

на цукровий діабет вагітних з наявністю антитиреоїдних антитіл стан дітей був у цілому гірший, ніж у хворих без ознак антитиреоїдного автоімунного процесу.

Механізм негативного впливу субклінічного автоімунного процесу на перебіг та наслідки вагітності при цукровому діабеті потребує подальших досліджень. Певною мірою відповідь може дати поглиблене вивчення тиреоїдного гомеостазу у хворих з наявністю та відсутністю антитіл до тиреоїдної пероксидази. Проте, незважаючи на можливі механізми, клінічне значення прихованого антитиреоїдного автоімунного процесу для перебігу та наслідків вагітності при цукровому діабеті можна вважати встановленим.

**ВИСНОВКИ** 1. Антитіла до тиреоїдної пероксидази у вагітних з цукровим діабетом без клінічних ознак патології щитоподібної залози зустрічаються майже у третині випадків.

2. Частота ускладнень вагітності, передчасних родів та оперативного розродження у хворих на цукровий діабет з високою концентрацією антитиреоїдних антитіл вища, ніж у хворих без антитіл.

3. Субклінічний антитиреоїдний автоімунний процес має негативний вплив на стан плода і новонародженого при цукровому діабеті.

4. Механізми негативного впливу антитиреоїдного автоімунного процесу на перебіг вагітності та стан плода при цукровому діабеті потребують подальших досліджень.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.
2. Ларичева И.П., Будыкина Т.С., Бурмукулова Ф.Ф. и др. Функция щитовидной железы у беременных с сахарным диабетом // Вестн. Рос. ассоц. акуш. – 2000. – №2. – С. 16-19.
3. Bech K., Hoier-Madsen M., Feldt-Rasmussen U., Thyroid function and autoimmune. // Acta Endocrinol. – 1991. – №5. – P. 534-539.
4. Kumar H., Daykin J., Betteidge J. et al. Prevalence and clinical usefulness of thyroid antibodies in different disease states of the thyroid. // Clin. Endocr. – 1999. – №5. – P. 679-680.
5. Izquierdo R. Thyroid peroxidase antibodies and pregnancy. // Endocr. Pract. – 2000. – №6(3). – P. 276-279.
6. Pop V.J., de Vries E., van Baar A.L. et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? // J Clin Endocrinol Metab. – 1995. – №12. – P. 3561-3566.
7. Макар П.Д., Чернова Н.В. Сучасні уявлення про антитиреоїдні антитіла // Лаб. діагност. – 2000. – №3. – С. 32-37.

УДК 618.36:576.8097.32+575.1:616–007–07

Пернаков С.Н., Князева Н.В., Мітюков В.О.

### ЗНАЧЕННЯ РАНЬОГО СКРИНІНГУ МАРКЕРІВ ВАГІТНОСТІ ДЛЯ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Донецький державний університет ім. М.Горького

ЗНАЧЕННЯ РАНЬОГО СКРИНІНГУ МАРКЕРІВ ВАГІТНОСТІ ДЛЯ ПРОГНОЗУ РОЗВИТКУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – Для прогнозування розвитку фетоплацентарної недостатності та акушерського та перинатального ризику у жінок Донецького регіону на 10-14 тижнях вагітності визначали рівні  $\beta$ -субодиниці хронічного гонадотропіну і плацентарного білка РАРР-А в материнській крові, проводили УЗД в другому триместрі вагітності. Оцінку морфофункціонального стану плаценти й умов внутрішньоутробного розвитку плода при хронічній фетоплацентарній недостатності ретроспективно здійснювали за допомогою гістологічного, гістохімічного і морфометричного дослідження плацент.

Встановлено, що ранній скринінг рівня  $\beta$ -субодиниці хронічного гонадотропіну на 10-14 тижнях вагітності є високоінформативним показником ризику розвитку хронічної фетоплацентарної недостатності на пізніших строках вагітності.

ЗНАЧЕНИЕ РАННЕГО СКРИНИНГА МАРКЕРОВ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – Для прогнозирования развития фетоплацентарной недостаточности и акушерского перинатального риска у женщин Донецкого региона в 10-14 недель беременности определяли уровни  $\beta$ -субъединицы хронического гонадотропина и плацентарного белка РАРР-А в материнской крови, проводили УЗИ во II триместре беременности. Оценку морфофункционального состояния плаценты и условий внутриутробного развития плода при хронической фетоплацентарной недостаточности ретроспективно оценивали с помощью гистологического, гистохимического и морфометрического исследования плацент.

Установлено, что ранний скрининг уровня  $\beta$ -субъединицы хронического гонадотропина в 10-14 неделях беременности является высокоинформативным показателем риска развития хронической фетоплацентарной недостаточности в более поздние сроки беременности.

MEANING OF EARLY SCREENING OF MARKERS OF PREGNANCY FOR DEVELOPMENT OF FETOPLACENTAL DEFICIENCY – For prognosis the development of fetoplacental deficiency and obstetrical and perenatal risk in women of Donetsk region in 10-14 weeks of pregnancy there were determined the levels of  $\beta$ -subunit of chronic gonadotropin and placental protein PAPP-A in maternal blood and US investigation in 12-24 weeks of pregnancy was carried out. Evaluation of morphofunctional status of placenta and conditions of intrauterine development of fetus at chronic fetoplacental insufficiency was carried out retrospectively by means of histological, histochemical and morphometric investigation of placentas.

The early screening of level of  $\beta$ -CHG in 10-14 weeks of pregnancy was established to be very informative index of risk of fetoplacental deficiency development in late terms of pregnancy.

**Ключові слова:** маркери вагітності, фетоплацентарна недостатність, акушерський та перинатальний ризику.

**Ключові слова:** маркеры беременности, фетоплацентарная недостаточность, акушерский и перинатальный риск.

**Key words:** the markers, fetoplacental deficiency, obstetrical and perenatal risk.

**ВСТУП** Особливої актуальності у сучасному акушерстві набувають питання, пов'язані з ранньою діагностикою та профілактикою фетоплацентарної недостатності (ФПН), зниженням частоти акушерських ускладнень і перинатальної смертності.

Погіршення екологічної ситуації в Донецькому регіоні призвело до того, що у більшості жінок (75,3 %) перебіг вагітності відбувається в умовах довготривалої хронічної гіпоксії на тлі хронічної ФПН (первинної і вторинної) [2].

ФПН – це складний поліказуальний синдром, що виникає при різних патологічних станах у материнському і плодовому організмі, характеризується порушенням адаптаційно-гемостатичних реакцій плаценти на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях. Це поняття включене до Міжнародної статистичної класифікації хвороб, травм та причин смерті в ролі одного з основних діагнозів патології плода та новонародженого.

Патологія плаценти, що включає морфологічну і функціональну недостатність, займає провідне місце в структурі причин перинатальної захворюваності і смертності. Вона може призвести у (44,7±8,1) % випадків до синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода або внутрішньоутробної гіпотрофії; у 91,7 % випадків – до внутрішньоутробної гіпоксії плода і в (31,6±7,5) % – до асфіксії новонародженого; до антенальної загибелі плода – у (15,8±5,9) %; викликає порушення адаптації новонародженого та подальшого розвитку дитини, які впродовж багатьох років будуть безпосередньою причиною порушення фізичного і розумового розвитку, виникнення дитячого церебрального паралічу й опосередкованою причиною підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності.

Тому виняткової актуальності набуває пошук показників, які можуть бути використані для раннього прогнозування ризику розвитку ФПН. У зв'язку з цим представляє інтерес використання результатів біохімічного скринінгу вагітних – одного з високоінформативних методів комплексної пренатальної діагностики вроджених патологій плода в I-II триместрах вагітності. Добре відома динаміка маркерів материнської сироватки ( $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну ( $\beta$ -ХГ),  $\alpha$ -фетопротеїну, плацентарного білка РАРР-А) в разі хромосомної патології плода, широкого спектра вроджених пороків розвитку [1, 5].

Однак значення сироваткових маркерів при ФПН та ускладненому перебізі вагітності вивчено недостатньо.

Метою нашого дослідження був аналіз рівнів біохімічних маркерів у I триместрі вагітності для прогнозу розвитку ФПН.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Нами обстежено в I триместрі вагітності 100 жінок, яких розділили на дві групи: до I (основної) увійшли 50 жінок з позапороговими рівнями  $\beta$ -ХГ та РАРР-А; до II (контрольної) – 50 жінок з нормальними рівнями маркерів при одноплідній вагітності, що перебігала без ускладнень і закінчилась нормальними пологами.

До основної групи увійшли вагітні жінки, яких не включили до групи високого генетичного ризику за результатами пізнього біохімічного скринінгу та УЗД. Кількісна оцінка рівня  $\beta$ -ХГ в сироватці крові проводилась з 10 до 14 тижнів вагітності методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем виробництва "Wullac" (Фінляндія). Рівень РАРР-А в крові визначали за методом імуноферментного аналізу в сухих плямах крові в Донецькому міжобласному медико-гігієнічному центрі разом з NTD Laboratory (Нью-Йорк, США).

Рівні маркерів виражали у вигляді складової від медіани (скорочено МоМ) за міжнародною системою одиниць. Для переведення абсолютних показників в МоМ необхідно одержане значення поділити на медіану для даного строку вагітності. Інтервал нормальних концентрацій  $\beta$ -ХГ та РАРР-А складав від 0,5 до 2,0 МоМ.

УЗД здійснювали за допомогою ультразвукового апарата "Алока-630-SSD", що працює в реальному масштабі часу з лінійним датчиком у 3,5 МГц.

Ретроспективна оцінка морфофункціонального стану плаценти та умов внутрішньоутробного розвитку плода проводилась за допомогою гістологічного, гістохімічного та кількісного морфологічного досліджень [2]. Для дослідження плаценти готували серійні парафінові зрізи товщиною (5 $\pm$ 1) мкм. Зрізи зафарбовували гематоксилін-еозином; толудіновим синім при рН 2,6 та 5,3 для виявлення сульфатованих та нессульфатованих глікозаміногліканів; ставили ШІК-реакцію для виявлення нейтральних мукополісахаридів; проводили зафарбовування за Маллорі.

Для визначення основних морфометричних показників судин ворсин та паренхіматозних компонентів плаценти нами використані методи С.А. Салтикова (1976) та А.А. Глаголева (1932).

Статистична обробка результатів включала підрахунок середніх величин (М), помилок середніх (m), порівняння варіаційних рядів за допомогою критерію Стьюдента і визначення достовірності розходження показників у групах (p) з використанням прикладних програм "Статграф".

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз соматичного та акушерського анамнезу, віку та паритету вагітностей показав, що клінічні групи були ідентичними.

В контрольній групі рівні  $\beta$ -ХГ і РАРР-А у вагітних у термінах 10-14 тижнів були відповідно (1,07 $\pm$ 0,03) МоМ та (1,04 $\pm$ 0,04) МоМ. Розмах нормальних рівнів біохімічних маркерів при фізіологічній вагітності становив 0,5-2,0 МоМ.

В основній групі медіана вільної  $\beta$ -субодиної ХГ виявилась достовірно вищою, ніж в контрольній групі ((1,22 $\pm$ 0,03) МоМ, p<0,01). Мінімальне значення  $\beta$ -ХГ приймав 0,24 МоМ, максимальне – 3,2 МоМ. Наші дані

узгоджуються з даними літературних джерел [4], які вказують на підвищення рівня  $\beta$ -ХГ у більшості жінок, вагітність яких перебігала з хронічною ФПН.

Рівень РАРР-А в основній групі також виявився достовірно вищим, ніж у контрольній (1,39 $\pm$ 0,04) МоМ, p<0,01). Мінімальне значення РАРР-А приймав 0,29 МоМ, максимальне – 2,32 МоМ.

У I групі вагітних, що мали підвищений рівень маркерів у материнській сироватці на 10-14 тижнях вище 1,04 МоМ, в пізніші терміни вагітності у 25 випадках (50,0 %) при УЗД виявлено патологічні зміни в плаценті (кісти, гіперплазію, розширення міжворсинчастого простору); у 75,3 % випадків у подальшому розвинулася хронічна ФПН; у 37,1 % відзначали загрозу невиношування та недоношування; у 58,3% випадків вагітність закінчилась ускладненими та патологічними пологами.

Гістологічне дослідження плацент при фізіологічному перебізі вагітності виявило типові морфологічні зміни, котрі більшість авторів визначають як процес "старіння" плаценти.

Морфометричний аналіз показав, що при фізіологічному перебізі вагітності тільки половина ворсин плаценти не вкрита фібриноідом та бере активну участь у процесах обміну між плодом і матір'ю (середня площа поверхні вільного синцитію складала (4,7 $\pm$ 0,14) м<sup>2</sup>). Судини в хоріоні розподілені нерівномірно, частина судин (24,0 $\pm$ 1,2) % в нормі не функціонує. За необхідності ці судини можуть включатись в обмін між плодом і матір'ю, що є однією з компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти. Частка нефункціонуючих судин залежить від об'єму міжворсинчастого простору. Нерівномірно в плаценті розподілений і фібриноід (середній об'єм склав (10,6 $\pm$ 2,23) см<sup>3</sup>). Вибіркове відкладання фібриноїду на поверхні ворсин впливає, напевно, на обмінні процеси між матір'ю і плодом та формування імунологічної толерантності у вагітних.

У 75,3% жінок основної групи при хронічній ФПН, що розвинулась, в плаценті відзначались інфаркти, петрифікати, набряк, ділянки некрозу та передчасного відшарування плаценти, нерівномірне кровонаповнення, плазморагії та фібриновий некроз. Осередкова плазморагія супроводжувалась накопиченням трансудату, багатого нейтральними мукополісахаридами, що свідчить про виразні порушення внутрішньоворсинчастого кровообігу. В окремих спостереженнях у ворсинах відзначалося зменшення кількості капілярів з паралельним наростанням вмісту пухкої волокнистої з'єднувальної тканини. В таких ворсинах відзначалося накопичення глікозаміногліканів, обумовлене хронічною гіпоксією.

Патонегез дистрофічних і некротичних змін у хоріоні при ФПН пов'язаний з порушенням кровотоку в міжворсинчастому просторі через тромби та набряк ворсин, що призводить до порушення обміну між матір'ю і плодом.

Незважаючи на значні патологічні зміни в плаценті при хронічній ФПН в хоріоні відзначались також компенсаторно-приспосувальні процеси у вигляді осередків і дифузної проліферації синцитіотрофобласта.

Морфометричний аналіз плаценти при хронічній ФПН показав, що розподілення судин в хоріоні нерівномірне, васкуляризація різко знижена (середній об'єм судинного русла – (45,3 $\pm$ 4,22) см<sup>3</sup>, p<0,01), переважають ділянки з мінімальною кількістю судин, підвищується частка нефункціонуючих судин. При хронічній ФПН закономірно підвищується об'єм фібриноїду ((20,9 $\pm$ 5,12) см<sup>3</sup>) та знижується об'єм ворсин (224,8 $\pm$ 12,63 см<sup>3</sup>). В результаті зниження об'єму ворсин відзначається компенсаторно-приспосувальна реакція у вигляді збільшення об'єму міжворсинчастого простору ((170,3 $\pm$ 8,54) см<sup>3</sup>), що виявляється також при проведенні УЗД. При субкомпенсованій і декомпенсованій хронічній ФПН об'єм міжворсинчастого простору знижується ((123,9 $\pm$ 9,49) см<sup>3</sup>). Зменшення об'єму міжворсинчастого простору і порушення кровообігу в ньому через набряк ворсин

та відкладання фібриноїду призводить до порушення газообміну між плодом і матір'ю. Це підтверджується тим, що переважна більшість дітей від матерів, вагітність яких перебігала на тлі хронічної ФПН, народилися з оцінкою за шкалою Апгар менше 8 балів (88,8 %), що свідчить про перенесені ними хронічну внутрішньоутробну гіпоксію та гостру інтранатальну асфіксію.

Таким чином, встановлено, що вільна β-субодиниця ХГ і плацентарний білок РРАР-А є високоінформативними показниками не тільки генетичного, а й акушерського ризику. Їхнє ушкодження в сироватці вагітної в I триместрі може бути використано як доклінічна ознака ризику розвитку ФПН, що дозволяє своєчасно формувати групи підвищеного акушерського ризику для подальшого динамічного спостереження та профілактичної терапії.

УДК 618.4-089-06:618.36

Вербановська Н.В., Григоренко П.П.

## ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ – Перинатальні наслідки при хронічній внутрішньоутробній гіпоксії плода в значній мірі визначаються ступенем тяжкості фетоплацентарної недостатності та методом розродження. В умовах хронічної гіпоксії плода оперативне розродження не виключає повністю порушення функції ЦНС, але зменшує тяжкість ураження.

ПУТИ ОПТИМІЗАЦІЇ ВЕДЕННЯ РОДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – Перинатальные последствия при хронической внутриутробной гипоксии плода в значительной степени определяются степенью тяжести фетоплацентарной недостаточности и методом родоразрешения. В условиях хронической гипоксии плода оперативное родоразрешение не исключает полностью нарушения функции ЦНС, но уменьшает тяжесть поражения.

WAYS OF OPTIMISATION OF DELIVERY COURSE AT CHRONIC FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY – Peri natal consequences at chronic intrauterine fetus hypoxia are greatly determined by degree of severity of fetoplacental insufficiency by method of delivery. In conditions of chronic fetus hypoxia operative delivery doesn't eliminate completely the disturbance of CNS function but it decreases the severity of defeat.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, кесарів розтин, гіпоксія, неврологічні розлади.

**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность, кесарево сечение, гипоксия, неврологические расстройства.

**Key words:** fetoplacental insufficiency, Cesarean section, hypoxia, neurological disturbances.

**ВСТУП.** Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода займає одне з перших місць в структурі перинатальної захворюваності та смертності (Савельєва і соавт., 1991). Частота ФПН в останні роки коливається, за даними різних авторів, від 3 до 24 % серед доношених та від 18 до 24 % серед недоношених дітей [Демідов, Розенфельд, 1995]. В дітей, що перенесли хронічну гіпоксію, перинатальна захворюваність та смертність в 2-3 рази перевищує таку у решти дітей. Незважаючи на велике число робіт, присвячених фетоплацентарній недостатності, повністю не встановлені пошкодуючі перинатальні чинники, що зумовлюють патологічний розвиток дітей у ранній неонатальний період та протягом перших 3-х років життя.

Метою даного дослідження стала оптимізація ведення вагітності та пологів при хронічній внутрішньоутробній гіпоксії плода для зменшення частоти перинатальних ускладнень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 184 вагітних з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плода під час

### ЛІТЕРАТУРА

1. Арбузова С.Б., Николенко М.И., Краснов А.В. и др. Ранняя профилактика хромосомных синдромов. Опыт Донецкого межобластного медико-генетического центра // Актуальные проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии та медичної генетики. – Київ-Луганськ, 2003. – Вип. 9. – С. 217-222.

2. Пернаков С.Н. Фероплацентарная недостаточность и ее коррекция у беременных с поздними токсикозами // Автореф. дис ... канд. мед. наук. – Харьков, 1986. – 24 с.

3. Пернаков С.Н., Арбузова С.Б., Николенко М.И. и др. Значения некоторых показателей материнской сыворотки в прогнозе акушерских и перинатальных осложнений // Медико-социальные проблемы семьи. – 1999. – Т. 4, №2. – С. 12-15.

4. Ogle R., Jauniaux E., Gurmit S. Pahal et al. Serum screening for Down syndrome and adverse pregnancy outcomes: a case controlled study // Prenat. Diagn. – 2000. – Vol. 20. – P. 96-99.

5. Fisher R.A., Phillips A.L., Helwic J.J. Maternal serum chorionic gonadotropin, unconjugated estriol and alpha-fetoprotein as a screening markers in chromosomally abnormal pregnancies // Amer. J. Hum. Genet. – 1997. – Vol. 17, № 13. – P. 274.

вагітності та пологів. ФПН діагностували на основі ультразвукової фетометрії, кардіотокографії та морфофункціонального дослідження плаценти. Ультразвукове дослідження проводили на апаратах "Kranzbuchler SS-2" (Німеччина) і "Simens Sonoline prima", забезпечених лінійним датчиком з частотою 3,5 МГц. Одночасно проводили кардіомоніторне спостереження за станом плода. Кардіотокограми записували на моніторах "Fetal-monitor BMT 9141" виробництва Німеччини та оцінювали за шкалою Ficher (Бунин, Стрижаков, 1987).

Морфофункціональне дослідження плаценти проводилось на органному, тканинному та клітинному рівнях.

Перинатальний стан новонародженого визначали на основі клінічної оцінки за шкалою Апгар, перебігу раннього неонатального періоду та порушення функцій ЦНС. Розвиток дітей протягом перших 3-х років життя вивчали за даними анкетного опитування батьків, а також за наявності та вираженості неврологічних порушень: легкими порушеннями вважалися підвищена нейрорефлекторна збудливість, м'язовий гіпертонус, порушення сну, затримка моторного розвитку; тяжкими – порушення мозкового кровообігу (ПМК), гемісиндром, геміпарез, гіпотонічний м'язовий синдром, гіпертензійно-гідроцефальний синдром, затримка рухового та мовного розвитку, дитячий церебральний параліч (ДЦП).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 184 обстежених вагітних з діагностованою фетоплацентарною недостатністю у 113 (61,4 %) була хронічна гіпоксія I ступеня тяжкості, в 62 (33,6 %) – гіпоксія II ступеня тяжкості, та в 9 (5 %) – гіпоксія III ступеня тяжкості. У 80 пацієнток з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією I ступеня тяжкості та в 25 з 62 жінок з хронічною гіпоксією II ступеня вагітність закінчилась своєчасними пологами через природні пологові шляхи. У жінок з хронічною гіпоксією III ступеня тяжкості пологи відбулися через природні пологові шляхи у всіх 9 (100 %) випадках, причому в 5 випадках вони завершилися накладанням вихідних акушерських щипців та в 2 випадках – інтранатальною загибеллю плода.

Тривалість пологів склала в середньому 11 годин 25 хвилин у першопороділь та 5 годин 28 хвилин у повторно-породіль. 33 вагітних з хронічною гіпоксією I ступеня тяжкості та 37 вагітних з хронічною гіпоксією II ступеня тяжкості розродились шляхом кесаревого розтину. Показаннями до операції у більшості випадків були слабкість пологової