

УДК 618.3-06-07-097.3:577.122

Н.А. Ринда—Дзюрий, Д.О. Говсеєв, О.Л. Громова, І.В. Сокол Прогнозування успішності виношування вагітності в жінок репродуктивного віку

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024.4(100): 70-75. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).7075

For citation: Rynda-Dziuryi NA, Govsieiev DO, Hromova OL, Sokol IV. (2024). Predicting the success of gestation in women of reproductive age. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(100): 70-75. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).7075.

Невиношування вагітності є досить поширеним ускладненням у світовій медицині. Мультидисциплінарний підхід до діагностування і лікування невиношування вагітності у I триместрі дає змогу своєчасно надати медичну допомогу та спрогнозувати ускладнення неонатального періоду і перинатальної смертності.

Мета — дослідити рівень імуноглобуліну G до білків HSP60 та GroEL у сироватці крові вагітних I триместру; провести комплексний аналіз клініко-інструментальних обстежень перебігу вагітності, спрогнозувавши ризики репродуктивних втрат.

Матеріали та методи. Обстежено 94 вагітних I триместру. Забір сироватки крові на анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла проведено під час першого візиту. Вагітних поділено на дві групи. До I групи залучено 33 вагітних, у яких на момент звернення та в анамнезі не виявлено ускладнень під час попередньої вагітності та пологів. До II групи залучено 61 вагітну, у яких виявлено в анамнезі звичні викидні, загрозу переривання вагітності, патологічні пологи та на момент здачі крові — загрозу переривання вагітності.

Результати. Рівні значущості відмінності в групах порівняння різнилися за показниками анамнестичних даних (віку жінки, загальної кількості вагітностей, кількості пологів та абортів). Проведені ультразвукові дослідження підтвердили статистично значущу різницю між групами за показниками визначення біометрії плода, розташування хоріона, структури міометрія та наявності патологічних ехо-включень, стану додатків та довжини шийки матки. Зафіксована залежність підвищення анти-GroEL у сироватці крові вагітних I триместру гестації.

Висновки. Результати дослідження підтверджують припущення, що визначення сироваткових рівнів білків теплового шоку на ранніх термінах вагітності мають діагностичне значення і можуть відігравати певну роль в успішності прогнозування вагітності. Маркерами ризику ускладненого перебігу вагітності є вік матері, загальна кількість вагітностей, кількість пологів та абортів. Ризики ускладненого перебігу вагітності зростають зі зміною показників біометрії плода, за наявності порушення структури міометрія та хоріона, патологічних ехо-включень, стану додатків матки.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом. Від вагітних отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: невиношування вагітності, репродуктивні втрати, загроза переривання вагітності, перший триместр вагітності, білків теплового шоку, HSP60, GroEL.

Predicting the success of gestation in women of reproductive age

N.A. Rynda—Dziuryi, D.O. Govsieiev, O.L. Hromova, I.V. Sokol

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Miscarriage is a fairly common complication in world medicine. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of miscarriage in the first trimester makes it possible to provide timely medical care and predict complications of the neonatal period and perinatal mortality.

Aim — to investigate the level of immunoglobulin G to the proteins HSP60 and GroEL in the blood serum of pregnant women in the first trimester, to conduct a comprehensive analysis of clinical and instrumental examinations of the course of pregnancy, predicting the risks of reproductive loss.

Materials and methods. Materials and methods. The study included 94 pregnant women in the first trimester. Serum sampling for anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies was carried out at the first appearance. Pregnant women were divided into two groups. The first group included 33 pregnant women who had no previous pregnancy and childbirth complications at the time of application and in their history. The second group included 61 pregnant women who had a history of habitual miscarriages, the threat of termination of previous pregnancies, pathological childbirth, and at the time of blood donation, there was a threat of termination of pregnancy.

Results. The level of significance of the difference in the comparison groups differed in terms of anamnestic data (woman's age, total number of pregnancies, number of births and abortions). The ultrasound examinations confirmed a statistically significant difference between the groups in terms of fetal biometrics, chorionic location, myometrial structure and the presence of pathological echo inclusions, the state of the appendages and the length of the cervix. A dependence of an increase in anti-GroEL in the blood serum of pregnant women of the first trimester of gestation has been recorded.

Conclusions. The results of the study supported the assumption that the determination of serum levels of heat shock proteins in early pregnancy has diagnostic value and may play a role in determining the success of pregnancy prognosis. Markers of the risk of a complicated pregnancy are the age of the mother, the total number of pregnancies, the number of births and abortions. The risks of a complicated course of pregnancy increase with changes in fetal biometrics, disorders of the structure of the myometrium and chorion, the presence of pathological echo inclusions, and the state of the uterine appendages.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent was obtained from the patients for conducting the study.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: miscarriage, reproductive loss, threat of abortion, first trimester of pregnancy, heat shock proteins, HSP60, GroEL.

Невиношування вагітності (НВ) є досить поширеним ускладненням у світовій медицині. Прагнення лікарів удосконалити діагностування і лікування репродуктивних втрат (РВ) залишається актуальним і сьогодні [7]. За підрахунками, щороку в США відбувається від 750 000 до 1 000 000 спонтанних абортів [12]. Мультидисциплінарний підхід до діагностування і лікування НВ у I триместрі дає змогу своєчасно надавати медичну допомогу та спрогнозувати ускладнення неонатального періоду і перинатальної смертності. Існує ряд відомих причин мимовільного переривання вагітності, таких як вік матері до 18 або від 35 років, хромосомні та генетичні патології, аномальна будова органів репродуктивної системи, аномалії плаценти, цервікальна недостатність, порушення гормонального генезу, аутоімунні захворювання, інфекційні чинники, шкідливі звички, хронічний стрес тощо [4,8]. Проте близько 40–50% викиднів залишаються неясного генезу. Рівень мимовільного переривання вагітності становить 15% від усієї встановленої кількості вагітностей. Повторно РВ спостерігається в 1–2% жінок (2 і/або більше разів) [2,9]. Ризики повторних втрат збільшуються серед тих жінок, які в разі появи загрозливого стану не звертаються своєчасно по медичну допомогу. Однією з найпоширеніших скарг вагітних є кровотеча зі статевих органів (15–20%), що стає в подальшому головною ознакою загрози переривання вагітності (ЗПВ) [6].

Професійне введення вагітності і надання своєчасної медичної допомоги також ускладнилося з початком 2022 року. Збитки в секторах охорони здоров'я України, постійні руйнування медичних закладів тільки зростають. Станом на 1 червня 2022 року вони сягали 1,4 млрд доларів [11]. Демографічна криза на території України внаслідок тривалих воєнних дій із боку країни агресора, економічна нестабільність, відтермінування народження дітей і значний відтік молодого покоління створюють вкрай негативну перспективу для України [5,10]. І саме в таких екстремальних умовах, за психоемоційного виснаження український народ щодня виборює незалежність, свободу і майбутнє, а також працює на відновлення і розвиток медичної галузі. Станом на сьогодні потребують розроблення та реалізації нові комплексні методи підходу до діагностування НВ. Наслідки після викиднів спричиняють як фізичну, так і психологічну травму для жінки та її партне-

ра. Тому в більшості випадків складне соціально-емоційне становище є недооціненим.

Досягнення в медицині серед практикуючих лікарів останнього десятиліття дають змогу практично завжди своєчасно визначитися з акушерською тактикою. Проте не завжди дотримання всіх встановлених підходів сприяє позитивному результату, тому аналіз мультифакторної природи НВ дає перспективи для вирішення цієї проблеми сповна. Актуальним на сьогодні є визначення не тільки відомих причин НВ, але й неспецифічних маркерів. Визначення сироваткових рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL у вагітних і удосконалення застосування результатів у практиці залишаються доцільними. Білки теплового шоку (БТШ) — це сімейство білків, що беруть участь у різноманітних клітинних процесах. БТШ досить різні за будовою, структурою, формою і молекулярною масою. Членів сімейств молекулярних шаперонів поділяють залежно від їхньої молекулярної маси, зокрема, малі HSP і великі сімейства — HSP40, HSP60, HSP70, HSP90. Чимало досліджень присвячено саме гомологу HSP GroEL (бактеріальному гомологу HSP60) [1]. Уперше виявлено та охарактеризовано його ще у 1973 р. [3]. Загальновідомі обговорення та дослідження БТШ дають змогу висунути гіпотезу щодо можливості залучення їх до патогенезу при загрозливих станах у вагітних. Проте постійні мінливі стани та умови, що відбуваються в організмі вагітних, потребують багатофакторного аналізу щодо прогнозування успішності виношування вагітності. Це дасть змогу своєчасно визначати тактику спостереження, дообстеження та обрання методики родорозрішення. Окреслено плани та перспективи для удосконалення надання медичної допомоги населенню.

Відомо, що «золотим» стандартом є прегравідарна підготовка, спрямована на зменшення виникнення ускладнень під час майбутніх вагітностей або попередження патології. Звісно, найефективнішим є профілактичне ретельне обстеження. Парі бажано розпочати проводити підготовку за 7–10 місяців до бажаної вагітності. Зменшення ризиків на досимптомному етапі дає шанс лікарям виявити і попередити не тільки ускладнення вагітності та пологів, але й вроджені вади розвитку, різні ускладнення з боку дихальної, нервової й серцево-судинної систем плода, а також запобігти інвалідизації дитини в майбутньому [13].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження — вивчити рівень імуноглобуліну G до білків HSP-60 та GroEL у сироватці крові вагітних I триместру; провести комплексний і послідовний аналіз клініко-інструментальних обстежень перебігу вагітності, спрогнозувавши ризики РВ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 94 вагітних жінок I триместру (віком від 18 до 44 років). Збір даних досліджень і забір зразків крові виконано на базі Київського міського пологового будинку № 5 у період із червня 2023 року по січень 2024 року. Забір сироватки крові на анти-HSP60 та анти-GroEL виконано в I триместрі вагітності під час першого візиту до лікаря (з 8 по 12-й тиждні).

Вагітних поділено на дві групи. До I групи (Norm) залучено 33 вагітних, у яких в анам-

незі не виявлено ускладнень під час попередньої вагітності та пологів, а на момент здачі крові не відзначено ЗПВ. До II групи (Path) залучено 61 вагітну, у якої в анамнезі виявлено звичні викидні, загрозу переривання попередньої вагітності, патологічні пологи, а на момент здачі крові встановлено ЗПВ. На всіх етапах спостереження вагітних виконано ретельний збір даних щодо поточної і, за наявності, попередніх вагітностей. Аналіз і поділ на групи проведено шляхом збору анамнезу, клініко-інструментальних обстежень із застосуванням ультразвукових, імунологічних і біохімічних маркерів. У дослідженні зосереджено увагу на вагітних, які брали участь у дослідженні вперше.

Для статистичного аналізу усім вагітним проведено ряд стандартних обсте-

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних груп

Показник	I група (Norm) n=33	II група (Path) n=61	Рівень значущості відмінностей, p
Вік, роки	28,5±5,1	31,3±6,0	0,025
Зріст, см	165,8±6,3	164,9±6,1	0,487
Маса тіла, кг	59 (51,5—71,5)	63 (57,0—72,87)	0,132
Індекс маси тіла	22 (19—28)	23 (21—26)	0,336
Артеріальний тиск систолічний, мм рт. ст.	120 (115—120)	120 (110—120)	0,618
Артеріальний тиск діастолічний, мм рт. ст.	80 (75—80)	80 (70—80)	0,739
Вагітність (кількість)	1 (1—2)	3 (2—4)	<0,001
Пологи (кількість)	0 (0—1)	1 (0—2)	0,006
Аборти (кількість)	0 (0—0)	0 (0—1)	<0,001
Шийка матки, мм	40 (36,75—42,25)	38 (36—42,25)	0,288
Серцебиття, уд./хв	157,3±6,6	152,8±7,3	0,004
Носова кістка, мм	2,4 (2,375—2,625)	2,7 (2,3—2,9)	0,078
Комірцевий простір, мм	1,2 (1,1—1,3)	1,3 (1,2—1,4)	0,005
HSP60, рівні антитіл	0,295 (0,238—0,346)	0,32 (0,276—0,399)	0,125
GroEl, рівні антитіл	0,396±0,168	0,558±0,221	<0,001
Кількість жінок, у яких:			
внутрішнє вічко закрито, абс. (%)	33 (100)	58 (95,1)	0,549
деформація плідного яйця, абс. (%)	0 (0)	2 (3,3)	0,539
гематома, абс. (%)	0 (0)	7 (11,5)	0,092
тонус матки, абс. (%)	0 (0)	16 (26,2)	0,001
порушення кровоплину маткових артерій, абс. (%)	0 (0)	2 (3,3)	0,539
передлежання хоріона, абс. (%)	0 (0)	10 (16,4)	0,013
біохімічний скринінг проведений, абс. (%)	32 (97,0)	57 (93,4)	0,654
утворення матки, придатків, абс. (%)	0 (0)	11 (18,0)	0,007

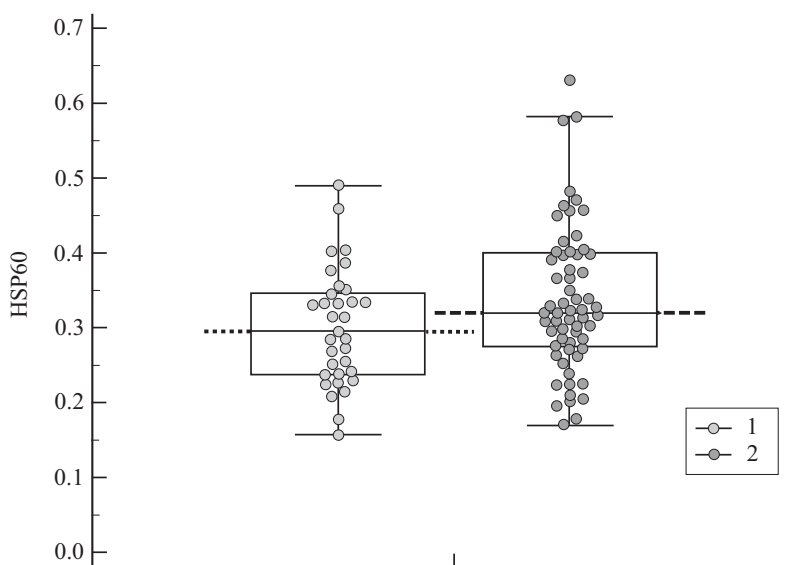
жень. Перед взяттям крові всім вагітним роз'яснено щодо мети забору та отримано від них інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом установи.

Різницю прийнято достовірною за $p < 0,05$. У разі нормального закону розподілу наведено середнє значення і стандартне відхилення ($\pm SD$), у разі закону розподілу, відмінного від нормального, — медіану та міжквартильний інтервал (QI-QIII). Для порівняння використано критерій Ст'юдента або критерій Манна—Вітні, відповідно. Для якісних ознак

визначено абсолютну і відносну (%) частоти, порівняння проведено за точним критерієм Фішера.

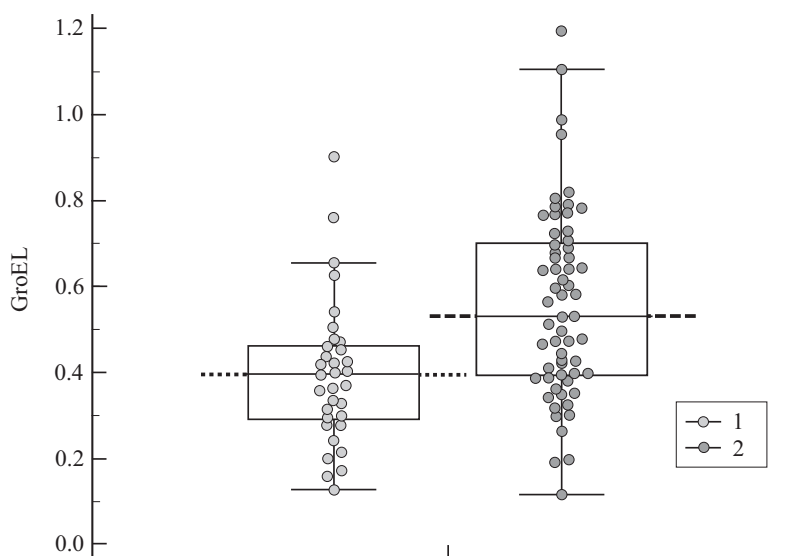
Результати дослідження та їх обговорення

Значущість відмінності в досліджуваних групах різнилася за показниками анамнестичних даних, зокрема: вік жінки, загальна кількість вагітностей, кількість пологів та абортів (табл. 1). Проведені ультразвукові дослідження підтвердили статистично значущу різницю між групами за показниками визначення біометрії плода, розташування хоріона, структури міометрія та наявності патологічних ехо-включень, стану додатків і довжини ший-



Примітка: 1 — Norm, 2 — Path. Указано медіанне значення, перший і третій квартилі, мін. та макс. (немає відмінності, $p=0,125$).

Рис. 1. Дослідження рівнів анти-HSP60 антитіл у сироватці крові вагітних



Примітка: 1 — Norm, 2 — Path. Указано медіанне значення, перший і третій квартилі, мін. та макс. (відмінність статистично значуща, $p < 0,001$).

Рис. 2. Дослідження рівнів анти-GroEL антитіл у сироватці крові вагітних

Результати перебігу вагітності та пологів у досліджуваних групах, абс. (%)

Таблиця 2

Пологи	I група (Norm) n=33	II група (Path) n=59	Рівень значущості відмінностей, p
Фізіологічні пологи	24 (72,7)	31 (52,5)	0,020
Патологічні пологи	7 (21,2)	23 (39,0)	
Завмерла вагітність до 22 тижнів	0 (0)	5 (8,5)	
Аntenатальна загибель плода	2 (6,1)	0 (0)	

Примітки: порівняння проведено за критерієм хі-квадрат.

ки матки. Зафіксована залежність підвищення анти-GroEL у сироватці крові вагітних I триместру гестації.

Вірогідної різниці щодо розвитку НВ плода в I і II групах не виявили ($p > 0,05$) за такими показниками, як індекс маси тіла, артеріальний тиск (систоличний/діастолічний), а також за показниками, встановленими під час ультразвукового дослідження (довжина шийки матки, вимірювання внутрішнього вічка, деформація плідного яйця, гематома, порушення кровоплину маткових артерій, вимірювання довжини носової кістки в плода, проходження біохімічного скринінгу вагітних I триместру). Не зафіксували різниці за показниками визначення анти-HSP60 у сироватці крові в обох групах.

Проаналізовано віддалені наслідки, зокрема, перебіг вагітностей і пологів в обох групах (табл. 2).

Аналізуючи перебіг вагітності та пологів досліджуваних жінок, втратили зв'язок із двома пацієнтками.

У I групі (Norm) нормальні (фізіологічні) пологи були у 24 (72,7%) жінок, патологічні (кесарів розтин, вакуум-екстракція плода та накладення акушерських щипців) – у 7 (21,2%) жінок, завмерлої вагітності не спостерігали, проте зафіксували 2 (6,1%) випадки антенатальної загибелі плода в терміні 36 тижнів і 37 тижнів, відповідно (пологи відбулися через природні пологові шляхи після інтравагінального введення простагландину). У II групі (Path) фізіологічні пологи були в 31 (52,5%)

жінок, патологічні (кесарів розтин первинний і/або повторний, передчасні пологи у 31–36 тижнів, вакуум-екстракція плода та накладення акушерських щипців) – у 23 (39%) вагітних, завмерла вагітність – у 5 (8,5%) пацієнток, антенатальну загибель не спостерігали. У жінок II групи відзначили характерний частіший розвиток ускладнень вагітностей і пологів. Визначення чинників ризику НВ і кваліфіковане діагностування на ранніх термінах дають змогу своєчасно обрати оптимальну тактику введення вагітностей, що, своєю чергою, підвищує шанс на нормальний перебіг пологів.

Висновки

Результати дослідження підтверджують припущення, що визначення сироваткових рівнів БТШ на ранніх термінах вагітності має діагностичне значення та може відігравати певну роль в успішності прогнозування вагітності. Маркерами ризику ускладненого перебігу вагітності є вік матері, загальна кількість вагітностей, кількість пологів та абортів. Ризики ускладненого перебігу вагітності зростають зі зміною показників біометрії плода, у разі порушення структури міометрія та хоріона, за наявності патологічних ехо-включень, стану додатків матки. Це дослідження може бути застосоване щодо пояснення деяких причин і чинників ризику РВ у різні строки вагітності, враховуючи поліетіологічну та мультифакторну природу зазначеної патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Berestoviy V, Mahmood A, Venckivska I, Ginzburg V, Sokol I et al. (2021, Mar 26). The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). Med. perspekt. 26(1): 54-62. URL: <http://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/227733>.
2. Haddock L, Gordon S, Lewis SEM, Larsen P, Shehata A, Shehata H. (2021, Jan). Sperm DNA fragmentation is a

- novel biomarker for early pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 42(1): 175-184. Epub 2020 Sep 22. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.016. PMID: 33082108.
3. Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F et al. (2022, Aug 2). Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm* (2020). 3(3): e161. doi: 10.1002/mco2.161. PMID: 35928554; PMCID: PMC9345296.
 4. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. (2013, Jun 26). New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 11: 154. doi: 10.1186/1741-7015-11-154. PMID: 23803387; PMCID: PMC3699442.
 5. Matsuura H. (2022, Jan-Mar). Russia's invasion of Ukraine and the future demographic crisis. *Biodemography Soc Biol*. 67(1): 1-2. Epub 2022 Apr 4. doi: 10.1080/19485565.2022.2061524. PMID: 35379045.
 6. Moon A, Shabbir S. (2021). Pregnancy outcome in women presenting with per vaginal bleeding in first trimester of pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 10(2): 439-443. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20210056.
 7. Neryivoda OM, Ryvak TB. (2020). The threat of miscarriage and pregnancy loss: modern aspects of the problem. *Wiadomości Lekarskie*. 73(5): 1021-1027. doi: 10.36740/WLek202005134.
 8. Pinar MH, Gibbins K, He M, Kostadinov S, Silver R. (2018, Jun). Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies. *Fetal Pediatr Pathol*. 37(3): 191-209. Epub 2018 May 8. doi: 10.1080/15513815.2018.1455775. PMID: 29737906.
 9. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J et al. (2021, May 1). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*.;397(10285):1658-1667. Epub 2021 Apr 27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6. PMID: 33915094.
 10. Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dętkoś M, Uka A, García-López HS, Krupelnyska L, Morozova-Larina O et al. (2023, Mar 13). The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol*. 14: 1152478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1152478. PMID: 36993880; PMCID: PMC10042139.
 11. Vezhnovets TA, Korotky OV, Guryanov VH, Paryi VD, Orabina TM et al. (2024). Predicting fertility, neonatal and perinatal mortality, stillbirths to assess the needs for perinatal care in the future post-war reconstruction of Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*. 77(4): 716-723. doi: 10.36740/WLek202404116.
 12. Walter MA, Alvarado MS. (2018, Jan-Feb). Clinical aspects of miscarriage. *The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 43(1): 6-12. doi: 10.1097/NMC.0000000000000390.
 13. Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Rudakova NV. (2017). Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment. *Perinatologiya i pediatriya*. 2(70): 91-98. [Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. (2017). Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. *Перинатологія і педіатрія*. 2(70): 91-98]. doi 10.15574/PP.2017.70.

Відомості про авторів:

Ринда-Дзюрий Наталія Анатоліївна — аспірант кафедри акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського 2, тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0009-0003-5244-8413>.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., засл. лікар України, лікар вищої кваліфікаційної категорії, зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця; директор КНП «Перинатальний центр м. Києва».

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Громова Олександра Леонідівна — доц. кафедри акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського 2, тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0003-3963-3940>.

Сокол Інна Вікторівна — PhD, асистент кафедри акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського 2, тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

Стаття надійшла до редакції 24.08.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.