

Тактика прогнозування гестаційних ускладнень у жінок з високим перинатальним ризиком

С.Ю. Вдовиченко, С.М. Сальніков

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

Міський клінічний пологовий будинок № 2, м. Київ

Мета дослідження: підвищення ефективності прогнозування ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком на підставі використання сучасних інформативних маркерів.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено у два етапи: на I етапі було обстежено 150 жінок з різним ступенем перинатального ризику; на II етапі – 50 жінок з ускладненнями при попередній вагітності.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, лабораторні.

Результати. Запропоновано бальну вимірну систему оцінювання ризику гестаційних ускладнень, що дозволяє обґрунтувати доцільність проведення лікувальних заходів у групі ризику. Такий підхід відкриває перспективу виділення контингенту вагітних, лікувально-профілактичних заходів, які не потребують проведення, що дозволить уникнути необґрунтованих втручань у гестаційний процес.

Заключення. Використання запропонованої методики прогнозування дозволить знизити частоту ускладнень вагітності.

Ключові слова: вагітність, ускладнення, перинатальний ризик, прогнозування.

У сучасному акушерстві прогнозування гестаційних та перинатальних ускладнень базується на концепції високого ризику [1, 2], але складність патогенетичних механізмів їхнього формування утруднює можливості цілеспрямованого прогнозування.

Основним досягненням сучасного етапу вивчення патогенезу акушерських ускладнень є кардинальне розширення уявлень щодо ангіогенного дисбалансу та судинних порушень, які супутні початковим стадіям плацентарної недостатності та асоційованих з нею гестаційних ускладнень, а також визначення значення ендотеліальної дисфункції в їх клінічній маніфестації [3, 4].

Виявлення доклінічних системних змін в організмі жінки відкриває перспективу верифікації провісників гестаційних ускладнень на підставі скринінг-дослідження біохімічних та біофізичних показників [5, 6]. Проте жоден із методів ранньої діагностики

не може претендувати на ідеальний скринінг, позаяк індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів невисока, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їх ефективного прогнозування з перспективою використання не однієї, а цілої низки клінічних та біохімічних маркерів [7, 8].

Для оптимізації антенатального обстеження з метою формування груп ризику доцільно використовувати найбільш інформативні з доступних тестів оцінювання фетоплацентарного гомеостазу, а обґрунтування необхідності всіх видів досліджень повинно мати доказову базу, засновану на епідеміологічному підході до верифікації окремих факторів ризику.

Більш точна ідентифікація груп ризику на підставі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробці цілеспрямованих заходів профілактичного та лікувального впливу та обмеженню «акушерської агресії», особливо у жінок з повторними гестаційними ускладненнями.

Мета дослідження: підвищення ефективності прогнозування ускладнень гестації у жінок з високим перинатальним ризиком на підставі використання сучасних інформативних маркерів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені у два етапи. Так, на I етапі безвибірковим методом у дослідження було включено 150 жінок із тих, що стали на облік з вагітності у жіночій консультації, з одноплідною вагітністю, які дали згоду на обстеження протягом всього періоду гестації. До групи контролю увійшли 50 невагітних.

Середній вік вагітних становив $25,8 \pm 0,4$ року, жінок групи контролю – $24,9 \pm 0,7$ року ($p > 0,05$). Після завершення вагітності, залежно від особливостей її перебігу та результатів, жінки були розподілені на три клінічні групи.

1-а група – 50 жінок, вагітність у яких перебігала з різними акушерськими ускладненнями (загрозою переривання вагітності, гестозом, порушенням стану плода) та завершилась несприятливим перинатальним наслідком: антенатальною загибеллю плода, передчасними пологами, народженням доношених дітей з пренатальною гіпотрофією і/або захворюваннями постгіпоксичного генезу.

2-а група – 50 жінок, вагітність у яких також мала ускладнений перебіг, але завершилась народженням здорових доношених дітей.

3-я група – 50 жінок з фізіологічним перебігом та результатом вагітності.

До комплексу проведених досліджень було включено:

- клінічні, ехографічні, доплерометричні, картографічні, лабораторні методи (рівень плацентарного фактору росту (PIGF);
- визначення стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), ендотеліну-1, концентрацію С-реактивного білка, молекул середніх мас проводили за загальноприйнятими методиками [9].

За результатами після I етапу роботи була розроблена таблиця бальної оцінки факторів перинатального ризику у жінок з повторними ускладненнями гестації. Для оцінювання інформативності алгоритму перинатального моніторингу було застосовано безвибіркове обстеження відповідно до вибраної програми, 50 жінок з одноплідною вагітністю.

Оцінених за вищевказаною шкалою вагітних розподілено на групу сприятливого прогнозу та групу ризику щодо виникнення повторних ускладнень гестації. Після завершення вагітності у даних жінок було зроблено остаточні висновки.

Дослідження було проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було ухвалено комісією з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати оцінки перинатального ризику продемонстрували, що несприятливий наслідок вагітності для плода було асоційовано з факторами, аналогічними встановленим факторам у процесі аналізу ризику розвитку гестаційних ускладнень. Так, із соматичних захворювань фактором, що значно збільшує перинатальний ризик, є гіпертонічна хвороба (відносний ризик (BP) =2,1), а факторами, що помірно впливають на збільшення ризику, були ожиріння (BP=1,5) і анемія, що виявляється в I триместрі вагітності (BP=1,3).

Значно більше ризик несприятливого перинатального наслідку підвищувало куріння (BP=2,1). З анамнестичних показників суттєвим фактором ризику був дефіцит маси тіла до вагітності (BP=1,7). У рамках проведеного дослідження вказівка на штучні аборти в анамнезі підвищувала перинатальний ризик незначно (BP=1,1), але ранні репродуктивні втрати збільшували ризик в 1,3 раза, а наявність трьох і більше випадків переривання вагітності сприяло збільшенню ризику в 1,4 раза.

Внаслідок мультифакторності гестаційних і перинатальних ускладнень можливість їх цілеспрямованого і достовірного прогнозування, заснованого на виділенні тільки клініко-анамнестичних та ультразвукових факторів ризику, дуже утруднена. Цей факт визначає необхідність пошуку прогностично достовірних маркерів акушерського та перинатального ризику, заснованих на вивченні основних механізмів формування гестаційних ускладнень.

Результати проведеного аналізу дозволили встановити, що стандартний об'єм гормонального обстеження в більшості випадків не дозволяє діагностувати доклінічні зміни, що розвиваються у фетоплацентарній системі.

Важливу роль у розвитку матково-плацентарно-судинної сітки у процесі морфофункціонального становлення фетоплацентарного комплексу відіграє оптимальна продукція проангіогенних факторів [10].

Дослідження продемонструвало, що у пацієток з фізіологічною вагітністю рівень плацентарного фактору росту (PIGF) прогресивно підвищувався в процесі формування та розвитку плаценти, досягав піку в 27–31 тижні та дещо знижувався до 32–35 тиж гестації. Формування типових гестаційних ускладнень (загроза переривання вагітності, преєклампсія, плацентарна дисфункція) супроводжувалось наявністю загальної закономірності у вигляді зниження сироваткової концентрації PIGF протягом усього періоду гестації.

Однак у пацієток з гестаційними ускладненнями, вагітність яких завершилась народженням здорових дітей, суттєві відмінності з фізіологічною вагітністю в показниках концентрації фактору росту плаценти відсутні, тоді як у жінок з несприятливими перинатальними наслідками зниження експресії PIGF було виявлено в процесі анатомічного формування плаценти, зберігалось і прогресувало протягом всієї вагітності, а максимальне значення показника навіть не досягали рівня, характерного для жінок з фізіологічною вагітністю у терміні 21–26 тиж. Цей факт свідчить про порушення процесів плацентарного ангіогенезу і, отже, неповноцінність її компенсаторних можливостей. Імовірно, цей маркер є одним із самих ранніх предикторів плацентарної дисфункції та несприятливого наслідку вагітності для плода.

У розвитку вагітності важливу роль відіграє функціональний стан судинного ендотелію, що забезпечує зниження периферичного судинного опору та підсилення маткового кровотоку завдяки вазодилатуючому ефекту NO [11].

Згідно з отриманими результатами, у жінок із гестаційними ускладненнями, що народили здорових дітей, у ранні терміни вагітності достовірних відмінностей у рівні стабільних метаболітів NO, порівняно з показниками жінок з фізіологічною вагітністю, не встановлено ($p > 0,05$). Водночас у пацієнток з несприятливими перинатальними наслідками в I триместрі показники були достовірно нижче, ніж у жінок, що народили здорових дітей. Це дозволяє припустити наявність серйозних змін функціонального стану судинного ендотелію.

Тенденція до деякого збільшення даного показника у II триместрі вагітності (до $10,21 \pm 0,27$ мкМ/л у терміні 21 тиж і $10,07 \pm 0,37$ мкМ/л в 22–28 тиж) може бути пов'язана з проявом компенсаторних можливостей, спрямованих на підтримання мікроциркуляції в ділянці плацентарного ложа для запобігання переривання вагітності.

У III триместрі гестації сироваткова концентрація стабільних метаболітів NO у пацієнток з гестаційними ускладненнями, поза залежності від перинатального наслідку, достовірно відрізнялась від показників жінок з фізіологічною вагітністю. Водночас найбільше зниження величини маркера на стадії прояву гестаційних ускладнень встановлено у жінок, що народили хворих дітей.

У процесі кореляційного аналізу між концентрацією стабільних метаболітів NO і кількісними вмістом фактора росту плаценти у сироватці крові в ранні терміни вагітності було встановлено пряму залежність з високим ступенем достовірності ($r = 0,706$; $p < 0,0001$). У II триместрі вагітності ця закономірність зберігалась: спряженість показників була позитивною і статистично значимою ($r = 0,783$; $p < 0,0001$).

Дослідження концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові продемонструвало, що як у здорових вагітних, так і у пацієнток з гестаційними ускладненнями в ранні терміни рівень даного маркера був зіставлений з показниками групи контролю ($0,64 \pm 0,4$ моль/мл; $p > 0,05$) і суттєво не змінився у II триместрі вагітності.

Фізіологічні процеси, що зумовлюють нормальний перебіг вагітності, зіставні зі структурними і функціональними взаємодіями тканин плідного яйця та ендометрія. Ці процеси супроводжуються деяким ушкодженням тканин материнського організму та розвитком запальної відповіді, значення якого при фізіологічній і ускладненій вагітності до сьогодні залишається маловивченим [12]. Маркером запальних змін у рамках цього дослідження є сироваткова концентрація С-реактивного білка (hsCRP).

У I триместрі фізіологічної вагітності концентрація hsCRP ($4,43 \pm 0,32$ мг/л) значно перевищувала рівень білка у невагітних жінок ($1,27 \pm 0,15$ мг/л; $p < 0,01$), зазначаючи асоціативність процесів плацентації та запалення. Результати динамічного обстеження здорових вагітних виявили достовірне збільшення експресії hsCRP (до $5,81 \pm 0,67$ мг/л у терміні 15–21 тиж; $p < 0,05$). Наприкінці II триместра вагітності концентрація hsCRP становила $5,73 \pm 0,56$ мг/л, в 29–35 тиж – $5,42 \pm 0,87$ мг/л ($p > 0,05$). При доношеній фізіологічній вагітності концентрація hsCRP збільшилась до $6,67 \pm 0,73$ мг/л ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки hsCRP у пацієнток з гестаційними ускладненнями свідчив про формування більш вираженої запальної відповіді на ранніх етапах гестаційного процесу.

У I триместрі вагітності концентрація білка становила $5,85 \pm 0,63$ мг/л у жінок з несприятливими перинатальними наслідками і $6,26 \pm 0,77$ мг/л у пацієнток

з ускладненим перебігом вагітності, що народили здорових дітей, достовірно перевищуючи показник жінок із фізіологічною вагітністю ($4,42 \pm 0,3$ мг/л; $p < 0,05$).

У III триместрі вагітності запальна відповідь була значно більш інтенсивною у пацієнток з несприятливими наслідками вагітності для плода ($8,78 \pm 0,99$ мг/л; $5,42 \pm 0,86$ мг/л; $p < 0,05$), але при доношеній вагітності зміни у рівні С-реактивного білка у жінок порівнюваних груп були недостовірними через наявність як дуже високих (30,5 г/л), так і низьких значень маркера (2 мг/л). Цей факт обумовлений характером гестаційних ускладнень і найбільш високі показники були зареєстровані у вагітних з прееклампсією.

У жінок з наступним розвитком прееклампсії вже у I триместрі було зареєстровано достовірно більш високу експресію hsCRP ($7,88 \pm 0,82$ мг/л), ніж при фізіологічній вагітності ($4,43 \pm 0,32$ мг/л; $p < 0,01$). Було відзначено прогресуюче збільшення концентрації білка, а саме: при термінах вагітності 29–35 тиж концентрація hsCRP становила $10,07 \pm 1,13$ мг/л ($p < 0,01$), при доношеній вагітності – $12,97 \pm 2,09$ мг/л ($p < 0,05$).

Сучасні уявлення щодо патофізіології гестозу припускають також формування ендогенної інтоксикації як важливого компоненту патогенезу [1, 3, 8]. Аналіз рівня середньо-молекулярних пептидів (молекул середніх мас – MCM) продемонстрував, що у разі фізіологічної вагітності параметри ендогенної інтоксикації не зазнають суттєвих змін, навіть до її завершення. Водночас у вагітних прееклампсією латентний токсикоз виявляли на початку II триместра.

Кореляційний аналіз між hsCRP та рівнем середньо-молекулярних пептидів встановив наявність прямого взаємозв'язку показників з високим ступенем достовірності (hsCRP – MCM-254 нм: $r = 0,783$; $p < 0,001$; hsCRP – MCM-22 нм: $r = 0,672$; $p < 0,001$).

Оскільки в клінічній практиці доводиться розглядати сукупний, а не індивідуальний вплив факторів ризику на можливість розвитку ускладнень, до основної прогнозу гестаційних ускладнень увійшов клініко-анамнестичний підхід, який базується на сучасних методах статистичного аналізу, що був доповнений результатами пальпаторного обстеження вагітних. Проведений клінічний аналіз з урахуванням показників фетоплацентарного гомеостазу у I – на початку II триместрів вагітності дозволив виконати математичну оцінку факторів ризику, на підставі якої виявлено фактори, що підвищують імовірність розвитку гестаційних ускладнень і несприятливого перинатального наслідку.

Математичний аналіз оцінювання ймовірності розвитку гестаційних ускладнень включав наступні етапи:

- 1) виявлення залежності між розвитком ускладнень і факторами, що розглядаються;
- 2) визначення імовірності розвитку ускладнень для кожного з виявлених факторів ризик;
- 3) прогнозування розвитку ускладнень на підставі сукупності виявлених факторів ризику.

Визначення інформативності клінічних факторів ризику, доповнених лабораторно-діагностичними тестами оцінювання фетоплацентарного гомеостазу, дозволило розробити оціночну (прогностичну) шкалу ризику розвитку повторних гестаційних ускладнень (таблиця).

Середня сумарна оцінка жінок з фізіологічною вагітністю становила $3,9 \pm 1,5$ бала ($M \pm \sigma$), пацієнток з гестаційними ускладненнями – $12,2 \pm 1,8$ бала ($M \pm \sigma$). Загальна су-

Шкала оцінки ризику розвитку гестаційних ускладнень

Ознака	ВР1	Шанс	ВШ2	ВП	Бали
Соціальні фактори					
паління	1,44	15,7	8,44	7,44	7
дефіцит маси тіла	1,09	2,75	1,34	1,3	1
незареєстрований шлюб	1,06	2,45	1,21	1,15	1
Акушерсько-гінекологічний анамнез					
рубець на матці	1,12	3,0	1,46	1,44	1
безпліддя	1,09	2,71	1,31	1,29	1
мимовільні аборти	1,32	6,0	3,21	2,5	3
три і більше мимовільних і/або штучних абортів в анамнезі	1,26	4,88	2,46	2,39	2
передчасні пологи	1,44	1,0	6,21	5,38	5
пreeклампсія	1,32	4,88	2,87	2,3	2
Соматичні захворювання					
гіпертонічна хвороба	1,36	9,5	4,79	4,44	4
ожиріння	1,23	4,26	2,2	2,02	2
захворювання нирок	1,06	2,45	1,23	1,14	1
анемія ранніх термінів вагітності	1,3	2,33	1,15	1,09	1
Результати скринінг-обстеження					
сироваткова концентрація PAPP-A $\leq 2,2$ мкг/мл у 10–11 тиж.	1,21	3,29	1,91	1,36	1
носійство Chlamydia trachomatis	1,22	4,4	2,18	1,97	2
носійство toxoplasma gondii	1,24	4,58	2,35	2,11	2
Додаткові лабораторні тести (ранні терміни вагітності)					
сироваткова концентрація стабільних метаболітів NO $\leq 8,2$ мкМ/л	1,93	8,0	1,69	6,2	6
сироваткова концентрація С-реактивного білка $\geq 8,0$ мг/л	1,61	8,5	6,8	4,67	5
сироваткова концентрація С-реактивного білка $\leq 2,9$ мг/л	1,18	2,83	1,69	1,57	2

Примітка. ВР – відносний ризик; ВШ – відношення шансів; ВП – відношення правдоподіб'я.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

марна оцінка становила 8,9 бала, тому у разі індивідуальної проспективної оцінки кількість балів (≥ 9), свідчить про високий ризик розвитку ускладнень вагітності.

ВИСНОВКИ

Запропонована бальна вимірювальна система оцінки ризику гестаційних ускладнень дозволяє обґрунтувати доцільність проведення лікувальних заходів у групі ризику.

Водночас представлений підхід відкриває перспективу виділення контингенту вагітних, які не потребують проведення лікувально-профілактичних заходів, що дозволить запобігти необґрунтованим втручанням у гестаційний процес.

Women have prognostication of gestational complications with a high perinatal risk

S. Yu. Vdovichenko, S.M. Sal'nikov

The objective: is an increase of efficiency of prognostication of complications of gestation for women with a high perinatal risk on the basis of the use of modern informing markers.

Materials and methods. Researches carried stage-by-stage character: on I the stage 150 women were inspected with the different degree of perinatal risk; on the II stage – 50 women with complications at previous pregnancy. In the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, doppler, cariotocographic, laboratory.

Results. The ball measuring system of estimation of risk of gestational complications is offered allows to ground expedience of conducting of medical measures in the group of risk. At the same time the presented approach opens the prospect of selection to the contingent of pregnant, treatment-and-prophylactic measures, which do not need leadthrough which will allow to avoid groundless interferences with a gestational process.

Conclusion. The use of the offered method of prognostication will allow to reduce frequency of complications of pregnancy.

Keywords: pregnancy, complication, perinatal risk, prognostication.

Відомості про авторів

Вдовиченко Сергій Юрійович – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. E-mail: sergeyvovichenko@gmail.com

Сальніков Сергій Миколайович – канд. мед. наук, генеральний директор пологового будинку № 2, м. Київ. E-mail: sergeysalnikov@gmail.com

Information about authors

Vdovichenko Serhij Yu. – doctor of medical sciences, professor of department of obstetrics, gynaecology and medicine of fetus of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: sergeyvovichenko@gmail.com

Sal'nikov Serhij N. – candidate of medical sciences, director general of maternity hospital №2, Kyiv. E-mail: sergeysalnikov@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM, 2019 Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies // Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD007529.
2. Aliyazicioglu R., 2020 Serum anti-carbonic anhydrase II antibodies and oxidant-antioxidant balance in // Am J Reprod Immunol.:66(4):297–303.

3. Alper BS, Kimber R, Reddy AK., 2018 Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy // *The Journal of Family Practice*:49(9):829–32.
4. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B., 2017 Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia // *Curr Hypertens Rep.*:19(8):61.
5. Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM., 2019 Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology // *BMC Med Genomics*:12(1):91.
6. Baker BC, Hayes DJ, Jones RL., 2018 Effects of micronutrients on placental function: evidence from clinical studies to animal models // *Reproduction*:156(3):R69-R82.
7. Benton SJ, Leavey K, Gynspan D, 2018 The clinical heterogeneity of preeclampsia is related to both placental gene expression and placental histopathology // *Am J Obstet Gynecol.*:219(6):604-625.
8. Bobst SM., 2020 Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen // *Am J Hypertens.*:18(3):330–6.
9. Bosco C, González J, Gutiérrez R, 2021 Oxidative damage to pre-eclamptic placenta: immunohistochemical expression of VEGF, nitrotyrosine residues and von willebrand factor // *J Matern Fetal Neonatal Med.*:25(11):2339–45.
10. Braekke K, Harsem NK, Staff AC., 2016 Oxidative stress and antioxidant status in fetal circulation in preeclampsia // *J Pediatr Res*:60(5):560–64.
11. Cagırgan S, Donmez A, İspahi C., 2020 Activated protein C resistance in preeclampsia // *Clin Exp Obstet Gynecol.*:31(1):59–62.
12. Calicchio R, Buffat C, Vaiman D, 2019 Endothelial dysfunction: role in the maternal syndrome of preeclampsia and long-term consequences for the cardiovascular system // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*:62(3):215–20.