

УДК 618.3-008-07-037:618.34-007.281-003.2

Ю.М. Дука, М.І. Ющенко

Діагностування та прогнозування розвитку прееклампсії в жінок із ретрохоріальними гематомами

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2025). 2(177): 41-56; doi: 10.15574/HW.2025.2(177).4156

For citation: Duka YuM, Yushchenko MI. (2025). Diagnosis and prognosis of pre-eclampsia in women with retrochorionic haematomas. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(177): 41-56. doi: 10.15574/HW.2025.2(177).4156

Мета – розробити метод прогнозування розвитку прееклампсії (ПЕ) у жінок із ретрохоріальними гематомами (РХГ) у I триместрі.

Матеріали і методи. Відібрано пацієнток (n=164), поділених на 3 групи: I група – 60 жінок із підтвердженою РХГ у I триместрі, II група – 77 жінок із загрозою невиношування без РХГ, III група – 27 вагітних жінок із РХГ у I триместрі та ПЕ, яка ускладнила перебіг вагітності. Застосовано бібліосемантичний аналіз; оцінено анамнестичні дані; використано полімеразну ланцюгову реакцію для визначення поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу; імуноферментний аналіз для визначення рівня гормонів; інструментальні методи (ультразвукове дослідження для визначення стану плода з доплерометрією маткових артерій).

Результати. Середній вік жінок тематичних груп був зіставним. Встановлено клініко-анамнестичні фактори, які можуть слугувати предикторами розвитку ПЕ в жінок із РХГ. Доведено, що розвиток ПЕ вірогідно корелює з паритетом вагітності, насамперед із фактом першої вагітності, й ожирінням, особливо в пацієнток із пізньою ПЕ. Аналіз показників перинатального ризику згідно зі шкалою «Alberta Perinatal Health Program» (APHP) довів ефективність застосування цієї шкали для оцінювання ризиків розвитку ПЕ. Дослідження показало, що найбільш важливим є багатофакторний генез і поліморфізм генетичних форм тромбофілії та ангіогенезу.

Висновки. За даними ROC-аналізу і однофакторного логістичного аналізу підтверджено високу прогностичну значущість застосування адаптованої шкали антенатального ризику APHP. Вірогідні предиктори розвитку ПЕ в жінок із РХГ включали паритет вагітності, індекс маси тіла >30 кг/м², гетерозиготні або патологічні поліморфізми генів F7, PAI-1, ITGB3-β, NOS3 та їхніх сполучень. Прогностичну цінність для передбачення розвитку ранньої ПЕ мають мутації генів тромбофілії F13A1, ITGB3-β та наявність 4–6 поліморфізмів генів системи гемостазу, зміни показників біохімічного скринінгу.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, ретрохоріальна гематома, невиношування вагітності, генетичні поліморфізми, тромбофілія, прееклампсія, плацентарна дисфункція, співвідношення sFlt-1 / PlGF, перинатальні наслідки, передчасні пологи.

Diagnosis and prognosis of pre-eclampsia in women with retrochorionic haematomas

Yu.M. Duka, M.I. Yushchenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

Aim – to develop a method for predicting the development of PE in women with retrochorionic haematomas (RCH) in the first trimester.

Materials and methods. The selected patients (n=164) were divided into 3 groups: Group I – 60 women with confirmed RCH in the first trimester, group II – 77 women with a threat of miscarriage without RCH, group III – 27 pregnant women with RCH in the first trimester and PE, which complicated the course of pregnancy. In the study bibliosemantic analysis was used; anamnestic data were evaluated; polymerase chain reaction was used to determine gene polymorphisms

thrombophilia and angiogenesis genes; enzyme-linked immunosorbent assay to determine hormone levels; instrumental methods (ultrasound examination to determine the state of the fetus with uterine artery Doppler).

Results. The average age of women in the study groups was comparable. As a result of the study, clinical and anamnestic factors that can serve as predictors of PE development in women with RCH were identified. It was proved that the development of PE significantly correlates with pregnancy parity, primarily with the fact of the first pregnancy, and obesity, especially in patients with late PE: for the first pregnancy. The analysis of perinatal risk indicators according to the Alberta Perinatal Health Programme (APHP) scale proved the effectiveness of using this scale to assess the risk of developing PE. The study showed that the most important is the multifactorial genesis and polymorphism of genetic forms of thrombophilia and angiogenesis.

Conclusions. According to ROC analysis and univariate logistic analysis, the high prognostic significance of the adapted Alberta Perinatal Health Programme antenatal risk scale was confirmed. Significant predictors of PE development in women with RCH included pregnancy parity, body mass index >30 kg/m², heterozygous or pathological polymorphisms of the genes F7, PAI-1, ITGB3-β, NOS3 and their combinations. Mutations of the thrombophilia genes F13A1, ITGB3-β and the presence of 4–6 polymorphisms of the haemostasis system genes, changes in biochemical screening parameters are of prognostic value for the development of early PE.

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: pregnancy, retrochorionic haematoma, miscarriage, genetic polymorphisms, thrombophilia, pre-eclampsia, placental dysfunction, sFlt-1/PlGF ratio, perinatal outcomes, preterm birth.

Вступ

Преєклампсія (ПЕ) – це тяжке ускладнення вагітності, яке є основною причиною материнської і неонатальної захворюваності й смертності [2,5,7,9,11–14]. ПЕ як фенотипічно, так і етіологічно гетерогенна. Саме через це, незважаючи на наукові й медичні досягнення останнього десятиріччя, зокрема, завершення і оприлюднення дослідження ASPRE, яке остаточно довело вплив низьких доз ацетилсаліцилової кислоти на профілактику ПЕ, застосування якого асоціювалося зі зниженням частоти виникнення передчасної ПЕ на 62% і ПЕ на терміні <34 тижнів на 82%, проблема профілактики і предикції цього ускладнення залишається актуальною [1,11,12]. Враховуючи це, пошук додаткових маркерів, як генетичних, так і біохімічних, які б могли допомогти виявити пацієнток із групи високого ризику за розвитком ПЕ, не зупиняється у всьому світі [5–7,9,20].

Генетичний внесок у схильність до ПЕ добре встановлений, але фактичні гени-кандидати ризику її розвитку здебільшого не відомі. Більше того, ПЕ – це синдромний розлад, який має спільні риси з іншими гіпертензивними розладами вагітності, а також із плацентарними розладами, такими як затримка росту плода (ЗРП). Тому різні гени можуть як комбіновано брати участь у розвитку, так і впливати на розвиток інших плацента-асоційованих ускладнень. Усе це ще більше ускладнює пошук точних генів-кандидатів, які впливають на ризик розвитку ПЕ [3,4,9,17,18,20,21].

На жаль, жодні міжнародні товариства, які займаються проблемою профілактики ПЕ (Fetal medicine foundation, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Medicina fetal Barcelona, Society for Maternal-Fetal Medicine), не враховують у своїх моделях прогнозування стани, які виникають під час перебігу поточної вагітності [1,8,10,15,19–21].

Загрозливий викидень із кров'янистими виділеннями або без них, з утворенням ретрохоріальної гематоми (РХГ) або без неї, зі швидким її регресом або, навпаки, з затяжним – усі ці надважливі фактори, на жаль, не оцінюються в контексті ризику ПЕ. Хоча ці фактори впливають на розвиток різноманітних ускладнень під час вагітності [6,7,20,21], не існує жодного діагностично-лікувального алгоритму, який враховував би саме клінічний перебіг I триместру для розрахування ризиків розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

Мета дослідження – розробити метод прогнозування розвитку ПЕ в жінок із РХГ у I триместрі.

Матеріали і методи дослідження

На базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро відібрано 164 жінки із загрозою невиношування з ранніх термінів вагітності, які поділені на 3 групи: I група – 60 жінок із підтвердженою РХГ у I триместрі; II група – 77 жінок із загрозою невиношування без РХГ; III група – 27 вагітних жінок із РХГ у I триместрі та ПЕ, яка ускладнила перебіг вагітності. I і II групи – проспективного спостереження, III група – ретроспективного аналізу. Для вирішення поставлених завдань створено дві пари порівняння: перша – дві проспективні I і II групи; друга – I і III групи. Метою створення пар порівняння була необхідність доведення значущості впливу РХГ у I триместрі на формування ризиків ПЕ, а також для оцінювання перинатальних наслідків у цих жінок залежно від лікувального алгоритму, застосованого під час ведення вагітності.

Критерії залучення вагітних до проспективних груп: клінічна картина загрози переривання вагітності в I триместрі вагітності з або без утворення РХГ; репродуктивний вік жінок. **Критерії залучення** вагітних до ретроспективної групи: доведений факт загрози переривання вагітності в I триместрі вагітності з РХГ, відповідний вік, факт ускладнення вагітності ПЕ.

Критерії вилучення пацієнток із дослідження: вік жінки від 45 років; гестаційний вік від 12 тижнів на момент звернення по допомогу; відсутність згоди пацієнтки на участь у дослідженні; тяжкі екстрагенітальні захворювання; багатоплідна вагітність; діагностовані вроджені й хромосомні аномалії плода.

Для вирішення одного із завдань дослідження, зокрема, розроблення методу прогнозування і вторинної профілактики ПЕ в жінок із РХГ у I триместрі на підставі отриманих результатів сформовано з досліджених клінічних груп дві вибірки – пацієнтки з ПЕ і пацієнтки без неї.

Загальна кількість жінок під час порівняльного аналізу клініко-лабораторних характеристик і показників генетичної детермінованості в жінок із ПЕ і без неї становила 159 замість 164 за початковою кількістю. Це відбулося за рахунок втрат вагітності до 20 тижнів у I групі – 5 (8,3%) із 60 пацієнток.

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» та «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат».

Дослідження 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. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Вік жінок I і II груп становив від 20 до 47 років, у середньому – $31,8 \pm 0,4$ (95% ДІ: 30,9–32,6) року, вік пацієнток III групи – від 20 до 45 років, у середньому – $32,3 \pm 1,35$ (95% ДІ: 29,5–35,0) року ($p=0,33$ за t -критерієм), що свідчило про статистичну однорідність. Середній гестаційний вік на момент звернення по медичну допомогу дорівнював $6,1 \pm 0,55$ (95% ДІ: 5,0–7,2) тижня і $7,2 \pm 0,61$ (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня в I і II групах; $7,4 \pm 0,47$ (95% ДІ: 6,4–8,3) тижня – у III групі. Пари порівняння (I і II та I і III) були за цим показником статистично зіставними (за ANOVA $p_F=0,30$). Не виявлено достовірних відмінностей між проспективними групами як за паритетом вагітності – 3 (2; 3) вагітності в I групі проти 2 (1; 4) вагітностей у II групі ($p_{I-II}=0,62$ за U -критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 0 (0; 1) проти 0 (0; 1), відповідно за групами ($p_{I-II}=0,21$). Водночас за результатами аналізу виявлено достовірні розбіжності в другій парі порівняння за паритетом вагітності в цих пацієнток – 1 (1; 3) вагітність у III групі та 3 (2; 3) вагітності в I групі ($p_{I-III}=0,007$ за U -критерієм). Вагітність була першою в понад половини жінок III групи (55,6%) і лише у 21,7% жінок I групи ($p_{I-III}=0,002$ за χ^2). Проте пологи були першими в більшості пацієнток як I (61,7%), так і III групи (77,8%) ($p_{I-III}=0,14$ за χ^2) [20,21].

Обтяжений акушерський анамнез мали 50 (83,3%), 63 (81,8%) і 9 (33,3%) пацієнток, відповідно по групах ($p_{I-II}=0,82$ за χ^2 ; $p_{I-III}<0,001$ за χ^2), що свідчило про більш ускладнений анамнез у жінок I групи.

За результатами порівняльного аналізу відмінностей між I і II групами встановлено клініко-анамнестичні фактори, які можуть слугувати предикторами розвитку ПЕ в жінок із РХГ.

Середній рівень пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях (МА) становив $1,75 \pm 0,09$ (95% ДІ: 1,57–1,93) ум. од. і $1,63 \pm 0,06$ (95% ДІ: 1,51–1,76) ум. од. у I і II групах, відповідно ($p_{I-II}=0,28$ за t -критерієм). Показники ПІ в МА >95 перцентилів достовірно частіше відзначалися в пацієнток із РХГ (17 (28,3%) випадків у I групі проти 10 (13,0%) – у II групі; $p_{I-II}=0,025$ за χ^2 ; $gv=0,191$). З них ПІ в межах 95–99 перцентилів спостерігалися у 9 (15,0%) і в 7 (9,1%) пацієнток, відповідно по групах ($p_{I-II}=0,29$ за χ^2), ПІ в обох МА >99 перцентилів – 8 (13,3%) проти 3 (3,9%) вагітних, відповідно по групах ($p_{I-II}=0,044$ за χ^2 ; $gv=0,172$). Частота виявлення дикротичних виїмок була вищою: в обох МА – у 21 (35,0%) і 13 (16,9%) вагітних, відповідно по групах ($p_{I-II}=0,015$ за χ^2 ; $gv=0,208$); в одній МА (частіше правій) – у 12 (20,0%) і 40 (51,9%) жінок, відповідно по групах ($p_{I-II}<0,001$ за χ^2 ; $gv=0,327$).

Медіанний рівень протеїну, асоційованого з вагітністю-А (РАРР-А), та плацентарного фактора росту (PlGF) не мав достовірних відмінностей між показниками ($p_{I-II}=0,29$ і $p_{I-II}=0,28$ за U , відповідно).

Розрахунок ризику розвитку ПЕ в цих жінок за калькулятором Фонду медицини плода (FMF) «Preeclampsia risk assessment» виявив високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) жінок у I групі проти 23 (29,9%) – у II групі ($p_{I-II}=0,044$ за χ^2 ; $gv=0,172$).

Встановлено пряму достовірну кореляцію слабкої сили в парах: наявність РХГ і ПІ в МА >95 перцентилів ($gv=0,19$; $p=0,025$), РХГ і вищий рівень хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у I і II триместрах гестації ($rs=0,204$; $p=0,017$ і $rs=0,17$; $p=0,049$). Знижений рівень РАРР-А вірогідно корелював з ПЕ в анамнезі ($rs=-0,17$; $p=0,049$), високим рівнем ПІ в МА ($rs=-0,331$; $p<0,001$), у т.ч. при рівнях ПІ >95 перцентилів ($rs=-0,229$; $p=0,008$), зі зниженим рівнем $E_{звільного}$ ($rs=+0,193$; $p=0,027$). Достовірні зворотні кореляції встановлено між рівнем PlGF і показниками ПЕ в анамнезі ($rs=-0,228$; $p=0,008$), рівнем ПІ в МА ($rs=-0,23$; $p=0,007$) і вмістом ХГЛ ($rs=-0,215$; $p=0,013$). Рівень альфа-фетопротеїну (АФП) прямо корелював із підвищеними рівня-

ми III в МА ($rs=0,173$; $p=0,047$) і ХГЛ ($rs=0,259$; $p=0,003$).

У 19–23⁺⁶ тижнів для розрахунку ризиків розвитку ПЕ використано показник співвідношення водорозчинної тирозинкінази-1 до плацентарного фактора росту (sFlt-1/PlGF). У I групі ці показники коливалися в межах 0,45–747 ум. од. (у середньому – 4,83 (3,06; 7,20) ум. од.), у II групі – 0,56–341 ум. од. (у середньому – 4,32 (2,35; 7,41) ум. од.); $p_{I-II}=0,18$ за U-критерієм. Підвищений показник співвідношення sFlt-1/PlGF та ймовірність розвитку ПЕ відзначалися в 6 (10,9%) і 1 (1,3%) пацієнтки, відповідно по групах. У 2 (3,6%) випадках I групи йшлося про критичне значення показника. В обох випадках вагітність завершилася ранньою тяжкою ПЕ з передчасним розродженням. У 4 (7,3%) випадках йшлося про підвищений рівень співвідношення sFlt-1/PlGF. У всіх випадках вагітність завершилася до 30 тижнів в ургентному порядку у зв'язку з виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по два випадки кожного ускладнення).

В одному (1,3%) випадку в II групі показник перевищував 110 ум. од., ця вагітність ускладнилася розвитком тяжкої ПЕ в терміні 30 тижнів і передчасним розродженням із ранньою неонатальною загибеллю.

За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірні зв'язки підвищеного рівня співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні 19–23⁺⁶ тижнів вагітності з РХГ ($rv=0,207$; $p=0,017$), високим ризиком ПЕ за алгоритмом FMF ($rs=0,353$; $p<0,001$), підвищеним рівнем АФП ($rs=0,258$; $p=0,004$), показника III в МА ($rs=0,29$; $p=0,001$), у т.ч. при рівнях III 95 перцентилі ($rs=0,33$; $p<0,001$); зниженням рівнів PlGF ($rs=-0,314$, $p<0,001$), PAPP-A ($rs=-0,267$; $p=0,003$) і вільного естріолу ($E_{\text{звільного}}$) ($rs=-0,247$; $p=0,006$) [20,21].

Аналіз показників співвідношення sFlt-1/PlGF у 32–33⁺⁶ тижнів у I групі виявив перевищення 85 ум. од. в 1 (1,7%) випадку, що супроводжувалося розвитком клінічної картини ПЕ та потребувало негайного передчасного розродження шляхом кесаревого розтину (КР). У II групі кількість випадків підвищених показників sFlt-1/PlGF була вищою – 4 (5,2%) випадки ($p_{I-II}=0,32$ за χ^2). У 3 (3,9%) випадках було критичне значення співвідношення sFlt-1/PlGF (>255 ум. од.). У двох із цих пацієнток вагітність завершилася передчасно шляхом ургентного КР із приводу

пізньої ЗРП. У однієї пацієнтки приводом для завершення вагітності стала ПЕ у сполучення із ЗРП. У четвертій пацієнтки, без критичного значення sFlt-1/PlGF, виникла ПЕ середнього ступеня в 37 тижнів, що призвело до ургентного КР [20].

Порівняльний аналіз клініко-біохімічних показників у другій парі порівняння мав певні особливості. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) у жінок III групи виявлено РХГ, об'єм якої у 8 (29,6%) випадках перебільшував 30% хоріона, що достовірно не відрізнялося від показника жінок I групи – 19 (31,7%) визначень ($p_{I-III}=0,85$ за χ^2); в 11 (40,7%) жінок об'єм РХГ коливався в межах 10–15% проти 41 (68,3%) випадку в I групі ($p_{I-III}=0,015$ за χ^2); у 8 (29,6%) жінок III групи йшлося про РХГ об'ємом 15–30%, чого не було в групі I ($p_{I-III}<0,001$ за FET). Порушення показника III в МА відзначалося у 12 (44,4%) пацієнток III групи проти 17 (28,3%) – у I групі ($p_{I-III}=0,14$ за χ^2 між групами).

За результатами порівняльної характеристики середніх показників біохімічного скринінгу в I і II триместрах вагітності не виявлено вірогідних розбіжностей між групами ($p_{I-III}>0,05$). Рівень PlGF в 11 тижнів гестації та співвідношення sFlt-1/PlGF не визначали в жодному випадку. Тому не проводили порівняння цих показників між групами жінок із РХГ в I триместрі.

З аналізу генетичної детермінованості в I і II групах виявлено значущі асоціації в парах: поліморфізм гена F13A1 (9 G>T) – зниження рівня PlGF ($rs=-0,296$; $p=0,023$), підвищення співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні гестації 32–33⁺⁶ тижнів ($rs=0,248$; $p=0,050$); гена FGB-фібриногену (455 G>A) – втрати вагітності в ранній термін ($rv=0,181$; $p=0,034$), наявність у вагітної хронічної артеріальної гіпертензії (ХАГ) ($rv=0,254$; $p=0,003$), підвищений ризик ПЕ ($rv=0,18$; $p=0,038$); гена PAI-1 – втрати вагітності в ранній термін ($rv=0,181$; $p=0,034$), підвищений рівень $E_{\text{звільн}}$ ($rs=0,208$; $p=0,017$), зниження sFlt-1 ($rs=-0,331$; $p=0,010$) і співвідношення sFlt-1/PlGF у терміні 32–33⁺⁶ тижнів ($rs=-0,310$; $p=0,015$); гена ITGB3- β – наявність ХАГ ($rv=0,176$; $p=0,040$) і тенденція до зниження PlGF в 32–33⁺⁶ тижнів вагітності ($rs=-0,231$; $p=0,079$), збільшення співвідношення sFlt-1/PlGF ($rs=0,221$; $p=0,087$).

Достовірні асоціації в жінок III групи встановлено між поліморфізмом гена ITGA2- $\alpha 2$ інтегрину й підвищеним рівнем АФП ($rs=0,555$, $p=0,004$),

Таблиця 1

Загальна і клініко-анамнестична характеристика жінок із преєклампсією і без неї

Показник		Наявність ПЕ (n=34)	У тому числі ПЕ		Без ПЕ (n=125)
			рання (n=11)	пізня (n=23)	
Вік від 35 років	абс. (%)	11 (32,4)	5 (45,5)	6 (26,1)	31 (24,8)
	rv (p)	0,07 (p=0,38)	0,128 (p=0,14)	0,011 (p=0,90)	-
Паритет вагітності	Me (25%; 75%)	1 (1; 2)**	2 (1; 4)	1 (1; 2)**	3 (2; 3)
	rs (p)	-0,280 (p<0,001)	-0,047 (p=0,59)	-0,336 (p<0,001)	-
Перша вагітність	абс. (%)	20 (58,8)**	4 (36,4)	16 (69,6)**	31 (24,8)
	rv (p)	0,299 (p<0,001)	0,072 (p=0,40)	0,348 (p<0,001)	-
Ожиріння	абс. (%)	7 (20,6)*	2 (18,2)	5 (21,7)*	9 (7,2)
	rv (p)	0,182 (p=0,021)	0,11 (p=0,20)	0,180 (p=0,029)	-

Примітки: rs/rv – коефіцієнт кореляції Спірмена/Крамера з ПЕ; значуща відмінність порівняно з групою без ПЕ: * – p<0,05; ** – p<0,001.

зміними в МА (rs=0,356, p=0,068). Достовірні відмінності між I і III групами виявлено за показниками наявності поліморфізмів гена ITGB3-β (p_{I-III}=0,018 за χ²), що свідчить про пряму кореляцію між мутацією гена ITGB3-β і розвитком ПЕ в пацієток III групи (rv=0,305, p=0,018). Встановлено переважання мультигенної форми тромбофілії, особливо у вагітних III групи, де відзначено мутацію за 4 і більше генетичними маркерами в 14 (51,9%) жінок порівняно з 10 (16,7%) вагітними I групи (p_{I-III}<0,001 за χ²) [20,21].

За результатами дослідження поліморфізму генів ангіогенезу жінок I і II груп виявлено тенденцію до підвищення ризику розвитку ПЕ в носіїв поліморфізму гена судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF-A -634 C>G); rv=0,226; p=0,08. Поліморфізм гена синтази окису азоту 3 (NOS3 -786 C>T)) чітко асоціювався з втратами поточної вагітності (rv=0,463, p=0,001), підвищенням рівня sFlt-1 (rs=0,252, p=0,063) і співвідношення sFlt-1/PlGF у 32–33⁺⁶ тижнів вагітності (rs=0,239, p=0,079). Під час зіставлення результатів I і III групи не виявлено значущих відмінностей за кількістю випадків гетерозиготного і гомозиготного поліморфізму (p_{I-III}>0,05). Це доводить, що утворення РХГ під час плацентації має генетичну детермінованість [20].

Отже, з аналізу перебігу другої половини вагітності в досліджених жінок встановлено, що: рання ПЕ тяжкого ступеня виникла в 3 (5,5%) із 55 пацієток I клінічної групи і в 1 (1,3%) із 77 – II групи (p_{I-II}=0,17), пізня тяжка ПЕ – в 1 (1,8%)

і 2 (2,6%) випадках, відповідно по групах (p_{I-II}=0,77); а у 27 (100%) жінок III клінічної групи йшлося саме про поєднання утворення РХГ і виникнення ПЕ в другій половині вагітності, у т.ч. ранньої ПЕ в 7 випадках, пізньої – у 20 жінок.

Тобто загальну кількість пацієток із ПЕ становили 34 жінки з трьох клінічних груп 4 (7,3%), 3 (3,9%) і 27 (100%), відповідно, із них 11 випадків ранньої і 23 випадки пізньої ПЕ. Інші 125 пацієток склали вибірку порівняння (без ПЕ).

Під час проспективного спостереження і ретроспективного аналізу особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок із загрозою невиношування вагітності з ранніх термінів із або без утворення РХГ й жінок із ПЕ і РХГ в I триместрі вагітності проаналізовано клініко-анамнестичні характеристики жінок із ПЕ і без неї (табл. 1).

Результати аналізу свідчать, що розвиток ПЕ вірогідно корелює з паритетом вагітності (rs=-0,280; p<0,001), насамперед із фактом першої вагітності (rv=0,299; p<0,001). Ці дані не різняться зі світовими поглядами на фактори ризику розвитку ПЕ [20], які виділяють першу вагітність як помірний фактор ризику її розвитку.

Також виявлено вірогідну асоціацію між ожирінням і розвитком ПЕ в жінок (rv=0,182; p=0,021).

Слід зазначити, що вищезазначені фактори ризику здебільшого виявлено в пацієток із пізньою ПЕ: для першої вагітності – rv=0,348; p<0,001, за наявності ожиріння в пацієтки – rv=0,180; p=0,029.

Таблиця 2

Оцінювання перинатального ризику за шкалою «Alberta Perinatal Health Program» у жінок із преєклампсією і без неї

Показник		Наявність ПЕ (n=34)	У тому числі ПЕ		Без ПЕ (n=125)
			рання (n=11)	пізня (n=23)	
Середній рівень, бал	Me (25%; 75%)	7 (5; 9)*	10 (7; 13)*	5 (4; 7)*	3 (1; 4)
	rs (p)	0,533 (p<0,001)	0,434 (p<0,001)	0,423 (p<0,001)	-
Ризик:					
- низький	абс. (%)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)*	54 (43,2)
- помірний		15 (44,1)	1 (9,1)*	14 (60,9)	58 (46,4)
- високий		19 (55,9)*	10 (90,9)*	9 (39,1)*	13 (10,4)
rv (p)		0,515 (p<0,001)	0,586 (p<0,001)	0,382 (p<0,001)	-

Примітки: rs/rv – коефіцієнт кореляції Спірмена/Крамера з ПЕ; * – значуща відмінність порівняно з групою без ПЕ p<0,001.

Таблиця 3

Середні рівні показників подвійного біохімічного тесту в жінок із преєклампсією і без неї, Me (25%; 75%)

Показник	Наявність ПЕ (n=34)	У тому числі ПЕ		Без ПЕ (n=125)
		рання (n=11)	пізня (n=23)	
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, нГмЛ	43,3 (30,0; 77,1)	50,1 (30,0; 63,8)	34,4 (31,3; 77,1)	48,7 (32,6; 69,7)
	rs=-0,05 (p=0,58)	rs=0,007 (p=0,94)	rs=-0,06 (p=0,47)	-
ХГЛ у терміні 11-13 тижнів гестації, МоМ	1,06 (0,68; 1,81)	1,34 (0,78; 1,90)	0,98 (0,66; 1,30)	1,13 (0,81; 1,60)
	rs=-0,06 (p=0,42)	rs=0,025 (p=0,77)	rs=-0,096 (p=0,25)	-
РАРР-А, МО/мл	2,45 (1,84; 4,37)	2,14 (1,84; 3,68)	2,62 (1,99; 4,69)	2,75 (1,88; 4,88)
	rs=-0,039 (p=0,63)	rs=-0,059 (p=0,50)	rs=-0,015 (p=0,86)	-
РАРР-А, МоМ	0,91 (0,66; 1,23)	0,73 (0,52; 1,0)	1,01 (0,70; 1,26)	1,00 (0,67; 1,45)
	rs=-0,07 (p=0,38)	rs=-0,145 (p=0,091)	rs=0,002 (p=0,99)	-

Примітка: rs – коефіцієнт кореляції Спірмена.

З аналізу показників перинатального ризику за шкалою «Alberta Perinatal Health Program» (АРНР) доведено ефективність застосування цієї шкали для оцінювання ризиків розвитку ПЕ (табл. 2).

Середній бал у жінок із ПЕ був у 2,5 раза вищим, ніж у жінок без цього гестаційного ускладнення (rs=0,533; p<0,001). За даними розподілу за рівнем ризику розвитку ПЕ не виявлено випадків низького ризику в жодної жінки із ПЕ в майбутньому, тоді як у жінок без ПЕ низький ризик встановлено у 43,2% випадків (p<0,001 за критерієм FET); помірний ризик у групі жінок із ПЕ і без неї не ви-

явив вірогідних розбіжностей між групами; високий ризик розвитку ПЕ в групі жінок з ускладненням реєстрували в 5 разів частіше – 55,9% проти 10,4% випадків ($p_{\chi^2}<0,001$). Отже, виявлено достовірний зв'язок між перинатальним ризиком за шкалою АРНР і виникненням ПЕ (rv=0,515; p<0,001), у т.ч. як ранньої ПЕ (rv=0,586; p<0,001), так і пізньої ПЕ (rv=0,382; p<0,001).

Біохімічний скринінг у І триместрі вагітності серед пацієнток усіх 3 клінічних груп проведено тільки за показниками ХГЛ і РАРР-А (табл. 3). При цьому виявлено тенденцію до зменшення середнього рівня РАРР-А за ранньої ПЕ порівня-

Таблиця 4

Середні рівні показників потрійного біохімічного тесту в жінок із преєклампсією і без неї в II триместрі вагітності, Me (25%; 75%)

Показник	Наявність ПЕ (n=34)	У тому числі ПЕ		Без ПЕ (n=125)
		рання (n=11)	пізня (n=23)	
ХГЛ, мМОмЛ	29400* (20800; 47210)	35899* (24026-56041)	24718 (18871; 34779)	21457 (16045; 31869)
	rs=0,176 (p=0,029)	rs=0,219 (p=0,010)	rs=0,083 (p=0,32)	-
ХГЛ, МоМ	1,21* (0,90; 1,74)	1,49* (1,24; 1,93)	1,02 (0,85; 1,47)	0,95 (0,70; 1,48)
	rs=0,176 (p=0,028)	rs=0,248 (p=0,004)	rs=0,063 (p=0,45)	-
АФП, МОмЛ	44,6 (28,9; 60,5)	50,7* (44,6; 70,1)	37,3 (23,4; 54,1)	39,5 (29,6; 50,7)
	rs=0,06 (p=0,45)	rs=0,187 (p=0,029)	rs=-0,043 (p=0,61)	-
АФП, МоМ	1,19 (0,84; 1,64)	1,50* (1,24; 2,31)	1,01 (0,76; 1,37)	1,09 (0,87; 1,49)
	rs=0,058 (p=0,47)	rs=0,220 (p=0,010)	rs=-0,071 (p=0,39)	-
Е _{звільний} , нг/мл	2,09 (1,49; 2,82)	1,75 (1,0; 2,80)	2,10 (1,96; 3,68)	2,34 (1,50; 3,47)
	rs=-0,079 (p=0,33)	rs=-0,155 (p=0,072)	rs=-0,043 (p=0,61)	-
Е _{звільний} , МоМ	0,84* (0,69; 1,10)	0,75* (0,58; 0,89)	0,90* (0,71; 1,15)	1,05 (0,81; 1,43)
	rs=0,254 (p=0,002)	rs=-0,250 (p=0,003)	rs=-0,166 (p=0,046)	-

Примітки: rs – коефіцієнт кореляції Спірмена; * – p<0,05.

но з групою без ПЕ: 0,73 (0,52; 1,0) МоМ проти 1,0 (0,67; 1,45) МоМ (pU=0,091).

Інші показники пренатального скринінгу в I–II триместрах вагітності, зокрема, рівні PlGF, sFlt-1 у сироватці крові, показники ПІ в МА за даними УЗД із розрахунком ризиків розвитку ПЕ за допомогою алгоритму Astraia досліджено лише в жінок проспективних груп, про що буде описано нижче.

Порівняльні характеристики показників потрійного тесту (табл. 4) є досить цікавими, особливо в разі ранньої ПЕ.

Так, медіанні рівні показників ХГЛ та АФП були вищими в жінок із ранньою ПЕ – 1,49 (1,24; 1,93) МоМ проти 0,95 (0,70; 1,48) МоМ (p_U=0,004; rs=0,248) і 1,50 (1,24; 2,31) МоМ проти 1,09 (0,87; 1,49) МоМ (p_U=0,011; rs=0,220). Показники Е_{звільного}, навпаки, були нижчими в жінок із ПЕ, як при ранніх, так і при пізніх ознаках ПЕ: 0,75 (0,58; 0,89) МоМ і 0,90 (0,71; 1,15) МоМ проти 1,05 (0,81; 1,43) МоМ у пацієнток без цього ускладнення (p_U=0,004; rs=-0,250 і p_U=0,046; rs=-0,166).

З метою оцінювання впливу поліморфізмів генів тромбофілії та ангіогенезу на розвиток ПЕ в жінок із РХГ на процеси виникнення

плацентарної дисфункції, як причини несприятливих перинатальних наслідків, проведено порівняльний аналіз виявлених поліморфізмів у жінок із ПЕ і без цього ускладнення.

Значущі відмінності виявлено серед поліморфізмів генів F7: 10976 G>A, F13A1: 9 G>T, PAI: -675 5G>4G та ITGB3-β: 1565 T>C (табл. 5, рис. 1 і 2).

Гетерозиготний поліморфізм гена тромбофілії F₇ (10976 G>A) прямо корелював із випадками раннього (до 12 тижнів) переривання вагітності в анамнезі (rv=0,272; p=0,001) і поточної вагітності (rv=0,169; p=0,048). Водночас отримані під час дослідження результати засвідчили, що кількість гетерозиготного поліморфізму виявлено частіше в жінок із ПЕ (насамперед при пізній ПЕ) – 38,2% випадків (43,5% при пізній ПЕ) проти 21,6% у жінок без ПЕ (p=0,047; rv=0,157), що потребує подальшого дослідження та аналізу (рис. 1). Гомозиготного поліморфізму за диким типом не виявлено в жодному випадку в жінок обох груп.

Виявлені поліморфізми гена PAI: -675 5G>4G корелювали з втратами вагітності в ранній термін (rv=0,181, p=0,034), підвищеним рівнем Е_{звільного} (нг/мл) у II триместрі (rs=0,208, p=0,017), що свідчило на користь залежності виникнення саме

Таблиця 5

Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії в жінок із преєклампсією і без неї, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	Наявність ПЕ (n=34)	Без ПЕ (n=125)	Відмінності між групами
F2-протромбін (фактор II згортання)	F2: 20210 G>A	0	32 (94,1)	120 (96,0)	$p_{\chi^2}=0,67$; $r_v=0,071$
		1	2 (5,9)	4 (3,2)	
		2	-	1 (0,8)	
F5-Лейден (фактор V згортання)	F5: 1691 G>A	0	33 (97,0)	119 (95,2)	$p_{\chi^2}=0,83$; $r_v=0,048$
		1	1 (3,0)	5 (4,0)	
		2	-	1 (0,8)	
F7 (фактор VII згортання)	F7: 10976 G>A	0	21 (61,8)*	98 (78,4)*	$p_{\chi^2}=0,047$; $r_v=0,157$
		1	13 (38,2)*	27 (21,6)*	
		2	-	-	
F13A1 (фактор XIII згортання)	F13A1: 9 G>T	0	18 (52,9)	79 (63,2)	$p_{\chi^2}=0,54$; $r_v=0,088$
		1	14 (41,2)	41 (32,8)	
		2	2 (5,9)	5 (4,0)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	14 (41,2)	62 (49,6)	$p_{\chi^2}=0,53$; $r_v=0,089$
		1	17 (50,0)	57 (45,6)	
		2	3 (8,8)	6 (4,8)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	8 (23,5)	26 (20,8)	$p_{\chi^2}=0,044$; $r_v=0,198$
		1	20 (58,8)*	49 (39,2)*	
		2	6 (17,6%)*	50 (40,0%)*	
ITGA2- $\alpha 2$ інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2- $\alpha 2$: 807 C>T	0	25 (73,5)	94 (75,2)	$p_{\chi^2}=0,71$; $r_v=0,065$
		1	9 (26,5)	29 (23,2)	
		2	-	2 (1,6)	
ITGB3- β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3- β : 1565 T>C	0	13 (38,2)*	81 (64,8)*	$p_{\chi^2}=0,016$; $r_v=0,228$
		1	20 (58,8)*	40 (32,0)*	
		2	1 (3,0)	4 (3,2)	
Поліморфізм	за 1 маркером		3 (8,8)	25 (20,0)	$p_{\chi^2}=0,003$; $r_v=0,268$
	за 2-3 маркерами		14 (41,2)*	75 (60,0)*	
	за 4-6 маркерами		16 (47,0)*	25 (20,0)*	

Примітки: p_{χ^2} – рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ; r_v – коефіцієнт кореляції Крамера; * – $p < 0,05$ між показниками за критерієм χ^2 .

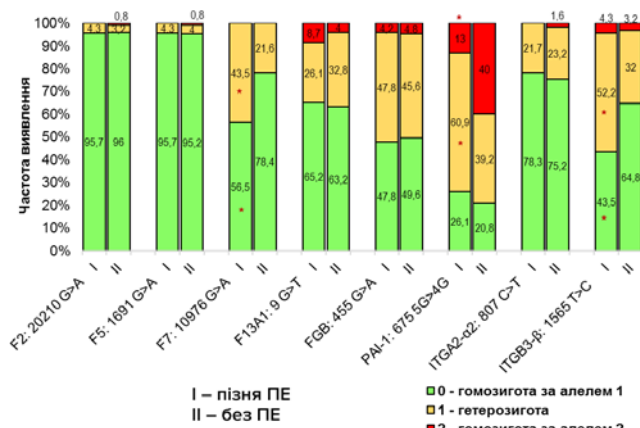
втрата вагітності в I триместрі та на етапі передімплантаційних втрат.

З аналізу поліморфізмів гена PAI (-675 5G>4G) у жінок вищезазначених груп виявлено переважання гетерозиготного поліморфізму в жінок із ПЕ, особливо при ранньому розвитку ускладнення – 58,8% випадків при ПЕ в цілому і 72,7% при ранній ПЕ проти 39,2% випадків у жінок без цього ускладнення ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наявність поліморфізму гена ITGB3- β : 1565 T>C пов'язана зі зміною властивостей ре-

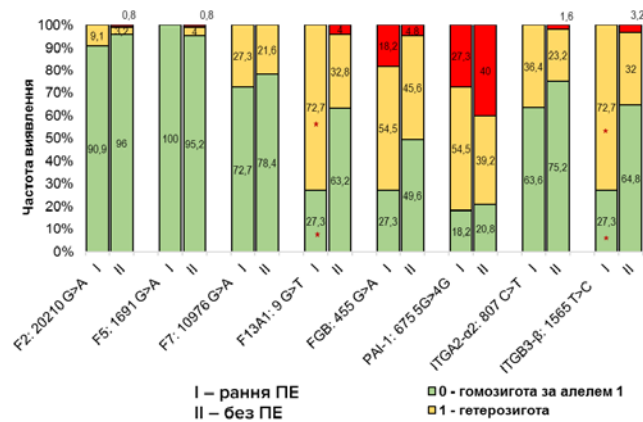
цептора фібриногену і зміною агрегації тромбоцитів. Встановлення наявності цього поліморфізму має значення для оцінювання ефективності терапії АСК (його антиагрегатної властивості) [20].

У жінок із розвитком ПЕ частота визначення поліморфізмів (1+2) у гені ITGB3- β була майже вдвічі вищою, ніж у групі жінок без ПЕ: 61,8% випадків проти 35,2% ($p = 0,016$; $r_v = 0,228$). Причому такі результати були характерними як для ранньої (72,7%; $p = 0,014$; $r_v = 0,211$), так і для пізньої ПЕ (56,5%; $p = 0,05$; $r_v = 0,159$).



Примітка: * – рівень значущості відмінностей порівняно з групою без ПЕ $p < 0,05$.

Рис. 1. Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії в жінок із пізньою преєклампсією і без неї



Примітка: * – рівень значущості відмінностей порівняно з групою без ПЕ $p < 0,05$.

Рис. 2. Структура виявлених поліморфізмів генів тромбофілії в жінок із ранньою преєклампсією і без неї

Зазначаючи про роль тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень, найважливішим є багатофакторний генез і поліморфізм генетичних форм тромбофілії, що довів наш аналіз. Тромбофілія може бути наслідком таких причин: дефектів різних компонентів системи гемостазу; різних дефектів (різних точкових мутацій) одного і того самого компонента; варіювати за ступенем виразності залежно від гетеро- або гомозиготної форми мутації та поєднуватися з іншими генетичними або набутими дефектами і/або чинниками ризику.

З аналізу залежності виникнення ПЕ від кількості виявлених поліморфізмів встановлено, що за комбінації 4–6 поліморфізмів генів різних компонентів системи гемостазу розвиток ПЕ відбувався в 2,4 раза частіше ($p = 0,003$; $rv = 0,268$).

Але якими б не були ініціальні причини тромбофілії, результати багато в чому залежать від синергізму ефектів на систему гемостазу.

Для вирішення поставленого завдання оцінено виявлені поліморфізми генів ангіогенезу (табл. 6). Встановлено підвищену схильність жінок до розвитку ПЕ за генетичних мутацій 1 синтази окису азоту 3 (-786 C>T) – у жінок із ПЕ частота визначення поліморфізмів (1+2) у гені NOS3 була в 1,4 раза вищою, ніж у групі жінок без ПЕ (80,8% випадків проти 59,3%); $p = 0,057$; $rv = 0,213$. Причому такі тенденції здебільшого відзначено при пізніх ПЕ – 82,4% випадків проти 59,3% ($p = 0,082$) [20].

Враховуючи обсяг обстежень у жінок проспективних груп, ми вважали за доцільне більш ретельно порівняти клініко-біохімічні та інструментальні показники саме в цих жінок. Вибірку пацієнток із ПЕ становили 7 жінок (з них 4 випадки ранньої і 3 випадки пізньої ПЕ), групу порівняння – 125 пацієнток без ПЕ.

Згідно з дизайном дослідження, жінкам із загрозою переривання вагітності в I триместрі,

Таблиця 6

Характеристика виявлених поліморфізмів генів ангіогенезу в жінок із преєклампсією і без неї, абс. (%)

Ген	Поліморфізм	Результат	Наявність ПЕ (n=26)	Без ПЕ (n=54)	Відмінності між групами
Ген фактора росту ендотелію судин А	VEGF-A (-634 C>G)	0	2 (7,7)	3 (5,5)	$p_{\chi^2} = 0,73$; $rv = 0,089$
		1	11 (42,3)	19 (35,2)	
		2	13 (50,0)	32 (59,3)	
Мутація 1 синтази окису азоту 3	NOS3 (-786 C>T)	0	5 (19,2)*	22 (40,7)*	$p_{\chi^2} = 0,16$; $rv = 0,213$
		1	17 (65,4)	26 (48,2)	
		2	4 (15,4)	6 (11,1)	
Поліморфізм	по 1 маркеру		7 (26,9)	23 (42,6)	$p_{\chi^2} = 0,29$; $rv = 0,177$
	по 2 маркерах		19 (73,1)	30 (55,6)	

Примітки: p_{χ^2} – рівень значущості відмінностей розподілу показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ; rv – коефіцієнт кореляції Крамера; * – рівень значущості відмінностей між показниками за критерієм χ^2 $p = 0,057$.

Таблиця 7

Середні рівні показників співвідношення sFlt-1/PlGF у жінок із преєклампсією і без неї в 19–23⁺⁶ тижнів гестації, Ме (25%; 75%)

Показник	Наявність ПЕ (n=7)	Без ПЕ (n=116)	Відмінності між групами
sFlt-1, пг/мл	1435,5 (1006; 5651)	1333,5 (905; 2013)	pU=0,53; rs=0,057
sFlt-1, MoM	1,83 (1,14; 2,55)	0,80 (0,52; 1,20)	pU=0,022; rs=0,208
PlGF, пг/мл	66,2 (14,3; 169,6)	306,8 (198; 433)	pU=0,009; rs=-0,239
PlGF, MoM	0,14 (0,04; 0,75)	0,79 (0,51; 1,13)	pU=0,020; rs=-0,212
sFlt-1/PlGF	94,3 (7,1; 341,1)	4,4 (2,7; 7,2)	pU=0,012; rs=0,227

Примітки: pU – рівень значущості відмінностей показників між групами за U-критерієм; rs – коефіцієнт кореляції Спірмена.

крім показників ХГЛ і РАРР-А, обов'язково проведено дослідження рівнів PlGF у сироватці крові, ПІ в МА з розрахунком ризиків розвитку ПЕ за допомогою калькулятора FMF «Preeclampsia risk assessment». З аналізу показників біохімічного скринінгу в І триместрі виявлено достовірні залежності між розвитком ПЕ і зниженим значенням показника PlGF – 22,6 (12,2; 27,5) пг/мл проти 30,8 (24,6; 41,2) пг/мл у жінок без ПЕ ($p_U=0,024$; $rs=-0,197$).

Середній рівень ПІ в МА становив $1,74 \pm 0,14$ (95% ДІ: 1,43–2,05) ум. од. у пацієток із ПЕ та $1,66 \pm 0,05$ (95% ДІ: 1,56–1,77) ум. од. в групі порівняння ($p_t=0,68$). При цьому не виявлено достовірних відмінностей між виділеними групами за частотою високих значень ПІ в МА: показники ПІ >95 перцентилі відзначено у 2 пацієток із ПЕ (28,6%) проти 24 (19,2%) випадків у групі порівняння ($p_{\chi^2}=0,54$).

За результатами розрахунку ризику ПЕ за калькулятором FMF у І триместрі виявлено низький ризик у 2 (28,6%) жінок при ПЕ проти 85 (68,0%) без ПЕ; високий – 5 (71,4%) проти 40 (32,0%) випадків, відповідно ($p_{\chi^2}=0,032$; $rv=0,186$). При цьому високий ризик встановлено в 3 із 4 випадків (75%) ранньої ПЕ ($p_{\chi^2}=0,073$) і в 2 із 3 (67%) випадків пізньої ПЕ ($p_{\chi^2}=0,21$).

Для оцінювання прогностичної цінності комплексного вивчення впливу показників ангиогенного/антиангиогенного профілю в жінок із РХГ І триместру та даних доплерометрії МА у стратифікації ризиків розвитку плацентарної дисфункції, особливо важливим етапом обстеження жінок проспективних груп був аналіз показників співвідношення sFlt-1/PlGF за триместрами (табл. 7 і

8), які є досить інформативними для прогнозування ризику розвитку як ранньої, так і пізньої ПЕ.

Медіанний рівень sFlt-1 у жінок із ПЕ в 19–23⁺⁶ тижнів був вищим у 2,3 раза проти жінок без ПЕ (1,83 (1,14; 2,55) MoM і 0,80 (0,52; 1,20) MoM, відповідно; $p_U=0,022$; $rs=0,208$). Протилежна тенденція спостерігалася з боку значень PlGF (0,14 (0,04; 0,75) MoM проти 0,79 (0,51; 1,13) MoM, відповідно; $p_U=0,020$; $rs=-0,212$). Показники співвідношення sFlt-1/PlGF були вкрай інформативними для прогнозування виникнення ПЕ (94,3 (7,1; 341,1) ум. од. проти 4,4 (2,7; 7,2) ум. од., відповідно; $p_U=0,012$; $rs=0,227$). У жінок із ранньою ПЕ 4 випадки) ми мали високе та вкрай високе значення показника цього співвідношення в зазначеному терміні вагітності.

Показник sFlt-1 у 32–33⁺⁶ тижнів у жінок із ПЕ був майже в 7 разів вищим, ніж у жінок без ПЕ (3,49 (1,77; 5,71) MoM проти 0,50 (0,37; 0,72) MoM, відповідно; $p_U=0,005$; $rs=0,367$). Протилежна закономірність спостерігалася з боку показників PlGF. Рівень PlGF був у 14 разів нижчим саме в жінок із ПЕ (0,07 (0,065; 0,46) MoM проти 0,99 (0,42; 1,75) MoM у пацієток без ПЕ; $p_U=0,007$; $rs=-0,352$).

Співвідношення sFlt-1/PlGF мало високе предикторне значення щодо розвитку ПЕ. Медіанний рівень sFlt-1/PlGF у жінок із ПЕ більше ніж у 40 разів перевищував цей показник у групі без ПЕ (182,8 (155,4; 2101,0) проти 4,2 (1,6; 8,5), відповідно; $p_U=0,006$; $rs=0,357$).

Отримані результати порівняльного аналізу клініко-лабораторних характеристик і показників генетичної детермінованості в жінок із ПЕ та

без неї стали підставою для розроблення методу прогнозування розвитку ПЕ в жінок із РХГ у I триместрі.

За результатами порівняльного і кореляційного аналізу, описаних вище, відібрано фактори (предиктори), які підвищували ризик розвитку ПЕ як у цілому, так і окремо для ранньої й пізньої її маніфестацій. Далі за допомогою ROC-аналізу оцінено їхню прогностичну цінність (за величиною площі під ROC-кривою – AUC), визначено оптимальні порогові точки розмежування, при яких досягаються максимальні показники якості прогнозу (чутливість – Se, специфічність – Sp), а з використанням простої логістичної регресії розраховано показники відношення шансів (ВШ) розвитку ПЕ. Крім того, оцінено прогностичну цінність шкал АРНР і ризику ПЕ за алгоритмом FMF у I триместрі.

Оцінювання якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за шкалою АРНР показало дуже добрі характеристики тесту – AUC=0,872 (0,810–0,920); $p<0,001$, за яким високий ризик розвитку ПЕ прогнозується за суми балів >3 (чутливість – 100%, специфічність – 61,6%) (рис. 3).

Прогнозування високого ризику ПЕ за оцінками FMF у I триместрі має середню прогностичну точність – AUC=0,697 (0,611–0,774); $p=0,037$, забезпечує чутливість тесту в 71,4% випадків, специфічність – у 68,0%. Результати ROC-аналізу для оцінювання розвитку ПЕ за окремими предикторами наведено в таблиці 9.

За даними таблиці 9, шанси розвитку ПЕ в жінок із РХГ у I триместрі зростають при першій вагітності в 4,33 раза, наявності ожиріння I–III ст. – у 3,34 раза, гетерозиготних або

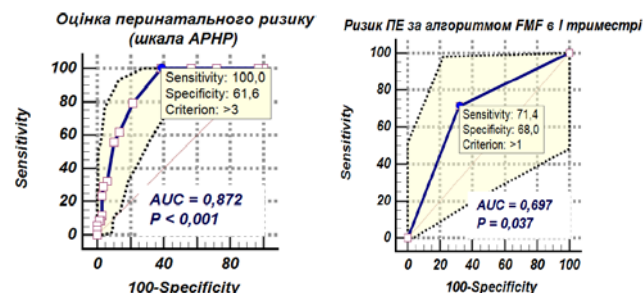


Рис. 3. ROC-криві оцінювання ризику розвитку пreeклямпсії за шкалою АРНР і алгоритмом FMF

патологічних поліморфізмів генів F_7 , PAI-1, ITGB3- β , NOS3 та їхніх сполучень – у 2,22–3,56 раза ($p<0,05$). Водночас прогностична цінність виділених клініко-анамнестичних і генетичних маркерів здебільшого відповідає середнім (AUC=0,6–0,7) або навіть незадовільним оцінкам (AUC=0,5–0,6). Прогнозування розвитку ПЕ за окремими показниками забезпечує невисокі показники чутливості (20,6–61,8%) і/або специфічності (40,7–64,8%) тестів, що вимагає будувати прогноз за сукупністю факторів ризику.

Для побудови мультифакторної моделі прогнозування розвитку ПЕ кожний значущий предиктор оцінено в балах (за методикою Вальда), обчислено загальну суму балів предикторів, яку надалі використано як аргумент (x) у рівнянні логістичної регресії:

$$y = \exp(z) / (1 + \exp(z)), \quad z = B_0 + B_1 \times x, \quad (1)$$

де y – теоретична імовірність розвитку ПЕ (приймає значення від 0 до 1),

x – сума балів предикторів моделі в окремій пацієнтки,

B_0, B_1 – регресійні коефіцієнти.

Таблиця 8

Середні рівні показників співвідношення sFlt-1/PIGF у жінок із пreeклямпсією і без неї в 32–33⁶ тижнів гестації, Me (25%; 75%)

Показник	Наявність ПЕ (n=7)	Без ПЕ (n=58)	Відмінності між групами
sFlt-1, пг/мл	14310 (5576; 23440)	1628,5 (1161,5; 2592)	$pU=0,006$; $rs=0,362$
sFlt-1, MoM	3,49 (1,77; 5,71)	0,50 (0,37; 0,72)	$pU=0,005$; $rs=0,367$
PIGF, пг/мл	35,9 (11,2; 78,3)	500,4 (212,9; 827,7)	$pU=0,007$; $rs=-0,353$
PIGF, MoM	0,07 (0,065; 0,46)	0,99 (0,42; 1,75)	$pU=0,007$; $rs=-0,352$
sFlt-1/PIGF	182,8 (155,4; 2101,0)	4,2 (1,6; 8,5)	$pU=0,006$; $rs=0,357$

Примітки: pU – рівень значущості відмінностей показників між групами за U-критерієм; rs – коефіцієнт кореляції Спірмена.

Таблиця 9

Прогностичні характеристики предикторів розвитку прееклампсії

Предиктор	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	P_{AUC}	Точка розмежування	Se/Sp (%)	ВШ (95% ДІ)	P_{OR}
<i>Клініко-анамнестичні показники</i>						
Перша вагітність	0,67 (0,591–0,743)	<0,001	так	58,8/75,2	4,33 (1,96–9,59)	<0,001
Наявність ожиріння I–III ст.	0,567 (0,486–0,645)	0,071	так	20,6/92,8	3,34 (1,14–9,77)	0,028
<i>Генетичні маркери</i>						
Поліморфізм гена F7	0,583 (0,502–0,661)	0,071	>0	38,2/78,4	2,25 (1,0–5,06)	0,05
Поліморфізм гена Серпін 1 (PAI-1)	0,598 (0,518–0,675)	0,041	1 – гетерозигота	58,8/60,8	2,22 (1,02–4,79)	0,043
Поліморфізм гена ITGB3- β	0,633 (0,553–0,708)	0,005	>0	61,8/64,8	2,97 (1,36–6,51)	0,006
Поліморфізм генів тромбофілії	0,639 (0,559–0,714)	0,013	>3	47,1/80,0	3,56 (1,59–7,94)	0,002
Поліморфізм гена NOS3	0,608 (0,492–0,715)	0,038	>0	80,8/40,7	2,89 (0,95–8,82)	0,063
<i>Клініко-лабораторні показники</i>						
$E_{звільний}^*$ МоМ	0,684 (0,604–0,756)	<0,001	$\leq 0,96$	71,0/59,2	3,55 (1,51–8,33)	0,004
PIGF, пг/мл у I триместрі	0,757 (0,672–0,825)	0,002	$\leq 27,5$	85,7/61,6	9,63 (1,12–82,42)	0,039
PIGF, МоМ в 19–23 ⁺ 6 тижнів	0,782 (0,699–0,852)	0,029	$\leq 0,20$	66,7/96,6	56,0 (7,82–401,0)	<0,001
sFlt-1, МоМ в 19–23 ⁺ 6 тижнів	0,777 (0,693–0,848)	0,008	> 1,112	83,3/71,6	12,58 (1,42–111,8)	0,023
sFlt-1/PIGF в 19–23 ⁺ 6 тижнів	0,803 (0,721–0,870)	0,021	> 54,8	66,7/95,7	44,4 (6,51–302,7)	<0,001

Шкалу бальної оцінки ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними й генетичними маркерами тромбофілії та ангіогенезу наведено в таблиці 10.

Модель логістичної регресії оцінювання ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними й генетичними маркерами та її прогностичні характеристики за ROC-аналізом зображено на рисунку 4.

Отже, побудована модель логістичної регресії оцінювання ризику розвитку ПЕ за клініко-анамнестичними й генетичними маркерами має дуже добрі прогностичні характеристики – площа під ROC-кривою $AUC=0,826$ (95% ДІ: 0,757–0,881), $p<0,001$; її адекватність за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=43,46$; $p<0,001$), добру узгодженість між фактичними і розрахованими за моделлю результатами за критерієм Хосмера-Лемешова ($p=0,402$). Рівень конкордації – 83,0%.

За даними логіт-регресійного і ROC-аналізу визначено, що високий ризик розвитку ПЕ прогнозується, якщо сумарний бал за клініко-анамнестичними й генетичними маркерами тромбофілії перевищує 7 балів. За умови відсутності факторів ризику (сумарний бал – 0) імовірність дуже низька ($p=0,024$), за максимальної суми балів – дуже висока ($p=0,973$). При цьому показники чутливості і специфічності прогнозування підвищені порівняно з урахуванням окремих предикторів до 79,4% і 84,0%, відповідно ($p<0,001$).

Слід зауважити, що оцінювання якості прогнозування ризику розвитку ПЕ за величиною співвідношення sFlt-1/PIGF в 19–23⁺6 тижнів також показує дуже добрі характеристики тесту – $AUC=0,803$ (0,721–0,870); $p<0,001$, за яким високий ризик розвитку ПЕ прогнозується при >54,8 (чутливість – 66,7%, специфічність – 95,7%).

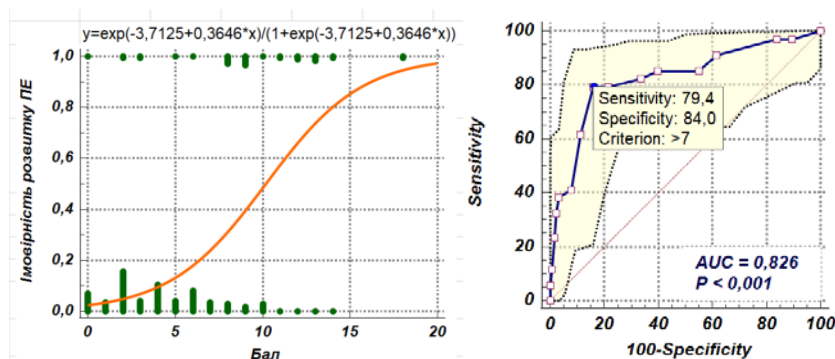


Рис. 4. Модель логістичної регресії та ROC-кривої оцінювання ризику розвитку пreeклямпсії за клініко-анамнестичними і генетичними маркерами тромбофілії й ангіогенезу

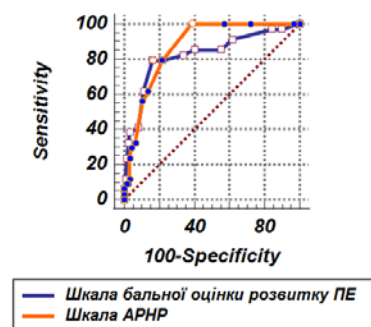


Рис. 5. Порівняння ROC-кривих оцінювання розвитку пreeклямпсії за шкалою АРНР і шкалою бальної оцінки ризику за клініко-анамнестичними й генетичними маркерами

Отже, у наведеному дослідженні розглянуто кілька тестів, які мають високі прогностичні характеристики для оцінювання ризику розвитку ПЕ в жінок із РХГ у ранні терміни вагітності: адаптована шкала перинатального ризику АРНР, запропонована нами шкала бальної оцінки ризику за клініко-анамнестичними та генетичними маркерами тромбофілії та ангіогенезу, розрахунок ризику за алгоритмом FMF у I триместрі, показник співвідношення sFlt-1/PlGF в 19–23⁺6 тижнів. Зіставлення запропонованої нами шкали бальної оцінки ризику за клініко-анамнестичними даними і генетичними маркерами та адаптованої шкали перинатального ризику АРНР за допомогою ROC-аналізу показує їхню статистичну порівнянність ($p=0,357$) (рис. 5), а отже, можливість застосування на практиці.

Враховуючи важливість раннього початку, проведення профілактичних заходів щодо

попередження розвитку ПЕ в жінок із РХГ у першому триместрі, нами проаналізовано фактори (предиктори), які підвищують ризик розвитку ранньої ПЕ, а також прогностичний потенціал оціночних шкал АРНР і FMF у I триместрі.

Оцінювання якості прогнозування ризику розвитку ранньої ПЕ за шкалою АРНР показує відмінні характеристики тесту – $AUC=0,954$ ($0,904–0,982$); $p<0,001$, за яким високий ризик раннього початку ПЕ прогнозується за суми балів >5 (чутливість – 100%, специфічність – 86,4%).

Через невелику кількість спостережень у наведеному дослідженні за використання алгоритму FMF у I триместрі прогнозування високого ризику ранньої ПЕ ($n=4$) має недостатню прогностичну цінність ($p=0,090$) – $AUC=0,715$ ($0,629–0,791$) із показниками чутливості тесту 75,0%, специфічності – 68,0%.

Таблиця 10

Шкала бальної оцінки ризику розвитку пreeклямпсії за клініко-анамнестичними і генетичними маркерами тромбофілії й ангіогенезу

Предиктор	Критерій	Бал	Ступінь інформативності Кульбака (I)
<i>Клініко-анамнестичні показники</i>			
Перша вагітність	так	4	0,64
Наявність ожиріння I–III ст.	так	5	0,31
<i>Генетичні маркери</i>			
Поліморфізм гена F7	> 0	2	0,21
Поліморфізм гена Серпін 1 (PAI-1)	1 – гетерозигота	2	0,17
Поліморфізм гена ITGB3- β	> 0	2	0,32
Поліморфізм генів тромбофілії	> 3	4	0,50
Поліморфізм гена NOS3	> 0	1	0,14
Сума балів: мінімальна – 0, максимальна – 20			

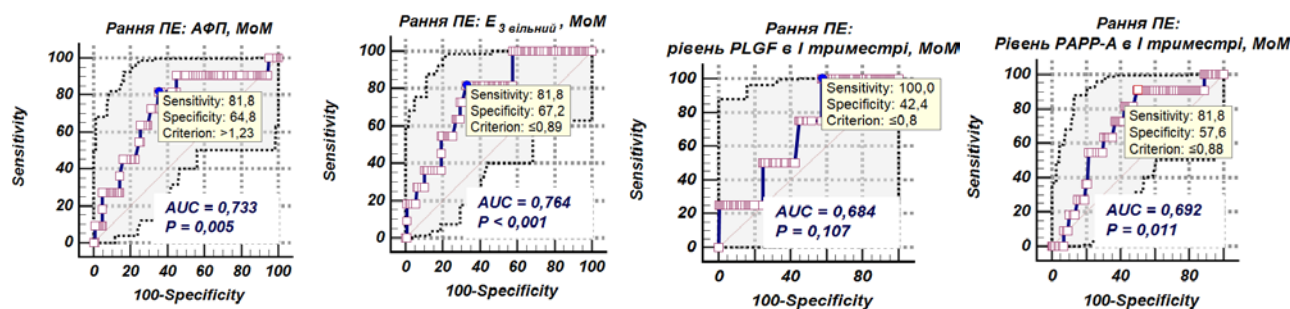


Рис. 6. ROC-криві та їхні характеристики оцінювання ризику розвитку ранньої пreeклямпсії за лабораторними показниками

Результати ROC-аналізу для оцінювання розвитку ранньої ПЕ за окремими предикторами наведено в таблиці 11.

За даними таблиці 11, статистично значущу прогностичну цінність для передбачення розвитку ПЕ в жінок із РХГ у I триместрі мають мутації генів тромбофілії F13A1, ITGB3- β і наявність 4–6 поліморфізмів генів різних компонентів системи гемостазу, при яких шанси ранньої маніфестації ПЕ зростають у 4,58, 4,91 і 10,67 разів, відповідно ($p < 0,05$).

За допомогою ROC-аналізу визначено важливі лабораторні предиктори розвитку ранньої ПЕ в жінок із загрозою невиношування вагітності, ускладненої утворенням РХГ: рівень РАРР-А $\leq 0,88$ МоМ ($p = 0,011$) і рівень PLGF $\leq 0,8$ МоМ ($p = 0,107$) у I триместрі, підвищення рівня АФП $> 1,23$ МоМ

($p = 0,005$) і зниження $E_{\text{звільний}} \leq 0,89$ МоМ ($p < 0,001$) (рис. 6), які забезпечували високі показники чутливості тесту (понад 80%), але мали невисокі показники специфічності (42,4–64,8%).

За вищеписаним алгоритмом побудовано логістичну регресію, засновану на сумі бальних оцінок генетичних і лабораторних маркерів (табл. 12) за формулою 1.

Отже, побудована модель логістичної регресії оцінювання ризику розвитку ранньої ПЕ за генетичними маркерами тромбофілії та лабораторними показниками I–II триместру має відмінні прогностичні характеристики – площа під ROC-кривою $AUC = 0,915$ (95% ДІ: 0,855–0,956); $p < 0,001$ (рис. 7); її адекватність за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2 = 24,46$; $p < 0,001$), добру узгодженість між фактичними і розрахованими за моделлю

Таблиця 11

Прогностичні характеристики предикторів розвитку ранньої пreeклямпсії

Предиктор	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	P_{AUC}	Точка розмежування	Se / Sp (%)	ВШ (95% ДІ)	P_{OR}
<i>Генетичні маркери</i>						
Поліморфізм гена F13A1	0,665 (0,579–0,744)	0,021	>0	72,7/ 63,2	4,58 (1,16–18,13)	0,030
Поліморфізм гена ITGB3- β	0,688 (0,603–0,764)	0,011	>0	72,7/ 64,8	4,91 (1,24–19,45)	0,024
Поліморфізм генів тромбофілії	0,732 (0,649–0,804)	0,014	>3	72,7/ 80,0	10,67 (2,64–43,14)	$<0,001$
<i>Клініко-лабораторні показники</i>						
РАРР-А, МоМ у I триместрі	0,692 (0,607–0,768)	0,011	$\leq 0,88$	81,8/ 57,6	6,11 (1,27–29,46)	0,024
PIGF, МоМ у I триместрі	0,684 (0,596–0,763)	0,107	$\leq 0,8$	100/ 42,4	6,64 (0,35–126,0)	0,207
АФП, МоМ у II триместрі	0,733 (0,65–0,805)	0,005	$>1,23$	81,8/ 64,8	8,28 (1,71–40,0)	0,009
$E_{\text{звільний}}$, МоМ	0,764 (0,684–0,833)	$<0,001$	$\leq 0,89$	81,8/ 67,2	9,22 (1,90–44,63)	0,006

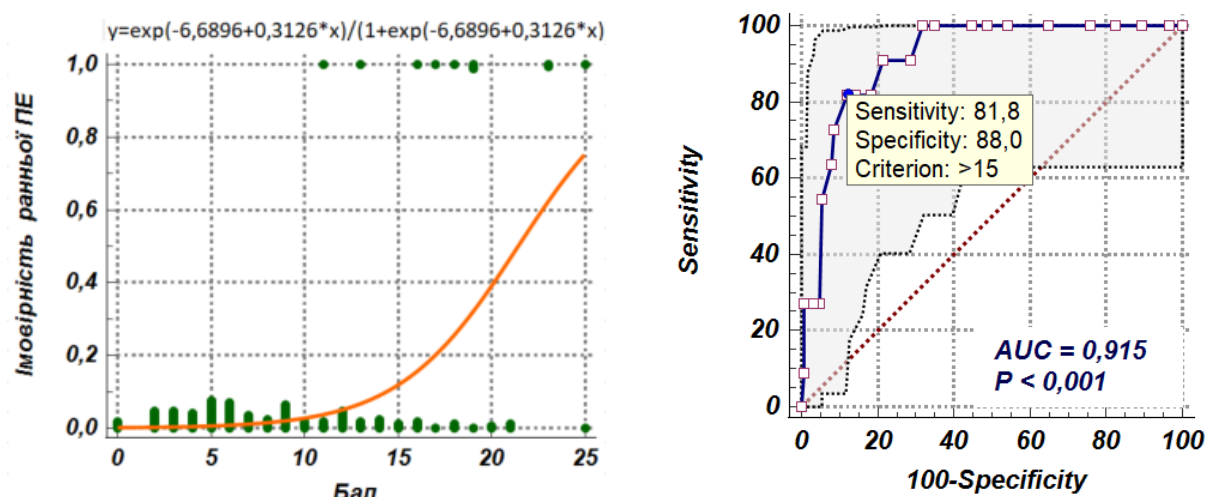


Рис. 7. Модель логістичної регресії та ROC-кривої оцінювання ризику розвитку ранньої пreeклampsії за генетичними маркерами тромбофілії й лабораторними показниками I–II триместру

лю результатами за критерієм Хосмера–Лемешова ($p=0,750$). Рівень конкордації становив 87,5%.

За даними логіт-регресійного і ROC-аналізу визначено, що високий ризик розвитку ранньої ПЕ прогнозується, якщо сумарний бал за клініко-анамнестичними й генетичними маркерами тромбофілії перевищує 15 балів. За умови відсутності факторів ризику (сумарний бал = 0) імовірність дуже низька ($p=0,001$), за максимальної суми балів – висока ($p=0,755$). При цьому показники чутливості і специфічності прогнозування зросли порівняно з урахуванням окремих предикторів до 81,8% і 88,0%, відповідно ($p<0,001$).

Висновки

Проведене дослідження свідчить, що показники рівнів β -ХГЛ, PAPP-A сумісно з визначенням PlGF, PlI в МА з подальшим розрахунком ризику розвитку ПЕ у I триместрі за калькулятором FMF слід використовувати з метою формування групи ризику розвитку ПЕ.

Визначення підвищеного і критичного рівня sFlt-1/PlGF вказує на необхідність ретельного спостереження за цією вагітною з обов'язковим оцінюванням не тільки клінічних даних, але й показників sFlt-1/PlGF у динаміці для своєчасного прийняття рішення про можливе дострокове розродження пацієнтки.

За даними ROC-аналізу і однофакторного логістичного аналізу підтверджено високу прогностичну значущість застосування адаптованої шкали антенатального ризику «Alberta Perinatal Health Program», за якою

високий ризик раннього початку ПЕ прогнозується за суми балів >5 (чутливість – 100%, специфічність – 86,4%), пізньої – за суми балів >3 (чутливість – 100%, специфічність – 61,6%).

Вірогідні предиктори розвитку ПЕ в жінок із загрозою невиношування вагітності, ускладненої утворенням РХГ, такі: паритет вагітності – перша; індекс маси тіла – >30 кг/м², гетерозиготні або патологічні поліморфізми генів F7, PAI-1, ITGB3- β , NOS3 та їхніх поєднань.

Таблиця 12

Шкала бальної оцінки ризику розвитку ранньої пreeклampsії за генетичними маркерами тромбофілії та лабораторними показниками I–II триместру

Предиктор	Критерій	Бал	Ступінь інформативності Кульбака (I)
<i>Генетичні маркери</i>			
Поліморфізм гена F13A1	> 0	3	0,53
Поліморфізм гена ITGB3- β	> 0	3	0,59
Поліморфізм генів тромбофілії	> 3	6	1,48
<i>Лабораторні маркери</i>			
PAPP-A, МоМ у I триместрі	$\leq 0,88$	3	0,56
PlGF, МоМ у I триместрі	$\leq 0,8$	2	0,26
АФП, МоМ у II триместрі	$> 1,23$	4	0,85
ЕЗвільний, МоМ	$\leq 0,89$	4	0,97
Сума балів: мінімальна – 0, максимальна – 25			

Прогностичну цінність для передбачення розвитку ранньої ПЕ мають мутації генів тромбофілії F13A1, ITGB3- β і наявність 4–6 поліморфізмів генів системи гемостазу, а також рівень PAPP-A $\leq 0,88$ МоМ

PlGF $\leq 0,8$ МоМ у першому триместрі, підвищення рівня АФП $> 1,23$ МоМ й зниження $E_{з\text{ вільний}} \leq 0,89$ МоМ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2020, Jun). Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 135(6): e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
2. Almuhaytib FA, Alkishi NA, Alyousif ZM. (2023, Jan 18). Early Onset Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Case Report. Cureus. 15(1): e33919. doi: 10.7759/cureus.33919.
3. Duka YuM. (2016). Patohenetychne obhruntuvannya diahnozyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoi masoiu tila. Dys. ... d-ra med. nauk. Dnipro,
4. Duka YuM. (2018). Materynska trombofilii yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrah u zhinok iz nevyvynoshuvanniam vahitnosti zalezno vid masy tila. Reproduktyvna endokrynolohiya. 42: 68-74. doi: 10.18370/2309-4117.2018.42.68-74.
5. Duka, YuM, Yushchenko MI. (2022). Clinical case of thrombocytopenic purpura hidden under the mask of several preeclampsia. Sciences of Europe. 94: 63-66. doi: 10.5281/zenodo.6616410
6. Duka, YuM, Yushchenko MI. (2024). Analysis of perinatal outcomes in women with a threat of miscarriage in the first trimester depending on the fact of retrochorial hematoma formation. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(170): 4-11. doi: 10.15574/HW.2024.170.4.
7. Elmas B, Özgü BS, Zorlu U, Koç BL, Ozdemir EU, Akkaya SK et al. (2023). Do First-Trimester Subchorionic Hematomas Affect Pregnancy Outcomes? Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie. 227(1): 31-35. doi: 10.1055/a-1929-9500.
8. Gebara N, Correia Y, Wang K, Bussolati B. (2021). Angiogenic Properties of Placenta-Derived Extracellular Vesicles in Normal Pregnancy and in Preeclampsia. International journal of molecular sciences. 22(10): 5402. doi: 10.3390/ijms22105402.
9. Loskutova TO. (2018). Polimorfizm geniv sistemi gemostazu, endotelialnoyi disfunkciyi ta regulyaciyi arterialnogo tisku u vahitnih iz preeklampsii ta zatrimkoyu rozvitku ploda. Patologiya, 15(1): 29-33.
10. Peguero A, Mazarico E, Hernández S, Meler E, González A, Figueras F. (2024, Mar 21). Clinical guidelines in maternal fetal medicine. Hypertension and pregnancy. In Fetal Education Barcelona: 1-26. URL: <https://fetalmedicinebarcelona.org>.
11. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, et al. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. New England Journal of Medicine. 377: 613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine. (2023, Aug). Special Statement: Prophylactic low-dose aspirin for preeclampsia prevention-quality metric and opportunities for quality improvement. Am J Obstet Gynecol. 229(2): B2-B9. doi: 10.1016/j.ajog.2023.04.039.
13. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. (2010). Pre-eclampsia. Lancet. 376: 631-644. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
14. Surico D, Bordino V, Cantaluppi V, Mary D, Gentili S, Oldani A et al. (2019). Preeclampsia and intrauterine growth restriction: Role of human umbilical cord mesenchymal stem cells-trophoblast cross-talk. PLoS one. 14(6): e0218437. doi: 10.1371/journal.pone.0218437.
15. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL et al. (2018). Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 52: 186-195. doi: 10.1002/uog.19112.
16. Tang Y, Groom K, Chamley L, Chen Q. (2021). Melatonin, a Potential Therapeutic Agent for Preeclampsia, Reduces the Extrusion of Toxic Extracellular Vesicles from Preeclamptic Placentae. Cells. 10(8): 1904. doi: 10.3390/cells10081904.
17. Wang C, Zhou X, Liu H, Huang S. (2020). Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 37: 3121-3142. doi: 10.1007/s10815-020-01971-8
18. Wong HE, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK. (2018). Genetic approaches in preeclampsia. Preeclampsia: Springer: 53-57. doi: 10.1007/978-1-4939-7498-65.
19. Yan X, Xu H, Li J, Xu Z, Niu Y, Wang Y. (2023). Subchorionic hematoma and risk of preterm delivery: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics & gynecology MFM. 5(1): 100791. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100791.
20. Yushchenko MI. (2024). Profilaktyka i prohnozuvannya rozvytku preeklampsii u zhinok iz retrochorial'nyimi hematomamy. Dys. ... kandidata med. nauk. Dnipro.
21. Yushchenko MI, Duka YuM. (2023). Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 12-18. doi: 10.15574/PP.2023.93.12.

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 – PhD, асистент 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 09.02.2025 р.; прийнята до друку 22.04.2025 р.