

УДК 618.3[318.214:618.36:618.33]-071-084

**А.В. Гошовська, В.М. Гошовський***Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. О.В. Кравченко) ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ “МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД”

**Резюме.** Зважаючи, що за останнє десятиріччя в Україні значно погіршилася демографічна ситуація і водночас зберігаються високі показники перинатальних ускладнень, надзвичайно актуальним для практичного акушерства є вивчення різноманітних чинників ризику порушень стану у системі “мати-плацента-плід”. Профілактика перинатальної патології та збереження здоров’я вагітної є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Наведені результати ефективності проведеної профілактики плацентарної дисфункції у жінок групи ризику були оцінені завдяки клінічним, лабораторним, інструментальним, імуногістохімічним та гістологічним методами досліджень. Основну групу становили вагітні з проявами плацентарної дисфункції без специфічної профілактики плацентарної дисфункції та вагітні із застосуванням запропонованої нами методики профілактики плацентарної дисфункції. Контрольну групу становили здорові вагітні. Запропонована методика профілактики порушень плацентарного комплексу дозволяє досягти кращих результатів щодо більшості показників, а у відношенні до окремих процесів у плаценті дозволяє довести їх до рівня фізіологічної вагітності.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, вагітність, гормони, білки, цитотрофобласт.

Профілактика перинатальної патології та збереження здоров’я вагітної є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Зважаючи, що за останнє десятиріччя в Україні значно погіршилася демографічна ситуація і водночас зберігаються високі показники перинатальних ускладнень, надзвичайно актуальним для практичного акушерства є вивчення різноманітних чинників ризику порушень стану матері і плода [1, 2]. Серед них вагоме місце належить плацентарній дисфункції (ПД), яка супроводжує значну частку ускладнень вагітності: у пацієток з преєклампсією вона трапляється у 66,3% [3, 4], з невиношуванням інфекційного генезу – у 50-60% [1, 4], з синдромом затримки розвитку плода – у 63-68% [5]. Незважаючи на чисельні наукові розробки щодо вирішення даної проблеми, частота порушень у системі мати-плацента-плід сягає 60-70% [2].

**Мета дослідження:** проаналізувати ефективність проведеної профілактики плацентарної дисфункції у жінок груп ризику відповідно до лабораторних, інструментальних, імуногістохімічних та гістологічних показників.

**Матеріал і методи.** Для оцінки ефективності профілактики плацентарної дисфункції проведено дослідження визначення рівня гормонів: естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену, кортизолу у сироватці крові вагітних. Показники ендокринної функції визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу з ви-

користанням тест-систем, що засновані на дії моноклональних антитіл (ДИАМЕБ, Україна). Білоксинтезувальну функцію вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням тест-систем, що засновані на дії моноклональних антитіл (ДИА-М, Москва). Дослідження концентрації специфічних трофобластичного  $\beta$ 1-глікопротеїну (ТБГ) та плацентарного  $\alpha$ 1-мікроглобуліну (ПАМГ) білків у сироватці крові у вагітних жінок основної та контрольної груп.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за використанням УЗД-апарату “АЛОКА-1400” із застосуванням датчика з частотами 5,0 та 7,5МГц. Обстеження виконували у термінах 20-24, 28-32 та 36-38 тижнів вагітності, яке включало фетометрію, оцінку стану плода, виявлення маркерів хромосомних аномалій і внутрішньоутробного інфікування плода, плацентографію, оцінку якості навколоплідних вод, доплерометрію.

Макроскопічну характеристику плаценти здійснювали описовим методом, згідно з органо-метричними параметрами, які є найбільш інформативними для оцінки плацентарної недостатності. Для гістологічного, гістохімічного та бактеріоскопічного дослідження плацентарну тканину фарбували за методикою Н.З. Слінченка.

Для проведення поставлених нами завдань жінки були розділені на 2 групи. Основну групу становили 70 вагітних, ІА (n=35) - вагітні з проявами плацентарної дисфункції без специфічної

профілактики плацентарної дисфункції, ІВ (n=35) - вагітні зі специфічною профілактикою плацентарної дисфункції. Контрольна група – 40 здорових вагітних. Клінічно-лабораторне дослідження проводили відповідно до наказу МОЗ України.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За умови пролонгації вагітності у жінок з проявами невиношування, вагітним до комплексу лікувальних заходів призначали гормональну терапію препаратом “Утрожестан” по 100мг вагінально двічі на добу до 20 тижнів вагітності. За такого лікування спостерігали позитивну динаміку клінічних та лабораторно-інструментальних даних, а у третини вагітних – приріст фетометричних показників.

Після 22-23 тижнів вагітності з метою профілактики плацентарної дисфункції (ПД) у комплексному лікуванні вагітних з ПД використовували препарат “Цитофлавін” та озонований 0,9% розчин NaCl.

“Цитофлавін” застосовували з огляду на низку обґрунтованих клінічно-лабораторних та морфологічних ланок патогенезу ураження фето-плацентарного комплексу (ФПК).

До складу діючої речовини 1мл цитофлавіну входить 100 мг янтарної кислоти, 10мг нікотинаміду, 20 мг рибоксину, 2 мг рибофлавіну мононуклеотиду (рибофлавіну). Фармакологічний ефект зумовлений комплексним впливом антигіпоксичних речовин, що входять до складу компонентів препарату “Цитофлавін” Препарат стимулює дихання й енергоутворення в клітинах, поліпшує процеси утилізації кисню тканинами, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту. “Цитофлавін” активує внутрішньоклітинний синтез білка, сприяє утилізації глюкози, жирних кислот і ресинтезу в нейронах  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Стимулює синтез АТФ, підсилює проліферацію пошкоджених клітин, ангиогенез, створює сприятливі умови для синтезу колагену і росту грануляційної тканини, покращує обмін у тканинах, підтримує і відновлює енергетичний метаболізм та окисне фосфорилування, забезпечує високоенергетичними фосфатами клітини, що перебувають в умовах дефіциту живлення.

“Цитофлавін” призначали жінкам основної групи по 10 мг (1мл) у 200 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду, або 5% розчині глюкози 1 раз на добу через день.

Поєднання медичного озону на тлі комплексної терапії покращує матково-плацентарний та плодово-плацентарний кровообіг за рахунок нормалізації судинної резистентності в маткових, спі-

ральних та плацентарних артеріях. Механізмом дії озонованого фізіологічного розчину є активація біоенергетичних процесів на клітинному рівні, покращення мембранного стану формених елементів крові і зниження їхньої агрегаційної здатності, позитивний вплив на гемореологію і периферійну гемодинаміку, що призводить до нормалізації мікроциркуляції, покращення віддачі кисню тканинам. Під впливом озону відбувається активний ріст тонкостінних судин з розширенням та збільшенням їхньої довжини. Озон позитивно впливає на функцію органів (міометрій, плацента), які перебувають у стані гіпоксії і на плацентарний комплекс та перебіг вагітності в цілому.

Озонований фізіологічний розчин готували шляхом пропускання через флакон із стерильним розчином 0,9% хлориду натрію озono-кисневої суміші з концентрацією озона 0,4-1,5мг/л. Отриманий розчин одразу вводили в ліктьову вену крапельно зі швидкістю 8-10мл/хв протягом 30-40хв.

Ефективність проведеної профілактики ПД оцінювали за показниками наших досліджень у жінок ІА та ІВ підгрупи основної групи. Слід відзначити, що у жінок ІВ підгрупи (з проведеною специфічною профілактикою дисфункції плаценти) лабораторні, інструментальні, імуногістохімічні та гістологічні дані позитивно відрізнялися від показників ІА підгрупи. За гормонального дослідження рівень естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену з проявами ПД був значно нижчим, ніж при фізіологічній вагітності (контрольна група), але запропонована нами методика профілактики дозволила вірогідно підвищити показники ( $P < 0,05$ ). Рівень наведених гормонів у порівнянні з стандартною методикою профілактики (ІА підгрупа) підвищувався. Зокрема, рівень естрадіолу у жінок ІВ підгрупи був вищим за умов запропонованої методики профілактики  $44,7 \pm 1,14$  (нмоль/л) порівняно з жінками ІА групи  $41,4 \pm 1,12$  (нмоль/л), рівень прогестерону у жінок ІВ підгрупи становив  $579,1 \pm 4,86$  (нмоль/л) проти  $538,6 \pm 4,14$  (нмоль/л), рівень плацентарного лактогену становив у підгрупі ІВ  $277,0 \pm 4,11$  (нмоль/л) проти  $258,4 \pm 4,02$  (нмоль/л). Водночас рівень кортизолу при застосованій нами профілактиці плацентарної дисфункції, на відміну від інших гормонів, особливо не відрізнявся ( $P > 0,05$ ).

Оцінюючи показники білокпродукувальної функції плаценти, встановлено, що рівень ТБГ в умовах застосування запропонованої методики профілактики був вищим (ІВ)  $10,30 \pm 0,080$  нг/мл, ніж за стандартної методики профілактики  $9,52 \pm 0,075$  нг/мл (ІА). Запропонована методика профілактики дозволила досягти рівня ТБГ майже

до цифр контрольної групи  $10,34 \pm 0,074$  нг/мл. Інші закономірності були відзначені за ПАМГ. Зокрема, запропонована методика профілактики дозволила більш суттєво знизити рівень ПАМГ, а саме: для групи ІВ  $62,11 \pm 0,27$  нг/мл порівняно з жінками підгрупи ІА  $80,1 \pm 0,52$  нг/мл. Слід зазначити, що жоден із застосованих методів профілактики не дозволив досягти стану фізіологічної вагітності  $35,6 \pm 0,12$  нг/мл (контрольна група).

За імуногістохімічного дослідження встановлено, що концентрація плацентарного лактогену в трофобласті хоріональних ворсин у підгрупі ІВ дещо покращила показники даного гормону  $0,295 \pm 0,0127$  у.о.опт.густ. порівняно зі стандартною методикою профілактики (група ІА)  $0,241 \pm 0,0154$  у.о.опт.густ. За визначення плацентарного лактогену в інвазивному трофобласті матково-плацентарної ділянки визначені позитивні результати у групі ІВ ( $0,298 \pm 0,0123$  у. о. опт. густ.) порівняно з групою ІА ( $0,221 \pm 0,0125$  у. о. опт. густ.). Позитивний результат відзначений у підгрупі ІВ при дослідженні ТБГ у трофобласті хоріональних ворсинок ( $0,325 \pm 0,0126$  о. опт. густ.). Проте концентрація ТБГ порівняно з жінками, які отримували стандартну схему профілактики ПД (ІА), становила ( $0,279 \pm 0,0134$  о.опт.густ.).

Морфологічні зміни у плацентах дали змогу обґрунтувати окремі ланки патогенезу більш високої ефективності запропонованого методу профілактики порівняно зі стандартним методом. Зокрема, це стосується інвазивних функцій цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки. Так, у відношенні до показника “середня кількість цитотрофобластичних клітин” запропонований метод профілактики порівняно зі стандартним виявився більш ефективним. Показник “середня кількість цитотрофобластичних клітин” нормалізувався і значно перевищував величину показника у групі зі стандартною профілактикою ПД  $28,4 \pm 0,94$  (ІВ підгрупа) проти  $16,2 \pm 0,64$  (ІА підгрупа).

Визначаючи оптичну щільність специфічного імуногістохімічного дослідження протеїну ВАХ у цитоплазмі цитотрофобластичних клітин матково-плацентарної ділянки, встановлено, що даний показник знижувався у підгрупі ІВ  $0,332 \pm 0,0034$  відносно підгрупи ІА  $0,423 \pm 0,0061$ . Застосування цитофлавіна в комплексному поєднанні з озонованим фізіологічним розчином зменшує інтенсивність ВАХ-залежного апоптозу інвазивного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки до фізіологічного рівня  $0,329 \pm 0,0086$ , що дає змогу зберегти необхідну кількість клітин цитотрофобласта для

здійснення його інвазивних функцій.

Оцінюючи частоту ПД, відзначено, що у підгрупі ІВ значно рідше траплялись акушерські ускладнення порівняно з жінками, яким застосовували традиційну методику профілактики дисфункції плаценти (ІА). Так, частота гіпотрофії плода та показник СЗРП І ступеня (симетрична форма) траплявся на 7,1% менше у групі ІВ, гіпоплазія плаценти рідше спостерігалася у жінок підгрупи ІВ на 1,4%. Помірне багатоводдя значно рідше – на 15,7% виявлено у підгрупі ІВ.

Найбільш доказові зміни при КТГ дослідженні мали такі показники: базальна частота серцевих скорочень (БЧЧ), кількість, амплітуда та тривалість акцелерації і децелерації. Відзначено, що у жінок, які отримували специфічну профілактику ПД, значно кращі результати КТГ дослідження були зареєстровані відносно до жінок, які отримували традиційну профілактику дисфункції плаценти. Так, БЧСС на 9,8% перевищувала показники у підгрупі ІВ відносно показників жінок ІА підгрупи. Відзначено, що кількість, амплітуда та тривалість акцелерацій значно більше спостерігались у жінок ІВ підгрупи, що характеризувало позитивний внутрішньоутробний стан плода. Кількість акцелерацій у групі ІВ перевищувала показники на 41,9%, амплітуда акцелерацій ІВ підгрупи – на 18%, більш тривалі акцелерації зареєстровані у жінок із проведеною специфічною профілактикою дисфункції плаценти у підгрупі ІВ (на 31,8%). Встановлено, що кількість, амплітуда та тривалість децелерацій значно підвищувалися у жінок з традиційною методикою профілактики ПД (ІА), що свідчило про негативний внутрішньоутробний стан плода.

**Висновок.** Оцінюючи позитивні результати з боку гормональної, білок продукувальної систем, даних інструментального, морфологічного та імуногістохімічного дослідження у вагітних із застосуванням запропонованої нами профілактики ПД (ІВ підгрупи), можна дійти висновку, що традиційні методи профілактики ПД неспроможні суттєво вплинути на покращення показників до фізіологічного рівня. Водночас, запропонована нами власна методика дозволяє досягти кращих результатів щодо більшості показників, а відносно окремих процесів у плаценті дозволяє довести їх до рівня фізіологічної вагітності.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з розкриттям взаємозв'язку наведених даних з клінічними проявами плацентарної дисфункції.

## Список використаної літератури

1. Филиппов О.С. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности / О.С. Филиппов, А.А. Казанцева // Пробл. репродукции. – 2007. – № 3. – С. 60-63. 2. Чепка Ю.Л. Прогнозування фетоплацентарної недостатності на основі статистичного багатофакторного комп'ютерного аналізу / Ю.Л. Чепка // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 1(33). – С. 105-108. 3. Каліновська І.В. Дослідження рівня плацентарного  $\alpha_1$ -мікроглобуліну в материнській сироватці крові при плацентарній формі фетоплацентарної недостатності у різні терміни вагітності / І.В. Каліновська // Одес. мед. ж. – 2008. – № 2. – С. 53-55. 4. Рец Ю.В. Гормонально-гистометрические корреляции при хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Рец // Вопр. гинеколог., акуш. и перинатолог. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 12-15. 5. Бесєдін В.М. Стан гормональної функції плаценти у немолодих першородячих, можливості комплексної терапії фетоплацентарної недостатності / В.М. Бесєдін, М.В. Дорошенко-Кравчик // Вісн. наук. досліджень. – 2006. – № 2(35). – С. 227-229.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ “МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД”

**Резюме.** Учитывая, что за последнее десятилетие в Украине значительно ухудшилась демографическая ситуация и при этом сохраняются высокие показатели перинатальных осложнений, чрезвычайно актуальным для практического акушерства является изучение различных факторов риска нарушений состояния в системе “мать-плацента-плод”. Профилактика перинатальной патологии и сохранения здоровья беременной является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Приведены результаты эффективности проведенной профилактики плацентарной дисфункции у женщин группы риска, которые были оценены благодаря клиническим, лабораторным, инструментальным, иммуногистохимическим и гистологическим методам исследований. Основную группу составили беременные с проявлениями плацентарной дисфункции без специфической профилактики плацентарной дисфункции и беременные с использованием предложенной нами методики профилактики плацентарной дисфункции. Контрольную группу составили здоровые беременные. Предложенная методика профилактики нарушений плацентарного комплекса позволяет достичь лучших результатов по большинству показателей, а в отношении отдельных процессов в плаценте позволяет довести их до уровня физиологической беременности.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, беременность, гормоны, белки, цитотрофобласт.

### THE EFFICIENCY TO PREVENT DISORDERS IN THE MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM

**Abstract.** Considering the fact that over the last decade the demographic situation in Ukraine has deteriorated considerably and at the same time high rates of perinatal complications occur, the study of various risk factors in the mother-placenta-fetus system is rather topical for practical obstetrics. Prevention of perinatal pathology and preservation of health of a pregnant woman is one of the most urgent problems of modern medicine. The results of the effectiveness of the prevention of placental dysfunction in women at risk were evaluated by means of clinical, laboratory, instrumental, histological and immunohistochemical methods. The main group consisted of pregnant women with symptoms of placental dysfunction without specific prevention of placental dysfunction, and pregnant with our proposed method of prevention of placental dysfunction. The control group consisted of healthy pregnant women. The proposed method of prevention of placental disorders of the placental complex enables to achieve the best results for most indicators, and in relation to individual processes in the placenta allows you to bring them to the level of physiological pregnancy.

**Key words:** placental dysfunction, pregnancy hormones, proteins, cytotrophoblast.

State Higher Educational Establishment in Ukraine  
“Bukovinian State Medical University” (Chernivtsi)

Надійшла 18.05.2016 р.

Рецензент – проф. Юзько О.М. (Чернівці)