

Клінічна оцінка функції плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів

О. В. Лаба, В. І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Передчасні пологи, незважаючи на значні досягнення перинатальної медицини в останні десятиліття, залишаються актуальною світовою та національною медико-соціальною проблемою, оскільки є провідною причиною перинатальної захворюваності та смертності. Згідно із сучасними поглядами, дисфункція плаценти може бути однією з причин передчасних пологів, а частота її, за даними рандомізованих досліджень, може становити від 78 до 91% залежно від термінів вагітності. Водночас проведені на сьогодні дослідження не дають чіткого розуміння щодо ролі своєчасної діагностики та профілактики дисфункції плаценти для попередження передчасних пологів.

Мета дослідження: клінічне оцінювання поширеності плацентарної дисфункції у жінок із ризиком передчасних пологів та із їхньою загрозою.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 180 вагітних. Для досягнення мети були сформовані три досліджувані групи. I група – 73 вагітні із загрозою передчасних пологів; II група – 77 вагітних із чинниками ризику передчасних пологів. Жінок із чинниками ризику передчасних пологів включали у дослідження на етапі планування вагітності (IIA підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення у жіночу консультацію для спостереження за перебігом вагітності (IIB підгрупа, 38 вагітних). До контрольної групи увійшли 30 вагітних із неускладненим перебігом вагітності. Ультразвукове дослідження за трансабдомінальною методикою з кольоровим доплерівським картуванням, визначення рівнів вільного естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену у сироватці крові проводили у 18–21⁺⁶ та 28–30 тиж гестації.

Результати. Аналіз поширеності у пацієнок досліджуваної когорти факторів ризику дисфункції плаценти і передчасних пологів засвідчив, що у вагітних з передчасними пологами (I група) поєднання чинників ризику становило 5,2; у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку (IIA підгрупа) – 3,2; у вагітних, які були включені у дослідження у I триместрі гестації (IIB підгрупа), – 4,7, тоді як у вагітних групи контролю – тільки 0,8 ($p < 0,05$).

Загрозу раннього мимовільного викидня з утворенням ретрохоріальної гематоми як клінічний прояв первинної плацентарної дисфункції фіксували у 43,8% вагітних, дострокове розродження яких було проведено за медичними показаннями. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у цих пацієнок можна розглядати як декомпенсацію первинної дисфункції плаценти з переходом у гостру плацентарну недостатність.

Формування хронічної дисфункції плаценти, що клінічно проявлялось синдромом затримки росту плода, найчастіше спостерігалось у пацієнок, у яких вагітність завершилась спонтанними передчасними пологами у 34–36⁺⁶ тиж за наявності цілого плодового міхура, – 68,6% порівняно з пологами у 28–33⁺⁶ тиж гестації – 25,9% і з пологами у 22–37⁺⁶ тиж – 13,3%.

Висновки. Клінічні прояви дисфункції плаценти виявляли у 30,6% пацієнок з передчасними пологами за наявності морфологічних її ознак у 60,4% випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів.

Морфологічні ознаки дисфункції плаценти виявляли у 87,5% випадків передчасних пологів за медичними показаннями та у 100,0% випадків спонтанних пологів у 22–27⁺⁶ тиж гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0), у 66,7% – при передчасних пологах у 28–33⁺⁶ тиж вагітності, у 40,0% – при передчасних пологах у 34–36⁺⁶ тиж вагітності і тільки в одному (5,6%) випадку – при термінових пологах.

Частота фіксації морфологічних характеристик дисфункції плаценти корелює з частотою ранніх ускладнень гестації, у першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності.

Ключові слова: передчасні пологи, дисфункція плаценти, фактори ризику, ультразвукове дослідження, плацентарний лактоген, гормони плаценти, патоморфологічне дослідження плаценти.

Clinical assessment of the placenta function in women at risk and threat of premature delivery

O. V. Laba, V. I. Pyrohova

Premature birth, despite the significant achievements of perinatal medicine in recent decades, remains an urgent global and national medical and social problem, as it is the leading cause of perinatal morbidity and mortality. According to modern views, placental dysfunction can be one of the causes of premature birth, and its frequency, according to randomized studies, can be from 78 to 91%, depending on the gestational age. At the same time, the research conducted to date does not provide a clear understanding of the role of timely diagnosis and prevention of placental dysfunction in preventing premature birth.

The objective: to perform clinical evaluation of the prevalence of placental dysfunction in women at risk of preterm birth and with threat of preterm birth.

Materials and methods. 180 pregnant women were took part in the study. To achieve the research aim, three research groups were formed. I group – 73 pregnant women with threat of premature birth; II group – 77 pregnant women with risk factors for

premature birth. Women with risk factors for premature birth were included in the study at the stage of pregnancy planning (IIA subgroup, 39 women) or from the moment of applying to a women's outpatient clinic to monitor the course of pregnancy (IIB subgroup, 38 pregnant women). The control group included 30 pregnant women with an uncomplicated course of pregnancy. Transabdominal ultrasound examination with color Doppler mapping, determination of free estriol, progesterone and placental lactogen levels in blood serum were performed at 18–21⁺⁶ and 28–30 weeks of gestation.

Results. Analysis of the prevalence of risk factors for placental dysfunction and preterm birth in patients of the studied cohort showed that in pregnant women with preterm birth (I group), the combination of risk factors was 5.2; in pregnant women who received pre-gravid training (IIA subgroup) – 3.2; in pregnant women who were included in the study in the I trimester of pregnancy (IIB subgroup) – 4.7, while in pregnant women of the control group – only 0.8 ($p < 0.05$).

The threat of early spontaneous miscarriage with the formation of a retrochorial hematoma as a clinical manifestation of primary placental dysfunction was determined in 43.8% of pregnant women whose premature delivery was carried out for medical reasons. Placenta abruption in these patients can be considered as decompensation of the primary dysfunction of the placenta with the transition to acute placental insufficiency.

The formation of chronic placental dysfunction, clinically manifested by the syndrome of fetal growth retardation, was most often observed in patients whose pregnancy ended in spontaneous premature birth at 34–36⁺⁶ weeks in the presence of an untouched amnion, – 68.6% compared to births at 28–33⁺⁶ weeks of gestation – 25.9% and with childbirth at 22–37⁺⁶ weeks – 13.3%.

Conclusions. Clinical manifestations of placental dysfunction were detected in 30.6% of patients with premature birth, with morphological signs in 60.4% of cases, which indicates the hidden course of placental insufficiency before the development of premature birth. Morphological signs of placental dysfunction were determined in 87.5% of cases of premature births for medical reasons and in 100.0% of cases of spontaneous births at 22–27⁺⁶ weeks of gestation (with a combination of risk factors from 2.1 to 3.0), in 66.7% – with premature births at 28–33⁺⁶ weeks of pregnancy, in 40.0% – with premature births at 34–36⁺⁶ weeks of pregnancy and only in one (5.6%) case – with term births.

The frequency of fixation of morphological characteristics of placental dysfunction correlates with the frequency of early pregnancy complications, primarily with the formation of retrochorial hematomas in the first half of pregnancy.

Keywords: premature birth, placental dysfunction, risk factors, ultrasound examination, placental lactogen, placental hormones, pathomorphological examination of the placenta.

Передчасні пологи (ПП), незважаючи на значні досягнення перинатальної медицини в останні десятиліття, залишаються актуальною світовою та національною медико-соціальною проблемою, оскільки є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності [1–4].

Дані останніх років свідчать, що дисфункція плаценти (ДП) може бути однією з основних причин ПП [5]. Однак, незважаючи на те що проблема ДП перебуває у фокусі уваги фахівців, проведені на сьогодні дослідження не дають чіткого розуміння щодо її своєчасної діагностики та профілактики для попередження ПП. Окрім того, частота діагностованої ДП у практичній медицині варіює від 29 до 40%, тоді як дані рандомізованих досліджень зазначають частоту до 78–91% залежно від термінів вагітності [6, 7].

Отже, якщо у ході антенатального спостереження не були виявлені ознаки плацентарної дисфункції, у подальшому її верифікація у пацієнок із ПП базується виключно на антропометричних даних новонародженого, які не відповідають гестаційному терміну.

ДП розвивається у відповідь на різноманітні патологічні стани материнського організму та проявляється комплексом порушень ендокринної, трофічної, метаболічної та транспортної функцій плаценти [8]. ДП, яка є загальновищаною причиною великих акушерських синдромів, водночас є недооціненою причиною ПП [5, 9, 10]. Окрім того, вона доведено відіграє ключову роль у програмуванні розвитку деяких захворювань, що виникають у постнатальний період життя [11–14].

Мета дослідження: клінічне оцінювання поширеності плацентарної дисфункції у жінок із ризиком ПП та із їхньою загрозою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 180 пацієнок, які спостерігались з приводу вагітності на клінічних базах кафе-

дри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Для досягнення мети були сформовані три досліджувані групи.

До I групи включені 73 вагітні із загрозою ПП; до II групи – 77 вагітних із чинниками ризику ПП.

Жінок із чинниками ризику ПП включали у дослідження на етапі планування вагітності (IIA підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності (IIB підгрупа, 38 вагітних).

До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових вагітних з неускладненим перебігом гестації.

Ультразвукове дослідження проводили за трансабдомінальною методикою з кольоровим доплерівським картуванням (GE Voluson E8). Визначення рівнів β -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), вільного естріолу (ЕЗ), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові здійснювали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA; аналізатор: Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) у 23–24, 27–28, 32–33 тиж вагітності, β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (β -ХГЛ) – у 18–19 тиж (дані пацієнок I групи і групи контролю отримані з обмінної карти вагітних).

Термін першого обстеження було обрано з урахуванням того, що період з 18-го по 24-й тиждень характеризується стабілізацією матково-плацентарної системи, уповільненням росту матки, деяким зниженням активності компенсаторних та захисних реакцій організму здорової вагітної, що дозволяє виявляти відхилення від фізіологічного перебігу гестації.

Ретроспективно рівні П, ПЛ, ЕЗ у сироватці крові зіставляли зі ступенем тяжкості ДП (за даними морфологічного дослідження плацент) та наслідками ва-

гітності. Гістологічне дослідження послідів проводили за стандартною методикою на парафінових зрізах, зафарбованих гематоксиліном та еозином.

Статистичне оброблення результатів виконували з використанням стандартних програм Microsoft Excel 10.0 та «Statistica 10.0». Під час аналізу варіаційних рядів перевіряли нормальність розподілу. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом.

Для оцінювання вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах використовували непарний t-критерій (для двох груп з гаусівським розподілом); U-критерій Манна-Уїтні (для двох груп із негаусівським розподілом); критерій χ^2 (ксі-квадрат) – при порівнянні часток. Отримані результати представлені у вигляді середніх величин, стандартних відхилень ($M \pm \sigma$) та медіани (Me). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ). За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $\rho > 0,75$, середньою – при ρ у діапазоні 0,3–0,75, слабкою – при $\rho < 0,3$.

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології у ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів – ВПІ (OR – odds ratio) з 95% довірчим інтервалом – ДІ (95% confidence interval – CI). Для оцінювання відношення частоти наслідків за дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик – ВР (RR – relative risk) з 95% ДІ (95% CI).

Дослідження проводили з дотриманням морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, ICH GCP та чинників нормативно-правових актів України (протокол №5 від 23 травня 2020 р. Комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі доведеної у низці наукових досліджень значущості факторів ризику ДПІ і ППІ проведений аналіз їхньої поширеності у пацієнток досліджуваної когорти, а саме:

- вік понад 35 і менше 18 років;
- дефіцит вітамінів і мінералів, у тому числі вітаміну D;

Таблиця 1

Фактори ризику дисфункції плаценти у вагітних груп дослідження, абс. число (%)

Фактори ризику дисфункції плаценти	I група, n=73	II група, n=77		Контрольна група, n=30
		IIA підгрупа, n=39	IIВ підгрупа, n=38	
Вік ≥ 35 років	22 (30,1)*	11 (28,2)	10 (26,3)	5 (16,7)
Екстрагенітальна патологія, у тому числі:				
- анемія	19 (26,0)*	6 (15,4)	8 (21,1)	3 (10,0)
- аутоімунний тиреоїдит	12 (16,4)*	6 (15,4)	7 (18,4)	1 (3,3)
- субклінічний гіпотиреоз	8 (10,9)	2 (5,1)	7 (18,4)	-
- ожиріння I–II ст.	12 (16,4)	7 (17,9)	7 (18,4)	-
- хронічний пієлонефрит	10 (13,7)	4 (10,3)	3 (7,9)	-
Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, у тому числі ускладнення за попередньої вагітності:				
- АМК	13 (17,8)	7 (17,9)	7 (18,4)	-
- безпліддя	9 (12,3)*	5 (12,8)	4 (10,5)	1 (3,3)
- цервіцит, вагініт	24 (32,9)*	10 (25,6)	11 (28,9)	2 (6,7)
- бактеріальний вагіноз	22 (30,1)*	13 (33,3)	11 (28,9)	3 (10,0)
- ІПСШ	17 (23,3)	10 (25,6)	9 (23,7)	-
- ЗЗОМТ	16 (21,9)	9 (23,1)	10 (26,3)	-
- хронічний ендометрит	14 (19,2)	7 (17,9)	6 (15,8)	-
- невиношування вагітності	15 (20,5)	7 (17,9)	6 (15,8)	-
- передчасні пологи	10 (13,7)	7 (17,9)	7 (18,4)	-
- прееклампсія	10 (13,7)*	4 (10,3)	4 (10,5)	1 (3,3)
- передчасне відшарування плаценти	7 (9,6)	3 (7,7)	2 (5,3)	-
- СЗРП	15 (20,5)*	6 (15,4)	6 (15,8)	1 (3,3)
Перебіг даної вагітності, у тому числі:				
- дисбіоз піхви	41 (56,2)*	-	17 (44,7)	3 (10,0)
- ІПСШ	11 (15,1)	-	3 (7,9)	-
- дефіцит вітаміну D	47 (64,4)*	-	23 (60,5)	4 (13,3)
- РХГ (I триместр)	23 (32,9)	1 (2,6)	11 (28,9)	2 (6,7)
- РПГ (II–III триместр)	10 (13,7)	-	5 (13,2)	-

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність відмінностей з показниками групи контролю.

Клінічні прояви дисфункції плаценти у пацієнок з передчасними пологоми, абс. число (%)

Показник	Наслідки вагітності у пацієнок I групи і ІІВ підгрупи, n=111				
	ПП за медпоказаннями, n=16	СПП у 22–27 ⁺⁶ тиж, n=15	СПП у 28–33 ⁺⁶ тиж, n=27	СПП у 34–36 ⁺⁶ тиж, n=35	Пологи у 37–40 тиж, n=18
Загроза раннього викидня з РХГ	7 (43,8)	8 (53,3)	11 (40,7)	8 (22,9)	2 (11,1)
Загроза пізнього викидня з РПГ	1 (6,3)	5 (33,3)	1 (3,7)	–	–
Часткове відшарування плаценти без прогресування	–	7 (46,7)	1 (3,7)	–	–
Преєклампсія середнього ступеня	–	–	6 (22,2)	2 (5,7)	2 (11,1)
Преєклампсія тяжкого ступеня	6 (37,5)	–	2 (13,3)	–	–
ПВНРП	9 (56,3)	–	–	–	–
СЗРП	–	2 (13,3)	7 (25,9)	–	3 (16,7)

- екстрагенітальна патологія (захворювання сечовидільної системи, анемія, дисфункція щитоподібної залози, ожиріння);
- обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (аномальні маткові кровотечі (АМК), безпліддя, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), хронічний ендометрит, невиношування вагітності, ПП в анамнезі, преєклампсія, затримка росту плода (СЗРП), відшарування плаценти, плацентарна недостатність при попередній вагітності);
- дисбіоз піхви і генітальні інфекції, ранні ретрохоріальні гематоми (РХГ), ретроплацентарні гематоми (РПГ) за даної вагітності [15, 16].

Було встановлено подібність факторів ризику ПП і ПД та підтверджено багатфакторність патології (табл. 1).

Якщо найбільш доведеним патогенетичним механізмом плацентарної дисфункції є аномальне ремоделювання спіральних маткових артерій, то фактори ризику розвитку патології є багаточисельними, що підтверджують дані щодо наявності кількості чинників ризику в одній вагітній.

Так, у вагітних з ПП (I група) поєднання чинників ризику становило 5,2; у вагітних, які отримували преєкларну підготовку (IIA підгрупа), – 3,2; у вагітних, які були включені у дослідження у I триместрі гестації (ІІВ підгрупа), – 4,7, тоді як у вагітних групи контролю – тільки 0,8 ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Загрозу раннього мимовільного викидня з утворенням РХГ як клінічний прояв первинної плацентарної дисфункції виявили у 7 (43,8%) вагітних, розродження яких було проведено за медичними показаннями (табл. 2).

При цьому передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) у цих пацієнок можна розглядати як декомпенсацію первинної ДП з переходом у гостру плацентарну недостатність. Формування хронічної ДП, що клінічно проявлялось СЗРП, найчастіше спостерігали у пацієнок, у яких вагітність завершилась спонтанними передчасними пологоми (СПП) у 34–36⁺⁶ тиж за наявності цілого плодового міхура, – 24 (68,6%) порівняно з пологоми у 28–33⁺⁶ тиж гестації – 7 (25,9%; $p = 0,0003$) і з пологоми у 22–37⁺⁶ тиж – 2 (13,3%; $p < 0,0001$) (див. табл. 2).

Відносний ризик СПП, які не були ускладнені передчасним розривом плодового міхура, розрахований на підставі клінічних проявів плацентарної недостатності, становив:

- для ПП у терміни 22–27⁺⁶ тиж – ВР=3,200, 95% ДІ: 2,378–4,305, NNT 1,455;
- для ПП у терміни 28–33⁺⁶ тиж – ВР=2,471, 95% ДІ: 1,906–3,202, NNT 1,680;
- для ПП у терміни 34–36⁺⁶ тиж – ВР=2,452, 95% ДІ: 1,943–3,095, NNT 1,689.

Значна частота СЗРП як прояву хронічної плацентарної недостатності у вагітних, у яких пологи розпочались після 28 тиж на тлі цілого плодового міхура, свідчить про патогенетичну роль плацентарної недостатності у розвитку ПП та, водночас, недостатність діагностичних і лікувально-профілактичних заходів як на етапі планування вагітності, так і у період антенатального спостереження [9].

У ході комплексного обстеження пацієнок, які були включені у дослідження на етапі преєкларної підготовки (IIA підгрупа) або у I триместрі гестації (ІІВ підгрупа), проводили цілеспрямований пошук ультразвукових ознак плацентарної недостатності та вивчення можливостей більш ранньої її діагностики під час дослідження гормональних параметрів функціонування плаценти (табл. 3).

Порушення плодового та плацентарного кровотоку за даними доплерографії було виявлено у 18 (24,7%) пацієнок I групи ($p_{1-к} = 0,0008$ порівняно з контролем) та у 9 (23,7%) – ІІВ підгрупи ($p_{ІІВ-к} = 0,0084$ порівняно з контролем), що клінічно проявлялось дистресом плода.

Невідповідність стадій дозрівання плаценти гестаційному терміну виявлено у 40 (36,0%) вагітних I групи і ІІВ підгрупи за наявності 1 (2,6%) випадку у пацієнок IIA підгрупи та відсутності у вагітних контрольної групи ($p < 0,0001$).

Водночас відставання параметрів фетометрії плода виявляли у 1,8 раза рідше, ніж невідповідність стадій дозрівання плаценти. Це свідчить про більш ранні зміни морфоструктури плаценти і було прогностично несприятливою ознакою щодо ризику ЗРП, при цьому відносний ризик ЗРП становив 3,0825 (95% ДІ: 2,113–4,495, NNT 1,542).

Труднощі з виявленням ознак плацентарної недостатності можуть, ймовірно, бути зумовлені низкою фак-

Ультразвукові ознаки дисфункції плаценти у вагітних груп дослідження, абс. число (%)

УЗ-ознаки дисфункції плаценти	I група, n=73	II група, n=77		Контрольна група, n=30
		IIВ підгрупа, n=38	IIА підгрупа, n=39	
Непрогресуюче часткове відшарування плаценти	5 (6,8)	3 (7,9)	–	–
Виразене маловоддя	7 (9,6)	3 (7,9)	–	–
Кальцифікати, кісти, інфаркти плаценти	14 (19,2) $p_{I,K}=0,0053$	7 (18,4) $p_{IIВ,K}=0,0355$	1 (2,6)	1 (3,3)
Невідповідність стадій дозрівання плаценти терміну гестації	29 (39,7)	11 (28,9)	1 (2,6)	–
Відставання параметрів плода від терміну гестації	21 (28,8) $p_{I,K}<0,0001$	7 (18,4) $p_{IIВ,K}=0,0355$	1 (2,6)	1 (3,3)
Зменшення товщини плаценти	14 (19,2)	7 (18,4)	–	–
Розширення міжворсинчастого простору	15 (20,5)	6 (15,8)	–	–
Порушення плодового і плацентарного кровотоку за даними доплерографії	18 (24,7) $p_{I,K}=0,0008$	9 (23,7) $p_{IIВ,K}=0,0084$	–	1 (3,3)

Примітки: $p_{I,K}$ – вірогідність відмінності показників контролю і I групи; $p_{IIВ,K}$ – вірогідність відмінності показників контролю і IIВ підгрупи.

торів – визначення обсягу, товщини плаценти пов'язане з технічними складностями за різних локалізацій плаценти, наявності маловоддя, багатоводдя тощо [17, 18].

Отримані дані свідчать, що при одноразовому ультразвуковому обстеженні можливості виявлення плацентарної недостатності не перевищують 57,7%. Це вимагає проведення динамічного моніторингу, на що вказують й інші дослідники [19, 20].

У пацієнток I групи і IIВ підгрупи з невідповідністю стадій дозрівання плаценти терміну гестації (40; 36,0%) відставання дозрівання плаценти – «патологічну незрілість» (25; 62,5%) виявляли вірогідно частіше, ніж передчасне її дозрівання (15; 37,5%) ($p<0,05$). Незрілість плаценти відображає тяжкість інволютивних морфологічних змін у плаценті і є патогномонічною ознакою ДП [21]. Відставання ступеня зрілості плаценти від терміну вагітності є несприятливою прогностичною ознакою тяжких перинатальних результатів [22].

Отримані результати узгоджуються з даними низки досліджень, у яких було встановлено, що передчасне дозрівання плаценти у кілька разів частіше спостерігається у пацієнток із ранніми ПП [23, 24].

Виявити порушення функції плаценти та наявність ДП на ранніх стадіях до появи страждання плода дозволяє, за даними низки досліджень, визначення рівня плацентарних гормонів у сироватці крові [25–27].

У вагітних I групи за значного розкиду показників (4671,0–14 067,0 МО/л; коефіцієнт варіації – 76,7%) медіана рівня β -ХГЛ у сироватці крові становила 6016,0 МО/л, що у 3,5 раза менше, ніж у вагітних групи контролю ($p_K<0,0001$), а у 10 (19,6%) вагітних, у яких відбулись надранні ПП (I група), та у 5 (19,2%) вагітних IIВ підгрупи рівень β -ХГЛ не досягав рівня медіани групи контролю (табл. 4).

Низькі рівні β -ХГЛ у сироватці крові у 18–19 тиж гестації характеризують розвиток плацентарної недостатності (коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,738$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна; $p<0,05$) та є прогностично значно несприятливими щодо ризику надранніх і ранніх спонтанних ПП (критерій χ^2

40,005 ($p<0,001$), сила зв'язку за коефіцієнтом спряженості Пірсона $C=0,890$ – сильна).

Отримані дані свідчать, що зниження сироваткового рівня β -ХГЛ більше ніж на 50% у пацієнток із загрозою надранніх і ранніх ПП у період максимального продукування гормону при неускладненій вагітності є раннім прогностично несприятливим чинником.

Більшість циркулюючого естріолу (90%) утворюється у плаценті з дигідроепіандростерону, який синтезується у надниркових залозах плода та перетворюється в естріол у печінці плода і плаценті. Саме тому рівень естріолу є маркером стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), інформативність якого підвищується при одночасному дослідженні рівня ПЛ.

За неускладненого перебігу вагітності і відсутності патології плода рівень естріолу зростає поступово, досягаючи максимуму на 36-у тижні гестації. Однак, урахувавши суттєві індивідуальні коливання рівня естріолу, для отримання вірогідної інформації щодо функціонування ФПК потрібно його динамічне визначення.

Рівень вільного Е крові у вагітних I групи у дослідженні терміни гестації (19–20, 23–24, 27–28, 32–33 тиж) був нижчий, ніж у групі контролю, на 33,7%, 19,1%, 30,9% та

Таблиця 4

Рівні β -ХГЛ у сироватці крові пацієнток груп дослідження у терміні вагітності 18–19 тиж, Ме (x_1-x_n)

Група дослідження	β -ХГЛ, МО/л	p
I група, n=54	6016,0 (4671,0–9067,0)	p_K і $p_{IIА}<0,0001$ $p_{IIВ}>0,05$
IIА підгрупа, n=39	20 339,5 (18 044,0–23 123,0)	$p_K>0,05$ $p_{IIВ}<0,0001$
IIВ підгрупа, n=38	8463,0 (6176,0–15 231,0)	$p_K<0,0001$
Контрольна група, n=30	24 924,0 (21 623,0–31 444,0)	–

Примітка. p – Вірогідність відмінностей показників між групами.

Рівні естріолу у сироватці крові пацієнток груп дослідження у динаміці вагітності, Ме (x_1-x_n)

Термін вагітності, тиж	Естріол, нмоль/л			
	I група, n=53	IIA підгрупа, n=39	IIВ підгрупа, n=30	Контрольна група, n=25
19–20	7,3 (6,8–8,3)	10,5 (10,8–11,1)	8,9 (8,8–9,1)	11,0 (10,9–11,3)
23–24	9,8 (9,1–10,5)	13,6 (13,4–14,5)	9,8 (8,1–11,7)	13,9 (12,9–14,5)
27–28	16,1 (15,3–18,3)	22,5 (20,6–23,5)	16,2 (15,1–18,8)	23,3 (20,1–24,0)
32–33	20,7 (19,8–24,8) $p_{I-K}=0,0375$ $p_{IIA}=0,0479$	39,95 (34,8–41,8)	22,6 (19,8–25,5)	41,2 (36,8–45,8)

Примітки: p_{I-K} – вірогідність відмінностей показників між I групою і контролем; p_{IIA} – вірогідність відмінностей показників між I групою і IIA підгрупою.

52,7% відповідно ($p=0,0375$). Це відображало порушення гормонпродукувальної функції плаценти та стероїдосинтетичної функції печінки плода за наявності загрози ПП і свідчило про наростання плацентарної недостатності і пов'язаного з нею порушення стану плода (табл. 5).

Водночас показники вагітних IIA підгрупи переконливо свідчать, що проведення прегравідарної підготовки і активне антенатальне спостереження у пацієнток із чинниками ризику ДП забезпечує профілактику даної патології. Свідченням цього були вірогідно більш високі рівні вільного Е, які не відрізнялися від показників здорових вагітних ($p>0,05$) та в 1,2–1,8 раза перевищували рівні вільного Е у вагітних I групи та IIВ підгрупи; $p=0,0479$ (див. табл. 5).

Аналіз динаміки рівнів ПЛ у сироватці крові вагітних I групи із загрозою СПП виявив плато зростання концентрації ПЛ, на відміну від динаміки рівнів у здорових вагітних і вагітних IIA підгрупи (табл. 6).

Найбільш виражене плато рівня ПЛ у сироватці крові спостерігалось у вагітних I групи і IIВ підгрупи ($p<0,05$).

Низький рівень зростання сироваткових рівнів ПЛ у динаміці вагітності є свідченням наростання виснаження функції плаценти внаслідок прогресування плацентарної недостатності і прямо корелює з несприятливими наслідками гестації (надранні і ранні СПП) – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,758$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,05$). При цьому плато зростання рівня ПЛ відображає вираженість ДП – коефіцієнт кореляції $r=0,995$, прямий сильний функціональний зв'язок за шкалою Чеддока ($p=00000$).

Клінічні прояви ДП (ЗРП, прееклампсія) виявлялися у 30,6% пацієнток з ПП, під час верифікації морфологічних ознак плацентарної недостатності у 60,4% випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку ПП у третині випадків. Морфологічні знахідки корелюють з вірогідними порівняно зі здоровими вагітними змінами гормонпродукувальної функції плаценти – раннім зниженням рівня β -ХГЛ, плато зростання рівня ПЛ, зниженням сироваткового рівня П.

ПП можна розглядати як прояв зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій ФПК у відповідь на дію патологічних чинників. У разі збереження компенсаторних реакцій у плаценті та приспосувальних можливостей плода ДП часто не розпізнають клінічно і діагностують після пологів у випадку проведення патоморфологічного дослідження плаценти [6, 8].

Зіставлення клінічних даних щодо наслідків вагітності з результатами патоморфологічного дослідження плаценти продемонструвало, що морфологічні ознаки плацентарної дисфункції були наявні у 14 (87,5%) випадках при ПП за медичними показаннями, у 15 (100,0%) – при СПП у 22–27⁺⁶ тиж гестації (за поєднання чинників ризику від 2,1 до 3,0), у 18 (66,7%) – при ПП у 28–33⁺⁶ тиж вагітності, у 14 (40,0%) – при ПП у 34–36⁺⁶ тиж вагітності і тільки в одному (5,6%) випадку – при термінових пологах (табл. 7).

Морфологічними особливостями плаценти при надранніх ПП у пацієнток I групи була висока частота диспластичних процесів (дисоційоване дозрівання

Таблиця 6

Рівні плацентарного лактогену у сироватці крові пацієнток груп дослідження у динаміці вагітності, Ме (x_1-x_n)

Термін вагітності, тиж	Плацентарний лактоген, мг/л			
	I група, n=43	IIA підгрупа, n=39	IIВ підгрупа, n=25	Контрольна група, n=25
19–20	–	3,4 (3,1–3,9)	2,4 (1,5–3,8)	3,7 (3,4–4,0)
23–24	2,4 (1,4–2,6)	5,1 (4,1–5,7) +50%	2,9 (2,4–3,1) +20,8%	5,7 (3,9–5,8) +54,1%
27–28	2,65 (2,0–3,1) +10,4%	6,6 (5,8–7,0) +29,4%	3,3 (2,9–3,5) +13,8%	7,3 (6,5–7,9) +28,1%
32–33	3,55 (3,3–4,1) +29,1%	9,3 (8,9–9,5) +40,1%	4,5 (4,0–4,9) +36,4%	10,4 (10,1–10,5) +42,5%

Морфологічні ознаки дисфункції плаценти і наслідки вагітності у пацієнток груп дослідження

Показник	Наслідки вагітності у пацієнток I групи і ІВ підгрупи, n=111				
	ПП за показаннями, n=16	СПП у 22–27 ⁺⁶ тиж, n=15	СПП у 28–33 ⁺⁶ тиж, n=27	СПП у 34–36 ⁺⁶ тиж, n=35	Пологи у 37–40 тиж, n=18
Морфологічні ознаки плацентарної недостатності, n (%)	14 (87,5)	15 (100)	18 (66,7)	14 (40,0)	1 (5,6)
p порівняно з терміновими пологам	<0,00001	<0,00001	<0,00001	=0,0006	-

ворсин, склероз строми, ангіопатії, патологічна незрілість вільного дерева, вогнищева ішемія) за відсутності компенсаторних змін, які переважали у плацентах при ПП у 34–36 тиж гестації.

Проведене дослідження засвідчило наявність порушень плодового (псевдоінфаркти) кровотоку і материнського (геморагічні інфаркти, тромбоз міжворсинчастого простору, локальні тромбози) кровотоку у плацентах пацієнток I групи і ІВ підгрупи. Частота виявлення псевдоінфарктів становила 22 (43,1%) випадки у I групі, 11 (38,5%) – у ІВ підгрупі при 1 (10,0%) – у ІА підгрупі, тоді як частота порушень материнського кровотоку спостерігалася на загал у 32 (62,7%) випадках у I групі, 12 (46,2%) – у ІВ підгрупі при 1 (10,0%) – у ІА підгрупі (p<0,05).

Частота виявлення морфологічних характеристик плацентарної недостатності корелює з частотою ранніх ускладнень вагітності, у першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,846$, сила зв'язку за шкалою Чедока пряма сильна; p<0,001).

Ретрохоріальні гематоми, персистувальна загроза переривання вагітності у першій половині гестації зумовлюють порушення першої і другої хвили інвазії цитотрофобласта, що визначає неповноцінність інвазивних процесів трофобласта та відповідної гестаційної перебудови спіральних артерій матки, та, у подальшому, порушення формування плаценти та її функцій [6].

Причинами вогнищевої ішемії, яка була виявлена переважно у плацентах від ПП у 22–27 тиж гестації, можуть бути надмірне відкладення фібриноїду у міжворсинчастому просторі, локальні тромбози. У

базальному шарі децидуальної оболонки спостерігались явища дегенерації і некрозу, розлади кровообігу, у 4 (7,8%) випадках надраних ПП (I група) виявлено вогнищевий базальний децидуїт і у 3 (5,9%) – плацентит, що фіксували у вагітних з аеробним вагінітом.

Поряд із патологічними змінами спостерігаються компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти, такі, як підвищення числа синцитіальних вузликів, гіперплазія кровеносних судин ворсин, збільшення їхньої кількості, зміщення капілярів до базальної мембрани, що призводить до розширення обмінної поверхні між кровотоком матері та плода. Дані зміни найчастіше спостерігались у плацентах ІА підгрупи у випадках пологів у 34–36 тиж гестації.

ВИСНОВКИ

Клінічні прояви дисфункції плаценти фіксували у 30,6% пацієнток з передчасними пологам за наявності морфологічних її ознак у 60,4% випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів.

Морфологічні ознаки дисфункції плаценти виявляли у 87,5% випадків передчасних пологів за медичними показаннями та у 100,0% випадків спонтанних пологів у 22–27⁺⁶ тиж гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0), у 66,7% – при передчасних пологам у 28–33⁺⁶ тиж вагітності, у 40,0% – при передчасних пологам у 34–36⁺⁶ тиж вагітності і тільки в одному (5,6%) випадку – при термінових пологам.

Частота виявлення морфологічних характеристик дисфункції плаценти корелює з частотою ранніх ускладнень гестації, у першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності.

Відомості про авторів

Лаб Оксана Володимирівна – асистентка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (097) 306-13-87. E-mail: laboaksana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, факультет післядипломної освіти, «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about the authors

Laba Oksana V. – MD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 306-13-87. E-mail: laboaksana@ukr.net

ORCID: 0000-0002-1237-796X

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

1. Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, Ertl T, Ceausu I, Rusnak I, et al. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. *Croat Med J*. 2015;56(2):119-27.
2. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011.
3. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2011-30.
4. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, et al. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.
5. Morgan TK. Placental Insufficiency Is a Leading Cause of Preterm Labor. *NeoReviews*. 2014;(15):518. doi: 10.1542/neo.15-12-e518.
6. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:313-27. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006.
7. Stanek J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014;210(3):234. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.015.
8. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022, p. 21-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171>.
9. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):258-66. doi: 10.1371/journal.pone.0024727.
10. Morley LC, Beech DJ, Walker JJ, Simpson NAB. Emerging concepts of shear stress in placental development and function. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(6):329-39.
11. Bowman CE, Arany Z, Wolfgang MJ. Regulation of maternal-fetal metabolic communication. *Cell Mol. Life Sci*. 2021;78(4):1455-86. doi: 10.1007/s00018-020-03674-w.
12. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):164805. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4805.
13. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev*. 2020;150:105187. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105187.
14. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: the placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010;31(1):54-9.
15. Stock SJ, Horne M, Bruijn M, White H, Boyd KA, Heggie R, et al. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study): a prospective cohort study and individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(7):e1003686. doi: 10.1371/journal.pmed.1003686.
16. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;24(1):27-32. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.006.
17. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S, et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J Perinat Med*. 2018;46:613-30. doi: 10.1515/jpm-2018-0055.
18. Vdovichenko YP, Dudka SV. Ultrasound diagnosis of fetal growth retardation against the background of placental insufficiency in high-risk groups. *Ultrasound Perinatol Gynecol*. 2013:25-7.
19. Zhabchenko IA, Yaremko KHE, Lishchenko IS. Echographic features of the fetoplacental complex of women with delayed and prolonged pregnancy. *Perinatol Pediatr*. 2015;(2):25-8.
20. Senchuk AI, Chermak VI, Zabolotna AV, Andriychuk TP. Results of echocardiography of the fetoplacental complex in pregnant women with a complicated course of gestation. *Cur Issues Pediatr, Obstet Gynecol*. 2021;(1):138-43. doi: 10.11603/24116-4944.2021.1.12369.
21. Kravchenko OV. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal complications. *Reprod Endocrinol*. 2021;58(2):107-12. doi: 10.18370/2309-4117.2021.58.107-112.
22. Zhivetsko-Denisova AA, Vorobiova II, Skripchenko NI, Tolkach SM, Rajabidin SM, Bondarenko YuM. Placental markers are not exportable. *Pathology*. 2021;53(18):328-39. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232.
23. Morgan TK, Tolosa JE, Mele L, Wapner RJ, Spong CY, Sorokin Y, et al. Placental villous hypermaturity is associated with idiopathic preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(7):647-53. doi: 10.3109/14767058.2012.746297.
24. Parks WT. Manifestations of hypoxia in the second and third trimester placenta. *Birth Defects Res*. 2017;109(17):1345-57. doi: 10.1002/bdr2.1143.
25. Piso B, Zechmeister-Koss I, Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *BMC Res Notes*. 2014;(7):265. doi: 10.1186/1756-0500-7-265.
26. Berghella V. What's new in preterm birth prediction and prevention? *J Perinat Med*. 2017;45(1):1-4. doi: 10.1515/jpm-2016-0384.
27. Dyndar OA, Benyuk VO. Peculiarities of the fetoplacental complex in the animal include unbearable vacillations on aphids, supra-articula mass of till and metabolic syndrome. *Perinatol Pediatr*. 2015;(1):28-31.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2023. – Дата першого рішення 13.09.2023. – Стаття подана до друку 25.10.2023