

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОЗАЧЕНКО ВІКТОРІЯ ВАЛЕНТИНІВНА**

УДК 618.39-06:618.344-003.215-005.1-084

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК  
ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ  
У І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело \_\_\_\_\_ В. В. Козаченко

Науковий керівник: Вдовиченко Ю. П., чл.-кор. НАМН України, доктор  
медичних наук, професор

Київ – 2022

## АНОТАЦІЯ

Козаченко В. В. Профілактика передчасних пологів у жінок із ретрохоріальною гематомою в I триместрі вагітності. Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2022.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти передчасних пологів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень досліджень, а також удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: провести оцінку структури ретрохоріальних гематом у I триместрі вагітності; встановити провідні ехографічні критерії ретрохоріальних гематом у I триместрі; з'ясувати особливості системного гемостазу у вагітних із загрозою переривання вагітності та ретрохоріальною гематомою у I триместрі; показати роль дисгормональних та дисімунологічних порушень у генезі ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності; удосконалити математичну модель прогнозування розвитку ретрохоріальної гематоми у I триместрі у вагітних із загрозою переривання вагітності; оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі. Об'єкт дослідження – передчасні пологи. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів при ретрохоріальній гематомі у I триместрі вагітності. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Для досягнення поставленої мети дослідження було розподілене на етапи, на кожному з яких визначені об'єкти і методи дослідження. Дизайн дослідження передбачав три етапи. На першому етапі були розроблені методичні підходи до проведення дослідження, визначені мета і завдання, інструментарій, проведений аналіз літературних джерел. На другому етапі виконано збір матеріалів дослідження і виконаний аналіз отриманих даних, розраховані показники, які характеризують процеси, що вивчаються. Підсумком третього етапу дослідження була розробка рекомендацій щодо підвищення ефективності диференційованого підходу до терапії загрозливого викидня у вагітних з ретрохоріальними гематомами. Програма дослідження клініко-анамнестичних особливостей перебігу загрози переривання вагітності залежно від факту формування ретрохоріальної гематоми, ехографічних параметрів розвитку ембріона та екстраембріональних структур, гемостазіологічного, гормонального та інфекційного статусу вагітної. В результаті виконаного дослідження позначених об'єктів з використанням названих методик були обґрунтовані рекомендації щодо диференційованого підходу до лікування загрозливого викидня у вагітних з ретрохоріальною гематомою. Всіх вагітних жінок (120 жінок) було розподілено на чотири групи. У групу 1 (порівняння) включали вагітних жінок, що знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності з наявністю ретрохоріальної гематоми і отримували удосконалений нами алгоритм, чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: термін вагітності 6-12 тижнів (I триместр), наявність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності, наявність ретрохоріальної гематоми, факт наявності якої був підтверджений в ході ультразвукового дослідження, повне виконання удосконаленого нами алгоритму схеми комплексної терапії. У групу 2 (порівняння) включали вагітних жінок, що знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання

вагітності з наявністю ретрохоріальної гематоми, що отримували загальноприйняте лікування, чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: термін вагітності 6-12 тижнів (I триместр), наявність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності, наявність ретрохоріальної гематоми, факт наявності якої був підтверджений в ході ультразвукового дослідження, виконання схеми загальноприйнятої терапії. У групу 3 (порівняння) включали вагітних жінок, що мали в анамнезі загрозу переривання вагітності, чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: наявність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності в терміні вагітності 6-12 тижнів (I триместр), відсутність ретрохоріальної гематоми, виконання загальноприйнятої схеми лікування загрози переривання вагітності. У групу 4 включали вагітних жінок, перебіг вагітності яких не був ускладнений загрозою переривання вагітності, чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: відсутність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності в терміні вагітності 6-12 тижнів (I триместр), відсутність ретрохоріальної гематоми. Контрольну групу 30 жінок склали без загрози переривання вагітності та ретрохоріальної гематоми. При підборі груп враховували такі ознаки як вік, місце мешкання, відношення до трудової діяльності, наявності професійних шкідливостей.

Науково обґрунтовано негативний вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності на рівень невиношування та передчасних пологів. Розширені дані про патогенез репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності, які полягають у наявності ознак гіпокоагуляції: зниження протромбінового індексу; збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу; подовження часу згортання крові і тривалості кровотечі; дисгормональних (зниження рівнів

хоріонічного гонадотропіну людини та прогестерону) та дизімунологічних порушень (підвищення рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також наявність IgG до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах). Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності. Вивчено порівняльні аспекти структури та ехографічних ознак ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності. Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності. Удосконалено математичну модель щодо прогнозування ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності у жінок із загрозою переривання вагітності із визначенням шести чинників ризику: «недостатність лютеїнової фази»; «відсутність прегравідарної підготовки»; «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «вік вагітної понад 30 років» «індекс маси тіла жінки менше 25» та «наявність хронічної урогенітальної інфекції у вагітної». Дані ознаки рекомендовано використовувати при розвитку ознак загрози переривання вагітності, основним критерієм якості даної математичної моделі слід вважати специфічність і позитивну прогностичну цінність. Удосконалено та впроваджено алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2022 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок, з яких 60 були із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені

в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що при оцінці структури ретрохоріальних гематом у I триместрі вагітності встановлено наступні особливості: в 90% вагітних без ознак організації та анехогенна; в 63,3% розташована пристіночно, в 36,7% – полюсно; в 50% має місце низька плацентація; в 90% спостерігається гіпертонус міометрія; в 16,7% відбувається деформація плідного яйця; в 13,3% має місце гіпоплазія хоріона. Провідними ехографічними критеріями ретрохоріальних гематом у I триместрі є: локалізація відносно поверхні плідного яйця і стінок порожнини матки; об'єм; будова – наявність або відсутність згустків крові; поширеність – ступінь відшарування ембріонального об'єкту; від плодово-вмістилища; стан міометрія. У вагітних із ретрохоріальною гематомою у I триместрі мають місце ознаки гіпокоагуляції, про що свідчить достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження протромбінового індексу до  $98,81 \pm 1,12\%$ ; підвищення розчинних фібрин-мономерних комплексів до  $20,95 \pm 0,51$  мг/100 мл; збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу до  $32,88 \pm 0,47$  секунд; подовження часу згортання крові до  $4,92 \pm 0,05$  хвилин і тривалості кровотечі до  $2,06 \pm 0,03$  хвилин. Виявлені порушення специфічні саме для випадків розвитку ретрохоріальної гематоми і не мають відношення до клінічного стану загрози переривання вагітності. У генезі ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності суттєве значення мають дизгормональні (зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини та прогестерону) та дизімунологічні порушення (підвищення рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також наявністю IgG до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах). Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі дозволяє прискорити купірування клініки загрози невиношування вагітності (з  $19,1 \pm 1,3$  до  $6,1 \pm 0,5$  дня), зникнення ехографіч-

них ознак (з  $26,2 \pm 2,4$  до  $18,1 \pm 1,9$  дня, а також зменшити частоту невиношування з 20% до 10%; передчасних пологів – з 30 до 20%; плацентарної дисфункції – з 30 до 20% та кесаревих розтинів – 38,1 до 25,9% відповідно.

Ключові слова: передчасні пологи, ретрохоріальна гематома, I триместр вагітності, профілактика.

## ANNOTATION

Kozachenko V. V. Prophylaxis of premature labours for women with a retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy. Qualifying advanced study on rights for a manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2022.

Dissertation work is devoted decline of frequency of premature labours for women with a retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy on the basis of study of clinical and echographic, doppler, endocrinology, immunological and microbiological researches of researches, and also improvement of algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to conduct to the estimation of structure of retrochorial haematomas in I trimester of pregnancy; to set the leading echographic criteria of retrochorial haematomas in I trimester; to find out features system to hemostasis for pregnant with the threat of terminating pregnancy and retrochorial haematoma in 1 trimester; to rotin the role of dyshormonal and disimmunological violations in genesis of retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy; to perfect the mathematical model of prognostication of development of retrochorial haematoma in I trimester for pregnant with the threat of terminating pregnancy; to estimate efficiency of the improved algorithm of treatment-and-prophylactic measures for women with a retrochorial haematoma in I trimester.

A research object is premature labours. The article of research is motion of pregnancy and labours at retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy. Research methods – clinical, echographic, cardiotocographic, doppler, endocrinology, immunological, microbiological, morphological and statistical.

For achievement of the put purpose research was up-diffused on the stages on each of which certain objects and research methods. A research design foresaw three stages. On a 1 stage the methodical going near the leadthrough of research, certain purpose and task, tool, conducted analysis of literary sources were developed. On 2 stages collection of research materials and executed analysis of the got data, expected indexes, which characterize processes which are studied, is executed. The result of 3 stages of research was development of recommendations in relation to the increase of efficiency of the differentiated approach to therapy of threatening abortion for pregnant with retrochorial haematomas. Research program clinical-anamnestic features of motion of threat of terminating pregnancy depending on the fact of forming retrochorial haematoma, echographic parameters of development of embryo and extraembryonic structures, hemostasiological, hormonal and infectious status of pregnant. As a result of the executed research of the marked objects with the use of the adopted methods there were the grounded recommendations in relation to the differentiated going near treatment of threatening abortion for pregnant with a retrochorial haematoma. All expectant mothers (120 women) were up-diffused on four groups. In a group 1 comparisons included expectant mothers which were on stationary treatment concerning the threat of terminating pregnancy with the presence of retrochorial haematoma and got the algorithm improved by us. The quantity of group made 30 expectant mothers. As plugging criteria in this group were the followings signs: term of pregnancy 6-12 weeks (I trimester), presence of clinical and ultrasonic signs of threat of terminating pregnancy, presence of retrochorial haematoma, the fact of presence of which was confirmed during ultrasonic research, complete implementation



of the algorithm of chart of complex therapy improved by us. In group 2 comparisons included expectant mothers which were on stationary treatment concerning the threat of terminating pregnancy with the presence of retrochorial haematoma, that got the generally accepted treatment. A quantity made 2 groups 30 expectant mothers. As plugging criteria in this group were the followings signs: term of pregnancy 6-12 weeks (I trimester), presence of clinical and ultrasonic signs of threat of terminating pregnancy, presence of retrochorial haematoma, the fact of presence of which was confirmed during ultrasonic research, implementation of chart of the generally accepted therapy. In group 3 comparisons included expectant mothers which had a threat of terminating pregnancy in anamnesis. The quantity of group made 30 expectant mothers. As plugging criteria in this group were the followings signs: presence of clinical and ultrasonic signs of threat of terminating pregnancy in the term of pregnancy 6-12 weeks (I trimester), absence of retrochorial haematoma, implementation of the generally accepted chart of treatment of threat of terminating pregnancy. In group 4 included expectant mothers, motion of pregnancy of which was not complicated by the threat of terminating pregnancy. The quantity of group made 30 expectant mothers. As plugging criteria in this group were the followings signs: absence of clinical and ultrasonic signs of threat of terminating pregnancy in the term of pregnancy 6-12 weeks (I trimester), absence of retrochorial haematoma. At the selection of groups took into account such signs as age, habitat, attitude toward labour activity, presence of professional insalubrity.

Scientifically grounded negative influence of retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy on the level of unmaturing and premature births. Extended information about pathogeny of reproductive losses for women with retrochorial haematoma in I trimester pregnancies which consist in the presence of signs of incoagulability: decline of prothrombin index; increase of the activated partial thromboplastin time; lengthening of time of hemopexis

and bleeding duration; dyshormonal (decline of levels of human chorionic gonadotropin and progesterone) and disimmunological violations (increase of level of cytokines of interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and also by the presence of IgG to the herpesvirus and cytomegalovirus in middle and high titles). Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures for women with retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy. The comparative aspects of structure and echographic signs of retrochorial haematoma are studied in I trimester of pregnancy. The comparative clinical analysis of motion of pregnancy, births and perinatal consequences is conducted for women with a retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy. A mathematical model is improved in relation to prognostication of retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy for women with the threat of terminating pregnancy with determination 6 factors of risk: «insufficiency of luteal phase»; «absence of pregravid preparation»; «presence of pregnancies which do not develop, in anamnesis», «age of pregnant over 30 years» «index of mass of body of woman less than 25» and «presence of chronic urogenital infection for pregnant». These signs it is recommended to use for development of signs of threat of terminating pregnancy, it follows to consider specificity and positive prognostic value the basic criterion of quality of this mathematical model. The algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with a retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2018 on 2021 It is conducted an author clinical laboratory and functional inspection 120 women, from what 60 were with retrochorial haematoma in 1 trimester of pregnancy. 30 women made a control group – without the threat of terminating pregnancy and retrochorial haematoma. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with,

the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that at the estimation of structure of retrochorial haematomas in 1trimester of pregnancy the followings features are set: in 90% pregnant without the signs of organization and echonegatives; parietal is located in 63,3%, in 36,7% – pole; a low placentation takes place in 50%; there is hypertone of myometrium in 90%; there is deformation of fruitful egg in 16,7%; the hypoplasia of chorion takes place in 13,3%. By the leading echographic criteria of retrochorial haematomas in I trimester is: localization in relation to the surface of fetal egg and walls of cavity of uterus; volume; a structure is presence or absence of blood clots; prevalence is degree of removing layer by layer of embryo object; from uterus; state of myometrium. For pregnant with retrochorial haematoma in I trimester the signs of incoagulability take place, to what the reliable ( $p < 0,05$ ) decline of prothrombin index testifies to  $98,81 \pm 1,12\%$ ; increase of soluble fibrin monomeric complexes of to  $20,95 \pm 0,51$  mg/100 ml; increase of the activated partial thrombooplastin time to  $32,88 \pm 0,47$  seconds; lengthening of time of hemopexis to  $4,92 \pm 0,05$  minutes and to bleeding duration to  $2,06 \pm 0,03$  minutes. The found out violations is specific exactly for the cases of development of retrochorial haematoma and does not relate to the clinical state threat of terminating pregnancy. In genesis of retrochorial haematoma in I trimester of pregnancy dyshormonal (decline of levels of human chorionic gonadotropin and progesterone) have substantial value and disimmunological violation (increase of level of cytokines of interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and also by the presence of IgG to the herpesvirus and cytomegalovirus in middle and high titles). Use of the algorithm of treatment-

and-prophylactic measures improved by us for women with a retrochorial haematoma in I trimester allows to accelerate cupping of clinic of threat of unmaturing of pregnancy (from  $19,1 \pm 1,3$  to  $6,1 \pm 0,5$  day), disappearance of echographic signs (from  $26,2 \pm 2,4$  to  $18,1 \pm 1,9$  day, and also to decrease frequency of unmaturing from 20 to 10%; premature births – from 30 to 20%; placenta disfunction – from 30 to 20% and caesarian sections – 38,1 to 25,9% accordingly.

Keywords: premature labours, retrochorial haematoma, I trimester of pregnancy, prophylaxis.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми на перебіг вагітності та пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:18–22.

2. Козаченко ВВ. Профілактика перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:30–5.

3. Козаченко ВВ. Діагностичне значення клініко-лабораторного дослідження амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:32–9.

4. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі та аномалій розположення плаценти на ендокрінологічні особливості фето-плацентарного комплексу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:14–9.

5. Salmanov AG, Kozachenko VV, Rud VO, Shkorbotun VO. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(6):1355–9.

6. Козаченко ВВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із ретрохоріальними гематомами. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). 2019;35:165.

7. Козаченко ВВ. Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). 2019;36:124.

8. Козаченко ВВ. Діагностична роль досліджень амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя). 2020;37:138.

9. Козаченко ВВ. Ретрохоріальні гематоми у I триместрі як фактор ризику передчасних пологів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). 2020;38:110.

## ЗМІСТ

	Стор.
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП .....	17
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ, ЗОКРЕМА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ, У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ .....	22
1.1 Сучасні уявлення щодо загрози невиношування вагітності, у складненій формуванням ретрохоріальної гематоми у першому триместрі .....	22
1.2 Ультразвукові аспекти оцінювання екстраембріональних структур та ембріона за наявності ретрохоріальної гематоми, прогнозування акушерських та перинатальних наслідків розродження .....	34
1.3 Принципи терапії загрози невиношування та профілактики передчасних пологів у жінок із ретрохоріальною гематомою .....	37
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	44
2.1 Дизайн досліджень .....	44
2.2 Клінічна характеристика жінок .....	46
2.3 Методи дослідження .....	49
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ .....	54
3.1 Клініко-анамнестичні особливості .....	54
3.2 Результати додаткових методів дослідження .....	61
3.3 Акушерські та перинатальні наслідки розродження .....	71

## РОЗДІЛ 4

## ПРОГНОЗУВАННЯ РЕТРОХОРІАЛЬНИХ ГЕМАТОМ ..... 84

## 4.1 Чинники ризику розвитку загрози невиношування вагітності

## з ретрохоріальною гематомою ..... 84

## 4.2 Математична модель прогнозування результатів вагітності

## при ретрохоріальній гематомі ..... 103

## РОЗДІЛ 5

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ..... 109

## ВИСНОВКИ ..... 124

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ..... 127

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ..... 128

## ДОДАТКИ ..... 150

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

АФП –  $\alpha$ -фетопротеїн

ВР – відносний ризик

ДК – діагностичний коефіцієнт

ІМТ – індекс маси тіла

ЖТ – жовте тіло

ЗРП – затримка розвитку плода

КТР – куприко-тім'яний розмір

МЦ – менструальний цикл

МФ – менструальна функція

ПЯ – плодове яйце

ПД – плацентарна дисфункція

ПМФ – порушення менструальної функції

ПЛ – плацентарний лактоген

П – прогестерон

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

РХГ – ретрохоріальна гематома

СВД – середньо-внутрішній діаметр

ТВП – товщина комірною простору

УЗД – ультразвукове дослідження

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлини альфа

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ФПК – фетоплацентарний комплекс

М – середнє значення

m – помилка середньої



## ВСТУП

### **Актуальність теми**

Невиношування та передчасні пологи є однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я у всьому світі, при цьому частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10-25% [12, 117]. Не дивлячись на велику кількість досліджень, присвячених профілактиці і лікуванню невиношування, частота передчасних пологів складає 5-10% [33, 123].

Серед різних чинників ризику передчасних пологів все більшого значення набувають ускладнення I триместру вагітності, до яких відносяться ретрохоріальні гематоми (РХГ). Успіхи сучасної гінекології до теперішнього часу створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи і забезпечили можливість глибшого розуміння механізмів невиношування та передчасних пологів на тлі різних варіантів порушень плацентації, включаючи і РХГ [26, 126].

В той же час, патогенез невиношування та передчасних пологів на фоні РХГ вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про ехографічні і ендокринологічні особливості залежно від розмірів і локалізації РХГ. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до тактики прогнозування та профілактики невивгшування передчасних пологів з врахуванням особливостей РХГ.

Все вищевикладене є чітким обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2020 рр.

### **Мета та завдання дослідження**

Метою дослідження було зниження частоти невиношування та передчасних пологів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень, а також удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Провести оцінці структури ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності.
2. Встановити провідні ехографічні критерії ретрохоріальної гематоми у I триместрі.
3. З'ясувати особливості системного гемостазу у вагітних із загрозою переривання вагітності та ретрохоріальною гематомою у I триместрі.
4. Показати роль дизгормональних та дизімунологічних порушень у генезі ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності.
5. Удосконалити математичну модель прогнозування розвитку ретрохоріальної гематоми у I триместрі у вагітних із загрозою переривання вагітності.
6. Оцінити ефективність удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі.

*Об'єкт дослідження* – невиношування вагітності та передчасні пологи.

*Предмет дослідження* – перебіг вагітності та пологів при ретрохоріальній гематомі у I триместрі вагітності.

*Методи дослідження* – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Науково обґрунтовано негативний вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності на рівень невиношування та передчасних пологів. Розширені дані про патогенез репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності, які полягають у наявності ознак гіпокоагуляції: зниження протромбінового індексу (ПІ); збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ); подовження часу згортання крові тривалості кровотечі; дизгормональних (зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та прогестерону (П)) та дизімунологічних порушень (підвищення рівня цитокінів інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), ІЛ-6, фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а також наявності IgG до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах).

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Проаналізовано порівняльні аспекти структури та ехографічних ознак ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності.

Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності.

Удосконалено математичну модель щодо прогнозування ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності у жінок із загрозою переривання вагітності із визначенням шести чинників ризику: «недостатність лютеїнової фази»; «відсутність прегравідарної підготовки»; «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «вік вагітної понад 30 років» «індекс маси тіла жінки менше 25» та «наявність хронічної урогенітальної інфекції у вагітної». Дані ознаки рекомендовано використовувати при розвитку ознак загрози переривання вагітності, основним критерієм

якості даної математичної моделі слід вважати специфічність і позитивну прогностичну цінність.

Удосконалено та впроваджено алгоритм прогностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із РХГ у I триместрі вагітності.

### **Особистий внесок дисертанта**

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 120 жінок, з яких 60 були із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності. 30 жінок склали контрольну групу – без загрози переривання вагітності та РХГ. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

### **Апробація результатів роботи**

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон; 20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя; 12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький).

### **Публікації**

По темі кандидатської дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 4 тез – в матеріалах конференцій.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація викладена на 152 сторінках друкованого тексту (основний текст розташований на 127 сторінках, список використаних джерел займає 22 сторінки), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми профілактики невиношування вагітності, зокрема передчасних пологів, у жінок із ретрохоріальною гематомою у першому триместрі вагітності, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 216 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 27 таблицями та 5 рисунками.

## **РОЗДІЛ 1**

### **АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ, ЗОКРЕМА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ, У ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ**

#### **1.1 Сучасні уявлення щодо загрози невиношування вагітності, ускладненої формуванням ретрохоріальної гематоми у першому триместрі**

Одним з головних завдань, що вирішуються системами охорони здоров'я у всьому світі, є проведення комплексу заходів, спрямованих на охорону здоров'я майбутніх поколінь, при цьому особлива увага приділяється періоду антенатального розвитку, оскільки саме в цей період формується потенціал здоров'я, тому усі заходи, спрямовані на зміцнення здоров'я матері та плоду, створюють фундамент здоров'я нації й основу її динамічного розвитку. Нині пріоритетним завданням акушерства є не лише безпечне материнство з попередженням ускладнень вагітності а прогресу соматичної патології у вагітних, але й забезпечення «здорового старту життя» майбутніх поколінь [15, 95, 100, 103, 119, 122, 202].

При сучасному рівні народжуваності проблема невиношування вагітності є дуже актуальною. Частота невиношування вагітності залишається стабільною впродовж багатьох років і складає в розвинених країнах 15-20% усіх бажаних вагітностей, що призводить не лише до медичних, але й до серйозних демографічних втрат [3, 25, 95, 129, 133]. Щорічно 5-6% пологів відбуваються достроково, народжуються тисячі недоношених дітей, здоров'я яких цілком залежить від об'єму та якості надання надзвичайно високовартісної і високотехнологічної медичної допомоги в перші дні і місяці життя новонародженого [3, 54, 73, 192,

207]. Загальна частота невиношування в Україні впродовж останніх років становить у середньому 10-35%, при цьому в I триместрі – 75-80%, причому 38% з них – в перші 7-8 тижнів, у II триместрі – 9-12%, в III триместрі – 4-8% [25]. Частота невиношування в Україні залишається високою – 5,72 на 100 вагітностей. Гострота проблеми невиношування підтверджується зростанням частоти передчасних пологів, яка сягає 3,16% і має тенденцію до зростання [23, 53, 158, 205].

Медичні, соціальні та економічні наслідки невиношування вагітності, виникаючі репродуктивні втрати завдають істотного збитку рівню здоров'ю жіночого і дитячого населення, несприятливо позначаються на демографічній ситуації, а також негативно відбиваються на психологічному кліматі сім'ї [15, 95, 129, 197].

Нині загроза невиношування розглядається як найважливіша загально-медична і соціальна проблема, що знаходиться під постійною увагою провідних наукових шкіл світу [15, 92, 95, 129, 207]. Актуальність проблеми невиношування вагітності обумовлена, окрім частоти ранніх репродуктивних втрат, високим рівнем перинатальної захворюваності та смертності [85, 87, 169, 174].

Незважаючи на безперечні успіхи в розумінні етіології і патогенезу загрози переривання вагітності, особливо у поєднанні з ретрохоріальною гематомою (РХГ), значного прогресу в підвищенні ефективності лікування досягти, на жаль, нині не вдалося. Переважна більшість мимовільних переривань вагітності (до 85%) припадає на частку першого триместру вагітності, інші 15% – на другий і третій триместри [14, 28, 139, 185, 208]. За даними Т.Г. Романенко (2018), загроза переривання вагітності продовжує залишатися найчастішим ускладненням в першому триместрі гестації, що визначає високий рівень ускладненого перебігу I триместру вагітності, багато авторів вказують на зростання поширеності цього ускладнення вагітності [92]. За останнє десятиріччя частота невиношування вагітності

збільшилася практично в усіх країнах світу, що стало причиною обговорення цієї проблеми на конгресах акушерів-гінекологів, частота звичного викидня в популяції складає майже 2% і залишається стабільною, а в деяких групах пацієнтів досягає 15-55% [4, 25, 31, 162, 193, 206]. Ризик втрати плоду після першого викидня, за даними В. М. Сидельникової (2016), складає 13-17%, після двох попередніх переривань ризик втрати плоду при бажаній вагітності зростає більш ніж удвічі і досягає 36-38% [95]. За даними О. О. Дудіної та співавторів (2018), майже кожна п'ята бажана вагітність щорічно закінчується викиднем [23].

Передчасне переривання вагітності – одне з найчастіше спостережуваних і серйозних ускладнень вагітності, реєстроване в 30% біохімічно підтверджених вагітностей і в 11-20% клінічно визнаних, у чверті жінок репродуктивного періоду, принаймні, хоч би одного разу відмічено виникнення загрози переривання вагітності в анамнезі [15]. Часто залишається не розпізнаним ранній аборт на терміні 4-5 тижнів, частка якого становить 5-8% від усіх вагітностей [8, 58, 95, 126, 129]. У структурі невиношування вагітності частота викидня серед випадків мимовільних абортів на ранніх термінах за останнє десятиріччя зросла з 10-20 до 45-58%, у разі формування в першому триместрі РХГ цей показник складає 63,1% [3, 25, 89, 92, 162, 206].

Серед причин, що ведуть до симптомокомплексу загрозливого викидня, виділяють: ендокринопатії; імунологічні проблеми (ауто- і алоімунні); інфекційно-запальний чинник (як тригер імунопатологічних процесів); анатомічні чинники (вади розвитку матки, міома матки, синехії); шийчні (істмико-цервікальна недостатність); токсичні (шкідливі звички, лікарські засоби, шкідливі чинники зовнішнього середовища); порушення процесів формування плодового яйця (хромосомні, генні проблеми); порушення в системі згортання крові; генетичні детерміновані і придбані форми тромбофілії; нез'ясовні причини [15, 22, 61, 73, 121, 146, 151, 159].



Незважаючи на детальний аналіз причин ранніх репродуктивних втрат, в роботах провідних вітчизняних і зарубіжних дослідників причинно-наслідкові механізми, що обумовлюють розвиток патології у кожному окремому випадку за наявності інших рівних умов, до теперішнього часу залишаються у стадії вивчення [48, 85, 166, 170, 179].

Більшість авторів, підкреслюючи високу частоту невиношування гестації, вважають її обумовленою тим, що викидні в першому триместрі є свого роду природним відбором, елімінацією ембріона, що аномально сформувався. Розглядаючи причини переривання вагітності в ці терміни, багато дослідників мають на увазі не причини викидня, а етіологічні та патогенетичні механізми загибелі ембріона [25, 95, 99, 123, 129].

Найчастіше, за даними літератури, загибель ембріона обумовлена патологічним розвитком зиготи, ембріона, плода або плаценти, до 50-60% ранніх викиднів пов'язані з хромосомними аномаліями плода [5, 15, 54, 85, 125]. Відомі роботи, присвячені особливостям імунних реакцій при вагітності, в яких відмічено посилення загальної і локальної супресивної активності, спрямоване на становлення й підтримку імунної толерантності материнського організму по відношенню до плоду, що також сприяє активації латентної інфекції [61, 111, 112, 164, 198]. Ряд авторів підкреслюють, що імунний статус вагітних із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі характеризується зниженням загального числа Т-лімфоцитів і збільшенням долі НК-клітин в периферичній крові, а також посиленням експресії пізніх маркерів активації імунокомпетентних клітин [57, 173, 209].

За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, що займаються імунологією репродукції, якщо у багатократні втрати вагітності залучені імунні механізми, то шанс доносити вагітність без терапії після трьох викиднів складає тільки 30%, після чотирьох – 25%, після п'яти – 5% [7, 111, 176, 202, 212].

Серед причин загибелі ембріона/плода багато дослідників розглядають інфекцію як провідний чинник, при цьому персистуюча вірусна і бактерійна інфекція є одним з основних чинників ризику переривання вагітності [13, 49, 67, 118]. Навіть без прямої специфічної дії інфекційних агентів на плід порушення репродуктивної системи, викликані персистенцією їх в ендометрії з розвитком хронічного ендометриту, супутні ендокринопатії та автоімунні порушення призведуть до порушення розвитку ембріона/плода і переривання вагітності. Учені вважають, що більшість вірусів людини тропні до ендотелію судин і, персистуючи в них, викликають морфологічні і функціональні зміни клітин, що при руйнуванні основної мембрани стінок призводить до розвитку гіперкоагуляції [33, 110, 149, 154]. В.Н. Веропотвелян та співавтори (2019) підкреслюють, що створюється порочний круг, коли активація інфекції викликає імунодефіцитний стан, а зниження імунітету сприяє активації інфекції [13].

Ендотелій служить одночасно мішенню і медіатором для різних біологічно активних речовин. Дисфункція ендотелію значною мірою впливає на розвиток неконтрольованої коагуляції крові, у тому числі сприяє розвитку тромбозів, внутрішньосудинної активації тромбоцитів [75]. Порушення цілісності судинної стінки або зміна функціональних властивостей ендотеліальних клітин супроводжується дисбалансом тромбогенних і атромбогенних судинних чинників та призводить до порушень гемостазу [12, 66]. Зв'язок між невиношуванням вагітності і порушеннями в системі гемостазу привертає особливу увагу акушерів і гематологів. Значну роль в розвитку тромботичних ускладнень під час вагітності і, відповідно, в порушенні фетоплацентарного кровообігу відіграють різні природжені і придбані тромбофілії – стани, що призводять до гіперкоагуляційних змін. При настанні вагітності відбувається інвазія трофобласта в підготовлений ендометрій і, щоб уникнути кровов-

течі, запускаються механізми, які забезпечують локальний гомеостаз на рівні матково-плацентарного бар'єру [10, 11, 26, 79, 143].

Це дозволяє дійти висновку, що загроза переривання вагітності в I триместрі характеризується посиленням прозапальної активності імунокомпетентних клітин, дисфункції ендотелію і стану гіперкоагуляції, що обумовлює формування одного з найважливіших чинників патогенезу невиношування, пов'язаного з мікротромбозами судинного русла [7, 18, 22, 66, 171, 178].

В.А. Заболотнов із співавторами (2019) вважають, що аналіз структурно змінених тромбоцитів і визначення характерних особливостей їх фазових образів в нормі і при розвитку патологічного процесу можуть бути успішно використані в акушерській практиці. При невиношуванні вагітності різко підвищується активаційний статус клітин, збільшується вміст дегенеративних, функціонально неповноцінних тромбоцитів [26].

Рядом авторів проведено порівняльне дослідження спонтанної продукції цитокінів у жінок в I триместрі вагітності, ускладненої загрозою переривання. При цьому встановлено підвищення рівня ряду прозапальних цитокінів на тлі зниження вмісту протизапальних медіаторів, функціональний стан ендотелію характеризувався збільшенням продукції одного з маркерів дисфункції ендотелію, що чинить виражену вазоконстрикторну дію ендотеліну-1. У системі гемостазу при цьому ускладненні виявлені ознаки гіперкоагуляції, що підвищують ризик розвитку тромботичних ускладнень і є одним з найважливіших чинників патогенезу невиношування [16, 22, 32, 55, 64, 170].

Автори підкреслюють, що генез відшарування хоріону мультифакторний і найчастіше пов'язаний з хронічним ендометритом, який спостерігається у 70% жінок із звичним невиношуванням, неповноцінною лютеїновою фазою і низьким вмістом прогестерону, високим рівнем активованих CD 56+16+ і високим вмістом прозапальних цитокінів,

високим рівнем автоантитіл, циркулюючих імунних комплексів. При високому вмісті в ендометрії активованих клітин CD56+16+ у зв'язку з хронічним ендометритом або у зв'язку з недостатнім рівнем прогестерону імунна відповідь матері на трофобласт відбуватиметься через хелпери першого типу, які продукують підвищений рівень прозапальних цитокінів. Надлишок прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, в результаті порушується мікроциркуляція крові на місцевому рівні. Прозапальні цитокіни обмежують інвазію трофобласта, нерідко порушуючи цілісність ворсинок, що може призводити до потрапляння деякої кількості тромбопластичних речовин в міжворсинчастий простір, що формується. Це призводить до тромбозів, відшарування хоріону і, нерідко, до переривання вагітності у 10-15% жінок [72, 93, 102, 194, 216].

На думку різних авторів, для збільшення експресії рецепторів до прогестерону, який є провідним гормоном гестації, особливо в I триместрі вагітності, необхідним є утворення стероїд-рецепторного комплексу в ядрі. Збільшення частоти клітин з ядерною експресією вказує на хорошу насиченість прогестероном, що необхідно для гестаційного процесу [71, 89, 94, 95, 124, 134].

Багато авторів відмічають, що за останнє десятиліття в структурі мимовільного абортів значно зросла доля вагітності, що не розвивається – з 28 до 54%. Змінилася репродуктивна поведінка жінок цієї групи – зменшилася доля пацієнток, що мали в анамнезі пологи і штучні аборти. Реєструється зростання частоти мимовільного переривання першої вагітності, що автори пов'язують з наявністю хронічних запальних захворювань органів тазу та інфекціями, що передаються статевим шляхом [13, 33, 118].

Таким чином, проблема невиношування вагітності досі залишається однією з важливих проблем в сучасному акушерстві і розглядається як найважливіший чинник ризику, що обумовлює можливість негативного

впливу на результати вагітності як для матері, так і для плоду, тому пошук нових підходів до прогнозування та ранньої діагностики цього ускладнення вагітності є актуальним завданням сучасного акушерства, рішення якого дозволить оптимізувати тактику ведення групи вагітних з високим ризиком розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі.

За даними більшості спостережень, сприятливий перебіг першого триместру зумовлює надалі й успішне завершення усієї вагітності. Більшість дослідників дотримуються думки, що основи акушерської патології закладаються вже в ранні терміни гестації [15, 25, 95, 129, 173].

Прогрес сучасної перинатології призвів до необхідності вирішення нових проблем, пов'язаних з гестаційним процесом й антенатальною охороною плода [54, 98, 151]. Однією з найбільш частих причин формування хронічного страждання плода є загроза переривання вагітності, що часто відмічається у жінок із звичною втратою вагітності [51, 95, 114, 126, 204]. Серед них провідне значення належить хронічній плацентарній недостатності, яка є симптомокомплексом, що супроводжує практично всі ускладнення вагітності [47, 82, 127, 128].

Репродуктивні втрати є однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства. Численні автори все частіше об'єднують репродуктивні втрати, що спостерігаються в різні терміни вагітності, в так званий синдром втрати плода, незалежно від особливостей етіології і патогенезу [25, 114, 127]. Так, за даними авторів серед жінок, що страждають на синдром втрати вагітності, в 51% випадків відзначається несприятливий результат гестаційного процесу для плода [19, 54, 82, 188]. Високий рівень перинатальної і дитячої захворюваності при загрозі переривання визначається високою частотою плацентарної недостатності, яка розвивається у цього контингенту вагітних в 47,1-84,8% спостережень [82, 130].

Порушення процесів інвазії трофобласта на ранніх етапах вагітності призведуть до розвитку різної акушерської патології: затримки внутрішньо-утробного розвитку плода, гестозу, передчасних пологів, відшарування плаценти, що підвищує перинатальну і материнську смертність [98, 203]. У вагітних з ускладненим перебігом першого триместру гестації страждають процеси становлення кровообігу в системі мати-плацента-плід, що визначає можливість розвитку первинної плацентарної недостатності, а також мимовільного переривання вагітності [82, 95, 115]. А.Н. Стрижаков та співавтори (2018) відмічають, що тенденція до збільшення кількості природжених захворювань та ускладнень вагітності, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, робить проблему оцінки становлення усієї матково-плацентарної системи фундаментальною для вирішення завдання зниження материнської і перинатальної захворюваності та смертності, що має глибоку соціальну значущість [98]. Нині відзначається тенденція до пошуку ранніх прогностичних маркерів діагностики ускладнень вагітності вже в I триместрі гестації [25, 28, 107, 119].

Таким чином, численні автори відмічають, що у жінок із ускладненим перебігом ранніх термінів гестації практично не буває нормальної перебігу вагітності і, ніж більш виражені небажані зміни в I триместрі, тим частіше зустрічаються такі ускладнення [34, 92, 162, 206].

Значно погіршує шанси на благополучне завершення вагітності поєднання загрози її переривання і розвиток ретрохоріальної гематоми. РХГ (субхоріонічна кровотеча) розглядається як специфічний патологічний стан, що виникає зазвичай в першому триместрі вагітності, проявляється у вигляді крововиливу і скупчення крові (гематоми) в субхоріальному (ретрохоріальному) просторі [116, 211]. Будь-яких специфічних ознак ретрохоріальна гематома не має і може бути діагностована тільки на підставі даних інструментального дослідження (ультразвукове скану-

вання). За даними Т.Г. Романенко (2018), РХГ обумовлює 18% усіх випадків кровотеч в першому триместрі вагітності [92]. О.В. Кравченко та І.В. Бойко (2018) підкреслюють, що РХГ часто є безпосередньою причиною гіпоплазії хоріона та порушення його гемодинаміки, це збільшує ризики виникнення плацентарної дисфункції, материнських та перинатальних ускладнень [44]. Відомості щодо поширеності РХГ у вагітних в доступній літературі дуже суперечливі, оскільки діагноз може бути поставлений тільки на підставі УЗД і у багатьох випадках наявність РХГ фіксується вже після загибелі плода [2, 14, 156, 162, 192].

Отже, в даному випадку неможливо достовірно стверджувати про розвиток гематоми до моменту загибелі плода, тобто про її первинність по відношенню до процесу переривання вагітності після загибелі ембріона.

Гематоми, залежно від локалізації, підрозділяють на три види: субхоріальні, субамніотичні та крайові [2, 215]. У загальній популяції вагітних частота виявлення гематом складає від 3 до 18% [156, 183]. Локалізація гематоми на ділянці імплантації свідчить про поганий прогноз, оскільки при цьому порушується або припиняється обмін між ембріоном і маткою. Гематома великих розмірів може практично повністю відділяти плодове яйце від порожнини матки, що призводить до спонтанного абортів. Як правило, прогноз сприятливий, якщо розміри гематоми не перевищують площі поверхні плодового яйця. За даними досліджень С.А. Куріциної (2017), великі РХГ (з площею поверхні більше двох третин кола плодового яйця) збільшують частоту спонтанних абортів до 49% [50]. Вихід ретрохоріальної гематоми може відбуватися двома шляхами: або вона поступово повністю розсмоктується і вагітність розвивається нормально, або її об'єм збільшується і поступово відділяє плодове яйце від децидуальної оболонки, що призводить до загибелі ембріона.

Відсутність зниження частоти РХГ в I триместрі вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні пацієток із загрозливим перериванням вагітності. З одного боку, вони обумовлені багатофакторністю етіології і патогенетичних механізмів захворювання, з іншої – недосконалістю вживаних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [98, 142, 215].

У жодному дослідженні не наводяться дані щодо специфічності чинників ризику або особливі механізми розвитку РХГ, на відміну від загрози невиношування. У зв'язку з цим відзначається тенденція до пошуку ранніх прогностичних маркерів діагностики ускладнень вагітності вже в I триместрі гестації, в період закладки і розвитку основних структур плодового яйця [50, 92, 195]. Вирішення цієї задачі стало можливим завдяки впровадженню в клінічну практику методу трансвагінальної ехографії, дослідженню стану гемостазу, антифосфоліпідних антитіл, кофакторів до фосфоліпідів, наявності вовчакового антикоагулянта, дослідженню чинників росту плода в I триместрі вагітності [6, 18, 146, 164].

Висловлюється думка, що основним етіологічним чинником ретрохоріальних гематом є імунологічний конфлікт матері і плоду, пов'язаний з активацією імуномодуючих механізмів, які опосередковуються прогестероном. Побічно ця гіпотеза підтверджується підвищеною частотою зустрічання ретрохоріальних гематом у вагітних з різним ступенем лютеїнової недостатності [13, 92, 118]. Також висловлюється думка щодо наявності залежності між підвищенням коагуляції в децидуальних судинах і відторгненням ембріона з нормальним генотипом [22, 65, 206]. Патогенетичний механізм розвитку РХГ пов'язаний з активністю Th-1, тоді як механізм, що захищає від внутрішньосудинної коагуляції, регулюється Th-2 [92, 132, 209].



Існує безліч причин, здатних викликати подібне ускладнення, тому попередити її появу практично неможливо, як і встановити точну причину утворення гематоми. В деяких випадках виникнення РХГ пов'язується з надмірними фізичними навантаженнями і негативною дією довкілля (вібрація, високий рівень шуму тощо), а також може бути викликане рядом захворювань, серед яких виділяються різні запальні й інфекційні хвороби уrogenітальної зони, деякі аутоімунні захворювання, хронічний ендометрит, наявність патології згортаючої системи крові. Анатомічні особливості жіночих статевих органів, генітальний інфантилізм або аномалії розвитку матки теж можуть сприяти виникненню ретрохоріальної гематоми [50, 90, 92, 215].

Зазвичай наявність гематом супроводжується зовнішньою кровотечею в 71% випадків, безсимптомним перебігом – в 29% [92]. Якщо не відбувається загибель ембріона (плода), то надалі можливий розвиток плацентарної недостатності в 24% випадків, передчасних пологів – в 16-19% (з них 43% в терміні менше 34 тижнів), прееклампсії – в 8%, затримки розвитку плоду – в 7%, дистрес-синдрому у новонародженого – в 19% [51]. Частота кесарева розтину у цього контингенту вагітних становить 27% [183].

На думку більшості авторів, найбільш часті ускладнення вагітності та незадовільні перинатальні результати були саме у вагітних з великими розмірами і раннім проявом гематоми [45, 104, 215]. Н.М. Пасієшвілі та співавтори (2019) наголошують, що особливістю формування фетоплацентарного комплексу у вагітних цієї групи є частий розвиток первинної хронічної плацентарної дисфункції [82].

Е.В. Волкова із співавторами (2016) відмічають, що особливості перебігу вагітності у жінок з відшаруванням хоріону в першому триместрі виражалися в загрозі переривання в усіх вагітних, ранній токсикоз відзначався в 3,3%, в другому триместрі загроза переривання зустрічалася

в 53,3%, відшарування плаценти – в 10,0%, анемія – в 6,7%, початкові ознаки плацентарної недостатності – в 13,3% випадків, в третьому триместрі загроза передчасних пологів спостерігалася в 23,3% випадків, ознаки плацентарної недостатності – в 53,3%, анемія – в 13,3%, помірний прееклампсія – в 10,0%. Аналіз результатів вагітностей показали, що в 4,5% жінок в I триместрі відзначалася вагітність, що не розвивається, передчасні пологи сталися у 33,8% жінок, своєчасні – у 66,2%. Ознаки затримки росту плода спостерігалися у 11,6% новонароджених. На підставі результатів клінічного спостереження авторами визначено, що рання загроза викидня з утворенням РХГ може бути маркером спадкових тромбофілій і предиктором пізніх акушерських кровотеч [14].

## **1.2 Ультразвукові аспекти оцінювання екстраембріональних структур та ембріона за наявності ретрохоріальної гематоми, прогнозування акушерських та перинатальних наслідків розродження**

Детальне дослідження стану прогресуючої маткової вагітності і функції жовтого тіла стало можливим завдяки використанню мікроконвексного датчика з частотою до 7,5 МГц для трансвагінальної ехографії з доплерометрією [6, 105, 193, 215].

У I триместрі ехографічне дослідження оцінює наступні аспекти перебігу вагітності: середньовнутрішній діаметр і локалізацію плодового яйця, куприко-тім'яний розмір плода, серцебиття та його частоту, стан внутрішнього зіву, жовте тіло і швидкість кровотоку в ньому. При цьому на найбільшу увагу заслуговують жовтковий мішок, хоріальна та амніотична порожнини, оскільки, на думку більшості дослідників, анатомічні особливості цих утворень є єдиними критеріями ранньої діагностики як невиношування вагітності, так і ускладнень, що виникають надалі [19, 69, 100, 120]. Відсутність жовтого тіла вагітності або його функціональна

неспроможність є несприятливою ознакою для перебігу вагітності [25, 95, 119]. З дев'яти тижнів, при переході з ембріонального у фетальний період внутрішньоутробного розвитку, вимірюються також товщина комірною простору – один з важливих маркерів хромосомних аномалій, довжина спинки носа, рухова активність, локалізація хоріону, його структура і товщина [6, 69, 177].

Як відомо, в нормі на межі трофобластичного епітелію хоріальних ворсин і децидуальної слизової матки завжди є присутньою фізіологічна, перманентна кровотеча із зруйнованих трофобластом спіралевидних артерій ендометрія, необхідних для кровопостачання плодового яйця. За фізіологічних умов об'єм поступаючої в субхоріальний простір крові незначний, так само паралельно геморагії відбувається постійне всмоктування крові трофобластом ембріонального комплексу, тому при нормальному перебігу вагітності раннього терміну під час ультразвукового дослідження в області плодового яйця не визначається вільної рідини. При порушенні цієї рівноваги внаслідок різноманітних причин виникає ретрохоріальна або позаоболонкова гематома [9, 14, 69, 157, 215].

При ультразвуковому виявленні гематоми в протоколі відбивають наступні моменти, виключно важливі для визначення прогнозу і тактики ведення вагітності, а також оцінки динаміки виявленої патології: 1) локалізація відносно поверхні плодового яйця і стінок порожнини матки; 2) об'єм; 3) будова (наявність або відсутність згустків крові); 4) поширеність – міра відшарування ембріонального об'єкту від плодовмістилища; 5) стан міометрія. Згідно рекомендацій Т.М. Бабкіної (2017) і Л.Б. Маркіна та співавторів (2018), динаміку варто оцінювати за усіма п'ятьма параметрами з інтервалом в 2-3 дні [6, 69].

Методом вибору діагностики при патології хоріону є ультразвукове дослідження з використанням доплерометрії [6, 187]. Субхоріальні гематоми виявляються, в середньому, із сьомого тижня вагітності. Прогноз для

подальшого розвитку вагітності залежить від термінів утворення гематом (раніше дев'яти тижнів вірогідність втрати вагітності в 12 разів вища, ніж в пізніші терміни). До несприятливих чинників також відносять розміри гематоми – більше 50 мл і вік вагітних – старше 35 років [51, 175].

Субамніотичні гематоми зустрічаються рідше за субхоріальні. Картина УЗД дуже специфічна – на межі нормального плодового яйця виявляється гіпоехогенна ділянка між хоріоном і децидуальною оболонкою, яка займає частину кола плодового яйця і має характерний вигляд напівмісяця або ракети. У ряді випадків гематома виникає на протилежних полюсах плодового яйця, внаслідок чого вона дістала назву біполярної субхоріонічної гематоми. Коли дослідження проводиться за допомогою ультразвукової системи із високою роздільною здатністю, в анехогенній області можуть виявлятися слабкі сигнали, що вказують на утворення згустку крові. При отриманні ультразвукового зображення необхідно, в першу чергу, визначити стан ембріона. Наприклад, якщо частота скорочень серця у ембріона складає менше 85 уд./хв або більше 160 уд./хв, це вказує на несприятливий прогноз [69, 210].

У дослідження С.А. Куріциної (2017) при ультразвуковому дослідженні 139 жінок витончення хоріону зареєстровано у 17 (13,49%) пацієнток із надмірним блюванням вагітних і у 22 (15,83%) із загрозою переривання та РХГ [51]. Аналіз результатів доплерометричного дослідження міжворсинчастого кровотоку у жінок із загрозою переривання вагітності і РХГ виявляє гемодинамічні порушення: зниження індексів судинного опору в ранніх термінах, збільшення показників судинної резистентності в міжворсинчастому просторі [9, 72, 117, 131].

Отже, високий ризик розвитку ускладнень перебігу вагітності та її несприятливого результату визначає пошук ефективних підходів до терапії загрози невиношування, особливо з розвитком РХГ, як актуальне завдання сучасного акушерства [2, 50, 51, 92, 162, 193, 206].

### **1.3 Принципи терапії загрози невиношування та профілактики передчасних пологів у жінок із ретрохоріальною гематомою**

Прагнення знизити перинатальну захворюваність і смертність при загрозі невиношування слугувало приводом для пошуку основних принципів ранньої профілактики, своєчасної діагностики й адекватної терапії ускладнень вагітності [15, 45, 85, 98, 129, 142, 156, 161, 163]. Т. Г. Романенко із співавторами (2018) відмічають, що останніми роками відзначається збільшення частоти цієї проблеми невиношування, і що це багато в чому обумовлено ефективною терапією безпліддя. Так, якщо в популяції частота ранніх втрат вагітності складає близько 7%, то в групі вагітних після лікування різних форм безпліддя досягає 25%, при цьому часто одні й ті ж самі чинники є причиною як безпліддя, так і мимовільних викиднів [92].

Використовувані нині методи дослідження стану плода і фетоплацентарної системи в цілому відбивають різні аспекти її функціонування [51, 135, 137, 160]. Проте потрібне паралельне використання декількох різноспрямованих методик, що підвищить інформативність ранньої діагностики ускладнень вагітності – раннього токсикозу, загрози переривання вагітності за наявності РХГ, плацентарної недостатності і гестозу. Розроблена і широко використовується комплексна система оцінки системи мати-плацента-плід, яка включає ехографічну оцінку особливостей розвитку плодового яйця, вивчення становлення гемодинаміки ембріона/плода, гемостазіологічного статусу вагітної, продукції чинників росту в жінок з ускладненнями першої половини гестації для прогнозування перебігу і результатів вагітності [45, 58, 99, 119, 125].

Велика увага при цьому має бути приділена важливості підготовки жінки до бажаної вагітності. Н. К. Тетрашвілі та співавтори (2016) провели передгестаційну підготовку 150 подружнім парам з імунологічними порушеннями, з них у 65 з гістосумісністю і у 85 з РХГ. Подружнім

парам з гістосумісністю призначалися лімфоцитоїмунотерапія у поєднанні з дідрогестероном 20 мг на добу в другій фазі передбачуваного фертильного циклу. Жінкам з аутоімунною патологією проводилася антикоагулянтна терапія профілактичними дозами низькомолекулярних гепаринів, антиагрегантами і низькими дозами кортикостероїдів. Проведення прегестаційної підготовки дозволило досягти успішного перебігу першого триместру вагітності у 93,8% жінок з аутоімунною патологією і у 95,3% жінок з РХГ, ускладнення представлені загрозливим викиднем у 16,9 і 34,1%, відшаруванням хоріону з утворенням гематом – у 4,6 і 14,1% відповідно, а вагітність, що не розвивається, діагностована у 6,2 і 4,7% випадках відповідно. Виконана прегестаційна підготовка і ведення вагітних з урахуванням виявлених імунологічних порушень дозволила авторам пролонгувати вагітність у жінок із звичним викиднем в 92,3-95,3% випадків [103].

Існує багато патогенетичних підходів до використання диференційованого підходу до проведення прегравідарної підготовки: застосування лікувального плазмаферезу та ендovasкулярного лазерного опромінення крові в комплексі заходів прегравідарної підготовки жінок з високим ризиком невиношування вагітності, застосування метформіну, діагностика і догестаційна профілактика ембріоплацентарної дисфункції після несприятливого результату попередньої вагітності [45, 98, 99, 140, 142, 156, 200].

Більшість авторів підкреслюють доцільність додаткового дослідження вагітних з обтяженим акушерським анамнезом та епізодами тромбозів при завмерлій вагітності і невиношуванні в анамнезі, виділення пацієнток в окрему групу для регулярного лабораторного контролю гемостазу і, за необхідності, проведення відповідного профілактичного лікування і раціональної прегравідарної підготовки [9, 11, 26, 101, 108, 113, 144, 165, 191]. Т. Г. Романенко і О. М. Суліменко (2018) підкрес-

люють, що використання транексамової кислоти як гемостатичної терапії у вагітних з викиднем, що розпочався, достовірно знижує тривалість кровотечі, сприяє прискоренню організації та розсмоктування внутрішньоматкових гематом, зменшує тривалість стаціонарного лікування [91]. В опублікованих результатах дослідження, проведеного А. А. Живецькою-Денисовою та співавторами (2017), зазначено, що використання розробленого диференційованого підходу дозволило знизити в 1,2 разу частоту розвитку загрози переривання в другому-третьому триместрах, причому частота репродуктивних втрат у жінок без терапії була в 2,87 разу вище. Частоту синдрому затримки розвитку плода вдалося знизити в 2,25 разу, гестозу – в 1,47 разу. Перинатальна захворюваність при диференційованому підході склала 7,68%, а перинатальної смертності взагалі не спостерігалось [25].

Ряд авторів відмічає, що одним з патогенетичних механізмів ефективності лікування мікронізованим прогестероном загрози переривання вагітності в I триместрі є дія на прогестеронові рецептори зі збільшенням їх кількості, міри експресії, а також транслокація гормон-рецепторного комплексу з цитоплазми в ядро [71, 76, 89, 92, 94, 109, 145, 147].

Проаналізовані Т. Г. Романенко та О. М. Суліменко (2018) дані сучасних світових досліджень свідчать, що саме прогестини (мікронізований прогестерон) мають бути препаратом вибору при лікуванні невиношування вагітності, яка перебігає на тлі РХГ. Висновок групи експертів Європейського товариства репродукції людини й ембріології зі спеціальних питань ранньої вагітності (огляд досліджень за 28 років) полягає в наступному: в жінок із кровотечами в ранні терміни вагітності, утворенням ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом підвищено ризик передчасних пологів, розвиток синдрому затримки росту плода, відшарувань плаценти в II та III триместрах. З метою профілактики передчасних пологів експерти рекомендують пролонгацію терапії мікронізо-

ваним прогестероном (200 мг на добу інтравагінально з ранніх термінів вагітності). При діагностиці РХГ тактика ведення повинна базуватися на терапії збереження вагітності та запобіганні її подальшим ускладненням. Висока ефективність мікронізованого прогестерону Утрожестан і гемостатичної терапії в лікуванні переривання вагітності, ускладненої РХГ, дозволяє пролонгувати вагітність і досягти сприятливих перинатальних наслідків [92].

У дослідницьких роботах підкреслюється, що на тлі лікування гестогеном у вагітних із загрозою переривання в I триместрі вже на 4–5-й день покращується стан і спостерігається прогрес вагітності [43, 182, 199]. Патогенетична обґрунтованість застосування гестогену як імунокоректора диктує необхідність використання дюфастона не лише з лікувальною, але й із профілактичною метою. Автори проводили ці спостереження за 45 пацієнтками з явищами загрози переривання ранніх термінів вагітності, яким окрім традиційної терапії (лікувально-охоронний режим, спазмолітики, седативні препарати, токоферол ацетат) призначали дидрогестерон по 30-50 мг на добу з ранніх термінів до 16 тижнів. Вагітність прогресувала у 43 (95,6%) жінок [189].

Відомо, що на ранніх етапах гестації клітини трофобласту активно виробляють хоріонічний гонадоропін людини. Головне завдання цього гормону – спонукати жовте тіло вагітності до синтезу прогестерону. Проте, наприкінці I триместру, в період так званого лютеоплацентарного переходу, естафета виробництва прогестерону плавно передається плаценті. За умов недостатнього вироблення прогестерону жовтим тілом вагітності плавним цей перехід назвати складно – за рахунок первинної слабкості жовтого тіла виникає різкий провал в прогестероновому забезпеченні з високою вірогідністю переривання вагітності [43, 89, 92, 148, 150].

Головним ефектом прогестерону є підтримка децидуалізації, контроль над контрактильною міометрією і спроможністю шийки матки, а також



активація лімфоцитів на синтез прогестерон-індукованого блокуючого чинника. Цей білок викликає зміну цитокинового профілю у бік Th2-лімфоцитозалежних цитокінів, що опосередковують протизапальні цитопротективні імунні реакції. Він перепрограмує В-лімфоцити на синтез блокуючих асиметричних антитіл та інактивує натуральні кілери (NK-клітини). Усе це разом узятє сприяє пролонгації вагітності [176, 209].

Особливого значення терапія гестагенами набуває при реабілітації хворих після вагітності, що не розвивається, оскільки при завмерлій вагітності розвивається хронічний ендометрит, який часто не має клінічних ознак. Ризик ускладнень для подальшої вагітності збільшується. Такий прихований хронічний ендометрит необхідно лікувати: етіотропна протизапальна терапія, диференційована фізіотерапія, плазмаферез, селективна імунотерапія. З метою реабілітації ендометрія і підготовки до подальшої вагітності в якості гестагенної підтримки більшість авторів віддають перевагу препарату дідрогестерону, перевагами якого в даному випадку є висока спорідненість до рецепторів прогестерону (у 1,5 разу вище, ніж у ендогенного прогестерону) і виражений імунomodуючий ефект, що робить його препаратом вибору для профілактики ускладнень подальшої вагітності після аборту, при хронічному та прихованому ендометриті, зниженій рецепції до прогестерону [95, 98, 156, 190].

Комплексна терапія при загрозі переривання вагітності із застосуванням гестагенів сприяє стабілізації рівня субстанції Р і компонентів «нейрогенного» запалення. При превентивному прийомі гестагенів створюється тенденція до зниження змісту субстанції Р і прозапальних цитокінів в сироватці крові [32, 55, 56, 150, 164]. Широке застосування знайшов хоріонічний гонадотропін, як регулятор фенотипічного дозрівання інтактних та інтерлейкін-2-активованих NK- і NKT-клітин [24, 27, 86, 156, 164, 180].

М. В. Утробин та співавтори (2018) підкреслюють, що вагітність з формуванням РХГ в третині випадків закінчується невиношуванням,

тому для профілактики і терапії невиношування потрібне виявлення ранніх маркерів втрати вагітності. Такими предикторами несприятливого результату вагітності є поліморфні варіанти генів системи гемостазу (протромбіну, інгібітору активатора плазміногену, а також мутація Лейдена) і фолатного циклу (метілентетрагідрофолатредуктази) у поєднанні з підвищенням рівня ревматоїдного чинника або аутоантитіл до тироглобуліну. Отже, визначення цих маркерів може бути використане для індивідуалізації обстеження, лікування на предгравідарному етапі та впродовж вагітності [107].

В. А. Заболотнов та співавтори (2019) підкреслюють, що утворення РХГ при ранній загрозі викидня є маркером тромбофілій і рекомендують у разі її утворення проведення комплексної терапії, що є необхідною умовою профілактики синдрому втрати плода [26]. Застосування дідрогестерону у поєднанні з препаратами низькомолекулярних гепаринів, антибактеріальна терапія, системна ензимотерапія знижують ризик розвитку пізніх акушерських ускладнень і синдрому втрати плода [97, 191].

Ряд авторів рекомендують диференційований підхід до вибору токолітичного препарату при лікуванні загрозливого переривання вагітності. Пропонується використати для лікування жінок із загрозою переривання препарат магне-В6, який забезпечує оптимальний рівень клітинного метаболізму, адекватно розслабляє мускулатуру матки, діє як м'який транквілізатор і антиагрегант. Разом з етіопатогенетичними методами терапії у жінок із звичним раннім викиднем препарат магне-В6 є ефективним засобом лікування загрози переривання вагітності [17, 21, 141, 155, 167, 168].

Проте, незважаючи на велику кількість наукових досліджень, присвячених цій проблемі, до теперішнього часу питання щодо ведення вагітних на перших, найвідповідальніших етапах гестації залишаються до кінця не вирішеними. Відсутні достовірні дані про особливості сома-

тичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозою переривання вагітності в першому триместрі і розвитком РХГ, недостатньо повно досліджений гемостазіологічний, гормональний та інфекційний статус цієї категорії вагітних. У даних літератури не представлені вичерпні дані про результати вагітності, пологів і стану новонароджених серед вагітних жінок, що перенесли в першому триместрі вагітності загрозу переривання вагітності на тлі прогресу ретрохоріальної гематоми. Неповні знання про чинники ризику вказаних станів не дозволяють створити математичну модель прогнозування ризику розвитку цього ускладнення вагітності, що дозволило б своєчасно проводити заходи профілактичного характеру серед контингенту високого ризику і знизити частоту несприятливих результатів вагітності. Враховуючи високу актуальність і значущість цієї проблеми, важливість піднятих питань і відсутність необхідної інформації у вивчених літературних джерелах, й було виконано наше дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Дизайн досліджень

Для досягнення поставленої мети дослідження було розподілене на етапи, на кожному з яких визначені об'єкти і методи дослідження. Дизайн дослідження передбачав три етапи.

На першому етапі були розроблені методичні підходи до проведення дослідження, визначені мета і завдання, інструментарій, проведений аналіз літературних джерел.

На другому етапі виконано збір матеріалів дослідження і виконаний аналіз отриманих даних, розраховані показники, характеризуючі процеси, що вивчаються.

Підсумком третього етапу дослідження була розробка рекомендацій щодо підвищення ефективності диференційованого підходу до терапії загрозливого викидня у вагітних з ретрохоріальними гематомами (РХГ).

Програма дослідження клініко-анамнестичних особливостей перебігу загрози переривання вагітності залежно від факту формування РХГ, ехографічних параметрів розвитку ембріона і екстраембріональних структур, гемостазіологічного, гормонального та інфекційного статусу вагітної.

В результаті виконаного дослідження позначених об'єктів з використанням названих методик були обґрунтовані рекомендації щодо диференційованого підходу до лікування загрозливого викидня у вагітних з РХГ.

Всіх вагітних жінок (120 жінок) було розподілено на чотири групи.

У групу 1 порівняння включали вагітних жінок, що знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності з наявністю РХГ і отримували удосконалений нами алгоритм. Чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: термін вагітності 6-12 тижнів (I триместр), наявність

клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності, наявність РХГ, факт наявності якої був підтверджений в ході ультразвукового дослідження (УЗД), повне виконання удосконаленого нами алгоритму схеми комплексної терапії.

У групу 2 порівняння включали вагітних жінок, що знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності з наявністю РХГ, що отримували загальноприйняте лікування. Чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: термін вагітності 6-12 тижнів (I триместр), наявність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності, наявність РХГ, факт наявності якої був підтверджений в ході УЗД, виконання схеми загальноприйнятої терапії.

У групу 3 порівняння включали вагітних жінок, що мали в анамнезі загрозу переривання вагітності. Чисельність групи склала 30 вагітних жінок.

Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: наявність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності в терміні вагітності 6-12 тижнів (I триместр), відсутність РХГ, виконання загальноприйнятої схеми лікування загрози переривання вагітності.

У групу 4 включали вагітних жінок, перебіг вагітності яких не був ускладнений загрозою переривання вагітності. Чисельність групи склала 30 вагітних жінок. Як критерії включення в дану групу були наступні ознаки: відсутність клінічних і ультразвукових ознак загрози переривання вагітності в терміні вагітності 6-12 тижнів (I триместр), відсутність РХГ.

При підборі груп враховували такі ознаки як вік, місце мешкання, відношення до трудової діяльності, наявності професійних шкідливостей.

Загальноприйнятий алгоритм ведення жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі заснований на вітчизняних рекомендаціях [78].

Згідно рекомендаціям, прийнятим в нашій країні, загрозовий викидень є показанням для госпіталізації в стаціонар.

При загрозовому аборті ми призначали постільний режим, спазмолітики, рослинні седативні лікарські засоби. Призначення препарату фолієвої кислоти в добовій дозі 0,4 міліграм щоденно до 16 тижнів вагітності. Частина вагітних приймала з фертильного циклу вітамінно-мінеральні комплекси.

При виражених кров'янистих виділеннях зі статевих шляхів з гемостатичною метою використовувався похідні етамзілату. При обтяженому акушерському і гінекологічному анамнезі в плані перенесених запальних захворювань органів малого тазу, частих артіфіційних абортів, вагітності, що не розвивається, наявності гіпертермії, лейкоцитозу, зрушення лейкоформули вліво, великих розмірах РХГ додатково призначалася антибактеріальна терапія препаратами, що не володіють тератогенною і ембріотоксичною дією (антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру).

Додатково до переліченої вище терапії вагітні групи 1 отримували:

- 1) дідрогестерон по 20-40 мг/добу перорально/інтравагінально – тривалість до 20 тижнів вагітності;
- 2) транексамову кислоту з гемостатичною метою по 250 міліграм 3 рази в день до зупинки кровотечі і стабілізації розмірів РХГ;
- 3) аргінін по 500-1000 мг/добу – тривалість залежала від ефективності використовуваного алгоритму.

## **2.2 Клінічна характеристика жінок**

Віковий склад досліджуваних груп представлений в таблиці 2.1. Юних вагітних у віці до 20 років не було ні в жодній групі порівняння. Мінімальне значення віку склало 20 років, максимальне 41 рік (одна вагітна жінка в групі 1).

Таблиця 2.1

## Розподіл жінок за віком

Вік (роки)	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Група 3, n=30		Група 4, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-25	5	16,7±1,6	8	26,7±2,6	10	33,3±3,4	10	33,3±3,3
25-30	9	30,0±2,6	11	36,7±3,2	13	43,3±4,5	11	36,7±3,5
31-35	13	43,3±4,2	11	36,7±3,2	5	16,7±1,6	5	16,7±1,6
Більше 35	3	10,0±1,0	-	-	2	6,7±0,6	4	13,3±1,3
Середній вік, роки	29,3±1,0		26,8±1,0		27,6±0,9		27,5±1,0	

Примітка. Відмінність наведених даних середнього віку в порівнюваних групах недостовірна ( $p>0,05$ ).

З отриманих даних виходить, що середній вік в групі 1 склав  $29,3\pm 1,0$  року, в 2 –  $26,8\pm 1,0$ , в 3 –  $27,6\pm 0,9$ , в 4 –  $27,5\pm 1,0$  роки. Відмінності між значеннями середнього віку між групами порівняння були не достовірні ( $p>0,05$ ), але найбільше вікові вагітні склали групу 1. Проте слід зазначити, що у віковій структурі є певні відмінності, які будуть надалі досліджені на предмет наявності зв'язку з вірогідністю розвитку РХГ.

Розподіл досліджених вагітних жінок за місцем їх постійного мешкання представлений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

## Розподіл жінок по місцю їх постійного мешкання

Місце постійного мешкання	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Група 3, n=30		Група 4, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Міські мешканки	23	76,7±7,6	23	76,7±7,6	23	76,7±7,6	22	73,3±7,3
Сільські мешканки	7	23,3±2,3	7	23,3±2,3	7	23,3±2,3	8	26,7±2,6

Примітка. Відмінність наведених даних середнього віку в порівнюваних групах недостовірна ( $p>0,05$ ).

Жінок, які постійно проживали в м. Одеса, в умовах багато-квартирних будинків або індивідуальних будинків тих, що мають всі зручності (централізоване опалювання, водопровід, каналізація) вважали такими, що проживають в міських умовах. Жінок, які мешкали в Одеській області, відносили до сільських мешканок.

Отримані дані свідчать, що, в основному, вагітні проживали в міських умовах. Питома вага сільських мешканок була найбільшою в групі 4, проте достовірних відмінностей між групами за даною ознакою не виявлялося.

Дані про відношення до трудової діяльності і її характер представлені в таблиці 2.3. Для розподілу використовували чотири можливі варіанти: вагітна працює по робочих спеціальностях, є службовцем, виучується по очній формі, є домогосподаркою.

*Таблиця 2.3*

**Розподіл жінок по відношенню трудової діяльності та її характеру**

Відношення до трудової діяльності	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Група 3, n=30		Група 4, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Робочі спеціальності	6	20,0±2,0	15	50,0±5,0	10	33,3±3,3	8	23,3±2,3
Службовці	13	43,3±4,3	9	30,0±3,0	13	43,3±4,3	16	53,3±5,3
Учні	3	10,0±1,0	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	1	3,3±0,32
Домогосподарки	8	26,7±2,7	5	16,7±1,7	6	20,0±2,0	5	16,7±1,7

Примітка. Відмінність наведених даних середнього віку в порівнюваних групах недостовірна ( $p>0,05$ ).

Як свідчать отримані дані, в основному, вагітні незалежно від приналежності до групи були службовцями, за винятком групи 2, в якій більшість вагітних працювали на робочих спеціальностях (50,0±5,0%). Проте незалежно від характеру трудової діяльності ні в жодній з вагітних



жінок, включених у дане дослідження, не було професійних шкідливостей, що можуть вплинути на вірогідність розвитку загрози переривання вагітності і на формування РХГ.

Таким чином, проведений аналіз сформованих груп по демографічних характеристиках, соціальному стану, характеру трудової діяльності, наявності професійних шкідливостей показав відсутність значимих відмінностей, що дозволяє використовувати дані групи при дослідженні чинників ризику розвитку клінічних ознак загрози переривання вагітності в I триместрі, формування РХГ і оцінки ефективності комплексного лікування даних патологічних станів.

### 2.3 Методи дослідження

Ехографічне обстеження пацієнток проводилося апараті ультразвукової діагностики «Toshiba Xario 200» (Японія) що працюють в режимі імпульсного і кольорового доплерівського картування.

Ехографічне обстеження в I триместрі полягало у визначенні ультразвукових ознак загрози переривання вагітності, відшарування хоріону, її розмірів, структури і місце розташування: куприко-тім'яний розмір (КТР), серцебиття і його частота, рух; екстраембріональних структур: середньо-внутрішній діаметр (СВД) і локалізація плодового яйця (ПЯ), діаметри жовткового мішка, хоріальної і амніотичної порожнин, стан внутрішнього зіву, жовте тіло і швидкість кровотоку в ньому. З дев'яти тижнів вимірювали також товщину комірною простору (ТКП), довжину спинки носа, структуру і товщину хоріону [6, 19].

Крім того, до і після лікування у всіх вагітних проводили клінічний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові, аналіз крові на ВІЛ, австралійський антиген, маркери вірусного гепатиту С, комплекс серологічних реакцій на сифілітичну інфекцію, визначали групу крові і резус-фактор, виконували дослідження бактеріоскопії і бактеріологічного вагінального

вмісту і цервікального каналу по загальноприйнятих стандартних методиках [78] за відсутності кров'янистих виділень з піхви.

Концентрацію фібриногену та протромбіновий індекс визначали за загальноприйнятими методиками [77]. Додатково визначався рівень цитокінів – інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-6, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) методом твердофазного імуоферментного аналізу [77].

Морфологічному дослідженню був підданий операційний матеріал зіскрібків з порожнини матки, а також фрагменти плацент у жінок з мимовільним перериванням вагітності в термінах 6-21 тижня. Матеріали фіксували в 10% нейтральному формаліні протягом 1-2 діб, заливали в парафін за стандартною апаратною технологією. У кожному спостереженні залежно від об'єму матеріалу отримано від 2 до 4 парафінових блоків. Гістологічні зрізи товщиною 8-10 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином [72].

Гістологічне дослідження 40 плацент (по 10 в кожній групі) виконували за допомогою мікроскопа методом загального гістологічного аналізу [72]. Для дослідження шматочки плаценти, що включають материнську і плодову частини, розмірами 1×1 см фіксували в 10% нейтральному формаліні, після відмивання в проточній воді зневоднювали в батареї спиртів висхідної концентрації і заливали в парафін. Парафінові зрізи товщиною 4 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином за методом Маллорі. Гістологічні дослідження плаценти оцінювали по ознаках відповідності термінам вагітності, порушенням дозрівання ворсин, стенозу судин, компенсаторним реакціям, наявності децидуїту, хоріонамніоніту, інволютивно-дистрофічним процесам [72].

Для здобуття об'єктивних висновків і виявлення закономірностей явищ, що вивчаються, застосовувалися стандартні і модифіковані методи статистичного дослідження. У роботі застосовувалися загальноприйняті статистичні методи визначення середніх величин, середньо-квадратич-

ного відхилення, дисперсій [74]. Етапний характер математичної обробки отримуваних результатів включав: обґрунтування порівнянності досліджуваних груп, вибір методу обробки результатів, статистичний аналіз отриманого матеріалу і комп'ютерна обробка з використанням як стандартних, так і авторських програм.

За «нульову» гіпотезу бралось положення про нормальний характер розподілу ознак в досліджуваних групах. Критичний рівень визначався виходячи з величини вибірки. Як допустимі межі впливу випадкових чинників на значення розрахованих величин використовували середньоквадратичні відхилення третього і четвертого моменту математичного чекання. Якщо значення отриманої величини потрапляло в критичний діапазон, то нульова гіпотеза приймалася, в іншому випадку – відкидалася. Рівень достовірності заперечення «нульової» гіпотези – не менше 95%. Для ознак, розподілених «нормально» використовували параметричний критерій достовірності відмінностей Стьюдента. Для ознак, розподіл яких відрізнявся від «нормального», використовувалися непараметричні статистичні критерії – коефіцієнта асоціації Дзига і коефіцієнта контингенції Пірсона [74].

Оцінку прогностичної і діагностичної значущості проводили шляхом аналізу чотиріпільної матриці наступного вигляду:

Наявність чинника	Кількість	
	Хворих	Здорових
Був	A	B
Не було	C	D

Якісну характеристику сили зв'язку визначали при порівнянні із значенням шкали Чеддока [74]. Значення 0,7 і більш свідчило про сильний ступінь впливу, діапазон від 0.4 до 0.7 – про середню силу впливу, при значенні менше 0.4 сила впливу визнавалася неістотною.

Визначення чутливості виконували (вірогідність позитивного результату у хворих) за формулою:

$$\text{Чутливість} = A / (A+C). \quad (2)$$

Специфічності (вірогідність негативного результату в здорових) за формулою:

$$\text{Специфічність} = D / (B+D) \quad (3)$$

Позитивну прогностичну цінність (частота збігу з наявністю патології) визначали відповідно до формули:

$$\text{Позитивна прогностична цінність} = A / (A+B) \quad (4)$$

Негативну прогностичну цінність (частота збігу негативного результату з відсутністю патології) за формулою:

$$\text{Негативна прогностична цінність} = D / (C+D) \quad (5)$$

Значущість ознаки визначалася по рівню інформативності. Значення інформативності (J) розраховували за Кульбаком:

$$J = 10 * \lg(p1/p2) * 0.5(p1-p2) \quad (6)$$

де  $p1$  і  $p2$  – вірогідність явища в діапазонах у жінок порівнюваних груп. Досить інформативними вважалися ознаки з сумарною інформативністю більше 2.

Сила впливу оцінювалася по величині відносного ризику (ВР), розрахованої як відношення відносної вірогідності стану за наявності досліджуваної ознаки і при його відсутності:

$$ВР = p1/p2 \quad (7)$$

де  $p1$  і  $p2$  – вірогідність явища в діапазонах у жінок порівнюваних груп.

Розраховувався логарифмічний діагностичний коефіцієнт (ДК), що показує в скільки разів вірогідність патології у дитини вище в групі 1 порівняно з групою 4:

$$\text{ДК} = \tau1(p1/p2) \quad (8)$$

де  $p1$  і  $p2$  – вірогідність явища в діапазонах у жінок порівнюваних груп.

При порівнянні груп за нульову гіпотезу приймали відсутність достовірної різниці між досліджуваними групами. Як критерій достовірності відмінностей використовували параметричний критерій Стьюдента і епараметричний критерій  $\chi^2$ . Набутих значень функцій порівнювалися із стандартними табличними значеннями для двостороннього розподілу. Мінімальний поріг достовірності – 95% вірогідності заперечення або прийняття нульової гіпотези [74].

Як основа математичного моделювання була використана послідовна процедура розпізнавання, витікаюча з класичного методу Байєса для умовної вірогідності. У даному дослідженні була застосована модифікація методики відповідно до рекомендацій Мінцера О. П. та співавторів [74].

Методика проведення математичних методів обробки результатів дослідження проводилася з врахуванням сучасних вимог доказової медицини [74].

## РОЗДІЛ 3

### ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ

#### 3.1 Клініко-анамнестичні особливості

Порівняльний аналіз соматичного статусу вагітних жінок включав оцінку віку, антропометричних даних (зростання, маса тіла і індекс маси тіла), наявність екстрагенітальних захворювань до вагітності і під час вагітності.

Середнє значення маси тіла в групах 1 та 2 вагітних жінок із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ склало  $63,7 \pm 1,5$  кг (табл. 3.1), в групі 3 вагітних жінок із загрозою переривання вагітності без розвитку РХГ –  $71,3 \pm 1,4$  кг, що високо достовірно ( $p < 0,01$ ) нижче. Середні значення маси тіла у жінок із загрозою переривання вагітності і вагітних, що становлять 4 групу достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

*Таблиця 3.1*

#### Маса тіла, зріст та індекс маси тіла

Показник	Групи 1 та 2, n=60			Група 3, n=30		Група 4, n=30
	M±m	P (1-2)	P (1-3)	M±m	P (2-3)	M±m
Маса тіла, кг	$63,7 \pm 1,5$	$<0,01$	$<0,01$	$71,3 \pm 1,4$	$>0,05$	$71,8 \pm 1,4$
Зріст (см)	$167,2 \pm 1,6$	$<0,05$	$>0,05$	$164,6 \pm 1,8$	$>0,05$	$165,8 \pm 1,2$
ІМТ	$22,1 \pm 1,1$	$<0,01$	$<0,01$	$26,5 \pm 1,1$	$>0,05$	$26,4 \pm 1,2$

Найбільш високі за зростом жінки входили до груп 1 та 2 вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ ( $167,2 \pm 1,6$  см), тоді як зріст вагітних групи 3 був достовірно нижче –  $164,6 \pm 1,8$  см ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від середніх значень зросту вагітних групи 4.

Менші значення маси тіла і вищі значення зросту визначили і наявність достовірної різниці в показниках індексу маси тіла (ІМТ), які

були найменшими в групах 1 та 2 ( $22,1 \pm 1,1$  проти  $26,5 \pm 1,1$  відповідно;  $p < 0,01$ ).

Отже, вагітні жінки із загрозою переривання вагітності, ускладненою розвитком РХГ, мали достовірно меншу масу тіла, вище зріст і, відповідно, нижчі значення індексу маси тіла. Виявлені закономірності можна розглядати як потенційну можливість використовувати дані параметри як чинники ризику розвитку РХГ у вагітних жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі.

Екстрагенітальна патологія може розглядатися як маркер стану адаптаційних можливостей організму вагітної і як несприятливий фон, на якому з вищою вірогідністю розвиваються патологічні процеси – ускладнення вагітності [70, 147]. Показники захворюваності до вагітності були високими у всіх порівнюваних групах, проте найбільші значення реєструвалися в групі 3 – 18 випадків екстрагенітальних захворювань на 30 вагітних. Дещо нижче рівень захворюваності був серед вагітних групи 4 – 17 випадків екстрагенітальних захворювань на 30 вагітних і найнижчий рівень (25 випадків на 60 вагітних) спостерігався серед вагітних груп 1 і 2.

Отримані дані виглядають не логічно, проте аналіз структури показав, що найбільшу структурну значущість серед вагітних групи 4 займала патологія ока – міопія, тоді як серед вагітних групи 3 найбільше були поширені такі захворювання як гепатит, патологія щитовидної залози, гломерулонефрит. Вивчення структури екстрагенітальної патології, розподіленої по класах захворювань, показало, що у вагітних груп 1 та 2 достовірно вище структурна значущість захворювань системи травлення (46,7 проти 16,7% серед вагітних без РХГ), захворювань ендокринної системи, які зустрічалися в 2,5 разу частіше серед вагітних з РХГ (16,7 проти 6,7%) і захворюваннями крові (анеміями – 13,3%), які до настання вагітності реєструвалися лише в групах 1 та 2.

Також можна передбачити, що рівень соматичної патології в групах 1 та 2 був значно гірший, оскільки при постановці на облік по вагітності і проведення поглибленого дослідження рівень екстрагенітальної захворюваності значно збільшився – до 42 випадків на 60 вагітних, тоді як в інших порівнюваних групах такої закономірності виявлено не було. Більш того, варто відзначити появу після проведеного обстеження в даній категорії вагітних таких діагнозів як тиреоїдит, дифузно-токсичний зоб, тромбофілія, що може свідчити про відсутність адекватного обстеження даних жінок на прегравідарному етапі.

Отже, нижчі рівні екстрагенітальної захворюваності до настання даної вагітності у жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання з розвитком РХГ, пояснювалися неадекватним обстеженням їх в прегравідарний період, оскільки після повноцінного обстеження фіксувалося різке зростання показників захворюваності, чого не спостерігалося в інших групах вагітних жінок. Відповідно, низьке виявлення і недостатня інформація про наявність екстрагенітальних захворювань може призводити до відсутності профілактичних і лікувальних заходів в предгравідарний період, що зумовлює вищу вірогідність патологічного перебігу вагітності в цієї категорії жінок. Отже, проведення прегравідарної підготовки, що полягає у виявленні екстрагенітальних захворювань і своєчасній корекції виявлених порушень, є значимим резервом для зниження випадків ускладнень вагітності, зокрема, загрози переривання вагітності з розвитком РХГ.

Аналіз даних гінекологічного анамнезу дозволив виявити вищий рівень гінекологічної захворюваності серед вагітних груп 1 та 2 – 42 випадки на 600 вагітних, тоді як в групі 3 вагітних рівень гінекологічної захворюваності був нижчий на 20% і складав 17 випадків на 30 вагітних, що відповідало рівню гінекологічної захворюваності в групі 4



(16 випадків на 30 вагітних). Найбільш поширеними серед виявлених гінекологічних захворювань у всіх групах вагітних були хронічні генітальні інфекції (перше місце в структурній значущості). На другому місці за структурною значимістю була патологія шийки матки. Останні види патології (аденоміоз, ендометріоз, полікістоз яєчника тощо) реєструвалися в поодиноких випадках у всіх порівнюваних групах. Слід зазначити високу частоту перенесених оперативних втручань з приводу утворень яєчника в групах 1 та 2 (частота оперативних втручань в анамнезі в даних групах в 3 рази перевищувала частоту аналогічних втручань в групах 3 та 4). З урахуванням різниці в частотах перенесених оперативних втручань їх можна розглядати як чинник ризику розвитку загрози переривання вагітності, проте відсутність відмінностей в частоті перенесених оперативних втручань в групах вагітних з РХГ і групою 4 не дозволяє вважати перенесені оперативні втручання з приводу утворень яєчника чинником ризику розвитку РХГ.

Не дивлячись на те, що у всіх групах вагітних найбільш поширеними серед виявлених гінекологічних захворювань були хронічні генітальні інфекції, частота зустрічання в порівнюваних групах істотно розрізнялася. У групах вагітних, в яких була діагностована РХГ, рівень хронічних генітальних інфекцій був практично в два рази вище, ніж у вагітних інших порівнюваних груп (31 випадок на 60 вагітних проти 9 випадків на 30 вагітних).

Отже, серед вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ виявляється підвищений рівень гінекологічної захворюваності (42 випадки на 60 вагітних), переважання в структурі патології хронічних уrogenітальних інфекцій (73,3% від загальної кількості гінекологічних захворювань), рівень яких практично в два рази перевищує спостережуваний в порівнюваних групах вагітних, як із загрозою переривання вагітності, так і без її клінічних ознак.

Отже, наявність урогенітальної інфекції у вагітних можна розглядати як чинник ризику розвитку РХГ, а наявність в анамнезі оперативного втручання на придатках матки як чинник ризику розвитку загрози переривання вагітності, але без виникнення РХГ.

Окрім хронічної урогенітальної інфекції у групах 1 та 2 з РХГ виявлені різні порушення менструальної функції (ПМФ) (53,3% проти 16,7% в контролі). Враховуючи характер порушень, ПМФ пов'язані з недостатністю лютеїнової фази циклу.

Аналіз співвідношення перших і повторних вагітностей в порівнюваних групах показав, що первовагітних було менше у всіх порівнюваних групах і достовірних відмінностей величини питомої ваги також не виявлялося. Найбільша частота повторних вагітностей спостерігалася в групі вагітних із загрозою переривання вагітності без ознак РХГ, але достовірних відмінностей з іншими порівнюваними групами не спостерігалася ( $p > 0,05$ ).

Проте аналіз структури кількості попередніх вагітностей серед повторно вагітних дозволив виявити наявні відмінності в даних структурах.

Так в групах 1 та 2 питома вага вагітних, для яких дана вагітність була третьою і більш складав 33,3%, що в півтора рази вище за аналогічні значення питомої ваги в інших порівнюваних групах (23,3%). Отже, третій і більше порядковий номер даної вагітності можна розглядати як потенційний чинник ризику розвитку РХГ.

Результати порівняльного аналізу даних акушерського анамнезу в порівнюваних групах вагітних представлені в таблиці 3.2. Кількість вагітностей була вища в групах вагітних з РХГ, але достовірних відмінностей не виявлялося ( $p > 0,05$ ). Найменша кількість пологів спостерігалася серед вагітних з РХГ і була достовірна нижче, ніж серед вагітних групи 4 ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2

## Дані акушерського анамнезу

Показник	Групи 1 та 2, n=60			Група 3, n=30		Група 4, n=30
	M±m	P (1-2)	P (1-3)	M±m	P (2-3)	M±m
Кількість вагітностей	1,26±0,18	>0,05	>0,05	0,91±0,13	>0,05	1,07±0,19
Кількість пологів	0,33±0,07	>0,05	<0,05	0,41±0,07	>0,05	0,52±0,05
Кількість абортів	0,53±0,12	>0,05	>0,05	0,34±0,09	>0,05	0,54±0,12
Кількість мимовільних переривань вагітностей	0,25±0,08	>0,05	<0,01	0,18±0,07	<0,01	0,03±0,01
Кількість вагітностей, що не розвиваються	0,18±0,01	<0,01	<0,01	0,06±0,01	>0,05	0,05±0,01

Середнє число артифіційних абортів достовірно в порівнюваних групах не відрізнялося. Звертає на себе увагу достовірно вища частота мимовільних переривань вагітностей серед вагітних з клінікою загрози переривання вагітності ( $p < 0,05$ ). Найвища частота зареєстрована серед вагітних з клінікою загрози переривання вагітності і РХГ, проте достовірної різниці між середніми показниками в групах 1 та 2 і в групі 3 не виявлено ( $0,25 \pm 0,08$  проти  $0,18 \pm 0,07$ ;  $p > 0,05$ ). Кількість вагітностей, що не розвиваються, у свою чергу, серед вагітних з РХГ було вище в порівнянні з показниками всіх інших груп з високою мірою достовірності ( $p < 0,01$ ).

Отже, групи вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ характеризується великим числом вагітностей і пологів, вищою кількістю мимовільних переривань і вагітностей, що не розвиваються, порівняно до характеристик групи 4 (контрольної). Як потенційні

специфічні чинники ризику розвитку РХГ серед вагітних з клінікою загрози переривання вагітності в I триместрі можна розглядати наявність два і більше вагітностей в анамнезі, особливо якщо є вказівка на наявність вагітностей, що не розвиваються.

Аналізуючи особливості клінічної картини загрози невиношування вагітності в I триместрі в групах, нами не отримано будь-яких специфічних відмінностей із статистично значимою різницею (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Частота розвитку окремих клінічних симптомів**

Симптоми	Групи 1 та 2, n=60		Група 3, n=30	
	абс.	P(%)	абс.	P(%)
Кров'яністі виділення	26	43,3±4,4	14	46,7±4,6
Біль та тяжкість внизу та в попереку	5	83,3±4,3	26	86,7±4,8
Гіпертермія > 37,5°C	2	3,3±0,3	2	6,7±0,7
Порушення функції кишечника та сечового міхура	6	10,0±1,0	3	10,0±1,0
Підвищений тонус матки	44	73,3±6,3	24	80,0±8,0
Розширення області зовнішнього зіву	12	20,0±2,0	6	20,0±2,0
Укорочення довжини шийки матки	16	26,7±2,7	8	26,7±2,7
Зниження базальної температури	38	63,3±6,3	17	56,7±5,6

Враховуючи вищевикладене, вочевидь, що на підставі лише клінічних даних не представляється можливим діагностувати розвиток РХГ. Це підтверджує думку інших учених [116, 211], що немає специфічних клінічних симптомів і необхідно проводити ультразвукове дослідження у всіх вагітних із загрозою невиношування в I триместрі.

Різниця між показниками в групах статистично недостовірною ( $p > 0,05$ ), проте звертає на себе увагу частіше зниження базальної температури при РХГ і менша частоті кров'янистих виділень і гіпертермії.

Проведений порівняльний аналіз особливостей соматичного і акушерського анамнезу дозволив виявити ознаки, які можна розглядати як потенційні чинники ризику розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі. Вивчення даних чинників, визначення їх прогностичної і діагностичної значущості має важливе значення для розробки практичних рекомендацій по виявленню групи ризику і формуванню пакету заходів щодо зниження ризику розвитку загрози переривання вагітності, у тому числі і ускладненою наявністю РХГ.

### 3.2 Результати додаткових методів дослідження

Важливу роль в настанні і пролонгації вагітності відіграє функціональний стан жовтого тіла (ЖТ) [69, 151], тому нам було поважно оцінити його структуру і ступінь васкуляризації. Між 8 і 9 днями після овуляції наголошується пік васкуляризації, який асоціюється з піком секреції прогестерону і естрадіолу. Процес ангіогенезу фолікула після овуляції сприяє перетворенню аваскуляризованої гранульози на обширно васкуляризовану лютеїнову тканину, оскільки стероїдогенез (вироблення прогестерону) в яєчнику залежить від вступу в неї з потоком крові холестерину і ліпопротеїдів низької щільності [77].

З даних таблиці 3.4 видно, що у пацієток груп 1 та 2 ЖТ менший діаметр, ніж в нормі.

*Таблиця 3.4*

#### Ультразвукова характеристика ЖТ вагітності в групах

Параметри	Групи 1 та 2, n=60	Група 3, n=30	Група 4, n=30
Діаметр ЖТ, см	1,33±0,12	1,57±0,13	1,88±0,13
ІР в ЖТ	0,62±0,03	0,52±0,04	0,43±0,03

При порівнянні ехографічної структури в групі 4 ЖТ було ізоехогенне неоднорідне утворення з товщиною стінки до  $2,0 \pm 0,3$  мм, тоді як в 26,7% вагітних груп 1 та 2 в ЖТ візуалізувалася кістозна порожнина (що говорило про його гіпофункцію) і товщиною стінки до  $1,2 \pm 0,1$  мм. У групі 4 визначалася виражена васкуляризація стінки ЖТ з множинними колірними локусами, що створюють кільце. У групі 3 спостерігалось зменшення васкуляризації різного ступеня, тим самим індекс резистентності (IP) у цих групах був вище, особливо в групі 1, ніж в групі 4.

У групі 1 у пацієток мало місце значне зниження функції жовтого тіла, про що свідчить підвищення IP.

У групу 4 були включені жінки з нормально протікаючою вагітністю, в яких представлено ЖТ правого яєчника, яке має інтенсивний периферичний кровотік у вигляді зімкнутого кільця і діаметр 25,8 мм. IP у ньому дорівнював 0,41, що відповідає нормі.

Отже, нами підтверджується зв'язок розвитку РХГ з гіпофункцією ЖТ. Нас цікавила локалізація, структура і об'єм РХГ до лікування і динаміка регресу залежно від методу терапії, що проводилася.

Структура РХГ до початку терапії в 90% вагітних була без ознак організації і була анехогенним утворенням. В 63,3% РХГ розташовувалася пристіночно, в 36,7% – полюсно. Деформація плодового яйця була виявлена в 16,7% випадках, все на терміні до 9 тижнів. З них 13,3% мали низьке розташування ПЯ. Низька плацентація визначалася у 50% пацієток. Гіпертонус міометрія різного ступеня визначався у 90% жінок.

Гіпоплазія хоріону виявлена в 13,3% вагітних. У нормі максимальна товщина хоріону відповідає терміну гестації або відстає від нього на 2-4 мм. Відставання товщини хоріону більше 5 мм розглядалось як гіпоплазія.

Через 2 тижні РХГ на тлі терапії в групах 1 та 2 мала тенденцію до зменшення. Структура її на ехограмах гіперехогенна неоднорідна за раху-

нок ниток фібрину. У 2 (6,7%) пацієток групи 1 з терміном 6-9 тижнів вагітності РХГ без ознак організації, але із зменшенням об'ємів. Так само у них зберігалася гіпоплазія хоріону. Значне зменшення гематом спостерігалось у вагітних з пристінковою локалізацією. Гіпертонус міометрія зберігався у 56,7% жінок (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Динаміка регресу РХГ залежно від терапії, що проводиться**

Параметри	Група 1, n=30			Група 2, n=30		
	6-9 тиж., n=10	10-12 тиж., n=10	> 12 тиж., n=10	6-9 тиж., n=10	10-12 тиж., n=10	> 12 тиж., n=10
Розміри до лікування, мл	6,4±,7	9,5±0,8	12,1±0,8	4,4±0,5	7,6±0,7	,4±0,6
Через 2 тиж., мл	3,2±0,4	5,9±0,5	7,4±0,5	2,5±0,2	5,0±0,4	6,7±0,6
Через 4 тиж., мл	0,5±0,1	5,0±0,5	5,0±0,5	0,9±0,1	3,1±0,4	2,2±0,2

Через 4 тижні у більшості пацієток на місці РХГ візуалізується гіперехогенне включення неоднорідної структури, максимально до 2 мл в об'ємі. Гіпертонус реєструється у 10,0% пацієток. Гіпоплазія хоріону зберігається в 6,7% вагітних. Повне розсмоктування РХГ відмічене у 20,0% жінок.

Гіпертонус виявлений в 90% під час вступу і в 10% – через 4 тижні, що свідчить про купірування загрози мимовільного аборту.

Повна реорганізація РХГ у переважної більшості відбувається через 1-2 місяці.

Критерії ефективності лікування за даними УЗД наступні.

1. Локалізація РХГ відносно поверхні ПЯ і стінок порожнини матки.
2. Об'єм.

3. Будова (наявність або відсутність згустків крові).

4. Поширеність – ступінь відшарування ембріонального об'єкту від плодівмістилиця.

5. Стан міометрія.

Невиношування вагітності й інші репродуктивні втрати, на думку ряду авторів [15, 159], слід розглядати в сучасному акушерстві як універсальну, інтегровану відповідь жіночого організму на будь-яке неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, плода, довкілля і багатьох інших чинників. В даний час накопичено досить багато свідоцтв про значиму роль порушень в системі гемостазу вагітної, що частенько характеризуються розвитком тромбофілічного синдрому, і вірогідність розвитку ускладненого перебігу гестації [50, 162]. Незаперечно доведено, що саме тромбофілія є причиною безлічі станів, властивих як патології вагітності (особливо її хронічного невиношування), пологів і післяпологового періоду, а також ряду форм безпліддя. У патогенезі значної частини репродуктивних втрат певним чином задіяна саме система гемостазу, порушення в якій частіше всього реалізуються у вигляді тромботичних синдромів [53, 166]. Тривалий час патологія гемостазу розглядалася як вторинне явища по відношенню до основних патологічних синдромів в акушерстві.

Проте накопичення даних завдяки інтенсивному розвитку таких напрямів досліджень як молекулярна медицина, біологія, медична генетика дозволило декілька інакше поглянути на роль порушень, що виявляються при лабораторних дослідженнях системи гемостазу. Можливо, що дані порушення можуть мати не лише діагностичне, але й прогностичне значення, і їх можна розглядати як чинники ризику розвитку ускладнень гестації. Наявність можливості корекції частини виявлених порушень за допомогою диференційованої терапії робить завдання за визначенням значущості чинників ризику розвитку патоло-



гічного перебігу гестації, і зокрема загрози переривання вагітності в I триместрі та розвитку РХГ, актуальними для сучасного акушерства. Слід зазначити, що дані питання вивчені недостатньо.

Первинно був проведений порівняльний аналіз даних лабораторного дослідження крові в групах вагітних із загрозою переривання вагітності з розвитком РХГ (групи 1 та 2), вагітних із загрозою переривання вагітності без ознак розвитку РХГ (група 3) і вагітних контрольної групи з фізіологічним перебігом вагітності (група 4).

Показники гемостазу в порівнюваних групах вагітних представлені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

**Показники гемостазу в порівнюваних групах вагітних**

Показник	Групи 1 та 2, n=60			Група 3, n=30		Група 4, n=30
	M±m	P (1-3)	P (1-4)	M±m	P (3-4)	M±m
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	222,8±4,7	>0,05	>0,05	235,0±7,0	>0,05	211,0±4,5
Протромбін, %	98,8±1,12	<0,05	<0,05	106,6±2,83	>0,05	110,7±1,69
Фібриноген, г/л	3,89±0,14	>0,05	>0,05	4,12±0,2	>0,05	3,99±0,13
Д-димер, мкг/мл	0,29±0,07	>0,05	<0,05	0,24±0,08	<0,05	0,19±0,05
РФМК, мг/100 мл	20,95±0,51	<0,05	<0,05	10,81±1,08	>0,05	7,11±1,02
АЧТЧ, с	32,88±0,47	<0,05	<0,05	28,85±0,43	>0,05	29,26±0,38
Час згортання крові, хв	4,92±0,05	<0,05	<0,05	4,58±0,008	>0,05	4,37±0,05
Тривалість кровотечі, хв	2,06±0,03	<0,05	<0,05	1,38±0,1	>0,05	1,22±0,07

За даними загального аналізу крові, кількість тромбоцитів в периферичній крові у вагітних груп 1 та 2 складало 222,8±4,7×10<sup>9</sup>/л, в 3 –

$235,1 \pm 7,0 \times 10^9/\text{л}$ , і в групі 4 –  $211,2 \pm 4,5 \times 10^9/\text{л}$ , проте достовірних відмінностей між групами не виявлялося ( $p > 0,05$ ). Проте слід зазначити, що найбільш високий рівень тромбоцитів в периферичній крові спостерігався у вагітних із загрозою переривання вагітності без ознак РХГ.

Рівень фібриногену не мав достовірних відмінностей у вагітних незалежно від приналежності до груп досліджень ( $p > 0,05$ ). Рівень Д-димеру також мав достовірні відмінності, слід зазначити, що найбільший його рівень реєструвався в групах вагітних з РХГ ( $0,29 \pm 0,07$  мкг/мл). Даний показник може побічно свідчити про підвищену активність фібринолізу і збільшену кількість лізіруемого фібрину.

Концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) була достовірно вище в групах вагітних з РХГ ( $20,95 \pm 0,51$  мг/100 мл проти  $10,8 \pm 1,8$  мг/100 мл,  $p < 0,05$ ) порівняно до показників в групі 3 вагітних і показників 4 групи ( $20,95 \pm 0,51$  проти  $8,1 \pm 1,2$  мг/100 мл,  $p < 0,05$ ). Підвищення РФМК, як одного з ранніх маркерів тромбінемії, відображає активацію процесу внутрішньосудинного згортання крові і розвитку гіперкоагуляційного синдрому. Зростання показника РФМК, спостережуване у вагітних з РХГ на тлі тенденції до зниження фібриногену (відмінності не достовірні, але тенденція до зниження просліджується) можна інтерпретувати як прогностична ознака ДВЗ-синдрому.

Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) був максимальним в групах вагітних з наявністю РХГ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності ( $32,88 \pm 0,47$  с). Даний показник був достовірно вище, ніж в групі 3 вагітних ( $32,88 \pm 0,47$  проти  $28,85 \pm 0,43$  с,  $p < 0,05$ ) і достовірно вище, ніж показники в групі 4 ( $32,88 \pm 0,47$  проти  $29,26 \pm 0,38$  с,  $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей між показниками в групах 3 та 4 не виявлялося ( $p > 0,05$ ). Підвищення показника АЧТЧ свідчить про схильність до гіпокоагуляції серед вагітних з РХГ, що підтверджується й аналізом таких показників як час згортання крої і тривалість кровотечі.

Максимальна тривалість часу згортання крові спостерігалася саме в групах вагітних з наявністю РХГ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності  $4,92 \pm 0,05$  хв і була достовірно вище, ніж в 3 ( $4,58 \pm 0,08$  хв,  $p < 0,05$ ) і в групі 4 ( $4,37 \pm 0,05$  хв,  $p < 0,05$ ). Значення даного показника у вагітних із загрозою переривання вагітності без РХГ достовірно від показників, спостережуваних в групі 4, не спостерігалася ( $4,58 \pm 0,08$  проти  $4,37 \pm 0,05$  хв,  $p > 0,05$ ). Ще істотніші відмінності спостерігалися і відносно тривалості кровотечі. У групах вагітних з наявністю РХГ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності даний показник на 70% перевищував значення, спостережуване в групі 4 ( $2,06 \pm 0,03$  проти  $1,22 \pm 0,07$  хв,  $p < 0,01$ ), і на 50% перевищував значення даного показника, спостережуване в групі 3 ( $2,06 \pm 0,03$  проти  $1,38 \pm 0,1$  хв,  $p < 0,01$ ).

Отже, результати порівняльного аналізу показників гемостазу дозволяють стверджувати про наявність ознак гіпокоагуляції серед вагітних у вагітних з наявністю РХГ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності про що свідчить достовірне зниження протромбінового індексу до  $98,81 \pm 1,12\%$ , підвищення РФМК до  $20,95 \pm 0,51$  мг/100 мл, збільшення АЧТЧ до  $32,88 \pm 0,47$  с, подовження часу згортання крові до  $4,92 \pm 0,05$  хв і тривалість кровотечі до  $2,06 \pm 0,03$  хв (всі наведені показники достовірно відрізняються від показників групи 4 вагітних,  $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей показників гемостазу, визначуваних у вагітних груп 3 та 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ). Отже, виявлені порушення специфічні саме для випадків розвитку РХГ і не мають відношення до клінічного стану загрози переривання вагітності.

Проведений порівняльний аналіз особливостей гемостазіологічного статусу дозволив виявити додаткові ознаки, які також можна розглядати як потенційні чинники ризику розвитку загрози переривання вагітності і розвитку РХГ в I триместрі. Використання їх в процесі прогнозування ризику розвитку загрози переривання вагітності, у тому числі й усклад-

неною наявністю РХГ здатне збільшити прогностичну цінність методики, що розробляється.

Безперечний інтерес представляє аналіз гормонального статусу з точки зору розробки практичних рекомендацій по корекції його порушень. Гормональний статус вагітних, включених в групи порівняння, проводили за допомогою оцінки даних лабораторних досліджень гормонів в периферичній крові, а також шляхом оцінки біологічних ефектів при вивченні характеру менструальної функції.

Характеристика менструальної функції до настання даної вагітності представлена в таблиці 3.7.

*Таблиця 3.7*

**Менструальна функція до настання даної вагітності**

Показник	Групи 1 та 2, n=60			Група 3, n=30		Група 4, n=30
	M±m	P (1-3)	P (1-4)	M±m	P (3-4)	M±m
Вік менархе, роки	13,21±0,17	>0,05	<0,01	12,81±0,21	<0,05	12,1±0,25
Тривалість менструації, дні	4,84±0,11	<0,05	<0,05	4,41±0,13	<0,05	3,9±0,12
Тривалість МЦ, дні	31,01±0,48	<0,05	>0,05	30,4±0,36	<0,05	28,41±0,56

Порівняльний аналіз показує, що у вагітних груп 1 та 2 в I триместрі наголошується пізніший вік менархе, особливо серед вагітних з РХГ (13,21±0,17 проти 12,10±0,25 років в групі 4, p<0,05). Достовірної різниці у віці менархе між вагітними з РХГ і групою 3 (p>0,05).

Тривалість менструації була достовірно більше у вагітних груп 1 та 2 (4,84±0,11 проти 3,90±0,12 днів в групі 4, p<0,05). Тривалість менструального циклу (МЦ) також була найбільшою в групах вагітних з РХГ (31,01±0,48 дня проти 28,41±0,56 дня в групі 4, p<0,05).

Крім того, якісний аналіз порушень МЦ дозволив виявити велику частоту порушень у вигляді рясних і хворобливих менструацій, різної тривалості міжменструального періоду, що вказують на наявну недостатність II фази МЦ.

Виконані лабораторні дослідження підтвердили висловлене припущення (табл. 3.8). Так, аналіз рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ), альфа-фетопроतेїну (АФП) і прогестерону (П) в периферичній крові проводили з врахуванням терміну вагітності. Рівні ХГЛ, ПЛ і АФП в групі 4 відповідали нормі популяції, тоді як в групі 3 були достовірно нижче ( $p < 0,05$ ). Наявність РХГ достовірно не впливала на рівень гормонів в периферичній крові, проте показники були нижчі, ніж в групі вагітних із загрозою переривання вагітності, але без РХГ ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.8

**Кількість вагітних з різними перцентільними оцінками гормонів і АФП до і після лікування, %**

Показники	Підвищений, >75		Нормальний, 25-75		Низький, < 25	
	до	після	до	після	до	після
<b>П</b>						
Група 1	-	13,3	20,0	83,3*	80,0*	6,7
Група 2	-		16,7	40,0	86,7*	60,0*
<b>ПЛ</b>						
Група 1	16,7	6,7	16,7	86,7**	70,0*	10,0
Група 2	13,3	6,7	13,3	50,0	76,7*	43,3*
<b>ХГЛ</b>						
Група 1	20,0	6,7	30,0	90,0*	50,0*	6,7
Група 2	16,7	16,7	20,0	76,7*	66,7*	10,0
<b>АФП</b>						
Група 1	16,7	6,7	60,0	90,0*	26,7*	6,7
Група 2	13,3	26,7	63,3	50,0	26,7*	26,7*

Примітка. \* – різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

Концентрація П в групі 4 також відповідала нормі популяції з урахуванням терміну вагітності, в якому проводили дослідження. Істотно нижчі рівні концентрації П реєструвалися в групі 3 вагітних ( $p < 0,05$ ). У вагітних з наявністю РХГ концентрація П була найменшою, порівняно до вагітних інших груп. Отже, при розвитку клініки загрози переривання вагітності спостерігається зниження рівнів ХГЛ, ПЛ, АПФ і П особливо сильно виражене при виникненні РХГ. Таким чином, у вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ спостерігається відносна гормональна недостатність лютеїнової фази до початку даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і П в I триместрі, що визначає необхідність корекції гормональної недостатності при проведенні диференційованої терапії.

Раніше була показана роль гінекологічної захворюваності і переважання в структурі патології хронічних урогенітальних інфекцій (73,3% від загальної кількості гінекологічних захворювань) як чинник ризику розвитку РХГ. Зміна імунного гомеостазу є провідним чинником в структурі гестаційних ускладнень. У зв'язку з цим ми вивчали динаміку прозапальних цитокінів в досліджуваних групах (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Динаміка зміни прозапальних цитокінів в динаміці  
до і після проведеного лікування**

Показник	До лікування		Після лікування	
	Група 1, n=30	Група 2, n=30	Група 1, n=30	Група 2, n=30
ІЛ-6 (пг/мл)	2,59±0,25	2,63±0,26	1,61±0,21	2,32±0,22
ІЛ-2 (пг/мл) стимул-тест (індукований)	253,91±18,62	246,73±21,34	145,95±12,46***	183,47±16,38
TNF-α стимульований (спонтанний)	21,69±2,48	23,47±1,86	7,55±1,64***	18,93±2,12

Примітка. \* – різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ ); \*\*\* – відмінність достовірна ( $p < 0,001$ ).

Слід зазначити, що у зв'язку з визначенням гормонів в різні терміни гестації (від 6 до 16 тижнів) у таблиці 3.9 вказано перцентильні рівні, а не абсолютні значення.

Констатовано, що рівень цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$  на момент вступу жінок в стаціонар був достовірно підвищений в групах вагітних із загрозою переривання вагітності відносно норми, що не виключає ролі хронічного персистуючого ендометриту в генезі даної патології. Також визначалася наявність IgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах (76,7%) в порівнянні з контролем (43,3%). Що стосується бактеріологічних досліджень мазків з піхви і цервікального каналу, які проводяться всім госпіталізованим вагітним в І триместрі без клініки значних кров'янистих виділень, то нам не вдалося виявити будь-яких статистично значимих відмінностей по всіх групах порівняння в частоті неспецифічних вагінітів, бактеріальних вагінозів, хламідіозу, уреоплазмозу і кандидозу. У зв'язку з вищевикладеним вважаємо, що цей чинник не відіграє суттєвої ролі в розвитку РХГ при загрозі невиношування в І триместрі вагітності.

Отже, визначено значення недостатності лютеїнової фази циклу до даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і П, особливо сильно виражене при виникненні РХГ в І триместрі. Значущість інфекційного чинника було підтверджено визначенням підвищеного рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також наявністю IgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах. Виявлені порушення мають бути обов'язково взяті до уваги при розгляді питання про тактику ведення вагітності, ускладненої загрозою переривання і розвитком РХГ.

### **3.3 Акушерські та перинатальні наслідки розродження**

Описані раніше патологічні зміни в соматичному, акушерсько-гінекологічному, гемостазіологічному, гормональному і інфекційному статусі

в досліджуваного контингенту вагітних жінок закономірно відбиваються на результатах вагітності, перебіг пологів і стану новонароджених.

Аналізу впливу описаних патологічних змін на вірогідність реалізації деяких станів, які можуть надати впливу на результат вагітності, як для матері, так і для плода присвячений даний підрозділ даного дослідження. Для визначення ефективності диференційованої терапії, що проводиться, вагітним із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ всі вагітні з даним ускладненням вагітності були розділені на дві групи.

У групу 1 включили вагітних із загрозою переривання вагітності і РХГ, яким проводили удосконалену комплексну терапію, викладену в розділі 2. Чисельність групи склала 30 вагітних.

У групу 2 включили вагітних із загрозою переривання вагітності і РХГ, яким проводили загальноприйнятту терапію. Чисельність групи склала 30 жінок.

Розподіл жінок досліджуваних груп за результатом вагітності представлений в таблиці 3.10.

*Таблиця 3.10*

**Розподіл вагітних жінок за результатом вагітності  
(у відсотках до загальної кількості вагітних у відповідній групі)**

Показник	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Група 3, n=30		Група 4, n=30	
	абс.	Р (%)	абс.	Р (%)	абс.	Р(%)	абс.	Р(%)
Переривання вагітності	3	10,0±1,0	6	20,0±2,0	1	3,3±0,3	-	-
Передчасні пологи	6	20,0±2,0	9	30,0±3,0	3	10,0±1,0	1	3,3±0,3
Термінові пологи	21	70,0±7,0	15	50,0±5,0	26	86,7±8,7	29	96,7±9,6
Всього	30	100	30	100	30	100	30	100



Необхідно особливо підкреслити, що купірування клініки загрози невиношування вагітності (у групі 1 сталося швидше, ніж в 2 ( $6,1 \pm 0,5$  проти  $19,1 \pm 1,3$  дні), а зникнення РХГ зафіксоване через  $18,1 \pm 1,9$  дні в групі 1 проти  $26,2 \pm 2,4$  дні – в групі 2.

У групі 4 не зафіксовано жодного випадку переривання вагітності, в групі 3 96,7% вагітностей закінчилося пологами, тоді як серед вагітних групи 2 – в 80,0% відповідно. Слід зазначити, що частота переривань вагітності в групах 1 та 2 достовірно відрізнялася. Так, у вагітних групи 1 (удосконалене лікування) частота переривання вагітності була достовірно нижче ( $10,0 \pm 1,0\%$  проти  $20,0 \pm 2,0\%$ ,  $p < 0,05$ ), ніж в групі 2. Також достовірні відмінності спостерігалися і відносно частоти передчасних пологів. У групі, де проводилося удосконалене лікування, частота передчасних пологів була нижча в півтора рази ( $20,0 \pm 2,0$  проти  $30,0 \pm 3,0\%$ ,  $p < 0,05$ ). Відповідно, частота термінових пологів була достовірно вище в групі 1 вагітних ( $70,0 \pm 7,0$  проти  $50,0 \pm 5,0\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Розподіл жінок досліджуваних груп по методу розродження представлений в таблиці 3.11.

*Таблиця 3.11*

**Розподіл вагітних жінок за результатом вагітності  
(у відсотках до загальної кількості пологів)**

Показник	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Група 3, n=30		Група 4, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)	абс.	P(%)
Мимовільні пологи	20	$74,1 \pm 3,2$	13	$61,9 \pm 2,8$	22	$75,9 \pm 3,7$	27	$86,7 \pm 3,3$
Оперативне розродження	7	$25,9 \pm 2,6$	8	$38,1 \pm 2,6$	7	$24,1 \pm 2,3$	3	$13,3 \pm 1,3$
Всього	27	100	21	100	29	100	30	100

Частота оперативного розродження була максимальною в групі 2 вагітних ( $38,1 \pm 2,6\%$ ). Показаннями до операції кесарева розтину у 8 жінок

даної групи послужили передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від збудження пологової діяльності 3 жінки), передлежання плаценти і рясній кровотечі (3 жінки), що почалася, тазове передлежання крупного плода (1 жінка) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

Частота оперативного розродження в групі 1 вагітних була достовірно менше ( $25,9 \pm 2,6$  проти  $38,1 \pm 2,6\%$ ,  $p < 0,05$ ). Показаннями до операції кесарева розтину у 7 жінок даної групи послужили передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від збудження пологової діяльності (3 жінки), передлежання плаценти і рясна кровотеча (1 жінка), що почалася, тазове передлежання крупного плода (2 жінки) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

У групі 3 частота оперативного розродження була ще нижча ( $24,1 \pm 2,3\%$ ), проте достовірних відмінностей з частотою оперативного розродження у вагітних жінок групи 1 не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Показаннями до операції кесарева розтину у 7 жінок даної групи послужили передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від збудження пологової діяльності (2 жінки), передлежання плаценти і рясна кровотеча (2 жінки), що почалася, тазове передлежання крупного плода (2 жінки) і дистрес плода в пологах (1 жінка).

Найменший рівень оперативного розродження спостерігався в групі 4 і склав  $13,3 \pm 1,3\%$ . Показаннями до операції кесарева розтину у 3 жінок даної групи послужили передчасне вилиття навколоплідних вод і відсутність ефекту від збудження пологової діяльності (1 жінка), тазове передлежання крупного плода (1 жінка) і дистрес плода в пологах (2 жінки).

Аналіз частоти вживання оперативних втручань в пологах показав, що у жінок 1 і 2 групи вони мали місце частіше, ніж в групі 4, за рахунок частішого розтину промежини, ручного відділення плаценти і виділення посліду, а також ручного обстеження порожнини матки.

Таким чином, у вагітних із загрозою переривання вагітності спостерігається вища частота переривання вагітності і передчасних пологів, особливо серед вагітних з РХГ і відсутністю комплексної терапії. Частота оперативного розродження також достовірно вище в групах вагітних з РХГ і відсутністю удосконаленої терапії.

Частота розвитку гестаційних ускладнень і патології в пологах в обстежених групах представлена в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

## Ускладнення вагітності і пологового акту

Показник	Група 1, n=27		Група 2, n=21		Група 3, n=29		Група 4, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)	абс.	P(%)
Токсикоз першої половини	3	10,0±1,0	4	13,3±1,3	4	13,3±1,3	4	13,3±1,3
Преeklampсія	4	13,3±1,3	6	20,0±2,0	5	16,7±1,6	5	16,7±1,6
Рецидив загрози переривання вагітності в II та III триместрах	5	16,7±1,6	14	46,7±4,6*	10	30,0±3,0*	1	3,3±0,3
Анемії вагітних	8	26,7±2,6	9	30,0±3,0	6	20,0±2,0	4	13,3±1,3
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	-	-	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	-	-
Передлежання плаценти	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	-	-
Патологія навколоплодових вод	3	10,0±1,0	4	16,7±1,7	4	13,3±1,3	1	3,3±0,3
ПД + ЗРП	6	20,0±2,0*	9	30,0±3,0*	2	6,7±0,7	1	3,3±0,3
Переношена вагітність	1	3,3±0,3	-	-	-	-	1	3,3±0,3

Продовження табл. 3.12

Показник	Група 1, n=27		Група 2, n=21		Група 3, n=29		Група 4, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)	абс.	P(%)
Аномалії пологової діяльності	4	13,3±1,3	6	20,0±2,0	4	13,3±1,3	3	13,3±1,3
Кровотеча в третьому та ранньому післяопераційному періоді	2	6,7±0,7	4	13,3±1,3*	2	6,7±0,7	1	3,3±0,3
Ускладнення післяпологового періоду		3,3±0,3	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3	1	3,3±0,3

Примітка. \* – різниця статистично достовірна відносно 4 групи ( $p < 0,05$ ).

З ускладнень вагітності і пологів звертає на себе увагу зростання частоти рецидивів загрози переривання вагітності в II-III триместрах у вагітних груп 2 і 3 порівняння (46,7% і 30,0%), кровотечі в III і ранньому післяпологовому періоді в групі 2 (13,3%). Крім того, у вагітних з РХГ достовірно частіше за інші групи порівняння діагностована плацентарна дисфункція (ПД) із затримкою розвитку плода (ЗРП) (20,0% в групі 1 і 30,0% в групі 2). Проте, удосконалена терапія (група 1) знижує ризик ПД і ЗРП, частоту кровотеч порівняно з вагітними групи 2 (13,3%).

Гістологічному дослідженню піддавалися 10 зішкрібків ендометрія, плодові оболонки і фрагменти плаценти, які були отримані в результаті операції вишкрібання порожнини матки в разі мимовільного переривання вагітності при неефективності терапії, що проводилася. Проведений аналіз гістологічних препаратів в трьох групах дослідження виявив запальну інфільтрацію поверхневого шару парієнтального ендометрія, де видно сегментоядерні лейкоцити, еозинофіли і плазматичні клітини серед скупчень місцевих лімфоцитів. У глибоких шарах переважають осередкові інфільтрати у вигляді дрібних «лімфоїдних фолікулів». Є ділянки

фіброзу строми, а також склеротичні зміни перетинів спіральних артерій (маркери «хронічного запалення»). Окрім осередкової лімфоцитарної інфільтрації під шаром фібриноїду виявляються мікроабсцеси.

З 10 випадків переривання вагітності у жінок з РХГ в 8 спостереженнях констатована комбінація запальних змін з гіпогормональною картиною, яка виявлялася набряком строми без судинних ворсин, наявністю порожніх судин ворсин хоріону з потовщеною стінкою.

Після передчасних і термінових пологів у більшості жінок було проведено гістологічне дослідження плацент. Дані представлені в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

### Морфологічна оцінка плацент

Показник	Група 1, n=27		Група 2, n=21		Група 3, n=29		Група 4, n=30	
	абс.	P (%)	абс.	P (%)	абс.	P(%)	абс.	P(%)
Інфікування плаценти	4	14,8±1,4*	6	28,6±2,8*	4	13,8±1,3*	2	6,7±0,6
Дисоційований розвиток ворсин	4	14,8±1,4*	6	28,6±2,8*	2	6,9±0,7	1	3,3±0,3
Ступінь тяжкості ПД								
1 ступінь	6	22,2±2,2*	8	38,1±3,8*	4	13,8±1,3*	2	6,7±0,6
2 ступінь	-	-	1	4,8±0,5	1	0,3	-	-
3 ступінь	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. \* – різниця відносно групи 4 статистично достовірна (p<0,05).

Як видно з представлених даних, інфікування плаценти характерніше для породіль груп 1, 2 і 3. У плацентах породіль групи 2 дослідження частіше виявляється 1 ступінь тяжкості ПД (38,1%) відносно 1 (22,2%) та 3 (13,8%) груп.

Наявність явної тенденції до зниження маси плаценти, макropатології від 7 до 15% материнської поверхні, варіантів незрілості типа проміжних диференційованих ворсин або дисоційованого розвитку коти-ледонів, з середнім, осередковим характером компенсаторних реакцій, розцінювалося нами як 2 ступінь ПД. Такі зміни зустрічалися лише в поодиноких випадках в групах 2 і 3.

Всі діти народилися живими, мертвонароджень і ранньої неонатальної смертності в порівнюваних групах вагітних жінок не відмічено. При аналізі використовувалися дані лише дітей народжених при доношеній вагітності (всього 107 дітей в порівнюваних групах). Групи були порівнянні по порядковому номеру народження, маси матері, її зростанню. Статистично достовірної різниці в розподілі статі новонароджених не було, отже групи порівняння можна вважати однорідними ( $p > 0.05$ ).

Характерним маркером сприятливого внутрішньоутробного розвитку плода є маса новонароджених. Дані про масу доношених новонароджених представлені в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

**Дані про масу доношених новонароджених, г**

Стать новонароджених	Група 1, n=21				Група 2, n=15			Група 3, n=26		Група 4, n=29
	M±m	P1-2	P1-3	P1-4	M±m	P2-3	P2-4	M±m	P3-4	M±m
Чоловіча	3395±55	<0,05	>0,05	>0,05	2841±157	<0,05	<0,05	3409±68	>0,05	3581±52
Жіноча	3345±52	<0,05	>0,05	>0,05	2750±148	<0,05	<0,05	3369±52	>0,05	3532±48

Аналіз антропометричних даних показав достовірне зменшення маси тіла новонароджених незалежно від статевої приналежності, народжених від жінок, в яких в I триместрі була діагностована загроза переривання вагітності з розвитком РХГ, і яким не проводилося удосконалена

терапія. Маса тіла новонароджених від матерів групи 1 достовірно не відрізнялася від маси тіла новонароджених від матерів групи 3 і матерів групи 4 (фізіологічний перебіг гестації). Середня маса новонароджених чоловічої статі була дещо більше маси тіла новонароджених жіночої статі у всіх порівнюваних групах, проте достовірних відмінностей виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Нами вивчені показники питомої ваги новонароджених з масою тіла до 3000 грам і більше 3000 грам народжених від матерів груп 1 і 2. Основна когорта дітей в першій групі мала масу тіла при народженні в межах від 3001 до 3500 г. Проте маловагі діти (маса тіла менше 3000 г) достовірно частіше народжувалися в групі 1 жінок – 58,2% проти – 28,1% в контрольній групі, відмінності достовірні,  $p<0,05$ . Відносний ризик народження маловагого дитяти склав 2,23.

Дані про довжину тіла доношених новонароджених представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

**Дані про довжину тіла доношених новонароджених, см**

Стать новонароджених	Група 1, n=21				Група 2, n=15			Група 3, n=26		Група 4, n=29
	M±m	P1-2	P1-3	P1-4	M±m	P2-3	P2-4	M±m	P3-4	M±m
Чоловіча	53,1±0,5	<0,05	>0,05	>0,05	48,8±1,0	<0,05	<0,05	53,8±0,4	>0,05	54,3±0,3
Жіноча	51,0±0,6	<0,05	>0,05	>0,05	47,2±1,2	<0,05	<0,05	51,8±0,5	>0,05	52,2±03

Отримані дані свідчать про достовірне зменшення довжини тіла новонароджених незалежно від статевої приналежності, народжених від жінок групи 2. Також як маса тіла, довжина новонароджених від матерів групи 1 достовірно не відрізнялася від довжини новонароджених від матерів груп 3 і 4. Середня довжина тіла новонароджених чоловічої статі

була дещо більше маси тіла новонароджених жіночої статі у всіх порівнюваних групах, проте достовірних відмінностей виявлено не було ( $p>0,05$ ).

При антропометричному дослідженні достовірної різниці між значеннями кола голови і грудної клітки у новонароджених дітей в групах, що вивчаються, не виявлено ( $p>0,05$ ).

Одним з критеріїв функціонального стану новонародженого прийнято рахувати оцінку за шкалою Апгар. Аналіз даних оцінки новонароджених за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження доношених новонароджених показав, що найвищі оцінки спостерігалися серед новонароджених від матерів групи 4 (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

**Дані про оцінки за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження доношених, бал.**

Показник	Група 1, n=21				Група 2, n=15			Група 3, n=26		Група 4, n=29
	M±m	P1-2	P1-3	P1-4	M±m	P2-3	P2-4	M±m	P3-4	M±m
Новонароджені	7,7±0,4	<0,05	>0,05	>0,05	6,5±0,4	<0,05	<0,05	7,9±0,3	>0,05	8,6±0,3

Дещо нижчі оцінки були в новонароджених від матерів, в яких в I триместрі вагітності були симптоми загрози переривання вагітності 7,9±0,3 балу і в новонароджених від матерів групи 1 – 7,7±0,4 балу, проте достовірних відмінностей виявлено не було ( $p>0,05$ ). Достовірні відмінності величини оцінки за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження спостерігалися лише в новонароджених від матерів групи 2 ( $p<0,05$ ).

Аналіз структури оцінок показав, що були оцінені на 8 і вище за бали 76,2% новонароджених від матерів групи 1, тоді як новонароджені від матерів групи 2 мали оцінку 8 і вище за бали лише в 46,7% випадків.



Порівняльний аналіз структурних відмінностей також виявив достовірні відмінності в структурах оцінок у новонароджених дітей жінок порівнюваних груп, коефіцієнт структурних відмінностей 0,62.

Отже, новонароджені від матерів у вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ спостерігається вища частота переривання вагітності, передчасних пологів, оперативного розродження. У найменш сприятливому положенні знаходяться жінки, що отримують загальноприйняте лікування вказаних станів в I триместрі вагітності. Після проведення удосконаленої терапії результати пологів достовірно покращуються, але рівень патології залишається вищим, ніж у жінок, що перенесли загрозу переривання вагітності без розвитку РХГ і, відповідно, жінок контрольної групи. Значущість удосконаленого алгоритму підтверджується і результатами аналізу антропометричних даних новонароджених, які свідчать про достовірно нижчі показники маси і довжини тіла, а також оцінок за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження новонароджених від матерів із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ, що отримали курс загальноприйнятої терапії в I триместрі. Антропометричні дані новонароджених від матерів із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ, що отримали курс удосконаленої терапії навпроти, достовірно не відрізняються від даних новонароджених від матерів контрольної групи, також як і оцінки за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження. Отже, удосконалена терапія загрози переривання вагітності у вагітних з РХГ ефективна відносно результатів вагітності, як для жінки, так і для новонародженого.

Як впливає з даних таблиці 3.17, частота таких захворювань як синдром дихальних розладів, гіпотрофія і перинатальні ушкодження ЦНС частіше зустрічаються в групах 2 і 3 порівняно з групою 1 жінок, що отримували удосконалену терапію і з групою 4, що можна пояснити більшою частотою передчасних пологів в цих групах. Цікаво відзначити,

що реалізація внутрішньоутробної інфекції (кон'юнктивит, пневмонія) в основному мала місце в новонароджених, таких, що народилися від матерів групи 3 без утворення РХГ.

Таблиця 3.17

### Захворюваність новонароджених в ранньому неонатальному періоді

Показник	Група 1, n=27		Група 2, n=24		Група 3, n=29		Група 4, n=30	
	абс.	Р (%)	абс.	Р (%)	абс.	Р(%)	абс.	Р(%)
Синдром дихальних розладів	4	14,8±1,4	6	25,0±2,5*	4	13,8±1,3	3	10,0±1,0
Гіпотрофія I ступеня	5	18,5±1,5	9	37,5±3,7*	7	24,1±2,3*	5	16,7±1,7
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	3	11,1±1,1	3	12,5±1,2	7	24,1±2,3*	2	6,7±0,7
Внутрішньоутробна гіпоксія	4	14,8±1,4	3	12,5±1,2	7	24,1±2,3*	2	6,7±0,7
Перинатальне ушкодження ЦНС	4	14,8±1,4	6	25,0±2,5*	4	13,8±1,3	2	6,7±0,7

Примітка. \* – різниця відносно групи 4 статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику – із РХГ в I триместрі вагітності.

Отримані результати розділу були викладені у наступних публікаціях.

1. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми на перебіг вагітності та пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:18–22.

2. Козаченко ВВ. Профілактика перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:30–5.

3. Козаченко ВВ. Діагностичне значення клініко-лабораторного дослідження амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:32–9.

4. Козаченко ВВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із ретрохоріальними гематомами. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). 2019;35:165.

5. Козаченко ВВ. Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). 2019;36:124.

## РОЗДІЛ 4

### ПРОГНОЗУВАННЯ РЕТРОХОРИАЛЬНИХ ГЕМАТОМ

#### 4.1 Чинники ризику розвитку загрози невиношування вагітності з ретрохоріальною гематомою

Порівняльний аналіз соматичного і акушерсько-гінекологічного анамнезу, гемостазіологічного, гормонального і інфекційного статусу обстежених хворих, оцінка інформативності ультразвукового методу дослідження дозволив виявити ознаки, що володіють прогностичною значущістю, які можуть розглядатися як чинники ризику розвитку загрози невиношування вагітності, у тому числі і з розвитком РХГ. Відповідно до програми дослідження були вивчені потенційні чинники (античинники) ризику на підставі результатів розрахунку наступних показників: коефіцієнт асоціації, значення відносної ризику і діагностичного коефіцієнта, показник інформативності. Як показник достовірності відмінностей використовували критерій  $\chi^2$ , критичні значення якого визначали з використанням статистичних таблиць для рівня вірогідності заперечення «нульової» гіпотези (не нижче 3,84 для вірогідності 95%, 6,64 для вірогідності 99% і 10,83 для вірогідності 99,9% при відповідному числі ступенів свободи).

У даному дослідженні використовували наступні критичні значення: коефіцієнта асоціації – не нижче 0,5 (по модулю); показника інформативності – не нижче 0,05; значення відносного ризику – не нижче 1,6 для чинників ризику і не більше 0,625 для античинників ризику; діагностичний коефіцієнт – не нижче 1,5. Крім того, визначалися показники чутливості, специфічності, позитивної і негативної прогностичної цінності. Приведені вище показники розраховували з використанням чотирипільної матриці. Структурні відмінності оцінювалися з використанням коефіцієнта структурних відмінностей. Нижньою межею значимих відмінностей вважали досягнення рівня «вельми значимі» з числовою характеристикою не нижче 0,54 [74].

Аналізу підлягали лише ті ознаки, відносно яких раніше були зроблені висновки про можливість їх розгляду як чинники (античинників) ризику. На першому етапі виділяли чинники ризику розвитку загрози невиношування вагітності шляхом порівняння даних, характерних для вагітних жінок груп 1, 2 і 3 (жінки, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання вагітності – 90 вагітних жінок) з даними вагітних групи 4 (фізіологічний перебіг вагітності – 30 вагітних жінок).

На другому етапі вивчалися чинники ризику розвитку РХГ серед жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання вагітності.

Раніше було показано, що у жінок, вагітність яких ускладнилася загрозою переривання, були зареєстровані нижчі рівні екстрагенітальної захворюваності до настання даної вагітності, тоді як після повноцінного обстеження фіксувалося різке зростання показників захворюваності, чого не спостерігалось в інших групах вагітних жінок і імовірно пояснювалася неадекватним обстеженням даної категорії жінок в прегравідарний період.

Ознака «відсутність спостереження жінки в прегравідарний період», коли початком спостереження і активних дій слід вважати постановку на облік по вагітності володіє достатнім рівнем прогностичної значущості відносно розвитку загрози переривання вагітності (коефіцієнт асоціації – 0,65; відносний ризик – 1,61; діагностичний коефіцієнт – 2,08; рівень інформативності – 0,33; критерій % – 20,64, що характеризує вірогідність заперечення «нульової гіпотези» на рівні понад 99%). Ознака володіла досить високим рівнем позитивної прогностичної цінності – 83,3% і чутливості – 76,8%.

Дана ознака відносно розвитку РХГ володіє ще більшою прогностичною цінністю (коефіцієнт асоціації – 0,76; відносний ризик – 2,33; діагностичний коефіцієнт – 3,68; рівень інформативності – 0,83; критерій  $\chi^2$  – 27,05, що характеризує вірогідність заперечення «нульової гіпотези»

на рівні понад 99%). Рівень чутливості і позитивної прогностичної цінності також був на достатньому рівні (79,3 і 79,2% відповідно).

Порівняльний аналіз соматичного анамнезу не дозволив виявити достовірних відмінностей у вікових структурах у вагітних груп 3 і 4 відповідно.

Раніше було показано, що середнє значення маси тіла у вагітних жінок із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ нижче, ніж у жінок, загроза переривання вагітності в яких протікає без розвитку РХГ ( $p < 0,01$ ), тоді як середні значення маси тіла у жінок із загрозою переривання вагітності і вагітних, складових контрольну групу, достовірно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Значущість зв'язку між масою тіла (використаний декілька змінений критерій розділення на групи – 65 кг) і вірогідністю розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі ще більш виражена. Якщо у вагітної маса тіла менше 65 кг, то вірогідність діагностики у неї РХГ підвищується (коефіцієнт асоціації – 0,62; відносний ризик – 1,89; діагностичний коефіцієнт – 2,77; рівень інформативності – 0,48; критерій  $\chi^2$  – 8,63, що характеризує вірогідність заперечення «нульової гіпотези» на рівні понад 95%).

Проте маса тіла як самостійний показник може зовсім не адекватно відображати антропометричні особливості вагітної жінки, оскільки не враховує зріст вагітної. В даному випадку оптимально було б використовувати комплексний показник, при розрахунку якого використовувалися значення, як маси тіла вагітної, так і її зріст. Найчастіше використовуваним показником в даній ситуації виступає індекс маси тіла (ІМТ), що розраховується як відношення величини маси тіла в кілограмах до квадрата величини зросту, вираженого в метрах.

Отримані результати свідчать про відсутність впливу зростання вагітної на вірогідність розвитку як загрози переривання вагітності в

I триместрі, так і на розвиток РХГ (вірогідність заперечення «нульової гіпотези нижче за рівень 95%).

Вищі показники діагностичного коефіцієнта і інформативності (2,77 проти 3,67 для діагностичного коефіцієнта і 0,48 проти 0,61 для показника інформативності) роблять використання показника ІМТ при прогнозуванні ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі доцільнішим.

Орієнтуючись на виявлені особливості трудової діяльності вагітних, була досліджена прогностична цінність трьох потенційних чинників ризику: робоча спеціальність у вагітної, трудова діяльність вагітної як службовка, навчання вагітній в освітній організації.

При аналізі поширеності хронічної генітальної інфекції виявлено, що в групі вагітних, в яких була діагностована РХГ, рівень хронічних генітальних інфекцій був, практично, в два рази вище, ніж у вагітних інших порівнюваних груп.

Потенційний чинник ризику – наявність гінекологічних захворювань – мав схожі показники прогностичної цінності, проте був тісно пов'язаний з ознакою наявності хронічної урогенітальної інфекції. Отже, рівень прогностичної цінності визначався більшою мірою останньою ознакою, що робить доцільним використання для цілей прогнозування як чинник ризику лише ознаки – наявності хронічної урогенітальної інфекції у вагітної.

Перенесене оперативне втручання достовірно не впливало на ризик розвитку загрози переривання вагітності і РХГ, також як і порядковий номер даної вагітності.

Наявність мимовільних переривань вагітностей в анамнезі достовірно підвищує ризик розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі (коефіцієнт асоціації – 0,81; відносний ризик – 1,45; діагностичний коефіцієнт – 1,16; рівень інформативності – 0,23; критерій  $\chi^2$  – 6,69, що

характеризує вірогідність заперечення «нульової гіпотези» на рівні понад 95%). Кількість переривань не впливала на рівень вірогідності, оскільки при збільшенні кількості переривань вагітності в анамнезі рівень вірогідності розвитку даного ускладнення вагітності не збільшувався.

Відносно ризику розвитку РХГ при загрозі переривання вагітності в I триместрі досліджувана ознака була індиферентна і не збільшувала вірогідності розвитку РХГ, що не дозволяє рекомендувати його для побудови математичної моделі.

Наявність вагітності, що не розвивається, в анамнезі навпаки мала сильніший вплив на вірогідність розвитку РХГ.

Якщо відносно ризику розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі вірогідність заперечення «нульової гіпотези» не перевищувала критичного рівня (критерій  $\chi^2 - 2,01$ ), то відносно ризику розвитку РХГ прогностична цінність була високою (коефіцієнт асоціації – 0,89; відносний ризик – 1,63; діагностичний коефіцієнт – 2,13; рівень інформативності – 0,4; критерій  $\chi^2 - 6,66$ , що характеризує вірогідність заперечення «нульової гіпотези» на рівні понад 95%).

Прогностична значущість інфекційного чинника (наявність хронічної уrogenітальної інфекції) було підтверджено рівнями прогностичної значущості підвищеного рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також наявність ІgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах. Проте представляється доцільним використання в математичній моделі клінічної ознаки як простішого у визначенні і діагностиці, але що володіє достатнім рівнем прогностичної цінності.

Дослідження прогностичної цінності комплексної ознаки «порушення менструального циклу» проводили по чотирьох моно ознаках: вік менархе, тривалість менструації, тривалість менструального циклу, частота порушень у вигляді рясних і хворобливих менструацій. Виконаний попередній кореляційний аналіз виявив наявність значимої кореляційної



залежності між всіма вище позначеними ознаками, що визначає доцільність використання в аналізі лише одного комплексної ознаки – «наявність порушень менструального циклу».

Сумарні дані про прогностичну цінність ознак відносно розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Прогностична цінність ознак відносно розвитку загрози  
переривання вагітності в I триместрі**

Ознака	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Діагностичний коефіцієнт	Значення $\chi^2$	Інформативність
Відсутність прегравідарної підготовки	0,65	1,61	2,08	20,64	0,33
Вік вагітної старше 30 років	0,07	0,95	0,21	0,17	0,00
Маса тіла менше 67 кг	0,54	1,6	2,04	10,83	0,29
ІМТ менше 25	0,38	1,39	1,44	4,17	0,14
Робоча спеціальність у вагітної	0,4	1,32	1,2	5,09	0,00
Наявність урогенітальної інфекції	0,32	1,22	0,85	3,38	0,06
Наявність мимовільних переривань вагітності в анамнезі	0,81	1,45	1,6	6,69	0,23
Наявність вагітності в анамнезі, що не розвивається	0,49	1,27	1,05	2,01	0,0
Порушення менструального циклу в анамнезі	0,43	1,33	1,25	3,08	0,12

З дев'яти досліджених ознак – потенційних чинників ризику відносно розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі лише три володіли достатньою прогностичною цінністю: відсутність прегравідарної підготовки, маса тіла вагітної менше 67 кг, наявність мимовільних переривань вагітностей в анамнезі. Було відсутнє прогностичне значення в наступних ознак: вік вагітної старше 30 років, наявність хронічної уrogenітальної інфекції. В останніх чотирьох ознак прогностична цінність не досягала критичного рівня, прийнятого для цілей даного дослідження.

Дані про чутливість, специфічність, позитивній і негативній прогностичній цінності досліджених ознак відносно ризику розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі представлені в таблиці 4.2.

*Таблиця 4.2*

**Чутливість, специфічність, позитивна і негативна прогностична цінність ознак відносно розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі (%)**

Ознака	Чутливість	Специфічність	Позитивна прогностична цінність	Негативна прогностична цінність
Відсутність прегравідарної підготовки	75,7	60,0	83,3	48,4
Маса тіла менше 67 кг	65,4	64,0	74,7	53,3
Робоча спеціальність у вагітної	35,8	80,7	76,0	42,4
Наявність мимовільних переривань вагітності в анамнезі	116,2	98,0	94,7	34,5
Наявність вагітності в анамнезі, що не розвивається	10,8	96,0	85,7	32,7
Порушення менструального циклу в анамнезі	21,9	90,0	78,26	41,3

Звертає на себе увагу досить низькі значення негативної прогностичної цінності для всіх даних чинників ризику. Максимальне значення цього параметра складає 53,3% для чинника «маса тіла менше 67 кг», тоді як для останніх не перевищує рівня в 50%. Прийнятний рівень чутливості спостерігається лише в двох чинників ризику: «відсутність прегравідарної підготовки» (75,7%) і «маса тіла менше 67 кг» (65,4%). Останні чинники ризику володіють дуже високою специфічністю і позитивною прогностичною цінністю.

Отже, для первинного виділення групи ризику серед вагітних жінок при постановці їх на облік рекомендується використовувати чинники з достатнім рівнем чутливості: «відсутність предгравідарної підготовки» і «маса тіла менше 67 кг». Наявність інших чинників ризику підвищуватиме ризик розвитку загрози переривання вагітності, тоді як їх відсутність не впливатиме на ризик розвитку досліджуваного стану.

Сумарні дані про прогностичну цінність ознак відносно розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі представлені в таблиці 4.3.

*Таблиця 4.3*

**Прогностична цінність ознак відносно розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності у I триместрі**

Ознака	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Діагностичний коефіцієнт	Значення $\chi^2$	Інформативність
Відсутність прегравідарної підготовки	0,76	2,3	3,8	27,05	083
Вік вагітної старше 30 років	0,63	1,76	2,46	8,16	041
Маса тіла менше 67 кг	0,62	1,89	2,77	8,63	0,48

Продовження табл. 4.3

Ознака	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Діагностичний коефіцієнт	Значення $\chi^2$	Інформативність
ІМТ менше 25	0,61	2,33	3,67	9,33	0,61
Робоча спеціальність у вагітної	0,24	11,18	0,73	167	0,04
Наявність уrogenітальної інфекції	0,62	2,59	4,1	9,05	0,66
Наявність мимовільних переривань вагітності в анамнезі	0,14	1,08	0,31	0,23	0,01
Наявність вагітності, що не розвивається, в анамнезі	0,89	1,63	2,13	6,66	0,4
Порушення менструального циклу в анамнезі	0,53	1,43	1,55	5,91	0,19

Шість з вивчених ознак мали достатні рівні прогностичної значущості. Було відсутнє прогностичне значення в наступних ознак: робоча спеціальність у вагітної і наявність мимовільних переривань вагітностей в анамнезі. В однієї ознаки -«порушення менструального циклу в анамнезі», прогностична цінність не досягала критичного рівня, прийнятого для цілей даного дослідження.

Дані про чутливість, специфічність, позитивній і негативній прогностичній цінності досліджених ознак відносно ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в першому триместрі представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

**Чутливість, специфічність, позитивна і негативна прогностична цінність ознак відносно розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності у I триместрі (%)**

Ознака	Чутливість	Специфічність	Позитивна прогностична цінність	Негативна прогностична цінність
Відсутність прегравідарної підготовки	79,3	66,0	79,3	66,0
Вік вагітної старше 30 років	57,1	76,7	77,4	56,1
Маса тіла менше 67 кг	71,4	63,3	73,2	61,3
ІМТ менше 25	71,4	62,5	58,1	75,0
Наявність мимовільних переривань вагітності в анамнезі	87,5	38,1	1,8	80,0
Наявність вагітності в анамнезі, що не розвивається	14,6	99,0	96,0	41,2
Порушення менструального циклу в анамнезі	30,5	88,0	80,7	43,6

Таким чином, для первинного виділення групи ризику по розвитку РХГ серед вагітних жінок із загрозою переривання вагітності рекомендується використовувати чинники ризику з високими значеннями чутливості: відсутність прегравідарної підготовки; маса тіла менше 67 кг; індекс маси тіла менше 25 і наявність хронічної урогенітальної інфекції. Оскільки чинники ризику «маса тіла менше 67 кг» та «індекс маси тіла менше 25» є зв'язаними, то рекомендується використовувати лише один з них – «індекс маси тіла менше 25», як комплексний, такий, що відображає не лише характеристику маси тіла, але і зростання вагітної. Не дивлячись на те, що ознака «порушення менструального циклу в анамнезі»

незі» володів недостатньою прогностичною цінністю, високе значення специфічності і позитивної прогностичної цінності робить доцільним включення його в математичну модель.

Отже, відповідно до завдань дослідження нами проведений комплексний аналіз значущості чинників ризику розвитку загрози переривання вагітності і РХГ в I триместрі вагітності. Виконаний аналіз прогностичної цінності потенційних чинників ризику розвитку як загрози переривання вагітності в I триместрі, так і розвитку РХГ у вагітних з вищезгаданим ускладненням вагітності дозволив сформулювати групу чинників що володіють достатнім рівнем чутливості, специфічності, позитивної і негативної прогностичної цінності. Використання даних чинників переважно у вигляді математичної моделі, використання якої дозволить використовувати комплексний підхід в прогнозуванні і, відповідно, виборі оптимальної тактики ведення даних вагітних жінок.

Найбільш оптимальною формою клінічного використання отриманих даних про значущість чинників ризику, їх прогностичному значенні є побудова математичної моделі прогнозування вірогідності розвитку як погрози переривання вагітності в I триместрі, так розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності.

Як основа математичного моделювання була використана послідовна процедура розпізнавання, витікаюча з класичного методу Байєса для умовної вірогідності. У даному дослідженні була використана модифікація методики відповідно до рекомендацій О.П. Мінцера [74].

Всього було створено дві зв'язані один з одним моделі. Перша дозволяла оцінити ризик розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі, друга – ризик розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності. Отже, процес моделювання розглядався як двоступеневий. Якщо на першому рівні моделювання ризик розвитку загрози переривання вагітності виявлявся нижчим за критичне значення, то у ви-

користанні другого етапу не було сенсу, і процес моделювання зупинявся. У разі високого ризику розвитку прогнозованого стану – погрози переривання вагітності, проводилося моделювання ризику розвитку РХГ. В останньому два етапи моделювання були самостійними і незалежними, оскільки одні і ті ж ознаки могли мати різне значення на різних етапах моделювання.

Технологія моделювання включала декілька послідовних етапів. Мета етапного характеру процесу моделювання – збільшення інформативності і достовірності моделі на кожному етапі шляхом виключення чинників з низькими значеннями інформативної цінності. Такий підхід дозволяв нагромаджувати серед чинників, що залишилися, найбільш інформативні і значимі, що істотно підвищувало ефективність моделювання [74].

На першому етапі створення моделі було виконано відбір зв'язаних між собою ознак для виключення надлишкової інформації. Високо корельованими вважали ознаки, парний коефіцієнт кореляції яких був більше 0,6 по модулю.

На другому етапі виконано визначення достовірності відмінностей між аналізованими групами. Вживання критерію Стюдента в даному випадку некоректно, оскільки достовірність відмінностей сильно залежить від чисельності обстежуваних вибірки. При збільшенні чисельності вибірки різниця в частоті спостережуваного ефекту в досвіді і в контролі, достатня для достовірного виводу про наявність цього ефекту, нестримно убуває, тому критерій  $t$  (Стюдента) призначений для оцінки достовірності відмінностей лише в малих вибірках. Відповідно до цього, нами було використано поняття міри або величини відмінностей розподілів  $D(x)$ , розуміючи під цим частку спостережень, яка відрізняє досвід від контролю [74].

Завершальним етапом роботи по відбору ознак було визначення інформативності кожної ознаки, для видалення малоінформативних. Як міра інформативності використовували критерій Кульбака [74]. Як критичний набували значення, що перевищує 0,2 для всіх діапазонів даної ознаки.

Ознаки, що залишилися після етапного контролю, були включені в остаточний варіант моделі прогнозування. Після знаходження добутку відношення шансів визначався кінцевий результат прогнозування результату. Для зручності якісного аналізу чинників ризику розраховувався діагностичний коефіцієнт (ДК), який був десятковим логарифмом відношення вірогідності, помноженим на коефіцієнт 10, дозволяло замінити твір відносних шансів в моделі на складання значень ДК. Чинники ризику, що мають значення ДК менш ніж 1,2 по модулю, не приймали для побудови моделі.

Отже, в остаточний варіант моделі ризику розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі було вирішено включити шість чинників ризику: «відсутність прегравідарної підготовки», «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «наявність мимовільних переривань вагітностей в анамнезі» «маса тіла жінки менше 67 кг», «порушення менструального циклу в анамнезі», «робоча спеціальність у вагітної». Таким чином, всі ознаки можна було виявити до вагітності, що дозволяє сформувати групу високого ризику серед жінок до настання даної вагітності.

В результаті розрахунку величин ризику розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі максимально можливе значення ДК склало 9,22. Такий рівень ризику не був зареєстрований у жодної вагітної з досліджуваних груп. Найвище із зареєстрованих значень ДК в групі вагітних із загрозою переривання вагітності склало 6,92 балу, середнє значення рівня ризику –  $4,2 \pm 0,1$  балу. Розподіл частоти реєстрації сумарного ризику



розвитку загрози переривання вагітності в групі вагітних із загрозою переривання вагітності в першому триместрі представлений на рис. 4.1.

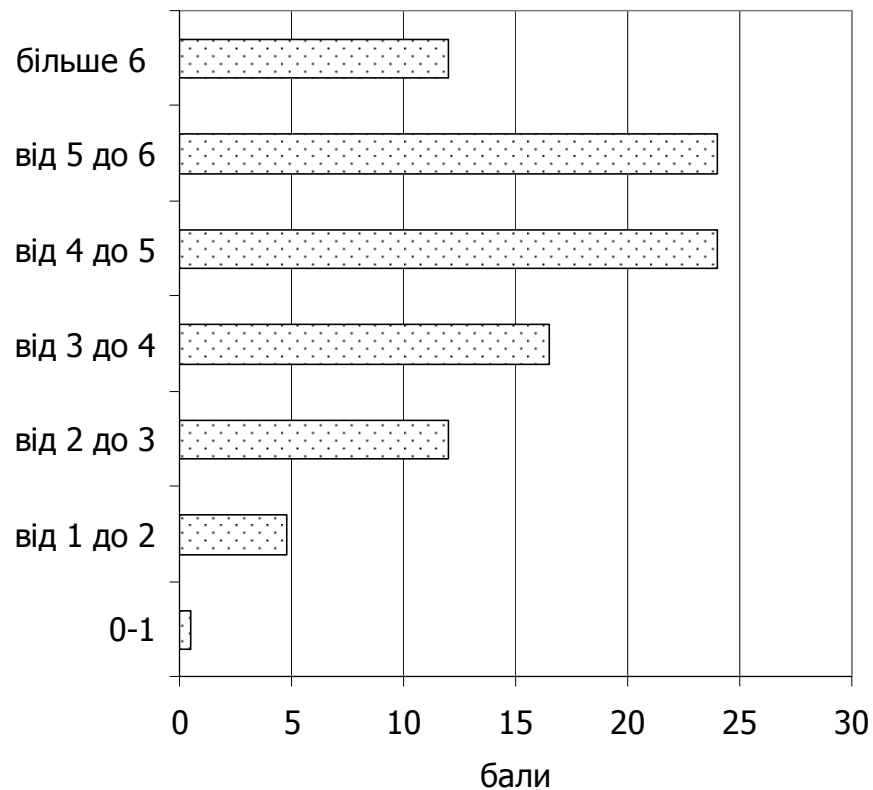


Рис. 4.1. Частота реєстрації значень сумарного ризику розвитку загрози переривання вагітності в групі вагітних із загрозою переривання вагітності в першому триместрі, %.

У контрольній групі серед вагітних з фізіологічним протіканням вагітності максимальне значення рівня ризику склало 5,37 балів, середнє значення –  $2,1 \pm 0,23$  балу. Розподіл частоти реєстрації сумарної ризику розвитку загрози переривання вагітності в контрольній групі вагітних з представлено на рисунку 4.2. Порівняльний аналіз прогностичних характеристик моделі, представлений в таблиці 4.5, дозволяє дійти висновку, що зниження критерію до 2 балів більш ніж удвічі підвищує рівень інформативності (з 0,92 до 2,01), на 15% підвищує рівень чутливості (з 81,08 до 93,69%) і на 27% підвищує рівень негативної прогностичної цінності (з 63,16 до 80,56%).

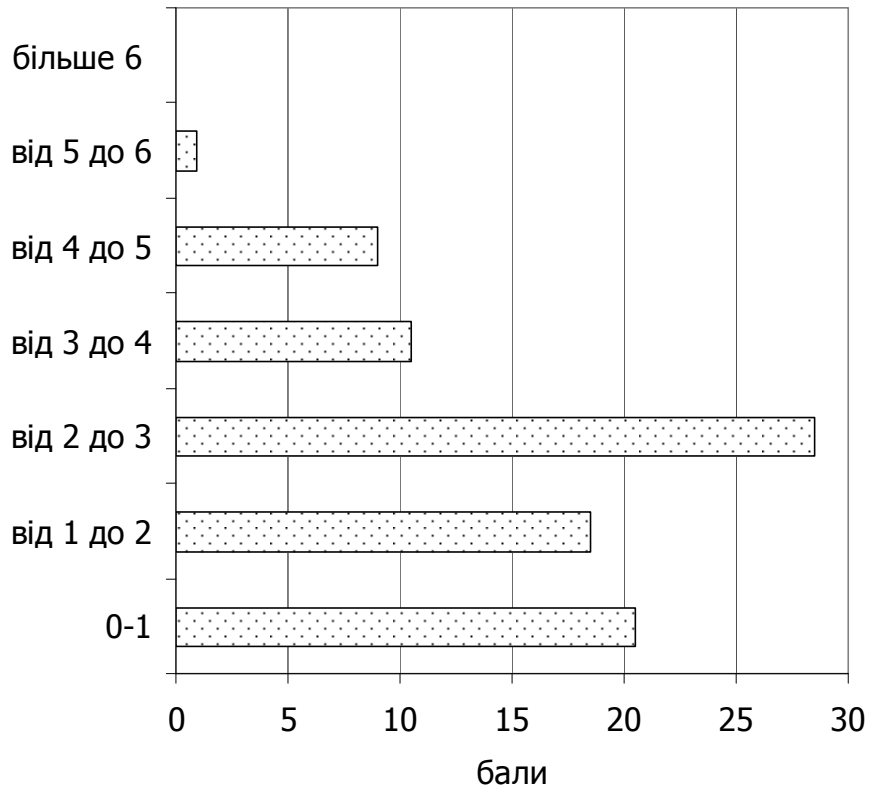


Рис. 4.2. Частота реєстрації значень сумарного ризику розвитку загрози переривання вагітності в контрольній групі вагітних (у %).

Таблиця 4.5

**Прогностичні характеристики математичної моделі ризику розвитку загрози переривання вагітності при різних граничних критеріях**

Ознака	До двох балів	До трьох балів
Коефіцієнт асоціації	0,91	0,83
Значення $\chi^2$	53,06	42,47
Інформативність	2,01	0,92
Чутливість	93,69	81,08
Специфічність	58,0	72,0
Позитивна прогностична цінність	83,21	86,54
Негативна прогностична цінність	80,56	63,16

Зниження критерію розділення призводить до зниження на 19% рівня специфічності (з 72 до 58%). На рівень позитивної прогностичної цінності зміна критерію розділення практично не впливає. Проте зниження критерію розділення призведе до того, що наявність у жінки лише одного чинника ризику, наприклад «відсутність прегравідарної підготовки» або «маса тіла менше 67 кг» зобов'язало включити її в групу високого ризику щодо розвитку загрози переривання вагітності.

Отже, представляється доцільним вважати найбільш оптимальним критерієм для виділення групи високого ризику щодо розвитку загрози переривання вагітності граничне значення діагностичного коефіцієнта в 3 і більше балів. В результаті перевірки запропонованої математичної моделі виявлені високо достовірні відмінності ( $p < 0,001$ ).

При оцінці прогностичних характеристик звертає на себе увагу високий рівень позитивної прогностичної цінності (86,54%), що дозволяє робити точний прогноз при позитивному результаті. Високий рівень чутливості (81,08%) гарантує попадання в групу ризику переважної частини потенційних випадків загрози переривання вагітності в I триместрі.

Друга математична модель передбачала оцінку ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності. Таким чином, в остаточний варіант моделі ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в першому триместрі було вирішено включити шість чинників ризику: «відсутність прегравідарної підготовки», «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «вік вагітної понад 30 років» «ІМТ жінки менше 25», «наявність хронічної урогенітальної інфекції у вагітної».

Дані ознаки рекомендовано було використовувати при розвитку ознак загрози переривання вагітності. Отже, основним критерієм якості даної математичної моделі слід вважати специфічність і позитивну прогностичну цінність.

В результаті розрахунку величин ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі максимально можливе значення ДК склало 17,6 балу. Такий рівень ризику не був зареєстрований ні у жодної вагітної з досліджуваних груп. Найвище із зареєстрованих значень ДК в групі вагітних із загрозою переривання вагітності склало 14,6 балу, середнє значення рівня ризику –  $8,90 \pm 0,31$  балу. Розподіл частоти реєстрації сумарної ризику розвитку загрози переривання вагітності в групі вагітних з РХГ представлений на рисунку 4.3.

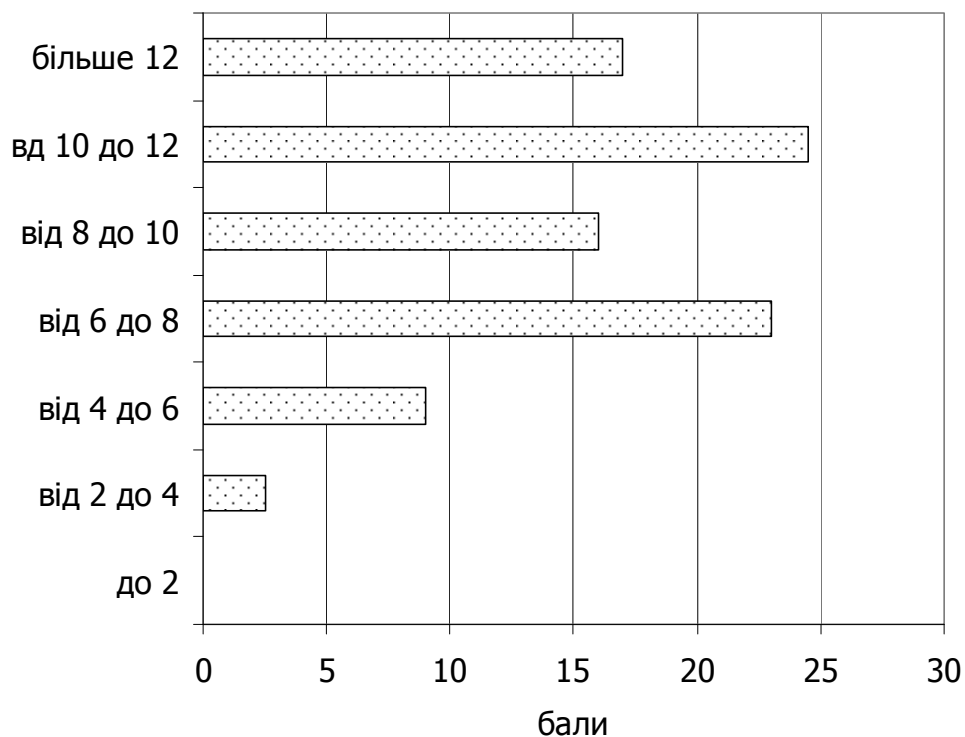


Рис. 4.3. Частота реєстрації значень сумарного ризику розвитку РХГ серед вагітних із загрозою переривання вагітності в групах 1 та 2 вагітних, %.

У групі 3 (вагітні із загрозою переривання вагітності, але без розвитку РХГ) максимальне значення рівня ризику склало 7,69 балів, середнє значення –  $3,9 \pm 0,4$  балу. Розподіл частоти реєстрації значень сумарної ризику розвитку загрози переривання вагітності в групі порівняння представлений на рисунку 4.4.

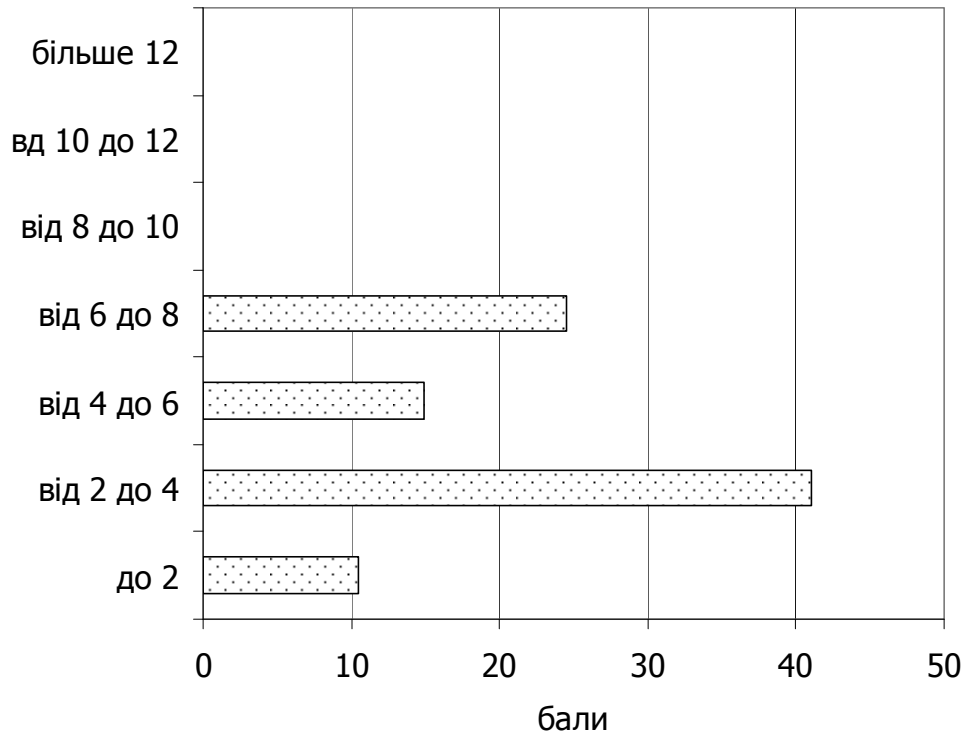


Рис. 4.4. Частота реєстрації значень сумарного ризику розвитку РХГ серед вагітних із загрозою переривання вагітності в групі 3, %.

Дані порівняльної характеристики результатів моделювання при різних граничних значеннях представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

**Прогностичні характеристики математичної моделі ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності при різних порогових критеріях**

Ознака	До двох балів	До трьох балів
Коефіцієнт асоціації	0,89	0,96
Значення $\chi^2$	37,41	30,94
Інформативність	1,21	0,67
Чутливість	86,4	61,7
Специфічність	73,3	96,8
Позитивна прогностична цінність	89,7	98,1
Негативна прогностична цінність	66,7	49,2

Використання граничного критерію «до 6 балів» майже удвічі підвищує рівень інформативності (з 0,67 до 1,21), на 34% підвищує рівень негативної прогностичної цінності (з 49,2 до 66,7%). Проте зниження граничного значення призводить до зменшення найбільш важливих для даної моделі параметрів: специфічності (з 96,8 до 73,3%) і позитивній прогностичній цінності (з 98,1 до 89,7%). Так саме ці параметри були визначені як найбільш важливі, доцільно використовувати граничне значення, які максимізували рівні специфічності і позитивної прогностичної цінності.

Прогностичні характеристики моделі представлені на рисунку 4.5.

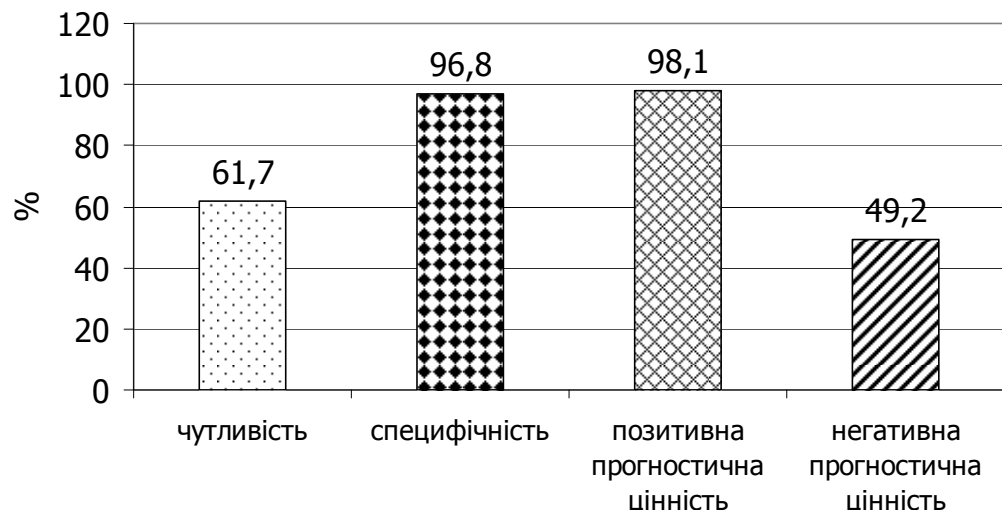


Рис. 4.5. Прогностичні параметри моделі визначення ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі, %.

Високий рівень специфічності (96,8%) і позитивної прогностичної цінності (98,1%) гарантує попадання в групу ризику саме потенційних випадків розвитку РХГ. Використаний граничний рівень висновку про наявність високого ризику розвитку РХГ дозволяє уникнути повторного обліку чинників ризику, які властиві як для розвитку загрози переривання вагітності, так і для розвитку РХГ.

Отже, використання в практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів пропонованих математичних моделей дозволить з високою достовірністю розділити вагітних на групи високого і низького ризику розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі, а серед вагітних з діагностичними ознаками загрози переривання вагітності виділити групу високої ризику по розвитку РХГ. Цілеспрямована робота звиділеними групами ризику сприятиме підвищенню ефективності діяльності акушерської служби, зниженню частоти ускладнень вагітності і поліпшенню результатів вагітності, як для матері, так і для дитини. Результати вивчення результатів вагітності при РХГ залежно від клінічної тактики представлені в наступному підрозділі.

#### **4.2 Математична модель прогнозування результатів вагітності при ретрохоріальній гематомі**

Відповідно до завдань дослідження була проведена оцінка ефективності удосконаленого алгоритму до терапії загрозливого викидня у вагітних з РХГ. Даний підхід комплексно ґрунтувався на отриманих даних про значущість ехографічних особливостей перебігу вагітності, гемостазіологічного статусу вагітної і наявності інфекційної поразки репродуктивної системи у жінок. Принципи удосконаленого алгоритму були описані в другому розділі.

Для виконання поставленого завдання був проведений порівняльний аналіз результатів вагітності для матері і дитини в двох групах вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ. У групу 1 включили 30 вагітних, при лікуванні яких використаний удосконалений алгоритм, в групу 2 порівняння включили 30 вагітних, лікування яких здійснювалося по загальноприйнятій методиці.

Перевірка порівняльності груп по основних чинниках ризику, виявлених в ході даного дослідження – відсутність або наявність преграві-

дарної підготовки, вік вагітної, маса тіла вагітної, ІМТ, відношення до професійної діяльності, інфекційний статус, акушерський анамнез, соматичний і гормональний анамнез, показала, що порівнювані групи були порівняні по всіх значимих ознаках і в жодному випадку не спостерігалося заперечення «нульової гіпотези» на достовірному рівні ( $p > 0,05$ ). Використання математичної моделі за оцінкою ризику розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі, тобто поширеності чинників ризику серед вагітних досліджуваних груп також не виявило значимої різниці між значеннями сумарного діагностичного коефіцієнта. Так, в групі 1 середнє значення сумарного ДК склало  $4,11 \pm 0,16$  балу, в групі 2 (контрольній) –  $4,20 \pm 0,18$  балу (відмінності не достовірні,  $p > 0,05$ ).

При використанні математичної моделі за оцінкою ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі теж не змогло виявити достовірні відмінності між ступенем поширеності чинників ризику серед порівнюваних груп вагітних. У групі 1 середнє значення сумарного ДК склало  $8,81 \pm 0,29$  балу, в групі 2 –  $9,02 \pm 0,35$  балу (відмінності не достовірні,  $p > 0,05$ ). Проведений аналіз щодо поширеності кожного чинника ризику в порівнюваних групах також не виявив достовірних відмінностей в частоті реєстрації ( $p > 0,05$ ). Відмінностей в ехографічних даних – розміри РХГ, динаміка їх розмірів, їх розташування в порівнюваних групах теж виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Отже, відмінності в результатах вагітності між порівнюваними групами могли бути пояснені лише різною ефективністю терапії, що проводилася. Як критерії, по яких оцінювали результати вагітності, використані наступні: частота мимовільного переривання вагітності, частота передчасних пологів, частота оперативного розродження, маса і довжина тіла новонародженого і його оцінка за шкалою Апгар.

Результати вагітності в досліджуваних групах вагітних з ретрохоріальною гематомою і загрозою переривання вагітності представлені в таблиці 4.7.



Таблиця 4.7

**Результати вагітності в досліджуваних групах вагітних з РХГ  
і загрозою переривання вагітності**

Показник	Група 1, n=30		Група 2, n=30		Досто- вірність відмінностей
	абс.	P(%)	абс.	P(%)	<0,05
Частота мимовільного переривання вагітності, %	3	10,0±1,0	6	20,0±2,2	<0,05
Частота передчасних пологів, %	6	20,0±2,0	9	30,0±30	<0,05
Термінові пологи, %	21	70,0±3,0	15	50,0±5,0	<0,05
Мимовільні пологи, %	22	73,3±3,3	18	60,0±6,0	<0,05
Частота оперативного розродження, %	8	26,7±2,6	12	40,0±4,0	<0,05
Маса новонародженого, г	3375±69		2811±157		<0,05
Довжина тіла новонародженого, см	52,1±0,5		47,9±1,2		<0,05
Оцінка по шкалі Агар, бали	7,7±,4		6,5±0,4		<0,05

Отже, виконаний комплексний аналіз результатів вагітності в порівнюваних групах вагітних показав, що використання удосконаленої терапії з врахуванням патогенетичних особливостей розвитку і прогресу РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі дозволяє достовірно поліпшити результати вагітності як для матері, так і для дитини. Проте, не дивлячись на значне зниження частоти несприятливих результатів вагітності при використанні удосконаленої терапії, отримані результати не можуть вважатися повністю задовільними і вимагають проведення подальшого аналізу залежностей ефективності терапії від наявності чинників ризику у конкретної вагітної жінки.

В результаті математичного аналізу були виділені чинники, які найсильніше впливають на результат комплексної терапії. До таких віднесли наступні: наявність хронічної уrogenітальної інфекції (відносний ризик (ВР)=4,08; ДК=5,12), порушення менструального циклу, що свідчить про лютеїнову недостатність (ВР=3,58; ДК=4,34) і відсутність якісної прегравідарної підготовки (ВР=6,98; ДК=6,89). Також мав значення розмір РХГ (ВР=3,78; ДК=4,02) та її розташування (ВР=2,76; ДК=3,54).

Підвищення тону м'язів матки само по собі не мало достовірного впливу на результат вагітності, проте у поєднанні з великими розмірами РХГ і відсутністю позитивної динаміки в перший тиждень проведення терапії результат найчастіше був несприятливим. Причому кожен з вказаних чинників окремо не мав достовірного впливу на результат вагітності, тоді як їх комплекс мав достатні прогностичні характеристики.

Отже, побудова математичної моделі прогнозування результатів вагітності дозволила виявити ключові чинники, які багато в чому визначають результат терапії і результат вагітності. Серед них логічно виділити дві групи. У першу доцільно включити анамнестичні чинники, такі як наявність хронічної уrogenітальної інфекції, порушення менструального циклу, що свідчить про лютеїнову недостатність і відсутність якісної прегравідарної підготовки. У другу групу доцільно включити чинники, інформація про які може бути отримана в процесі клінічного та інструментального дослідження – розмір РХГ, її розташування, підвищення тону м'язів матки у поєднанні з великими розмірами РХГ і відсутністю позитивної динаміки в перший тиждень проведення терапії.

Накопичення чинників ризику, їх взаємозалежність можуть також впливати на результати вагітності, тому нами був проведений математичний аналіз залежності результату вагітності від сумарного значення ДК при використанні математичної моделі прогнозування ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі.

Аналіз отриманої залежності показує, що в діапазоні від 0 до 8 балів спостерігається невелике збільшення ризику несприятливого результату вагітності, тоді як після даного рубежу інтенсивність зростання ризику різко зростає, а після значень сумарного ДК більше 10 зростання рівня ризику практично не визначається. Отримана залежність найякісніше описується статечною функцією, оскільки при її використанні спостерігається найвищі значення коефіцієнта апроксимації ( $R=0,974$ ).

Отже, ефективність удосконаленої терапії залежить від наявності чинників ризику. Сумарне значення ДК до 8 балів, визначене по моделі, що рекомендується, свідчить про високу вірогідність сприятливого результату вагітності. Перевищення рівня у вісім балів значно підвищує вірогідність несприятливого результату. Отже, визначальними умовами ефективності лікування, що проводиться, є комплексний підхід і елімінація чинників ризику як розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі, так і розвитку РХГ в цієї групи вагітних, що підтверджується створеною і апробованою математичною моделлю.

Розроблена методика прогнозування дозволити підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів та покращити перинатальні наслідки в жінок групи високого ризику.

Отримані результати розділу були викладені у наступних публікаціях.

1. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі та аномалій розташування плаценти на ендокринологічні особливості фетоплацентарного комплексу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:14–9.

2. Salmanov AG, Kozachenko VV, Rud VO, Shkorbotun VO. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(6):1355–9.

3. Козаченко ВВ. Діагностична роль досліджень амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя). 2020;37:138.

4. Козаченко ВВ. Ретрохоріальні гематоми у I триместрі як фактор ризику передчасних пологів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). 2020;38:110.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік в групі 1 склав  $29,3 \pm 1,0$  року, в 2 –  $26,8 \pm 1,0$  роки, в 3 –  $27,6 \pm 0,9$  року, в 4 –  $27,5 \pm 1,0$  роки. Відмінності між значеннями середнього віку між групами порівняння були не достовірні ( $p > 0,05$ ), але найбільше вікові вагітні склали групу 1.

Екстрагенітальна патологія може розглядатися як маркер стану адаптаційних можливостей організму вагітної і як несприятливий фон, на якому з вищою вірогідністю розвиваються патологічні процеси – ускладнення вагітності [70, 147]. Вивчення структури екстрагенітальної патології, розподіленої по класах захворювань, показало, що у вагітних груп 1 та 2 достовірно вище структурна значущість захворювань системи травлення (46,7 проти 16,7% серед вагітних без РХГ), захворювань ендокринної системи, які зустрічалися в 2,5 разу частіше серед вагітних з РХГ (16,7 проти 6,7%) і захворюваннями крові (анеміями – 13,3%), які до настання вагітності реєструвалися лише в групах 1 і 2.

Серед вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ виявляється підвищений рівень гінекологічної захворюваності (42 (70%) випадки на 60 вагітних), переважання в структурі патології хронічних урогенітальних інфекцій (73,3%), рівень яких практично в два рази перевищує спостережуваний в порівнюваних групах вагітних, як із загрозою переривання вагітності, так і без її клінічних ознак.

Отже, наявність урогенітальної інфекції у вагітних можна розглядати як чинник ризику розвитку РХГ, на що вказують деякі автори [82, 177]. Крім того, у групах 1 та 2 з РХГ виявлені різні порушення менструальної функції (ПМФ) (53,3 проти 16,7% в контролі). Враховуючи характер порушень, ПМФ пов'язані з недостатністю лютеїнової фази циклу, що також дискутується у сучасній літературі [84, 187].

При оцінці репродуктивного анамнезу слід зазначити, що групи вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ характеризується великим числом вагітностей і пологів, вищою кількістю мимовільних переривань і вагітностей, що не розвиваються, порівняно до характеристик групи 4 (контрольної). Як потенційні специфічні чинники ризику розвитку РХГ серед вагітних з клінікою загрози переривання вагітності в I триместрі можна розглядати наявність два і більше вагітностей в анамнезі, особливо якщо є наявність вагітностей, що не розвивались. Отримані дані співпадають із думкою ряду авторів про збільшення ризику РХГ у жінок із обтяженим репродуктивним анамнезом [90, 189].

Аналізуючи особливості клінічної картини загрози невиношування вагітності в I триместрі в групах, нами не отримано будь-яких специфічних відмінностей із статистично значимою різницею ( $p > 0,05$ ).

Враховуючи вищевикладене, вочевидь, що на підставі лише клінічних даних не представляється можливим діагностувати розвиток РХГ. Це підтверджує думку інших дослідників [19, 192], що немає специфічних клінічних симптомів і необхідно проводити ультразвукове дослідження у всіх вагітних із загрозою невиношування в I триместрі.

Проведений порівняльний аналіз особливостей соматичного і акушерського анамнезу дозволив виявити ознаки, які можна розглядати як потенційні чинники ризику розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі. Вивчення даних чинників, визначення їх прогностичної і діагностичної значущості має важливе значення для розробки практичних рекомендацій по виявленню групи ризику і формуванню пакету заходів щодо зниження ризику розвитку загрози переривання вагітності, у тому числі і ускладненою наявністю РХГ.

Важливу роль в настанні і пролонгації вагітності відіграє функціональний стан ЖТ [69, 199], тому нам було поважно оцінити його

структуру і ступінь васкуляризації. Між 8 і 9 днями після овуляції встановлено пік васкуляризації, який асоціюється з піком секреції прогестерону і естрадіолу. Процес ангиогенезу фолікула після овуляції сприяє перетворенню аваскуляризованої гранульози на обширно васкуляризовану лютеїнову тканину, оскільки стероїдогенез (вироблення прогестерону) в яєчнику залежить від вступу в неї з потоком крові холестерину і ліпопротеїдів низької щільності [77].

При порівнянні ехографічної структури в групі 4 ЖТ було ізоехогенне неоднорідне утворення з товщиною стінки до  $2,0 \pm 0,3$  мм, тоді як в 26,7% вагітних груп 1 та 2 в ЖТ візуалізувалася кістозна порожнина (що свідчить гіпофункцію) і товщиною стінки до  $1,2 \pm 0,1$  мм. У групі 4 визначалася виражена васкуляризація стінки ЖТ з множинними колірними локусами, створюючими кільце. У групах 1 та 3 спостерігалось зменшення васкуляризації різного ступеня, тим самим індекс резистентності (IP) у цих групах був вище, особливо в першій.

Отже, нами підтверджується зв'язок розвитку РХГ з гіпофункцією ЖТ.

Нас цікавила локалізація, структура і об'єм РХГ до лікування і динаміка регресу залежно від методу терапії, що проводилася.

Структура РХГ до початку терапії в 90% вагітних була без ознак організації і була анехогенним утворенням. В 63,3% РХГ розташовувалася пристіночно, в 36,7% – полюсно. Деформація ПЯ була виявлена в 16,7% випадках, все на терміні до 9 тижнів. З них 13,3% мали низьке розташування ПЯ. Низька плацентація визначалася у 50% пацієток. Гіпертонус міометрія різного ступеня визначався у 90% жінок. Гіпоплазія хоріону виявлена в 13,3% вагітних.

Через 2 тижні РХГ на тлі терапії в групах 1 і 2 мала тенденцію до зменшення. Структура її на ехограмах гіперехогенна неоднорідна за рахунок ниток фібрину. У 2 (6,7%) пацієток групи 1 з терміном 6-9 тижнів

вагітності РХГ без ознак організації, але із зменшенням об'ємів. Так само у них зберігалася гіпоплазія хоріону. Значне зменшення гематом спостерігалось у вагітних з пристіночною локалізацією. Гіпертонус міометрія зберігався у 56,7% жінок.

Через 4 тижні у більшості пацієток на місці РХГ візуалізується гіперехогенне включення неоднорідної структури, максимально до 2 мл в об'ємі. Гіпертонус реєструється у 10,0% пацієток. Гіпоплазія хоріону зберігається в 6,7% вагітних. Повне розсмоктування РХГ відмічене у 20,0% жінок. Гіпертонус виявлений в 90% під час вступу і в 10% – через 4 тижні, що свідчить про купірування загрози мимовільного аборту. Повна реорганізація РХГ у переважній більшості відбувається через 1-2 місяці.

Нами встановлені наступні критерії ефективності лікування по УЗД: локалізація РХГ відносно поверхні ПЯ і стінок порожнини матки; об'єм; будова (наявність або відсутність згустків крові); поширеність – ступінь відшарування ембріонального об'єкту; від плодівмістилиця та стан міометрія.

Невиношування вагітності й інші репродуктивні втрати, на думку ряду авторів [15, 33, 207], слід розглядати в сучасному акушерстві як універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на будь-яке неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, плода, довкілля і багатьох інших чинників. В даний час накопичено досить багато свідочств про значиму роль порушень в системі гемостазу вагітної, що частенько характеризуються розвитком тромбофілічного синдрому, і вірогідність розвитку ускладненого перебігу гестації [26, 207]. Незаперечно доведено, що сама тромбофілія є причиною безлічі станів, властивих як патології вагітності (особливо її хронічного невиношування), пологів і післяпологового періоду, а також ряду форм безпліддя. У патогенезі значної частини репродуктивних втрат певним чином задіяна саме система гемостазу, порушення в якій частіше всього реалізуються у вигляді тромботичних синдромів [70, 215].



Результати порівняльного аналізу показників гемостазу дозволяють стверджувати про наявність ознак гіпокоагуляції серед вагітних у вагітних з наявністю РХГ на тлі клінічних ознак загрози переривання вагітності про що свідчить достовірне зниження протромбінового індексу до  $98,81 \pm 1,12\%$ , підвищення РФМК до  $20,95 \pm 0,51$  мг/100 мл, збільшення АЧТЧ до  $32,88 \pm 0,47$  секунд, подовження часу згортання крові до  $4,92 \pm 0,05$  хвилин і тривалість кровотечі до  $2,06 \pm 0,03$  хвилин (всі приведені показники достовірно відрізняються від показників групи 4 вагітних,  $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей показників гемостазу, визначуваних у вагітних груп 3 та 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ). Отже, виявлені порушення специфічні саме для випадків розвитку РХГ і не мають відношення до клінічного стану загрози переривання вагітності.

Проведений порівняльний аналіз особливостей гемоста-зіологічного статусу дозволив виявити додаткові ознаки, які також можна розглядати як потенційні чинники ризику розвитку загрози переривання вагітності і розвитку РХГ в I триместрі. Використання їх в процесі прогнозування ризику розвитку загрози переривання вагітності, у тому числі і ускладненою наявністю РХГ здатне збільшити прогностичну цінність методики, що розробляється.

Безперечний інтерес представляє аналіз гормонального статусу з точки зору розробки практичних рекомендацій по корекції його порушень. Гормональний статус вагітних, включених в групи порівняння, проводили за допомогою оцінки даних лабораторних досліджень гормонів в периферичній крові, а також шляхом оцінки біологічних ефектів при вивченні характеру менструальної функції [92, 216].

Порівняльний аналіз МФ показує, що у вагітних груп 1 та 2 в I триместрі мало місце пізніший вік менархе, особливо серед вагітних з РХГ ( $13,21 \pm 0,17$  проти  $12,10 \pm 0,25$  року в групі 4,  $p < 0,05$ ). Достовірної різниці у віці менархе між вагітними з РХГ і 3 групою ( $p > 0,05$ ). Тривалість

менструації була достовірно більше у вагітних груп 1 та 2 ( $4,84 \pm 0,11$  проти  $3,90 \pm 0,12$  дня в групі 4,  $p < 0,05$ ). Тривалість менструального циклу також була найбільшою в групах вагітних з РХГ ( $31,01 \pm 0,48$  проти  $28,41 \pm 0,56$  дня в групі 4,  $p < 0,05$ ).

Крім того, якісний аналіз порушень МФ дозволив виявити велику частоту порушень у вигляді рясних і хворобливих менструацій, різної тривалості міжменструального періоду, що вказують на наявну недостатність II фази МЦ.

Виконані лабораторні дослідження підтвердили наше припущення та дані сучасної літератури [53, 117]. Так, аналіз рівнів ХГЛ, ПЛ, АФП і П в периферичній крові проводили з врахуванням терміну вагітності. Рівні ХГЛ, ПЛ і АФП в групі 4 відповідали нормі популяції, тоді як в групі 3 були достовірно нижче ( $p < 0,05$ ). Наявність РХГ достовірно не впливала на рівень гормонів в периферичній крові, проте показники були нижчі, ніж в групі вагітних із загрозою переривання вагітності, але без РХГ ( $p > 0,05$ ).

Концентрація прогестерону в групі 4 також відповідала нормі популяції з урахуванням терміну вагітності, в якому проводили дослідження. Істотно нижчі рівні концентрації П реєструвалися в групі 3 вагітних ( $p < 0,05$ ). У вагітних з наявністю РХГ концентрація П була найменшою, порівняно до вагітних інших груп.

Отже, при розвитку клініки загрози переривання вагітності спостерігається зниження рівнів ХГЛ, ПЛ, АПФ і П особливо сильно виражене при виникненні РХГ.

Таким чином, у вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ спостерігається відносна гормональна недостатність лютеїнової фази до початку даної вагітності і зниження рівнів ХГЛ і П в I триместрі, що визначає необхідність корекції гормональної недостатності при проведенні диференційованої терапії.

Раніше була показана роль гінекологічної захворюваності і переважання в структурі патології хронічних урогенітальних інфекцій (73,3% від загальної кількості гінекологічних захворювань) як чинник ризику розвитку РХГ. Зміна імунного гомеостазу є провідним чинником в структурі гестаційних ускладнень [12, 123]. У зв'язку з цим ми вивчали динаміку прозапальних цитокінів в досліджуваних групах.

Нами констатовано, що рівень цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$  на момент вступу жінок в стаціонар був достовірно підвищений в групах вагітних із загрозою переривання вагітності відносно норми, що не виключає ролі хронічного персистуючого ендометриту в генезі даної патології. Також визначалася наявність IgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах (76,7%) в порівнянні з контролем (43,3%).

Що стосується бактеріологічних досліджень мазків з піхви і цервікального каналу, які проводяться всім госпіталізованим вагітним в І триместрі без клініки значних кров'янистих виділень, то нам не удалось виявити будь-яких статистично значимих відмінностей по всіх групах порівняння в частоті неспецифічних вагінітів, бактеріальних вагінозів, хламідіозу, уреоплазмозу і кандидозу.

У зв'язку з вищевикладеним вважаємо, що цей чинник не відіграє суттєвої ролі в розвитку РХГ при загрозі невиношування в І триместрі вагітності, на що також вказують деякі автори [50, 147].

Отже, визначено значення недостатності лютеїнової фази циклу до вагітності і зниження рівнів ХГЛ і П, особливо сильно виражене при виникненні РХГ в І триместрі. Значущість інфекційного чинника було підтверджено визначенням підвищеного рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також наявністю IgG до вірусу герпесу і ЦМВ в середніх і високих титрах. Виявлені порушення мають бути обов'язково взяті до уваги при розгляді питання про тактику ведення вагітності, ускладненої загрозою переривання і розвитком РХГ.

Для визначення ефективності удосконаленої терапії, що проводиться, вагітним із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ всі вагітні з даним ускладненням вагітності були розділені на дві групи.

Необхідно підкреслити, що купірування клініки загрози невиношування вагітності (у групі 1 сталося швидше, ніж в 2 ( $6,1 \pm 0,5$  проти  $19,1 \pm 1,3$  дня), а зникнення РХГ зафіксоване через  $18,1 \pm 1,9$  дня в групі 1 проти  $26,2 \pm 2,4$  дня – в 2. У групі 4 не зафіксовано жодного випадку переривання вагітності, в групі 3 96,7% вагітностей закінчилося пологами, тоді як серед вагітних групи 2 – в 80,0% відповідно. Слід зазначити, що частота переривань вагітності в групах 1 та 2 достовірно відрізнялася. Так, у вагітних групи 1 (удосконалене лікування) частота переривання вагітності була достовірно нижче ( $10,0 \pm 1,0$  проти  $20,0 \pm 2,0\%$ ,  $p < 0,05$ ), ніж в групі 2. Також достовірні відмінності спостерігалися і відносно частоти передчасних пологів. У групі, де проводилося удосконалене лікування, частота передчасних пологів була нижча в півтора рази ( $20,0 \pm 2,0$  проти  $30,0 \pm 3,0\%$ ,  $p < 0,05$ ). Відповідно, частота термінових пологів була достовірно вище в групі 1 вагітних ( $70,0 \pm 7,0$  проти  $50,0 \pm 5,0\%$ ,  $p < 0,05$ ).

З ускладнень вагітності і пологів звертає на себе увагу зростання частоти рецидивів загрози переривання вагітності в II-III триместрах у вагітних груп 2 і 3 порівняння ( $46,7$  і  $30,0\%$ ), кровотечі в III і ранньому післяпологовому періоді в групі 2 ( $13,3\%$ ). Крім того, у вагітних з РХГ достовірно частіше за інші групи порівняння діагностована ПД із ЗРП ( $20,0\%$  в 1 і  $30,0\%$  – в групі 2). Проте, удосконалена терапія (група 1) знижує ризик ПД і ЗРП порівняно з вагітними групи 2 ( $6,7\%$  та  $13,3\%$  відповідно).

Частота оперативного розродження в групі 1 вагітних була достовірно менше, ніж у 2 ( $25,9 \pm 2,6$  проти  $38,1 \pm 2,6\%$ ,  $p < 0,05$ ). Показаннями до операції кесарева розтину послужили передчасний розрив амніотичних оболонок і відсутність ефекту від збудження пологової діяльності,

передлежання плаценти, тазове передлежання крупного плода і дистрес плода в пологах.

У групі 3 частота оперативного розродження була ще нижча ( $24,1 \pm 2,3\%$ ), а найменший рівень оперативного розродження спостерігався в групі 4 і склав  $13,3 \pm 1,3\%$ .

Таким чином, у вагітних із загрозою переривання вагітності спостерігається вища частота переривання вагітності і передчасних пологів, особливо серед вагітних з РХГ і відсутністю удосконаленої терапії. Частота оперативного розродження також достовірно вище в групах вагітних з РХГ і відсутністю удосконаленої терапії.

З 10 випадків переривання вагітності у жінок з РХГ в 8 спостереженнях констатована комбінація запальних змін з дисгормональною картиною, яка виявлялася набряком строми без судинних ворсин, наявністю порожніх судин ворсин хоріону з потовщеною стінкою.

Після передчасних і термінових пологів у більшості жінок було проведено гістологічне дослідження плацент. Як вочевидь з отриманих даних інфікування плаценти найбільш характерно для породіль груп 1, 2 і 3. У плацентах породіль групи 2 дослідження частіше виявляється 1 ступінь тяжкості ПД (38,1%) відносно 1 (22,2%) та 3 (13,8%) груп.

Наявність явної тенденції до зниження маси плаценти, макропатології від 7 до 15% материнської поверхні, варіантів незрілості типа проміжних диференційованих ворсин або дисоційованого розвитку котиледонів, з середнім, осередковим характером компенсаторних реакцій, розцінювалося нами як другий ступінь ПД.

Перинатальні наслідки розродження жінок із РХГ у I триместрі широко дискутуються у сучасній літературі [114, 159].

Отримані нами дані свідчать, що новонароджені від матерів у вагітних із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ спостерігається вища частота переривання вагітності, передчасних пологів, опера-

тивного розродження. У найменш сприятливому положенні знаходяться жінки, що отримують загальноприйняте лікування вказаних станів в I триместрі вагітності. Після проведення удосконаленої терапії результати пологів достовірно покращуються, але рівень патології залишається вищим, ніж у жінок, що перенесли загрозу переривання вагітності без розвитку РХГ і, відповідно, жінок контрольної групи. Значущість удосконаленого алгоритму підтверджується і результатами аналізу антропометричних даних новонароджених, які свідчать про достовірно нижчі показники маси і довжини тіла, а також оцінок за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження новонароджених від матерів із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ, що отримали курс загальноприйнятої терапії в I триместрі. Антропометричні дані новонароджених від матерів із загрозою переривання вагітності і розвитком РХГ, що отримали курс удосконаленої терапії навпроти, достовірно не відрізняються від даних новонароджених від матерів контрольної групи, також як і оцінки за шкалою Апгар на п'ятій хвилині після народження. Отже, удосконалена терапія загрози переривання вагітності у вагітних з РХГ ефективна відносно результатів вагітності, як для жінки, так і для новонародженого.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику – із РХГ в I триместрі вагітності.

Прогнозування РХГ є дуже важливим з точки зору ефективності проведеної терапії. У нашому дослідженні використовували наступні критичні значення: коефіцієнта асоціації – не нижче 0,5 (по модулю); показника інформативності – не нижче 0,05; значення відносного ризику – не нижче 1,6 для чинників ризику і не більше 0,625 для античинників ризику; діагностичний коефіцієнт (ДК) – не нижче 1,5. Крім того, визначалися показники чутливості, специфічності, позитивної і негативної

прогностичної цінності. Приведені вище показники розраховували з використанням чотирипільної матриці. Структурні відмінності оцінювалися з використанням коефіцієнта структурних відмінностей. Нижньою межею значимих відмінностей вважали досягнення рівня «вельми значимі» з числовою характеристикою не нижче 0,54 [74].

Сумарні дані про прогностичну цінність ознак відносно розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі свідчать, що з вивчених ознак мали достатні рівні прогностичної значущості: відсутність прегравідарної підготовки; індекс маси тіла менше 25 і наявність хронічної урогенітальної інфекції. Не дивлячись на те, що ознака «порушення менструального циклу в анамнезі» має недостатньо прогностичну цінність, високе значення специфічності і позитивної прогностичної цінності робить доцільним включення його в математичну модель.

Виконаний аналіз прогностичної цінності потенційних чинників ризику розвитку як загрози переривання вагітності в I триместрі, так і розвитку РХГ у вагітних з вищезгаданим ускладненням вагітності дозволив сформулювати групу чинників що володіють достатнім рівнем чутливості, специфічності, позитивної і негативної прогностичної цінності. Використання даних чинників переважно у вигляді математичної моделі, використання якої дозволить використовувати комплексний підхід в прогнозуванні і, відповідно, виборі оптимальної тактики ведення даних вагітних жінок.

Найбільш оптимальною формою клінічного використання отриманих даних про значущість чинників ризику, їх прогностичному значенні є побудова математичної моделі прогнозування вірогідності розвитку як погрози переривання вагітності в I триместрі, так розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності.

Як основа математичного моделювання була використана послідовна процедура розпізнавання, витікаюча з класичного методу Байеса

для умовної вірогідності. У даному дослідженні була використана модифікація методики відповідно до рекомендацій О.П. Мінцера [74]

Всього було створено дві зв'язані одна з одною моделі. Перша дозволяла оцінити ризик розвитку загрози переривання вагітності в першому триместрі, друга – ризик розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності. Отже, процес моделювання розглядався як двоступінчатий. Якщо на першому рівні моделювання ризик розвитку загрози переривання вагітності виявлявся нижчим за критичне значення, то у використанні другого етапу не було сенсу, і процес моделювання зупинявся. У разі високого ризику розвитку прогнозованого стану – погрози переривання вагітності, проводилося моделювання ризику розвитку РХГ. У останньому два етапи моделювання були самостійними і незалежними, оскільки одні і ті ж ознаки могли мати різне значення на різних етапах моделювання.

В остаточний варіант моделі ризику розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі було вирішено включити шість чинників ризику: «відсутність прегравідарної підготовки», «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «наявність мимовільних переривань вагітностей в анамнезі» «ІМТ жінки менше 25», «порушення менструального циклу в анамнезі», «робоча спеціальність у вагітної». Отже, всі ознаки можна було виявити до вагітності, що дозволяє сформувати групу високого ризику серед жінок до настання вагітності.

Математична модель передбачала оцінку ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності. В остаточний варіант моделі ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі було вирішено включити шість чинників ризику: «відсутність прегравідарної підготовки», «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «вік вагітної понад 30 років» «ІМТ жінки менше 25», «наявність хронічної урогенітальної інфекції у вагітної». Дані



ознаки рекомендовано було використовувати при розвитку ознак загрози переривання вагітності. Отже, основним критерієм якості даної математичної моделі слід вважати специфічність і позитивну прогностичну цінність.

В результаті розрахунку величин ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі максимально можливе значення ДК склало 17,6 балу. Такий рівень ризику не був зареєстрований у жодної вагітної з досліджуваних груп. Найвище із зареєстрованих значень ДК в групі вагітних із загрозою переривання вагітності склало 14,6 балу, середнє значення рівня ризику –  $8,90 \pm 0,31$  балу.

Отже, використання в практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів пропонувані математичні моделі дозволить з високою достовірністю розділити вагітних на групи високого і низького ризику розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі, а серед вагітних з діагностичними ознаками загрози переривання вагітності виділити групу високої ризику по розвитку РХГ. Цілеспрямована робота з виділеними групами ризику сприятиме підвищенню ефективності діяльності акушерської служби, зниженню частоти ускладнень вагітності і поліпшенню результатів вагітності, як для матері, так і для дитяти.

Відповідно до завдань дослідження була проведена оцінка ефективності удосконаленого алгоритму до терапії загрозливого викидня у вагітних з РХГ. Даний підхід комплексно ґрунтувався на отриманих даних про значущість ехографічних особливостей перебігу вагітності, гемостазіологічного статусу вагітної і наявності інфекційної поразки репродуктивної системи у жінок.

При використанні математичної моделі за оцінкою ризику розвитку РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі теж не змогло виявити достовірні відмінності між ступенем поширеності чинників ризику серед порівнюваних груп вагітних. У групі 1 середнє

значення сумарного ДК склало  $8,81 \pm 0,29$  балу, в групі 2 –  $9,02 \pm 0,35$  балу (відмінності не достовірні,  $p > 0,05$ ). Проведений аналіз щодо поширеності кожного чинника ризику в порівнюваних групах також не виявив достовірних відмінностей в частоті реєстрації ( $p > 0,05$ ). Відмінностей в ехографічних даних – розміри РХГ, динаміка їх розмірів, їх розташування в порівнюваних групах теж виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Отже, відмінності в результатах вагітності між порівнюваними групами могли бути пояснені лише різною ефективністю терапії, що проводилася. Як критерії, по яких оцінювали результати вагітності, використані наступні: частота мимовільного переривання вагітності, частота передчасних пологів, частота оперативного розродження, маса і довжина тіла новонародженого і його оцінка за шкалою Апгар.

Виконаний комплексний аналіз результатів вагітності в порівнюваних групах вагітних показав, що використання удосконаленої терапії з урахуванням патогенетичних особливостей розвитку і прогресу РХГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в I триместрі дозволяє достовірно поліпшити результати вагітності як для матері, так і для дитини. Проте, не дивлячись на значне зниження частоти несприятливих результатів вагітності при використанні удосконаленої терапії, отримані результати не можуть вважатися повністю задовільними і вимагають проведення подальшого аналізу залежності ефективності терапії від наявності чинників ризику у конкретної вагітної жінки

Побудова математичної моделі прогнозування результатів вагітності дозволила виявити ключові чинники, які багато в чому визначають результат терапії і результат вагітності. Серед них необхідно виділити дві групи. У першу доцільно включити анамнестичні чинники, такі як наявність хронічної урогенітальної інфекції, порушення менструальної функції, що свідчить про лютеїнову недостатність і відсутність якісної прегравідарної підготовки. У другу групу доцільно включити чинники,

інформація про які може бути отримана в процесі клінічного і інструментального дослідження – розмір РХГ, її розташування, підвищення тону м'язів міометрія у поєднанні з великими розмірами РХГ і відсутністю позитивної динаміки в перший тиждень проведення терапії.

Ефективність удосконаленої терапії залежить від наявності чинників ризику. Сумарне значення ДК до 8 балів, визначене по моделі, що рекомендується, свідчить про високу вірогідність сприятливого результату вагітності. Перевищення рівня у вісім балів значно підвищує вірогідність несприятливого результату. Отже, визначальними умовами ефективності лікування, що проводиться, є комплексний підхід і елімінація чинників ризику як розвитку загрози переривання вагітності в I триместрі, так і розвитку РХГ в цієї групи вагітних, що підтверджується створеною і апробованою математичною моделлю.

Розроблена удосконалена методика прогнозування дозволила підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів та покращити перинатальні наслідки в жінок групи високого ризику – із РХГ у I триместрі вагітності.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти невиношування та передчасних пологів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних, імунологічних та мікробіологічних досліджень досліджень, а також удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності та недостатню ефективність прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. При оцінці структури ретрохоріальних гематом у I триместрі вагітності встановлено наступні особливості:

- в 90,0% вагітних без ознак організації та анехогенна;
- в 63,3% розташована пристіночно, в в 36,7% – полюсно;
- в 50,0% мала місце низька плацентація;
- в 90,0% спостерігався гіпертонус міометрія;
- в 16,7% відбувалася деформація плідного яйця;
- в 13,3% мала місце гіпоплазія хоріона.

3. Провідними ехографічними критеріями ретрохоріальних гематом у I триместрі є:

- локалізація відносно поверхні плідного яйця і стінок порожнини матки;
- об'єм;
- будова – наявність або відсутність згустків крові;
- поширеність – ступінь відшарування ембріонального об'єкту;
- від плодовмістилища;
- стан міометрія.

4. У вагітних із ретрохоріальною гематомою у I триместрі мали місце ознаки гіпокоагуляції, про що свідчить достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження протромбінового індексу до  $98,81 \pm 1,12\%$ ; підвищення РФМК до  $20,95 \pm 0,51$  мг/100 мл; збільшення активованого часткового тромбoplastинного часу до  $32,88 \pm 0,47$  секунд; подовження часу згортання крові до  $4,92 \pm 0,05$  хвилин і тривалості кровотечі до  $2,06 \pm 0,03$  хвилин. Виявлені порушення специфічні саме для випадків розвитку ретрохоріальної гематоми і не мають відношення до клінічного стану загрози переривання вагітності.

5. У генезі ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності суттєве значення мають дисгормональні (зниження рівнів хоріонічного гонадотропіну людини та прогестерону) та дисімунологічні порушення (підвищення рівня цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , а також наявності IgG до вірусу герпесу і цитомегаловірусу в середніх і високих титрах).

6. Удосконалена математична модель передбачає оцінку ризику розвитку ретрохоріальної гематоми у вагітних із загрозою переривання вагітності із визначенням 6 чинників ризику: «недостатність лютеїнової фази»; «відсутність прегравідарної підготовки»; «наявність вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі», «вік вагітної понад 30 років» «індекс маси тіла жінки менше 25» та «наявність хронічної урогенітальної інфекції у вагітної». Дані ознаки рекомендовано використовувати при розвитку ознак загрози переривання вагітності, основним критерієм якості даної математичної моделі слід вважати специфічність і позитивну прогностичну цінність.

7. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі дозволяє прискорити купірування клініки загрози невиношування вагітності (з  $19,1 \pm 1,3$  до  $6,1 \pm 0,5$  дня), зникнення ехографічних ознак (з  $26,2 \pm 2,4$

до  $18,1 \pm 1,9$  дня), а також зменшити частоту невиношування з 20 до 10%; передчасних пологів – з 30 до 20%; плацентарної дисфункції – з 30 до 20% та кесаревих розтинів – 38,1 до 25,9% відповідно.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою зниження рівня репродуктивних втрат у жінок із ретрохоріальною гематомою у I триместрі вагітності необхідно додатково використовувати:

- дідрогестерон по 20-40 мг/добу перорально/інтравагінально тривалістю до 20 тижнів вагітності;

- транексамову кислоту по 250 міліграм 3 рази в день до зупинки кровотечі і стабілізації розмірів ретрохоріальної гематоми;

- аргінін по 500-1000 мг/добу – тривалість залежить від зменшення клініко-ехографічних та лабораторних ознак ретрохоріальної гематоми.

2. Математичне моделювання повинне бути засноване на доказовій базі інформативності чинників ризику і діагностичних маркерів, які забезпечують оптимальний алгоритм ведення жінок з невиношуванням вагітності і ретрохоріальними гематомами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агаджанова АА. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2013;1:3–6.
2. Азизова НА. Течение беременности на фоне ретрохориальной гематомы. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2019;153(1):13–6.
3. Айламазян ЭК. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие. СПб, 2009. 76 с.
4. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я. З матеріалів II Національного конгресу «Дискусійні питання сучасного акушерства». *Репродуктивна ендокринологія*. 2013;5(13):3–7.
5. Андреева ЕС, Степанкова ЕА. Особенности морфологических изменений плаценты у пациенток с угрозой прерывания беременности и отслойкой хориона с образованием внутриматочной гематомы. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. 2012;5:36–9.
6. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. *Здоров'я жінки*. 2017;3:56–62.
7. Бегова СВ. К вопросу об особенностях цитокиновой регуляции системы гемостаза при угрозе прерывания беременности у многорожавших женщин. *Журнал акушерства и женских болезней: II Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства»: тезисы*. 2013;72(Спец. вып.):12.
8. Беспалова ОН. Генетика невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;56(1):81–95.
9. Буштырева ИО, Кузнецова НБ, Каплина АА, Ковалева АВ, Дмитриева МП. Гемостаз у пациенток с ретрохориальной гематомой. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(2):16–22.
10. Вдовиченко ЮП, Фірсова НА, Максимова ВВ. Аспекти прегравідарної підготовки жінок із звичним невиношуванням вагітності та



надбаною формою тромбофілії. Здоров'я жінки. 2019;5:63–8.

11. Вдовиченко ЮП, Фірсова НА, Хажиленко КГ. Поліморфізм генів системи гемостазу у жінок із звичним невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019;8:36–40.

12. Венцківська ІБ, Прощенко ОМ, Загородня ОС. Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому. Здоров'я жінки. 2015;1:83–6.

13. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Тарасова ЛА, Кроча ВН. Імунологічні та інфекційні аспекти невиношування вагітності. Жіночий лікар. 2009;4:16–9.

14. Волкова ЕВ, Гайдамакина ЛФ, Демидова АИ. Течение беременности, осложненное ретрохориальной гематомой в первом триместре. Фарматека. 2016;12(325):53–5.

15. Воробйова П, Скрипченко НЯ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Живецька-Денісова АА, Толкач СМ. Визначення ролі провідних генетичних і клінічних факторів у розвитку невиношування вагітності. Перинатологія та педіатрія. 2016;4:42–6.

16. Газиева ИА, Чистякова ГН. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре. Вестник акушера-гинеколога. 2008;8(20):16–20.

17. Галич СР, Шпак ІВ, Щурко МІ. Доцільність базового застосування препарату «Магне В6» в схемах профілактики прееклампсії. Здоров'я жінки. 2004;1:53–7.

18. Гениевская МГ, Макацария АД. Антитела к фосфолипидам и невынашивание. Вестник ассоциации акушеров-гинекологов. 2000;1:44–9.

19. Геревич НВ. Ультразвукове дослідження під час пологів як інструмент прогнозування обструктивних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:22–4.

20. Гичка НМ. Особливості вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок з невиношуванням в анамнезі. Здоров'я жінки. 2019;3:44–9.

21. Громова ОА. Магний и пиридоксин: основы знаний: Новые технологии диагностики и коррекции дефицита магния. Москва: РСЦ Институт мирозлементов; 2006. 230 с.

22. Джобава ЭМ, Судакова ГЮ, Данелян СЖ, Доброхотова ЮЭ. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии. Гинекология. 2019;4:43–6.

23. Дудіна ОО, Гойда НГ, Сазонова ІД, Дудник СВ. Характеристика репродуктивного здоров'я і репродуктивного потенціалу населення України. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України . МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:82–106.

24. Екимова ЕВ, Гончарова ЕА, Алексеева МЛ. Хорионический гонадотропин и его свободная субъединица при беременности. Проблемы репродуктологии. 2017;1:96–8.

25. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія та педіатрія. 2017;2(70):1–8.

26. Заболотнов ВА, Хватова ОО, Сегедина ЯП. Тромбофілії та акушерські ускладнення. Здоров'я жінки. 2019;2(138):56–60.

27. Заморина СА, Горбунова ОЛ, Ширшев СВ. Хронический гонадотропин как регулятор фенотипического созревания интактных и интерлейкин-2-активированных НК- и НКТ-клеток. Вести Пермского университета. 2010;1:77–80.

28. Зароченцева НВ, Капрова ЮП, Марченко СЮ, Серова ОФ. Особенности ведения первого триместра беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе. Медицинский журнал. 2006;14(4):304–8.

29. Зігмунт М, Сапа Я. Прогестерон – новий погляд на давно відомі ліки. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2017;1(33):17–25.

30. Зотова НВ, Казьмина НВ, Маркова ЕВ, Полстяная ГН, Махалова НА, Новосельцева АВ. Диагностика генетических факторов невынашивания беременности. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2017;3:12–5.

31. Игнатко ИВ, Мартиросян НТ. Прогноз перинатальных исходов у женщин с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой хориона в первом триместре. Материалы IX научного форума «Мать и дитя». Москва; 2007. с. 88–9.

32. Калугіна ЛВ. Роль цитокінів у регуляції еритропоезу при фізіологічній та ускладненій вагітності. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10(кн. 2, ч.1):133–6.

33. Камінський ВВ, Суменко ВВ, Бондарук ОЯ, Гак ОІ. Роль мікст-інфекцій при патологічних процесах залозистого епітелію статевих органів з атипією клітин неясного генезу у жінок. Здоров'я жінки. 2019;8(144):58–63.

34. Кирющенко ПА, Белоусов ДМ, Александрина ОС. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности. Гинекология. 2010;12(10):36–9.

35. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми на перебіг вагітності та пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ; 2019;35:18–22.

36. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі та аномалій розташування плаценти на ендокринологічні особливості фето-плацентарного комплексу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2020;38:14–9.

37. Козаченко ВВ. Діагностична роль досліджень амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах: тези матеріалів науково-

практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя). В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2020;37:138.

38. Козаченко ВВ. Діагностичне значення клініко-лабораторного дослідження амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ; 2020;37:32–9.

39. Козаченко ВВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із ретрохоріальними гематомами: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2019;35:165.

40. Козаченко ВВ. Профілактика перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2019;36:30-5.

41. Козаченко ВВ. Ретрохоріальні гематоми у I триместрі як фактор ризику передчасних пологів: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2020;38:110.

42. Козаченко ВВ. Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ, 2019;36:114.

43. Комаров ЕК, Плужникова ТА. Применение метформина в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(Спец. выпуск):33–4.

44. Кравченко ОВ, Бойко ІВ. Предиктори розвитку плацентарної дисфункції та методи її корекції в пацієток із ретрохоріальною гематомою в І триместрі гестації. Репродуктивна ендокринологія. 2018;1:60-64.

45. Краснопольский ВИ, Логутова ЛС, Серова ОФ. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности): Пособие для врачей. М., 2015. 24 с.

46. Крошкина НВ, Сотникова НЮ, Букина ЕА. Иммунологические аспекты самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности. Медицинские новости. 2018;3:41–6.

47. Кузьміна ІЮ. Стан імунологічних факторів і цитокінів при плацентарній недостатності. Міжнародний медичний журнал. 2016;22(1):48–51.

48. Кулавский ВА, Сыртланов И. Оптимизация ведения женщин, перенесших неразвивающуюся беременность. Академия Безен. 2009;4:19–21.

49. Кулаков ВИ, Орджоникидзе НВ, Тютюнник ВЛ. Плацентарная недостаточность и инфекция. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 494 с.

50. Куріцина СА. Діагностика, профілактика та прогнозування перинатальної патології при аномаліях плацентації (ретрохоріальні гематоми та аномалії розташування плаценти). Здоров'я жінки. 2017;3:60–5.

51. Куріцина СА. Тактика ведення вагітності у жінок з різними ретрохоріальними гематомами. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016;25(6):38–42.

52. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:32–6.

53. Лакно ІВ, Коровай СВ. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. Здоров'я жінки. 2020;1:9–13.

54. Лахно ІВ. Сучасні підходи до оцінювання стану плода. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;1:19–21.
55. Левкович МА. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Вестник акушера-гинеколога. 2018;3:37–40.
56. Левченко МВ, Орлов ВИ, Светличная СВ. Роль субстанции Р и цитокинов в развитии угрозы прерывания беременности. Вестник акушера-гинеколога. 2008;8(3):5–8.
57. Линник АП, Буянова СН, Яздовский ВВ, Москалец ОВ, Кадашева ОГ, Иванова ОГ, Макаров АИ. Иммуноэндокринные взаимоотношения у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Вестник акушера-гинеколога. 2013;13(2):4–7.
58. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Протасов АД, Мартынова НВ, и др. Профилактика потерь беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2017;1:24–32.
59. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1:80–2.
60. Ляшенко ЕН, Попова-Петросян ЕВ, Довгань АА, Пругло АК, Ляшенко АС. Прогноз невынашивания беременности у женщин с субхориальной гематомой. Таврический медико-биологический вестник. 2019;22(1):65–8.
61. Мадей П, Пеха Д, Плуца Д, Зубелевич-Шкодзінська Б, Гаврилюк А, Кондратюк М, Беляєв К. Імунологічні фактори в етіопатогенезі звичних викидів. Львівський медичний часопис. 2015;21(3):89–95.
62. Макаров ИО, Шешукова НА, Овсянникова ТВ. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродуктология. 2017;5(1):5–8.
63. Макаров ОГ. Динаміка змін показників системи зсідання крові протягом вагітності у жінок з тромбофілічними станами. Світ медицини та біології. 2016;2(56):40–2.

64. Макацария АД, Бицадзе ВО, Акиныпина СВ. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. Москва: МИА; 2007. 276 с.

65. Макацария АД, Бицадзе ВО, Баймурадова СМ, Долгушина НВ, Юдаева ЛС, Хизроева ДХ, Акиншина СВ. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Москва: Триада-Х, 2013. 482 с.

66. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Макацария НА, Яшенина ЕВ. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Журнал практической медицины. 2012;5(60):22–30.

67. Мальцева ЛИ, Лобова ЛА. Роль антифосфолипидных антител в развитии осложнений беременности у женщин с микоплазменной инфекцией. Журнал акушерских и женских болезней. 2000;49(4):7–16.

68. Манухин ИБ, Семенцова НА, Митрофанова ЮЮ, Лившиц ЛЮ. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. Медицинский совет. 2018;7:46–9.

69. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

70. Медведь ВІ, Дуда ЄМ, Шевченко ОС. Антифосфоліпідний синдром: репродуктивні невдачі та успішна вагітність. Жіночий лікар. 2015;6:32–5.

71. Менжинская ИВ, Гладкова КА, Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Антипрогестероновые антитела в клинике привычного невынашивания беременности. Иммунология. 2008;1:34–7.

72. Милованов АП, Груздев СА, Калашников АС. О роли отдельных продуцентов ворсин плаценты в патогенезе ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности. СПб: МДВ; 2013. 61 с.

73. Милованов АП, Серова ОФ. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: Руководство для врачей. Москва: МДВ; 2011. 214 с.

74. Мінцер О.П. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100-3.

75. Мондоева СС, Суханова ГА, Подзолкова НМ. Эндотелиальная дисфункция – дополнительный фактор развития синдрома потери плода у пациенток с тромбофилией. Пути коррекции. Проблемы репродукции. 2009;6:65–7.

76. Мурашко ЛЕ, Клименченко НИ. Опыт применения микронизированного прогестерона в первой половине беременности. Акушерство и гинекология. 2016;5-6:58–9.

77. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина; 2006. 540 с.

78. Наказ МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності"». Доступно: [https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2015/08/Daygest\\_N9-11sR.pdf](https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2015/08/Daygest_N9-11sR.pdf)

79. Николаева АЕ, Кутуева ФР, Кайка ИА, Папаян ЛП, Капустин СИ, Наместников ЮА, Силина НН. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь: опыт ведения в условиях женской консультации. Акушерство и гинекология. 2011;5:94–8.

80. Ошуркевич ОО, Пирогова ВІ. Наслідки вагітності при ранніх ретрохоріальних гематомах. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України: Матеріали XIV з'їзду акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 22–23 верес. 2016). 2016;2(38):29–30.



81. Панина ОБ, Бугеренко ЕЮ, Сичинава ЛГ. Развитие эмбриона (плода) и оболочек плодного яйца в I триместре беременности по данным эхографии. Вестник ассоциации акушер-гинекологов. 2008;2:59–65.

82. Пасієшвілі НМ, Лупояд ВС, ільченко ВА, Мошко ЮА. Плацентарна дисфункція (недостатність) і затримка розвитку плода (огляд літератури). Міжнародний медичний журнал. 2019;25(1):43–51.

83. Пирогова ВІ. Клініко-параклінічні аспекти вагітності, що ускладнилась ретрохоріальною гематомою. Репродуктивна ендокринологія. 2014;5(19):108–10.

84. Пирогова ВІ, Ошуркевич ОО. Оцінка поширеності дефіциту вітаміну Д і магнію у жінок із загрозою переривання вагітності і ретрохоріальною гематомою. Експериментальна і клінічна фізіологія. 2019;1:82–5.

85. Половинка ВО. Фактори ризику розвитку недоношування вагітності. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;6:80–2.

86. Проданчук ЕГ, Баринов СВ, Седельникова МА. Антисептическое средство бетадин в комплексном лечении беременных с несостоявшимся выкидышем. Российский вестник акушер-гинеколога. 2009;9(3):75–7.

87. Радзинский ВЕ, Димитрова ВИ, Майскова ИЮ. Неразвивающаяся беременность. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 200 с.

88. Радзинский ВЕ, Запертова ЕЮ. Прогестеронобусловленные изменения провоспалительных цитокинов при привычном невынашивании беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;4:59–61

89. Радзинский ВЕ, Ордянец ИМ, Побединская ОС, Зыков ЕВ. Прогестерон и репродуктивные потери. Акушерство и гинекология. 2017;(8):109–14.

90. Романенко ТГ, Кротик ОМ, Мітіна ОЛ. Репродуктивне здоров'я подружетої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі. Здоров'я жінки. 2019;4:82–91.

91. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Ефективність трансксамової кислоти під час терапії кровотечі у І триместрі вагітності. Здоров'я жінки. 2018;4:59–62.

92. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в І триместрі вагітності (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2018;4(42):60–6.

93. Сельков СА, Селютин АВ, Аржанова ОН. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе. Иммунология. 2009;1:22–7.

94. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 512 с.

95. Сидельникова ВМ. Невынашивание беременности. Москва: Медицинское информационное агенство; 2016. 536 с.

96. Сотникова НЮ, Кудряшова АВ, Крошкина НВ. Продукция цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода. Цитокины и воспаление. 2006;5(10):16–20.

97. Старостина ТА, Демидова ЕМ, Анкирская АС. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2012;5:51–9.

98. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Тимохина ЕВ, Карданова МА. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2018. 166 с.

99. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Федюнина ИА, Попова ЮЮ. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2016;436–43.

100. Стрижаков АН, Игнатко ИВ. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(5):5–12.

101. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(1):5–10.

102. Тетруашвили НК, Сидельникова ВМ, Верясов ВН, Сухих ГТ. Соотношение цитокинов на ранних этапах гестации у больных с привычным выкидышем в анамнезе. Материалы IV форума «Мать и дитя». Москва, 2012. с. 600.

103. Тетруашвили НК, Сидельникова ВМ. Ранние потери беременности, пути профилактики и терапии. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;63(2):66–71.

104. Ткаченко ЖС. Профілактика репродуктивних втрат у I триместрі з урахуванням рівня вітаміну D. Здоров'я жінки. 2019;4:41–3.

105. Торчинов АМ, Умаханова ММ, Доронин ГЛ, Джонбобоева ГН, Рон МГ. Диагностические возможности ультразвукового исследования при привычной потере беременности. Проблемы репродукции. 2013;19(4):90–4.

106. Успішний наслідок вагітності: мікронізований прогестерон. Пост-реліз за матеріалами виступів на Пленумі ААГУ 21–22 серпня 2017 р. Здоров'я України: Акушерство. 2017;3:3–5.

107. Утробин МВ, Юрьев СЮ. Иммунологические и генетические изменения как предикторы потери беременности при формировании ретрохориальной гематомы в первом триместре. Acta Biom Scient (East Sib Biom J). 2018;3(5):9–15.

108. Хашина МБ, Гнипова ВВ, Сидельникова ВМ. Тактика ведения угрозы прерывания беременности после ЭКО. Материалы IX научного форума «Мать и Дитя». Москва, 2007. с. 280.

109. Хомасуридзе АГ, Ражамашвили НВ, Надарсишвили ЛН. Особенности экспрессии прогестероновых рецепторов у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре на фоне лечения утрожестаном. Проблемы репродукции. 2016;22(4):89–91.

110. Хонина НА, Пасман НМ, Останин АА. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;2:11–6.

111. Хонина НА, Пасман НМ, Черных ЕР. Иммунная дисфункция при бесплодии неясного генеза. *Проблемы репродуктологии*. 2010;1:51–4.

112. Чистякова ТН, Газиева ИА, Ремизова ИИ, Тарасова МН. Иммунологические предикторы формирования перинатальной патологии. V конференция иммунологов «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии». Оренбург, 2006. с. 78–9.

113. Шаповаленко СА. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации. *Вестник ассоциации акушеров-гинекологов*. 2017;2:43–7.

114. Шунько ЛЄ, редактор. Неонатологія: Нац. підручник: у 2-х тт. Київ, 2014, 2015.

115. Adams K, Waldorf M, Persing D, Novy M. Pretreatment with toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines and prostaglandins in rhesus monkeys. *Reprod Sciences*. 2018;15(2):121–7.

116. Asato K, Mekaru K, Heshiki C. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:41–4.

117. Avent ND. RhD genotyping from maternal plasma: guidelines and technical challenges methods. *Med Biol*. 2018;449:185–201.

118. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):319–25.

119. Belhocine M, Coutte L, Martin Silva N, Morel N, Guettrot-Imbert G, Paule R, et al. Intrauterine fetal deaths related to antiphospholipid syndrome: a descriptive study of 65 women. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):249.

120. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology*. 2016;200:803–6.

121. Biggioggero M, Meroni P. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimm Rev*. 2010;9(5):299–304.

122. Birdsall M, Ledger W, Groome N, Abdalla H, Muttukrishna S. Inhibin A and activin A in the first trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol Metab*. 2017;82(5):1557–60.

123. Boles J, Mackman N. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 2020;19(4):370–8.

124. Branatzaeg P. The increasing power of immunohistochemistry and immunocytochemistry. *J Immunol Methods*. 2010;216:49.

125. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus*. 2016;19(4):446–52.

126. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;(1):421–5.

127. Buhimschi CS, Weiner CP, Buhimschi LA. Clinical proteomics: a novel diagnostic tool for the new biology of preterm labor, part I: proteomics tools. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;81:481–6.

128. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placent*. 2009;30(6):473–82.

129. Carolis S, Tabacco S, Rizzo F. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):956–66.

130. Chan K, Zhang J, Hui A. Size distribution of maternal and fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2014;50:88–92.

131. Chen S, Lee H, Chang D. Lysophosphatidic acid mediator interleukin-8 expression in human endometrial stromal cells through its

receptor and nuclear factor- $\kappa$ B-dependent pathway: a possible role in angiogenesis of endometrium and placenta. *Endocrinology*. 2016;159(11):5888–96.

132. Choudhury SR, Knapp LA. Human reproductive failure I: Immunological factors. *Hum Reprod*. 2016;7(2):113–34.

133. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Huth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2002;17:809–16.

134. Clarence E, Ehrlich MD, Peter CM. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: Therapeutic implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;10(141):539–49.

135. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp K. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2016;340:2541.

136. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:102.

137. Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T-cell responses: the alternative approaches. *Ann Rev Immunol*. 2007;15:297–322.

138. Costa JM, Benachi A, Gauntier E. New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders. *N Engl J Med*. 2012;346:1502.

139. Crane S, Collins L, Hall J. Reducing utilization by uninsured frequent users of the emergency department: combining case management and drop-in group medical appointments. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(2):184–91.

140. Crocker LP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Pathol*. 2013;162:637–43.

141. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD001060.

142. Cuffaro S, Del Ross T, Tonello M, Bontadi A, Olivieri S, Salvan E, Ruffatti A, et al. Confirmation of antiphospholipid antibody positivity: a year's results in a cohort of 113 patients. *Reumatismo*. 2010;62(1):51–9.

143. Damario MA, Lesnick TG, Lessey BA, Kowalik A, Mandelin E, Seppälä M, Rosenwaks Z. Endometrial markers of uterine receptivity utilizing the donor oocyte model. *Hum Reprod*. 2011;16(9):1893–9.

144. Das SK. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation. *Reproduction*. 2009;137:889–99.

145. Demir R, Kayisli UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgun ET, Demir-Weusten AY, Huppertz B. Sequential expression of VEGF and its receptor in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 2014;25(6):560–72.

146. Den Hollander NS, Wessels MW, Niermejer MF, et al. Early fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;19(4):520–74.

147. Di Renzo G, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli A. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med*. 2017;14:19–30.

148. Draper DL, Landers DV, Krohn MA. Levels of vaginal secretory leukocyte protease inhibitor are decreased in women with lower reproductive tract infections. *Obstet Gynecol*. 2018;183(5):1243–8.

149. Ecker JL, Laufer MR, Hill JA. Measurement of embryotoxic factors is predictive of pregnancy outcome in women with a history of recurrent abortion. *Obstet Gynecol*. 2013;81(1):84–7.

150. Edward W, Hillhouse J, Dimitris K. Role of stress peptides during human pregnancy and labor. *Grammatopoulos*. *Reproduction*. 2012;124:323–9.

151. El-Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int Wom Health*. 2019;9:331–45.

152. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Analysis of the size distributions of fetal and maternal cell-free DNA by paired-end sequencing. *Clin Chem*. 2018;5:1279–86.
153. Figueras F, Torrents M, Munoz A. Three-dimensional yolk and gestational sac volume: A prospective study of prognostic value. *Reprod Med Obstet Gyn*. 2013;48(4):252–6.
154. Friedman HM. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev Infect Dis*. 2009;11(4):700–4.
155. Galan A, O'Connor JE, Valbuena D, Herrer R, Remohí J, Pampfer S, Pellicer A, et al. The human Blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod*. 2010;63:430–9.
156. Geifman-Holtzman O, Berman J. Prenatal diagnosis: update on invasive versus noninvasive fetal diagnostic testing from maternal blood. *Expert Rev Med Diagn*. 2018;18(6):727–51.
157. Gembruch U, Merz E. Standardization of ultrasound diagnostics in gynecology. *Ultraschall Med*. 2011;32(4):339–41.
158. Gerald J. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal. Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome. *Exp Biol Med*. 2007;232:993–1004.
159. Gibbins KJ, Mumford SL, Sjaarda LA, et al. Preconception antiphospholipid antibodies and risk of subsequent early pregnancy loss. *Lupus*. 2018;27(9):1437–45.
160. Gonzalez-Nieto JA, Martin-Suarez I. Screening for antiphospholipid antibodies in women with pregnancy complications. *Chest*. 2012;142(2):545.
161. Granger JP, Alexander BT. Pathophysiology of pregnancy-induced Hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;14(6):178S–85S.
162. Hashem A, Sarsam S. The impact of incidental ultrasound finding of subchorionic and retroplacental hematoma in early pregnancy. *Obstet Gynecol India*. 2019;69:43–9.



163. Hertelendy F, Zakar T, Hertelendy F. Regulation of myometrial smooth muscle functions. *Curr Pharm Des.* 2014;21(2):2499–517.
164. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, Daniels G, et al. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet.* 2017;80(1):68–75.
165. Hill M, Taffinder S, Chitty L, Morris S. Incremental cost of non-invasive prenatal diagnosis versus invasive prenatal diagnosis of fetal sex in England. *Prenat Diagn.* 2011;31(3):267–75.
166. Hung EC, Chiu RW, Lo YM. Detection of circulating fetal nucleic acids: a review of methods and applications. *J Clin Pathol.* 2019;62(4):308–13.
167. Isentayeva Z, Harutyunyan A, Mishenko AL. The optimization of pregestational preparation VIA hirudoreflexotherapy (HT) for women who have combined forms of thrombophilia. *Reprod Biomed.* 2010;20(3):64.
168. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez J, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either PET or intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol.* 2012;86(1):158–66.
169. Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a haematoma on ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2013;102(3):483–6.
170. Jones RL, Salamonsen LA, Findlay JK. Potential roles for endometrial inhibins, activins and follistatin during human embryo implantation and early pregnancy. *Endocrin Metab.* 2012;13(4):144–50.
171. Kitaya K. Accumulation of uterine CD16-natural killer (NK) cells: friends, foes, or Jekyll-and-Hyde relationship for the conceptus? *Immunol Inv.* 2008;37(50):467–81.
172. Krukier I. Production of NO and oxidative destruction of proteins in the place during normal pregnancy and placental insufficiency. *Bull Exp Biol Ved.* 2016;136(4):369–71.

173. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore A, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2013;9:163–74.
174. Leite J, Ross P, Rossi AC, Jeanty P. Prognosis of very large first-trimester hematomas. *J Ultrasound Medicine.* 2016;25(11):1441–5.
175. Leite J. Vaginal bleeding during pregnancy. *Hum Reprod.* 2014;3:143–7.
176. Liu F, Guo J, Tian T, Wang H, Dong F, Huang H, Dong M. Placental trophoblasts shifted Th1-Th2 balance toward Th2 and inhibited Th17 immunity at fetomaternal interface. *APMIS.* 2017;19(9):597–604.
177. Mandruzzato GP. The intrauterine hematoma: diagnostic and clinical aspects. *J Ultrasound.* 2019;17:503–10.
178. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa MX. Characterization of type 1 and type 2 cytokine profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 2016;106(1):127–33.
179. Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Reprod Immunol.* 2012;67(4):334–40.
180. Mayhew TM. Villous trophoblast of human placenta: coherent view of its turnover, repair and contributions to villous development and maturation. *Histol Histopathol.* 2011;16:1213–24.
181. McPherson JA, Odibo AO, Shanks AL. Adverse outcomes in twin pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:e1.
182. Murisier-Petetin G, Gremlich S, Damnon F, Reymondin D, Hohlfeld P, Gerber S. Amniotic fluid insulin-like growth factor binding protein 3 concentration as early indicator of fetal growth restriction. *Obstet Gynec & Repr Biol.* 2009;144:15–20.
183. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski R, Gardó S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental haematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;102(1):94–100.

184. Nagy S, Bush M, Subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Orv Hetil.* 2015;146(42):2157–61.
185. Nagy S, Stone J. Subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;92(3):48–50.
186. Nepomnaschy PA. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;103:3938–42.
187. Ozkaya U, Ozkan S, Ozeren S, Corakçi A. Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy : can it predict adverse outcome? *Clin Ultrasound.* 2017;35(7):382–6.
188. Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2015;213(3):e1-4.
189. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone. *Gynec Endocrinol.* 2017;23(1):77–81.
190. Pelinescu-Onciul D. Using dydrogesterone in subchorionic hematomas treatment. *Gynec Endocrinol.* 2015;18(3):37–8.
191. Pengo V, Hoxha A, Ruffatti A. Diagnosis and therapy of anti-phospholipid syndrome. Author's reply. *Pol Arch Ned Wewn* 2015;125(10):785–6.
192. Pyrohova VI, Oshurkevich OO. Evaluation of risk factors and efficacy threats miscarriage, complicated by a retrochorial hematomas. *East European Science.* 2019;1(41):41–4.
193. Pyrohova VI, Oshurkevich OO. Evaluation of risk factors and efficacy threats miscarriage, complicated by a retrochorial hematomas. *East European Science Journal.* 2019;1(41):41–4.
194. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract.* 2013;22(1):8–19.
195. Sadier TW. *Langman's medical embryology.* 12-ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2012. 134 p.

196. Salmanov AG, Kozachenko VV, Rud V.O. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. *Wiad Lek.* 2021;74(6):1355–9.
197. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG.* 2019;117(3):245–57.
198. Sasaki Y, Sakay M, Miyazaki S, et al. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Human Reprod.* 2014;19:347–53.
199. Schwebke JR. Asymptomatic bacterial vaginosis: response to therapy. *Obstet Gynecol.* 2018;183(6):1434–9.
200. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff P. Chemokines, Chemocine Receptors and Renal disease: From Basis Science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol.* 2008;11:152–76.
201. Seki H. Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. *Int J Obstet Gynaecol.* 2018;63:123–8.
202. Seppa M, Koistinen R. Glycosylation related actions of glycodefin: gamete, cumulus cell, immune cell and clinical associations. *Hum Reprod.* 2007;13(3):275–87.
203. Smith ZV, Pyrohova VI. Risks factors and clinical presentation of abruption placentae. *J Maternal-Fetal & Neonat Med.* 2012;25(2)35–9.
204. Soldo V, Cutura N, Curkovic A. Retrochorial hematoma as a potential cause of spontaneous miscarriage. *J Maternal-Fetal & Neonat Med.* 2010;23(1):407.
205. Soldo V, Cutura N, Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochohematomas: sonographic evaluation and significance. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40(4):548–50.
206. Staford I, Michael A. Etiology and Management of Hemorrhage. *Critical Care Obstetrics.* 2017;6 (14):308–26.

207. Stephenson M, Kuttan WH, Purkiss S. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2019;27(9):2203–9.
208. Strasburger JF, Wakai RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy. *Nature reviews cardiology.* 2017;7.5:277–90.
209. Szekeres-Bartho J, Wegman TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1-Th2 balance. *J Reprod Immunol* 2006;31(1):81–95.
210. Tamura H, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, et al. Different changes in resistance index between uterine artery and uterine radial artery during early pregnancy. *Hum Reprod.* 2008;23(3):285–9.
211. Tower CL, Regan L. Intrauterine hematomas in a recurrent miscarriage population. *Hum Reprod.* 2011;16:2005–7.
212. Warning, JC, McCracken SA, Morris JM. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction.* 2011;141(6):715–24.
213. Xia XY, Yang B, Xiong T, Lu H, Ge Y, Yao B, Cui Y. Evaluation of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in the peripheral blood of recurrent spontaneous abortion patients. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008;14:1106–8.
214. Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e111676.
215. Yanagisawa F, Aoki S, Odagami M, Miyagi E. Massive subchorionic hematoma (Breus' mole) presents a variety of ultrasonic appearances: A case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2019;7:744–8.
216. Yang H, Qiu L, Chen G, Ye Z, Lü C, Lin Q. Proportional change of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Fertil Steril.* 2018;99:656–61.

**ДОДАТКИ****Додаток А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми на перебіг вагітності та пологів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;35:18–22.

2. Козаченко ВВ. Профілактика перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;36:30–5.

3. Козаченко ВВ. Діагностичне значення клініко-лабораторного дослідження амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:32–9.

4. Козаченко ВВ. Вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі та аномалій розташування плаценти на ендокринологічні особливості фето-плацентарного комплексу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:14–9.

5. Salmanov AG, Kozachenko VV, Rud VO, Shkorbotun VO. Bacterial infection causes of pregnancy loss and premature birth in the women in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(6):1355–9.

6. Козаченко ВВ. Особливості перебігу вагітності у жінок із ретрохоріальними гематомами. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів). 2019;35:165.

7. Козаченко ВВ. Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах. В: Збірник наукових праць співробітників

НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). 2019;36:124.

8. Козаченко ВВ. Діагностична роль досліджень амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя). 2020;37:138.

9. Козаченко ВВ. Ретрохоріальні гематоми у I триместрі як фактор ризику передчасних пологів. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький). 2020;38:110.

**Додаток Б**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (21 травня 2019 року, Київ–Черкаси–Кропивницький–Чернігів), тема «Особливості перебігу вагітності у жінок із ретрохоріальними гематомами» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон), тема «Шляхи зниження перинатальної патології при ретрохоріальних гематомах» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ–Дніпро–Кривий Ріг–Запоріжжя), тема «Діагностична роль досліджень амніотичної рідини при термінових та передчасних пологах» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ–Тернопіль–Хмельницький), тема «Ретрохоріальні гематоми у I триместрі як фактор ризику передчасних пологів» (доповідь, тези);