

# Клінічна ефективність профілактики великих акушерських синдромів

Н. Ю. Леміш

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Мета дослідження:** розроблення методу профілактики великих акушерських синдромів (ВАС) з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі (ФПС), та оцінювання його клінічної ефективності.

**Матеріали та методи.** Обстежено 155 жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС. I група – 32 вагітні, яким проводили профілактику ВАС низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (АСК) по 100–150 мг per os 1 раз на день з 12-го до 36-го тижня вагітності; II група – 31 вагітна, яким з 6-го по 16-й тиждень профілактичне лікування проводили прогестероном за схемою: 200 мг 1 раз на день per vaginam щодня; III група – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з вживання препарату магнію у комплексі з вітаміном В<sub>6</sub> трьома курсами по 6 тиж; IV група – 56 вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів.

Для оцінювання ефективності профілактичної терапії здійснювали динамічне обстеження вагітних груп дослідження, їхніх плодів та новонароджених. Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0.

**Результати.** Аналіз акушерських та перинатальних наслідків у жінок групи високого ризику щодо розвитку ВАС засвідчив, що розвиток плацентарної недостатності (ПН) у IV групі реалізувався у 100% (56 випадків), у тому числі тяжкі форми становили 51,8% (29 випадків); частота ПН у I, II та III групах становила відповідно 12,5% (4 випадки), 29,0% (9 випадків) та 36,6% (11 випадків) і була достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ); передчасні пологи по 3 випадки фіксували у I та III групах спостереження, що становило відповідно 9,3% та 8,3% ( $p < 0,05$ ), у II групі – 2 випадки (6,5%);  $p < 0,05$ .

У цілому, реалізація ВАС (пreekлампсії, синдрому затримки росту плода, передчасних пологів) у I групі становила 25,0% (8 випадків), у тому числі тяжкі форми – 3,1% (1 випадок); у II групі – 29,0% (9 випадків), тяжкі форми – 2 випадки (6,3%); у III групі – 30,6% (11 випадків), тяжкі форми – 3 випадки (8,3%) – проти 100,0 (56 випадків) реалізації усіх клінічних проявів ВАС у IV групі дослідження ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Перспективним напрямком профілактики ВАС у групі високого ризику щодо їхнього розвитку є послідовне на ранніх термінах гестації призначення низьких доз АСК за розробленим методом, що демонструє найбільшу ефективність: достовірне зниження частоти пreekлампсії, плацентарної недостатності із затримкою росту плода, передчасних пологів, тяжких форм пreekлампсії за оптимізованими стандартами доказової медицини – число вагітних, яким необхідно проводити профілактику, 1,4; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,1–1,7; відношення шансів 5,3; 95% ДІ: 4,7–5,8.

**Ключові слова:** вагітність, великі акушерські синдроми, фетоплацентарна система, плацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція, профілактика патологічної вагітності.

## Clinical effectiveness of prevention of great obstetrical syndromes

N. Yu. Lemish

**The objective:** development of a method of prevention of great obstetrical syndromes (GOS) from the standpoint of a single genesis determined by morphofunctional disorders in the fetoplacental system (FPS) and evaluation of its clinical effectiveness.

**Materials and methods.** 155 women of the high-risk group for the development of GOS were examined. I group – 32 pregnant women who had GOS prophylaxis with low doses of acetylsalicylic acid (ASA) 100–150 mg per os once a day from the 12th to the 36th week of pregnancy; II group – 31 pregnant women who from the 6th to the 16th week had prophylactically progesterone according to the scheme: 200 mg once a day per vaginally every day; III group – 36 pregnant women who received prophylactic monotherapy, consisting of the use of magnesium with a complex with vitamin B<sub>6</sub> for three courses of 6 weeks each; IV group – 56 pregnant women who refused any preventive measures.

To assess the effectiveness of preventive therapy a dynamic examination of the pregnant women of the study groups, their fetuses and newborns was carried out. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

**Results.** The analysis of obstetrical and perinatal outcomes in women of the high-risk group for the development of GOS showed that the development of placental insufficiency (PI) in the IV group was realized in 100% (56 cases), including severe forms in 51.8% (29 cases); the frequency of PI in I, II and III groups was 12.5% (4 cases), 29.0% (9 cases) and 36.6% (11 cases), respectively, and was significantly lower ( $p < 0.05$ ); premature births were in 3 cases each in I and III groups, which amounted to 9.3% and 8.3%, respectively ( $p < 0.05$ ), in II group – 2 cases (6.5%);  $p < 0.05$ .

In general, the realization of GOS (preeklaampsia, fetal growth retardation syndrome, premature birth) in I group was 25.0% (8 cases), including severe form – 3.1% (1 case); in the II group – 29.0% (9 cases), severe forms – 2 cases (6.3%); in the III group – 30.6% (11 cases), severe forms – 3 cases (8.3%) versus 100.0% (56 cases) realization of all clinical manifestations of GOS in the IV group of the study ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** A promising direction for the prevention of vasculitis in the high-risk group for their development is the consistent, early gestational appointment of low doses of ASA according to the developed method, which demonstrates the greatest effectiveness: a significant reduction in the frequency of preeclampsia, placental insufficiency with fetal growth retardation, premature birth, severe forms of preeclampsia according to optimized by the standards of evidence-based medicine: the number of pregnant women who need prophylaxis is 1.4; 95% confidence interval (CI): 1.1–1.7; odds ratio 5.3; 95% CI: 4.7–5.8.

**Keywords:** pregnancy, great obstetric syndromes, fetoplacental system, placental insufficiency, endothelial dysfunction, prevention of pathological pregnancy.

У патогенезі переважної більшості ускладнень вагітності, що становлять групу великих акушерських синдромів (ВАС), функціональний стан плаценти відіграє ключову роль [1]. Порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу (ФПК) є раннім етапом формування зазначених ускладнень гестації [1–3].

Частота плацентарної недостатності (ПН) сягає 50% залежно від факторів, які ускладнюють нормальний перебіг вагітності. Така висока частота ПН зумовлена зростанням соматичної та гінекологічної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, початкових порушень репродуктивної функції, збільшенням кількості вагітних, які мають хронічні бактеріальні та вірусні інфекції.

ПН зумовлена морфофункціональними змінами у плаценті, супроводжується дистресом плода, синдромом затримки росту плода (ЗРП), невиношуванням вагітності, є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Більше 20% випадків перинатальної смерті безпосередньо пов'язано з патологією плаценти [2, 4, 5].

Профілактика плацентарної дисфункції (ПД), особливо на ранніх термінах гестації, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники. Лікування ПН у III триместрі істотно не впливає на розвиток плода. За наявності ознак декомпенсованої ПН питання про лікування не розглядається, йдеться про дострокове розродження.

Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії ПД є корекція патології перебігу вагітності або лікування фонових захворювань, що зумовили виникнення зазначеної патології [1, 6–8]. Ефективність терапії підтверджується поліпшенням показників стану плодово-плацентарного комплексу за даними ехографічного дослідження: відповідність темпів росту плода терміну гестації, характеру серцевої діяльності та рухової активності, стану тонусу плода, ехографічним критеріям плаценти й плодових вод [9–11]. Стає очевидною необхідність подальших досліджень у даному напрямку й пошуку нових методик.

Лікування ПН спрямовують на поліпшення матково-плацентарного та фетоплацентарного кровотоку, інтенсифікацію газообміну, корекцію реологічних і коагуляційних властивостей крові, усунення гіповолемії та гіпопротеїнемії, нормалізацію судинного тонусу і скорочувальної активності матки, посилення антиоксидантного захисту, оптимізацію метаболічних процесів.

Профілактика ПД передбачає підтримку метаболічних процесів, що унеможливує подальший розвиток ускладнень [12]. Вибір препарату залежить від етіологічних факторів та патогенетичних механізмів,

а тривалість профілактики ПН залежить від її форми. Великий науково-практичний інтерес становить вивчення препаратів, що впливають на ендотеліальну функцію. Під час вагітності NO впливає на імплантацію, децидуалізацію, регуляцію кровотоку у плаценті. У фізіологічній концентрації NO стимулює процеси внутрішньоматочного росту, а дефіцит NO спричинює його затримку [7, 10–12].

Слід зазначити, що система синтезу та вивільнення NO ендотелієм має значні резервні можливості, однак потреба у постійному стимулюванні його синтезу спричиняє виснаження субстрату NO – L-аргініну, нормалізувати рівень якого покликаний новий клас ендотеліопротекторів – прекурсори NO. L-аргінін може допомогти подолати блокаду експресії eNOS, що спричинюється ендогенними інгібіторами, а також підвищену активність аргінази [13–15].

Часто у схемах профілактики та лікування ПД є антиагреганти – медикаментозні засоби, які гальмують агрегацію тромбоцитів, знижують підвищену концентрацію фібриногену і покращують мікроциркуляцію. Терапевтична дія антиагрегантів спрямована на покращення мікроциркуляції, гальмування тромбоутворення, зменшення загального периферійного судинного опору, розширення судин, поліпшення транспорту кисню у тканини.

Установлено, що використання 100 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти (АСК) рекомендовано як мінімальну дозу для профілактики ускладнень під час вагітності. Виконання зазначених рекомендацій знизило частоту розвитку преєклампсії, передчасних пологів та ЗРП [16, 17]. У дослідженнях було продемонстровано, що вживання АСК, яке було розпочато до 16 тиж вагітності, пов'язано з достовірним зниженням перинатальної смертності та інших несприятливих перинатальних наслідків, ніж після 16 тиж.

Механізм дії АСК може бути пов'язаний з диференціальним гальмуванням синтезу тромбоцитів та судинної циклооксигенази, поліпшенням інвазії троблобласта у маткові спіральні артерії [16, 18, 19].

Деякі дослідники припускають, що низькі дози АСК є більш ефективними у запобіганні дії плацентозалежних факторів (ПД) на початку вагітності, тому що трансформація спіральних артерій матки зазвичай починається приблизно у 8–10 тиж та завершується на 16–18-у тижні [12, 18, 20]. Насправді початок профілактичного лікування у I триместрі був пов'язаний з поліпшенням опору току крові маткової артерії при адекватному ремодельованні спіральних артерій [2, 3, 21, 22].

Перспективний напрямок у профілактиці порушень становлення ФПК – застосування препаратів прогестерону, здатних справляти як імуномодулю-

вальний, так і гормонозамінний ефекти. Мікронізований прогестерон зумовлює децидуальні перетворення ендометрія та готує його до імплантації, сприяє розвитку та росту міометрія та його васкуляризації, підтримує міометрій у нормотонусі шляхом нейтралізації дії окситоцину та зниження синтезу простагландинів. Мікронізований прогестерон посилює проліферацію та секреторну активність залоз ендометрія, підвищуючи у секреті концентрації ліпідів та глікогену, необхідних для розвитку ембріона [23, 24].

У період вагітності материнський прогестерон відіграє вкрай важливу роль пригнічення опосередкованої через Т-лімфоцити реакції відторгнення плода. У дослідженнях *in vitro* встановлено, що мікронізований прогестерон має імуномодулювальний ефект – здатність перемикає продукування цитокінів з Th1- на Th2-тип, який сприяє нормальному функціонуванню ФПК.

Доведено, що під впливом прогестерону імунокомпетентні клітини синтезують прогестерон-індукований блокувальний фактор (PIBF). Цей фактор збільшує продукування регуляторних цитокінів і, навпаки, блокує продукування прозапальних цитокінів. Значна кількість доказів свідчить про те, що мікронізований прогестерон може збалансувати запальне середовище на ранніх триместрах вагітності [22, 23, 25].

Раніше було виявлено, що рівень циркулюючого прогестерону знижується у пацієнок з преєклампсією і що прогестерон знижує секрецію ET-1 в ендотеліальних клітинах судин за уведення сироватки крові жінок з преєклампсією [26]. Також у дослідях було встановлено, що PIBF нормалізує стан запальних цитокінів та знижує активацію НК-клітин і CD4+ Т-клітин завдяки зниженню секреції ET-1 і sFlt-1 і, отже, запобігає розвитку гіпертензії у щурів RUPP [27, 28].

Важливо, що PIBF зменшує тяжкість преєклампсії, нормалізуючи рівень, наприклад, sFlt-1, який, як відомо, відіграє роль у розвитку гіпертензії та ЗРП при преєклампсії [6, 16, 29].

Прогрес у вивченні молекулярних процесів, що відбуваються відповідно до термінів імплантації та плацентації, сприяє розумінню того, що серед інших материнських конституційних факторів прогестерон-зумовлений процес децидуалізації ендометрія, перебування спіральних артерій та ангіогенезу є підставою для діагностики та терапії. Тому логічним рішенням може бути раннє (з моменту встановлення вагітності) призначення препаратів мікронізованого прогестерону у групах ризику для підвищення експресії преімплантаційного фактора (PIF) та PIBF, модуляції активності НК-клітин, макрофагів та інших факторів, необхідних для глибокої плацентації [26, 29, 30].

Отже, на сьогодні залишаються не до кінця вирішеними питання щодо профілактики гестаційної ендотеліопатії та прегравідарної підготовки пацієнок, які входять до групи високого ризику розвитку ВАС.

**Мета дослідження:** розроблення методу профілактики ВАС з позиції єдиного генезу, детермінованого морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі, та оцінювання його клінічної ефективності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») у 2020–2024 рр. проведено проспективне дослідження у 155 жінок групи високого ризику розвитку ВАС, відібраних за прогностичною шкалою факторів ризику тяжких форм ПН.

Комісія із біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» від 17 листопада 2023 р. (протокол №14/11) надала висновок, що матеріали та методи, які використані під час виконання даного дисертаційного дослідження, відповідають міжнародним та державним стандартам щодо біомедичних наукових досліджень.

У попередніх дослідженнях були виявлені особливості соматичного, репродуктивного анамнезу та акушерської і перинатальної патології у вагітних, які мали ускладнення із групи ВАС, що дозволило визначити такі фактори ризику: молодий репродуктивний вік, значна частота соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних проблем, обтяжений соматичний, гінекологічний та репродуктивний анамнез. У подальшому дослідженні ці фактори ризику слугували клінічними ознаками для оцінювання ступеня індивідуального ризику розвитку ВАС [31, 32].

До ВАС належать такі стани:

- передчасні пологи;
- преєклампсія;
- ЗРП;
- плацентарна недостатність;
- завмерла вагітність;
- мертвонародження;
- мимовільні аборти;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП).

Тяжкі форми ВАС – це декомпенсована ПН, рання форма ЗРП, тяжка преєклампсія, ранні передчасні пологи [2, 3, 5–7, 10, 11, 14, 15, 17, 19–21, 25, 30, 34, 35].

Ураховуючи наявність доказів ефективності застосування низьких доз АСК, гестагенів, препаратів магнію для профілактики тяжких форм ПН (тяжка преєклампсія, рання ЗРП, ранні передчасні пологи), преєклампсії, передчасних пологів, для реалізації поставленої мети були сформовані такі групи:

I група – 32 вагітні, яким проводили профілактику ускладненого перебігу гестації низькими дозами АСК – по 100–150 мг *per os* 1 раз на добу з 12-го по 36-й тиждень вагітності;

II група – 31 вагітна, яким з 6-го по 16-й тиждень гестації профілактичне лікування проводили прогестероном за схемою: 200 мг 1 раз на добу *per vaginam* щодня;

III група – 36 вагітних, які отримували профілактичну монотерапію, що складається з вживання препарату магнію у комплексі з вітаміном В6 трьома курсами по 6 тиж: перший курс – з 8-го по 13-й тиждень гестації (перші 2 тиж у насиченій дозі по 6 таблеток на добу, у подальшому – у підтримувальній дозі по 2 таблетки на добу *per os* під час їди), другий і третій курс – у 18–23 і 28–33 тиж (подібно до першого курсу);

IV група (контрольна – КГ) – 56 вагітних, які відмовилися від будь-яких профілактичних заходів.

Для оцінювання ефективності профілактичної терапії проводили динамічне обстеження вагітних груп дослідження, їхніх плодів та новонароджених.

Під час статистичного оброблення використовували персональний комп'ютер і програмне забезпечення Microsoft Excel XP і Statistica 6.0 для Windows, методи описової статистики, кореляційного аналізу. Для кожного досліджуваного кількісного параметра проведено обчислення середньої арифметичної величини (M), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ).

Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за критерієм Стюдента–Фішера (t). Для порівняння показників I, II та III груп між собою застосовували ANOVA-test. Рівні значущості між порівнюваними величинами вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Для оцінювання ефективності профілактичних заходів використані методологічні стандарти доказової медицини: ЧРЛ – частота результатів у групі превентивного лікування; ЧРП – частота результатів у групі порівняння; ВР – відносний ризик (ЧРЛ/ЧРП); ЗВР – зниження відносного ризику (ЧРЛ/ЧРП); ЗАР – зниження абсолютного ризику (ЧРЛ-ЧРП); ЧВНП – число вагітних, яким необхідно проводити профілактику, щоб запобігти несприятливому результату в однієї пацієнтки (1/АР). Для відносних характеристик обчислено відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ) [33].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як продемонстрував аналіз, на одну вагітну із групи високого ризику розвитку ВАС ( $n=155$ ) припадає у середньому 48,0 бала фактора ризику, що характеризує особливості обтяженого акушерського анамнезу, перенесені гінекологічні, екстрагенітальні та інфекційні захворювання протягом вагітності, соціальні фактори та умови праці. По групах цей показник становив: у I групі – 47,5 бала; у II групі – 46,5 бала; у III групі – 49,5 бала; у КГ – 48,5 бала, що дає можливість порівнювати групи між собою.

Аналіз акушерських та перинатальних наслідків у жінок групи високого ризику розвитку ВАС (табл. 1) засвідчив, що розвиток ПН у IV групі реалізувався на 100% (56 випадків), у тому числі тяжкі форми (з розвитком тяжкої ранньої ЗРП і тяжкої прееклампсії) становили 51,8% (29 випадків). Частота ПН у I, II, III групах становила 12,5% (4 випадки), 29,0% (9 випадків) та 36,6% (11 випадків) відповідно і була достовірно нижчою порівняно із IV групою ( $p < 0,05$ ), а тяжкі форми ПН з розвитком прееклампсії становили по 1 випадку у II групі (3,2%) та у III групі (2,8%) проти 14,3% (8 випадків) у IV групі ( $p < 0,05$ ).

Передчасні пологи по 3 випадки фіксували у I та III групах спостереження, що становило відповідно 9,3% та 8,3% ( $p < 0,05$ ), у II групі спостереження цей показник був 6,5% (2 випадки) і також був достовірно нижчий порівняно з IV групою ( $p < 0,05$ ) [34, 35].

Частота синдрому ЗРП як клінічного прояву тяжкої ПН спостерігалася відповідно по групах: 9,3% (3 випадки у I групі), 12,9% (4 випадки у II групі), 11,1% (4 випадки у III групі) та була достовірно нижчою проти IV групи спостереження, у якій становила 51,8% (29 випадків),  $p < 0,05$ . Тяжку, тобто ранню, ЗРП діагностували по 1 випадку у вагітних II групи (3,2%) та III групи (2,8%) проти 33,9% (19 випадків) у IV групі ( $p < 0,05$ ).

Асфіксію при народженні у I групі фіксували рідше у 2 рази порівняно з II групою, в 1,8 рази порівняно з III групою та в 4,6 рази – з IV групою ( $p < 0,05$ ). Частота гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених у I групі була достовірно нижчою, ніж у II, III та IV групах, – 3,1% (1 випадок) проти 2 випадків у II групі (6,5%) і III групі (5,6%) та 8 випадків у IV групі (14,3%),  $p < 0,05$ .

Порушення адаптації у новонароджених у I групі спостерігалася рідше у 3,5 рази, у II групі – у 2,8 рази, у III групі – у 3,3 рази порівняно з новонародженими IV групи ( $p < 0,05$ ).

Перехід на II етап лікування не потрібен був жодному новонародженому у I групі, у II групі необхідність переходу фіксували у 2 (6,5%) випадках, у III групі – у 3 (8,3%) випадках проти 15 (26,8%) випадків у IV групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

### Акушерські та перинатальні наслідки розродження в обстежених вагітних, % (абс. число)

Перебіг вагітності	I група, n=32	II група, n=31	III група, n=36	IV група, n=56
Прееклампсія:	6,2 (2)	9,7*,** (3)	11,1*,** (4)	42,9** (24)
- помірна	6,2* (2)	6,5*,** (2)	8,3*,** (3)	28,6** (16)
- тяжка	-	3,2*,** (1)	2,8*,** (1)	14,3** (8)
ПН:	12,5* (4)	29,0*,** (9)	30,6*,** (11)	100,0 (56)
- компенсована	9,4* (3)	22,6*,** (7)	22,2*,** (8)	35,7** (20)
- субкомпенсована	3,1* (1)	6,5*,** (2)	5,6*,** (2)	28,6** (16)
- декомпенсована	-	-	2,8*,** (1)	10,7** (6)
- критична	-	-	-	7,1** (4)
ЗРП:	9,3* (3)	12,9*,** (4)	11,1*,** (4)	51,8** (29)
- рання	-	3,2*,** (1)	2,8*,** (1)	33,9** (19)
- пізня	9,3 (3)	9,7*,** (3)	8,3*,** (3)	17,9** (10)
Передчасні пологи	9,3* (3)	6,5*,* (2)	8,3*,** (3)	17,9** (10)
ПВНРП	-	-	-	3,6 (2)
Плодово-плацентарний показник	5,5 ± 0,6*	5,9 ± 0,5*	5,3 ± 0,5*	4,8 ± 0,4**
Масо-ростовий показник	67,2 ± 3,3*	64,3 ± 3,8*	62,2 ± 3,2*,**	56,7 ± 3,4**
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	3,1 (1)	6,5*,** (2)	5,6*** (2)	14,3** (8)
Порушення адаптації	15,6* (5)	19,4*,** (6)	16,7*,** (6)	55,4** (31)
II етап лікування новонароджених	-	6,5*,** (2)	8,3*,* (3)	26,8** (15)
Реалізація ВАС:	25,0* (8)	29,0*** (9)	30,6* (11)	100,0** (56)
- тяжкі форми	3,1* (1)	6,3*,** (2)	8,3*,** (3)	69,6** (39)

Примітки: \* –  $p < 0,05$  щодо показника IV групи, \*\* –  $p < 0,05$  щодо показника I групи.

Ефективність профілактики ВАС у групах дослідження

Групи	ЧРЛ, %	ЧРП, %	ВР	ЗВР (95% ДІ)	ЗАР (95% ДІ)	ЧВНП (95% ДІ)	ВШ (95% ДІ)
I та IV	90,3	14,3	6,3	530 (426–609)	76 (62–89)	1,4 (1,1–1,7)	5,3 (4,7–5,8)
II та IV	37,3	14,3	2,6	160 (118–196)	23 (16–29)	4,3 (3,8–4,9)	2,2 (1,8–2,6)
III та IV	20,6	14,3	1,4	40 (28–534)	6,3 (5,2–7,3)	15,9 (14,1–17,3)	1,5 (1,1–1,9)

У цілому, реалізація ВАС (пreekламсія, синдром ЗРП, передчасні пологи на тлі ПН) у I групі становила 25,0% (8 випадків), у тому числі тяжкі форми – 3,1% (1 випадок); у II групі – 29,0% (9 випадків), тяжкі форми – 2 випадки (6,3%); у III групі – 30,6% (11 випадків), тяжкі форми – 3 випадки (8,3%) проти 100,0% (56 випадків) реалізації всіх клінічних проявів ВАС у IV групі дослідження: тяжкі форми в цій групі фіксували у 39 випадках (69,6%),  $p < 0,05$ .

Основним показником результативності методу профілактики є наявність або відсутність реалізації під час вагітності ВАС (пreekламсія, ПН із ЗРП, ПВНРП, передчасні пологи). Оцінки ефективності профілактичної терапії синдрому патологічної вагітності у групах дослідження представлено у табл. 2.

Використання методологічних стандартів доказової медицини продемонструвало високу профілактичну ефективність розробленого методу, заснованого на застосуванні з ранніх термінів АСК при високому ризику структурно-функціональних порушень становлення ФПК, що проявилось в об'єктивних показниках: ЧВНП (95% ДІ): 1,4 (1,1–1,7); ВШ 5,3; 95% ДІ: 4,7–5,8.

Отримане значення стандарту ЧВНП, яке дорівнює 1,4, свідчить про те, що для запобігання акушерським та перинатальним ускладненням необхідно наш метод профілактичного лікування проводити у двох групах високого ризику: застосування низьких доз АСК для отримання профілактичного ефекту у II групі вагітних високого ризику призначити чотирьом жінкам (ЧВНП 4,3), а у III групі – 16 вагітним (ЧВНП 15,9).

Отримане значення стандарту ВШ свідчить, що при призначенні низьких доз АСК ймовірність ускладненого перебігу вагітності знижується у 5,3 раза, у той час як при призначенні вагінального мікронізованого прогестерону – у 2,2 раза, а препарату магнію – лише в 1,5 раза (див. табл. 2).

Стандарти доказової медицини підтвердили ефективність усіх апробованих методів профілактики ускладненого перебігу вагітності у групах з тяжкими порушеннями формування ФПК і дозволили розподілити їх у порядку від більш ефективних до менш ефективних: на першому місці при вивченні персоналізованого та предикторного значення виявився метод з призначенням низьких доз АСК; на другому – мікронізованого вагінального прогестерону; на третьому – використання препарату магнію.

Отже, порівняльний аналіз клінічних результатів засвідчив більш сприятливі результати у жінок I групи, яким профілактичні заходи проводили за допомогою препарату АСК. Треба також зазначити, що всі препарати, які були використані для профілактики синдрому патологічної вагітності у пацієнток групи високого ризику відповідають вимогам перинатальної фармакології. Препарати прогестерону добре переносяться вагітними, позаяк мають натуральне походження. У

жодному випадку при вживанні цих препаратів не було відзначено алергійних і побічних реакцій. Спосіб безпечний для здоров'я вагітної та новонародженого, широко доступний для сучасних акушерських установ.

Згідно з останніми сучасними науковими дослідженнями, профілактика ПН, особливо на ранніх термінах гестації, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники [34–36]. Лікування ПН у III триместрі істотно не впливає на розвиток плода. При ознаках декомпенсованої ПН питання про лікування не розглядається, йдеться про дострокове розродження. Дослідники вважають, що патогенетичною основою терапії ПН є корекція патології перебігу вагітності або лікування фонових захворювань, що зумовили виникнення зазначеної патології [1, 6–8].

Профілактика ПН передбачає підтримку метаболічних процесів, що унеможливує подальший розвиток ускладнень [37, 38]. Вибір препарату залежить від етіологічних факторів та патогенетичних механізмів, а тривалість профілактики ПН залежить від її форми. Тому розроблена нами профілактика ВАС у групі вагітних високого ризику щодо їхнього розвитку дозволить знизити частоту та тяжкість цих синдромів.

## ВИСНОВКИ

У групі високого ризику щодо декомпенсації ембріо/ФПК реалізуються великі акушерські синдроми (ВАС): пreekламсія – у 42,9% випадків, тяжкі форми (рання пreekламсія) – у 14,3%, ПН із ЗРП – у 51,8%, ПВНРП – у 3,6%, передчасні пологи – у 17,9%, у цілому тяжка форма ВАС реалізується у 69,9% спостережень. У 100% пацієнток розвиток тяжкої акушерської патології фіксують на тлі ПН різного ступеня тяжкості, що свідчить про патогенетичний зв'язок порушення формування ФПК і виникнення інших ускладнень вагітності.

При використанні у якості профілактичного агента прогестагену вагінального мікронізованого прогестерону, низьких доз АСК, препарату магнію клінічні результати та об'єктивні методологічні стандарти доказової медицини продемонстрували достовірне зниження частоти несприятливих гестаційних і перинатальних наслідків, особливо тяжких форм пreekламсії, ЗРП, передчасних пологів, що пояснюється патогенетичною спрямованістю превентивного лікування у групі високого ризику.

Перспективним направленням профілактики ВАС у групі високого ризику є послідовне, на ранніх термінах гестації призначення низьких доз АСК за розробленим нами методом, що демонструє найвищу ефективність: достовірне зниження частоти пreekламсії, ПН із ЗРП, передчасних пологів за відсутності ПВНРП, тяжких форм пreekламсії та ПН за даними оптимізованих стандартів доказової медицини: ЧВНП 1,4; 95% ДІ: 1,1–1,7; ВШ 5,3; 95% ДІ: 4,7–5,8.

## Відомості про автора

**Леміш Наталія Юріївна** – канд. мед. наук, доц., каф. акушерства та гінекології, медичний факультет, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 560-05-17. E-mail: lemishny@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0893-8565

## Information about the author

**Lemish Nataliya Yu.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 560-05-17. E-mail: lemishny@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0893-8565

## ПОСИЛАННЯ

- Hoffman MK. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG*. 2023;130(3):8-15. doi: 10.1111/1471-0528.17613.
- Carter AM. Unique Aspects of Human Placentation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8099. doi: 10.3390/ijms22158099.
- Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Hum Reprod Update*. 2020;26:501-13. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
- Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Front Immunol*. 2022;13:825075. doi: 10.3389/fimmu.2022.825075.
- Docheva N, Romero R, Chaemsaitong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P, et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes». *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(13):2113-36. doi: 10.1080/14767058.2018.1427058.
- Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):844-66. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
- Harper T, Kuohung W, Sayres L, Willis MD, Wise LA. Optimizing preconception care and interventions for improved population health. *Fertil Steril*. 2023;120(3 Pt 1):438-48. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.014.
- Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012.
- Atrash H, Jack B. Preconception Care to Improve Pregnancy Outcomes. *Sci J Hum Growth Dev*. 2020;30(3):355-62. doi: 10.7322/jhgd.v30.11064.
- Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. *Placenta*. 2022;125:4-9. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127.
- Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):267-79. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.002.
- George H, Steeves KL, Mercer GV, Aghaei Z, Schneider CM, Cahill LS. Endothelial nitric oxide deficiency results in abnormal placental metabolism. *Placenta*. 2022;128:36-8. doi: 10.1016/j.placenta.2022.08.013.
- Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
- Rasool A, Alvarado-Flores F, O'Tierney-Ginn P. Placental Impact of Dietary Supplements: More Than Micronutrients. *Clin Ther*. 2021;43(2):226-45. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.11.017.
- Cureton N, Korotkova I, Baker B, Greenwood S, Wareing M, Kotamraju VR, et al. Selective Targeting of a Novel Vasodilator to the Uterine Vasculature to Treat Impaired Uteroplacental Perfusion in Pregnancy. *Theranostics*. 2017;7(15):3715-31. doi: 10.7150/thno.19678.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802.
- Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):1108-19. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
- Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):81-98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(1):3-57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
- Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. *Placenta*. 2022;125:4-9. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127.
- Brosens I, Puttermans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):437-56. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
- Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: What is going wrong? *Placenta*. 2020;96:10-8. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.003.
- Deer E, Jones J, Cornelius DC, Comley K, Herrock O, Campbell N, et al. Progesterone Induced Blocking Factor Reduces Hypertension and Placental Mitochondrial Dysfunction in Response to sFlt-1 during Pregnancy. *Cells*. 2021;10(11):2817. doi: 10.3390/cells10112817.
- Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancies after assisted reproduction. *Wiad Lek*. 2020;73(3):494-7.
- Song W, Guo Q, Puttabyatappa M, Elangovan VR, Wang J, Li F, et al. FGR-associated placental insufficiency and capillary angiogenesis involves disruptions in human placental miRNAs and mRNAs. *Heliyon*. 2024;10(6):e28007. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28007.
- Mahajan S, Alexander A, Koenig Z, Saba N, Prasanphanich N, Hildeman DA, et al. Antigen-specific decidual CD8+ T cells include distinct effector memory and tissue-resident memory cells. *JCI Insight*. 2023;8(17):e171806. doi: 10.1172/jci.insight.171806.
- Lager S, Sovio U, Eddershaw E, van der Linden MW, Yazar C, Cook E, et al. Abnormal placental CD8+ T-cell infiltration is a feature of fetal growth restriction and preeclampsia. *J Physiol*. 2020;598(23):5555-71. doi: 10.1113/JP279532.
- Carter AM. Evolution of Placental Hormones: Implications for Animal Models. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:891927. doi: 10.3389/fendo.2022.891927.
- Tong M, Abrahams VM. Immunology of the Placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):49-63. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.006.
- Schust DJ, Bonney EA, Sugimoto J, Ezashi T, Roberts RM, Choi S, et al. The Immunology of Syncytialized Trophoblast. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1767. doi: 10.3390/ijms22041767.
- Lemish NY. Features of obstetric and perinatal pathology in pregnant women with complications from the group of major obstetric syndromes. *Reprod Health Women*. 2022;(2):59-65.
- Lemish N. Basic principles and structure of risk assessment for major obstetric syndromes. *Reprod Health Women*. 2022;8:32-40.
- Mintser AP. Statistical research methods in clinical medicine. *Pract Med*. 2018;(3):41-5.
- Labo O. Prevention of fetoplacental complex disorders in women at risk and threat of preterm birth (literature review). *Reprod Health Women*. 2021;(2):32-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522.
- Petrenko Ye., Strubchevska K. Preterm labor: issues of prognosis, prevention and management (Literature review). *Reprod Health Women*. 2021;(3):57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245.
- Kon'kov D, Beviz G, Piskun A, Bodnarchuk O. Promising directions for creating a strategy for effective drug prevention of preeclampsia (Literature review). *Reprod Health Women*. 2022;(3):49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.
- Gerasymchuk V, Zagorodnya O, Krukovets D. Evaluation of the effectiveness of acetylsalicylic acid prescription for the prevention of obstetric complications by logistic regression. *Reprod Health Women*. 2021;(5):19-27. doi: 10.30841/2708-8731.5.2021.240021.
- Konkov D, Beviz G, Piskun A, Bodnarchuk O. Promising directions for creating a strategy for effective drug prevention of preeclampsia (Literature review). *Reprod Health Women*. 2022;(3):49-61. doi: 10.30841/2708-8731.3.2022.262376.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2024. – Дата першого рішення 16.05.2024. – Стаття подана до друку 13.06.2024