

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОШОВА ІЛОНА МИХАЙЛІВНА


УДК 618.36-008.6-06:618.344-003.215-07-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ У ЖІНОК
ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ У І ТРИМЕСТРІ
ВАГІТНОСТІ: ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ**

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

 І. М. Кошова

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, чл.-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Кошова І.М. Плацентарна дисфункція у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності: діагностика та тактика ведення. 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 МОЗ України; 2023.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології в жінок із різними формами ретрохоріальних гематом на підставі вивчення клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: визначити провідні фактори ризику рецидивуючих ретрохоріальних гематом; встановити терміни розвитку, розташування та розміри різних форм ретрохоріальних гематом; оцінити результати біохімічного пренатального скринінгу при різних формах ретрохоріальних гематом та їх кореляцію із акушерськими та перинатальними наслідками розродження; показати частоту та особливості плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода при різних формах ретрохоріальних гематом; удосконалити та оцінити ефективність алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами ретрохоріальних гематом. Об'єкт дослідження – плацентарна дисфункція, перинатальна патологія. Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів при різних формах ретрохоріальних гематом. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні. Установлено нові аспекти патогенезу плацентарної дисфункції та перинатальної патології в жінок із різними формами ретрохоріальних гематом, які полягають у зниженні рівня хоріонічного гонадотропіну людини; плазмового білка А, асоційо-

ваного з вагітністю; некон'югованого естріолу та альфа-фетопротеїну у I та II триместрах, що корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками. Показано, що при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі переважає ранній початок (до 32 тижнів) плацентарної дисфункції із високим рівнем затримки розвитку плода II-III ступеня, а також порушення кровообігу як у матковій артерії, так і у поєднанні із кровотоком у пуповині плода. Представлено суттєву роль показників гемостазу (рівень гомоцистеїну та Д-димерів) у клінічному перебігу вагітності та перинатальних наслідків розродження жінок із рецидивуючою ретрохоріальною гематомою. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами ретрохоріальних гематом на підставі використання направленої медикаментозної корекції. Вивчено клініко-анамнестичні особливості в жінок із різними формами ретрохоріальних гематом та встановлені провідні фактори ризику. Показано вплив різних форм ретрохоріальних гематом на клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження. Представлені найбільш інформативні маркери системного гемостазу та ендокринного статусу з метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів у різні триместри вагітності. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами ретрохоріальних гематом щодо зниження частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2022 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 140 жінок репродуктивного віку, з яких 110 були із різними формами ретрохоріальних гематом, які отримували різні діагностичні та лікувально-профілактичні заходи. 30 вагітних жінок склали контрольну групу. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано

всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що провідними факторами ризику рецидивуючих ретрохоріальних гематом є обтяжений гінекологічний анамнез (63,3%); ускладнений перебіг попередніх вагітностей (60,0%); репродуктивні втрати в анамнезі (53,3%); рубець на матці (30,0%) та допоміжні репродуктивні технології (30,0%). Терміни розвитку первинної ретрохоріальної гематоми складають до 8 тижнів (68%) та з 8 до 13 – 32,0%; рецидивуючої – 51,7% та 48,3% відповідно. Супрацервікально первинна ретрохоріальна гематома розташована у 68,0% випадках, а рецидивуюча – у 51,7%. Частота виявлення передлежання хоріона/плацента становила 23,3 та 26,0% відповідно. Найчастіше рецидивуючі ретрохоріальні гематоми виникали у ретрохоріальній зоні (30,0%); міжоболонково (20,0%); у 23,3% пацієнок мали місце внутрішньоплацентарні зони ішемії і локальні крововиливи (інфаркти); у 13,3% діагностовано гематоми великих розмірів. При оцінці результатів біохімічного пренатального скринінгу встановлено, що при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі знижується рівень хоріонічного гонадотропіну людини; плазмового асоційованого з вагітністю білка А; некон'югованого естріолу та альфа-фетопротеїну у I та II триместрах, що корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками. Частота плацентарної дисфункції при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі склала 70,0%; при первинній – 30,0%; рівень ранніх форм (до 32 тижнів) затримки розвитку плода становив 65,0% зі значним рівнем II-III ступеня – 23,3%. Передчасне дозрівання плаценти при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі склав 33,3%; при первинній – 16,0%, ехо-ознаки мезенхімальної

дисплазії і неоднородності плаценти – відповідно 11,7 та 4,0%. При рецидивуючій ретрохоріальній гематомі частота маловоддя склала 16,7% проти 4,0% – при первинній; порушення кровотоку діагностовано у 23,3 та 6,0%; у структурі усіх порушень кровотоку у 63,3% – порушення у матковій артерії і у 30,0% – у поєднанні із порушенням пуповинного кровотоку. У 5,0% жінок тільки при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі виникла декомпенсована плацентарна дисфункція із розвитком гострого дистресу плода.

Для ранньої діагностики рецидивуючої ретрохоріальної гематоми та подальшої плацентарної дисфункції необхідно, крім традиційної ехографії, додатково оцінювати наступні показники: рівень гомоцистеїну та Д-димерів; інфекційного та імунологічного статусу; з 11 по 13 тижні – «подвійний» біохімічний тест (плазмовий асоційований з вагітністю білок А та вільна β -субодиниця хоріального гонадотропіну людини). З метою зниження частоти плацентарної дисфункції та несприятливих перинатальних наслідків необхідно додатково використовувати: мікронізований прогестерон до 400 мг/добу з ранніх термінів до 34 тижнів; транексамову кислоту 1000 мг/добу (в/в або перорально) для купіювання кровотечі; низькомолекулярні гепарини (0,4-0,8 мл/добу підшкірно) під контролем показників гемостазу; аспірин – 150 мг/добу до 12 тижнів; Омега-3 ненасичені кислоти (1000 мг) – впродовж вагітності.

Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту рецидиву ретрохоріальної гематоми у 4,7 рази; її великий обсяг – у 3,9 рази; рівень передчасних пологів – у 2 рази; частоту плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода – 6,5 разів, зменшити перинатальні втрати у 5,1 рази та попередити декомпенсовану форму плацентарної дисфункції.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, перинатальна патологія, ретрохоріальна гематома, діагностика, профілактика.

ANNOTATION

Koshova I.M. Placental disfunction for women with retrochorial haematomas in I trimester of pregnancy: diagnostics and management tactics. – Qualified scientific work on the rights of the 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; 2023.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of placenta disfunction and perinatal pathology for women with the different forms of retrochorial haematomas on the basis of study clinical-and-instrumental and laboratory researches, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to define the leading factors of risk of recurrent retrochorial haematomas; to set the terms of development, location and sizes of different forms of retrochorial haematomas; to estimate the results of biochemical prenatal screening at the different forms of retrochorial haematomas and their correlation with the obstetric and perinatal consequences of delivery; to rotin frequency and features of placenta disfunction and delay of development of fetus at the different forms of retrochorial haematomas; to perfect and estimate efficiency of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with the different forms of retrochorial haematomas. A research object is placenta disfunction, perinatal pathology. The article of research is motion of pregnancy and births at the different forms of retrochorial haematomas. Research methods – clinical, echographic, cardiotocographic, doppler, morphological and statistical. Set women have new aspects of pathogeny of placenta disfunction and perinatal pathology with the different forms of retrochorial haematomas, which consist in the decline of level of human chorionic gonadotropin; plasma albumen A associated with pregnancy; unconjugated estriol and alpha-fetoprotein in I and

II trimesters, that correlates with a clinic the threats of breaking, premature births, placenta disfunction, delay of development of fetus and unfavorable perinatal consequences. It is rotined that at recurrent the early beginning (to 32 weeks) of placenta disfunction prevails a retrochorial haematoma with the high level of delay of development of fetus of II-III of degree, and also violation of circulation of blood both in an uterine artery and in combination with a blood stream in the umbilical cord of fetus. The substantial role of indexes to hemostasis (level of homocysteine and D-dimer) is presented in clinical motion of pregnancy and perinatal consequences of delivery of women with a reccurent retrochoorial haematoma. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with the different forms of retrochorial haematomas on the basis of the use of the directed medicinal correction. It is studied clinical-and-anamnestic features for women with the different forms of retrochorial haematomas and the leading factors of risk are set. Influence of different forms of retrochorial is rotined haematomas on clinical motion of pregnancy, births and perinatal consequences of delivery. The most informing markers are presented system to hemostasis and endocrine status with the purpose of control after efficiency of treatment-and-prophylactic measures in the different trimesters of pregnancy. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with the different forms of retrochorial haematomas in relation to the decline of frequency of placenta disfunction and perinatal pathology. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2018 to 2022 It is conducted an author clinical-and-laboratory and functional inspection 140 women of genesial age, from what 110 were with the different forms of retrochorial haematomas, which got different diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. 30 expectant mothers made a control group. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of treatment-and-prophylactic measures is improved. An author

is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree 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 by the leading factors of risk of recurrent retrochorial haematomas gynaecological anamnesis is burdened (63.3%); motion of previous pregnancies is complicated (60.0%); genesial losses are in anamnesis (53.3%); scar on an uterus (30.0%) and auxiliary genesial technologies (30.0%). Terms of development of primary retrochorial haematoma there are to 8 weeks (68.0%) and from 8 to 13 – 32.0%; reccurent – 51.7% and 48.3% accordingly. Supracervical a primary retrochorial haematoma is located in 68.0% cases, and recurrent – in 51.7%. Frequency of exposure of presrntation of chorion/placenta is 23.3% and 26.0% respectively. More frequent all recurrent retrochorial haematomas arise up in a retrochorial area (30.0%); intershell (20.0%); in 23.3% – the intraplacental of ischemia and local hemorrhages take place (heart attacks); in 13.3% – a large volume is diagnosed. It is set at the estimation of results of biochemical prenatal screening, that the level of human chorionic gonadotropin goes down at a reccurent retrochorial haematoma; plasma albumen A associated with pregnancy; unconjugated estriol and alpha-fetoprotein in I and II trimesters, that correlates with a clinic the threats of breaking, premature births, placenta disfunction, delay of development of fetus and unfavorable perinatal consequences. Frequency of placenta disfunction at reccurent retrochoorial is 70.0%; at primary – 30.0%; a level of early forms (to 32 weeks) of delay of development of fetus is 65.0% with the considerable level of II-III of degree – 23.3%. The premature ripening of placenta at a reccurent retrochoorial haematoma is 33.3%; at primary – 16.0%. Echo-sings of mesenchymal dysplasia and heterogeneity placenta according to 11.7% and 4.0%. At a reccurent retrochoorial haematoma frequency of shortage of water is 16.7% against 4.0% – at primary; violations of blood stream are diagnosed in 23.3% and 6.0%; in the structure of all violations of blood stream in 63.3% – make in an uterine artery and in 30.0% –

in combination with violation of umbilical cord blood stream. In 5.0% only at a recurrent retrochorial haematoma there is decompensated placenta disfunction with development of sharp distress fetus. It is necessary for early diagnostics of recurrent retrochorial haematoma and subsequent placenta disfunction, except for a traditional echography, additionally to estimate the followings indexes: level of homocysteine and D-dimer; infectious and immunological status; from 11 there is a “double” biochemical test to 13 weeks (plasma albumen A associated with pregnancy and human chorionic gonadotropin). It is necessary additionally to use with the purpose of decline of frequency of placenta disfunction and unfavorable perinatal consequences: micronized progesterone of to 400 mg/day from early terms to 34 weeks; tranexamic acid of 1000 mg/day (intravenously or perorally) is for the cupping bleeding; low molecular heparins (0.4-0.8 ml/day hypodermic) under control indexes to hemostasis; aspirin 150 mg/day to 12 weeks; Omega-3 is the unsaturated acids (1000 mg) during pregnancy.

The use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us allows to reduce frequency of relapse of retrochorial haematoma in 4.7 times; it large volume – at 3.9 time; level of premature births – in 2 times; frequency of placenta disfunction and delay of development of fetus – 6.5 time, to decrease perinatal losses at 5,1 time and warn the decompensated form of placenta disfunction.

Keywords: placenta disfunction, perinatal pathology, retrochorial haematoma, diagnostics, prophylaxis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок групи високого ризику. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:127-34.

2. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у І триместрі вагітності на перебіг гестації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:19-23.

3. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у І триместрі на розвиток плацентарної дисфункції у вагітних із варикозною хворобою. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:27–33.

4. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1:52-6.

5. Кошова ІМ. Плацентарна дисфункція у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності: діагностика та тактика ведення. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;1:3:10-5. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-03-2

6. Кошова ІМ. Характеристика фетоплацентарного комплексу у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:45–8. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262790>

7. Koshova I, Lubkovska O. Features of retrochoir hematomas and their effect on the course of pregnancy. Eureka: Health Sciences. 2022;4:18-25. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002590> (*Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Кошова ІМ. Сучасні аспекти прогнозування плацентарної дисфункції. 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;37:140.

9. Кошова ІМ. Ретрохоріальна гематома у І триместрі вагітності як фактор ризику перинатальних ускладнень. В: Збірник наукових праць співро-

бітників 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;38:111.

10. Кошова ІМ. Ретрохоріальна гематома у І триместрі як фактор ризику плацентарної дисфункції. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;39:107.

11. Кошова ІМ. Сучасні можливості прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). 2021;1:87.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1	
ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ У ЖІНОК РЕТРОХОРИАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ У І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ: ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ	
	20
1.1 Плацентарна дисфункція та самовільне переривання вагітності як одна з головних проблем сучасного акушерства та перинатології.....	20
1.2 Ретрохоріальна гематома: причини і механізм формування, клінічне значення	22
1.3 Можливості діагностики і прогнозування результатів вагітності при ретрохоріальній гематомі.....	33
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	
	45
2.1 Клінічна характеристика жінок	45
2.2 Методи дослідження	52
РОЗДІЛ 3	
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ В ЖІНОК ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ РЕТРОХОРИАЛЬНИХ ГЕМАТОМ	
	59
3.1 Клініко-анамнестичні особливості.....	59
3.2. Результати ехографічних та доплерометричних досліджень	68
3.3 Показники біохімічного пренатального скринінгу	84
3.4 Роль інфекційного чинника в генезі ретрохоріальних гематом.....	91
3.5 Роль порушень системи гемостазу в генезі ретрохоріальних гематом	97
РОЗДІЛ 4	
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРИАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ	
	102

4.1 Особливості перебігу вагітності і пологів	102
4.2 Перинатальні результати у обстежених жінок.....	111
РОЗДІЛ 5	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	114
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141
ДОДАТКИ.....	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АП – артерія пуповини
АФП – альфа-фетопротеїн
БВ – бактеріальний вагіноз
ВПЛ – вірус папіломи людини
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІР – індекс резистентності
ЗРП – затримка розвитку плода
ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
ЕЗ – естріол
КТР – куприково-тім'яний розмір
МА – маткова артерія
НДСТ – недиференційована дисплазія сполученої тканини
НЕ – некон'югований естроген
НМГ – низькомолекулярні гепарини
П – прогестерон
ПІ – пондераловий індекс
ПД – плацентарна дисфункція
ПП – передчасні пологи
ПТІ – протромбіновий індекс
ПРАО – передчасний розрив амніотичних оболонок
РДС – респіраторний дистрес-синдром
РХГ – ретрохоріальна гематома
СДВ – систоло-діастолічне відношення
СМА – середньо-мозкова артерія
ТГАП – термінальні гілки артерії пуповини
ТЕГ – тромбоеластограма
ТЧ – тромбіновий час

ФПС – фетоплацентарна система

ШВЛ – штучна вентиляція легенів

β -ХГЛ – вільна β -субодиниця хоріального гонадотропіну людини

РАРР-А – плазмовий асоційований з вагітністю білок А

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема плацентарної дисфункції (ПД) є однією з найбільш важливих в сучасному акушерстві в зв'язку з постійно зростаючою частотою за відсутності суттєвого зниження перинатальних втрат [34, 66, 142]. Особливу групу ризику щодо розвитку ПД складають жінки, у яких були ретрохоріальні гематоми (РХГ) у I триместрі вагітності [86, 146]. Останніми роками завдяки широкому впровадженню сучасної ехографічної діагностики зростає частота діагностованої патології у I триместрі вагітності, у тому числі і РХГ [92, 149].

В той же час, жінки із РХГ у I триместрі вагітності мають високий ризик розвитку різних перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Не дивлячись на значне число наукових публікацій з проблеми ПД не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані ранньої діагностики, а також ефективності використовуваних лікувально-профілактичних заходів у жінок із РХГ у I триместрі вагітності.

Все вищевикладене з'явилося для нас підставою до проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

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 2017–2025 рр.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження було зниження частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології в жінок із різними формами ретрохоріальних гематом на підставі вивчення клініко-інструмен-

тальних та лабораторних досліджень, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Визначити провідні фактори ризику рецидивуючих ретрохоріальних гематом.
2. Встановити терміни розвитку, розташування та розміри різних форм ретрохоріальних гематом.
3. Оцінити результати біохімічного пренатального скринінгу при різних формах ретрохоріальних гематом та їх кореляцію із акушерськими та перинатальними наслідками розродження.
4. Показати частоту та особливості плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода при різних формах ретрохоріальних гематом.
5. Удосконалити та оцінити ефективність алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами ретрохоріальних гематом.

Об'єкт дослідження – плацентарна дисфункція, перинатальна патологія.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів при різних формах ретрохоріальних гематом.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Установлено нові аспекти патогенезу плацентарної дисфункції та перинатальної патології в жінок із різними формами ретрохоріальних гематом, які полягають у зниженні рівня хоріонічного гонадотропіну людини; асоційованого з вагітністю білка А; некон'югованого естріолу та альфа-фетопротеїну у I та II триместрах, що корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками.

Показано, що при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі переважає ранній початок (до 32 тижнів) плацентарної дисфункції із високим рівнем затримки розвитку плода II-III ступеня, а також порушення кровообігу як у матковій артерії, так і поєднано з кровотоком у пуповині плода.

Представлено суттєву роль показників гемостазу (рівень гомоцистеїну та Д-димерів) у клінічному перебігу вагітності та перинатальних наслідків розродження жінок із рецидивуючою ретрохоріальною гематомою.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами ретрохоріальних гематом на підставі використання направленої медикаментозної корекції.

Практичне значення одержаних результатів. Вивчено клініко-анамнестичні особливості в жінок із різними формами ретрохоріальних гематом та встановлені провідні фактори ризику.

Показано вплив різних форм ретрохоріальних гематом на клінічний перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки розродження.

Представлені найбільш інформативні маркери системного гемостазу та ендокринного статусу з метою контролю за ефективністю лікувально-профілактичних заходів у різні триместри вагітності.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із різними формами ретрохоріальних гематом щодо зниження частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2022 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 140 жінок репродуктивного віку, з яких 110 були із різними формами ретрохоріальних гематом, які отримували різні діагностичні та лікувально-профілактичні заходи. 30 вагітних жінок склали контрольну групу. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором

написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2018-2020 рр.), науково-практичних семінарах в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя; 12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород; 24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 6 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у країні Євросоюзу (Естонія) та 4 тез доповідей на фахових конференціях.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 163 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 140 сторінок, список використаних джерел розташований на 20 сторінках), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми плацентарної дисфункції у жінок з ретрохоріальними гематомами в I триместрі вагітності, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що включає 198 джерел літератури, з яких 122 – кирилицею і 76 латиницею. Робота ілюстрована 24 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ У ЖІНОК РЕТРОХОРИАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ У І ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ: ДІАГНОСТИКА ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

1.1 Плацентарна дисфункція та самовільне переривання вагітності як одна з головних проблем сучасного акушерства та перинатології

Одним з головних завдань, що стоять перед системами охорони здоров'я в різних країнах, є комплексний підхід до організації медико-соціальних заходів, спрямованих на охорону репродуктивного здоров'я жінок, дітей і перинатальну протекцію плода. Найбільшої уваги, на думку переважної більшості дослідників, організаторів охорони здоров'я, заслуговує антенатальний період розвитку, оскільки саме в цей період закладається фундамент здоров'я людини. У зв'язку з цим усі заходи, орієнтовані на зміцнення здоров'я матері і плода, створюють основу здоров'я нації в цілому та еволюційного прогресу [23, 89, 106, 178].

Проте, незважаючи на досягнуті досягнення в профілактиці і лікуванні багатьох акушерських ускладнень, проблема загрози переривання вагітності і звичної її втрати не втрачає своєї соціально-практичної актуальності. Слід зазначити, що частота мимовільних викиднів залишається стабільно високою. Так, за даними різних дослідників, вона варіюється від 2 до 55%, досягаючи в I триместрі вагітності 50% і більше [90, 102, 106, 183]. Загальновідомий той факт, що із зростанням числа спонтанних викиднів в анамнезі у пацієнтки різко збільшується ризик переривання подальших вагітностей [137, 191]. За даними досліджень В.Е. Радзинского та співавторів (2018, 2021), більше половини вагітностей перериваються до пологів, причому максимальні втрати відзначаються в першій половині вагітності [89, 90]. Н.І. Сагр (2016) підкреслює, що 15-20% (майже кожна з п'яти-шести) клінічно підтверджених вагітностей закінчується мимовільним викиднем,

причому за останні 40 років численні дослідження відмічають зростання показників спонтанного і звичного викидня, вагітності, що не розвивається, на 12-14% [137]. Майже в 60% спостережень патогенез і причину мимовільного викидня встановити не вдається [17, 26, 89, 90, 102, 121, 167].

Аntenатальні втрати є загальносвітовою проблемою. Вони характеризуються стабільною частотою, обумовлені безліччю чинників ризику, низькою діагностикою причин [95]. Нерідко етіологічні чинники не мають клінічних проявів до вагітності. Більше 60% перинатальної патології виникає в антенатальному періоді. При цьому одним з частих ускладнень перебігу вагітності є плацентарна дисфункція (ПД), що має мультифакторну природу [24, 41, 95, 175].

К.А. Ahrens та співавтори (2019) вважають, що мимовільні викидні в I триместрі є природним інструментом природного відбору, оскільки у 60-80% абортусів виявляють аномалії каріотипу [124], проте в дослідженнях К. Bramham та співавторів (2020) і S. Krieg, L. Westphal (2017) показано, що близько 40% ранніх і до 80% пізніх викиднів відбуваються ембрионом плодом з нормальним каріотипом і можуть бути (а для запобігання звичного невиношування – мають бути) попереджені [130, 146]. Більшість спостережень репродуктивних втрат клінічно проявляються вагінальною кровотечею. Проте, маткова кровотеча – тільки клінічна маніфестація різних патологічних станів, таких як ретрохоріальна гематома (РХГ), неповний або повний мимовільний викидень, маткова вагітність невизначеної життєздатності, анембріонія, вагітність, що не розвивається, або порушення розвитку трофобласта, які включають гестаційну трофобластичну хворобу [1, 47, 68, 90, 106, 141, 191].

На велику частоту ускладнень при подальшому перебігу вагітності в осіб, що перенесли загрозливий аборт, особливо якщо він супроводжувався кровотечею, вказали П.А. Кирющенков та співавтори (2018): плацентарна дисфункція розвивається в 24% випадків, передчасні пологи – в 16-19%,

пreekлампися – в 8%, синдром затримки розвитку плода – в 7% випадків [37]. Саме у ранні терміни вагітності закладаються основи плацентарної дисфункції, яка є першоджерелом неблагополуччя в другому і третьому триместрі вагітності. У сучасних літературних джерелах представлена недостатня кількість даних про патогенез відшарування хоріону і пов'язане з нею утворення РХГ як одного з ускладнень раннього періоду вагітності. У зв'язку з цим, виявлення чинників ризику розвитку РХГ є запорукою адекватної, а головне, своєчасної профілактики репродуктивних втрат [2, 3, 4, 32, 128, 138, 142, 153, 165, 196].

За даними багатьох досліджень, симптоми мимовільного переривання вагітності розвиваються у 25% вагітних, тобто практично у кожній четвертій вагітній жінки, при цьому у 13,0-16,7% вони супроводжуються формуванням ретрохоріальних гематом, що призводять, у свою чергу, до порушень нормальних процесів імплантації, трофобластичної інвазії, формуванню матково-плацентарного гемодинамічного компартмента [40, 90, 137, 183].

1.2 Ретрохоріальна гематома: причини і механізм формування, клінічне значення

Ретрохоріальна гематома (РХГ) – досить часте ускладнення вагітності, особливо її ранніх термінів, і одна зі знахідок, що найчастіше зустрічаються при проведенні планового або екстреного УЗД, особливо у пацієток з вагінальними кровотечами. Частота її виявлення складає близько 18% від усіх спостережень кров'янистих виділень в I триместрі. Приблизно 50% усіх вагітностей з виявленою РХГ, що супроводжуються кровотечею із статевих шляхів, завершуються мимовільними перериванням [4, 19, 132, 144, 146]. За даними ряду дослідників, у загальній популяції вагітних частота формування ретрохоріальних гематом варіюється в межах 1,3-3,1% [1, 52, 83, 168, 172].

Фізіологічна вагітність супроводжується локальним мікрокрововиливом при руйнуванні стінки спіральних артерій трофобластом, що росте. У погра-

ничній зоні (між цитотрофобластом і децидуальною оболонкою) формуються невеликі лакуни, заповнені материнською кров'ю, де відбувається трофо- і газообмін. Відшарування хоріону в I триместрі вагітності, до 10 тижнів гестації, у більшості спостережень є результатом порушень функції ендотелія, локального і системного дисбалансу про- і протизапальних цитокінів, порушень синтезу факторів росту, порушень у формуванні імунологічної толерантності, наявності у вагітної генетичних маркерів тромбофілії, патології гемореології, і, зазвичай, патології синтезу гравідопротективних стероїдів [18, 69, 112, 106, 158, 179]. Існують різні погляди на причини і факторів ризику формування РХГ: імунологічні (переважання відповіді Th1-хелперів) [160, 192]; порушення системи гемокоагуляції у матері (спадкові і набуті тромбофілії – поліморфізми гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), поліморфізми гена PAI-1, анти-ХГЛ-сенсibiliзація, антифосфоліпідний синдром), хронічна форма ДВС-синдрому [7, 14, 40, 155, 170]; інфекційно-запальні процеси в ендометрії і системні запальні реакції [34, 59, 64]; ендотеліальна дисфункція у матері [18, 21, 149]; хронічний (у тому числі, аутоімунний) ендометрит (особливо при вагітностях, що не розвиваються, в анамнезі) [17, 69, 110]; толерантність подружжя по HLA-антигенам II класу [189]. Встановлено, що однією з причин утворення ретрохоріальної гематоми є материнсько-плодовий імунологічний конфлікт, пов'язаний з активацією прогестерон-опосередкованих імуномодулюючих механізмів [48, 93, 145, 157, 183]. Це припущення підтверджується тим, що утворення ретрохоріальної гематоми частіше відбувається при вагітностях, що настали в результаті використання методів допоміжних репродуктивних технологій, і зазвичай супроводжуються прогестероновим дефіцитом різної вираженості [8, 22, 34, 52, 180, 181]. Як показали дослідження Ж.К. Ди Ренцо та співавторів (2020), в I триместрі 23-60% спонтанних викиднів відбувається через недостатність лютеїнової фази [20]. Іншим важливим чинником є імунна відповідь організму матері, який відіграє ключову роль під час імплантації: при невиношу-

ванні порушення імунної толерантності організму матері по відношенню до плода відповідальні за 15-20% викиднів [17, 26, 91, 137, 145, 172, 178, 197].

Серед етіологічних і патогенетичних чинників РХГ можна умовно виділити набуті й генетично детерміновані [49, 56, 168, 172]. У першому випадку принципово важливе значення має наявність у вагітної висхідних урогенітальних інфекцій, локальних імунозапальних трансформацій в ендометрії (у тому числі аутоімунний ендометрит) та антифосфоліпідний синдром [58, 170]. Серед передбачуваних генетично детермінованих чинників найбільше значення мають проблеми, обумовлені порушенням гемостазу, тобто мутації і поліморфізми більше 10 генів, відповідальних за гемокоагуляцію [76]. У патогенезі ретрохоріальних гематом дуже важливе значення має взаємодія локальних структурно-морфологічних (атрофія синцитіотрофобласта, неповноцінна децидуалізація ендометрія, відокремлення децидуальних клітин, «розірваний» шар фібриноїду Рора) [14, 121, 179] і системних материнських чинників (тромбофілія, імунно-запальний чинник, вади розвитку матки, рубець на матці, міома) на тлі генетичної схильності [13, 78, 135, 190]. Окрім вищезгаданих чинників, ризик загрози переривання вагітності в I триместрі (з і без формування і рецидивування ретрохоріальної гематоми) істотно підвищується при запальних захворюваннях органів малого тазу, патології шийки матки, дисфункції яєчників, передуванню вагітності прийому гормональних контрацептивів [28, 38, 56, 60, 61, 177], внутрішньоматкові діагностичні й лікувальні втручання [89], попередні втрати вагітності [26, 94, 112, 124].

П.А. Кирющенков із співавторами (2016) у своєму дослідженні особливостей перебігу вагітності у жінок з ретрохоріальною гематомою в першому триместрі відмітили, що у всіх (100%) пацієнток цієї групи була симптоматика загрози переривання, блювання вагітних у 3,3%; у другому триместрі загроза пізнього викидня зустрічалась у 53,3%, передчасне відшарування плаценти – в 10,0%, залізодефіцитна анемія – в 6,7%, ознаки плацентарної

дисфункції – в 13,3%; у третьому-другому триместрі загроза передчасних пологів спостерігалася в 23,3% випадків, синдром затримки розвитку плода (СЗРП) – в 53,3%, залізодефіцитна анемія – в 13,3%, помірна прееклампсія – в 10,0% [39].

Що стосується клінічних проявів формування РХГ, можливі різні варіанти перебігу, залежні від локалізації, об'єму гематоми, причини, що призводить до її формування, наявних порушень гемостазу тощо. Супрацервікально розташовані гематоми завжди супроводжуються зовнішньою кровотечею, що далеко не завжди є несприятливим варіантом [48, 106, 144]. Багато досліджень доводять, що евакуація кров'янистих згустків з порожнини, що утворилася, є ознакою позитивної динаміки. Небезпеку можуть представляти свіжі кров'яністі виділення, оскільки вони свідчать про гематому великого об'єму, рецидивуючий матково-хоріальний крововилив, порушення гемостазу, запальні реакції [11, 48, 50, 106, 135, 158, 184].

Незважаючи на велику кількість досліджень, що підтверджують роль цих чинників ризику й етіологічно значимих маркерів, у дослідженні Т. Yamada та співавторів (2019) були отримані контраверсивні дані. Авторами з метою вивчення етіологічних особливостей субхоріонічної гематоми (РГ) було проведено обстеження 47 вагітних з виявленими при УЗД ретрохоріальними гематомами, і 1075 жінок без РХГ (контрольна група) [194]. При оцінці індексу маси тіла, паління, репродуктивного анамнезу, наявності штучного абортів, мимовільного викидня, кесарева розтину і вагінального розродження дослідники виявили, що ці чинники не були пов'язані з розвитком РХГ. Особливу увагу авторами було приділено вивченню вагінальної мікрофлори у вагітних при виявленні РХГ. Міра обсіменіння коагулазонегативними стафілококами і *Gardnerella vaginalis* піхви пацієнток з РХГ була значно вища, ніж в групі контролю, що вказує на бактерійний вагіноз, що асоціюється з більш високим ризиком передчасних пологів [95, 159], передчасним розривом плодових оболонок [95, 118, 119, 150], інфек-

цією амніотичної рідини і хоріоамніонітом [7, 9, 34, 64, 135]. Несприятливі результати бактерійного вагінозу аналогічні таким при РХГ, що свідчить про вплив бактерійного вагінозу на несприятливі результати вагітності і РХГ. Неясно, який саме бактерійний вагіноз є причиною або результатом гематоми, проте, якщо він є основним етіологічним чинником РХГ, раннє лікування цього може запобігти виникненню або прогресу матково-плацентарних крововиливів [12, 80, 87, 89, 159].

Для підтвердження імунозапального походження ретрохоріальної гематоми в ранні терміни вагітності, на думку Н.Б. Кузнецової (2017) і Н.М. Білик (2015), рекомендується проводити дослідження маркерів запалення (С-реактивний білок, прозапальні цитокіни: ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α), а для встановлення бактерійно-вірусної етіології – стандартний бактеріологічний посів і ПЛР-дослідження вагінальної флори [7, 49]. Як було показано в їх дослідженнях, етіологія РХГ в I триместрі включає: тромбофілії (АФС і генетичні маркери тромбофілії) – в 29,0%, інфекційно-запальний чинник – в 53,4%, вади розвитку матки – в 4,0% випадків, що, на думку дослідників, диктує необхідність при виявленні РХГ уточнювати генез відшарування хоріону, проводити додаткове обстеження і моніторування перебігу вагітності.

А.Д. Макацарія, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе (2015) виділили чинник екстракорпорального запліднення в окрему групу тромбофілічних станів – «лікарськообумовлені тромбофілії» [63]. К. Asato та співавтори (2014) визначили взаємозв'язок між РХГ і вагітністю, що настала в результаті екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [126]. Автори проаналізували 194 вагітності, 26 з них настали при лікуванні безпліддя. Серед них 67 були отримані в результаті ЕКЗ і 127 настали спонтанно. Дослідники порівняли частоту РХГ між вказаними групами і встановили, що вона була значно вища в групі з ЕКЗ (22,4%), в порівнянні з групою без ЕКЗ ($p=0,035$). Однофакторний аналіз в групі ЕКЗ продемонстрував, що перенесення кріоконсервованих (і розморожених) ембріонів (OR, 6,18; 95% CI, 1,7-22,4), паритет

гестації ≥ 1 (OR, 3,67; 95% CI, 1,0-13,2) і перенесення бластоцисти (OR, 3,75); 95% ДИ, 1,1-13,3) були чинниками ризику розвитку ретрохоріальної гематоми.

Найбільш доведена концепція патогенезу ретрохоріальної гематоми була представлена в дослідженнях А.П. Милованова та співавторів (2013, 2016) і С.А. Куріциної (2017) [52, 71, 72]. Автори відмітили, що в цілому механізм і тригерні чинники виникнення остаточно невідомі, проте встановлено, що вона є результатом складних імуноморфологічних взаємовідносин материнського та ембріонального компартментів. Так, на ранніх термінах фізіологічної вагітності основним і найважливішим механізмом контакту ворсин хоріону та ендометрія стає унікальна початкова клітинна реакція, а потім перша хвиля цитотрофобластичної інвазії, коли позаворсинчатий цитотрофобласт проникає в навколишній ендометрій, впроваджується і руйнує капілярну мережу та викликає трансформацію спіральних артерій. Проте в нормі великі локальні крововиливи не відбуваються, що говорить про наявність захисних місцевих гемостатичних чинників. Авторами детально встановлені морфологічні особливості РХГ ранніх термінів гестації: важливою є роль клітинного мікросередовища в динаміці формування РХГ, що призводить до вагітності, яка не розвивається, і репродуктивних втрат. Так, в парієнтальній частині фетального компартмента (далеко від хоріального мішка) під ендометрієм візуалізується товстий компактний шар, утворений пластами децидуальних клітин (ДК) епітеліоїдного типу з пікнотичними ядрами, значним об'ємом світлої цитоплазми і крайовим ущільненням мембрани. Залізовмісна частина ендометрія (спонгійний шар) представлена здавленими вивідними протоками в компактному шарі і розгалуженою системою залоз в глибоких відділах з численними мікрососочками з секретуючих епітеліоцитів. Навколо вузьких спіральних артерій концентруються ДК епітеліоїдного типу й окремі скупчення материнських лімфоцитів. Основні патоморфологічні зміни при виникненні матково-хоріальної кровотечі від-

значаються в зоні контакту двох алогенних структур. Істотному нерівномірному руйнуванню піддається пограничний, імунореактивний шар – фібриноїд Рора; він стоншується за рахунок локального зникнення або розшарування в місцях розташування якірних ворсин. У їх основах виявляється шар проліферуючого цитотрофобласта з неглибоким розсіюванням інвазивних клітин в ендометрії. Разом з повністю трансформованими спіральними артеріями візуалізуються судини з вузькими просвітами без ознак впливу внутрішньосудинного цитотрофобласта; виявляються і цитотрофобластичні «пробки». Міра децидуалізації строми ендометрія істотно менш виражена, ніж при неускладненій вагітності за рахунок переважання ДК проміжного типу. Еритроцити вагітної розташовуються в межах шару фібриноїду, формуючи невеликі за об'ємом РХГ із складжених інших формених елементів крові («свіжа гематома»). Потім вони проникають в ендометрій і досягають значного об'єму з появою тонких ниток фібрину (проміжна форма). Надалі при утворенні РХГ еритроцити, що знаходяться в її складі, піддаються гемолізу, утворюють щільну мережу ниток («стара» організована гематома). Ендометрій, прилеглий до зони розташування гематоми, піддається некрозу. Відзначаються значні ушкодження ворсинчастого синцитіотрофобласта – його стоншення, дистрофічні процеси в ньому і розрідження поверхневої щіткової облямівки. Виявлені зміни ворсин відповідають вираженій ембріоплацентарній недостатності [8, 52, 121]. З цих даних можна зробити висновок, що при рецидивуванні гематом морфологічно можна побачити і складжані еритроцити, і нитки фібрину, і щільні фібринові згустки на фоні частково некротизованих ворсин.

У роботах Е.С. Андрєєвої (2018) і Н. Schneider (2017) описана роль так званого «гемостатичного прошарку, або конверта» з децидуальних клітин, які в зоні інвазії цитотрофобласта продукують тканинний фактор [2, 179]. Поєднання тканинного фактора з фактором F7 плазмової ланки гемостазу активізує каскад зовнішнього утворення фібрину. При детальному вивченні

генетичного поліморфізму порушень гемостазу у жінок з матково-хоріальним крововиливом в ранні терміни гестації встановлено, що асоційованими з виникненням ретрохоріальної гематоми є алель А поліморфізму G10976A гена F7 (носійство цього алеля підвищує ризик ретрохоріальних гематом в 2,8 рази), алель Т поліморфізму G103T гена F13 (ризик ретрохоріальних гематом підвищується в 2,0 рази), алель А поліморфізму G455A гена FGB (ризик РХГ зростає в 2,6 рази) [49, 88, 108, 179]. Обґрунтування патогенетичного зв'язку РХГ з виділеними вище комбінаціями поліморфних генів гемостазу представлено таким чином: місцевий гемостаз в ендометрії в ранні терміни гестації забезпечується децидуальними клітинами, що продукують тканинний фактор (коагуляційний чинник III); комплекс, що формується, тканинний фактор F7 активує розпад протромбіну до тромбіну, перетворює фібриноген у фібрин, активує тромбоцитарну ланку і, у результаті, запускає коагуляційний каскад при гестаційній трансформації капілярів і спіральних артерій, що виникає за рахунок інвазії трофобласта; результат місцевого кровоспинного процесу в літературі позначають «гемостатичним конвертом» (англ. hemostatic envelope); поліморфізми G10976A в гені F7, G103T в гені F13, G455A в гені фібриногену асоційовані з локальним порушенням гемостазу і виникненням матково-хоріальних крововиливів. Не менш важливим чинником при формуванні РХГ є патологія ворсин синцитіотрофобласта, зокрема щіткової облямівки, що має пряме відношення до місцевого гемостазу, оскільки на ній локалізується ряд найважливіших білків, таких як антикоагуляційний анексин V, натрійуретичний пептид NO, простациклін, які в нормі інгібують агрегацію тромбоцитів материнської крові [121]. Атрофія синцитіотрофобласта посилює тромбоутворення в міжворсинчастому просторі як чинник організації гематоми, стимулює зростання РХГ, а також провокує розвиток плацентарної дисфункції, тому у вагітних з ретрохоріальними гематомами і аномальною плацентацією необхідно з ранніх термінів гестації проводити профілактику розвитку плацентарної дисфункції [28, 52, 79, 81, 100, 122, 168, 190].

Зв'язок між репродуктивними втратами, синдромом втрати плода, відшаруванням хоріону (плаценти) і порушеннями в системі гемостазу як матері, так і плода (новонародженого, дитини) сьогодні привертає особливу увагу акушерів-гінекологів і гематологів [26, 37, 38, 50, 63, 177, 178]. Найчастіше в цьому аспекті обговорюється проблема тромбогенезу на стадії формування хоріону. Вагітність у людини вимагає надійного гемостазу для запобігання крововиливам при позаворсинній інвазії трофобластом (extra-villous trophoblast) децидуалізованого ендометрія, модифікації спіральних артерій і післяпологових інволютивних процесів. Проте може статися децидуальний крововилив впродовж усієї вагітності із слабо трансформованих спіральних артерій, викликаючи загибель плода або спонтанні передчасні пологи, або сприяючи аберантній плацентації, яка спостерігається при внутрішньоутробній затримці росту плода і плацентарній дисфункції – провідних причинах перинатальної або материнської захворюваності і смертності, а також синдромі втрати плода [24, 41, 175]. Відносно гестаційної коагуляції і гемостазу є декілька основних зон: материнська гемоциркуляція, ембріо-материнський інтерфейс (плацента і оболонки), амніотична рідина і плід, і кожен з них відіграє певну роль під час вагітності [48]. У дослідженні А.С. Кузнецова (2019) було встановлено, що за наявності у вагітних РХГ генетичний тромбофілічний поліморфізм спостерігався у 67,44%, в групі з неускладненою вагітністю – у 1,89% пацієток. Як підкреслюється в дослідженнях Н.В. Султангаджиевой і Д.К. Хизровой (2020), важливим є збір тромботичного анамнезу у цих жінок, який виявляється обтяженим у 28% з них, у вагітних з РХГ встановлена висока частота виявлення генетичних маркерів тромбофілії (44,2%) [108]. Мультигенна форма тромбофілії була виявлена в 8,14% спостережень з ретрохоріальною гематомою. Найчастіше у вагітних з РХГ в ранні терміни зустрічалися гомозиготна і гетерозиготна мутація гена ферменту МТНFR, поліморфізм гена PAI-1 і поліморфізм рецептора ангіотензину II. Антифосфоліпідні антитіла виявлені у кожної

п'ятої вагітної з гематомою. У 64,29% жінок з цією патологією спостерігалися гіперкоагуляція, підвищення рівня маркерів тромбофілії (Д-димер, РФМК) виявлене у 62,7% спостережень, гіперагрегація тромбоцитів – у кожної четвертої жінки, тромбоцитопенія (менше 140 тис./10⁹) – у 14,3% вагітних. У пацієток з ретрохоріальною гематомою були виявлені антитіла до β 2-глікопротеїну (16,3%), протромбіну (3,6%), анексину V (2,5%), що є несприятливим патологічним фоном ранніх і пізніх репродуктивних втрат, плацентарної дисфункції і преєклампсії [7, 16, 5, 167, 171].

В той же час А.Е. Николаева та співавтори (2017) з метою виявлення гематологічних чинників ризику розвитку РХГ обстежили 157 вагітних, 70 з яких мали в анамнезі синдром втрати плода, у 35 були виявлені чинники ризику його повторного виникнення [80]. У 36 (34,3%) жінок при УЗД була виявлена РХГ. Проведений авторами генетичний аналіз виявив високу частоту мультигенних форм тромбофілії (77,8%). Серед пацієток з РХГ вже в I триместрі виявилися зміни, які свідчать про наявність у них гіперкоагуляції, що значимо підвищує ризик первинної ПД. Гіперкоагуляція при РХГ частіше виявляється у вагітних старше 35 років з виявленим носійством мутації чинника FV Leiden, варикозною хворобою вен нижніх кінцівок, хронічною або гестаційною артеріальною гіпертензією, за наявності і при загостренні хронічних захворювань нирок. При виявленні гіперкоагуляції у пацієток з РХГ і вищезгаданими чинниками ризику більшість авторів вважають за необхідне призначення гепаринотерапії [48, 79, 91, 92, 93, 145, 168].

Диференційований підхід до комплексної передгестаційної підготовки із застосуванням низькомолекулярних гепаринів в профілактичних або терапевтичних дозах у поєднанні з антиагрегантами, динамічний клініко-лабораторний моніторинг у жінок із звичним невиношуванням і РХГ дозволяє забезпечити сприятливий результат вагітності і народження життєздатних дітей в 88% [79, 93, 178, 197].

За даними О.О. Ошуркевич (2016), у вагітних, які отримували патогенетичну терапію при виникненні ретрохоріальних гематом, в подальшому СЗРП діагностовано в 13%, хронічну гіпоксію плода – в 7,7% спостережень [83]. За відсутності диференційованої комплексної терапії надалі у жінок з прогресуючою вагітністю СЗРП діагностовано у 29%, дистрес плода – в 18% випадків, у 2,63% в проведеному автором дослідженні стався пізній мимовільний викидень, в 5,61% – антенатальна загибель плода. За даними більшості авторів, у жінок із тривалим загрозливим перериванням вагітності і порушеннями гемокоагуляції ПД і СЗРП зустрічається в 30% випадків, гіпоксія плода – в 40% спостережень [85, 115, 158, 176].

Як показали дослідження А.Д. Макацарія (2020) і В.О. Заболотного та співавторів (2019), використання при лікуванні вагітних з РХГ за наявності генетичної тромбофілії препаратів НМГ в профілактичних дозах в другому-третьому триместрах дозволяє понизити частоту передчасних пологів з 28,5 до 3,7%, СЗРП – з 25,3 до 3,7% [29, 62]. Згідно з даними ряду авторів, підготовка жінок, які мають поєднані порушення гемостазу (спадкові і надбані (АФС) тромбофілічні стани) вимагає досягнення нормокоагуляції до настання вагітності шляхом призначення аспірину в дозі 80-100 мг і НМГ в індивідуально підібраних дозах, а надалі – при настанні і впродовж вагітності (до 37 тижнів) навіть при нормальних показниках гемостазіограми. Посилення протитромботичної терапії, у тому числі за допомогою еферентних методів, на думку авторів, показано при персистуючій активації внутрішньосудинного тромбогенезу. Слід зазначити, що при нормалізації параметрів гемостазу показаний перехід на профілактичні дози НМГ [11].

Окрім маркерів генетичної і надбаної тромбофілії, у ряді досліджень для виявлення причини утворення РХГ і визначення подальшого прогнозу перебігу вагітності був проведений пошук й інших маркерів. У роботах ряду авторів встановлено, що в I триместрі вагітності, в терміни 6-10 тижнів за наявності РХГ значення фактора росту плаценти (ФРП) і судинно-ендотелі-

ального фактора росту (СЕЧР) істотно змінюються. Так, рівень СЕЧР при РХГ вище за значення при неускладненій вагітності вдвічі, а рівень ФРП – в 2,7 рази нижче. У 4,6% вагітних з вагітністю, що не розвивається, в подальшому відзначалася мінімальна продукція ФРП. Підвищена продукція СЕЧР відзначалася в усіх жінок при ретрохоріальній гематомі в I триместрі, незалежно від результату вагітності [10, 140, 177].

А.С. Кузнецовим та співавторами (2019) при вивченні маркерів, які використовуються в I триместрі гестації у рамках пренатального скринінгу, було виявлено, що доклінічними маркерами СЗРП у вагітних з ретрохоріальними гематомами є рівні β -ХГЧ менше 0,4 МоМ, РАРР-А менше 0,4 МоМ в терміні 11-13 тижнів при РХГ великого об'єму, і β -ХГЧ менше 0,7 МоМ при невеликих гематомах [48]. Проте слід зазначити, що незважаючи на достатню вивченість етіопатогенезу РХГ в I триместрі вагітності, у вітчизняній і зарубіжній літературі практично немає даних про механізм розвитку і причини рецидивування гематом, і, відповідно, не представлені відомості про необхідність та ефективність проведення етіотропної терапії (протизапальної, антибактеріальної, гормонзамісної тощо). Усі ці питання вимагають подальшого вивчення з метою зниження частоти повторних репродуктивних втрат, у тому числі на термінах пограничної життєздатності плода [17, 26, 57, 63, 145, 150, 158, 168, 178].

1.3 Можливості діагностики і прогнозування результатів вагітності при ретрохоріальній гематомі

Сучасні високотехнологічні методи оцінювання динаміки формування і розвитку системи мати-плацента-плід, стану ембріона/плода, екстраембріональних структур, дисфункції ендотелія дозволяють виявити прогностично несприятливі маркери порушень становлення фетоплацентарної системи при різних причинах невиношування вагітності, індивідуалізувати ведення вагітності, розробити стратегію превенції репродуктивних втрат, визначити

ефективність медикаментозної терапії, що дозволяє досягти благополучного результату вагітності – можливості народження живої, доношеної і здорової дитини [17, 21, 26, 65, 79, 89, 92, 107, 112, 116, 150, 175].

Однією з головних проблем акушерства і перинатології є плацентарна дисфункція – комплекс порушень трофічної, ендокринної, імунної і метаболічної функцій плаценти з неадекватним обміном між організмами матері і плода, пов'язаний з недостатньою інвазією позаворсинного цитотрофобласта в спіралевидні артерії плацентарного ложа, атерозом матково-плацентарних судин як результату системної запальної відповіді організму на продукти розпаду синцитіотрофобласту і ендотеліальну дисфункцію [113]. На думку більшості авторів, коли ПД сформувалася, боротися з нею важко і мало-перспективно, потрібно профілакувати її розвиток [21, 27, 65, 70, 92, 158]. На жаль, стандартні методи діагностики дозволяють виявити плацентарну дисфункцію лише на тій стадії, коли лікувальні заходи, спрямовані на запобігання ускладнень, виявляються неефективними [141], що визначає актуальність профілактичних стратегій як на доклінічній стадії розвитку ПД у вагітних, так і на етапі прегравідарної підготовки в групах ризику [27, 42, 70, 92, 103, 107, 158].

Зв'язок між репродуктивними втратами і порушеннями в системі гемостазу сьогодні привертає особливу увагу акушерів-гінекологів і гематологів. Найширше в цьому аспекті обговорюється проблема тромботичних порушень, особливо на стадії формування хоріону. Серед причин мимовільного переривання вагітності і виникнення пізніх акушерських ускладнень в останні роки стали виділяти так званий «матковий чинник», який може бути представлений незрілістю ендометрія і порушеннями в системі гемостазу [37, 38]. Вказані зміни призводять до неповноцінності процесів імплантації і плацентації. Частою ознакою патологічного розвитку хоріону, як було вказано вище, є утворення ретрохоріальних гематом [52, 83, 165], що провокують загибель ембріона і розвиток плацентарної дисфункції.

Як підкреслюють у своїх роботах А.Е. Ніколаєва та співавтори (2017, 2018, 2019), одним з чинників ризику виникнення гематологічних ускладнень вагітності і перинатальних ускладнень є ретрохоріальні гематоми [79, 80, 81]. Поява ретрохоріальної гематоми у жінок з ознаками загрози переривання вагітності можна розглядати як обтяжуючий чинник порушень в періоді ранньої і пізньої стадії імплантації, пов'язаних зі змінами в системі гемостазу. Поєднання ретрохоріальної гематоми зі спадковою тромбофілією підвищує ризик репродуктивних втрат за рахунок формування первинної ПД. Виявлення чинників ризику розвитку ретрохоріальної гематоми та її діагностика є запорукою своєчасної профілактики репродуктивних втрат.

Основну роль в діагностиці РХГ відіграє ультразвукове дослідження [53, 106, 111, 114, 127, 151]. У 1981 році М. Mantoni і J.F. Pederson вперше описали ультразвукові варіанти ретрохоріальних гематом, що виявляються як анехогенні ділянки серповидної форми [161]. Можливі причини отриманих відмінностей в частоті виявлення РХГ включають варіабельні групи обстежених, широкий діапазон термінів вагітності та відсутність стандартного визначення субхоріальної гематоми. Останнім часом в деяких дослідженнях повідомляється, що загальна частота РХГ у пацієток з точним визначенням при УЗД коливається від 1,3 до 4,1% [89, 93, 158].

До основних несприятливих УЗД-маркерів переривання вагітності відносять такі трофобластичні зміни, як його витончення (більш ніж на 3 мм від належного для терміну гестації), його потовщення зі зниженою ехогенністю (едематозний трофобласт), дрібні включення (можливе молярне ураження) везикул, а також збіднений малюнок васкуляризації трофобласта [6, 35, 66, 114, 179]. Остання ехо-ознака обумовлена так званим феноменом «інверсивної плацентації», при якому *Chorion frondosum* розвивається не в *Decidua basalis*, а в *Decidua capsularis*, що істотно погіршує умови формування матково-хоріального кровотоку (збіднений судинний малюнок і низька доля колірних локусів при ЦДК) і призводить до формування РХГ [5].

У дослідженні О.О. Ошуркевич (2016) до 12-го тижня вагітності ретрохоріальна гематома виявлена у 22,8% пацієнток із звичною втратою вагітності [83]. Згідно з дослідженнями А.Н. Стрижакова та співавторів (2018), виявлення ретрохоріальної гематоми до шостого тижня гестації майже в 50% є предиктором ранніх мимовільних викиднів [106]. При цьому найбільш несприятливим є поєднання ретрохоріальної гематоми великого об'єму (більше 20 мл), з її корпоральним розташуванням, відставанням куприко-тім'яного розміру плода (КТР) від нормативних параметрів на 10 і більше днів, а також наявність РХГ в області проекції кореня пуповини [48, 158]. Згідно з даними Н.Б. Кузнецової (2017), гематома ранніх термінів гестації підвищує ризик істміко-цервікальної недостатності в 2,6 рази; СЗРП – в 4,0 рази, передчасних пологів – в 4,0 рази, оперативних пологів шляхом кесарева розтину – в 2,8 рази [49].

М.Г. Tuuli та співавтори (2017) опублікували результати ретроспективного дослідження, в яке було включено 63 966 жінок з ретрохоріальною гематомою, діагностованою до 22 тижнів гестації [188]. Результати дослідження показали, що в подальшому частота відшарування нормально розташованої плаценти у пацієнток з РХГ склала 3,65% в порівнянні з 0,6% при вагітності без РХГ, передчасних пологів до 37 тижнів – 15,0% в порівнянні з 10,0%, передчасних пологів до 34 тижнів – 5,3%. Ці результати співпадають з отриманими в дослідженнях М.Н. Naert та співавторів (2014) і L. Xiang та співавторів (2014) [164, 193].

При проведенні УЗД можна визначити свіжі гематоми плаценти або гематоми, що організовуються, які у момент виникнення визначаються як ехонегативні структури, а надалі по мірі скупчення фібрину їх ехогенність зростає доти, поки гематома не визначатиметься як плацентоподібна структура [6, 66, 106, 127, 151].

Наявність РХГ призводить до сепарації ворсин плаценти від кровоносних судин матері. Якщо більше 30-40% материнської поверхні плаценти

зайняте (і пошкоджене) гематомою, з'являються ознаки порушення стану плода, що принципово важливе навіть не в ранні терміни, а вже в другому триместрі [79, 89, 93, 106, 159, 168, 183]. Ретроплацентарна гематома зазвичай є наслідком розриву спіральних артерій, що призводить до «кровотечі під високим тиском», і, навпаки, більшість периферичних гематом обумовлена кровотечею з периферичних вен, що призводить до «кровотечі під низьким тиском». Таким чином, відшарування плаценти з утворенням ретроплацентарної гематоми найчастіше тісно пов'язано з артеріальною гіпертензією і судинною ендотеліопатією (діабет, вовчак та інша патологія), тоді як відшарування плаценти з периферичною гематомою найчастіше обумовлене судинним спазмом іншого генезу, у тому числі – запалення, що призводить до зниження кровотоку в матці, особливо в маргінальних ділянках плаценти з розвитком подальшого некрозу і кровотечі. Міжворсинчасті тромби можуть визначатися в 36% плацент. Вони є наслідком внутрішньоплацентарної кровотечі, обумовленої розривом капілярів ворсин, що призводить до крововтрати як з системи кровообігу матері, так і плода [68, 96, 164]. При УЗД тромб визначається як кругла, внутрішньоплацентарна ділянка, що має чіткий внутрішній ехосигнал [5, 66, 127].

Важливими з патогенетичної точки зору є гемодинамічні ефекти ретрохоріальної гематоми. Безумовно, ретрохоріальні гематоми змінюють кровотік в спіральних артеріях у зв'язку з механічною компресією. Ряд авторів інтерпретує цей вплив як вторинний ефект, що не впливає на результат гестації [16, 120, 183], що являється дуже дискутабельним. Результати повторного трансвагінального кольорового і пульсового доплерівського досліджень мають велике прогностичне значення, оскільки вони забезпечують безпосереднє вивчення патофізіології кровотечі під час вагітності [1, 73]. При зростанні судинного опору за наявності гематоми в спіральних артеріях формується спочатку локальна, а згодом і така, що далі поширюється на більшу частину трофобласта, ішемія. Якщо вагітність

прогресує, а гематома реабсорбується, опір кровотоку повертається до норми. Нормалізація кровотоку або зростання об'ємного кровотоку є сприятливою прогностичною ознакою [1, 5, 192]. Додатковим важливим критерієм хоріальної ішемії є дослідження міжворсинчастого кровотоку в хоріоні, що розвивається. Згідно з даними В.І. Пирогової (2014), при вивченні кровотоку в міжворсинчастому просторі за наявності ретрохоріальної гематоми починаючи з шести тижнів, за допомогою ЦДК порушення виявляються у 72,1% пацієнток [86]. При цьому у вагітних з невеликими гематомами (до 20 мл) відзначається зниження судинного опору, при ретрохоріальних гематомах більше 20 мл реєструється збільшення показників судинного опору в міжворсинчастому просторі, що закінчується мимовільним перериванням. Зростання опору в маткових артеріях відмічене у кожній четвертій вагітній з вираженими ознаками загрози переривання, міжворсинчастий кровотік визначається до 12 тижнів в 69,6% спостережень викиднів, що не відбулися [35, 66, 96, 151]. Пізніші дослідження встановили постійний міжворсинчастий кровотік (МВК) в I триместрі фізіологічної вагітності; причому він може мати двоякий характер – пульсуючий (артеріальний) і постійний (венозний). Низькі значення або венозний характер МВК відзначаються при анембріонії і загрозі репродуктивних втрат і можуть відображати зміни плацентарного ложа, коли деякі ворсинки піддаються набряку. Втрата ембріонального компонента плацентарного кровообігу має невеликий вплив на функцію трофобласта, оскільки трофобласт продовжує забезпечуватися материнською кров'ю міжворсинчастого простору. В результаті трофобластична рідина в стромі ворсин тривало поступає в кровотік ембріона. Прогресуюче накопичення рідини може призводити до істотного скорочення об'єму МВК. Низький кровотік в спіральних артеріях означає, що масивне, безперервне потрапляння крові за відсутності ефективного відтоку призводить, зрештою, до розриву ембріонально-материнського інтерфейсу, утворення і наростання гематоми та мимовільного викидня [1, 110, 112, 194]. Причиною

прогресуючого набряку ворсин можуть бути раніше перераховані причини, включаючи прозапальну цитокінову атаку [33, 55, 174].

У 2005 році G. Maso та співавтори в ретроспективному дослідженні з включенням 182 пацієток з гематомою в I триместрі відмітили несприятливі результати у 38% пацієток (спонтанні аборти – у 14%, СЗРП – у 7,7%, передчасні пологи – у 7,1%), при цьому термін вагітності 8 тижнів або менше був предиктором спонтанних абортів (OR, 2,6; 95% CI 1,4-4,9). Сумарний ризик мимовільного викидня був в 2,4 рази вище у вагітних з ретрохоріальною гематомою, сформованою до дев'ятого тижня [163]. Найбільш значимими екстрагенітальними патологічними станами, на тлі яких відбувається відшарування хоріону, є реактивація вірусних інфекцій, гіпотиреоз, обтяжений сімейний тромботичний анамнез [9, 10, 89, 93, 194].

РХГ часто піддається регресу, особливо при її невеликих і середніх розмірах. Великі гематоми, займаючи 30-40% площі від об'єму порожнини матки, можуть надалі призвести до компресії плодового яйця, підвищення внутрішньоматкового тиску, передчасного розриву плодових оболонок з подальшим мимовільним абортom [10, 89, 93, 194].

A. Palatnik, W. Grobman (2015) опублікували результати дослідження, метою якого була оцінка взаємозв'язку між виявленням при ультразвуковому дослідженні в I триместрі ретрохоріальної гематоми і довжиною шийки матки, а також частотою передчасних пологів. У 512 жінок при першому ультразвуковому скринінгу була виявлена РХГ, групу порівняння склали 1024 жінки без РХГ. Усім жінкам надалі провели вимір довжини шийки матки в терміні 18-22 тижні гестації. Була виявлена кореляція між РХГ та вкороченням шийки матки менше 10-го перцентилля ($p=0,038$). За даними цих авторів, передчасні пологи також достовірно частіше спостерігалися у жінок з РХГ ($p=0,001$) [169].

Для визначення можливостей діагностики і прогнозування результатів вагітності при виявленні РХГ під час УЗД V. Soldo та співавтори (2013)

провели обстеження 852 жінок, направлених на ультразвукове дослідження у зв'язку з вагінальною кровотечею в I триместрі одноплідної вагітності, з яких у 45 (5,2%) була виявлена РХГ за наявності живого ембріона [183]. Контрольну групу склали 807 жінок з таким самим гестаційним терміном, з вагінальною кровотечею і прогресуючою одноплідною вагітністю без сонографічно підтвердженої РХГ. УЗД-дослідження повторювали усім вагітним з тижневим інтервалом, поки або не припинилася кровотеча, або не зникла РХГ, або не стався спонтанний викидень. Автори вивчили можливий взаємозв'язок тривалості вагінальної кровотечі, розміру і локалізації гематоми, паритету і викиднів в анамнезі з результатом вагітності (мимовільний викидень, пологи в строк або передчасні пологи). Дослідження показали, що попередні викидні і пологи не впливали на виникнення РХГ. У групі з гематомою по задній стінці матки, а також при повторних кровотечах, відзначалася більш висока частота мимовільних викиднів. Розмір самої гематоми не впливав на частоту репродуктивних втрат. Частота виявлення гематоми в групі загрозованих мимовільних викиднів складала 5,2%. Терапія була заснована на строгому постільному режимі і призначенні препаратів хоріонічного гонадотропіну (прегніла), гестагенних препаратів або прогестерону, антигістамінних і седативних засобів.

Іншою цікавою роботою є проспективне дослідження «випадок-контроль», яке було проведено в пологовому будинку Elwiya (Багдад, Ірак) А. Hashem, S.D. Sarsam (2019) на 100 вагітних жінках з ретрохоріальною гематомою, виявленою при ультразвуковому дослідженні, в порівнянні з 200 вагітними жінками без гематоми в I триместрі [151]. Авторами були проаналізовані демографічна характеристика, перебіг вагітності, материнський результат і результат для новонароджених. Виявлена статистично значима різниця між обома групами відносно материнського і неонатального результату. Що стосується материнського результату, спостерігалось збільшення частоти викиднів (20%, $p=0,004$), передчасних пологів (18%, $p=0,005$),

затримки росту плода (7%, $p < 0,001$), відшарування плаценти (9%, $p = 0,001$) в порівнянні з контрольною групою. Що стосується неонатального результату, спостерігалось збільшення частоти пониженого гестаційного віку при народженні ($p = 0,004$), низької ваги при народженні ($p = 0,003$), низької оцінки за шкалою Апгар через одну і п'ять хвилин ($p < 0,001$; $p = 0,002$ відповідно) і частішу госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії ($p = 0,015$) в основній групі в порівнянні з групою контролю.

A. Janowicz-Grelewski, P. Sieroszewski (2019) з метою оцінки впливу ретрохоріальної гематоми в першому триместрі на результат вагітності і визначення прогностичного значення кровотечі в першій половині гестації провели ретроспективне дослідження 185 жінок, госпіталізованих через симптоми загрозового викидня [152]. Обстежені жінки були розділені на дві групи: 119 жінок з ретрохоріальною гематомою (основна група) і 66 – з нормальними даними пренатального сканування (контрольна група), які надалі були розділені на випадки з наявністю і без кровотечі, незалежно від результату ультразвукового сканування. Були проаналізовані акушерські та неонатальні дані. Авторами були отримані наступні результати: вагітність, ускладнена ретрохоріальною гематомою, частіше асоціювалася з репродуктивними втратами – у 23,78% пацієток основної групи стався викидень, тоді як в групі контролю – усього в 7,62% випадків. За наявності РХГ до 9 тижнів вагітності вірогідність втрати вагітності була високою (до 95%). Значення відношення максимальної довжини гематоми до максимальної довжини плода, рівне 2,5 або більше, було пов'язано з ризиком викидня.

Вагінальна кровотеча частіше відзначалася при площі поверхні РХГ, рівної або більше 280 мм^2 . Кровотеча із статевих шляхів може бути прогностичним чинником відносно методу розродження – більш висока частота кесарева розтину спостерігається у пацієток з кров'янистими виділеннями. Ретрохоріальна гематома частіше була діагностована у жінок старше тридцяти років.

Цікавим є факт дослідження впливу локалізації гематоми на результати вагітності. Так, в ретроспективне дослідження «випадок-контроль», проведеному J. Ott та співавторами (2017), були включені 32 жінки з внутрішньо-плацентарною гематомою, 199 жінок з ретроплацентарною гематомою і контрольна група, що складалася з 113 підібраних за віком жінок без ознак аномалій плаценти [168]. Основним критерієм оцінки були ускладнення вагітності. Авторами було визначено, що викидень в другому триместрі був найбільш поширеним в групі внутрішньоплацентарної гематоми (9,4%), за нею йшли жінки з ретроплацентарною гематомою (4,2%) і контрольна група (0%; $p=0,007$). У групі внутрішньоплацентарної гематоми виявлені найбільш висока частота СЗРП, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів до 37 тижнів і ранніх передчасних пологів до 34 тижнів ($p<0,05$), дистресу плода. При тестуванні у багатовимірних моделях внутрішньоплацентарні гематоми були незалежними предикторами плацентарної дисфункції ($p<0,001$) і внутрішньоутробної затримки росту плода ($p=0,035$). Внутрішньоутробна загибель плода сталася тільки у жінок з ретроплацентарною гематомою ($p=0,042$). Таким чином, внутрішньоплацентарні і ретроплацентарні гематоми мають різні профілі ризику для даної вагітності й діють як незалежні предикторні чинники.

Відносно прогнозування подальшого перебігу вагітності цікаві дані були отримані І.В. Игнатко, Н.Т. Мартиросян (2017) [32]. Авторами було встановлено, що прогностично несприятливими ультразвуковими критеріями при загрозі переривання вагітності були відсутність жовткового мішка при діаметрі плодового яйця більше 1 см, відсутність ембріона при плодовому яйці більше 14 мм, відсутність серцебиття ембріона при КТР більше 16 мм, затримка росту ембріона більш ніж на два тижні при КТР більше 18 мм, брадикардія ($ЧСС \leq 90$ уд./хв.), зменшення об'ємів амніотичної і хоріальної порожнин, що прогресує, локалізація РХГ в області проекції кореня пуповини. Окрім маркерів можливих ранніх репродуктивних втрат авторами

описані ехографічні предиктори патологічного перебігу вагітності в другому-третьому триместрах. Так, ультразвуковими критеріями патологічного перебігу вагітності (антенатальної загибелі плода, СЗРП, плацентарної дисфункції і прееклампсії) за наявності ретрохоріальної гематоми слід вважати: пізню візуалізацію ембріона (після 6 тижнів), зменшення (менше 2 мм) і збільшення (більше 7 мм) діаметру жовткового мішка на терміні 5-12 тижнів, бради- чи тахікардія у ембріона/плода, раннє маловоддя плодового яйця, корпоральна РХГ, патологічний спектр і показники кровотоку в спіральних артеріях і міжворсинчастому просторі [32]. Як вказують А.Н. Стрижаков та співавтори (2018), поєднання двох вказаних вище предикторів збільшує ризик мимовільного викидня в 4,5 рази, трьох і більше чинників – більш ніж в 6,0 разів [106].

Проте в усіх цих публікаціях йдеться про виявлення РХГ в I триместрі вагітності та її значення щодо результатів гестації. Щодо пізнішої маніфестації матково-плацентарної кровотечі і прогностичної значущості формування гематоми в другому триместрі вагітності в літературі робіт практично немає. Немає чітко розроблених алгоритмів ведення пацієнток, необхідності, обґрунтованості та ефективності вживаної терапії, залежно від етіологічного чинника. Усі ці проблеми, в силу високої медико-соціальної значущості ранніх і пізніх репродуктивних втрат, ранніх передчасних пологів, перинатальної захворюваності і летальності у жінок з рецидивуючим під час вагітності матково-плацентарним крововиливом, вимагають проведення подальших досліджень і мета-аналізу [52, 89, 92, 93, 95, 97, 106, 107, 118, 119, 145, 188].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічна характеристика жінок

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології і перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Для виконання завдань, поставлених в роботі, проведено проспективне подовжнє комплексне клінічне, лабораторне і функціональне обстеження 140 жінок, а також виконаний детальний аналіз результатів вагітності. Всі пацієнтки підписували інформовану згоду на участь в клінічному дослідженні.

Пацієнтки отримували первинну консультативно-діагностичну допомогу в жіночих консультаціях і в пологовому будинку, спостерігалися в динаміці гестаційного процесу, проходили необхідне обстеження, ведення, терапію і підготовку до розродження. Всі відомості про медико-соціальні параметри пацієнток, загальний і акушерсько-гінекологічний анамнез, наявність екстрагенітальної патології, особливості перебігу та ведення вагітності і пологів, результати лабораторно-інструментальних і патолого-анатомічних досліджень з письмової інформованої згоди жінок на участь в дослідженні, були внесені до спеціально розроблених для кожної з груп та підгруп індивідуальної карти і включені в комп'ютерну базу даних програми Microsoft Excel.

Як оптимальний варіант дизайну дослідження, що проводиться з метою розробки диференційованого підходу до ведення і лікування вагітних при рецидивуючих ретрохоріальних гематомах (РХГ), вибране когортне проспективне дослідження за типом випадок-контроль. У дослідження, що проводиться в два етапи, було включено 140 вагітних в терміни з 6 тижнів гестації і до розродження. На першому етапі нами було виділено три групи жінок, на підставі результатів клінічного обстеження і даних УЗД:

- 60 вагітних жінки з рецидивуючою РХГ – група 1;
- 50 вагітних з РХГ, що виявлялася лише на ранніх термінах вагітності (6-12 тижнів включно) – група 2;
- 30 проспективно обстежених пацієнток з неускладненою вагітністю, що не мають значимої екстрагенітальної патології і обтяжених чинників акушерсько-гінекологічного анамнезу – контрольна група.

На другому етапі з 60 вагітних з рецидивуючою РХГ нами були виділені дві підгрупи: 1.1 і 1.2. У підгрупу 1.1 було включено 30 жінок в терміни гестації 20-40 тижнів, вагітність у яких була проведена на підставі отриманих даних комплексного клініко-лабораторного і ехографічного обстеження, із застосуванням підходу, що персоналізується, залежно від того, що переважає і супутніх етіопатогенетичних чинників з обов'язковим оформленням письмової інформованої згоди пацієнток. Підгрупу 1.2 склали 30 вагітних з рецидивуванням РХГ, також обстежених згідно виробленому дизайну із застосуванням всіх методів, але вагітність в яких велася згідно рекомендаціям МОЗ України.

Дизайн дослідження складений на підставі аналізу побудови зарубіжних досліджень [123, 138, 151], що дає можливість в подальшому провести мультицентровий багатофакторний аналіз для встановлення причин, чинників ризику, особливостей патогенезу і клінічного значення формування і рецидивування РХГ, материнських і перинатальних результатів.

Формування основної груп та підгруп проводили по певних критеріях [124, 142].

Критеріями включення були: вагітність одним живим плодом, інформована згода жінок на участь в дослідженні..

Критеріями виключення були: багатоплідна вагітність, наркотична і алкогольна залежності, підтверджені хромосомопатії при проведенні інвазивної пренатальної діагностики, летальні множинні вади розвитку плода або вади з сумнівним прогнозом, важка соматична патологія, злякисні ново-

творення в матері (вперше виявлені під час вагітності або встановлені до вагітності), суб- і некомпенсований цукровий діабет, відмова пацієнток від участі у дослідженні.

У всіх пацієнток проводили збір загального і акушерського анамнезу по загальноприйнятих критеріях [17, 92]. Виявляли наявність і ступінь тяжкості/компенсації екстрагенітальних захворювань, досліджували репродуктивну функцію, результати попередніх вагітностей. Оцінювали особливості перебігу даної вагітності. Діагнози формулювалися відповідно до міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10).

З метою оцінки анамнестичних і клінічних чинників ризику рецидиву РХГ в роботі був проведений клініко-статистичний аналіз стану соматичного і репродуктивного здоров'я обстежених жінок.

У групі 1 з рецидивуючою РХГ середній вік вагітних склав $30,3 \pm 2,5$ (від 25 до 38 років); у групі 2 – $29,7 \pm 2,6$ (від 24 до 39 років); у контрольній групі – $28,3 \pm 2,5$ (від 24 до 37 років), тобто за віковою ознакою досліджувані групи були порівняні.

Середній вік настання менархе в групі 1 був $13,6 \pm 1,2$ року, в 2 – $12,6 \pm 0,6$ року, в контрольній – $12,8 \pm 0,9$ року, відповідав нормі і достовірно по групах не відрізнявся. Менструальна функція у пацієнток контрольної групи не була порушена. У групах 1 та 2 дисфункція яєчників була в анамнезі в 22,3% [RR – 1,42; 95% CI 1,269-1,607] і 18% [RR – 1,52; 95% CI 1,3269-1,765] пацієнток відповідно. У групі 1 ендометріоз різної локалізації був в 10%, в 2 – в 8%, в контрольній групі – в 3,3%. Міома матки була у 20% [RR – 1,423; 95% CI 1,265-1,599] пацієнток групи 1, консервативна міомектомія в анамнезі – в 52,4% з міомою матки, консервативне лікування – у 26,2% жінок. У 2 групі міома матки спостерігалася в 14%) [RR – 1,505; 95% CI 1,315-1,729] жінок, хірургічне і гормональне лікування у них не проводилось. У контрольній групі міома матки у вагітних не визначалась. Патологія шийки матки була виявлена в групі 1 в 20%; у 2 – в 20%, в контрольній групі –

у 13,3% пацієнок. Загальна кількість пацієнок з рецидивуючою РХГ з обтяженим гінекологічним анамнезом склала 63,3%, з них з поєднаною патологією – 50%. У групі 2 загальне число склало 16%, з поєднаною патологією – 8% відповідно. У контрольній групі – 43,3 і 3,3% відповідно. Інфекції статеві системи, включаючи і порушення вагінального біоценозу, фігурували в анамнезі лише групи 1 – 36,7%, причому прегравідарна підготовка, ерадикація патогенної мікрофлори і відновлення нормального біоценозу піхви була проведена лише у 16,7% жінок.

Таким чином, з отриманих нами даних витікає, що фактори обтяженого гінекологічного анамнезу є одним з найбільш значимих у пацієнок з рецидивуючою РХГ [RR – 1,923; 95% CI 1,542-2,395], навіть в порівнянні з вагітними при діагностуванні РХГ лише в ранні терміни [RR – 2,32; 95% CI 1,759-3,032].

Екстрагенітальна патологія жінок відіграє важливу роль протягом вагітності. Нами виявлено, що загальна соматична обтяженість була вищою серед жінок з рецидивуючою РХГ (у 1,3 рази) [RR – 1,383; 95% CI 1,033-1,848], причому частота захворювань серцево-судинної системи, у тому числі артеріальної гіпертензії, була в 2,3 рази вище, ніж в групі 2.

У гінекологічному анамнезі групи 1 виділяється первинне або вторинне безпліддя – 23,3%, в цій же групі було 10% пацієнок з невдалими (від 1-3) спробами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). У групі 2 пацієнок з безпліддям було в 2,2 рази менше (10,0%) і всього (2%) з невдалими спробами ДРТ в анамнезі. У контрольній групі у всіх пацієнок вагітність настала самостійно.

Більшість жінок групи 1 були першонароджуваними (56,7%), при цьому першовагітними були лише 23,3%, а повторно вагітними – 76,7%, повторнородящими – 43,3%. У групі 2 більшість жінок, як і в групі 1, були першонароджуваними (66%), першовагітних було (62%), повторновагітних – 38%, повторнородячих – 46%. На відміну від попередніх двох груп в контрольній

групі було більше повторнородячих (56,7%) і повторновагітних (53,3%), першородячих – 43,3%, першовагітних – 43,3%. Попередні вагітності і пологи закінчилися своєчасними неускладненими пологами через природні пологові шляхи у 70% жінок групи 1, у 78% жінок групи 2, у 96,7% жінок контрольної групи.

У групі 1 аборти в анамнезі були у 13,3% пацієнток; мимовільне переривання вагітності в анамнезі – у 20% жінок; завмерла вагітність – у 13,3% пацієнток. Передчасні пологи сталися у 16,7% жінок 1 групи. Також в групі 1 у 3,3% пацієнток в анамнезі була ектопічна (трубна) вагітність, антенатальна загибель плода у 3,3% жінок. Кесаревим розтином було розроджено 30% вагітних групи 1, показами були: обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (безпліддя, ДРТ), ускладнений перебіг вагітності, передчасні пологи, тазове передлежання плода.

У групі 2 аборти в анамнезі були у 6% пацієнток, мимовільне переривання вагітності – у 8% жінок, що в 2,2 і в 2,5 рази відповідно нижче, ніж у вагітних з рецидивуючою РХГ. Завмерла вагітність в анамнезі, була у 2% пацієнток, що в 6,7 рази рідше, ніж при рецидивуючій РХГ. Попередні вагітності закінчилися операцією кесаревого розтину у 22% жінок групи 2, що, порівняно з групою 1, в 1,4 рази рідше. У контрольній групі штучне переривання вагітності, викидні, передчасні пологи відмічені лише в 10% жінок.

Таким чином, ускладнений перебіг попередніх вагітностей, репродуктивні втрати, рубець на матці є чинниками ризику порушень плацентації і формування РХГ.

Дана вагітність протікала з ускладненнями в 100% вагітних групи 1. Слід зазначити, що найчастішим ускладненням до 22 тижнів була загроза переривання вагітності і в II-III триместрах – загроза передчасних пологів (ПП). При цьому, госпіталізації з приводу загрозового або такого, що почався викидня і загрозових ПП були в I триместрі в 61,7%, в II – в 70%,

в III – в 40% вагітних відповідно, 2 і більше разів за вагітність – 53,3% жінок. У всіх жінок групи 1 при УЗД були діагностовані РХГ різної локалізації і об'єму.

У групі 2 ці ж показники склали в I триместрі 26%, в II – 22%, в III – 12% відповідно. Тобто, незважаючи на виявлену при УЗД РХГ в терміни до 8-9 тижнів вагітності, клінічна картина загрозового переривання, що потребувала госпіталізації в гінекологічний стаціонар, спостерігалася значно рідше, ніж у пацієток групи 1 (у 2,5 рази в I, в 3,1 рази – в II, в 3,1 рази – в III триместрах). Повторні госпіталізації наголошувалися лише у 8% жінок (у 7,2 рази рідше, ніж при рецидивуючій РХГ), у всіх – в I половині гестації.

У контрольній групі загрозового переривання вагітності і ПП не спостерігалася.

У III триместрі в групі 1 сталися ПП у 26,7% жінок в терміни 23-36 тиж., причому в 10% – в терміни 23-28 тиж. Інтранатальна загибель сталася в 6,7% спостереженнях дуже ранніх ПП в терміни 23-25 тиж. Істміко-цервікальна недостатність на початку III триместру була виявлена ще у 6,7% жінок в терміни 33 і 35 тиж. Ознаки плацентарної дисфункції (ПД) в III триместрі були відмічені в 40% вагітних (ЗРП – 26,7% і порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід – в 23,3%). Декомпенсована ПД виявлена у 3,3% жінок. Багатоводдя мало місце в 13,3% вагітних, маловоддя – в 10%. Ехографічні ознаки внутрішньоутробної інфекції виявлені в 23,3% спостереженнях. Передчасний розрив плодових оболонок стався у 23,3% жінок; найбільш грізним ускладненням було передчасне відшарування плаценти – в 6,7% вагітних. Преєклампсія середнього ступеня розвинулася в 10% вагітних, важкого – в 1,7% вагітних. У 1 жінки (1,7%) в терміні 28-29 тижнів сталася антенатальна загибель плода. Гестаційний цукровий діабет (неінсулінозалежний) був діагностований у 3,3% жінок. Порушення мікроциркуляції й інфекції статевих шляхів виявлені в 30% вагітних, гострий пієлонефрит розвинувся у 6,7%. Всього проведення антибактеріальної терапії було потрібно

в 30% вагітних з рецидивуючою РХГ, токолітична терапія в різні терміни проводилася у 43,3% жінок, терапія гестагенами проводилася у всіх жінок групи 1, профілактика респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода кортикостероїдами проводилася в 33,3% спостережень. Неонатальні втрати склали 3,3%, а загальні репродуктивні – 10%. Мимовільні пологи сталися в 73,3%, оперативне розродження шляхом операції кесарева розтину було проведене в 26,7%. Середній термін пологів у вагітних з рецидивуючою РХГ склав 35,5 тижнів, а в групі 2 – 37,6 тижнів, при неускладненій вагітності склав 39,1 тижнів. Маса новонароджених, в середньому, склала 2253 ± 243 ; 2785 ± 223 та 3326 ± 286 г відповідно. Середня оцінка за шкалою Апгар склала $7,1 \pm 0,2$; $7,7 \pm 0,3$ та $8,3 \pm 0,3$ бали відповідно.

Порівняння особливостей і ускладнень другої половини вагітності у обстежених жінок представлено в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Особливості та ускладнення перебігу II половини вагітності (%)

Ускладнення вагітності	Група 1, n=60	Група 2, n=50	p
ПП, що загрожують	43,3	26,7	0,050
ПП до 28 тиж.	10,0	2,0	0,006
ПП до 36 тиж.	16,7	6,0	0,031
Істміко-цервікальна недостатність	16,7	6,0	0,013
ЗРП	26,7	6,0	<0,001
Порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід	23,3	6,0	<0,001
Декомпенсована ПД	3,3	0	0,047
Патологія амніону	23,3	8,0	0,003
Ехографічні ознаки ВУІ	23,3	2,0	<0,001

Продовження табл. 2.1

Ускладнення вагітності	Група 1, n=60	Група 2, n=50	p
Прееклампсія середнього ступеня тяжкості	10,0	10,0	0,739
Тяжка прееклампсія	1,7	0	0,213
Гестаційний цукровий діабет	6,7	0	0,009
Інфекції статевих шляхів	30,0	10,0	<0,001
Пієлонефрит	6,7	2,0	0,172
Анемія	20,0	18,0	0,644
Передчасний розрив плодових оболонок	23,3	6,0	0,002
Передчасне відшарування плаценти	6,7	0	0,018
Анте- і інтранатальні втрати	6,7	0	0,018
Кесарів розтин	26,7	16,0	0,049
Мимовільні пологи	73,3	84,0	0,049
Неонатальна летальність	3,3	0	0,126

Як видно з представлених в таблиці 2.1 даних, рецидивуюча РХГ (заоболонкова, міжоболонкова, ретроплацентарна) є серйозним ускладненням гестації, найчастіше будучи наслідком локального запального процесу з активацією синтезу прозапальних цитокінів, гіперкоагуляцією, або локальною гіпокоагуляцією і дисфункцією ендотелію спіральних артерій міометрія. На відміну від РХГ, виявленою лише в ранні терміни (до 10 тиж.) гестації, матково-плацентарні, що повторюються, крововиливи, істотно порушують процеси плацентації, призводячи до значимого підвищення ризику ранніх ПП [OR= 9,345: 95% CI 1,181- 73,977], ПД [OR= 5,626: 95% CI 2,453-12,907],

у тому числі декомпенсованих, анте- й інтранатальних втрат [RR= 1,826: 95% CI 1,597-2,085]. При цьому, частота таких ускладнень, як прееклампсія і гестаційний діабет, не істотно відрізняється від загальної популяції і від частоти даних ускладнень в групі 2. Подібні результати були отримані і рядом інших авторів [53, 151]. Потрібно звернути увагу на той факт, що в нашому дослідженні ризик передчасного розриву плодових оболонок при рецидивуючій РХГ в 3,5 рази вище, ніж при ізольованій РХГ ранніх термінів гестації. Отримані нами результати дещо відрізняються від даних ряду авторів [86, 187]. На нашу думку, необхідно враховувати соматичну, акушерсько-гінекологічну обтяженість, інфекційний і коагуляційний чинники, а не лише факт наявності гематоми ранніх термінів, навіть при появі кров'янистих виділень зі статевих шляхів [18, 86].

2.2 Методи дослідження

Первинне клініко-лабораторне обстеження, консультування, експертне ультразвукове і доплерометричне дослідження вагітних проводилося в умовах гінекологічних відділень (до 22 тижнів вагітності) і пологового будинку (після 22 тижнів).

Крім того, вагітні групи 2 (з ізольованою РХГ ранніх термінів гестації до 12 тижнів) і контрольної групи первинно обстежувалися в консультативно-діагностичному відділенні пологового будинку і в кабінеті ультразвукової діагностики. Спостереження за перебігом вагітності здійснювалося в доповненні до стандартного ведення жінок в жіночих консультаціях по місцю реєстрації. Ведення вагітності в жіночій консультації включало всі лабораторно-інструментальні, загально-клінічні дослідження, які проводилися у необхідній кількості у встановлені терміни відповідно до протоколів МОЗ України.

За наявності показів з боку вагітної або плода проводилося додаткове обстеження, госпіталізація в гінекологічні відділення. Результати обстеження

кожної жінки і її новонародженого вносилися до спеціально розробленої уніфікованої карти, де позначалися особливості анамнезу життя, стану здоров'я жінок, даних лабораторно-інструментального обстеження, перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, стану здоров'я новонароджених, а також даних про особливості перебіг періоду новонародженості і перинатальної захворюваності. Окрім цього, було проведено викопіювання даних з історій хвороби гінекологічного відділення; історій перебігу вагітності і пологів, історій розвитку новонароджених.

Особливості розвитку/стану фетоплацентарної системи (ФПС) и становлення кровотоку в системі «мати-плацента-плід» досліджували за допомогою апарату «GE Ultrasound Versana Active , USA» за допомогою вагінального (5-7 МГц) та секторального датчиків 3-5 МГц за загальноприйнятою стандартизованою методикою з використанням перцентильних кривих фетометричних (біпаріетальний розмір, окружність голови, окружність живота, довжина стегнової кістки, довжина плечової кістки плода, визначення індексів окружність голівки (ОГ)/ окружність живота (ОЖ) і довжина стегна (ДС/ОЖ) і доплерометричних показників (кровотік в артерії пуповини, маткових артеріях і середній мозковій артерії плода) [5, 6].

При проведенні ультразвукового сканування в I триместрі оцінювали локалізацію плодового яйця, його розміри, товщину і ехогенність хоріону, діаметр жовткового мішка і ехогенність його стінок, звертали увагу на розташування, об'єм, термін прояву гематоми. Під час ехографії обов'язково детально вивчали ембріон і плід, виявляючи маркери хромосомних аномалій і вади розвитку. Проводили доплерометричне дослідження кровотоку в маткових артеріях, спіральних артеріях. Об'єм гематоми розраховували по формулі $V=(A \times B \times C) : 2 + 5\%$ (де А, В, С – максимальні розміри в трьох взаємно-перпендикулярних порожнинах) [6]. У II триместрі окрім стандартного скринінгового дослідження з пошуком вад розвитку і маркерів хромосомних аномалій (а також малих аномалій розвитку), оцінювали локалізацію,

об'єм гематоми, розташування її по відношенню до оболонок (хоріону, амніону), проводили оцінку товщини і діаметру основи плаценти, а також оцінку кровотоку в маткових, спіральних артеріях, артерії пуповини плода та її термінальних гілках.

Ультразвукова оцінка стану плаценти включала визначення її локалізації, товщини і структурності. Структурність плаценти визначалася відповідно до загальноприйнятої класифікації [5].

Товщину плаценти порівнювали з нормативними показниками для терміну гестації [6]. Проводилася оцінка характеру, кількості навколоплідних вод з обчисленням амніотичного індексу [5].

При доплерометрії порушення кровотоку в системі «мати-плацента-плід» оцінювали відповідно до загальноприйнятої класифікації [6]: ІА ступінь – ізольоване порушення матково-плацентарного кровотоку; ІБ ступінь – ізольоване порушення плодово-плацентарного кровотоку; ІІ ступінь – одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоків, що не досягають критичних значень; ІІІ ступінь – критичне порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженому або порушеному матково-плацентарному кровотоку.

При критичному стані плода виявлялися наступні зміни плодової гемодинаміки: нульовий або негативний кровотік в артерії пуповини; відсутність компонента діастолі кровотоку в аорті плода; підвищення компоненти діастолі кровотоку в середній мозковій артерії.

Діагностика плацентарної дисфункції (ПД) ґрунтувалася на результатах ультразвукового, доплерометричного і кардіо-токографічного дослідження. Використовували загальноприйнятту класифікацію [34, 92]. Ознаками компенсованої ПД є: затримка розвитку плода (ЗРП) І ступеня з симетричною/асиметричною формою, порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід ІА або ІБ ступеня, нормальний тип кардіотокограмм (з оцінкою серцевої діяльності плода 8-10 балів).

При субкомпенсованій ПД спостерігаються: раннє виникнення ЗРП, ЗРП II ступеня з симетричною і змішаною формою, гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід II ступеня з ураженням як матково-плацентарної, так і плодово-плацентарної ланок, початкові ознаки централізації кровообігу плода (ізольоване зниження судинного опору в середній мозковій артерії), ознаки гіпоксії плода за даними кардіокографії (5-7 балів); передчасне дозрівання плаценти; помірне маловоддя. Декомпенсована ПД включає: рання форма ЗРП, ЗРП III ступеня симетричної і змішаної форми; III ступінь порушень гемодинаміки в системі мати-плаценти-плід: критичний стан плодово-плацентарного кровообігу (відсутність або негативне значення компонента діастолі в спектрі кровотоку в артерії пуповини (АП)) у поєднанні з двосторонніми порушеннями кровотоку в маточній артерії (МА) і централізації плодового кровотоку (зниження систоло-діастолічного відношення (СДВ) в середній мозковій артерії нижче 2,8, підвищення СДВ в аорті плода вище 8); важка гіпоксія плода за даними КТГ (нижче 5 балів); маловоддя; передчасне дозрівання плаценти.

У обстежених пацієнток вивчалися перебіг і результати справжньої вагітності і стан новонароджених. Лікування всіх виявлених ускладнень гестації і екстрагенітальних захворювань у вагітних всіх груп та підгруп проводилося згідно протоколам МОЗ України.

Окрім загально-клінічного обстеження вагітних всіх груп та підгруп, ультразвукового і доплерометричного досліджень проводилися ряд спеціальних лабораторних досліджень, що дозволяють уточнити генез РХГ і визначити можливу тактику ведення пацієнток.

До них відносилися:

- дослідження гемостазу (антитромбін III, протеїн С, гомоцистеїн, Д-димер, фібриноген, тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ)); визначали параметри тромбодинаміки (час затримки згортання (Т lag), швидкість росту згустку, щільність і розміри згустку, час утворення спонтанних згустків (Тsp) [77];

- оцінка імунологічного і інфекційного статусу вагітної (серологічне дослідження крові на TORCH-інфекції, дослідження бактеріоскопії і бактеріологічного вагінального і цервікального вмісту, за наявності інших вогнищ хронічної і гострої інфекції – верифікація збудника, ступінь обсіменіння і чутливості до антибактеріальних препаратів); кількісної оцінки вагінальної мікробіоти методом ПЛР у форматі Real-time (тести на аероби, *Candida spp.*, бактеріальний вагіноз (БВ), мікоплазми і NCMT (*N.gonorrhoeae*, *S.trachomatis*, *M.genitalium*, *T.vaginalis*); ПЛР-дослідження на ВПЛ, ВПГ, ЦМВ [77];

- з 11 по 13 тиж. гестації – проводили «подвійний» біохімічний тест (РАРР-А – плазмовий асоційований з вагітністю білок А і β - ХГЛ – вільна β -субодиниця хоріального гонадотропіну людини) [77];

- морфологічне дослідження плаценти проводилося по загальноприйнятим методиках [72];

- кардіотокографічне дослідження [66];

- клінічне і лабораторне обстеження новонароджених (клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз газового складу крові, біохімічне дослідження за показами, бактеріологічне дослідження носоглотки, крові тощо. локацій за показами) [77].

Для того, щоб зрозуміти які методи терапії будуть ефективні в конкретній ситуації необхідно мати чітке уявлення про стан вагінального мікробіоценозу в нормі і патології. У нормі в піхві домінують мікроорганізми сімейства *Lactobacillaceae* (71-100%), які значно переважають над умовно-патогенними мікроорганізмами. Основна біороль даних мікроорганізмів полягає в неспецифічному захисті вагінальної екосистеми. Їх висока концентрація не лише перешкоджає контамінації піхви екзогенними мікроорганізмами, але і обмежує зростання умовно-патогенної мікрофлори. При розвитку запальних захворювань з боку уrogenітального тракту при обстеженні у тому числі і при вагітності, часто виділяють різні по складу мікробні асоціації. Монокультури аеробних і анаеробних мікроорганізмів удається отримати

украї рідко. Крім того, таке часте вульвовагінальне захворювання, як БВ, само по собі є полімікробним, коли відбувається заміна нормального мікробіоценозу піхви сукупністю декількох видів мікроорганізмів [77].

Для точнішої оцінки мікрофлори піхви і виявлення значимих для вирішення акушерської ситуації за наявності РХГ збудників всім вагітним, включеним в дослідження проводили кількісні ПЛР в реальному часі [77].

Кардіотокографічне дослідження проводили вагітним з терміном 24 тиж. і більше. Для цього використовувався фетальний монітор «Edan F3, USA».

При аналізі оцінювали стандартні показники, згідно рекомендаціям FIGO [66]: базальний ритм, його варіабельність, наявність акцелерацій і децелерацій, реакцію серцево-судинної системи плода у відповідь на зовнішні стимул-реакції (нестресовий тест). Нестресовий тест вважали позитивним в разі реєстрації двох і більше акцелерацій амплітудою не менше 15 ударів в хвилину впродовж 15 хвилин запису.

Оцінка стану новонароджених відображена наступними параметрами: маса тіла при народженні, зріст, окружність голівки, грудної клітини і відповідність даних параметрів гестаційному терміну, оцінка за шкалою Апгар, тривалість перебування у відділеннях пологового будинку і подальший результат (виписка, переведення на другий етап виходжування новонароджених).

Всіх новонароджених для достовірнішої оцінки перинатальної захворюваності було розподілено залежно від терміну розродження їх матерів: до 37 тиж. гестації – недоношені, з 37+1 по 41 тиж. гестації – доношені, за наявності ознак перезрілості і терміні гестації більше 41 тиж. – переношені. Виходячи з маси тіла при народженні, обстежені новонароджені розподілені таким чином: I ступінь недоношеності – маса тіла від 2001-2500 г; II ступінь – маса тіла від 1501 до 2000 г; III ступінь – маса тіла від 1001 до 1500 г; IV ступінь – маса тіла менше 1000 г.

Для виявлення новонароджених з внутрішньоутробною гіпотрофією використовували вагово-зростові співвідношення – пондераловий індекс (Ponderal Index): $PI = (\text{маса, г}) / (\text{довжина, см}^3) \times 100$. За нормальне значення PI брався діапазон 2,2-2,8. До новонароджених з гіпотрофією відносили тих, у кого даний індекс був нижчий 2,2.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився згідно рекомендацій О.П. Мінцера та співавторів [74] на персональному комп'ютері в середовищі Windows 7 Home. Як програмне забезпечення використовувався пакет модулів для статистичної обробки даних програми STATISTICA 64 bit for Windows, а також статистичних функцій програми Microsoft Office Excel 2017. Аналіз на нормальність розподілу змінних в сукупності проводили за допомогою методу Колмогорова-Смирнова. При нормальному розподілі порівняння середніх значень проводили з використанням критерію Стюдента для незалежних вибірок при порівнянні двох груп та підгруп і критерію Стюдента-Ньюмана-Кейлса для множинних порівнянь. Для непараметричних даних застосовували метод Манна-Уїтні при порівнянні двох груп та підгруп і критерій Краскела-Уолліса для множинних порівнянь. Оцінка частоти зустрічання ознак в сукупності, що вивчається, проводили методом χ^2 Пірсона і методом Фішера. Обчислення виконували за допомогою програми на сайті medstatistic.ua. Відмінності в частотах вважали статистично значимими при рівні значимості $p < 0,05$, $p < 0,01$ (95% рівень значущості). Розрахунок відносно ризику проводили за допомогою пакету статистичних програм MedCalc for Windows (2015-2016) на сайті <https://www.medcalc.org>.

Автор виражає вдячність професору Мінцеру О.П. та колективу кафедри медичної інформатики НУОЗ Україні імені П.Л. Шупика за допомогу при виконанні статичних методів дослідження.

РОЗДІЛ 3

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ В ЖІНОК ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ РЕТРОХОРИАЛЬНИХ ГЕМАТОМ

3.1 Клініко-анамнестичні особливості

Результати проведених досліджень свідчать, що шкідливі звички є чинником ризику ускладнень гестації, зокрема, загрозливого переривання вагітності, що почалося, матково-плацентарних крововиливів з утворенням РХГ. Так, у 16,7% жінок групи 1 відмічено табакокуріння, в групі 2 табакокуріння виявлене в 14,0%, і лише 6,7% вагітних з неускладненим перебігом палили, при цьому вони припинили палити після встановлення факту вагітності. Тобто, табакокуріння є значимим чинником ризику: RR 1,246; 95% CI 1,037-1,497 для рецидивуючої РХГ; RR 1,252; 95% CI 0,958-1,636 для РХГ ранніх термінів.

Аналіз менструальної функції, що є важливим показником репродуктивного здоров'я, не виявив достовірних відмінностей між обстеженими жінками. Середній вік настання менархе в групі 1 був $13,6 \pm 1,2$ років, в 2 – $12,6 \pm 0,6$ років, в контрольній – $12,8 \pm 0,9$ років, що відповідало нормі і достовірно по групах не відрізнялося. Менструальна функція у пацієнток контрольної групи не була порушена. У групах 1 та 2 дисфункція яєчників була в анамнезі в 20,0% – [RR – 1,44; 95% CI 1,269-1,607] і 18,0% [RR – 1,54; 95% CI 1,327-1,765] пацієнток відповідно. У більшості спостережень корекція порушень менструального циклу до настання вагітності не проводилася, за винятком випадків безпліддя.

Гінекологічна захворюваність у обстежених жінок представлена в таблиці 3.1. У групі 1 жінок звертає на себе увагу достовірно висока частота гінекологічної патології (73,3%, RR=1,799, 95% CI=1,382-2,35), встановленої до вагітності, у тому числі і поєднаної генітальної патології, – в 53,3%.

Таблиця 3.1

Гінекологічна патологія (%)

Захворювання	Група 1, n=60	Група 2, n=50	Контр. група, n=30
Всього	73,3*	66,0*	20,0
Поєднана патологія	53,3*	30,0*	-
Патологія шийки матки	26,7*	18,0*	6,7
Дисфункція яєчників	20,0*	18,0*	3,3
Доброякісні новоутворення яєчників	10,0*	4,0*	3,3
Ендометриоз різної локалізації	10,0*	8,0	3,3
Міома матки	20,0*	14,0*	-
Гіперпластичні процеси ендометрія	10,0*	6,0*	-
ІПСШ і ЗЗОМТ	40,0*	28,0*	6,7
Безпліддя первинне і вторинне	16,7*	12,0*	-

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності між групами 1 і 2 відносно контрольної групи.

Достовірно частіше в групі 1 жінок мала місце патологія шийки матки (ASCUS, LSIL, HSIL з конізацією – в 26,7% (RR=1,285, 95% CI=1,086-1,519), доброякісні утворення яєчників (кісти, у тому числі ендометріюїдні, тератоми) – в 10,0% (RR=1,223, 95% CI=0,98-1,541). У групі 1 ендометріоз різної локалізації був в 10,0%, в групі 2 – в 8,0%, в контрольній – в 3,3% відповідно.

Міома матки була у 20,0% [RR – 1,422; 95% CI 1,264-1,598] пацієнток групи 1, консервативна міомектомія в анамнезі – в 50%, гормональне лікування – у 20% жінок. У групі 2 міома матки спостерігалась у 14% [RR – 1,505; 95% CI 1,315-1,729] жінок, хірургічне і гормональне лікування у них

не проводилося. У контрольній групі міома матки у вагітних не спостерігалась. Гіперпластичні процеси ендометрія (що виявлялися дисфункціональними матковими кровотечами з проведеним роздільним діагностичним вишкрібанням) були в анамнезі у 10% жінок групи 1 і в 6% – групи 2 порівняння, а при неускладненій вагітності подібних захворювань не було. Інфекції статевої системи, включаючи і порушення вагінального біоценозу, фігурували в анамнезі і при рецидивуючих РХГ в 40% [RR – 1,396; 95% CI 1,186-1,644], і при РХГ ранніх термінів – в 28% [RR – 1,382; 95% CI 1,122-1,703], в контрольній групі – в 10%. Важливим представляється той факт, що при обстеженні застосовувалися загальноприйняті бактеріологічні і бактеріоскопічні методи, визначення рівня антитіл до збудників, стандартне ПЛР-дослідження. Слід зазначити, що прегравідарна підготовка, ерадикація патогенної мікрофлори і відновлення нормального біоценозу піхви були проведені лише у 16,7% жінок групи 1 та в 52% – групи 2 та у всіх – при неускладненому перебігу вагітності.

Слід зазначити, що при рецидивуючих і спорадичних РХГ спостерігалась досить велика частка жінок з первинним і вторинним безпліддям, порушеннями овуляції і її стимуляцією, використанням методів ДРТ, у тому числі невдалими спробами порівняно з неускладненою вагітністю. Так, первинне і вторинне безпліддя у жінок групи 1 спостерігалось в 16,7% [RR – 1,403; 95%, CI 1,254-1,568], групи 2 – в 12% [RR – 1,494; 95% CI 1,307-1,708]. В частини жінок з РХГ проводилася стимуляція овуляції (6,7 і 6,0% в групах 1 та 2 відповідно). Треба відзначити, що і в контрольній групі одній пацієнтці (3,3%) проводилася стимуляція овуляції клостильбегіта ацетатом за стандартною схемою.

Таким чином, з отриманих нами даних витікає, що чинник обтяження гінекологічного анамнезу є одним з найбільш значимих у пацієнток з рецидивуючою РХГ [RR – 1,923; 95% CI 1,542-2,395], навіть порівняно з вагітними при діагностуванні РХГ лише в ранні терміни [RR – 2,32; 95% CI 1,759-

3,032]. Особливо важливі чинники інфікування (у 4,5 рази частіше при рецидивуючих РХГ і в 3,3 рази – при РХГ ранніх термінів), відсутність прегравідарної ерадикації збудників інфекції (лише в 16,7% вагітних з рецидивуючою РХГ проводилася прегравідарна антибактеріальна терапія), а також наявність в анамнезі внутрішньоматкових втручань (з приводу гіперплазії ендометрія, підслизової міоми матки, безпліддя) – в 4,2 рази частіше у жінок з рецидивуючими РХГ і в 3,3 рази частіше при РХГ ранніх термінів, ніж при неускладненій вагітності. Важлива наявність в анамнезі і до моменту настання вагітності міоми матки (причому частіше при проведенні перед вагітністю оперативного лікування), вживання різних методів ДРТ, особливе проведення кріопротоколу і невдалі спроби ДРТ.

Екстрагенітальна патологія у жінок відіграє часом провідну роль впродовж вагітності виникненні цілого спектру її ускладнень [18, 128]. Дані по частоті екстрагенітальних захворювань жінок у всіх трьох групах представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Екстрагенітальна патологія у обстежених жінок (%)

Захворювання	Група 1, n=60	Група 2, n=50	Контр. група, n=30
Всього	70,0	52,0	20,0
Поєднана патологія	26,7	20,0	3,3
Захворювання серцево-судинної системи	23,3	10,0	-
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	6,7	-	-
Артеріальна гіпертензія	6,7	10,0	-
Захворювання дихальної системи	13,3	30,0	6,7
Хронічний тонзиліт	6,7	10,0	6,7

Продовження табл. 3.2

Захворювання	Група 1, n=60	Група 2, n=50	Контр. група, n=30
Хронічний бронхіт	3,3	10,0	-
Захворювання нирок та сечовидільної системи	16,7	8,0	3,3
Хронічний пієлонефрит	13,3	6,0	3,3
Сечокам'яна хвороба	3,3	2,0	-
Наявність фетотипових ознак НДСТ	10,0	6,0	-
Апендектомія в анамнезі	10,0	10,0	6,7
Міопія	10,0	8,0	3,3

Так, загальна соматична обтяженість була вища серед жінок з рецидивуючою РХГ (у 1,3 рази) [RR – 1,383; 95% CI 1,033-1,848] причому частота захворювань серцево-судинної системи, у тому числі артеріальної гіпертензії в 2,3 рази вище, ніж в групі 2. Слід зазначити, що систематичного лікування хронічної артеріальної гіпертензії 93,3% жінок групи 1 до вагітності не отримували. Частота захворювань дихальної системи і ЛОР-органів достовірно не відрізнялася по групах. Хірургічний анамнез також не відрізнявся значимо у вагітних обстежуваних груп. Звертає на себе увагу досить велика частка жінок із запальними захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів. Так, в групі 1 пацієток з хронічним пієлонефритом було 13,3%, в групі 2 – 6%, і при неускладненому перебігу вагітності всього у 1 (3,3%) пацієнтки спостерігався в анамнезі хронічний пієлонефрит [RR – 1,265; 95% CI 1,047-1,848 для групи 1 і RR – 1,159; 95% CI 0,725-1,827 для групи 2].

Цікавим виявився факт наявності з чималою частотою (10%) у вагітних з рецидивуючою РХГ і у жінок з РХГ ранніх термінів (6%) фенотипових ознак недиференційованої дисплазії сполученої тканини (НДСТ).

Детальний аналіз вагітних досліджуваних груп був представлений в другому розділі. Як було показано, більшість жінок групи 1 були першонароджуваними (56,7%), але повторновагітними з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом – (80%), повторно народжуючими – (43,3%), при цьому попередні вагітності і пологи закінчилися своєчасними пологами без ускладнень через природні пологові шляхи лише у 70% жінок групи 1. При РХГ ранніх термінів більшість жінок були першонароджуючими (66%), але була значно вища частка (у 2,9 рази) першовагітних – (62%) з неускладненим анамнезом. На відміну від попередніх двох груп в контрольній групі було більше повторнородящих (56,7%) і повторновагітних (56,7%), першонароджуючих – (43,3%), першовагітних (43,3%). Неускладнені своєчасні пологи через природні пологові шляхи були в анамнезі лише у 70% жінок групи 1, що на 8% менше, ніж при РХГ ранніх термінів і на 23,3% менше, ніж у жінок з неускладненою вагітністю.

Для визначення чинників ризику формування і рецидиву РХГ (матково-плацентарної кровотечі) важливим представляється акушерський анамнез жінок досліджуваних груп (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Перебіг та наслідки попередніх вагітностей у обстежених жінок (%)

Захворювання	Група 1, n=60	Група 2, n=50	Контр. група, n=30
Штучний аборт	13,3	6,0	6,7
Індукований викидень	1,7	-	-
Мимовільний викидень	20,0	8,0	3,3
РХГ при попередніх вагітностях	10,0	6,0	-
Вагітність, що не розвивається	13,3	2,0	-
Ектопічна вагітність	3,3	2,0	-

Продовження табл. 3.3

Захворювання	Група 1, n=60	Група 2, n=50	Контр. група, n=30
ІЦН	10,0	-	-
Передчасні пологи	16,7	10,0	6,7
Анте- та інтранатальна загибель плода	3,3	2,0	-
Прееклампсія	10,0	6,0	-
Передчасне відшарування плаценти	6,7	2,0	-
Плацентарна дисфункція	26,7	12,0	6,7
Гестаційний цукровий діабет	6,7	-	-
Гестаційний пієлонефрит	13,3	12,0	-
Кесарів розтин	30,0	22,0	-
Піхвові оперативні пологи (акушерські щипці, вакуум-екстракція)	3,3	2,0	-

Як видно з представлених даних, попередні вагітності у жінок з РХГ характеризувалися наявністю великого числа значимих ускладнень. Так, штучні аборти та індуковані викидні спостерігались в анамнезі пацієнток групи 1 в 2,7 рази частіше, ніж в групі 2, і в 2,4 рази частіше, ніж при неускладненій вагітності. У кожної п'ятої жінки з рецидивуючою РХГ попередня вагітність закінчувалася мимовільним викиднем (20%) проти 8% при РХГ лише ранніх термінів і 3,3% – при неускладненій вагітності, що в 2,5 і 6,1 разу частіше [RR – 1,448; 95% CI 1,121-1,879 відносно групи 2; RR – 1,339; 95% CI 1,153-1,554 відносно контрольної]. При цьому 30% мимовільних викиднів у жінок групи 1 були пізніми. При попередніх вагітностях

РХГ були діагностовані у 10% жінок групи 1 і в 6% – 2 групи. Даний факт свідчить про наявність у вагітних з рецидивуючою РХГ не випадкових, а відносно стабільних етіотропних чинників (гормональні, анатомічні, інфекційні тощо), що обумовлює можливість повторення даної клінічної ситуації при подальших вагітностях. У жінок з рецидивуючою РХГ в 13,3% в анамнезі були вагітності, що не розвиваються, проти 2% – в 2 групі (у 6,7 рази), причому варіанти переривання були і хірургічні (вишкрібання) і медикаментозні. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) була діагностована при попередніх вагітностях у 10% жінок з рецидивуючою РХГ, в 63,3% з них проводилася хірургічна корекція, 16,7% – корекція ІЦН акушерським пезарієм, 20% жінкам корекція не проводилася.

Особливий інтерес представляє вивчення частоти ПП у жінок досліджуваних груп, у тому числі з їх розподілом по термінах гестації. Всього у групі 1 ПП було 16,7%, в 2 – 10,0%, що в 2,5 і 1,5 рази відповідно більше, ніж при неускладненій вагітності – 6,7% [RR – 1,222; 95% СІ 1,004-1,488 відносно 2 групи; RR – 1,168; 95% СІ 0,835-1,633] відносно контрольної групи]. Слід зазначити, що в нашому дослідженні не були відмічені надранні пологи на 22-24 тиж. гестації. При аналізі розподілу по термінах ПП було виявлено, що в більшості спостережень у всіх групах ПП були пізніми (у терміни 33-37 тиж.), проте якщо в контрольній групі 2 пологів сталося в терміни 35-36 тиж. гестації, то в групі 1 в 12,5% (від всіх ПП) пологи сталися в терміни 25-27±6 тиж., в 18,8% – в терміни 29-32±6 тиж., в 68,8% – в терміні 33-37 тиж. У групі 2 пізні ПП склали 87,5%.

Таким чином, ПП, особливо ранні, в анамнезі у жінок з РХГ, мабуть, є додатковим чинником ризику повторних матково-плацентарних крововиливів і рецидиву РХГ.

Слід зазначити, що в 2 (3,3%) вагітних з рецидивуючою РХГ сталася анте- і інтранатальна загибель плода, по висновку аутопсії – хронічна ПД з ознаками внутрішньоутробного інфікування. У групі 2 було лише 1 спосте-

реження (2%) антенатальної загибелі плода в терміни 23 тижнів гестації – унаслідок некомпенсованої ПД, маса плода – 440 г. Преєклампися при попередній вагітності була в 10% вагітних групи 1, і в 6% – групи 2. У обох групах із слів пацієток вона була помірною, не вимагала знаходження в палаті інтенсивної терапії і лише у 1 жінки (1,7%) групи 1 було потрібно дострокове розродження на 36 тижні у зв'язку з поєднанням преєкламписі і ПД. Передчасне відшарування плаценти при попередніх вагітностях сталося лише в групах жінок з РХГ. Так, в групі 1 таких спостережень в анамнезі було 6%, в 2 – 2%. Знову ж таки, у жінок з рецидивуючими РХГ, частота передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) була в 3 рази вище, ніж при РХГ лише ранніх термінів. Важливим представляється той факт, що у вагітних з рецидивуючою РХГ різні прояви ПД при попередніх вагітностях (хронічна гіпоксія плода, маловоддя, передчасне дозрівання плаценти, порушення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки спостерігалось в 26,7% спостережень, що в 2,3 рази більше, ніж в групі 2 і в 4,6 рази більше, ніж при неускладненій вагітності. Вочевидь, порушення плацентациї мають загальні етіопатогенетичні механізми і призводять до виникнення різних клінічних проявів депривації функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

З інших ускладнень гестації слід звернути увагу на наявність при попередніх вагітностях гестаційного цукрового діабету з народженням крупної дитини у 6,7% жінок групи 1. Попередня вагітність закінчилася оперативними абдомінальними пологами у 30% жінок групи 1, в 22% – групи 2 порівняння і в 10% – контрольної групи. Тобто, рубець на матці був практично у кожній третій жінки з рецидивуванням РХГ, у 13,3% жінок – рубець після двох операцій кесарева розтину. У 2 жінок обох груп в анамнезі були і вагінальні оперативні пологи (вакуум-екстракція і акушерські щипці) внаслідок дистресу плода. У 5,0% жінок з рецидивуючими РХГ за даними анамнезу був післяпологовий ендометрит з вакуум-аспірацією вмісту порож-

нини матки, вишкрібанням порожнини матки, внутрішньо матковим лаважом, антибактеріальною терапією. Дане ускладнення виникло лише в 1 (2%) вагітної з гематомою ранніх термінів.

Таким чином, ускладнений перебіг попередніх вагітностей, репродуктивні втрати, рубець на матці є чинниками ризику порушень плацентації і формування РХГ. Наші дані, загалом, узгоджуються з результатами досліджень ряду авторів [29, 134], згідно яким спорадичні викидні в анамнезі, повторні вишкрібання збільшують ризик розвитку РХГ в 12 разів, інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСП) у анамнезі – в 3,9 рази, а звичне невиношування вагітності пов'язане з 5-кратним підвищенням вірогідності формування РХГ. Вагітність в результаті ДРТ пов'язана з 2,5-кратним збільшенням частоти РХГ, вишкрібання порожнини матки в анамнезі підвищує ризик даного ускладнення в 2,4 разу, міому матки і вторинне безпліддя – в 2,1 рази, а наявність рубця на матці після кесарева розтину асоційовано з підвищенням ризику в 1,5 рази. Проте, відносні ризики для РХГ ранніх термінів в нашому дослідженні представлені нижче. Існує і протилежна точка зору. Так, дослідження інших авторів [33, 134] показало, що особливості репродуктивного анамнезу жінок (штучне або мимовільне переривання вагітності, кесарів розтин і вагінальні пологи) не корелюють з можливістю формування РХГ. Проте, дані фактори мультиплікуються у жінок з рецидивуючими РХГ, а ризик ускладненого перебігу вагітності, несприятливих перинатальних результатів значно зростає.

3.2 Результати ехографічних та доплерометричних досліджень

Для вирішення поставлених в дослідженні завдань були вивчені особливості ехографічних параметрів розвитку ембріона і плода під час вагітності при формуванні і рецидивуванні РХГ, визначені особливості кровотоку в системі мати-плацента-плід за наявності рецидивуючої РХГ і виявити її вплив на матково-плацентарний, плодово-плацентарний і плодово-

вий кровотоки на підставі ехографічних і доплерометричних особливостей системи мати-плацента-плід у відповідних групах жінок.

При проведенні ультразвукового сканування в I триместрі оцінювали локалізацію плодового яйця, його розміри, товщину і ехогенність хоріону, діаметр жовткового мішка і ехогенність його стінок, звертали увагу на локалізацію (супрацервікальна, корпоральна), об'єм, термін прояви гематоми (до 8 тиж. і в 8+1 – 13+6 тиж., наявність ознак організації, швидкість інволюції (до 2 тиж. і більше 2 тижнів), спостерігалися нами також множинні або поодинокі одночасно існуючі гематоми.

При цьому, до 12 тижнів гестації гематома великого об'єму, що займає більше 0,5 об'єму плодового яйця або більше 20 мл. Крім того, звертали увагу на інші ознаки – підвищення тонуусу міометрія, положення хоріону і ознаки його гіпоплазії або гіперплазії, ранне багато- або маловоддя, укорочення шийки матки, гіпер- або гіпоплазія жовткового мішка, відставання куприково-тім'яного розміру (КТР) ембріону/плода від терміну гестації більш ніж на 7 днів. Під час ехографії обов'язково детально вивчали ембріон і плід, виявляючи маркери хромосомних аномалій і вади розвитку. Проводили доплерометричне дослідження кровотоку в МА, спіральних артеріях, венозній протоці плода. Об'єм гематоми розраховували по формулі $V=(A \times B \times C) : 2 + 5\%$ (де А, В, С – максимальні розміри в трьох взаємно-перпендикулярних порожнинах). У II триместрі окрім стандартного скринінгового дослідження з пошуком вад розвитку і маркерів хромосомних аномалій (а також малих аномалій розвитку), оцінювали локалізацію, об'єм гематоми, розташування її по відношенню до оболонок (хоріону, амніону), проводили оцінку товщини і діаметру основи плаценти, а також оцінку кровотоку в маткових, спіральних артеріях, артерії пуповини плода та її термінальних гілках, середній мозковій артерії і аорті плода. На кожен пацієнтку заповнювався детальний протокол ехографічного і доплерометричного досліджень з фото- і відеоархівацією.

У всіх обстежених нами вагітних груп 1 і 2 з матково-хоріальним або матково-плацентарним крововиливом були діагностовані при УЗД РХГ різної локалізації та об'єму. У групі 1 всі вагітні були з рецидивуючою РХГ (з тим, що виявляється повторно впродовж I і II триместрів матково-плацентарним крововиливом), у вагітних групи 2 РХГ виявлялася лише в терміні 6-12 тижнів з подальшою інволюцією і організацією.

При проведенні аналізу даних УЗД і доплерометрії в I триместрі гестації нами зверталася увага на терміни виявлення первинного матково-плацентарного крововиливу – в 26,7% вагітних групи 1 дані про перебіг I триместру були отримані з супровідної документації – висновків УЗД з жіночих консультацій і медичних центрів, де спостерігалися вагітні до початку дослідження; в решті дослідження проводилося нами на базі пологового будинку) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати УЗД в II триместрі гестації (%)

УЗД ознака	Група 1, n=60	Група 2, n=50	RR	p
Термін виявлення гематоми до 8 тиж. гестації	51,7	68,0	0,732	p=0,017
Термін виявлення гематоми 8+1 – 13+6 тиж.	48,3	32,0	1,368	p=0,015
Корпоральна гематома	48,3	32,0	1,338	z=00,026
Супрацервікальна гематома	51,7	68,0	0,749	p=0,024
Множинні (2-3) гематоми	6,7	6,0	1,097	p>0,05
Великий об'єм	10,0	10,0	1,005	p>0,05
Ознаки організації	46,7	64,0	0,733	p=0,015
Інволюція до 13+6 тиж.	80,0	100,0	0,511	p<0,001
- до 2 тиж.	33,3	40,0		
- більше 2 тиж.	46,7	60,0		

Продовження табл. 3.4

УЗД ознака	Група 1, n=60	Група 2, n=50	RR	p
Передлежання хоріона/плаценти	23,3	26,0	0,872	p>0,05
Гіпоплазія хоріона	16,7	12,0	1,156	p>0,05
Гіперплазія хоріона	5,0	4,0	0,983	p>0,05
Підвищення ехогенності хоріона	6,7	8,0	0,948	p>0,05
Гіпертонус міометрія	33,3	58,0	00,632	p<0,001
Збільшення об'єму амніона (раннє багатоводдя)	5,0	4,0	1,064	p>0,05
Зменшення об'єму амніона (раннє маловоддя)	5,0	6,0	0,964	p>0,05
Зміни жовточного мішка	6,7	4,0	1,097	p>0,05
Відставання КТГ ембріона 7 і більше днів	6,7	6,0	1,035	p>0,05
Брадикардія плода 90 і менше уд./хв.	5,0	4,0	1,066	p>0,05
Тахікардія плода 180 і більше уд./хв.	10,0	6,0	1,243	p>0,05
Відсутність візуалізації жовтого тіла яєчника	35,0	54,0	0,719	p=0,013

З представлених в таблиці даних, що в групі 2 в I триместрі РХГ вперше була діагностована в терміни до 8 тиж. в 68% вагітних, з 8 до 13+6 тиж. – 32%, а в групі 1 – РХГ з терміни до 8 тиж. було виявлено при УЗД у 51,7% жінок, і в терміни 8-13+6 тиж. – в 48,3%. Пізніше виникнення гематом типовіше для рецидивуючих матково-хоріальних кровотеч з відносним ризиком [RR 1,368; 95% CI 1,068-1,754] (p=0,016).

Крім того, частіше спорадичні гематоми мають супрацервікальну локалізацію (68,0 проти 51,7% при рецидивуючих РХГ), що сприяє їх дренажуванню і спорожненню (що клінічно виявляється кров'яними виділеннями зі статевих шляхів) з подальшою успішнішою, ніж при рецидивуючих варіантах, плацентацією [RR 1,338; 95% CI 1,043-1,716] ($p=0,026$). Закономірно, що в I триместрі частка вперше виявлених гематом з ознаками організації вище в групі 2 жінок із спорадичними крововиливами ранніх термінів (66,0 проти 46,7% жінок групи 1) [RR 1,367; 95% CI 1,062-1,758], ($p=0,017$). Інволюція гематом до 13+6 тиж. сталася в 100% спостережень у жінок групи 2 і лише в 80% – у жінок групи 1 ($p<0,001$). Тобто у 80% жінок з рецидивуючими гематомами сталася організація гематоми ранніх термінів, що частенько утруднює прогнозування повторення крововиливу при оцінці лише факту наявності гематоми. В принципі, більш раннє виникнення спорадичних гематом з самостійним дренажуванням і швидкою інволюцією і організацією може бути обумовлене першою хвилею інвазії трофобласта. Окрім візуалізації самої гематоми для прогнозування результатів і правильної оцінки клінічної ситуації важливий її об'єм. Слід зазначити, що у вагітних обох груп з гематомами великий їх об'єм виявлявся з однаковою частотою, якщо надалі вагітність прогресувала (кожна десята вагітність). Проте, ми не брали в дослідження жінок, в яких в I триместрі були виявлені гематоми великого об'єму і вагітність урвалася, оскільки тоді б нам не удалось сформувати групу порівняння для аналізу особливостей перебігу пізніших термінів гестації.

У нашому дослідженні ми проводили оцінку та інших ехографічних параметрів. Так, частота виявлення передлежання хоріона/плаценти була практично порівняна в обох групах (23,3 і 26,0%), так само як і зміни хоріону (гіпо-, гіперплазія), підвищення ехогенності хоріону. Цікавим виявився факт того, що статистично достовірним виявилось частіше виявлення при УЗД гіпертонусу міометрія у вагітних із спорадичною гематомою (56,7 проти 32,0%)

[RR 1,758 95% CI 0,171-1,258], ($p < 0,001$), що можливо було однією з непрямих причин виникнення матково-плацентарного крововиливу за відсутності інших значимих чинників ризику. При рецидивуючих гематомах значущість ізольованого підвищення тону м'якого міометрія як причини менше, оскільки патогенетичні механізми інші – гормональна недостатність або дисбаланс, зниження рецептивності ендометрія, порушення мікроциркуляції і кровотоку в МА, порушення коагуляційних властивостей крові, цитокінового статусу, інфекція та інші [85, 146].

Цікавим виявився той факт, що зміни жовткового мішка (зменшення/збільшення діаметру, підвищення ехогенності стінок, неправильна форма) спостерігались у 6,7% спостережень при рецидивуючих гематомах і лише в 4,0% (у 1,7 рази рідше) ($p < 0,001$) при спорадичних гематомах I триместру. Раніше, в дослідженні ряду авторів [42, 149] було показано, що зміни жовткового мішка за наявності РХГ в ранні терміни гестації характерні при інфікуванні і фетопатіях, що, можливо і обумовлює високу частоту виявлення патологічних варіантів жовткового мішка при рецидивуванні гематом, що відображає досить серйозні зміни фетоплацентарного комплексу. Важливим аспектом прогнозування перебігу вагітності в ранні терміни є порушення зростання і серцевої діяльності ембріону/плода. Цікавим виявився той факт, що і при рецидивуючих гематомах і при гематомах ізольовано ранніх термінів гестації відставання КТР ембріону/плода на 7 і більше днів від терміну гестації (при точно розрахованому терміні) спостерігалось приблизно з рівною частотою (6,7 і 6,0% відповідно). Проте, як показало наше дослідження, надалі при прогресі вагітності частота ЗРП розрізнялася в обох групах з переважанням в групі 1.

Непрямим показником достатньої прогестеронової підтримки в I триместрі гестації є наявність повноцінного жовтого тіла в яєчнику [53, 150]. У нашому дослідженні, в групі 1 жовте тіло в яєчнику визначалося в 65% вагітних, в 2 групі – в 46% ($p = 0,013$), що свідчить про більшу значущість

прогестеронової недостатності ранні терміни. Середній діаметр жовтого тіла в обох групах був порівняний і склав $20,2 \pm 2,2$ мм. Діаметр його менше 16 мм виявлений в 31,7% в групі 1 і в 32,0% в групі 2, більше 25 мм – в 23,3 і 24,0% відповідно. Збіднена васкуляризація (поодинокі колірні локуси або відсутність локусів) наголошувалася в 16,7% спостережень при рецидивуючій РХГ і в 18,0% при РХГ ранніх термінів. Надалі, у кожній четвертій пацієнтки груп 1 і 2 з відсутністю або зміненою структурою жовтого тіла (за даними УЗД і кольорового доплерівського картирування) відмічені рецидиви загрозливого викидня в II триместрі або загрозливих ПП.

Нами також були проаналізовані показники кровотоку в МА в терміни виявлення гематоми до 10+6 тиж. і 11-13+6 тиж. гестації (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Середні значення пульсаційного індексу кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях в I триместрі гестації

Термін вагітності	ПІ норма (середнє значення)	ПІ	
		Група 1	Група 2
до 10+6 тиж.	1,91	2,34±0,12*	2,21±0,07*
11-13+6 тиж.	1,75		

Як видно з представлених даних, показники пульсаційного індексу в МА, що відображають судинний опір в них, в обох групах з гематомами були вище за середні нормативні показники для терміну гестації, причому і до 10+6 тиж. і в терміни 11-13+6 тиж.

Проте, при рецидивуючих гематомах різниця була достовірною, а при спорадичних гематомах в кінці першої хвилі інвазії трофобласта (до 14 тиж.) пульсаційний індекс в МА вже достовірно не відрізнявся від показників нормативних для терміну гестації, що можливо, було чинником, що запобігає рецидиву гематоми.

Слід зазначити, що вагітних з УЗД маркерами хромосомної патології і вадами розвитку в дослідження ми не включали, щоб уникнути впливу даного конфаундера, як можливої причини мимовільного переривання вагітності. Проте, в групі 1 3,3% дітей народилися з малими стигмами дизембріогенезу (низько посаджені вушні раковини, гіпертелоризм, вушні папіломи тощо) Таким чином, навіть при виключенні аномалій розвитку на етапі серед пацієнток з рецидивуючою гематомою потрібне проведення ретельного експертного УЗД дослідження, оскільки присутній певний ризик малих форм порушень розвитку.

При проведенні ультразвукового і доплерометричного досліджень в II триместрі при рецидивуючих гематомах ми виділяли наступні варіанти: заоболонкова (позаплацентарна) – скупчення материнської крові різного об'єму і локалізації поза зоною плацентації, ретроплацентарна – скупчення материнської крові різного об'єму і локалізації в зоні плацентації, міжоболонкова – скупчення материнської крові різного об'єму, що призводять до амніохоріальної сепарації, амніоплацентарна – скупчення материнської (можливо, плодової) крові на плодовій поверхні плаценти, інфаркт плаценти – зона гострої плацентарної ішемії з подальшим некрозом ворсин в товщі плацентарної тканини (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Частота різних типів (варіантів локалізації) гематом у обстежених вагітних з рецидивуючим варіантом (%)

Варіанти локалізації	Група 1, n=60
Заоболонкова	5,0
Міжоболонкова	20,0
Амніоплацентарна	13,3
Інфаркт плаценти	23,3
Ретрохоріальна	30,0
Поєднані	8,3

З даних, представлених в таблиці, видно, що найчастіше повторні гематоми виникають в ретрохоріальній зоні (30,0%), а також міжболонокково (20%). Практично, у кожній четвертій вагітній (23,3%) з рецидивуючими гематомами були виявлені внутрішньоплацентарні зони ішемії і локальних крововиливів (інфаркти). Інфаркти плаценти можуть супроводжувати будь-який варіант рецидивуючої гематоми, і з однаковою частотою діагностуються в II половині гестації при спорадичній або повторній гематомі.

Окрім візуалізації самої гематоми для прогнозування результатів і правильної оцінки клінічної ситуації важливий її об'єм. Гематоми великого об'єму були діагностовані в 13,3% вагітних з рецидивуючими матково-плацентарними крововиливами.

Інші ехографічні особливості рецидивуючих гематом представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Ехографічні особливості рецидивуючих гематом (%)

Ознаки	Група 1, n=60
Гематоми великого об'єму (більше 1/3 площі плаценти)	13,3
Гематоми, рецидивуючі до 20 тиж.	60,0
Гематоми, рецидивуючі до 28 тиж.	40,0
Гематоми з ознаками активної організації	43,3

Як видно з представлених даних, гематоми великого об'єму (у тому числі сумарно з врахуванням множинності наголошувалися в 13,3% вагітних, як правило, у них же потім і відбувалися ПП. Гематоми, епізоди рецидивування в яких продовжувалися до 20 тиж. гестації, відмічені в 60%, до 28 тиж. – в 40% спостережень. Гематоми з ознаками активної організації були виявлені більш ніж в 40% спостережень (43,3%), що надалі з'явилося маркером сприятливого результату вагітності у цих жінок.

Нами були також проаналізовані особливості фетометрії, плацентографії, доплерометрії у обстежених вагітних (з рецидивуючою РХГ і спорадичною гематомою ранніх термінів гестації) впродовж II і III триместрів гестації. Найбільший інтерес представляли ехографічні дані, що стосуються ознак ПД (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Ехографічні ознаки плацентарної дисфункції у вагітних з РХГ (%)

УЗД ознака	Група 1, n=60	Група 2, n=50	RR	P
ЗРП рання форма (до 32 тиж.)	16,7	2,0	1,803	p<0,001
ЗРП пізня форма (після 32 тиж.)	8,3	4,0	1,359	p<0,05
ЗРП асиметричний варіант	8,3	4,0	1,312	p>0,05
ЗРП симетричний варіант	16,7	2,0	1,819	p<0,001
2-3 ступінь ЗРП	5,0	-	1,817	p=0,028
Передчасне дозрівання плаценти	33,3	16,0	1,548	p=0,008
Гіпоплазія плаценти	5,0	2,0	1,549	p=0,048
Ознаки мезенхімальної дисплазії і неоднорідність плаценти	11,7	4,0	1,471	p=0,047
Маловоддя	16,7	4,0	1,603	p=0,008
Багатоводдя	6,7	4,0	1,312	p=0,265
Гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід	24 (23,1%)	4 (5,0%)	1,671	p<0,001
Декомпенсована ПД	5,0	-	1,809	p=0,048

З представлених в таблиці даних видно, що у вагітних з рецидивуючою РХГ і РХГ лише ранніх термінів вагітності виявляється різні фенотипи затримки розвитку плода (ЗРП). Так, для жінок групи 1 характерна рання форма ЗРП (діагностована до 32 тижнів вагітності) – 65% [RR 1,803; 95% CI

1,51-2,165] ($p < 0,001$), переважно симетрична форма 70%, [RR 1,819; 95% CI 1,518-2,178] ($p < 0,001$). В 23,3% вагітних з рецидивуючою РХГ було виявлено 2-3 ступінь важкості ЗРП, у жінок групи 2 була зареєстрована лише 1 ступінь тяжкості ЗРП.

Важливою є також ехографічна оцінка плаценти у жінок з РХГ, оскільки побічно вона відображає ті морфологічні зміни, які відбуваються протягом гестації у цих пацієнток. Так, передчасне дозрівання плаценти виявлене у 33,3% жінок з рецидивуючою РХГ, що в 2,1 разу частіше, ніж у вагітних з гематомою ранніх термінів гестації – 16%. Гіпоплазія плаценти наголошувалася в 5% спостережень у жінок з рецидивуючою РХГ, тобто в 4,6 разу частіше, ніж при гематомі лише ранніх термінів вагітності. Цікавим є факт виявлення ехо-ознак мезензимальної дисплазії (потовщення плаценти, кістозна її будова) і неоднорідності (наявність зон зниженої і підвищеної ехогенності, нерівномірна товщина, нерівний контур базальної і/або плодової поверхні, крупні вогнища підвищеної ехогенності без чітких контурів) у пацієнток з РХГ.

Так, у жінок групи 1 ці ехо-ознаки були виявлені в 11,7% спостережень, в групі 2 – в 4%, що в 2,9 рази частіше. Подібні зміни свідчать про багатофакторність рецидивуючих матково-плацентарних кровотеч з утворенням гематом (порушення гемодинаміки, гормональні порушення, генетичні особливості, зміни гемореології, інфекції тощо). Всі ці ушкоджувальні механізми несприятливо впливають на процеси інвазії трофобласта (особливо порушення другої хвилі), формування плаценти, ранній прояв процесів апоптозу [66, 151].

Найчастіше з варіантів патології амніону при рецидивуючих РХГ спостерігається маловоддя (16,7%), зумовлене передчасним вилиттям навколоплідних вод при недоношеній вагітності. У вагітних з гематомами лише ранніх термінів гестації маловоддя виявляється лише в 4% спостережень, що в 4,2 рази рідше.

Цікавим є той факт, що в 5% вагітних з рецидивуючою РХГ виявляється некомпенсована ПД і критичний стан плода. У групі жінок з гематомами лише ранніх термінів вагітності в нашому дослідженні таких спостережень не було.

Порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід виявлялися практично в кожному четвертому спостереженні (23,3%) при рецидивуючих гематомах, і лише в 6,0% спостережень при гематомах ранніх термінів. При цьому наголошувались різні варіанти порушень (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Розподіл різних варіантів порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід у вагітних з РХГ (%)

Ступінь порушень кровотоку	Група 1, n=60	Група 2, n=50
Порушення кровотоку в МА і спіральних артеріях	6,7	4,0
Ізольовані порушення кровотоку в артерії пуповини і її термінальних гілках	3,3	2,0
Поєднані порушення кровотоку в артерії пуповини і МА	6,7	-
Критичний стан плодово-плацентарного кровотоку	5,0	-

Нами також був проведений аналіз частоти виявлення різних варіантів порушень гемодинаміки у обстежених жінок. Нами встановлено, що при рецидивуючих гематомах 63,3% від всіх змін складають порушення кровотоку в МА (у кожному третьому спостереженні ізольовані і в 30% – у поєднанні з порушеннями пуповинного кровотоку). Лише 16,7% припадає на частку порушень плодово-плацентарного кровотоку, проте в кожному п'ятому спостереженні порушень вони носять критичний плодовий характер.

У жінок з гематомами лише ранніх термінів 76% порушень приходить на частку порушень маткового кровотоку і 24% – на ізольовані порушення кровотоку в артерії пуповини. Поєднані порушення і критичний

стан плодово-плацентарного кровотоку в нашому дослідженні у пацієнток групи 2 не було.

Таким чином, у жінок групи 1 виявляються більш виражені порушення гемодинаміки, переважно в матково-плацентарній ланці кровообігу. Це зумовлено переважно порушеннями становлення і розвитку плаценти, а також мультифакторністю рецидивування крововиливів в плацентарному компартменті, що включає і гормональні і гемореологічні порушення.

На особливу увагу заслуговує той факт, що при підвищенні судинного опору в МА у вагітних групи 1 в 61,7% спостережень нами був діагностований патологічний характер спектру (дикротична виїмка). Двосторонні порушення кровотоку в МА нами виявлені в 50,0% спостережень порушень кровотоку у жінок з рецидивуючими гематомами в жодному спостереженні в групі 2.

При проведенні доплерометричного дослідження нами було виявлено наступні показники (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Середні численні значення СДВ і ІР в маткових, спіральних артеріях, артерії пуповини та її термінальних гілках (ТГАП) у вагітних з РХГ після 24 тиж. гестації при виявлених порушеннях

Група обстежених вагітних	МА	Спіральні артерії	АП	ТГАП
СДВ				
Норма	1,85±0,10	1,53±0,13	2,52±0,23	1,88±0,12
Група 2	2,29±0,13*	1,96±0,06*	3,24±0,28*	2,13±0,16*
Група 1	2,34±0,16*	1,98±0,12*	4,08±0,14*	2,22±0,09*
ІР				
Норма	0,86±0,05	0,43±0,04	0,92±0,03	0,51±0,04
Група 2	1,38±0,06*	0,80±0,05*	1,28±0,03*	0,75±0,05**
Група 1	1,76±0,10*	0,83±0,09*	1,65±0,10*	0,96±0,09*

Примітка. Достовірність відмінностей порівняно з неускладненою вагітністю.

Слід підкреслити, що у вагітних з гематомою ранніх термінів гестації, не дивлячись на деяке підвищення індексів судинного опору в аорті, середній мозковій артерії плода порівняно з неускладненою вагітністю, відмінності були недостовірні, $p > 0,05$ (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Численні значення індексів периферичного судинного супротиву в аорті і середній мозковій артерії плода у жінок з рецидивуючими формами РХГ

Термін вагітності	Аорта плода		СМА	
	СДВ	ІР	СДВ	ІР
28-32 тиж.	5,71±21	0,83±0,06	5,62±0,22	0,82±0,06
33-37 тиж.	5,63±0,16	0,82±0,04	3,94±0,13	0,75±0,08
38-41 тиж.	5,25±0,17	0,81±0,04	3,66±0,16	0,72±0,05

При вивченні особливостей артеріального кровообігу плода у жінок з рецидивуючою РХГ при суб- і некомпенсованою ПД нами були отримані наступні дані (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Численні значення індексів периферичного судинного супротиву в аорті і середній мозковій артерії плода при субкомпенсованій ПД у вагітних з рецидивуючою гематомою

Термін вагітності	СДВ	ІР
Аорта плода		
28-32 тиж.	6,81±0,21*	0,85±0,06
33-37 тиж.	6,32±0,16*	0,84±0,04*
СМА		
28-32 тиж.	4,43±0,22*	0,77±0,06*
33-37 тиж.	3,24±0,13*	0,69±0,08*

Примітка. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з неускладненою вагітністю.

Як видно з представлених даних при субкомпенсованій ПД нами виявлені порушення у всіх ланках артеріального кровообігу плода. Проте до 32 тижнів вагітності, не дивлячись на підвищення індексів судинного опору, достовірних відмінностей від показників, характерних для компенсованої ПД нами відмічено не було, можливо через невелику кількість спостережень, а також через значні індивідуальні коливання. Початкові порушення артеріального кровотоку плода (ізолюване підвищення судинної резистентності в аорті плода) нами були виявлені в 3,3%, виражена централізація (підвищення судинної резистентності в аорті плода і зниження – в середній мозковій артерії) – в 1,7% вагітних.

Ознаки гіпоксії плода були виявлені в 23,3% вагітних з рецидивуючою гематомою і у 16% пацієнток з гематомою ранніх термінів. В цілому, чимала частота дистресу плода свідчить про виражені зміни в плацентарній тканині і матково-плацентарному компартменті, що не дозволяє адекватно відбуватися газообміну в плаценті, що обумовлене зниженням площі змінної поверхні плаценти, порушеннями гемореології з утворенням мікротромбів і крововиливів не лише в зоні розташування гематом, але і в умовно неуражених ділянках, порушенням будови ворсинчастого дерева плаценти, ознаками запалення в зоні розташування гематом і в цілому в хоріально-децидуальному комплексі.

Особливий інтерес у вагітних з РХГ представляє оцінка ехографічних маркерів передчасних пологів, оскільки в нашому дослідженні у 41,7% пацієнток в рецидивуючою гематомою і в 28,0% – з гематомою ранніх термінів були діагностовані загрозливі ПП.

При цьому, надранні і ранні ПП (до 28 тижня) сталися у 10% жінок з рецидивуючою гематомою і в 6% – з гематомою ранніх термінів, що, безумовно, вплинуло в цілому на перинатальні результати. ПП до 36 тижня сталися у 16,7% жінок групи 1 і в 6,0% – групи 2. Ми виявили наступні ехографічні маркери (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

**Ехографічні ознаки плацентарної дисфункції і передчасних пологів
у вагітних з РХГ (%)**

УЗД ознака	Група 1, n=60	Група 2, n=50	RR	P
Низьке розташування передлеглої частини	10,0	2,0	1,696	p=0,007
Вкорочення шийки матки менше 25 мм	16,7	4,0	1,518	p=0,014
Балоноподібний внутрішній зів	11,7	4,0	1,471	p=0,048
Пролабування плідного міхура в церві кальний канал	5,0	2,0	1,278	p>0,05
«Сладж» в нижньому полюсі плідного міхура	5,0	2,0	1,348	p>0,05

Як видно з представлених в таблиці даних, в цілому ехо-ознаки загрозливих ПП нами були виявлені значно частіше в групі вагітних з рецидивуючою РХГ порівняно з вагітними, в яких гематома виявлялася лише в ранні терміни гестації. При цьому, низьке розташування передлеглої частини наголошувалося в кожному десятому спостереженні (10%) в групі 1 і лише в 2% – в групі 2 (у 5 разу рідше, p=0,007). Одним з ключових прогностичних маркерів ПП є укорочення шийки матки (менше 25 мм), яке спостерігалось у 11,7% жінок з рецидивуючою гематомою, при цьому в 70,6% з цих пацієнток була відмічена балоноподібна форма внутрішнього зіву.

Пролабіювання плодового міхура в цервікальний канал було відмічене в 5% вагітних з рецидивуючою РХГ, і в 2% – вагітних з гематомою ранніх термінів, у цих жінок сталися ПП до 28 тиж. В 6% групи 1 був виявлений так званий «сладж» в нижньому полюсі плодового міхура при його пролабіюванні або балоноподібному розширенні внутрішнього зіву, що свідчить про синдром інфікування навколоплідних вод, запальному ураженні оболонок і є

безпосереднім маркером передчасного виліву навколоплідних вод. У групі 2 така ознака була виявлена лише у 2% жінок [RR 1,348; 95% CI 0,885-2,054].

Таким чином, в нашому дослідженні було підтверджено, що у вагітних з РХГ в I триместрі унаслідок порушень процесу плацентації, гормональних і гемостазіологічних порушень розвивається ПД, ознаками якої є ЗРП (переважно I ступеня, симетричної форми), порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, гіпоксія плода. Слід зазначити, що більш виражені ознаки ПД діагностовані нами у вагітних, яким не проводилася патогенетична терапія загрозового переривання вагітності з наявністю РХГ.

3.3 Показники біохімічного пренатального скринінгу

Пренатальна діагностика, згідно рекомендаціям ВООЗ і Європейської асоціації пренатальної медицини, визначається як «сукупність всіх методів діагностики стану плода, яка направлена на допологове виявлення природжених дефектів, що вдають із себе будь-які аномалії в морфологічному, структурному, функціональному або молекулярному розвитку, що діагностуються при народженні (хоча можуть маніфестувати і пізніше), зовнішні або внутрішні, спадкові або спорадичні, поодинокі або множинні». Сьогодні поняття пренатальної діагностики значно змінилося, не лише за рахунок використання методів медичної візуалізації, але і завдяки впровадженню в клінічну практику цілого спектру біохімічних маркерів ускладнень гестації, що впливають на розвиток і стан плода, перинатальні результати, результати для матері.

Зважаючи на значущість дослідження біохімічних маркерів порушення плацентації, що мають і прогностичне значення, нами було поставлено завдання встановити взаємозв'язок рівня маркерів плацентації (РАРР-А і β -ХГЛ) в I триместрі з особливостями клінічного перебігу вагітності і результату пологів у пацієток з наявністю рецидивуючої РХГ. Нами також були проаналізовані дані показники у жінок з гематомою ранніх термінів.

З ранніх термінів свого розвитку ембріон (і далі – плід) продукує широкий спектр біологічно активних речовин, гормонів, гормоноподібних субстанцій, регулюючих білків, але лише обмежене їх число виділяється в концентраціях, достатніх для визначення в сироватці або сечі матері [77]. До таких ембріональних білків відноситься ХГЛ, що є одним з найважливіших. Сильна експресія ХГЛ інвазивними екстравільозними цитотрофобластами, разом з асоціацією низьких рівнів в сироватці крові на ранніх термінах вагітності і преєклампсії, дозволяють передбачити, що ХГЛ може бути біомаркером для присутності «нормально» функціонуючого інвазивного екстравільозного цитотрофобласта, який є на ранніх термінах вагітності [86, 158]. Таким чином, очікувано, що у пацієток з РХГ можуть бути значимі відхилення в синтезі ХГЛ. Протягом перших тижнів вагітності інтактний гетеродимерний ХГЛ є переважаючою формою ХГЛ в материнській крові, складовій більше 95% від загального ХГЛ в материнському кровообігу. Бета-субодиниця (β -ХГЛ) гормону – унікальна, тому для точної оцінки рівня ХГЧ використовують тести на бета-субодиницю гормону (β -ХГЛ). Вільна β -субодиниця ХГЛ складає менше 10% від загального ХГЛ в материнській крові на дуже ранній вагітності і зменшується приблизно до 0,5-2,0% після восьмого тижня гестації [164]. Кількість ХГЛ, що секретується, безпосередньо корелює із загальною масою синцитіотрофобласту, тому найважливіша роль ХГЛ полягає в підтримці функціональної активності жовтого тіла після запліднення, що забезпечує прогрес вагітності. Основним на сьогодні постулатом є те, що низькі рівні пов'язані з втратою вагітності [173] і преєклампсією [182]. Підвищений рівень ХГЛ в рамках пренатального скринінгу асоційований з високим ризиком синдромної патології плода, в т.ч. синдрому Дауна [187].

Ще одним білком, що синтезується синцитіотрофобластом, є РАРР-А (асоційований з вагітністю протеїн-а плазми), який разом з β -ХГЛ входить до складу біохімічного скринінгу на хромосомну патологію [194]. Проте, окрім стратифікації ризику хромосомопатій, визначення рівня РАРР-А відіграє роль і в оцінці можливості розвитку плаценти асоційованих захворювань,

у тому числі ЗРП і прееклампсії [195]. Пов'язаний з вагітністю білок плазми А (РАРР-А) є ключовим регулятором біодоступності інсуліноподібного фактор росту, необхідного для нормального розвитку плода. У материнській крові цей білок збільшується з гестаційним віком і потім швидко зменшується після пологів. Він зазвичай використовується для скринінгу синдрому Дауна в I триместрі вагітності, і його зниження порівняно з нормальною вагітністю вказує на підвищений ризик як хромосомних аномалій, так і несприятливих результатів вагітності [196]. Він належить до групи біомаркерів, які вказують на високий ризик прееклампсії в пізніші терміни гестації, в першу чергу, прееклампсії з раннім початком; проте його слід поєднувати з ультразвуковою доплерографією кровотоку в МА і іншими біохімічними і материнськими чинниками для здобуття більш високого рівня прогностичної цінності [198]. Деякі дослідження продемонстрували ще більш виражене зниження РАРР-А на початку II триместру вагітності у жінок, в яких згодом розвивається прееклампсія, порівняно з жінками, в яких прееклампсія не розвивається. І навпаки, протягом останнього триместру вагітності його концентрація збільшується навіть більше у пацієнтів з прееклампсією, ніж у пацієнтів без неї. Окрім хромосомних аномалій, низький рівень РАРР-А асоціюється з прееклампсією, внутрішньоутробною загибеллю плода і втратою вагітності. За винятком своєї життєво важливої ролі в розщеплюванні білків, що зв'язують інсуліноподібні фактори росту (IGFBP), РАРР-А виявився надійним маркером пренатального скринінгу. Не дивлячись на те, що РАРР-А як єдиного предиктора виявився коштовним для прогнозування деяких несприятливих перинатальних результатів, в деяких випадках поєднання РАРР-А з іншими маркерами материнської сироватки призводило до збільшення частоти виявлення. РАРР-А є багатообіцяючим маркером материнської сироватки для прогнозування результату вагітності; необхідні додаткові дослідження, аби його потенціал повністю зрозумілий і використаний. У зв'язку з цим представляє інтерес вивчення концентрації РАРР-А і β -ХГЛ у вагітних з РХГ.

Для вирішення поставленого завдання біохімічний скринінг I триместру, з визначенням β -ХГЧ і РАРР-А був проведений всім обстеженим жінкам. Крім того, частина включених в дослідження вагітних також проходила другий біохімічний пренатальний скринінг в терміни 17-19+6 тиж. гестації. У групі 1 (з рецидивуючою РХГ) таких вагітних було 30, в групі 2 (з гематомою лише ранніх термінів гестації) – 25, в групі контролю – 20. У цих вагітних досліджувався рівень некон'югованого естрогену (НЕ), альфа-фетопротеїну (АФП), ХГЛ. Естроген (естрадіол, естрон і естріол) є стероїдними статевими гормонами, що синтезуються під час вагітності і у фетоплацентарній системі. На початку вагітності, коли плацента ще не сформована як ендокринний орган і не функціонує кіркова речовина наднирків плода, основний пул естрогену виробляється жовтим тілом яєчника.

У 12-15 тиж. вагітності продукція естрогену зростає, а серед їх фракцій починає переважати естріол (Е3). При цьому, співвідношення фракцій естрогену естріол - естрон - естрадіол складає 30:2:1. В кінці вагітності кількість Е3 збільшується в 1000 разів порівняно з невагітним станом. Естрогени беруть участь в регуляції біохімічних процесів в міометрії, забезпечують нормальне зростання і розвиток матки, впливають на її скоротливу активність, підвищують активність ферментних систем, сприяють активації енергетичного обміну, накопиченню глікогену і АТФ, необхідних для розвитку плода.

АФП є специфічним фетальним глобуліном, який з 6 тиж. синтезується в жовтковому мішку ембріона, а починаючи з 13 тиж. вагітності – в печінці плода. У ранні терміни вагітності АФП складає близько 30% білків плазми плода. Концентрація АФП пов'язана з терміном вагітності і масою плода, і дозволяє судити про ступінь його розвитку відповідно до гестаційного терміну. Зниження концентрації АФП (МОМ менше 0,5) може бути зумовлене синдромом Дауна, що дозволяє його використовувати в рамках пренатального скринінгу. До підвищення рівня АФП в сироватці крові і навколоплідних водах призводить ряд аномалій розвитку плода (агенезія нирок, атрезія дванадцятипалої кишки, гастрошизис, омфалоцеле, менінгомієлоцеле, гідро-

цефалія, аненцефалія тощо), а також деякі ускладнення вагітності (ізосерологічна несумісність матері і плода, смерть плода). Важливим представляється той факт, що морфо-функціональна незрілість плаценти і плода супроводжується порушенням білкового обміну і сповільненим зниженням вмісту АФП в кінці вагітності.

Індивідуальний результат конкретної жінки, що ділиться на медіану, відповідну передбачуваному гестаційному віку, дозволяє обчислити MOM для отриманих результатів лабораторного дослідження. Перетворення в MOM також забезпечує порівняно простий спосіб порівняння індивідуальних даних конкретної пацієнтки з обстежуваною когортою всіх вагітних. За визначенням, згідно розподілу Гауса, середнє значення при неускладненій одноплідній вагітності складає 1,0 MOM; таким чином, 2,0 MOM вказують, що жінка має значення показника у верхній межі норми, а 0,50 MOM – в нижній. На підставі проведеного нами аналізу даних, отриманих в рамках першого і другого пренатальних скринінгів, були виявлені наступні закономірності [123]. Відхилення в біохімічних показниках I і II триместрів у обстежених вагітних представлені в таблицях 3.14 і 3.15.

Таблиця 3.14

**Розподіл обстежених вагітних залежно від значення MOM
біохімічних показників I триместру (%)**

Значення MOM	<0,5	0,5-2,0	>2,0
ХГЛ			
Група 1, n=60	30,0	55,0	15,0
Група 2, n=50	14,0	76,0	10,0
Контр. група, n=20	3,3	90,0	6,7
РАРР-А			
Група 1, n=60	30,0	63,3	6,7
Група 2, n=50	18,0	74,0	8,0
Контр. група, n=20	6,7	80,0	13,3

Таблиця 3.15

Розподіл обстежених вагітних залежно від значення MOM біохімічних показників II триместру (%)

Значення MOM	<0,5	0,5-2,0	>2,0
ХГЛ			
Група 1, n=60	33,3	60,0	6,7
Група 2, n=50	20,0	64,0	16,0
Контр. група, n=20	5,0	80,0	15,0
Некон'югований естріол			
Група 1, n=60	36,7	63,3	-
Група 2, n=50	20,0	80,0	-
Контр. група, n=20	5,0	95,0	-
Альфа-фетопротеїн			
Група 1, n=60	23,3	76,7	-
Група 2, n=50	12,0	76,0	12,0
Контр. група, n=20	-	100,0	-

Як видно з отриманих даних, практично у кожній третій вагітній з рецидивуючою РХГ спостерігалось зниження рівня ХГЛ вже при першому скринінговому дослідженні, у жінок групи 2 (з гематомою ранніх термінів) рівень ХГЛ менше 0,5 MOM лише в 14% спостережень [RR 1,458; 95% CI 1,149-1,851], $p=0,007$. Були також спостереження підвищених значень ХГЛ (більше 2,0 MOM) приблизно з однаковою частотою в групах з рецидивуючою РХГ і гематомою ранніх термінів (13,3 і 12,0% відповідно). У контрольній групі в 93,3% спостережень були нормальні значення ХГЛ (0,5-2,0 MOM). Рівень PAPP-A в групі з рецидивуючою РХГ був нижчий за норму в 30% спостережень, при гематомах лише ранніх термінів – в 18% [RR 1,275; 95% CI 0,988-1,646], $p=0,087$. Підвищений рівень спостерігався в 5 і 8% відповідно. Частіше виявлення зниженого рівня плацентоасоційованих гормонів і протеїнів свідчить про значиміший ризик ускладнень гестації в пізніші терміни, у тому числі ПП та ПД.

При проведенні в частини пацієнток всіх груп другого біохімічного скринінгового дослідження також були виявлені значимі відхилення від нормальних показників, більшою мірою в групі з рецидивуючою РХГ. Так, понижений рівень ХГЛ був виявлений в 33,3% вагітних з рецидивуючою ретрохоріальною гематомою, у 20% жінок групи 2 [RR 1,3; 95% CI 0,851-1,989], $p=0,253$, і лише в 5% – при неускладненій вагітності. Причому, частка жінок групи 2 з пониженим ХГЛ збільшилася до 20%, що свідчить про підвищений ризик ускладнень II половині гестації і при гематомі ранніх термінів гестації. У 36,7% жінок з рецидивуючою РХГ і в 20% з гематомою ранніх термінів був виявлений знижений рівень НЕ [RR 1,355; 95% CI 0,877-2,005], $p=0,233$, і лише в 1 (5%) жінки контрольної групи. Підвищений рівень НЕ не був виявлений у жодної обстеженої пацієнтки.

Знижений рівень АФП був відмічений у 23,3% жінок з рецидивуючою РХГ і лише у 12% жінок з гематомою лише ранніх термінів [RR 1,362; 95% CI 0,875-2,13] ($p=0,226$).

У жінок з неускладненим перебігом вагітності і сприятливими перинатальними результатами в 90% був нормальний рівень ХГЛ, в 95% – нормальний рівень НЕ, в 100% – нормальний рівень АФП. Відповідно, за показниками першого і другого (якщо він проводився) біохімічного скринінгів можна прогнозувати повторні матково-плацентарні крововиливу і рецидиви РХГ, а також несприятливі результати вагітності.

Для визначення змін в біохімічному скринінгу при несприятливому перебігу вагітності (ЗРП і втрата плода) нами був проведений окремий аналіз отриманих показників. Пацієнток із ЗРП в групі 1 було 15 (25%), в групі 2 порівняння – 3 (6%), з перинатальними втратами – лише в групі 1 – 6 (10%) (табл. 3.16).

Як видно з отриманих даних на діаграмі, найчастіше низькі показники біохімічного скринінгу спостерігалися при рецидивуючій гематомі, особливо при втраті плода.

Таблиця 3.16

Значення MOM біохімічних показників

Досліджуванний параметр	Неускладнена вагітність	Гематома ранніх термінів	Рецидивуюча гематома	Втрата плода	СЗРП
ХГЛ I триместр	1,67±0,34	1,15±0,25	1,07±0,34	0,67±0,12	0,56±0,13
ХГЛ II триместр	1,45±0,28	1,32±0,24	0,74±0,23	0,56±0,11	0,65±0,15
РАРР-А	1,18±0,22	1,35±0,25	0,87±0,23	0,43±0,09	0,39±0,11
НЕ	1,09±0,14	1,12±0,24	0,73±0,16	0,32±0,11	0,42±0,09

Нами не було виявлено достовірної різниці в частоті виявлення низьких значень досліджуваних біохімічних показників залежно від розмірів гематоми в ранні терміни, проте при рецидивуючих гематомах великого об'єму у 8,3% жінок, яким проводили другий біохімічний скринінг, були виявлені достовірно нижчі показники MOM ХГЛ і НЕ.

Підводячи підсумок аналізу результатів біохімічного пренатального скринінгу у вагітних з РХГ, можна резюмувати, що у вагітних з рецидивуючими РХГ встановлена вища частота зниженого рівня ХГЛ в I і II триместрах, РАРР-А, некон'югованого естріолу, АФП, в порівнянні з групою жінок з неускладненою гестацією і гематомою ранніх термінів вагітності, що корелює з клінікою загрози викидня, ПП, ПД, ЗРП, несприятливими перинатальними результатами.

3.4 Роль інфекційного чинника в генезі ретрохоріальних гематом

З метою визначення ролі інфекційного чинника в генезі персистування РХГ, і значення інфікування в результатах вагітності і розвитку перинатальних ускладнень нами було проведено обстеження вагітних на ППСШ, а також виявлення лабораторних ознак БВ.

Як впливає з другого розділу, інфекції статевої системи, включаючи і порушення вагінального біоценозу, фігурували в анамнезі лише групи 1 – у 22 (36,7%), причому прегравідарна підготовка, ерадикація патогенної мікрофлори і відновлення нормального біоценозу піхви була проведена лише в 4 (18,2%) з 22 жінок. Тобто, при рецидивуючої жінки РХГ вступали у вагітність із значним порушенням вагінальної мікрофлори і високим ризиком висхідного інфікування.

Отримані нами дані по частоті виявлення порушень мікроценозу у обстежених жінок представлені в таблиці 3.17, 3.18.

Таблиця 3.17

**Мікрофлора статевих шляхів обстежених вагітних групи 1
впродовж гестації до лікування (%)**

ІПСШ і урогенітальні іфекції	Група 1, n=60	Контр. група, n=30	p
Lactobacillus spp	53,3	96,7	
Кількість жінок з урогенітальними інфекціями	63,3	6,7	<0,001
БВ			
Gardnerella vaginalis	21,7	3,3	<0,05
Atopobium vaginae	11,7	-	<0,001
Аероби			
Enterobacteriaceae	15,0	6,7	<0,05
Streptococcus spp.	23,3	6,7	<0,05
Staphylococcus spp	30,0	3,3	<0,001
Мікоплазми			
Ureaplasma parvum	15,0	-	<0,001
Ureaplasma urealyticum	11,7	-	<0,05
Micoplasma hominis	10,0	-	<0,05

Продовження табл. 3.17

ІПСШ і уrogenітальні іфекції	Група 1, n=60	Контр. група, n=30	p
Кандиди			
Candida albicans	25,0	6,7	<0,05
Candida glabrata	16,7	6,7	<0,05
Candida crusei	13,3	-	<0,05
Candida parapsilosis/tropicalis	15,0	-	<0,05
NCMT			
Chlamydia trachomatis	16,7	-	<0,05
Mycoplasma genitalium	15,0	-	<0,05
Neisseria gonorrhoeae	-	-	-
Trichomonas vaginalis	3,3	-	>0,05
Віруси			
Herpes simplex virus I и II типів	3,3	-	>0,05
Cytomegalovirus	1,7	-	>0,05
Human Papilloma Virus	20,0	6,7	>0,05
Мікст-інфекція	45,0	13,3	>0,05

Таблиця 3.18

**Мікрофлора статевих шляхів обстежених вагітних групи 2
впродовж гестації до лікування (%)**

ІПСШ і уrogenітальні іфекції	Група 1, n=60	Контр. група, n=30	p
Lactobacillus spp	46,0	96,7	
Кількість жінок з уrogenітальними інфекціями	34,0	6,7	<0,001

Продовження табл. 3.18

ІПСШ і уrogenітальні іфекції	Група 1, n=60	Контр. група, n=30	p
БВ			
<i>Gardnerella vaginalis</i>	14,0	3,3	<0,05
<i>Atopobium vaginae</i>	8,0	-	<0,001
Аероби			
Enterobacteriaceae	12,0	6,7	<0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	16,0	6,7	<0,05
<i>Staphylococcus spp</i>	14,0	3,3	<0,001
Мікоплазми			
<i>Ureaplasma parvum</i>	8,0	-	<0,001
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	8,0	-	<0,05
<i>Micoplasma hominis</i>	6,0	-	<0,05
Кандиди			
<i>Candida albicans</i>	18,0	6,7	<0,05
<i>Candida glabrata</i>	12,0	6,7	<0,05
<i>Candida crusei</i>	14,0	-	<0,05
<i>Candida parapsilosis/tropicalis</i>	10,0	-	<0,05
NCMT			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	12,0	-	<0,05
<i>Micoplasma genitalium</i>	14,0	-	<0,05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	4,0	-	>0,05
Віруси			
Herpes simplex virus I и II типів	2,0	-	>0,05
Cytomegalovirus	1,7	-	>0,05
Human Papilloma Virus	8,0	6,7	>0,05
Мікст-інфекція	26,0	13,3	>0,05

Як видно з отриманих результатів, нами були виявлені достовірні відмінності у складі мікрофлори статевих шляхів у обстежених жінок РХГ (рецидивуючою і ранніх термінів) порівняно з неускладненою вагітністю. Причому, і загальне число жінок з урогенітальною інфекцією було значимим (63,3% в 1 групі, 34,0% – в 2 групі, і лише 6,7% – в контрольній групі), і жінок з мікст-інфекцією (45,0%, 26,0% і 13,3% відповідно).

Але найбільший інтерес представляє, звичайно, порівняльний аналіз порушень мікроценозу у вагітних груп 1 і 2 (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Порівняльний аналіз мікрофлори статевих шляхів обстежених вагітних груп 1 і 2 (%)

ПСШ і урогенітальні іфекції	Група 1, n=60	Контр. група, n=30	p
Lactobacillus spp	53,3	46,0	>0,05
Кількість жінок з урогенітальними інфекціями	63,3	34,0	<0,001
БВ			
Gardnerella vaginalis	21,7	14,0	<0,05
Atopobium vaginae	11,7	8,0	=0,190
Аероби			
Enterobacteriaceae	15,0	12,0	=0,411
Streptococcus spp.	23,3	16,0	=0,249
Staphylococcus spp	30,0	14,0	=0,009
Мікоплазми			
Ureaplasma parvum	13,3	8,0	=0,136
Ureaplasma urealyticum	11,7	8,0	=0,365
Micoplasma hominis	10,0	6,0	=0,278

Продовження табл. 3.19

ПСШ і урогенітальні інфекції	Група 1, n=60	Контр. група, n=30	p
Кандиди			
<i>Candida albicans</i>	25,0	18,0	=0,218
<i>Candida glabrata</i>	16,7	12,0	-0,365
<i>Candida crusei</i>	13,3	14,0	=0,804
<i>Candida parapsilosis/tropicalis</i>	15,0	10,0	=0,278
NCMT			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	16,7	12,0	=0,245
<i>Mycoplasma genitalium</i>	15,0	14,0	=0,756
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	-	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3,3	3,3	=0,745
Віруси			
Herpes simplex virus I и II типів	3,3	3,3	>0,05
Cytomegalovirus	1,7	3,3	>0,05
Human Papilloma Virus	20,0	8,0	=0,029
мікст-інфекція	26,7	26,0	=0,175

Як видно з представлених даних, достовірно відрізнялися пацієнтки з рецидивуючою РХГ і гематомою ранніх термінів по загальній кількості жінок з порушеннями мікроценозу статевих шляхів (63,3 і 34,0%, в 1,9 рази більше), частоті виявлення *Staphylococcus spp* (30,0 і 14,0%, в 2,1 рази частіше), частоті виявлення Human Papilloma Virus (20,0% і 8,0%, в 2,5 рази частіше).

Таким чином, у вагітних і з рецидивуючою і із спорадичною ранньою РХГ значно частіше, ніж в групі контролю виявлялися порушення мікроценозу статевих шляхів за типом помірного і вираженого дисбалансу мікро-

флори, а також виявлялася патогенна флора. Слід зазначити, що значимі порушення мікроценозу і мікст-інфекція частіше закономірно виявлялася при рецидивуючій РХГ, причому при дослідженні бактеріоскопії запальний тип мазка виявлявся у 90% спостережень при повторному матково-плацентарному крововиливі. Цікавим є той факт, що при рецидивуючій РХГ значно частіше виявляється ВПЛ-інфекція (різні серотипи ВПЛ, в тому числі онкогенні), що можливо визначає роль даної вірусної інфекції в генезі повторних матково-плацентарних крововиливів. Мікоплазменна, уреоплазменна і хламідійна інфекції зустрічалися дещо частіше при рецидивуючій РХГ, проте різниця була недостовірною. Кандидозні кольпіти, інфекція вірусу простого герпесу і цитомегаловірусна інфекція також з однаковою частотою виявлялися у жінок з рецидивуючою гематомою і гематомою ранніх термінів гестації. Слід зазначити, що нами відмічена велика частота недоношування вагітності у жінок з мікст-інфекцією і більшою частотою порушень мікроценозу.

Отримані нами дані підкреслюють значущість інфекційного чинника в генезі матково-плацентарних крововиливів, особливо рецидивуючих порушень плацентації.

3.5 Роль порушень системи гемостазу в генезі ретрохоріальної гематоми

Для вирішення завдання вивчення впливу порушень гемостазу вагітної в перебігу і результатах вагітності за наявності рецидивуючої РХГ нами було проведено дослідження показників судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу всім обстеженим жінкам.

Для своєчасної діагностики можливих порушень гемостазу з періодичністю один раз на місяць всім жінкам групи 1 проводилися наступні дослідження: розширена гемостазіограма, агрегація тромбоцитів з АДФ10, тромбоеластограма (ТЕГ). У групі 2 і контрольній дані дослідження проводилися один раз в триместр.

У групі 1 з другого етапу дослідження при виявленні порушень терапію низькомолекулярними гепаринами отримували 70,0% жінок з диференційованим підходом до тактики і терапії (підгрупа 1.1).

При дослідженні параметрів системи гемостазу у обстежених жінок до початку терапії нами було виявлено наступне (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Порушення в системі гемостазу у обстежених вагітних в I і II триместрах до терапії (%)

Зміни показників гемостазу	Група 1, n=80	Група 2, n=80	Контр. група, n=30
Всього	38,3	22,2	6,7
Гіперагрегація тромбоцитів з АДФ10	33,3	16,0	-
Гіперкоагуляція по ТЕГ	26,7	12,	-
Підвищення рівня маркерів внутрішньо-судинного згортання крові	33,3	18,0	3,3
РКМФ	13,3	4,0	3,3
Д-димер	33,3	10,0	-
Тромбоцитоз	6,7	3,3	-
Тромбоцитопенія	10,0	3,3	-

Так, протягом гестаційного періоду в 38,3% вагітних групи 1 були виявлені зміни в системі гемостазу в термінах з 10 по 28 тиж. вагітності. Найбільш часто дані порушення виявляються вперше в терміни 10-18 тиж. вагітності або повторно на початку III триместру вагітності.

У групі 2 порівняння всього жінок з різними відхиленнями в системі гемостазу було 22,0%) [Or= 2,317: 95% CI 1,191-4,507 (p=0,015)], причому вони також відзначались протягом I і II триместрів, а в контрольній групі – 6,7%. При рецидивуючій гематомі гіперагрегація тромбоцитів з АДФ10 відмічена в 33,3% спостережень, в групі з гематомою ранніх термінів – в 16,0% спостереженнях [Or= 2,875: 95% CI 1,378-6,003 (p=0,004)], в контрольній –

гіперагрегація тромбоцитів в жодному спостереженні не виявлена. У групі пацієнток з рецидивуючою РХГ очікувано спостерігалися зміни на ТЕГ у бік хронометричної гіперкоагуляції, як фізіологічний процес зупинки виниклої матково-плацентарної кровотечі (26,7%), в групі 2 хронометрична гіперкоагуляція по ТЕГ була виявлена в 12,0% спостереженнях [Or= 2,907: 95% CI 1,284-6,585 (p=0,008)]. Підвищення маркерів внутрішньосудинного згортання крові також достовірно частіше відзначалось у жінок з повторними матково-плацентарними кровотечами і рецидивуючими гематомами (33,3 проти 18,0% – в групі 2) [Or= 2,392: 95% CI 1,182- 4,844 (p=0,014)]. Ці порушення в системі гемостазу були діагностовані на тлі відсутності антиагрегантного і антикоагулянтного лікування, оскільки раніше підстав до призначення даних препаратів не було виявлено. Цікавим є також виявлення порушень числа тромбоцитів: тромбоцитозу і тромбоцитопенії. Тромбоцитопенія була виявлена у 10,0% жінок групи 1 і 2,0% – групи 2 [Or= 4,614: 95% CI 0,993- 21,45 (p=0,027)]. Тромбоцитопенію виявляли у пацієнток з ознаками активної організації гематоми, причому, як правило, вона виявлялася при множинних гематомах і при другому, третьому епізодах матково- плацентарних кровотеч (коагулопатія вжитку). Інших об'єктивних причин тромбоцитопенії у цих пацієнток не було (пreekлампсія тощо). Тромбоцитоз був виявлений у пацієнток за наявності ознак запальних змін в статевих шляхах (в т.ч. запальний процес в гематомі), ознаках хоріоамніоніту. Підвищений рівень тромбоцитів був виявлений у 6,7% жінок групи 1 і 2,0% групи 2 [Or= 3,26: 95% CI 0,672- 15,749 (p=0,108)]. Всім вагітним з підвищенням активності прокоагулянтної ланки гемостазу призначали низькомолекулярні гепарини (після припинення кровотечі транексамовою кислотою) в індивідуально підбраному дозуванні після консультації з гематологом (наприклад, Клексан 0,4-0,8 мл, Фраксипарін 0,3-0,6 мл тощо) в поєднанні або без з антиагрегантами (аспірін, діпрідамол). Слід зазначити, що вже після 10-денного курсу відзначали позитивний ефект в половини пацієнток, причому посилення кровотечі, нарост-

тання об'єму гематоми не спостерігалось. Проте в 10,0% спостережень, не зважаючи на проведену комплексну антикоагулянтну і антиагрегантну терапію повторно виявлялися порушення в системі згортання крові: зростання рівня Д-димера, гіперагрегація тромбоцитів з АДФ10, гіперкоагуляція по ТЕГ, що призводило до наступної корекції лікування.

При повторних дослідженнях розширеної гемостазіограми у вагітних з РХГ після корекції антиагрегантного і антикоагулянтного лікування патологічних змін виявлено не було. У контрольній групі ні в жодному випадку порушень в системі гемостазу за даними розширеної гемостазіограми протягом всієї вагітності зареєстровано не було. Достовірного зв'язку між змінами показників гемостазу і тромбофілій не було виявлено.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про високий ризик розвитку ПД в жінок із різними РХГ, що диктує необхідність не тільки комплексної оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу, але і диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів з метою покращення перинатальних наслідків розродження.

Результати даного розділу використані у наступних публікаціях:

1. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок групи високого ризику. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:127-34.

2. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у І триместрі вагітності на перебіг гестації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:19-23.

3. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у І триместрі на розвиток плацентарної дисфункції у вагітних із варикозною хворобою. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:27-33.

4. Кошова ІМ. Характеристика фетоплацентарного комплексу у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:45-8.

5. Кошова ІМ. Сучасні аспекти прогнозування плацентарної дисфункції. 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;37:140.

6. Кошова ІМ. Ретрохоріальна гематома у І триместрі вагітності як фактор ризику перинатальних ускладнень. 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;38:111.

7. Кошова ІМ. Ретрохоріальна гематома у І триместрі як фактор ризику плацентарної дисфункції. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;39:107.

РОЗДІЛ 4

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ЖІНОК ІЗ РЕТРОХОРІАЛЬНИМИ ГЕМАТОМАМИ

Для вирішення завдання розробки алгоритму обстеження і ведення вагітних із рецидивуючими РХГ з обліком даних клініко-лабораторного і інструментального досліджень для зниження частоти втрат вагітності, перинатальної захворюваності і смертності нами був проведений аналіз особливостей перебігу вагітності, результатів пологів і перинатальних результатів у жінок обстежуваних груп.

На даному етапі з 60 вагітних 1 групи для вирішення вищевикладеного завдання нами були виділені дві підгрупи: 1.1. та 1.2. У підгрупу 1.1 було включено 30 жінок в терміні гестації 20-40 тижнів, вагітність в яких була проведена на підставі отриманих даних комплексного клініко-лабораторного і ехографічного обстеження, із застосуванням підходу, що персоналізується, залежно від того, що переважає і супутніх етіопатогенетичних чинників, з обов'язковим оформленням письмової інформованої згоди пацієнток. Підгрупу 1.2 склали 30 вагітних з рецидивуванням РХГ, також обстежених згідно виробленому дизайну із застосуванням всіх методів, але вагітність в яких велася згідно загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів [17, 92].

Вагітним групи 2 порівняння (гематома ранніх термінів) терапія загрозливого переривання вагітності, що почалося, проводилася згідно загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів [17, 92].

4.1 Особливості перебігу вагітності і пологів

У підгрупі 1.1 здійснювали диференційований підхід до тактики ведення і лікування пацієнток з рецидивуючою РХГ. Так, при виявленні рецидиву матково-плацентарної кровотечі відразу приступали до вживання мікронізо-

ваного прогестерону (П) в дозуванні не менше 200 міліграм \times 2 рази в день перорально або вагінально (залежно від наявності кров'янистих виділень) і пролонгували прийом у вказаному дозуванні до 34 тижня вагітності, навіть при неускладненому перебігу гестації (відсутності ознак загрозованих передчасних пологів і укорочення шийки матки). Мікронізований П, окрім гестагенної підтримки вагітності, володіє наступними ефектами: антиандрогенна дія, формування імунологічної толерантності організму матері до «чужих» антигенів плода, анксиолітична дія метаболітів П, що знижує відчуття тривоги у вагітної, має позитивний вплив на формування ЦНС плода, непрямий гемостатичний і ендотелійстабілізуючий ефект [124]. Крім того, одними з основних протективних механізмів П і його метаболіту аллопрегнанолону при вагітності в аспекті передчасних пологів є: вплив на центральні шляхи секреції окситоцину, що мінімізує ризик раннього розвитку пологової діяльності і нейросинтетичний ефект – участь в диференціюванні і дозріванні нейронів плода, в мієлінізації нейрональних волокон [128]. Найважливіші етапи розвитку ЦНС плода – проліферація нейрональної мережі, олігодендроцитів (що виконують каркасну і трофічну функції для нейронів), зростання аксонів і дендриту, синаптогенез – знаходяться під постійним «прикриттям» нейрометаболітів П. Різке постнатальне падіння рівня аллопрегнанолону супроводжується не лише пригніченням нейрональних протективних механізмів, але й підвищеною схильністю і уразливістю мозку новонародженого до ушкоджувальних дій різної природи [134].

Крім того, нами призначалася транексамова кислота 1000 міліграм (в/в або перорально) на добу не більше трьох днів для купіювання симптомів кровотечі. Далі у цих пацієнток при підвищенні коагуляційного потенціалу крові по ТЕГ, наявності гіперагрегації тромбоцитів, підвищення маркерів гіперкоагуляції і ДВЗ-синдрому, а також при виявленні порушень матково-плацентарного кровотоку нами призначалися препарати низькомолекулярних гепаринів (НМГ) (по 0,4-0,8 мл/добу підшкірно до розродження з відміною

при плановому кесаревому розтині за 24 год. поєднано з/або без антиагрегантами (аспірин 150 мг/добу – до 12 тиж. по інформованій згоді); діпіридабол 25 міліграм 3 рази на добу). Крім того, патогенетично обгрунтованою при рецидивуючих гематомах завжди є антибактеріальна терапія з врахуванням виду збудника, наявності або відсутності мікст-інфекції, чутливості збудника і можливості використання під час вагітності. До отримання результатів бактеріологічного посіву або мікроскопічних досліджень використовували в стандартному дозуванні цефалоспорини або макроліди.

Ми також рекомендували прийом фолієвої кислоти (400-800 міліграм на добу) і Омега-3 (по 1000 міліграм в день) до кінця вагітності. При доведеному дефіциті кальцію рекомендували прийом кальцію не менше 1000 мг/добу поєднано з вітаміном Д (у залежності від рівня дефіциту). При рецидивуванні гематоми, вагінальній кровотечі і поступленні пацієнтки до стаціонару в терміни 24-34 тиж.проводили профілактику РДС-синдрому плода дексаметазоном 24 міліграми впродовж 24 год. (однократно протягом вагітності без повторних курсів). Вагітним з резус-негативною кров'ю і можливим резус-конфліктом проводили його профілактику при виникненні кровотечі антирезусним імуноглобуліном.

При виявленні УЗД маркерів і клінічних ознак ІЦН нами проводилося комплексне обстеження пацієнток, і корекція здійснювалася залежно від наявності/вісупності ознак цервіко-вагінальної інфекції і вираженості структурних змін шийки матки. Переважно застосовували вагінально мікронізований П. Двом (6,7%) жінкам (по одній з кожної підгрупи був накладений акушерський песарій).

Амбулаторне спостереження у періоди відсутності кровотечі (УЗД і доплерометрія) здійснювалися кожні 2 тиж. для контролю за станом плода, розмірами і станом гематоми, об'ємом навколоплідних вод, наявністю ознак ВУІ, шийкою матки. Госпіталізація пацієнток здійснювалася за наявності кров'янистих виділень, при виникненні акушерських ускладнень, при виявленні ознак порушення стану плода.

Для виявлення значущості впливу диференційованого підходу на перебіг і результати вагітності у пацієток з рецидивуючою РХГ нами був проведений роздільний аналіз по підгрупах (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Особливості й ускладнення перебігу другої половини вагітності (%)

Ускладнення вагітності	Підгрупа 1.1, n=30	Підгрупа 1.2, n=30	p
РХГ великого об'єму	10,0	36,7	<0,001
Число рецидивів гематоми ≤ 2	93,3	20,0	<0,001
Загрожуючі ПП	26,7	56,7	0,004
ПП до 28 тиж.	3,3	16,7	0,015
ПП до 36 тиж.	6,7	26,7	0,002
ЩН	6,7	26,7	0,010
ЗРП	6,7	43,3	<0,001
Порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід	10,0	36,7	0,003
Некомпенсована ПД	-	10,0	0,018
Патологія амніону	6,7	43,3	<0,001
Ехографічні ознаки ВУІ	6,7	40,0	<0,001
Помірна прееклампсія	3,3	23,3	0,005
Тяжка прееклампсія	-	3,3	0,138
Гестаційний ЦД	3,3	3,3	0,110
Інфекції статевих шляхів	6,7	56,7	<0,001
Передчасний розрив плодових оболонок	3,3	23,3	<0,001
Передчасне відшарування плаценти	-	13,3	0,005
Анте- й інтранатальні втрати	3,3	13,3	0,040
Кесарів розтин	10,0	43,3	<0,001
Мимовільні пологи	90,0	56,7	<0,001
Неонатальна летальність	-	6,7	0,068

Як видно з наведених даних, подібним комплексним підходом до терапії і ведення вагітності вдалося значно знизити частоту виявлення повторних гематом і гематом великого об'єму. Сумарно число рецидивів більше двох було відмічено в 4,7 разів рідше, ніж при звичайному підході до терапії, гематома великого об'єму – в 3,9 разів рідше. Зважаючи на зменшення числа і об'єму рецидивів матково-плацентарного крововиливу, в підгрупі з диференційованим підходом знизилася частота загрозованих передчасних пологів – в 2 рази, надранніх і ранніх передчасних пологів (до 28 тижня) – в 4,9 разів, передчасних пологів до 36 тижнів – в 5 разів. ІЦН була виявлена лише в 16,7% спостереженнях проти 26,7% в підгрупі без диференційованого підходу, що в 1,6 разів рідше. Передчасний розрив плодових оболонок в різні терміни гестації відбувся в 7,6 рази рідше в підгрупі з диференційованим підходом, що значно знизило перинатальні ускладнення і частоту гнійно-септичних захворювань.

Одним з ключових плаценто-асоційованих ускладнень рецидивуючих РХГ є ЗРП. Зважаючи, що на сьогоднішній день з позицій доказової медицини не існує етіотропного лікування ПД [135, 198] і кожна вагітність є унікальною з точки зору особливостей формування системи мати-плацента-плід, вкрай важливим є проведення комплексного лікування РХГ вже в I триместрі гестації.

Так, ЗРП в підгрупі з диференційованим підходом був виявлений в 2 (6,7%) спостереженнях (у всіх він був 1 ступеня), в підгрупі без такої тактики – в 12 (43,3%) спостереженнях – в 6,5 разів рідше. У підгрупі без диференційованого підходу було виявлено 3 спостереження (10%) декомпенсованої ПД, в групі з диференційованою тактикою – жодного спостереження критичного стану плода.

Порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід в підгрупі 1.1 були виявлені в 3 (10%), в підгрупі 1.2 – в 11 (36,7%) спостереженнях, що в 3,7 разів рідше.

Таким чином, можна стверджувати, що індивідуалізований підхід до терапії знижує вірогідність порушень плацентації і не лише призводить до більш повноціної інвазії трофобласту, але й значимо знижує ризик плаценто-асоційованих ускладнень (ПП, ПД та прееклампсії). Так, важка прееклампсія не була виявлена в жодному спостереженні в підгрупі 1.1, і в 1 (3,3%) в підгрупі 1.2. Прееклампсія середнього ступеня розвинулася у 1 (3,3%) пацієнтки підгрупи 1.1 і у 7 (23,3%) пацієнток підгрупи 1.2 [OR 0,137; 95% CI 0,028 – 0,652]. Гестаційний цукровий діабет був виявлений в 1 (3,93) вагітної підгрупи 1.1 і у 1 (3,3%) жінки підгрупи 1.2.

Важливим є також виявлення антенатально ехографічних ознак інфікування [5, 85]. Так, УЗД маркери ВУІ були виявлені в 2 (6,7%) спостереженнях в підгрупі 1.1, і в 12 (40,0%) спостережень – в підгрупі 1.2 [OR 0,206; 95% CI 0,032-0,407]. Тобто, на нашу думку, удалося знизити частоту ВУІ в 6 разів, в основному за рахунок оптимізації і повноцінного проведення антибактеріальної терапії і зниження частоти рецидивів РХГ. Взагалі, інфекції статевих шляхів були виявлені в 7,6 разу рідше, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти в III триместрі і в пологах сталася в 4 (13,3%) лише в підгрупі без лікування.

Одним з важливих чинників сприятливих перинатальних результатів є термін гестації на момент пологів [17, 142].

У підгрупі 1.1 27 (90%) пологів були своєчасними. Середній гестаційний термін на момент пологів склав $38,3 \pm 0,8$ тиж. У підгрупі 1.2 середній гестаційний термін пологів склав $32,2 \pm 2,3$ тиж. Критично ранні ПП сталися в терміні 25-28 тижнів в 5 (16,7%) спостереженнях і були пов'язані з декомпенсацією ПД, прееклампсією важкого ступеня, передчасним вилиттям вод при тривало поточному загрозовому перериванні вагітності.

Нами були проаналізовані способи розродження в підгрупах. Так, в підгрупі 1.1 розроджені шляхом кесарева розтину були 3 (10%) жінки. Показами до операції були: ПП, тазове передлежання плода, рубець на матці,

у поєднанні з іншою соматичною патологією, дистрес плода. У підгрупі 1.2 кесаревим розтином були розроджені 13 (43,3%) вагітних, причому показами також були ПП, важка прееклампсія, декомпенсована ПД, рубець на матці поєднаний з екстрагенітальною патологією, ЗРП; передчасне відшарування плаценти.

У підгрупі 1.1 середня тривалість пологів склала 8 годин 45 хвилин \pm 1 годину 12 хвилин. Тривалість пологів у первісток склала, в середньому, 12 год. 15 хв. \pm 1 год. 19 хв. з індивідуальними коливаннями від 4 год. 16 хв. до 18 год. 47 хв., а в повторнонароджувані – 6 год. 19 хв. \pm 1 год. 25 хв. Безводний проміжок складав 12 год. 47 хв. \pm 6 год. 38 хв. Крововтрата в пологах варіювалася від 150 до 250 мл. З ускладнень пологів в підгрупі 1.1 відмічені: тривалий безводний проміжок в 33,3% спостереженнях, і передчасне вилиття навколоплодових вод у 16,7% породіль. У 6,7% породіль була діагностована слабкість пологової діяльності. Розриви м'яких тканин пологових шляхів сталися у 3 (10%) жінок

Середня тривалість пологів в підгрупі 1.2 склала 9 годин 25 хвилин \pm 3 години 15 хвилин. Тривалість пологів у первісток склала, в середньому, 8 год. 45 хв. \pm 2 год. 45 хв. з індивідуальними коливаннями від 4 год. 25 хв. до 12 год. 30 хв., а в повторнородящих – 6 год. 50 хв. \pm 4 год. 30 хв. з індивідуальними коливаннями від 30 хв. до 11 год. 50 хв. Слабкість пологової діяльності була у 4 (13,3%) породіль, що в 2,5 рази частіше, ніж в підгрупі з диференційованим підходом до терапії. В 1 (3,3%) жінки відзначено швидкі пологи. Безводний проміжок складав 12 год. 55 хв. Крововтрата в пологах коливалась від 150 до 250 мл У 1 (3,3%) породіллі виникла гіпотонічна післяродова кровотеча з об'ємом крововтрати 800 мл (ручне обстеження порожнини матки, окситоцин, відновлення крововтрати, клеми по Бакшеєву). З ускладнень пологів в підгрупі 1.2 відмічені: передчасне вилиття навколоплідних вод у 53,3% жінок, тривалий безводний проміжок в 10%; розриви м'яких тканин пологових шляхів в 26,7%, сумніви в цілісності посліду у 6,7% породіль, дефекти плаценти – 10% (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Ускладнення при мимовільних пологах у обстежених жінок (%)

Види ускладнень	Підгрупа 1.1, n=30	Підгрупа 1.2, n=30	Група 2, n=50
Передчасне вилиття навколо- плодових вод	23,3	50,0	0,0
Передчасне вилиття навколоплодових вод до 37 тиж.	10,0	33,3	6,0
Тривалий безводний проміжок	3,3	10,0	6,0
Слабкість пологової діяльності	6,7	13,3	6,0
Епізіо/перинеотомія	3,3	6,7	4,0
Розриви м'яких тканин пологових шляхів	10,0	20,0	20,0
Дефекти посліду та сумніви в його цілісності	3,3	16,7	16,0
Гіпотонічна кровотеча	-	3,3	-
Ручне обстеження стінок порожнини матки	3,3	20,0	10,0
Гематометра	3,3	10,0	6,0
Ендометрит	-	3,3	2,0

Як видно з отриманих нами даних, найчастішим ускладненням у всіх вагітних з РХГ є передчасний розрив амніотичних оболонок (ПРАО) і в недоношеному, і в доношеному термінах гестації.

Слід зазначити, що ПРАО навіть при гематомі лише ранніх термінів гестації відзначається практично в кожному третьому спостереженні, що говорить про значущість інфекційно-запальних причин в генезі РХГ. ПРАО до 37 тиж. у пацієток 2 групи стався у 3 (6%) жінок. У підгрупі 1.2 частота ПРАО до 37 тижнів склала 33,3%, що в 5,6 разу вище, ніж при спорадичній гематомі. Частоту ПРАО до 37 тижнів в підгрупі 1.1 удалося знизити до 10%, що вище, ніж в 2 групі, але в 3,3 разу нижче, ніж в підгрупі 1.2. Слід

підкреслити, що при рецидивуючих РХГ в більшості спостережень ПП починалися з ПРАО.

Слабкість пологової діяльності відзначалась в 6% при гематомах ранніх термінів, в 13,3% – при рецидивуючих РХГ без диференційованого підходу до терапії, і в 6,7% – при рецидивуючих РХГ і диференційованому підході до терапії. Тобто вдалося знизити ризик аномалій пологової діяльності, за рахунок чого – знизити частоту родорозроджуючих операцій (кесарева розтину). Пологовий травматизм відмічено в 24,0% спостережень при гематомах ранніх термінів, в 26,7% спостережень – рецидивуючих РХГ без диференційованого підходу і в 13,3% – рецидивуючих РХГ з диференційованим підходом.

Важливою є оцінка особливостей перебігу третього періоду пологів і раннього післяпологового періоду. У нашому дослідженні не було відмічено вrostання плаценти і щільного прикріплення плаценти, проте в 16% спостережень при гематомах ранніх термінів виявлено дефекти посліду і сумніви в його цілісності, що потребувало проведення ручного обстеження порожнини матки в ранньому післяпологовому періоді, така ж клінічна ситуація відзначалась в 16,7% при рецидивуючих гематомах без диференційованого підходу і лише в 3,3% спостережень – при диференційованому підході, що в 4,9 разів рідше. Гіпотонічна кровотеча відбулася тільки в 1 (3,3%) випадку в підгрупі з рецидивуючою РХГ без диференційованого підходу, але спорадичні спостереження не дозволяють дійти висновку про ризики і ефективність профілактики. Післяпологовий період ускладнився гематометрою у 6,0% породіль з гематомою ранніх термінів, у 10,0% породіль – при рецидивуючій РХГ без диференційованого підходу і в 3,3% – при РХГ з диференційованим підходом, що свідчить про значущість індивідуалізованої терапії в профілактиці різних акушерських ускладнень, у тому числі і в післяпологовому періоді. Ендометрит був діагностований у 1 (2%) породіллі з гематомою ранніх термінів (недоношена вагітність, тривалий безводний період, кесарів розтин) і в 1 (3,3%) – при рецидивуючій РХГ без диференційованого підходу (не була проведена антибактеріальна терапія під час вагітності).

Таким чином, проведення диференційованої терапії за наявності рецидивів матково-плацентарних крововиливів дозволяє значимо знизити частоту ускладнень в пологах і в післяродовому періоді.

4.2 Перинатальні результати у обстежених жінок

У групі 1 у жінок народилося 56 живих дітей, анте- і інтранатальна загибель сталася в 4 (6,7%) спостереженнях. Загальні перинатальні результати і особливості перебігу пологів в досліджуваних групах представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Перинатальні наслідки залежно від наявності/відсутності диференційованого підходу

Показник	Підгрупа 1.1, n=30	Підгрупа 1.2, n=30	Група 2, n=50
Термів гестації, тиж.	38,3±1,8*	32,3±2,3*	37,6±1,4*
Маса, г	2865,1±272,3*	2223,2±240,9*	2784,3±222,2*
Зріст, см	48,8±4,3*	46,3±4,2*	48,8±1,3*
Оцінка по Апгар на 1-й хв.	7,9±0,3	6,7±0,7*	7,8±0,4
Оцінка по Апгар на 5-й хв.	8,8±0,4	7,3±0,7*	8,4±0,7
ШВЛ	2 (6,7%)*	7 (23,3%)*	1 (2,0%)*
Переведення на другий етап	3 (10,0%)*	14 (46,7%)*	6 (12,0%)*
Перинатальні втрати	1 (3,3%)	5 (16,7%)*	-

У групі 2 народилося 50 живих дітей. Новонародженим проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження. Як видно з наведених в таблиці даних, навіть при спорадичних гематомах ранніх термінів відзначаються випадки народження дітей в стані гіпоксії, гіпотрофії, глибоко недоношені діти, що вимагають проведення респіраторної терапії (штучна вентиляція легень – ШВЛ) – 1 (2,0%), а надалі – переведення на другий етап виходжування –

6 (12,0%). Основними показами для переведення були: недоношеність, ішемія мозку різного ступеня тяжкості, внутрішньоутробна гіпотрофія, СДР, ВУІ, геморагічний синдром. Перинатальних втрат в групі 2 не відмічено.

У групі 1 аналіз перинатальних результатів нами також проводився по підгрупах 1.1 і 1.2 (з диференційованим підходом щодо ведення та терапії і без такого відповідно). Вагітні без диференційованого підходу частіше поступали в пологовий будинок вже маючи більше двох епізодів рецидивів, з клінічними ознаками загрозливих ПП, повторними кровотечами, у зв'язку з чим терапія повністю не могла бути проведена і результати для плода були більш несприятливі порівняно з тими жінками, кому проведена терапія в повному об'ємі при першій госпіталізації і надалі. Так, середня маса новонароджених в підгрупі 1.1 була $2865,1 \pm 272,3$ г, в підгрупі 1.2 – $2223,1 \pm 240,9$ г, середній зріст – $48,8 \pm 4,3$ і $46,3 \pm 4,2$ см, відповідно. 2 (6,7%) новонароджених в підгрупі 1.1 і 13 (43,2%) – в підгрупі 1.2 мали ознаки гіпотрофії. 23,3% новонароджених в підгрупі 1.2 народилися недоношеними з ознаками антенатального критичного стану і потребували проведення ШВЛ. Всього проведення респіраторної підтримки потребувало 2 (6,7%) новонароджених в підгрупі 1.1 і 7 (23,3%) – в підгрупі 1.2, що в 3,2 разу рідше, що також свідчить про ефективність диференційованого підходу до терапії при РХГ. Переведення на другий етап виходжування вимагало 3 (10,0%) новонароджених підгрупи 1.1 і 14 (46,7%) новонароджених підгрупи 1.2, що статистично достовірно [OR 0,151; 95% CI 0,052 – 0,438; $p < 0,001$].

При проведенні диференційованої поетапної терапії вдається значимо знизити рівень перинатальних втрат. Так, в підгрупі 1.1 рівень перинатальних втрат склав 3,3%, в підгрупі 1.2 – 16,7%, що в 5,1 разів вище. У підгрупі 1.1 було 1 спостереження інтранатальної загибелі глибоконедоношеної дитини 23-24 тиж. гестації з РХГ великого об'єму, ПРАО, ознаками хоріонамніоніту.

У підгрупі 1.2 було 5 спостережень мертвонародження (3 антенатальні загибелі на термінах 23-25 тижнів і 2 – інтранатальні в термінах 25 і 22 тиж.)

і один випадок ранньої неонатальної летальності дітей з масою 644 г, з ознаками некротичного ентероколіту, сепсисом, важким респіраторним дистрес-синдромом.

Таким чином, у жінок підгрупи 1.2, якій не проводилася диференційована терапія, оцінка стану і зросто-вагові показники новонароджених достовірно нижчі, ніж в першій і контрольній групах, а також відзначається високий ризик антенатальних втрат. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Результати даного розділу були використані у наступних публікаціях:

1. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1:52-6.

2. Кошова ІМ. Плацентарна дисфункція у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності: діагностика та тактика ведення. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;1:3:10-5.

3. Koshova I, Lubkovska O. Features of retrochoir hematomas and their effect on the course of pregnancy. Eureka: Health Sciences. 2022;4:18-25.

4. Кошова ІМ. Сучасні можливості прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). 2021;1:87.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведеної клінічної характеристики жінок свідчать, що у групі 1 з рецидивуючою РХГ середній вік склав $30,3 \pm 2,5$ (від 25 до 38 років); у групі 2 – $29,7 \pm 2,6$ (від 24 до 39 років); у контрольній групі – $28,3 \pm 2,5$ (від 24 до 37 років), тобто за віковою ознакою досліджувані групи були порівняні.

Репродуктивний анамнез має велике значення для подальшого перебігу вагітності [17, 124]. Згідно отриманих нами результатів, у групах 1 та 2 дисфункція яєчників була в анамнезі в 22,3% [RR – 1,42; 95% CI 1,269-1,607] і 18% [RR – 1,52; 95% CI 1,3269-1,765] пацієток відповідно. У групі 1 ендометріоз різної локалізації був в 10%, в 2 – в 8%, в контрольній групі – в 3,3%. Міома матки була у 20% [RR -1,423; 95% CI 1,265-1,599] пацієток групи 1, консервативна міомектомія в анамнезі – в 52,4% з міомою матки, консервативне лікування – у 26,2% жінок. У групі 2 міома матки виявлена в 14%) [RR – 1,505; 95% CI 1,315-1,729] жінок, хірургічне і гормональне лікування у них не проводилось. У контрольній групі міома матки у вагітних відсутня. Патологія шийки матки була виявлена в 1 групі в 20%; у 2 – в 20%, в контрольній групі – у 13,3% пацієток. Загальна кількість пацієток з рецидивуючою РХГ з обтяженим гінекологічним анамнезом склала 63,3%, з них з поєднаною патологією – 50%. У групі 2 загальне число склало 16%, з поєднаною патологією – 8% відповідно. У контрольній групі – 43,3% і 3,3% відповідно. Інфекції статеві системи, включаючи і порушення вагінального біоценозу, фігурували в анамнезі лише групи 1 – 36,7%, а прегравідарна підготовка, ерадикація патогенної мікрофлори і відновлення нормального біоценозу піхви була проведена лише у 16,7% жінок.

Тобто, з отриманих нами даних витікає, що фактори обтяженого гінекологічного анамнезу є одним з найбільш значимих у пацієток з рецидивуючою РХГ [RR – 1,923; 95% CI 1,542-2,395], навіть в порівнянні

з вагітними при діагностуванні РХГ лише в ранні терміни [RR – 2,32; 95% CI 1,759-3,032].

Екстрагенітальна патологія жінок відіграє важливу роль протягом вагітності [18, 128]. Нами виявлено, що загальна соматична обтяженість була вищою серед жінок з рецидивуючою РХГ (у 1,3 рази) [RR – 1,383; 95% CI 1,033-1,848], причому частота захворювань серцево-судинної системи, у тому числі артеріальної гіпертензії, була в 2,3 разу вище, ніж в групі 2.

У гінекологічному анамнезі групи 1 виділяється первинне або вторинне безпліддя – 23,3%, в цій же групі було 10% пацієнток з невдалими (від 1-3) спробами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). У групі 2 пацієнток з безпліддям було в 2,2 разу менше (10,0%) і всього (2%) з невдалими спробами ДРТ в анамнезі. У контрольній групі у всіх пацієнток вагітність настала самостійно.

Більшість жінок групи 1 були першоронароджуючими (56,7%), при цьому першовагітними були лише 23,3%, а повторновагітними – 76,7%, повторнонароджуючими – 43,3%. У групі 2 більшість жінок, як і в групі 1, були першородячими (66%), першовагітних було (62%), повторно вагітних – 38%, повторнонароджуючих – 46%. На відміну від попередніх двох груп в контрольній групі було більше повторнонароджуючих (56,7%) і повторновагітних (53,3%), першонароджуючих – 43,3%, першовагітних – 43,3%. Попередні вагітності і пологи закінчилися своєчасними неускладненими пологами через природні пологові шляхи у 70% жінок групи 1, у 78% жінок групи 2, у 96,7% жінок контрольної групи.

У групі 1 аборти в анамнезі були у 13,3% пацієнток; мимовільне переривання вагітності в анамнезі – у 20% жінок; завмерла вагітність – у 13,3% пацієнток. Передчасні пологи сталися у 16,7% жінок групи 1. Також у групі 1 у 3,3% пацієнток в анамнезі була ектопічна (трубна) вагітність, антенатальна загибель плода – у 3,3% жінок. Кесаревим розтином було розроджено 30% вагітних групи 1, показами були: обтяжений акушерсько-

гінекологічний анамнез (безпліддя, ДРТ), ускладнений перебіг вагітності, передчасні пологи, тазове передлежання плода.

У групі 2 аборти в анамнезі були у 6% пацієнток, мимовільне переривання вагітності – у 8% жінок, що відповідно в 2,2 і в 2,5 разів нижче, ніж у вагітних з рецидивуючою РХГ. Завмерла вагітність в анамнезі була у 2% пацієнток, що в 6,7 разів рідше, ніж при рецидивуючій РХГ. Попередні вагітності закінчилися операцією кесаревого розтину у 22% жінок групи 2, порівняно з групою 1. У контрольній групі штучне переривання вагітності, викидні, передчасні пологи відмічені лише в 10% жінок.

Таким чином, обтяжений гінекологічний анамнез (63,3%); ускладнений перебіг попередніх вагітностей (60,0%), репродуктивні втрати (53,3%) та рубець на матці (30,0%) є чинниками ризику порушень плацентації і формування РХГ.

Отримані нами результати свідчать, що рецидивуюча РХГ (заоболонкова, міжоболонкова, ретроплацентарна) є серйозним ускладненням гестації, найчастіше будучи наслідком локального запального процесу з активацією синтезу прозапальних цитокінів, гіперкоагуляцією, або локальною гіпокоагуляцією і дисфункцією ендотелію спіральних артерій міометрія. На відміну від РХГ, яку виявлено лише в ранні терміни (до 10 тиж.) гестації, матково-плацентарні, крововиливи що повторюються, істотно порушують процеси плацентації, призводячи до значимого підвищення ризику ранніх ПП [OR= 9,345: 95% CI 1,181- 73,977], ПД [OR= 5,626: 95% CI 2,453-12,907], у тому числі декомпенсованих, анте- і інтранатальних втрат [RR= 1,826: 95% CI 1,597-2,085]. При цьому частота таких ускладнень, як преєклампсія і гестаційний діабет, істотно не відрізняється від загальної популяції і від частоти даних ускладнень в групі 2. Подібні результати були отримані і рядом інших авторів [53, 151]. Потрібно звернути увагу на той факт, що в нашому дослідженні ризик передчасного розриву плодових оболонок при рецидивуючій РХГ в 3,5 разу вище, ніж при ізольованій РХГ ранніх термінів

гестації. Отримані нами результати дещо відрізняються від даних ряду авторів [86, 187]. На нашу думку, необхідно враховувати соматичну, акушерсько-гінекологічну обтяженість, інфекційний і коагуляційний чинники, а не лише факт наявності гематоми ранніх термінів, навіть при появі кров'янистих виділень зі статевих шляхів [18, 86].

З отриманих нами даних витікає, що фактори ускладненого гінекологічного анамнезу є одним з найбільш значимих у пацієток з рецидивуючою РХГ [RR – 1,923; 95% СІ 1,542-2,395], навіть порівняно з вагітними при діагностуванні РХГ лише в ранні терміни [RR – 2,32; 95% СІ 1,759-3,032]. Особливо важливим є фактор інфікування (у 4,5 разів частіше при рецидивуючих РХГ і в 3,3 рази – при РХГ ранніх термінів), відсутність прегравідарної ерадикації збудників інфекції (лише в 16,7% вагітних з рецидивуючою РХГ проводилася прегравідарна антибактеріальна терапія), а також наявність в анамнезі внутрішньоматкових втручань (з приводу гіперплазії ендометрія, підслизової міоми матки, безпліддя) – в 4,2 рази частіше у жінок з рецидивуючими РХГ і в 3,3 рази частіше при РХГ ранніх термінів, ніж при неускладненій вагітності. Важлива наявність в анамнезі і до моменту настання вагітності міоми матки (причому частіше при проведенні перед вагітністю оперативного лікування), застосування різних методів ДРТ, особливо проведення кріопротоколу і невдалі спроби ДРТ.

Екстрагенітальна патологія у жінок відіграє часом провідну роль впродовж вагітності у виникненні цілого спектру її ускладнень [18, 128]. Так, загальна соматична обтяженість була вищою серед жінок з рецидивуючою РХГ (у 1,3 разу) [RR – 1,383; 95% СІ 1,033-1,848] причому частота захворювань серцево-судинної системи, у тому числі артеріальної гіпертензії в 2,3 рази вище, ніж в 2 групі. Слід зазначити, що систематичного лікування хронічної артеріальної гіпертензії 93,3% жінок групи 1 до вагітності не отримували. Частота захворювань дихальної системи і ЛОР-органів достовірно не відрізнялася по групах. Хірургічний анамнез також не відрізнявся

значимо у вагітних обстежуваних груп. Звертає на себе увагу досить велика частка жінок із запальними захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів. Так, в групі 1 пацієток з хронічним пієлонефритом було 13,3%, в групі 2 – 6%, і при неускладненому перебігу вагітності всього у 1 (3,3%) пацієнтки спостерігався в анамнезі хронічний пієлонефрит [RR – 1,265; 95% CI 1,047-1,848 для групи 1 і RR – 1,159; 95% CI 0,725-1,827] для групи 2.

За нашими даними, більшість жінок 1 групи були першонароджуючими (56,7%), але повторновагітними – (80%) з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, повторнонароджуючими (43,3%). При цьому, попередні вагітності і пологи закінчилися своєчасними пологами без ускладнень через природні пологові шляхи лише у 70% жінок групи 1. При РХГ ранніх термінів більшість жінок були першородячими (66%), але була значно вища частка (у 2,9 разу) першовагітних – (62%) з неускладненим анамнезом. На відміну від попередніх двох груп в контрольній групі було більше повторнонароджуючих (56,7%) і повторновагітних (56,7%), першородячих – (43,3%), першовагітних (43,3%). Неускладнені своєчасні пологи через природні пологові шляхи були в анамнезі лише у 70% жінок групи 1, що на 8% менше, ніж при РХГ ранніх термінів і на 23,3% менше, ніж у жінок з неускладненою вагітністю.

Для визначення чинників ризику формування і рецидиву РХГ (матково-плацентарної кровотечі) важливим представляється акушерський анамнез жінок досліджуваних груп [29, 134]. Попередні вагітності у жінок з РХГ характеризувалися наявністю великого числа значимих ускладнень. Так, штучні аборти і індуковані викидні відзначались в анамнезі пацієток групи 1 в 2,7 рази частіше, ніж в групі 2 і в 2,4 рази частіше, ніж при неускладненій вагітності. У кожній п'ятій жінки з рецидивуючою РХГ попередня вагітність закінчувалася мимовільним викиднем (20%) проти 8% при РХГ лише ранніх термінів і 3,3% – при неускладненій вагітності, що в 2,5 і 6,1 разу частіше [RR – 1,448; 95% CI 1,121-1,879] відносно групи 2; RR – 1,339; 95% CI 1,153-1,554 відносно контрольної]. При цьому, 30% мимовільних викиднів відбулися в першій триместрі вагітності.

вільних викиднів у жінок 1 групи були пізніми. При попередніх вагітностях РХГ були діагностовані у 10% жінок групи 1 і в 6% – групи 2. Даний факт свідчить про наявність у вагітних з рецидивуючою РХГ не випадкових, а відносно стабільних етіотропних чинників (гормональні, анатомічні, інфекційні тощо), що обумовлює можливість повторення даної клінічної ситуації при подальших вагітностях. У жінок з рецидивуючою РХГ в 13,3% в анамнезі були завмерлі вагітності, проти 2% – в 2 групі (у 6,7 рази), причому варіанти переривання були і хірургічні (вишкрібання) і медикаментозні. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) була діагностована при попередніх вагітностях у 10% жінок з рецидивуючою РХГ, в 63,3% з них проводилася хірургічна корекція, 16,7% – корекція ІЦН акушерським песарієм, 20% жінок корекція не проводилася.

Особливий інтерес представляє вивчення частоти ПП у жінок досліджуваних груп, у тому числі з їх розподілом по термінах гестації. Всього у групі 1 ПП було 16,7%, в 2 – 10,0%, що в 2,5 і 1,5 разу відповідно більше, ніж при неускладненій вагітності – 6,7% [RR – 1,222; 95% СІ 1,004-1,488 відносно групи 2; RR – 1,168; 95% СІ 0,835-1,633] відносно контрольної групи]. Слід зазначити, що в нашому дослідженні не були відмічені над ранні пологи на 22-24 тиж. гестації. При аналізі розподілу по термінах ПП було виявлено, що в більшості спостережень у всіх групах ПП були пізніми (у терміни 33-37 тиж.), проте якщо в контрольній групі 2 пологів сталися в терміни 35-36 тиж. гестації, то в 1 групі в 12,5% (від всіх ПП), пологи сталися в терміни 25-27±6 тиж., в 18,8% – в терміни 29-32±6 тиж., в 68,8% – в терміні 33-37 тиж. У 2 групі пізні ПП склали 87,5%.

Таким чином, ПП, особливо ранні, в анамнезі у жінок з РХГ, мабуть, є додатковим чинником ризику повторних матково-плацентарних крововиливів і рецидиву РХГ.

Важливим представляється той факт, що у вагітних з рецидивуючою РХГ різні прояви ПД при попередніх вагітностях (хронічна гіпоксія плода,

маловоддя, передчасне дозрівання плаценти, порушення матково-плацентарно-плодової гемодинаміки) наголошувалися в 26,7% спостережень, що в 2,3 рази більше, ніж в групі 2 і в 4,6 разу більше, ніж при неускладненій вагітності. Вочевидь, порушення плацентації мають загальні етіопатогенетичні механізми і призводять до виникнення різних клінічних проявів депривації функціонального стану фетоплацентарного комплексу [34, 135].

З інших ускладнень гестації слід звернути увагу на той факт, що попередня вагітність закінчилася оперативними абдомінальними пологами у 30% жінок групи 1, в 22% – групи 2 порівняння і в 10% – контрольної групи. Тобто, рубець на матці був практично у кожній третій жінки з рецидивуванням РХГ, у 13,3% жінок – рубець після двох операцій кесаревого розтину.

Таким чином, ускладнений перебіг попередніх вагітностей, репродуктивні втрати, рубець на матці є чинниками ризику порушень плацентації і формування РХГ. Наші дані, загалом, узгоджуються з результатами досліджень ряду авторів [29, 134], згідно яким спорадичні викидні в анамнезі, повторні вишкрібання збільшують ризик розвитку РХГ в 12 разів, інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) у анамнезі – в 3,9 разу, а звичне невиношування вагітності пов'язане з 5-кратним підвищенням вірогідності формування РХГ. Вагітність в результаті ДРТ пов'язана з 2,5-кратним збільшенням частоти РХГ, вишкрібання порожнини матки в анамнезі підвищує ризик даного ускладнення в 2,4 разу, міома матки і вторинне безпліддя – в 2,1 разу, а наявність рубця на матці після кесаревого розтину асоційовано з підвищенням ризику в 1,5 разу. Проте, відносні ризики для РХГ ранніх термінів в нашому дослідженні представлені нижче. Існує і протилежна точка зору. Так, дослідження інших авторів [33, 134] показало, що особливості репродуктивного анамнезу жінок (штучне або мимовільне переривання вагітності, кесарів розтин і вагінальні пологи) не корелюють з можливістю формування РХГ. Проте, дані фактори мультиплікуються у жінок з рециди-

вуючими РХГ, а ризик ускладненого перебігу вагітності, несприятливих перинатальних результатів значно зростає.

Для вирішення поставлених в дослідженні завдань були вивчені особливості ехографічних параметрів розвитку ембріона і плода під час вагітності при формуванні і рецидивуванні РХГ, визначені особливості кровотоку в системі мати-плацента-плід за наявності рецидивуючої РХГ і виявлено її вплив на матково-плацентарний, плодово-плацентарний і плодово-кровооток на підставі ехографічних і доплерометричних особливостей системи мати-плацента-плід у відповідних групах жінок.

У всіх обстежених нами вагітних груп 1 і 2 з матково-хоріальним або матково-плацентарним крововиливом були діагностовані при УЗД РХГ різної локалізації та об'єму. У групі 1 всі вагітні були з рецидивуючою РХГ (з тим, що виявляється повторно впродовж I і II триместрів матково-плацентарним крововиливом), у вагітних групи 2 – РХГ виявлялася лише в терміні 6-12 тижнів з подальшою інволюцією і організацією.

Отримані дані свідчать, що в групі 2 в I триместрі РХГ вперше була діагностована в терміні до 8 тиж. в 68% вагітних, з 8 до 13+6 тиж. – 32%, а в групі 1 – РХГ з терміни до 8 тиж. було виявлено при УЗД у 51,7% жінок, і в терміні 8-13+6 тиж. – в 48,3%. Пізніше виникнення гематом типовіше для рецидивуючих матково-хоріальних кровотеч з відносним ризиком [RR 1,368; 95% CI 1,068-1,754], $p=0,016$.

Крім того, частіше спорадичні гематоми мають супрацервікальну локалізацію (68% проти 51,7% при рецидивуючих РХГ), що сприяє їх дренажу і спорожненню (що клінічно виявляється кров'яними виділеннями зі статевих шляхів) з подальшою успішнішою, ніж при рецидивуючих варіантах, плацентацією [RR 1,338; 95% CI 1,043-1,716] ($p=0,026$). Закономірно, що в I триместрі частка вперше виявлених гематом з ознаками організації вище в групі 2 жінок із спорадичними крововиливами ранніх термінів (66 проти 46,7% жінок групи 1) [RR 1,367; 95% CI 1,062-1,758], $p=0,017$. Інволюція

гематом до 13+6 тиж. сталася в 100% спостережень у жінок групи 2 і лише в 80% – у жінок групи 1 ($p < 0,001$). Тобто у 80% жінок з рецидивуючими гематомами сталася організація гематоми ранніх термінів, що частенько утрудняє прогнозування повторення крововиливу при оцінці лише факту наявності гематоми.

У нашому дослідженні ми проводили оцінку і інших ехографічних параметрів. Так, частота виявлення передлежання хоріона/плаценти була практично порівняна в обох групах (23,3 і 26,0%), так само як і зміни хоріону (гіпо-, гіперплазія), підвищення ехогенності хоріону. Цікавим виявився факт того, що статистично достовірним виявилось частіше виявлення при УЗД гіпертонусу міометрія у вагітних із спорадичною гематомою (56,7% проти 32%) [RR 1,758 95% CI 0,171-1,258], $p < 0,001$, що можливо було однією з непрямих причин виникнення матково-плацентарного крововиливу при відсутності інших значимих чинників ризику. При рецидивуючих гематомах значущість ізольованого підвищення тонусу міометрія як причини менша, оскільки патогенетичні механізми інші – гормональна недостатність або дисбаланс, зниження рецептивності ендометрія, порушення мікроциркуляції і кровотоку в МА, порушення коагуляційних властивостей крові, цитокінового статусу, інфекція та інші [85, 146].

Цікавим виявився той факт, що зміни жовточного мішка (зменшення/збільшення діаметру, підвищення ехогенності стінок, неправильна форма) визначались у 6,7% спостережень при рецидивуючих гематомах і лише у 4% (у 1,7 разу рідше) ($p < 0,001$) при спорадичних гематомах I триместру. Раніше, в дослідженні ряду авторів [42, 149] було показано, що зміни жовточного мішка за наявності РХГ в ранніх терміни гестації характерні при інфікуванні і фетопатіях, що, можливо і обумовлює високу частоту виявлення патологічних варіантів жовткового мішка при рецидивуванні гематом, що відображає досить серйозні зміни фетоплацентарного комплексу. Важливим аспектом прогнозування перебігу вагітності в ранні терміни є порушення

зростання і серцевої діяльності ембріону/плода. Цікавим виявився той факт, що і при рецидивуючих гематомах і при ьозольованих гематомах ранніх термінів гестації відставання КТР ембріону/плода на 7 і більше днів від терміну гестації (при точно розрахованому терміні) відслідковувалось приблизно з рівною частотою (6,7 і 6,0% відповідно). Проте, як показало наше дослідження, надалі при прогресі вагітності частота ЗРП розрізнялася в обох групах з переважанням в групі 1.

Непрямим показником достатньої прогестеронової підтримки в I триместрі гестації є наявність повноцінного жовтого тіла в яєчнику [53, 150]. У нашому дослідженні, в групі 1 жовте тіло в яєчнику визначалося в 65% вагітних, в групі 2 – в 46% ($p=0,013$), що свідчить про більшу значущість прогестеронової недостатності саме в ранні терміни. Середній діаметр жовтого тіла в обох групах був порівняний і склав $20,2 \pm 2,2$ мм. Діаметр його менше 16 мм виявлений в 31,7% в групі 1 і в 32% в 2 групі, більше 25 мм – в 23,3 і в 24,0% відповідно. Збіднена васкуляризація (поодинокі колірні локуси або відсутність локусів) мали місце в 16,7% спостережень при рецидивуючій РХГ і у 18% при РХГ ранніх термінів. Надалі, у кожній четвертій пацієнтки груп 1 і 2 з відсутністю або зміненою структурою жовтого тіла (за даними УЗД і кольорового доплерівського картування) відмічені рецидиви загрозливого викидня в II триместрі або загрози ПП.

Показники пульсаційного індексу в МА, що відображають судинний опір в них, в обох групах з гематомами були вищі за середні нормативні показники для терміну гестації, причому і до 10+6 тиж. і в терміні 11-13+6 тиж.

Проте, при рецидивуючих гематомах різниця була достовірною, а при спорадичних гематомах в кінці першої хвилі інвазії трофобласта (до 14 тиж.) пульсаційний індекс в МА вже достовірно не відрізнявся від нормативних показників для терміну гестації, що можливо, було чинником, що запобігає рецидиву гематоми.

При проведенні ультразвукового і доплерометричного досліджень в II триместрі при рецидивуючих гематомах ми виділяли наступні варіанти: за оболонкова (позаплацентарна) – скупчення материнської крові різного об'єму і локалізації поза зоною плацентації, ретроплацентарна – скупчення материнської крові різного об'єму і локалізації в зоні плацентації, між-оболонкова – скупчення материнської крові різного об'єму, що призводять до амніохоріальної сепарації, амніоплацентарна – скупчення материнської (можливо, плодової) крові на плодовій поверхні плаценти, інфаркт плаценти – зона гострої плацентарної ішемії з подальшим некрозом ворсин в товщі плацентарної тканини.

З отриманих даних видно, що найчастіше повторні гематоми виникають в ретрохоріальній зоні (30%), а також межоболонково (20%). Практично, у кожній четвертій вагітній (23,3%) з рецидивуючими гематомами були виявлені внутрішньоплацентарні зони ішемії і локальних крововиливів (інфаркти). Інфаркти плаценти можуть супроводжувати будь-який варіант рецидивуючої гематоми, і з однаковою частотою діагностуються в II половині гестації при спорадичній або повторній гематомі.

Окрім візуалізації самої гематоми для прогнозування результатів і правильної оцінки клінічної ситуації важливий її об'єм. Гематоми великого об'єму були діагностовані в 13,3% вагітних з рецидивуючими матково-плацентарними крововиливами.

Інші ехографічні особливості рецидивуючих гематом свідчать, що гематоми великого об'єму (у тому числі сумарно з врахуванням множинності визначались у 13,3% вагітних, як правило, у них же потім і відбувалися ПП. Гематоми, епізоди рецидивування в яких продовжувалися до 20 тиж. гестації, відмічені в 60%, до 28 тиж. – в 40% спостережень.

Гематоми з ознаками активної організації були виявлені більш ніж в 40% спостережень (43,3%), що надалі було маркером сприятливого результату вагітності у цих жінок.

Нами були також проаналізовані особливості фетометрії, плацентографії, доплерометрії у обстежених вагітних (з рецидивуючою РХГ і спорадичною гематомою ранніх термінів гестації) впродовж II і III триместрів гестації. Найбільший інтерес представляли ехографічні дані, що стосуються ознак ПД [5, 134].

З представлених даних видно, що у вагітних з рецидивуючою РХГ і РХГ лише ранніх термінів вагітності виявляються різні фенотипи затримки розвитку плода (ЗРП). Так, для жінок групи 1 характерна рання форма ЗРП (діагностована до 32 тижнів вагітності) – 65% [RR 1,803; 95% CI 1,51-2,165], $p < 0,001$; переважно симетрична форма – 70% [RR 1,819; 95% CI 1,518-2,178] ($p < 0,001$). В 23,3% вагітних з рецидивуючою РХГ було виявлено 2-3 ступень ЗРП, у жінок групи 2 була зареєстрована лише 1 ступінь важкості ЗРП.

Важливою є також ехографічна оцінка плаценти у жінок з РХГ, оскільки побічно вона відображає ті морфологічні зміни, які відбуваються протягом гестації у цих пацієнток. Так, передчасне дозрівання плаценти виявлене у 33,3% жінок з рецидивуючою РХГ, що в 2,1 разу частіше, ніж у вагітних з гематомою ранніх термінів гестації – 16%. Гіпоплазія плаценти мала місце в 5% спостережень у жінок з рецидивуючою РХГ, тобто в 4,6 рази частіше, ніж при гематомі лише ранніх термінів вагітності. Цікавим є факт виявлення ехо-ознак мезенхімальної дисплазії (потовщення плаценти, кістозна її будова) і неоднорідності (наявність зон зниженої і підвищеної ехогенності, нерівномірна товщина, нерівний контур базальної і/або плодової поверхні, крупні вогнища підвищеної ехогенності без чітких контурів) у пацієнток з РХГ. Так, у жінок групи 1 ці ехо-ознаки були виявлені в 11,7% спостережень, в 2 групі – в 4%, що в 2,9 рази частіше. Подібні зміни свідчать про багатofакторність рецидивуючих матково-плацентарних кровотеч з утворенням гематом (порушення гемодинаміки, гормональні порушення, генетичні особливості, зміни гемореології, інфекції тощо). Всі ці пошкоджувальні механізми несприятливо впливають на процеси інвазії трофобласта (особливо

порушення другої хвилі), формування плаценти, ранній прояв процесів апоптозу [66, 151].

Найчастіше з варіантів патології амніону при рецидивуючих РХГ відзначалися маловоддя (16,7%), зумовлене передчасним вилиттям навколоплідних вод при недоношеній вагітності. У вагітних з гематомами лише ранніх термінів гестації маловоддя виявляється лише в 4% спостережень, що в 4,2 разу рідше.

Цікавим є той факт, що в 5% вагітних з рецидивуючою РХГ виявляється декомпенсована ПД і критичний стан плода. У групі жінок з гематомами лише ранніх термінів вагітності в нашому дослідженні таких спостережень не зафіксовано.

Порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід виявлялися практично в кожному четвертому спостереженні (23,3%) при рецидивуючих гематомах, і лише в 6% спостережень при гематомах ранніх термінів. При цьому мали місце різні варіанти порушень.

Нами також був проведений аналіз частоти виявлення різних варіантів порушень гемодинаміки у обстежених жінок. Встановлено, що при рецидивуючих гематомах 63,3% від всіх змін складають порушення кровотоку в МА (у кожному третьому спостереженні ізольовані і в 30% – у поєднанні з порушеннями пуповинного кровотоку). Лише 16,7% припадає на частку порушень плодово-плацентарного кровотоку, проте в кожному п'ятому спостереженні порушень вони носять критичний плодовий характер.

У жінок з гематомами лише ранніх термінів 76% порушень припадає на частку порушень маткового кровотоку і 24% – на ізольовані порушення кровотоку в артерії пуповини. Поєднаного порушення і критичного стану плодово-плацентарного кровотоку в нашому дослідженні у пацієнток групи 2 не було.

Таким чином, у жінок групи 1 виявляються більш виражені порушення гемодинаміки, переважно в матково-плацентарній ланці кровообігу. Це

зумовлено переважно порушеннями формуванням і розвитку плаценти, а також мультифакторністю рецидивування крововиливів в плацентарному компартменті, що включає і гормональні і гемореологічні порушення.

На особливу увагу заслуговує той факт, що при підвищенні судинного опору в МА у вагітних групи 1 в 61,7% спостережень нами був діагностований патологічний характер спектру (дикротична виїмка). Двохсторонні порушення кровотоку в МА нами виявлені в 50,0% спостережень порушень кровотоку тільки у жінок з рецидивуючими РХГ.

Ознаки гіпоксії плода були виявлені в 23,3% вагітних з рецидивуючою РХГ і у 16% пацієток з гематомою ранніх термінів. В цілому, чимала частота дистресу плода свідчить про виражені зміни в плацентарній тканині і матково-плацентарному компартменті, що не дозволяє адекватно відбуватися газообміну в плаценті, що обумовлене зниженням площі змінної поверхні плаценти, порушеннями гемореології з утворенням мікротромбів і крововиливів не лише в зоні розташування гематом, але і в умовно неуражених ділянках, порушенням будови ворсинчастого дерева плаценти, ознаками запалення в зоні розташування гематом і в цілому в хоріально-децидуальному комплексі.

Особливий інтерес у вагітних з РХГ представляє оцінка ехографічних маркерів передчасних пологів, оскільки в нашому дослідженні у 41,7% пацієток з рецидивуючою гематомою і в 28,0% – з гематомою ранніх термінів було діагностовано загрозу ПП. При цьому, надранні і ранні ПП (до 28 тижня) сталися у 10,0% жінок з рецидивуючою гематомою і в 6,0% – з гематомою ранніх термінів, що безумовно, вплинуло в цілому на перинатальні результати. ПП до 36 тижня сталися у 16,7% жінок групи 1 і в 6,0% – групи 2.

Таким чином, в нашому дослідженні було підтверджено, що у вагітних з РХГ в I триместрі унаслідок порушень процесу плацентації, гормональних і гемостазіологічних порушень розвивається ПД, ознаками якої є ЗРП

(переважно I ступеня, симетричної форми), порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, гіпоксія плода. Слід зазначити, що більш виражені ознаки ПД діагностовані нами у вагітних, яким не проводилася патогенетична терапія загрозового переривання вагітності з наявністю РХГ.

Зважаючи на значущість дослідження біохімічних маркерів порушення плацентації, що мають і прогностичне значення, нами було поставлено завдання встановити взаємозв'язок рівня маркерів плацентації (РАРР-А і β -ХГЛ) в I триместрі з особливостями клінічного перебігу вагітності і результату пологів у пацієток з наявністю рецидивуючої РХГ. Нами також були проаналізовані дані показники у жінок з гематомою ранніх термінів.

Для вирішення поставленого завдання біохімічний скринінг I триместру, з визначенням β -ХГЧ і РАРР-А, був проведений всім обстеженим жінкам.

Крім того, частина включених в дослідження вагітних також проходила другий біохімічний пренатальний скринінг в терміни 17-19+6 тиж. гестації. У групі 1 (з рецидивуючою РХГ) таких вагітних було 30, в 2 групі (з гематомою лише ранніх термінів гестації) – 25, в групі контролю – 20. У цих вагітних досліджувалися рівні некон'югованого естрогену (НЕ), альфа-фетопротеїну (АФП), ХГЛ.

Для визначення змін в біохімічному скринінгу при несприятливому перебігу вагітності (ЗРП і втрата плода) нами був проведений окремий аналіз отриманих показників. Пацієток із ЗРП в групі 1 було 15 (25%), в групі 2 порівняння 3 (6%), з перинатальними втратами – лише в групі 1 – 6 (10%).

Як видно з отриманих даних, найчастіше низькі показники біохімічного скринінгу спостерігалися при рецидивуючій гематомі, особливо при втраті плода.

Нами не було виявлено достовірної різниці в частоті виявлення низьких значень досліджуваних біохімічних показників залежно від розмірів гематоми в ранні терміни, проте при рецидивуючих гематомах великого об'єму

у 8,3% жінок, яким проводили другий біохімічний скринінг, були виявлені достовірно нижчі показники МОМ ХГЛ і НЕ.

Підводячи підсумок аналізу результатів біохімічного пренатального скринінгу у вагітних з РХГ, можна резюмувати, що у вагітних з рецидивуючими РХГ встановлена вища частота зниженого рівня ХГЛ в I і II триместрах, РАРР-А, некон'югованого естріолу, АФП, в порівнянні з групою жінок з неускладненою гестацією і з гематомою ранніх термінів вагітності, що корелює з клінікою загрози викидня, ПП, ПД, ЗРП, несприятливими перинатальними результатами.

З метою визначення ролі інфекційного чинника в генезі персистування РХГ, і значення інфікування в результатах вагітності і розвитку перинатальних ускладнень нами було проведено обстеження вагітних на ППСШ, а також виявлення лабораторних ознак БВ.

У вагітних і з рецидивуючою і зі спорадичною ранньою РХГ значно частіше, ніж в групі контролю виявлялися порушення мікроценозу статевих шляхів за типом помірному і вираженого дизбалансу мікрофлори, а також виявлялася патогенна флора. Слід зазначити, що значимі порушення мікроценозу і мікст-інфекція частіше закономірно виявлялася при рецидивуючій РХГ, причому при проведенні бактеріоскопії запальний тип мазка виявлявся у 90% спостережень при повторному матково-плацентарному крововиливі. Цікавим є той факт, що при рецидивуючій РХГ значно частіше виявляється ВПЛ-інфекція (різні серотипи ВПЛ, в тому числі онкогенні), що можливо визначає роль даної вірусної інфекції в генезі повторних матково-плацентарних крововиливів. Мікоплазменна, уреоплазменна і хламідійна інфекції зустрічалися дещо частіше при рецидивуючій РХГ, проте різниця була недостовірною. Кандидозні кольпіти, інфекція вірусу простого герпесу і цитомегаловірусна інфекція також з однаковою частотою виявлялися у жінок з рецидивуючою гематомою і гематомою ранніх термінів гестації. Слід зазначити, що нами відмічена велика частота недоношування вагітності у жінок з мікст-інфекцією і більшою частотою порушень мікроценозу.

Отримані нами дані підкреслюють значущість інфекційного чинника в генезі матково-плацентарних крововиливів, особливо рецидивуючих порушень плацентації.

Для вирішення завдання вивчення впливу порушень гемостазу вагітної в перебігу і результатах вагітності за наявності рецидивуючої РХГ нами було проведено дослідження показників судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу всім обстеженим жінкам. Для своєчасної діагностики можливих порушень гемостазу з періодичністю 1 раз на місяць всім жінкам групи 1 проводилися наступні дослідження: розширена гемостазіограма, агрегація тромбоцитів з АДФ10, тромбоеластограма (ТЕГ). У 2 і контрольній групах дані дослідження проводилися 1 раз в триместр.

У групі 1 з другого етапу дослідження при виявленні порушень терапію низькомолекулярними гепаринами отримували 70,0% жінок з диференційованим підходом до тактики і терапії (підгрупа 1.1).

Результати проведених досліджень свідчать про високий ризик розвитку ПД в жінок із різними РХГ, що диктує необхідність не тільки комплексної оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу, але й диференційованого підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів з метою покращення перинатальних наслідків розродження.

Для вирішення завдання розробки алгоритму обстеження і ведення вагітних з рецидивуючими РХГ з обліком даних клініко-лабораторного і інструментального досліджень для зниження частоти втрат вагітності, перинатальної захворюваності і смертності нами був проведений аналіз особливостей перебігу вагітності, результатів пологів і перинатальних результатів у жінок обстежуваних груп.

На даному етапі з 60 вагітних групи 1 для вирішення вищевикладеного завдання нами були виділені дві підгрупи: 1.1. та 1.2. У підгрупу 1.1 було включено 30 жінок в термінах гестації 20-40 тижнів, вагітністю яких була проведена на підставі отриманих даних комплексного клініко-лабораторного

та ехографічного обстеження, із застосуванням підходу, що персоналізується, залежно від того, що переважає і супутніх етіопатогенетичних чинників з обов'язковим оформленням письмової інформованої згоди пацієнток. Підгрупу 1.2 склали 30 вагітних з рецидивуванням РХГ, також обстежених згідно виробленому дизайну із застосуванням всіх методів, але вагітність в яких велася згідно загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів [17, 92].

Вагітним групи 2 порівняння (гематома ранніх термінів) терапія викидня, що почався, проводилася згідно загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів [17, 92]

У підгрупі 1.1 здійснювали диференційований підхід до тактики ведення і лікування пацієнток з рецидивуючою РХГ. Так, при виявленні рецидиву матково-плацентарної кровотечі відразу приступали до вживання мікронізованого прогестерону (П) в дозуванні не менше 200 міліграм \times 2 рази на день перорально або вагінально (залежно від наявності кров'янистих виділень) і пролонгували прийом у вказаному дозуванні до 34 тижня вагітності, навіть при неускладненому перебігу гестації (відсутності ознак загрози передчасних пологів і вкорочення шийки матки).

Крім того, нами призначалася транексамова кислота 1000 міліграм (в/в або перорально) на добу не більше 3 днів для купіювання симптомів кровотечі. Далі у цих пацієнток при підвищенні коагуляційного потенціалу крові по ТЕГ, наявності гіперагрегації тромбоцитів, підвищення маркерів гіперкоагуляції і ДВЗ-синдрому, а також при виявленні порушень матково-плацентарного кровотоку нами призначалися препарати низькомолекулярних гепаринів (по 0,4-0,8 мл/добу підшкірно до розродження з відміною при плановому кесаревому розтині за 24 год. поєднано/або без/з антиагрегантами (аспірин 150 мг/добу (до 12 тиж. по інформованій згоді)); діпірідамол 25 мг 3 рази на добу). Крім того, патогенетично обґрунтованою при рецидивуючих гематомах завжди є антибактеріальна терапія з врахуванням виду збудника,

наявності або відсутності мікст-інфекції, чутливості збудника і можливістю використання під час вагітності. До отримання результатів бактеріологічного посіву або мікроскопічних досліджень використовували в стандартному дозуванні цефалоспорини або макроліди.

Ми також рекомендували прийом фолієвої кислоти (400-800 мг на добу) і Омега-3 (по 1000 мг на день) до кінця вагітності. При доведеному дефіциті кальцію рекомендували прийом кальцію не менше 1000 мг/добу поєднано з вітаміном Д (у залежності від рівня дефіциту). При рецидивуванні гематоми, вагінальній кровотечі і вступі пацієнтки до стаціонару в терміни 24-34 тиж.проводили профілактику РДС-синдрому плода дексаметазоном 24 мг впродовж 24 годин (однократно протягом вагітності без повторних курсів). Вагітним з резус-негативною кров'ю і можливим резус-конфліктом проводили його профілактику при виникненні кровотечі антирезусним імуноглобуліном.

Для виявлення значущості впливу диференційованого підходу на перебіг та результати вагітності у пацієток з рецидивуючою РХГ нами був проведений роздільний аналіз по підгрупах.

Як видно з наведених даних, подібним комплексним підходом до терапії і ведення вагітності вдалося значно знизити частоту виявлення повторних гематом і гематом великого об'єму. Сумарно число рецидивів більше двох було відмічено в 4,7 рази рідше, ніж при звичайному підході до терапії, гематома великого об'єму – в 3,9 рази рідше. Зважаючи на зменшення числа і об'єму рецидивів матково-плацентарного крововиливу, в підгрупі з диференційованим підходом знизилася частота загрози передчасних пологів – в 2,0 рази, надранніх і ранніх передчасних пологів (до 28 тижня) – в 4,9 рази, передчасних пологів до 36 тижнів – в 5 разів. ПЦН була виявлена лише в 16,7% спостереженнях проти 26,7% в підгрупі без диференційованого підходу, що в 1,6 рази рідше. Передчасний розрив плодових оболонок в різні терміни гестації відбувся в 7,6 рази рідше в підгрупі з диференційованим

підходом, що значно знизило перинатальні ускладнення і частоту гнійно-септичних захворювань.

Одним з ключових плаценто-асоційованих ускладнень рецидивуючих РХГ є ЗРП. Зважаючи, що на сьогоднішній день з позицій доказової медицини не існує етіотропного лікування ПД [135, 198] і кожна вагітність є унікальною з точки зору особливостей формування системи мати-плацента-плід, у край важливим є проведення комплексного лікування РХГ вже в I триместрі гестації.

Так, ЗРП в підгрупі з диференційованим підходом була виявлена в 2 (6,7%) спостереженнях (у всіх він був 1 ступеня), в підгрупі без такої тактики – в 12 (43,3%) спостереженнях – в 6,5 рази рідше. У підгрупі без диференційованого підходу було виявлено 3 випадку (10%) декомпенсованої ПД, в групі з диференційованою тактикою – жодного спостереження критичного стану плода. Порухення кровотоку в системі мати-плацента-плід в підгрупі 1.1 були виявлені в 3 (10%), в підгрупі 1.2 – в 11 (36,7%) спостереженнях, що в 3,7 рази рідше.

Таким чином, можна стверджувати, що індивідуалізований підхід до терапії знижує вірогідність порушень плацентації і не лише призводить до повноціннішої інвазії трофобласту, але і значимо знижує ризик плаценто-асоційованих ускладнень (ПП, ПД та прееклампсії). Так, важка прееклампсія не була виявлена в жодному випадку в підгрупі 1.1, і в 1 (3,3%) в підгрупі 1.2. Прееклампсія середнього ступеня розвинулася у 1 (3,3%) пацієнтки підгрупи 1.1 і у 7 (23,3%) пацієнток підгрупи 1.2 [OR 0,137; 95% CI 0,028-0,652]. Гестаційний цукровий діабет був виявлений в 1 (3,93) вагітної підгрупи 1.1 і у 1 (3,3%) жінки підгрупи 1.2.

Важливим є також виявлення антенатально ехографічних ознак інфікування [5, 85]. Так, УЗД маркери ВУІ були виявлені в 2 (6,7%) спостереженнях в підгрупі 1.1, і в 12 (40,0%) спостережень – в підгрупі 1.2 [OR 0,206; 95% CI 0,032-0,407]. Тобто, на нашу думку, вдалося знизити частоту ВУІ

в 6 разів, в основному за рахунок оптимізації і повноцінного проведення антибактеріальної терапії і зниження частоти рецидивів РХГ. Взагалі, інфекції статевих шляхів були виявлені в 7,6 рази рідше, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти в III триместрі і в пологах сталося в 4 (13,3%) лише в підгрупі без лікування.

Одним з важливих чинників сприятливих перинатальних результатів є термін гестації на момент пологів [17, 142].

У підгрупі 1.1 27 (90%) пологів були своєчасними. Середній гестаційний термін на момент пологів склав $38,3 \pm 0,8$ тиж. У підгрупі 1.2 середній гестаційний термін пологів склав $32,2 \pm 2,3$ тиж. Критично ранні ПП сталися в терміні 25-28 тижнів в 5 (16,7%) спостереженнях і були пов'язані з декомпенсацією ПД, преєклампсією важкого ступеня, передчасним вилиттям вод при тривалій загрозі переривання вагітності.

Нами були проаналізовані способи розродження в підгрупах. Так, в підгрупі 1.1 3 (10%) жінок були розроджені шляхом кесаревого розтину. Показами до операції були: ПП, тазове передлежання плода, рубець на матці, у поєднанні з іншою соматичною патологією, дистрес плода. У підгрупі 1.2 кесаревим розтином були розроджені 13 (43,3%) вагітних, при чому показами також були ПП, важка преєклампсія, некомпенсована ПД, рубець на матці поєднано з екстрагенітальною патологією, ЗРП; передчасне відшарування плаценти.

Як видно з отриманих нами даних, найчастішим ускладненням у всіх вагітних з РХГ є передчасний розрив амніотичних оболонок (ПРАО) і в недоношеному і в доношеному терміні гестації.

Слід зазначити, що ПРАО навіть при гематомі лише ранніх термінів гестації має місце практично в кожному третьому спостереженні, що говорить про значущість інфекційно-запальних причин в генезі РХГ. ПРАО до 37 тиж. у пацієток 2 групи сталися у 3 (6%) жінок. У підгрупі 1.2 частота ПРАО до 37 тижнів склала 33,3%, що в 5,6 разу вище, ніж при спорадичній

гематомі. Частоту ПРАО до 37 тижнів в підгрупі 1.1 вдалося знизити до 10%, що вище, ніж в групі 2, але в 3,3 разу нижче, ніж в підгрупі 1.2. Слід підкреслити, що при рецидивуючих РХГ в більшості спостережень ПП починалися з ПРАО.

Слабкість пологової діяльності відзначалася в 6,0% при гематомах ранніх термінів, в 13,3% – при рецидивуючих РХГ без диференційованого підходу до терапії, і в 6,7% – при рецидивуючих РХГ і диференційованому підході до терапії, тобто вдалося знизити ризик аномалій пологової діяльності, за рахунок чого – знизити частоту родорозроджуючих операцій (кесарева розтину). Пологовий травматизм мав місце в 24% спостережень при гематомах ранніх термінів, в 26,7% спостережень – рецидивуючих РХГ без диференційованого підходу і в 13,3% – рецидивуючих РХГ з диференційованим підходом.

Важливою є оцінка особливостей перебігу третього періоду пологів і раннього післяпологового періоду. У нашому дослідженні не було відмічено вrostання плаценти і щільного прикріплення плаценти, проте в 16% спостережень при гематомах ранніх термінів відзначались дефекти посліду і сумніви в його цілісності, що потребувало проведення ручного обстеження порожнини матки в ранньому післяпологовому періоді, така ж клінічна ситуація була в 16,7% при рецидивуючих гематомах без диференційованого підходу і лише в 3,3% спостережень – при диференційованому підході, що в 4,9 рази рідше. Гіпотонічна кровотеча відбулася тільки в 1 (3,3%) випадку в підгрупі з рецидивуючою РХГ без диференційованого підходу, але спорадичні спостереження не дозволяють дійти висновку про ризики і ефективність профілактики. Післяпологовий період ускладнився гематометрою у 6% породіль з гематомою ранніх термінів, у 10% породіль – при рецидивуючій РХГ без диференційованого підходу і в 3,3% – при РХГ з диференційованим підходом, що свідчить про значущість індивідуалізованої терапії в профілактиці різних акушерських ускладнень, у тому числі і в післяпологовому

періоді. Ендометрит був діагностований у 1 (2%) породіллі при гематомі ранніх термінів (недоношена вагітність, тривалий безводний період, кесарів розтин) і в 1 (3,3%) – при рецидивуючій РХГ без диференційованого підходу (не була проведена антибактеріальна терапія під час вагітності).

Таким чином, проведення диференційованої терапії за наявності рецидивів матково-плацентарних крововиливів дозволяє значимо знизити частоту ускладнень в пологах і в післяродовому періоді.

У групі 1 у жінок народилося 56 живих дітей, анте- і інтранатальна загибель сталася в 4 (6,7%) спостереженнях. У групі 2 народилося 50 живих дітей. Новонародженим проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження. Як видно з отриманих даних, навіть при спорадичних гематомах ранніх термінів мають місце випадки народження дітей в стані гіпоксії, гіпотрофії, глибоко недоношені діти, що вимагають проведення респіраторної терапії (штучна вентиляція легенів (ШВЛ)), – 1 (2,0%), а надалі – переведення на другий етап виходжування – 6 (12,0%). Основними показами для переведення були: недоношеність, ішемія мозку різного ступеня тяжкості, внутрішньоутробна гіпотрофія, СДР, ВУІ, геморагічний синдром. Перинатальних втрат в групі 2 не зафіксовано.

У групі 1 аналіз перинатальних результатів нами також проводився по підгрупах 1.1 і 1.2 (з диференційованим підходом до ведення і терапії і без такого відповідно). Вагітні без диференційованого підходу частіше поступали в пологовий будинок вже маючи більше двох епізодів рецидивів, з клінічними ознаками загрози ПП, повторними кровотечами, у зв'язку з чим терапія повністю не могла бути проведена і результати для плода були більш несприятливими порівняно з тими жінками, кому було проведена терапія в повному об'ємі при першій госпіталізації і надалі. Так, середня маса новонароджених в підгрупі 1.1 була $2865,1 \pm 272,3$ г, в підгрупі 1.2 – $2223,1 \pm 240,9$ г, середній зріст – $48,8 \pm 4,3$ і $46,3 \pm 4,2$ см, відповідно. 2 (6,7%) новонароджених в підгрупі 1.1 і 13 (43,2%) в підгрупі 1.2 мали ознаки

гіпотрофії. Народилися недоношеними з ознаками антенатального критичного стану і потребували проведення ШВЛ 23,3% новонароджених в підгрупі 1.2. Всього проведення респіраторної підтримки було необхідно 2 (6,7%) новонародженим в підгрупі 1.1 і 7 (23,3%) – в підгрупі 1.2, що в 3,2 рази рідше, це також свідчить про ефективність диференційованого підходу до терапії при РХГ. Перевід на другий етап виходжування потребували 3 (10,0%) новонароджених підгрупи 1.1 і 14 (46,7%) новонароджених підгрупи 1.2, що статистично достовірно [OR 0,151; 95% CI 0,052-0,438; $p < 0,001$].

При проведенні диференційованої поетапної терапії вдається значимо знизити рівень перинатальних втрат. Так, в підгрупі 1.1 рівень перинатальних втрат склав 3,3%, в підгрупі 1.2 – 16,7%, що в 5,1 рази вище. У підгрупі 1.1 було одне спостереження інтранатальної загибелі глибоконедоношеної дитини 23-24 тижнів гестації з РХГ великого об'єму, ПРАО, ознаками хоріон-амніоніту.

У підгрупі 1.2 було 5 спостережень мертвонародження (3 антенатальні загибелі на термінах 23-25 тижнів і 2 – інтранатально на термінах 25 і 22 тиж.) і один випадок ранньої неонатальної летальності дітей з масою 644 г, з ознаками некротичного ентероколіту, сепсисом, важким респіраторним дистрес-синдромом.

Таким чином, у жінок підгрупи 1.2, яким не проводилася диференційована терапія, оцінка стану і зросто-вагові показники новонароджених достовірно нижче, ніж в першій і контрольній групах, а також мав місце високий ризик антенатальних втрат. Отримані нами результати дозволяють рекомендувати удосконалений нами алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і дано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти плацентарної дисфункції та перинатальної патології в жінок із рецидивуючою ретрохоріальною гематомою на підставі вивчення клініко-інструментальних та лабораторних досліджень, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту плацентарної дисфункції та перинатальної патології в жінок із рецидивуючою ретрохоріальною гематомою, а також недостатню ефективність використовуваних лікувально-профілактичних заходів та прогностичних заходів.

2. Провідними факторами ризику рецидивуючих ретрохоріальних гематом є обтяжений гінекологічний анамнез (63,3%), ускладнений перебіг попередніх вагітностей (60,0%), репродуктивні втрати в анамнезі (53,3%), рубець на матці (30,0%) та допоміжні репродуктивні технології (30,0%).

3. Терміни розвитку первинної ретрохоріальної гематоми є до 8 тижнів (68%) та з 8 до 13 – 32,0%, рецидивуючої – 51,7 та 48,3% відповідно. Супрацервікально первинна ретрохоріальна гематома розташована у 68,0% випадках, а рецидивуюча – у 51,7%. Частота виявлення передлежання хоріона/плаценти складає 23,3 та 26,0% відповідно.

4. Найчастіше рецидивуючі ретрохоріальні гематоми виникають у ретрохоріальній зоні (30,0%), міжоболонково (20,0%), у 23,3% випадків мали місце внутрішньоплацентарні зони ішемії і локальні крововиливи (інфаркти), у 13,3% випадків діагностовано великий об'єм гематоми.

5. При оцінці результатів біохімічного пренатального скринінгу встановлено, що при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі у I триместрі знижується рівень хоріонічного гонадотропіну людини та асоційованого з вагітністю білка А, а у II триместрі – некон'югованого естріолу та альфа-фетопротеїну, що корелює з клінікою загрози переривання, передчасних пологів, плацентар-

ної дисфункції, затримки розвитку плода та несприятливими перинатальними наслідками.

6. Частота плацентарної дисфункції при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі становила 70,0%, при первинній – 30,0%, рівень ранніх форм (до 32 тижнів) затримки розвитку плода – 65,0% зі значним рівнем II-III ступеня – 23,3%. Передчасне дозрівання плаценти при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі склало 33,3%, при первинній – 16,0%, ехо-ознаки мезенхімальної дисплазії і неоднородності плаценти – відповідно 11,7 та 4,0%.

7. При рецидивуючій ретрохоріальній гематомі частота маловоддя становила 16,7 проти 4,0% при первинній; порушення кровотоку діагностовано у 23,3 та 6,0%; у структурі усіх порушень кровотоку в 63,3% – в матковій артерії і в 30,0% – у поєднанні із порушенням пуповинного кровотоку. У 5,0% випадків тільки при рецидивуючій ретрохоріальній гематомі виникає декомпенсована плацентарна дисфункція із розвитком гострого дистресу плода.

8. Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволило знизити частоту рецидивування ретрохоріальної гематоми у 4,7 разу, її великий об'єм – у 3,9 разу, рівень передчасних пологів – у 2,0 рази, частоту плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода – у 6,5 разу, зменшити у 5,1 разу перинатальні втрати та попередити декомпенсовану форму плацентарної дисфункції.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Для ранньої діагностики рецидивуючої ретрохоріальної гематоми та подальшої плацентарної дисфункції необхідно, крім традиційної ехографії, додатково оцінювати наступні показники:

- рівень гомоцистеїну та Д-димерів;
- інфекційний статус;
- з 11 до 13 тижні «подвійний» біохімічний тест (хоріонічний гонадотропін людини; плазмовий асоційований з вагітністю білок А).

2. З метою зниження частоти плацентарної дисфункції та несприятливих перинатальних наслідків необхідно додатково використовувати:

- мікронізований прогестерон до 400 мг/добу з ранніх термінів до 34 тижнів;
- транексамову кислоту 1000 мг/добу (в/в або перорально) для купіювання кровотечі;
- низькомолекулярні гепарини (0,4-0,8 мл/добу підшкірно) під контролем показників гемостазу;
- аспірін 150 мг/добу до 12 тижнів вагітності;
- Омега-3 ненасичені кислоти (1000 мг) впродовж вагітності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Азизова НА. Течение беременности на фоне ретрохориальной гематомы. Вестник проблем биологии и медицины. 2019;153(1):13-6.
2. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я. З матеріалів ІХ Національного конгресу «Дискусійні питання сучасного акушерства». Репродуктивна ендокринологія. 2018;5(13):3-7.
3. Анчева ІА. Клінічна характеристика плацентарної дисфункції з позиції тенденцій сучасного акушерства (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2016;20(1):196-9.
4. Арестова ИМ, Жукова НП, Киселева НИ, Дейкало НС. Принципы пролонгирования беременности при начавшемся аборте, обусловленном ретрохориальной гематомой. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;1(43):93-101.
5. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2017;3:56-62.
6. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Медичний альманах. 2015;4:98-101.
7. Білік НМ. Діагностика та лікування ретрохоріальних та ретроплацентарних гематом у жінок з антифосфоліпідним синдромом та вірусною інфекцією. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2015;2:91-4.
8. Богачева НА, Пицхелаури ЕГ. Роль ангиогенных факторов и показателей системы гемостаза в прогнозировании осложнений беременности после ВРТ. Международный научно-исследовательский журнал. 2014;8(27, ч. 3):6-11.
9. Бубнова НИ, Тютюнник ВЛ, Михайлова ОИ. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2019;4:55-8.

10. Буштырева ИО, Кузнецова НБ, Заманская ТА, Дмитриева МП, Левченко МВ, Шмакова КП. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой. *Акушерство и гинекология*. 2016;1:28-33.
11. 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.
12. Вдовиченко ЮП, Гопчук ОМ. Бактеріальний вагіноз та неспецифічні вагініти – раціональна терапія. *Здоров'я жінки*. 2013;1(77):149-53.
13. Вдовиченко ЮП, Фірсова НА, Максимова ВВ. Аспекти прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності та набутою формою тромбофілії. *Здоров'я жінки*. 2019;5:63-8.
14. Вдовиченко ЮП, Фірсова НА, Хажиленко КГ. Поліморфізми генів системи гемостазу у жінок із звичним невиношуванням вагітності. *Здоров'я жінки*. 2019;8:36-40.
15. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян НП, Тарасова ЛА, Кроча ВМ. Імунологічні та інфекційні аспекти невиношування вагітності. *Жіночий лікар*. 2009;4:16-9.
16. Волкова ЕВ, Гайдамакина ЛФ, Демидова АИ. Течение беременности, осложненное ретрохориальной гематомой в первом триместре. *Фарматека*. 2016;12(325):53-5.
17. 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.
18. Давидова ЮВ, Лиманська АЮ, Дзуліт МП, Огородник АО. Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції. *Здоров'я жінки*. 2015;5:83-6.

19. Джобава ЭМ, Судакова ГЮ, Данелян СЖ, Доброхотова ЮЭ. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии. Гинекология. 2012;4:43-6.

20. Ди Ренцо ДжК, Доброхотова ЮЭ, Маркова ЭА. Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики? РМЖ. Мать и дитя. 2020;4:267-74.

21. Дикке ГБ, Пустотина ОА, Остроменский ВВ. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия. Медицинский алфавит. 2019;3(25):37-42

22. Доброхотова ЮЭ, Зубарев АР, Залеская СА. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2016;6:54-60.

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. Євстратов АА. Антенатальна загибель плода: аналіз можливих причин. Практична медицина. 2017;8(109):62-4.

25. Живецька-Денисова АА, Воробйова ІІ, Ткаченко ВБ, Подольський ВолВ, Тиха ВГ. Плацента як дзеркало вагітності (Огляд літератури). 2019;3:101-6.

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

27. Жук СІ, Мельник ЮМ, Пехньо НВ. Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції? Здоров'я жінки. 2016;7:23-7.

28. Заболотна АВ. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у вагітних групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:60-2.
29. Заболотнов ВО, Хватова ОО, Сегедина ЯП. Тромбофілії та акушерські ускладнення. Здоров'я жінки. 2019;2(138):56-60.
30. Зароченцева НВ, Капрова ЮП, Марченко СЮ. Особливості ведення першого триместру вагітності у жінок з невиношуванням в анамнезі. Жіночий лікар. 2016;4:34-8.
31. Зотова НВ, Казьмина НВ, Маркова ЕВ, Полстяная ГН, Махалова НА, Новосельцева АВ. Диагностика генетических факторов невынашивания беременности. Биология, клиническая медицина. 2017;3:12-5.
32. Ігнатко ІВ. Прогноз перинатальних результатів у жінок із загрозою переривання вагітності та частковим відшаруванням хоріона в першому триместрі. Міжнародний медичний журнал. 2017. с. 38-9.
33. Калугіна ЛВ. Роль цитокінів у регуляції еритропоезу при фізіологічній та ускладненій вагітності. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;10(кн. 2, ч.1):133-6.
34. 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 з безплідністю. Здоров'я жінки. 2019;8(144):58-63.
35. Карданова МА, Ігнатко ІВ, Флорова ВС. Ультразвукові діагностичні критерії критичного стану плода. Жіночий лікар. 2017;7(136):38-42.
36. Кафакова АВ. Профілактика гестаційних ускладнень в першому триместрі вагітності. Репродуктивна медицина. 2015;1:196-8.
37. Кирющенко ПА, Білоусов ДМ. Клініко-лабораторна та ультразвукова оцінка, тактика ведення вагітності при різних формах патології хоріона. Жіночий лікар. 2018;1:19-23.

38. Кирющенко ПА, Білоусов ДМ. Значення патології матки та особливості передгестаційної підготовки жінок із синдромом звичної втрати вагітності ранніх термінів. Жіночий лікар. 2019;5:15-9.

39. Кирющенков ПА, Ходжаєва ЗС. Значення поліморфізму активатора плазминогена I типу при відшаруванні хоріона та плаценти на ранніх термінах вагітності. Жіночий лікар. 2016;5:34-7.

40. Катеренчук ПІ. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

41. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

42. Ковальова ЮВ. Ретрохоріальна гематома. Питання етіопатогенезу, діагностики і терапії. Міжнародний медичний журнал. 2018;62(4):37-46.

43. Корчинська ОО, Черняк ММ, Жултакова С, Галдунова Г, Шлоссерова А. Прегравідарна підготовка у жінок із плацентарною дисфункцією в анамнезі. Україна. Здоров'я нації. 2017. N 3. С. 148-153.

44. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності на перебіг гестації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:19-23.

45. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у I триместрі на розвиток плацентарної дисфункції у вагітних із варікозною хворобою. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:27-33.

46. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок групи високого ризику. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:127-34.

47. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1:52-6.

48. Кошова ІМ. Плацентарна дисфункція у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності: діагностика та тактика ведення. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;1:3:10–5.

49. Крошкіна НВ, Сотникова НЮ, Букіна ЕА. Імунологічні аспекти самовільного викидня в І триместрі вагітності. Жіночий лікар. 2018;3:41-6.

50. Кузьміна ІЮ, Кузьміна ОА. Роль системи гемостазу в патогенезі розвитку плацентарної дисфункції. Міжнародний медичний журнал. 2016;22(3):29-31.

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

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

53. Куріцина СА. Тактика ведення вагітності у жінок з ретрохоріальними гематомами. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2016;25(6):38-42.

54. Ларичева ІП, Вітушко СА. Гормональна діагностика порушень адаптації плода у вагітних з екстрагінетальною та акушерською патологією: принципи їх корекції. Акушерство, гінекологія та перинатологія. 2017;12:19-21.

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, Кузнецова НБ. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой. Акушерство и гинекология. 2016;1:28-33.

57. Липатов ІС, Тезиков ЮВ, Тютюнник ВЛ, Кан НЕ, Протасов АД, Мартынова НВ, и др. Профилактика потерь беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2017;1:24-32.

58. Ліщук-Якимович ХО. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікря-репродуктолога. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1:80-2.
59. Макаров ІО, Шешукова НА, Овсянникова ТВ. Особенности пре-гравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродуктология. 2017;5(1): 5-8.
60. 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.
61. 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.
62. Макацария АД, Ди Ренцо ДК, Риццо Д, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Блинов ДВ, и др. О доказательной базе микронизированного прогестерона. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020;14(3):374-83.
63. Маляр ВА, Дмитриченко ЮО. Комплексна оцінка життєзабезпечення плода. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2013;1:86-8.
64. Мальцева ЛИ, Лобова ЛА. Роль антифосфолипидных антител в развитии осложнений беременности у женщин с микоплазменной инфекцией. Журнал акушерских и женских болезней. 2020;49(4):7-16.
65. Манухин ИБ. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2013;5:76-80.
66. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛЛ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.
67. Медведєва О. Клінічна реалізація плацентарної дисфункції (історія та сучасні погляди). З турботою про жінку. 2017;4:60-3.

68. Мельник ЮМ, Жук СІ, Пехньо НВ. Значення сонографічної оцінки кровотоку в венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозуванні перебігу пологів. *Здоров'я жінки*. 2015;7:54-7.

69. Мельник ЮМ, Жук СІ., Атаманчук ІМ. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. *Здоров'я жінки*. 2016;9:47-51.

70. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. *Здоров'я жінки*. 2016;8:25-8.

71. Милованов АП, Груздев СА, Калашников АС. О роли отдельных продуцентов ворсин плаценты в патогенезе ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:61-9.

72. Милованов АП, Кузнецова НБ, Буштырева ИО. Морфология, характерные сочетания полиморфных генов гемостаза и особенности патогенеза ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности. *Архив патологии*. 2016;78(5):3-8.

73. Мирон ОВ, Тарасова ІВ. Загроза невиношування на ранніх термінах в аспекті подальшого перебігу вагітності. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2019;5:32-40.

74. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при проведенні наукових досліджень. *Практична медицина*. 2016;2(36):75–82.

75. Момот АП, Тарасенко ЙА. Еволюція уявлень щодо тромбофілії та її ролі в проблемах репродукції людини. *З турботою про жінку*. 2019;12:14-9.

76. Морозова КВ, Луценко НН. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;2(9):54-61.

77. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. *Медицина*, 2016. 540 с.

78. Нестерова ЕА, Путиш НВ. Роль батьківсько-плодової тромбофілії у формуванні важких форм плацентарної недостатності. *Акушерство, гінекологія та педіатрія*. 2021;2:25-9.

79. Николаева АЕ, Беженарь ВФ, Папаян ЛП, Кутуш ГФ, Кутуева ФР, Капустин СИ, Силина НН. Клиническое значение ретрохориальной гематомы как фактора риска возникновения перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2019;3-4:32-6.

80. Николаева АЕ, Кутуева ФР, Кайка ИА. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации. *Акушерство и гинекология*. 2017;5:94-8.

81. Николаева АЕ, Папаян ЛП, Капустин СИ, Кутуш ГФ, Кутуева ФР, Рухляда НН. Ретрохориальная гематома как фактор риска возникновения гематологических осложнений беременности. *Вестник гематологии*. 2018;54(1):22-7.

82. Овчарук ВВ, Бойчук АВ, Орел ЮМ. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних. *Вісник наукових досліджень*. 2017;3:84-7.

83. 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.

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

85. Пасієшвілі НМ, Лупояд ВС, Ільченко ВА, Мошко ЮА. Плацентарна дисфункція (недостатність) та затримка зростання плода. *Міжнародний медичний журнал*. 2019;25(1):43-51.

86. Пирогова ВІ. Клініко-параклінічні аспекти вагітності, яка ускладнилась ретрохоріальною гематомою. *Репродуктивна ендокринологія*. 2014;5(19):108-10.

87. Пирогова ВІ, Вереснюк НС, Щурук НВ. Інноваційні підходи до комплексного лікування бактеріального вагінозу. Здоров'я жінки. 2012;8(74):51-4.
88. Питимирова ЛН, Загородцева ЕА, Гумилевский БЮ. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2014;3:33-8.
89. Радзинский ВЕ, Князев СА, Костин ИН, редакторы. Предиктивное акушерство. 2021. 585 с.
90. Радзинский ВЕ, Оразмурадова АА, редакторы. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 2016. 800 с.
91. Радзинский ВЕ, Ордянец ИМ, Побединская ОС, Зыков ЕВ. Прогестерон и репродуктивные потери. Акушерство и гинекология. 2017;8:109-14.
92. Романенко Т. Г., Жалоба Г. Н., Стаселович Л. Ю., Воронина К. И. Ведение беременности на фоне ретрохориальной гематомы в I триместре гестации. Здоров'я жінки. 2018;9(135):118-24
93. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематомы в I триместрі вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4(42):60-6.
94. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017;1:77-82.
95. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Сучасні маркери прогнозування прееклампсії. Здоров'я жінки. 2019;10:77-92.
96. Самойлов АС, Костин ИН. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с ретрохориальной гематомой. Вестник РУДН, серия Медицина. 2019;15:25-9.
97. Сахаутдинова ІВ, Ложина ЛР. Імуномодулююча роль прогестерона в терапії загрози переривання вагітності. Міжнародний медичний журнал. 2014;4(9):96-9.

98. Сельков СА, Селютин АВ, Аржанова ОН. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе. Иммунология. 2019;1:22-7.
99. Сельков СА, Селютин АВ. Методи визначення вмісту Т-регуляторних клітин в периферичній крові. Лабораторна діагностика. 2018;9:29-31.
100. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренева ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Одеський медичний журнал. 2019;2/3;40-5.
101. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. 2017. 512 с.
102. Семид АС. Сучасні питання патогенезу і терапії невиношування вагітності. З турбоою про жінку. 2020;5:31-7.
103. Селюкова НЮ, Кустова СП, Бойко МО, Бречка НМ, Коренева ЄМ, Місюра КВ. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Одеський медичний журнал. 2019;2/3;40-5.
104. Солова ЛД, Линьова ОЙ, Артюхов ЮА. Ретрохориальна гематома: принципи комплексної терапії. Міжнародний медичний журнал. 2012;4:104-8.
105. Соловей ВМ. Діагностика плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням у ранні терміни гестації. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(2):91-7.
106. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Тимохина ЕВ, Карданова МА. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2018. 166 с.
107. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Федюнина ИА. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2016;4:36-43.
108. Султангаджиева ХГ, Хизрова ДХ. Патогенетическое дифференцированное ведение беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой. Акушерство, гинекология и репродуктология. 2020;14(1):15-24.

109. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. Здоров'я жінки. 2018;5:108-10.
110. Томнюк ОН. Профілактика невиношування вагітності у жінок з патологією ендометрія та ретрохоріальними гематомами. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):70-5.
111. 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.
112. Торчинов АМ, Умаханова ММ, Доронин ГЛ, Мазуркевич МВ, Рон МГ. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании. Проблемы репродукции. 2014;5:82-6.
113. Тронько М, Большова О., ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.
114. Хачкор НО. Ультразвукове дослідження при вагітності раннього терміну. Одеський медичний журнал. 2017;5:49-53.
115. Холин АМ, Ходжаева ЗС, Гус АИ. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре. Акушерство и гинекология. 2018;5:12-9.
116. Черняк ММ, Корчинська ОО. Особливості формування системи "мати-плацента-плід" при плацентарній дисфункції. Проблеми клінічної педіатрії. 2016;3/4:75-9.
117. Чистякова ТН, Газиева ИА, Ремизова ИИ, Тарасова МН. Иммунологические предикторы формирования перинатальной патологии. VII конф. иммунологии «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии». Оренбург, 2016. с. 78-9.
118. Чуканова АН, Башмакова НВ, Якорнова ГВ. Анализ перинатальных исходов сверхранних и ранних преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):57-62.

119. Шунько ЛЄ, ред. Патологія пери- та неонатального періодів. Захворювання новонароджених. В: Неонатологія: Нац. підручник. Т. 1. Київ: ФО-ПОВ Сторожук; 2014. с. 245-56.
120. Юр'єва ЛМ. Особливості функціонального стану системи мати-плацента-плід у вагітних із плацентарною дисфункцією. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(3):24-8.
121. Юр'єва ЛМ. Клініко-морфологічні паралелі плацентарної дисфункції на тлі низької плацентації. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(2):18-22.
122. Яковлева ОА, Деміна ОВ, Бабаджанян ОН, Яковенко ЕА. Плацентарна дисфункція. Міжнародний медичний журнал. 2017;23(2):47-51.
123. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S, Memarpour S. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;300:777-82.
124. Ahrens KA, Rossen LM, Branum AM. Pregnancy loss history at first parity and selected adverse pregnancy outcomes. *Annals Epidemiol*. 2019 May;26(7):474-81.
125. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene*. 2003;22(47):7468-85.
126. Asato K, Mekaru K, Heshiki C. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;81:4144.
127. Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2006;174:996-1002.
128. Bao SH, Chigirin N, Hoch V, Ahmed H, Frempong ST, Zhang M. Uterine radial artery resistance index predicts reproductive outcome in women with recurrent pregnancy losses and thrombophilia. *Hindawi BioMed Res Intern*. 2019. doi.org/10.1155/2019/8787010.

129. 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.
130. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology*. 2016;200:803-6.
131. Bick RL. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;22:107-20.
132. Biesiada L, Krekora M, Krasomski G. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion. *Ginekol Pol*. 2010;81(12):902-6.
133. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod*. 2015;21:411-4.
134. Bramham K, Hunt B, Germain S. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2020;19(1):58–64.
135. Brien ME, Baker B, Duval C, Gaudreault V, Jones RL, Girard S. Alarmins at the maternal-fetal interface: involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019 Mar;97(3):206-12.
136. Bushtireva IO, Kuznetsova NB, Pelogeina EI. Genetic polymorphisms associated with impaired folate cycle and the risk of thrombophilia in patients with retrochorial hematoma in the first trimester of pregnancy. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2015;7(3):84-88.
137. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;27(2):55-62.
138. Clavijo MM, Mahuad CV, Reparaz MA, Aizpurua MF, Ventura AV, Casali CE. Risk factors and role of low molecular weight heparin in obstetric complications among women with inherited thrombophilia – a cohort study. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):303-9.

139. Constant SL, Bottomry K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T-cell responses: the alternative approaches. *Ann Rev Immunol.* 2007;15:297-322.
140. Doubilet PM, Benson CB, Bourn T. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1443-51.
141. Duley L, Henderson-Smart AM, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7:CD001449.
142. Elias A, Hamoudi R, Schwartz N, Ron G, Elias M. Calibrated Automated Thrombogram During Pregnancy in Unexplained Recurrent Miscarriages: A Pilot Study. *Israel Med Assoc J.* 2019;21:681-5.
143. Elzeina HO, Saadb AA, Yousifb AA, Elaminb E, Abdalhabibc EK, Elzaki SG. Evaluation of Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Sudanese women with severe preeclampsia. *Current Research in Translational Medicine.* 2019. doi.org/10.1016/j.retram.2019.08.002.
144. Ferri FF. *Vaginal Bleeding During Pregnancy.* Ferri's clinical advisor. Mosby, 2014. 1143 p..
145. Field K, Murphy DJ. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Human reprod.* 2015, Mar;10:28-31.
146. Fung TY, To KF, Sahota DS, Chan LW, Leung TY. Massive subchorionicthrombohematoma: a series of 10 cases. *Acta ObstetGynecol Scand.* 2019;89:1357-61.
147. Gelber SE, Salmon JE. Autoimmunity: effectiveness of treatments for pregnant women with APS. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;6(4):187-9.
148. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, Lessing JB. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril.* 2017;67(4):559-61.
149. Giuldice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;28:2389-98.
150. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL. Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks gestation and

subsequent spontaneous preterm birth/ *Am J Obstet Gynecol*. 2020;183:469-75.

151. Hashem A, Sarsam S. The impact of incidental ultrasound finding of subchorionic and retroplacental hematoma in early pregnancy. *J Obstet Gynecol India*. 2019;69:43-9.

152. Janowicz-Grelewska A, Sieroszewski P. Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy. *Ginekol Pol*. 2019;84(11):944-9.

153. Korsakova N, Kapustin S, Silina N, Matvienko O, Golovina O, Nikolaeva A. Genetic risk factors of endothelial dysfunction in pregnant women. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018;2(3):308-9.

154. Koshova I, Lubkovska O. Features of retrochoir hematomas and their effect on the course of pregnancy. *Eureka: Health Sciences*. 2022;4:18-25.

155. Krieg S, Westphal L. Immune function and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2017 Jul;33(4):305-12.

156. Kumar YS, Adukondalu D, Sathish D, Vishnu YV, Ramesh G, Latha AB, et al. P-Glycoprotein and cytochrome P-450-mediated herbal drug interactions. *Drug Metabol Drug Interact* 2010;25(1-4):3-16.

157. Lash G. Reproductive immunology: Time to look forward. *Reprod Immunol*. 2017;119:61-5.

158. Leite J, Ross P, Rossi AC, Jeanty P. Prognosis of very large first-trimester hematomas. *Ultrasound Medicine*. 2019;11:1441-5.

159. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;189(1):139-47.

160. 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.

161. Mantoni M, Pedersen JF. Intrauterine haematoma: An ultrasonic study of threatened abortion. *Brit Obst Gyn*. 1981;88:47-51.

162. Marzi M, Viganò 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.
163. Maso G, D'Ottavio G, de Seta F, Sartore A, Piccoli M. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:339-44.
164. Naert MN, Rodriguez AM, Khadraoui H, Naqvi M, MD, Fox NS. Association between first-trimester subchorionic hematomas and pregnancy loss in singleton pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2019 Oct;134(4):863-8.
165. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R. Clinical significance – chance of subchorionic and retroplacental haematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;102(1):94-100.
166. Orlowski S, Martin S, Escargueil A. P-glycoprotein and 'lipid rafts': some ambiguous mutual relationships (floating on them, building them or meeting them by chance? *Cell Mol Life Sci*. 2016;63(9):1038-59.
167. Oron G, Ben-Haroush A, Goldfarb R, Molad [Y](#), Hod [M](#), Bar [J](#). Contribution of the addition of anti- β 2-glycoprotein to the classification of antiphospholipid syndrome in predicting adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016, Sep;24(4):606-9.
168. Ott J, Pecnik P, Promberger R, Pils S, Binder J, Chalubinski K. Intra- versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017;17(1):366.
169. Palatnik A, Grobman W. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):403.
170. Pengo V, Hoxha A, Ruffatti A. Diagnosis and therapy of antiphospholipid syndrome. Author's reply. *Pol Arch Ned Wewn* 2015;125(10):785-6.
171. Practice Bulletin Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG. 2013;122(3). 11 p.

172. 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.
173. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F. Th1 and Th2 Cytokine Profiles in Successful Pregnancy and Unexplained recurrent Abortions. In: *Reproductive Immunology*, S.K. Gupta, eds). New-York: Narosa Publishing House; 2019. p. 149-59.
174. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract*. 2013;22(1):8–19.
175. Reddy U.M. Prepregnancy risk factors for antepartum stillbirth in the United States. *Obstet Gynecol*. 2019;116(5):1119-26.
176. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Mar;97(3):248-57.
177. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in risk of pregnancy loss among US women. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018 Jan;32(1):19-29
178. 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*. 2018;117(3):245-57.
179. Schneider H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia. *Dev Period Med*. 2017;21(4):309-16.
180. Schumacher M, Denier C, Oudinet JP, Adams D, Guennoun R. Progesterone neuroprotection: The background of clinical trial failure. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2016, Jun;160:53-66.
181. Schumacher M, Mattern C, Ghoumari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*. 2014, Feb.;113:36-9.
182. Shevtsova E.P., Andreeva M.V., Kopan E.V. Low placentation as one of the causes of antenatal fetal death. *Difficult Patient*. 2021;19(3):24-8.

183. 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.
184. Staford I, Michael A. Etiology and management of hemorrhage. *Critical Care Obstetrics*. 2017;6 (14):308-26.
185. SukurYE, Goc G, Kose O, Acmaz G, Ozmen B, Atabekoglu CS. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(4):239-42.
186. Szekeres-Bartho J, Wegman TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1-Th2 balance. *Reprod Immunol* 2016;31(1): 81-95.
187. Torloni MR, Vedmedovska .. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstetr Gynecol*. 2019;33:599-608.
188. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma; a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017 May;117(5):1205-12.
189. Van der Ven K. The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Mol Hum Reprod*. 2017;9(4):373-8.
190. Vygivska LA. Matrix metaloproteinase-2 and placentary dysfunction development in pregnancy with perinatal infections. *Wiad Lek*. 2019 Aug 31;72(8):1421–5.
191. Wagner MM, Visser J, Verburg H, Hukkelhoven C, van Lith M, Bloemenkamp K. Pregnancy before recurrent pregnancy loss more often complicated by post-term birth and perinatal death. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(1):82-8.
192. Xia XY, Yang B, Xiong T, et al. Evaluation of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of recurrent spontaneous abortion patients. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2018;14:1106-8.

193. Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PloS One* 2014;9:e111676.
194. Yamada T, Atsuki Y, Wakasaya A. Characteristics of patients with subchorionic hematomas ~~in the second~~. *Obstet Gynaecol Res.* 2019;38(1):180-4.
195. 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.
196. Youssef A, Vermeulen N, Lashley EO, Goddijn M, van der Hoorn MP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online.* 2019;39(3):497-503.
197. Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, et al. Antithrombotic treatment for recurrent miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(45):e1732.
198. Zhou W, Sorensen HT, Olsen J. Induced abortion and low birth in the following pregnancy. *Int J Epidemiolog.* 2019;29(1):100-6.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок групи високого ризику. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;37:127-34.
2. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у І триместрі вагітності на перебіг гестації. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;38:19-23.
3. Кошова ІМ. Вплив ретрохоріальної гематоми у І триместрі на розвиток плацентарної дисфункції у вагітних із варікозною хворобою. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2020;39:27-33.
4. Кошова ІМ. Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2021;1:52-6.
5. Кошова ІМ. Плацентарна дисфункція у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності: діагностика та тактика ведення. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]. 2022;1:3:10-5. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-03-2
6. Кошова ІМ. Характеристика фетоплацентарного комплексу у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:45–8. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262790>
7. Koshova I, Lubkovska O. Features of retrochoir hematomas and their effect on the course of pregnancy. Eureka: Health Sciences. 2022;4:18-25. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2022.002590> (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Кошова ІМ. Сучасні аспекти прогнозування плацентарної дисфункції. 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;37:140.

9. Кошова ІМ. Ретрохоріальна гематома у І триместрі вагітності як фактор ризику перинатальних ускладнень. 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;38:111.

10. Кошова ІМ. Ретрохоріальна гематома у І триместрі як фактор ризику плацентарної дисфункції. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичної школи-семінару в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород). 2020;39:107.

11. Кошова ІМ. Сучасні можливості прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій. В: Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання НУОЗ України імені П. Л. Шупика]: тези науково-практичної фахової школи-семінару з онлайн трансляцією «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя). 2021;1:87.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (20 лютого 2020 року, Київ-Дніпро-Кривий Ріг-Запоріжжя), тема «Сучасні аспекти прогнозування плацентарної дисфункції» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (12 березня 2020 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький), тема «Ретрохоріальна гематома у I триместрі вагітності як фактор ризику перинатальних ускладнень» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (17 вересня 2020 року, Івано-Франківськ-Чернівці-Ужгород), тема «Ретрохоріальна гематома у I триместрі як фактор ризику плацентарної дисфункції» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Клінічні рекомендації в практиці акушера-гінеколога» (24 лютого 2021 року, Дніпро-Запоріжжя), тема «Сучасні можливості прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези).