Seminars in perinatology. 33 (3): 143–151. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.002>.
3. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. (2006). WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet (London, England). 367 (9516): 1066–1074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68397-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68397-9).
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. The New England journal of medicine. 350 (7): 672–683. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>.
5. Maynard SE, Karumanchi SA. (2011). Angiogenic factors and preeclampsia. Seminars in nephrology. 31 (1): 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.004>.
6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S et al. (2003). Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. The Journal of clinical investigation. 111 (5): 649–658. <https://doi.org/10.1172/JCI17189>.
7. MOZ Ukrainy. (2022). Hipertenzivni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta u pislapiolohovomu periodi. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 24.01.2022. No. 151. [МОЗ України. (2022). Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.01.2022 року № 151].
8. Mutter WP, Karumanchi SA. (2008). Molecular mechanisms of preeclampsia. Microvascular research. 75 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2007.04.009>.
9. Oshovskij V, Nikolenko M, Polyakova Ye. (2021). Rezultati vagitnostej u paciyentok z nadzvichajno visokim spivvidnoshenniam sFlt-1/PLGF: ceriya klinichnih vipadkiv. Reproduktyvne zdorov'ya zhinki. 1: 17–20.
10. Oshovskyy V, Arbuzova S, Nikolenko M, Mylytsya K. (2022). Pregnancy outcomes in women with extremely high sflt-1/pigf ratio: case series. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960. 75 (1): 141–143.
11. Villalain C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M, Martínez-Urriarte J 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.

Відомості про авторів:

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>.

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>.

Стаття надійшла до редакції 25.12.2022 р.; прийнята до друку 27.02.2023 р.