

## ДІАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**В.М. Соловей**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці

**Мета роботи** – висвітлити питання діагностики плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок з невиношуванням у ранні терміни гестації.

Показана роль клінічних лабораторних методів досліджень, наведено ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітних із плацентарною дисфункцією, проаналізовані ранні маркери загрози викидня, а також представлені дані дослідження гістології хоріона в I триместрі вагітності. У статті викладені біохімічні, клінічні, доплерометричні маркери прогнозування перинатальних ускладнень.

**Висновок.** Відсутність чіткої систематизації даних щодо діагностики плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок з невиношуванням у ранні терміни гестації зумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення та розробки діагностичних критеріїв порушень плацентарної з урахуванням стану екстраембріональних структур та матково-хоріальних взаємовідносин у I триместрі вагітності.

**Ключові слова:**

невиношування, плацентарна дисфункція, діагностика, прогнозування перинатальних ускладнень.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №2(72). С. 91-97.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.2.72.2020.13

E-mail: soloveyvm@ukr.net

## ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**В.М.Соловей**

**Цель работы** – осветить вопросы диагностики плацентарной дисфункции и прогнозирования перинатальных осложнений у женщин с невынашиванием в ранние сроки гестации.

Показана роль клинических лабораторных методов исследований, приведены эхографические особенности развития эмбриона у беременных с плацентарной дисфункцией, проанализированы ранние маркеры угрозы выкидыша, а также представлены данные исследования гистологии хоріона в I триместре беременности. В статье изложены биохимические, клинические, доплерометрические маркеры прогнозирования перинатальных осложнений.

**Вывод.** Отсутствие четкой систематизации данных по диагностике плацентарной дисфункции и прогнозированию перинатальных осложнений у женщин с невынашиванием в ранние сроки гестации обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения и разработки диагностических критериев нарушений плацентации с учетом состояния экстраэмбриональных структур и маточно-хоріальных взаимоотношений в I триместре беременности.

**Ключевые слова:**

невынашивание, плацентарная дисфункция, диагностика, прогнозирование перинатальных осложнений.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72). С. 91-97.

## DIAGNOSTICS OF PLACENTAL DYSFUNCTION AND PROGNOSIS OF PERINATAL COMPLICATIONS IN WOMEN WITH MISCARRIAGE AT EARLY GESTATION (LITERATURE REVIEW)

**V. M. Solovei**

**The review of the literature elucidates the issues of the placental dysfunction diagnostics and prediction of perinatal complications in women with the miscarriage at early terms of gestation.**

The role of the clinical laboratory methods of the research is shown, ultrasound features of embryo development in pregnant women with placental dysfunction are adduced, early markers of the miscarriage threat are analysed, the data of the study of chorionic histology in the first trimester of pregnancy are also presented. Biochemical, clinical, Doppler metric markers for the prediction of perinatal complications are stated in the article .

**Conclusion.** The lack of a clear data systematization concerning the placental dysfunction diagnostics and the prediction of perinatal complications in women with miscarriage in early gestation stipulates the need for further profound study and development of diagnostic criteria for the placental disorders taking into account the state of extraembryonal structures and iterine-choroidal interrelations in the Ist trimester of pregnancy.

**Key words:**

miscarriage, placental dysfunction, diagnostics, prediction of perinatal complications.

Clinical and experimental pathology. Vol.19, №2 (72). P. 91-97.

### Вступ

Загроза переривання вагітності залишається однією з найбільш важливих проблем в акушерстві та гінекології, незважаючи на численні дослідження етіології, патогенезу, діагностики і терапії цієї патології [1, 2].

### Мета роботи

Висвітлити питання діагностики плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок з невиношуванням у ранні терміни гестації.

### Основна частина

Як відомо, розвиток ембріона значною мірою залежить від успішного завершення процесу імплантації та встановлення матково-плацентарної гемодинаміки. Порушення в період імплантації, раннього ембріогенезу і плацентації призводять до первинної плацентарної дисфункції, що клінічно проявляється картиною загрози переривання вагітності з ранніх термінів. За літературними даними плацентарна дисфункція розвивається у кожної другої жінки з явищами загрози переривання вагітності [1,2].

Діагноз плацентарної дисфункції (ПД) виставляється на підставі результатів комплексного обстеження вагітних, даних ретельно зібраного анамнезу з урахуванням умов життя і праці, шкідливих звичок, екстрагенітальних захворювань і ускладнень вагітності [3].

Етіологічні причини плацентарної дисфункції, як відомо, мають багатофакторний характер. Однак провідною причиною розвитку ПД в ранні терміни є порушення балансу статевих гормонів, метаболізм яких обумовлюється генетичними особливостями [2, 4].

Тому насамперед в основі діагностики плацентарної дисфункції лежить комплексний аналіз результатів лабораторних методів дослідження, що містить: визначення рівня гормонів і специфічних білків вагітності в динаміці (прогестерон, плацентарний лактоген, естріол, альфа-фетопротейн, хоріонічний гонадотропін та його вільна  $\beta$ -субодиниця, трофобластичний бета-1-глікопротеїн (ТБГ), плацентарний альфа-1-мікроглобулін (ПАМГ), кортизол (Кр), РАРР-А - асоційований з вагітністю протеїн плазми А); оцінку стану метаболізму і гемостазу в організмі вагітної ( КОС, СРО, об'ємний транспорт кисню, ферменти: АлАТ, АсАТ, ЩФ, ЛДГ, КФК, ГОДГ, ГТП, показники гемостазіограми); оцінку росту і розвитку плода (ультразвукова біометрія плода); ультразвукову оцінку стану хоріону та плаценти (локалізація, товщина, площа, об'єм материнської поверхні, наявність кист, кальциноз); вивчення плацентарного кровообігу, кровотоку в судинах матки, пуповини і великих судинах плода [4, 5].

Ряд авторів вказує, що доцільніше призначити динамічне спостереження гормонів у фето-плацентарному комплексі (ФПК):

- плацентарний лактоген (ПЛ) та хоріонічний

гонадотропін (ХГ) визначаються для діагностики стану синцитіотрофобласта плаценти;

- естрогени (естрадіол (Е2) та естріол (Е3) (для комплексної оцінки функціонування ФПК);

- прогестерон (Пг) – стероїдний гормон, який синтезується жовтим тілом яєчника, а потім плацентою після її формування [4, 5, 6].

Цей гормон є протектором вагітності, головна його функція – підтримка нормотону маткової мускулатури. Рівень Пг протягом вагітності має підвищуватися. Прогестеронова недостатність на ранніх термінах вагітності вказує на загрозу переривання вагітності. Зі свого боку підвищення тону матки призводить до порушення інвазії трофобласта та перебудови спіральних артерій. Внаслідок зниження інвазивних процесів, трофобластичні «пробки», які до 12 тижнів повинні перекривати ділятовані спіральні артерії, у вузьких просвітах більшості цих судин відсутні. Це обумовлює виникнення передчасного материнського кровотоку і підвищення концентрації кисню у міжворсинчастому просторі, що на ранніх етапах вагітності пошкоджує хоріальне дерево. Останнє може сприяти підвищенню проникливості плацентарного бар'єра внаслідок порушення рівноваги в системі перекисного окислення ліпідів. Як відомо, зниження антиоксидантної активності є однією з важливих причин пошкодження клітинних мембран плаценти, що сприяє розвитку плацентарної дисфункції. Одним із пріоритетних напрямків сучасного акушерства у вивченні етіопатогенетичних аспектів розвитку плацентарної дисфункції є дослідження факторів росту. Певне місце у формуванні плацентарної дисфункції відводять гемостазіологічним та імунологічним порушенням. Імунні фактори через каскад цитокінових реакцій можуть вплинути на гормональний фон вагітної і в подальшому сприяти розвитку патології плаценти [2, 4].

Початкова плацентарна дисфункція супроводжується зниженням лише плацентарних гормонів (ХГ, ПЛ, Пг). Хронічна ПН із синдромом затримки росту плода (СЗРП) характеризується зниженням як плацентарних, так і фетальних (естрогени) показників на 30-50% від норми. Тяжка ФПД, яка характеризується антенатальною загибеллю плода, супроводжується зниженням гормональних показників на 80-90% та підвищенням рівня альфа-фетопротейну (а-ФП) [6].

Для діагностики ПД деякі автори пропонують визначати також:

- естріоловий індекс (співвідношення кількості гормону в плазмі крові та сечі). Якщо ПД прогресує, індекс знижується [7, 8].

У ранні терміни вагітності найінформативнішим показником є концентрація ХГ у крові матері. Визначення ХГ призначають у разі підозри на вагітність, що не розвивається, та у разі загрози переривання вагітності. У цих випадках спостерігається значне зниження рівня ХГ та паралельне зниження рівня Пг у крові матері, зумовлене порушенням гормональної активності жовтого тіла вагітності [4, 5].

У літературних джерелах відзначена висока діагностична цінність специфічних протеїнів:

- трофобластичний  $\beta_1$ -глікопротеїн – специфічний маркер функції синцитіотрофобласту, що синтезується плідною частиною плаценти, та плацентарний  $\alpha 1$ -мікроглобулін - білок, що синтезується в материнській частині плаценти і є індикатором функції децидуальної тканини [9, 10].

Завдяки високоефективним методам досліджень з'явилась можливість комплексної діагностики на ранніх термінах вагітності, однак до останнього часу провідну роль відіграє ехографічне дослідження ембріона і екстраембріональних структур [11].

У I триместрі вагітності несприятливими УЗ-ознаками є: низьке прикріплення плідного яйця та відставання його розмірів від гестаційного терміну; нечітка візуалізація ембріона; наявність ділянок відшарування хоріону; ознаки розширення міжворсинчастого простору; варикозне розширення навколوماتкових вен; сегментарні скорочення стінки матки; реєстрація кровотоку у жовтому тілі яєчника у вигляді окремих локусів; зміна об'єму жовтого тіла та жовточного мішка [6].

Раннім маркером загрози викидня є зменшення обсягу плодового яйця і амніотичної порожнини. Прогресуюче зменшення обсягу плодового яйця у 23,4% спостережень є ультразвуковим маркером мимовільного переривання вагітності. При вираженому зменшенні плодового яйця і амніотичної порожнини у 12,8% спостережень із раннім маловоддям у першому триместрі відбувається мимовільний викидень, у 10,6% – загибель ембріона. Під час прогресування вагітності гестаційний процес ускладнюється загрозою переривання в 36%, передчасним дозріванням плаценти – у 31%, маловоддям – у 20%, гестозом – у 17%, затримкою розвитку плода – у 19%, передчасними пологами – у 7% спостережень [12]. У 15,6% пацієнок прогресуюче зниження куприко-тім'яного розміру, поєднане зі зменшенням обсягу плодового яйця, дає можливість діагностувати затримку росту ембріона та клінічно є проявом первинної плацентарної дисфункції [13, 14].

Водночас загроза переривання вагітності в першому триместрі з наявністю часткового відшарування плодового яйця й утворенням ретрохоріальної гематоми є не фактором ризику розвитку первинної плацентарної недостатності, а її достовірним проявом, що так само поглиблює порушення гемодинаміки в системі мати-хоріон-ембріон [15].

Ретрохоріальна гематома виявляється у 22,8% пацієнок зі звичним невиношуванням, причому скарги на кров'янисті виділення пред'являють лише 31% із них. У 65% спостережень при ультразвуковому скануванні виявляється корпоральное розташування гематоми, що в прогностичному плані більш несприятливо, у 35% – супрацервікальне. Окрім розташування, велике діагностичне значення має об'єм гематоми. У 6,3% спостережень, що завершилися самовільним викиднем, об'єм гематоми перевищував 20 мл [5, 16, 17]. При наявності

ретрохоріальної гематоми страждають процеси становлення кровообігу в системі «мати – плацента – плід», що визначає можливість мимовільного викидня і формування первинної плацентарної недостатності. У цих випадках при доплерометричному дослідженні кровотоку в міжворсинчастому просторі у 63% випадків діагностуються зміни показників [13, 14, 19].

Доплерометричне дослідження дає змогу отримати дані про порушення маткового та фето-плацентарного кровообігу. Порушення циркуляції у системі мати-плацента-плід характеризується станом судинної резистентності в маткових артеріях, артерії пуповини та середній мозковій артерії і аорті плода. Найбільш поширений якісний аналіз кривих, при якому основне значення має не абсолютна швидкість руху крові, а співвідношення швидкостей кровотоку в різні фази серцевого циклу. На підставі співвідношення цих показників обчислюють: пульсаційний індекс; індекс резистентності; систоло-діастолічне відношення; цереброплацентарне відношення – відношення індексу резистентності середньої мозкової артерії до індексу резистентності в артерії пуповини [11, 20].

Значення даних показників зростають при збільшенні периферичного опору кровотоку.

Морфологічною основою розвитку плацентарної дисфункції у жінок із невиношуванням є зміни мікроциркуляції у спіральних артеріях унаслідок первинного порушення анатомічної структури преплацентарного ложа матки [21].

Згідно з даними Мунтян О.А (2019 р.) при дослідженні гістології хоріона в ранніх термінах вагітності встановлено, що в 70,45% випадках наявна лімфогістіоцитарна інфільтрація у стромі ворсин, у 26,13% були верифіковані частини плідного яйця з вогнищами некрозу, у 9,09% – визначалось плідне яйце з дистрофічними змінами, у 8,8% – у децидуальній тканині спостерігалися вогнища запалення, у 15,9% – були знайдені ворсини хоріона з ознаками дистрофії. Інші зміни (незрілі безсудинні ворсини хоріона, плацентарна тканина з вогнищами запалення, частково некротизована плацентарна тканина тощо) траплялись значно рідше. Отже, дані засвідчують про порушення процесів імплантації плідного яйця та процесів формування плаценти, які відіграють основну роль у першому триместрі вагітності. До основних змін ендометрію в цей період зараховують процеси ангиогенезу, згортання крові й фібринолізу та ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Порушення однієї чи кількох цих ланок врешті призводить до порушення формування фето-плацентарного комплексу, що зі свого боку спричинює невідповідність забезпечення плоду киснем та поживними речовинами, клінічними проявами чого можуть бути загроза переривання вагітності, завмерла вагітність чи самовільний викидень. Деякі автори називають перший триместр вагітності періодом втрачених можливостей, оскільки своєчасна діагностика та корекція будь-яких патологічних відхилень на ранніх термінах вагітності є особливо важливими для подальшого нормального

її розвитку та перебігу. Особливо це стосується жінок зі звичним невиношуванням вагітності неясної етіології, стан яких необхідно моніторити ще на етапі планування наступної вагітності [2].

Сьогодні питанню прогнозування загрозованих станів вагітності присвячена значна кількість робіт. Для прогнозування невиношування вагітності (НВ) у крові вагітних чи шийково-вагінальному секреті, крім визначення концентрацій TNF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, додатково визначають зміст лімфоцитів CD95+, рівень  $\alpha$ 2-мікроглобуліну фертильності (PAMG-2), фактору росту плаценти (PGF) та рівень загального IgE [22]. Іншим біохімічним маркером для прогнозування ПП є імунохроматографічний експрес-тест Actimtm Partus для визначення в цервікальному секреті фосфорильованого протеїна-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP1 - Insulin-like growth factor-binding protein1). IGFBP1 виділяється материнськими децидуальними клітинами і може бути індикатором ушкодження поверхні хоріодецидуальної оболонки. Незначна кількість IGFBP1 може виявлятися в цервікальному секреті на ранніх стадіях внаслідок відшарування плодової оболонки від децидуальної [23]. Концентрація IGFBP1  $\geq$  10 мкг/л у мазках з шийки матки засвідчує про десятиразове підвищення ризику розвитку ПП [24].

Допплерівське дослідження маточних артерій у I та II триместрах чітко показало можливість прогнозування розвитку ПН та СЗРП. У I триместрі малий плацентарний обсяг може передбачити народження плода з малою масою для гестаційного віку [18, 25].

Діагностована кореляція між плацентарним обсягом та індексом васкуляризації. При високому пульсаційному індексі маткової артерії ( $>$  1,5 МоМ) виявлений менший плацентарний обсяг, ніж у жінок із низьким пульсаційним індексом маткової артерії. Отже, можливе раннє виявлення жінок з високим ризиком ПН. Малий розмір плаценти у вагітних із низьким рівнем PAPP-A може корелювати з високим ризиком формування СЗРП, передчасними пологамі і мертвонародженням. Підвищення індексів кровотоку в спіральних, дугоподібних і маткових артеріях після 12 тижнів вагітності – прогностична ознака розвитку ПЕ і СЗРП. Ознаками централізації кровообігу є зниження резистентності в середній мозковій артерії і зниження церебро-плацентарних відносин (відношення IP у середній мозковій артерії до IP в артерії пуповини менше 1,0). Відсутність ортоградного кровотоку у венозній протоці в усі фази серцевого циклу і діастолічного кровоплину в артерії пуповини є критерієм порушення оксигенації життєво важливих органів плода [4].

Вагінальна кровотеча в першому триместрі вагітності, на думку багатьох авторів, є клінічним маркером передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок і відшарування плаценти протягом цієї і наступних вагітностей [26].

Прогностичними маркерами розвитку патології імплантації та плацентації є наявність поліморфізму гена рецепторів прогестерону, васкуло-

ендотеліального фактора росту судин (або обох цих генів), відхилення значень пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення в маткових та спіральних артеріях [2, 27].

Прогноз при самовільному викидні в анамнезі несприятливий. Причому ризик переривання вагітності пропорційно зростає зі збільшенням кількості репродуктивних втрат. Зокрема, у жінок з одним самовільним викиднем в анамнезі ризик втрати вагітності становить 18-20%, після двох викиднів він досягає 30%, після трьох – 43%. У жінок після фізіологічного перебігу попередньої вагітності ризик переривання в гестаційному періоді становить лише 5% [5, 28, 29, 30].

За даними багатоцентрових рандомізованих досліджень, відповідно до принципів доказової медицини, на сьогодні немає достовірних даних про підвищення числа народжених дітей у жінок зі звичним невиношуванням при призначенні предгравідарної підготовки, тривалого постільного режиму, прогестерону і його аналогів, дексаметазону, низькомолекулярного гепарину (НМГ) та ін. Навіть без лікування частота народження дітей досягає 86%. Однак відмовитись від поширеної методики лікування недоцільно. При виявленні причин, корекції порушень поза вагітністю, моніторингу під час вагітності народження життєздатних дітей у парі зі звичним невиношуванням вагітності досягає 95-97% [28].

При вагітності, що не розвивається, у разі проведення реабілітаційної терапії в післяопераційному періоді, вагітність настає приблизно у 85% випадків, пологи – у 70% випадків. Без відновної терапії – у 83 і 18% відповідно.

## Висновок

Відсутність чіткої систематизації даних щодо діагностики плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням у ранні терміни гестації обумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення та розробки діагностичних критеріїв порушень плацентації з урахуванням стану екстраембріональних структур та матково-хоріальних взаємовідносин у I триместрі вагітності.

## Список літератури

1. Кравченко ОВ. Роль комплексної терапії у гемостазі та ефективному відновленні матково-хоріального кровообігу при кровотечах в I триместрі гестації. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2016;3(Спецвып):50-4.
2. Мунтян ОА. Діагностика та прогнозування патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням вагітності [дисертація]. Вінниця; 2019. 189 с.
3. Яковлева ЕА, Деміна ОВ, Бабаджанян ЕН, Яковенко ЕА. Плацентарная дисфункция. *Міжнародний медичний журнал*. 2017;2:47-51.
4. Доброхотова ЮЭ, Джогадзе ЛС, Кузнецов ПА, Козлов ПВ. Плацентарная недостаточность. *Современный взгляд*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 64 с.

5. Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ, редакторы. Акушерство: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1200 с.
6. Каліновська І. Діагностика та лікування плацентарної недостатності [Интернет]. Чернівці; 2020[цитовано 2020 Тра 18]. Доступно: <http://ag3.bsmu.edu.ua/home/pisladiplomna-osvita/kilicni-lekcie/i-kalinovska-diagnostika-ta-likuvanna-placentarnoie-needostatnosti>
7. Лопатка КМ. Диференційований підхід до діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції [ дисертація]. Суми; 2015. 159 с.
8. Doyle P. The Outcome of Multiple Pregnancy. Hum Reprod. 1996;11(Suppl 4):110-7. doi: 10.1093/humrep/11.suppl\_4.110
9. Гошовська АВ, Бирчак ІВ. Гормональні зміни в діагностиці фетоплацентарної дисфункції у вагітних, хворих на туберкульоз. Репродуктивна ендокринологія. 2012;1:96-7. doi: 10.18370/2309-4117.2012.3.96-97
10. Туманова ЛС, Коломієць ОВ. Сучасний погляд на ендокринну функцію плаценти (огляд літератури). Перинатологія і педіатрія. 2016;4:33-6. doi: 10.15574/PP.2016.68.33
11. Вдовиченко ЮП, Дудка СВ. Ультразвукова діагностика затримки росту плода на фоні плацентарної недостатності в групах з високим ризиком. В: Ехографія в перинатології та гінекології. Кривий Ріг; 2013, с. 25-7.
12. Богданова ГС, Зайдієва ЗС, Магометханова ДМ, Заякин ВА, Назарова ЕА. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему. Медицинский совет. 2012;3:67-71.
13. Живецкая–Денисова АА, Воробйова П, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невыношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія і педіатрія. 2017;2:91-8. doi: <https://doi.org/10.15574/10.15574/PP.2017.70.91>
14. Тутченко ТН. Невынашивание беременности. Обзор литературы. Репродуктивна ендокринологія. 2015;2:62-4.
15. Романенко ТГ, Суліменко ОМ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в І триместрі вагітності. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4:60-6. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.60-66>
16. Кравченко ОВ. Корекція кровотеч в ранні терміни гестації залежно від стану ембріона та екстраембріональних структур. Здоров'я жінки. 2017;2:22-4. doi: 10.15574/HW.2017.118.22
17. Русалкина СГ. Диференційований підхід до профілактики невыношування вагітності у жінок з метаболічним синдромом. Здоров'я жінки. 2015;8:123-4. doi: 10.15574/HW.2015.104.123
18. Черняк ММ, Корчинська ОО. Особливості формування системи «мати-плацента-плід» при плацентарній дисфункції. Проблеми клінічної педіатрії. 2016;3-4:75-9.
19. Ткаченко ЛВ, Костенко ТИ, Углова НД, Шкляр АЛ. Невынашивание беременности. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015;1:3-9.
20. Тихановський МФ. Плацентарна дисфункція при різноманітних варіантах аномалії плацентации [магістерська]. Суми; 2017. 83 с.
21. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невыношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017;1:77-82. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-77-82>
22. Werlen S, Raia T, Di Bartolomeo A, Chaleur C. Preterm labor: Reproducibility of detection test of PAMG-1 before and after digital examination, and transvaginal ultrasound cervical length. Gynecol Obstet Fertil. 2015;43(10):640-5. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.07.002
23. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА, Клименко ПА, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, и др. Преждевременные роды, как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;8:2-4-10.
24. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилук ОД. Невыношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):58-63.
25. Герман ЛВ. Оптимізація діагностики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невыношуванням [дисертація]. Чернівці; 2015. 153 с.
26. Нікітіна ІМ. Комбіноване застосування різних форм мікронізованого прогестерону в лікуванні загрози переривання вагітності при багатоплідді. Репродуктивна ендокринологія. 2017;3(35):68-72. doi: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.68-72>
27. Игнатко ИВ, Карданова МА, Толкач ЮИ, Федюнина ИА. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(5):36–46.
28. Набхан ОВ. Профілактика невыношування вагітності у ІІ триместрі у жінок, які багато народжують [дисертація]. Київ; 2017. 169 с.
29. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor IF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of Early Loss of Pregnancy. N Engl J Med. 1988;319(4):189–94. doi: 10.1056/NEJM198807283190401
30. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F, editors. Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment. London: Springer-Verlag; 2016, p. 9–17.

## References

1. Kravchenko OV. Rol' kompleksnoi terapii u hemostazi ta efektyvnomu vidnovlenni matkovo-khorial'noho krovooobihu pry krovotechakh v I trymestri hestatsii [The role of combination therapy in the hemostasis and the effective restoration of the utero-chorionic circulation with bleeding in the first trimester of gestation]. Meditsinskie aspekty zdorov'ya zhenshchiny. 2016;3(Spetsvyp):50-4. (in Ukrainian).
2. Muntian OA. Diahnostyka ta prohnozuvannia patolohii implantatsii u zhinok iz zvychnym nevynoshuvanniam vahitnosti [Diagnosis and prediction of implantation pathology in women with habitual miscarriage] [dissertation]. Vinnytsia; 2019. 189 p. (in Ukrainian).
3. Yakovleva OO, Domina OV, Babadzhanian YeM, Yakovenko OA. Platsentarnaya disfunktsiya [Placental dysfunction]. International Medical Journal. 2017;2:47-51. (in Russian).
4. Dobrokhotova YuE, Dzhokhadze LS, Kuznetsov PA, Kozlov PV. Platsentarnaya nedostatochnost'. Sovremennyy vzglyad [Placental insufficiency. Modern look]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 64 p. (in Russian).
5. Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskiy VE, Savel'eva GM, redaktory. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: A National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1200 p. (in Russian).
6. Kalinovs'ka I. Diahnostyka ta likuvannia platsentarnoi needostatnosti [Diagnosis and treatment of placental insufficiency] [Internet]. Chernivtsi; 2020[tsytovano 2020 Tra 18]. Dostupno: <http://ag3.bsmu.edu.ua/home/pisladiplomna-osvita/kilicni-lekcie/i-kalinovska-diagnostika-ta-likuvanna-placentarnoie-needostatnosti> (in Ukrainian).

7. Lopatka KM. Dyferentsiiovanyi pidkhdid do diahnostryky i korektsii povtornoї platsentarnoї dysfunktsii [Differentiated approach to the diagnosis and correction of recurrent placental dysfunction] [dissertation]. Sumy; 2015. 159 p. (in Ukrainian).
8. Doyle P. The Outcome of Multiple Pregnancy. *Hum Reprod.* 1996;11(Suppl 4):110-7. doi: 10.1093/humrep/11.suppl\_4.110
9. Hoshovs'ka AV, Byrchak IV. Hormonal'ni zminy v diahnostryki fetoplatcentarnoї dysfunktsii u vahitnykh, khvorykh na tuberkul'oz [Hormonal changes in the diagnosis of fetoplacental dysfunction in pregnant women with tuberculosis]. *Reproductive endocrinology.* 2012;1:96-7. doi: 10.18370/2309-4117.2012.3.96-97 (in Ukrainian).
10. Tumanova LE, Kolomiets OV. Suchasnyi pohliad na endokrynnu funktsiiu platsenty (ohliad literatury) [The modern view on the endocrine function of the placenta (literature review)]. *Perinatologiya i pediatriya.* 2016;4:33-6. doi: 10.15574/PP.2016.68.33 (in Ukrainian).
11. Vdovychenko YuP, Dudka SV. Ul'trazvukova diahnostryka zatrymky rostu ploda na foni platsentarnoї nedostatnosti v hrupakh z vysokym ryzykom [Ultrasound diagnosis of fetal growth retardation on the background of placental insufficiency in high-risk groups]. V: *Ekhohrafiya v perynatolohii ta hinekolohii.* Kryvyi Rih; 2013, p. 25-7. (in Ukrainian).
12. Bogdanova GS, Zaydieva ZS, Magometkhanova DM, Zayakin VA, Nazarova EA. Nevynashivanie beremennosti: obshchiy vzglyad na problemu [Miscarriage: a general view of the problem]. *Medical Council.* 2012;3:67-71. (in Russian).
13. Zhivetskaya–Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Rudakova NV. Nevynoshuvannia vahitnosti: suchasni pidkhody do diahnostryky, profilaktyky ta likuvannia [Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment]. *Perinatologiya i pediatriya.* 2017;2:91-8. doi: https://doi.org/10.15574/10.15574/PP.2017.70.91 (in Ukrainian).
14. Tutchenko TM. Nevynashivanie beremennosti. Obzor literatury [Pregnancy loss]. *Reproductive endocrinology.* 2015;2:62-4. (in Russian).
15. Romanenko TG, Sulimenko OM. Profilaktyka akusher's'kykh uskladnen' na tli retrokhorial'noi hematomy v I trymestri vahitnosti. Ohliad literatury [Prevention of obstetric complications against the background of retrochoric hematoma in the I trimester of pregnancy. Literature review]. *Reproductive endocrinology.* 2018;4:60-6. doi: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.60-66 (in Ukrainian).
16. Kravchenko EV. Korektsiia krvotech v ranni termyny hestatsii zalezho vid stanu embriona ta ekstraembrional'nykh struktur [Correction of bleeding in the early stages of gestation depending on the status of the embryo and extraembryonic structures]. *Health of woman.* 2017;2:22-4. doi: 10.15574/HW.2017.118.22 (in Ukrainian).
17. Rusalkina SG. Dyferentsiiovanyi pidkhdid do profilaktyky nevynoshuvannia vahitnosti u zhinok z metabolichnym syndromom [The differentiated approach to preventive maintenance incompetent pregnancy at women with metabolic syndrome]. *Health of woman.* 2015;8:123-4. doi: 10.15574/HW.2015.104.123 (in Ukrainian).
18. Chernyak MM, Korchynska OO. Osoblyvosti formuvannia systemy «maty-platsenta-plid» pry platsentarnii dysfunktsii [Features of formation the “mother-placenta-fetus” system in pregnant women with placental dysfunction]. *Problems of clinical pediatrics.* 2016;3-4:75-9. (in Ukrainian).
19. Tkachenko LV, Kostenko TI, Uglova ND, Shklyar AL. Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2015;1:3-9. (in Russian).
20. Tykhanovs'kyi MF. Platsentarna dysfunktsiia pry riznomanitnykh variantakh anomalii platsentatsii [Placental dysfunction in various variants of placental abnormality] [master's degree]. Sumy; 2017. 83 p. (in Ukrainian).
21. Romanenko TG. Platsentarna dysfunktsiia yak predyktor nevynoshuvannia vahitnosti [Placental dysfunction as a predictor of miscarriage]. *Reproductive endocrinology.* 2017;1:77-82. doi: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.33.8-77-82 (in Ukrainian).
22. Werlen S, Raia T, Di Bartolomeo A, Chaleur C. Preterm labor: Reproducibility of detection test of PAMG-1 before and after digital examination, and transvaginal ultrasound cervical length. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015;43(10):640-5. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.07.002
23. Savelyeva GM, Shalina RI, Kurtser MA, Klimenko PA, Sichinava LG, Panina OB, i dr. Prezhdevremennye rody, kak vazhneyshaya problema sovremennogo akusherstva [Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics]. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;8-2:4-10. (in Russian).
24. Shevchenko AA, Liubomyrska KS, Kyryliuk OD. Nevynoshuvannia vahitnosti: aktsent na chynnyky ryzyku, patohenez ta prohnozuvannia [Miscarriage: emphasis on risk factors, pathogenesis and prognosis]. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2016;10(2-3):58-63. (in Ukrainian).
25. Herman LV. Optymizatsiia diahnostryky ta likuvannia platsentarnoї dysfunktsii u vahitnykh z nevynoshuvanniam [Optimization of diagnosis and treatment of placental dysfunction in pregnant women with miscarriage] [dissertation]. Chernivtsi; 2015. 153 p. (in Ukrainian).
26. Nikitina IM. Kombinovane zastosuvannia riznykh form mikronizovanoho prohesteronu v likuvanni zahrozy pereryvannia vahitnosti pry bahatopliddi [The combined use of various forms of micronized progesterone in the treatment of the threat of termination of pregnancy in multiple pregnancies]. *Reproductive endocrinology.* 2017;3(35):68-72. doi: https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.68-73 (in Ukrainian).
27. Ignatko II, Kardanova MA, Tolkach YuI, Fedyunina IA. Dekompensirovannaya platsentarnaya nedostatochnost' i kriticheskoe sostoyanie ploda [Current views on decompensated placental insufficiency and critical condition of the fetus]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2015;14(5):36–46. (in Russian).
28. Nabkhan OV. Profilaktyka nevynoshuvannia vahitnosti u II trymestri u zhinok, yaki bahato narodzhuiut' [Prevention of miscarriage in the second trimester in women who give birth a lot] [dissertation]. Kiev; 2017. 169 p. (in Ukrainian).
29. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor IF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of Early Loss of Pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319(4):189–94. doi: 10.1056/NEJM198807283190401
30. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: Beard RW, Sharp F, editors. *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment.* London: Springer-Verlag; 2016, p. 9–17.

#### Відомості про автора:

Соловей В.М. – асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторе:**

Соловей В.М. – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about the autor:**

Solovei Valentyna Manoliivna – Assistant Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 14.05.2020*

*Рецензент – проф. Юзько О.М.*

*© В.М. Соловей, 2020*

