

Дисбаланс ангиогенезу як відправна точка формування плацентарної дисфункції та гестаційних ускладнень у пацієнток із патологією навколоплідного середовища

О. М. Макарчук^{1,2}, О. Я. Жураківська^{1,2}, О. М. Островська^{1,2}, М. І. Римарчук^{1,2}, Н. І. Генік^{1,2}, С. О. Остафійчук^{1,2}

¹Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

²КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради»

В останні роки наукові погляди у перинатальній охороні плода змістилися до більш ранніх термінів вагітності – I триместра, тому що саме на даному етапі проходить формування фетоплацентарного комплексу, закладання органів і тканин, що у більшості випадків і визначає подальший перебіг вагітності.

Мета дослідження: уточнення значення дисбалансу ангиогенних факторів росту як одного із патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції та проведення постнатального макроморфометричного дослідження плаценти та пуповини у жінок із патологією навколоплідного середовища.

Матеріали та методи. Дослідження проводили у 80 вагітних (основна група) із одноплідною вагітністю, відібраних із когорти пацієнток з групи ризику розвитку преєклампсії та невиношування. З них у терміні 30–32 тиж гестації було верифіковано маловоддя у 40 пацієнток (перша група) та багатоводдя – у 40 жінок (друга група). До групи контролю увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним об'ємом навколоплідних вод та фізіологічним перебігом вагітності.

Оцінювання концентрації плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), ендотеліального фактора росту судин-1 (vascular endothelial growth factor-1 – VEGF-1), а також антиангиогенного маркера неоваскулогенезу розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1) проведено у терміни 12–16 та 28–32 тиж вагітності методом імуоферментного аналізу. Дослідження структурно-функціональних особливостей плаценти та пуповини включало сонографічний та органометричний методи. Варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів проводили за допомогою пакета «STATISTICA for Windows®-6,0».

Результати. У жінок основної групи у I триместрі достовірно частіше спостерігалися ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур: низьке розміщення плідного яйця (33,8 %), його деформація (27,5 %) та часткове відшарування хоріона (28,5 %). У 12–16 тиж вагітності встановлено виражений судинний дисбаланс зі зниженням концентрації PlGF у випадку маловоддя у 2,5 раза проти даних контролю, зменшенням рівня вільного VEGF-1 – в 1,8 раза (у випадку маловоддя) та збільшенням рівня антиангиогенних факторів росту (sFlt-1).

Постнатальне дослідження плаценти та пуповинного канатика продемонструвало, що у вагітних основної групи виявлено домінування аномальних форм посліду (16,3 %), переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини (53,8 %), магістрального і проміжного типу розгалуження судин (63,7 %), зміни діаметра пуповини (17,5 %), поєднання зазначених особливостей у третині випадків (31,3 %). У жінок основної групи відзначено зниження плацентарно-плодового коефіцієнта щодо осіб контрольної групи, яке було особливо виражено у вагітних із маловоддям (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.).

Висновки. У терміні 12–16 тиж вагітності встановлено судинний дисбаланс на етапі плацентарності у пацієнток, у яких діагностовано патологію навколоплідного середовища у 30–32 тиж. Зокрема, при маловодді відзначається зниження концентрації PlGF у 2,5 раза проти даних контролю, зменшення рівня VEGF-1 – в 1,8 раза та збільшення параметрів антиангиогенного фактора росту (sFlt-1), що стало передумовою розвитку плацентарної дисфункції.

Опосередкованим відображенням умов плацентарності стали результати постнатального дослідження плаценти та пуповинного канатика. Вони продемонстрували домінування аномальних форм, переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини, магістрального і проміжного типу розгалуження судин, зростання частки патології пуповинного канатика (дефіцит вартонових драглів, аномалії судин пуповини) та зниження плацентарно-плодового коефіцієнта у жінок із патологією навколоплідних вод, що було особливо виражено при маловодді.

Ключові слова: вагітність, індекс амніотичної рідини, плацентарна дисфункція, маловоддя, патологія пуповини, ангиогенез, преєклампсія, затримка розвитку плода, макроморфологія плаценти та пуповини.

Angiogenic imbalance as a starting point for the development of placental dysfunction and pregnancy complications in patients with pathology of the fetal environment

O. M. Makarchuk, O. Ya. Zhurakivska, O. M. Ostrovska, M. I. Rymarchuk, N. I. Henyk, S. O. Ostafiichuk

In recent years, scientific views on perinatal protection of fetus have shifted to earlier periods of pregnancy – to the I trimester, because from this stage the formation of the fetoplacental complex and laying of organs and tissues take place, which in most cases determines the further course of pregnancy.

The objective: to clarify the role of the imbalance of angiogenic growth factors as one of the pathogenetic mechanisms in the development of placental dysfunction, and to conduct a postnatal macromorphometric study of placenta and umbilical cord in women with pathology of the fetal environment.

Materials and methods. The object of the study were 80 pregnant women (the main group) with a singleton pregnancy, selected from the cohort of patients from the risk group for the development of preeclampsia and miscarriage. Among them, at 30–32 weeks of gestation oligohydramnios was diagnosed in 40 patients (the first group) and polyhydramnios – in 40 women (the second group). The control group included 30 somatically healthy pregnant women with a normal volume of amniotic fluid and a physiological course of pregnancy.

The concentrations of placental growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor-1 (VEGF-1), and an anti-angiogenic marker of neovasculogenesis, soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), were performed at 12–16 and 28–32 weeks of pregnancy by enzyme immunoassay method. The study of the structural and functional features of the placenta and umbilical cord included sonographic and organometric methods. The variational statistical method of analysis of the obtained results was carried out using the «STATISTICA for Windows®-6.0» package.

Results. In the women of the main group in the I trimester the ultrasound signs of pathology of the embryo and extraembryonic structures were significantly more often observed: low placement of the fertilized egg (33.8 %), its deformation (27.5 %), and partial detachment of the chorion (28.5 %). At 12–16 weeks of pregnancy, a pronounced vascular imbalance was established with a 2.5-fold decrease in the concentration of PlGF in the case of oligohydramnios compared to control data, a 1.8-fold decrease in the level of free VEGF-1 (in the case of oligohydramnios), and an increased level of antiangiogenic growth factors (sFlt-1).

The postnatal examination of the placenta and umbilical cord showed that in the pregnant women of the main group a predominance of abnormal forms of placenta (16.3 %), a predominance of eccentric and marginal types of attachment of the umbilical cord (53.8 %), main and intermediate types of vascular branching (63.7 %), changes in the diameter of the umbilical cord (17.5 %), a combination of these features in a third of cases (31.3 %) were found. In the women of the main group, there was a decrease of the placental-fetal coefficient compared to the individuals of the control group, which was especially pronounced in pregnant women with oligohydramnios (up to 0.11 ± 0.01 units compared to control data - 0.16 ± 0.01 units).

Conclusions. In the period of 12–16 weeks of pregnancy a vascular imbalance was established at the stage of placentation in patients who were diagnosed pathology of the perinatal environment at 30–32 weeks. In particular, by oligohydramnios there is a 2.5-fold decrease in the concentration of PlGF compared to the control data, a 1.8-fold decrease in the level of VEGF-1, and an increased antiangiogenic growth factor (sFlt-1), which became a prerequisite for the development of placental dysfunction. The results of the postnatal examination of the placenta and umbilical cord became an indirect reflection of placentation conditions. They demonstrated the predominance of abnormal forms, the predominance of the eccentric and marginal type of attachment of the umbilical cord, the main and intermediate type of vascular branching, an increased rate of umbilical cord pathology (Warton's jelly deficiency, anomalies of the umbilical cord vessels) and a decreased placental-fetal ratio in women with amniotic fluid pathology, which was it is especially pronounced with oligohydramnios.

Keywords: pregnancy, amniotic fluid index, placental dysfunction, oligohydramnios, umbilical cord pathology, angiogenesis, preeclampsia, fetal development delay, placenta and umbilical cord macromorphology.

В останні роки наукові погляди у перинатальній охороні плода змістилися до більш ранніх термінів вагітності – до I триместра, позаяк саме на даному етапі відбувається формування фетоплацентарного комплексу, закладання органів і тканин, що у більшості випадків і визначає подальший перебіг вагітності [1, 2, 4, 5]. Процес імплантації бластоцисти в ендометрій регулюється багатьма факторами, у першу чергу судинно-ендотеліальними факторами росту, станом гемодинаміки у базальних та спіральних артеріях матки, стероїдними гормонами яєчників, а також їхньою взаємодією з рецепторами ендометрія [2, 5, 6, 11].

Ураховуючи безпосередню участь ендотелію у підтриманні судинного гомеостазу, у процесах васкуляризації при становленні фетоплацентарного кровообігу, дисбаланс та неповноцінність різних ланок ангіогенезу, відсутність адекватної відповіді на вироблення ангіогенних факторів іншими джерелами, перш за все трофобластом, вносять суттєвий вклад у розуміння механізмів формування плацентарного комплексу на етапі плацентарної у пацієнок групи ризику [8, 10, 11, 24, 27].

Як демонструють наукові дослідження, реалізація патологічних станів під час вагітності може спричинювати порушення процесів інвазії трофобласта та плацентарної, пов'язаної з дисбалансом продукування регуляторів ангіогенезу – стимуляторів та інгібіторів васкуляризації [7, 8, 10, 12].

Не слід виключати і той факт, що у структурі причин перинатальної захворюваності й смертності велике значення має патологія навколоплідного середовища, зокрема багато- та маловоддя, що тісно пов'язані із формуванням плацентарного комплексу як такого та його функцією [6]. Це вимагає пошуку ранніх критеріїв діагностики та прогнозування плацентарної дисфункції та негативних її наслідків, чому присвячено досить велику низку літературних наукових повідомлень [1, 2, 7, 17, 18, 21].

Мета дослідження: уточнення ролі дисбалансу ангіогенних факторів росту як одного із патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції та проведення постнатального макроморфометричного дослідження плацент та пуповини у жінок з патологією навколоплідного середовища.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати дослідження представлені як фрагмент комплексних науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, виконані у центрі планування сім'ї КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради».

На першому етапі дослідження було проведено оцінювання окремих параметрів ангиогенного балансу у 282 пацієнток, включених до групи ризику розвитку невиношування, прееклампсії та синдрому затримки розвитку плода, тобто основних гестаційних ускладнень, тісно пов'язаних із первинною плацентарною недостатністю.

Матеріалом для дослідження факторів росту (ФР) стала сироватка крові, взята у зазначеної категорії пацієнток о 8 год ранку натще у терміни 12–16 та 28–32 тиж вагітності. Визначали концентрацію плацентарного фактора росту (placental growth factor – PlGF), судинно-ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor – VEGF-1), а також антиангіогенного маркера неоваскулогенезу (soluble fms-like tyrosine kinase-1 – sFlt-1) методом імуноферментного аналізу (ІФА) тест-наборами фірми BIOSOURCE (США) на фотометрі MULTILABEL COUNTER 1420 (Данія) відповідно до інструкції до набору.

На другому етапі дослідження із зазначеної вище когорти було відібрано 80 вагітних із одноплідною вагітністю та діагностованим вперше у терміни 30–32 тиж порушенням навколоплідного середовища (основна група), які були розподілені на дві досліджувані групи:

- перша група – 40 пацієнток, у яких верифіковано помірно маловоддя,
- друга група – 40 пацієнток із багатоводдям.

До групи контролю увійшли 30 соматично здорових вагітних із нормальним об'ємом навколоплідних вод та фізіологічним перебігом вагітності.

Критеріями включення були: вагітність з порушенням навколоплідного середовища (зміна величини індексу амніотичної рідини – маловоддя, багатоводдя), наявність факторів ризику розвитку невиношування, прееклампсії, затримки розвитку плода, згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: антифосфоліпідний синдром, звичне невиношування, гострі респіраторні та запальні захворювання під час вагітності, вади розвитку плода, відмова від участі у дослідженні.

Верифікація діагнозу мало- або багатоводдя ґрунтувалась на величині індексу амніотичної рідини (ІАР), вперше встановленого у терміни 30–32 тиж гестації у період максимального об'єму навколоплідних вод [3, 6]. При ІАР від 5 см до 10 см (нижня норма) верифікували діагноз помірного маловоддя, а при ІАР у межах від 20 см до 24 см (верхня межа норми) – багатоводдя. За норму був прийнятий ІАР у межах від 10 см до 20 см [3, 6].

Інфекційний статус оцінювали у терміни 16 тиж вагітності за результатами ІФА та ДНК-полімеразно-ланцюгової реакції. Ультразвукове дослідження проводили на діагностичному приладі «Toshiba SAL – 38

AS». Дослідження структурно-функціональних особливостей плаценти та пуповини включало сонографічний, органометричний, макроморфоскопічний методи.

Органометричний метод включав вимірювання маси плаценти та її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну товщину), діаметр і товщину пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт [2, 3, 6, 8]. При макроскопічному дослідженні визначали цілісність тканин плаценти, її реконструкцію. Вивчали форму материнської, плодової поверхні, характеристику пупкового канатика.

Під час огляду материнської поверхні оцінювали: цілісність децидуальної тканини, форму, розміри плаценти, наявність додаткових часточок, їхню кількість і розміри, вираженість та глибину борозн. Також відзначали вираженість і глибину зон із нетиповим забарвленням і щільністю та кількістю свіжих і старих згустків крові.

Під час огляду плодової поверхні плаценти звертали увагу на: форму та контури, кількість основних судин хоріона, забарвлення амніона, місце прикріплення пуповини, ділянки пошкодження, відшарування, наявність обідка на плаценті. Відзначали наявність утворень, які деформують поверхню, а саме – кіст та пухлин.

Під час огляду плодових оболонок визначали їхню товщину, забарвлення, включення (кров, меконій) та набряк. Оцінюючи пуповину, звертали увагу на зміни кольору поверхні, довжину і товщину, індекс спіралеподібності, кількість судин пуповини, дефіцит вартових драглів тощо.

Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих даних за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel методами парної статистики за допомогою пакета «STATISTICA for Windows® – 6,0». Графіки оформлені за допомогою програм «Microsoft Excel 7.0».

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCH ICH (1996 р.), згідно з біометричними нормами із дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 128/22 засідання комісії з питань біоетики від 29.09.2022 р. Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток основної групи, включених у дослідження, становив $30,4 \pm 3,2$ року, серед них: першовагітні та повторновагітні були практично в однаковій пропорції.

Із факторів акушерського та перинатального ризику вагомим були: мимовільні викидні в анамнезі (14 – 17,5 %), безпліддя (22 – 27,5 %), хронічний ендометрит (25 – 31,3 %), прееклампсія при попередній

вагітності (18 – 22,5 %). Як демонструють наслідки вагітностей в обох досліджуваних групах, встановлено високу частку повторних епізодів ретрохоріальних гематом (23 – 28,8 %), ранніх репродуктивних втрат (13 – 16,3 %), прееклампсії (33 – 41,3 %), відшарування нормально розміщеної плаценти (6 – 7,5 %), внутрішньоутробної загибелі плода (3 – 3,7 %), синдрому затримки розвитку плода (15 – 18,8 %), дистресу плода при вагітності (23 – 28,8 %).

Ураховуючи той факт, що однією із найбільш частих причин розвитку патології навколоплідного простору є урогенітальна інфекція [1, 2, 14, 27], було проведено оцінювання ролі вірусних та бактеріальних агентів у даній категорії пацієнток. Визначення репродуктивно значущих інфекцій продемонструвало, що провідним інфектом є уреплазми, антитіла до яких було виявлено в обох досліджуваних групах, а частота діагностики є достовірно вищою (45 (56,3 %) проти 2 (6,7%) у групі контролю; $p < 0,001$).

Значущими були вірусні асоціації – у двох третинах спостережень, серопозитивними щодо вірусу простого герпесу були 31 (77,5 %) та 35 (87,5 %) жінок досліджуваних груп, міжгрупових відмінностей у виявленні як IgG, так і IgM не встановлено. У пацієнток з патологією навколоплідного простору порівняння маркерів інфекційних чинників та інфікованості різними типами вірусів виявило більш часте носійство цитомегаловірусу, антитіла класу G до цитомегаловірусу були наявні практично у 90 % жінок основної групи, що достовірно переважали показники групи контролю ($p < 0,05$).

Деякі автори пов'язують маніфестацію гестаційних ускладнень з реактивацією вірусів герпетичної групи [1, 2, 11, 14, 27]. Оскільки носійство зазначених

вище вірусів діагностували з однаковою частотою, справедливим є твердження, що ізолюваний вплив інфекційного фактора герпесвірусної природи має другорядне значення, а його ендотеліальний ефект може проявлятися у сукупності з дією інших патологічних чинників.

Так, активна стадія реактивації цитомегаловірусної інфекції на момент обстеження у даному дослідженні була діагностована практично з однаковою частотою у 8 (10,0 %) спостереженнях – у першій та другій групах. Це є свідченням імовірності підвищення частоти формування ускладнень вагітності у результаті асоціативного впливу герпесвірусних інфекцій, порушення імунорегуляторних механізмів як результату розвитку протинфекційної відповіді та умовою реалізації гестаційних ускладнень [1, 2, 11, 14, 27].

Сонографічний моніторинг структури плаценти та пуповинного канатика у вагітних даної категорії дозволив представити додаткові критерії оцінювання функціонування системи мати–плацента–плід, що сприяє своєчасному диференційованому підходу та вибору раціональної акушерської тактики у даній категорії вагітних (рис. 1).

Як демонструють дані рис. 1, у випадку патології навколоплідного середовища уже у I триместрі гестації достовірно частіше, ніж у групі контролю, спостерігалися ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур, а саме – низьке розміщення плідного яйця виявлено у 27 (33,8 %) жінок, його деформація – у 22 (27,5 %) та часткове відшарування хоріона – у 23 (28,5 %) жінок.

Прогресування ультразвукових критеріїв дистрофічних змін плацентарної тканини спостерігалось ближче до 28–32 тиж гестації (рис. 2), коли у вагітних



Рис. 1. Ехографічні ознаки патології ембріона та екстраембріональних структур у I триместрі вагітності, %

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$.

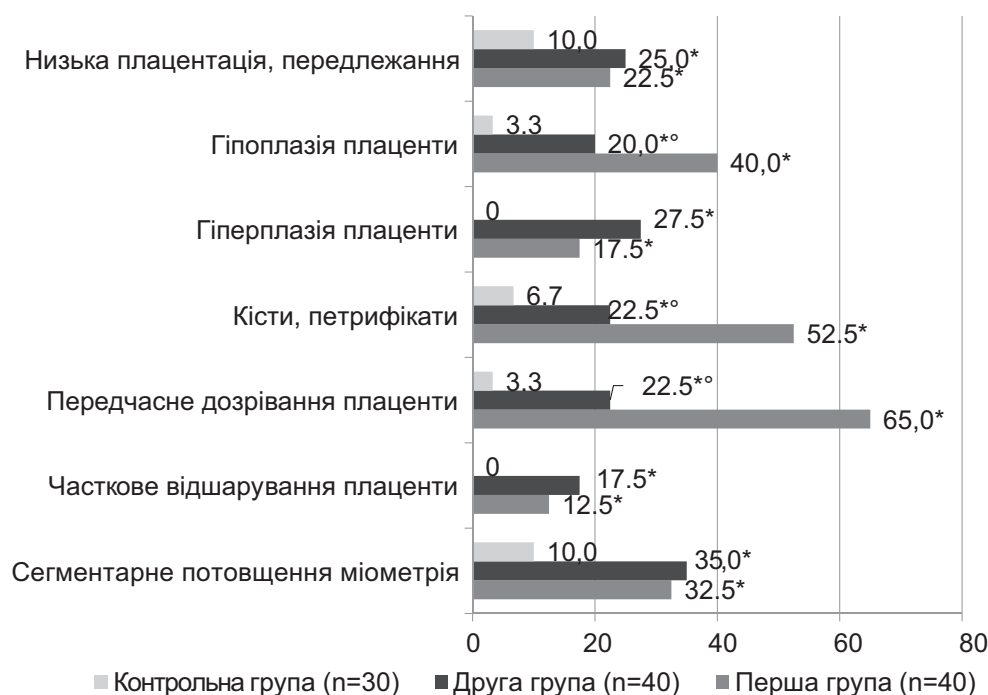


Рис. 2. Особливості плацентографії у жінок з патологією навколоплідного простору, %

Примітки: * – різниця достовірна щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$; ° – різниця достовірна щодо показників першої групи, $p < 0,05$.

з патологією навколоплідного середовища виявляли гіпоплазію плаценти – у 24 (30,0 %) жінок, ознаки її передчасного дозрівання – у 35 (43,8 %) вагітних та деструктивні зміни (кісти, петрифікати) – практично удвічі частіше у випадку низького індексу амніотичної рідини ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей стосовно інших сонографічних маркерів патології плаценти в основних досліджуваних групах не відзначено.

Оскільки форма плацент є опосередкованим відображенням умов плацентажії, було проведено постнатальне дослідження плаценти та пуповинного канатика, що продемонструвало домінування аномальних форм в обох досліджуваних групах у випадку патології навколоплідного простору, зокрема: колоподібну форму – у 36 (45,0 %) проти 23 (76,7 %) у контролі, частіше овальну – у 31 (38,8 %) проти 6 (20,0 %) у контролі, або аномальну – у 13 (16,3 %) проти 1 (3,3 %) спостереження у контролі, а також переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини (43 – 53,8 %), оболонкового прикріплення пуповини (5 – 6,3 %), магістрального і проміжного типу розгалуження судин (51 – 63,7 %) проти 4 випадків у контролі (13,3 %), що можна розглядати як доказ формування плацентарної дисфункції ще на ранніх етапах гестації.

Так звана тонка пуповина, де встановлено дефіцит вартонових драглів ($< 0,5$ г/см), діагностована у 9 (11,3 %) випадках, товста пуповина (1,1 г/см) – у 14 (17,5 %) випадках, обвиття пуповини навколо ший та частин тіла – у 21 (26,3 %) пацієнтки, істинні вузли пуповини – у 7 (8,8 %), синдром єдиної судини пуповини був рідкісним варіантом (1 – 1,3 %). Довжина пуповини достовірно перевищувала популяційну нор-

му у 25 (31,3 %) спостереженнях, абсолютно коротка пуповина виявлена у 9 (11,3 %) осіб, поєднання різних характеристик пуповинного канатика відзначали у третині спостережень (25 – 31,3 %).

Маса плацент варіювала у межах 370–675 г, спостерігалось зниження плацентарно-плодового коефіцієнта в обох досліджуваних групах, перш за все у випадку маловоддя (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.). У 33 (41,3 %) зразках плацент виявляли поодинокі ішемічні інфаркти, розташовані по периферії.

Ретроспективне оцінювання у пацієнток основної групи концентрації плацентарного фактора росту PlGF, що належить до підсімейства VEGF та володіє вираженими ангіогенними властивостями, забезпечуючи проліферацію позаворсинчастого трофобласта [9, 21, 24, 26], дозволило відзначити у терміни 12–16 тиж вагітності у випадку патології навколоплідного середовища зниження показника в основній групі у 2,3 раза проти даних контролю ($21,1 \pm 3,25$ пг/мл проти $48,6 \pm 3,6$ пг/мл відповідно). Найбільш суттєві відхилення концентрації PlGF були у пацієнток із маловоддям (у 2,5 раза проти даних контролю; $p < 0,05$), що може бути маркером порушення формування фетоплацентарного комплексу із погіршенням внутрішньоутробного стану плода – розвиток синдрому затримки розвитку та дистрес плода (рис. 3).

Також слід відзначити на етапі плацентажії (12–16 тиж) в основній групі зменшення рівня вільного VEGF-1 проти даних контролю – в 1,6 раза ($243,0 \pm 19,25$ нг/мл проти $399,1 \pm 22,4$ нг/мл у контролі), при маловодді – в 1,8 раза, а також у більшості

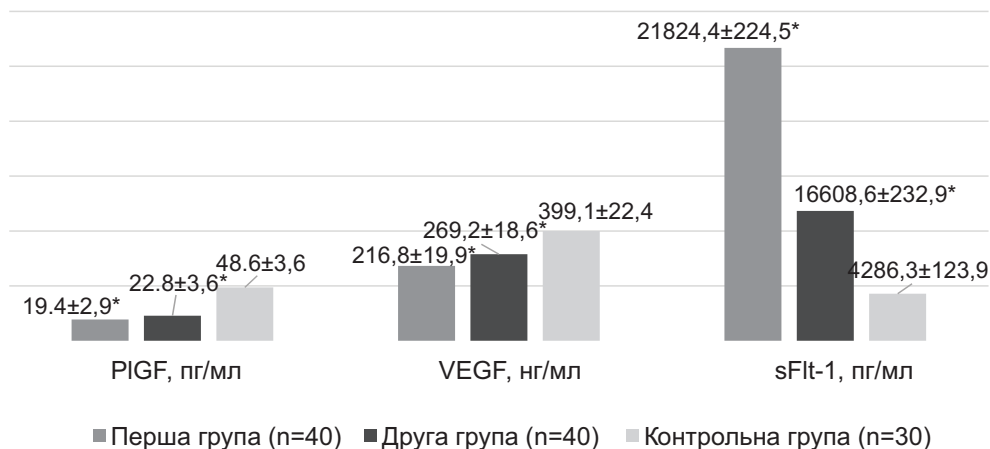


Рис. 3. Концентрація факторів росту у сироватці крові пацієнток досліджуваних груп у терміні 12–16 тиж, М±m
Примітка. * – Різниця достовірна щодо показників контрольної групи, $p < 0,05$

зразків – 66,3 % (53 спостереження) – на етапі подальшого моніторингу.

Отримані результати демонструють взаємозв'язок порушення механізмів ангиогенезу та гемодинаміки органів малого таза зі змінами імплантаційної спроможності у пацієнток з патологією навколоплідного середовища, що закономірно супроводжувалося зниженням рівня ангиогенного фактора VEGF-1 у даній категорії вагітних проти даних контролю ($p < 0,05$), при цьому судинний дисбаланс є провідним у формуванні плацентарної дисфункції та її наслідків.

Під час аналізу вмісту у сироватці крові антиангіогенних факторів росту отримано достовірні відмінності, перш за все у випадку маловоддя, у показниках sFlt-1, що у ранні терміни гестації свідчило про достовірно вищі параметри у 5,1 раза порівняно із середнім рівнем групи контролю ($4286,3 \pm 123,9$ пг/мл; $p < 0,05$). Це, вочевидь, і призвело до ініціації плацентарної дисфункції та погіршення внутрішньоутробного стану плода у подальшому. Слід відзначити, що більш виражений судинний дисбаланс на етапі формування плацентарного комплексу зумовив посилення його у бік збільшення рівня антиангіогенних факторів росту (sFlt-1) та прогресування плацентарної дисфункції.

Оцінювання ступеня дисбалансу ангиогенезу дозволило розробити алгоритм моніторингу пацієнток з ризиком розвитку плацентарної дисфункції, що вимагало формування кількох груп з імовірним несприятливим прогнозом:

- жінки, стан яких дозволяє пролонгувати вагітність та народити здорову дитину;
- пацієнтки, стан яких дозволяє пролонгувати вагітність, проте слід очікувати розвиток плацентарної дисфункції, а значить – моніторинг такої вагітності повинен бути більш деталізованим і включати проведення: превентивних заходів, оцінювання інфекційного статусу та застосування антиоксидантної терапії і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти [7, 9, 13, 15, 21, 26], визначення сонографічних параметрів стану навколоплідного середовища, збільшення кратності ульт-

тразвукового дослідження та інструментального оцінювання внутрішньоутробного стану плода;

- а також вагітні, у яких зростає імовірність репродуктивних втрат та негативних перинатальних наслідків, що вимагає оптимізації термінів розродження.

В останні роки з'явилися вагомі докази гіпотези щодо зв'язку несприятливих наслідків вагітності зі станом мікробіоти урогенітального тракту у цілому і вторинної ролі генітальних мікоплазм [1, 2, 11, 14, 27]. Установлено, що персистенція інфекційних агентів в ендометрії вже на етапі преконцепційної підготовки може не здійснювати прямого впливу на плідне яйце, але реалізуватися опосередковано через імунну систему або систему гемостазу, оскільки під дією інфекційного фактора відбувається підвищення рівня окремих прозапальних цитокінів, які є основними ініціаторами переривання вагітності у I триместрі [1, 2, 11, 14, 27].

Незважаючи на те що формування акушерської та перинатальної патології багато у чому залежить від наявності активного інфекційного процесу у матері, на сьогодні більшість досліджень формують наукове положення, що сам факт носійства вірусів під час вагітності не є необхідною умовою проявів патогенетичних властивостей інфекційних агентів. Очевидно, більш значущою умовою реалізації гестаційних ускладнень є порушення імунорегуляторних механізмів у результаті розвитку протиінфекційної відповіді [1, 2, 11, 14, 27].

Аналізуючи інфекційний профіль у даному науковому пошуку, встановлено в обох досліджуваних групах практично ідентичні дані щодо частоти перенесених урогенітальних інфекцій. Тобто при патології навколоплідного середовища інфекційний профіль слід розглядати як можливий тригер запуску ендотеліальних пошкоджень та розвитку плацентарної дисфункції.

Сьогодні заслуговує на увагу науковий тезис щодо впливу на ембріональні втрати патології гемостазу, що активізувало вивчення впливу процесів ангиогенезу та антиангіогенних факторів на наслідки імплантації [9, 10,

12, 13, 15, 22]. В опрацьованих наукових літературних оглядах прослідковується чіткий взаємозв'язок між нормальною функцією ендометрія та станом ангиогенезу.

Найбільш важливими регуляторними трансмітерами у сімействі факторів росту є трансформівні фактори, ендотеліальні фактори росту. Серед них слід виділити VEGF, підвищення концентрації якого було встановлено у сироватці крові при невдалих імплантаціях плідного яйця та який також відомий як фактор судинної проникності або васкулотропін, і який є найбільш вивченим активатором ангиогенезу [9, 16, 22, 24, 25]. На думку авторів, визначення ангиогенних та проангиогенних факторів росту дає можливість оцінювати глибокі пошкодження плідного яйця та його судинної оболонки і використовувати для контролю ефективності профілактичних програм і результативності прекоцепційної підготовки [17, 18, 20, 21, 23, 26].

У своїх дослідженнях автори встановили, що при втраті вагітності спостерігається зниження рівнів PlGF та розчинного рецептора VEGF на фоні підвищення його рівня у сироватці крові [10, 12, 13, 16, 22]. Це дозволяє вважати VEGF одним із ключових маркерів судинної дисфункції при звичному невиношуванні вагітності та основним індикатором ендометріальної недостатності [9, 10, 20, 24, 25]. Отже, аналіз сучасних літературних наукових положень свідчить про порушення експресії проангиогенних факторів при ускладненому перебігу вагітності, хоча патогенез залишається не до кінця з'ясованим [7, 9, 22, 24, 25].

Виявлені зміни вмісту ростових факторів та вазоактивних речовин у сироватці крові таких жінок є свідченням того, що розвиток плаценти проходить з порушенням формування її судинної системи та зниженням гемодинаміки. У зв'язку з викладеним вище представляє інтерес вивчення характеру продукування наведених компонентів при патології навколоплідного середовища, що зумовлює плацентарну дисфункцію та порушення її метаболічного потенціалу на момент імплантації та плацентації.

Представлені вище результати дослідження дозволяють підтвердити існуючу думку, що у пацієнок

з патологією навколоплідного середовища задовго до клінічної діагностики зазначеного стану встановлено виражений дисбаланс судинних факторів росту. Це знаходить відображення у достовірних відхиленнях уже на етапі формування плаценти та створює передумови для розвитку плацентарної дисфункції і пов'язаних з нею негативних перинатальних наслідків.

ВИСНОВКИ

У пацієнок з патологією навколоплідного середовища встановлено виражений судинний дисбаланс на етапі плацентації зі зниженням концентрації плацентарного фактора росту PlGF в основній групі у 2,3 раза проти даних контролю – найбільш вагомим відхиленням концентрації PlGF були у пацієнок із маловоддям (у 2,5 раза проти даних контролю; $p < 0,05$), а також зменшення рівня VEGF-1 в 1,8 раза та збільшення параметрів антиангиогенного фактора росту (sFlt-1), що стало передумовою порушення механізмів плацентації та прогресування плацентарної дисфункції.

Опосередкованим відображенням умов плацентації стали результати постнатального дослідження плаценти та пуповинного канатика, які продемонстрували домінування аномальних форм, переважання ексцентричного та крайового типу прикріплення пуповини, магістрального і проміжного типу розгалуження судин, патологію пуповинного канатика (дефіцит вартонових драглів, аномалії судин пуповини тощо), а також зниження плацентарно-плодового коефіцієнта в обох досліджуваних групах, перш за все у випадку маловоддя (до $0,11 \pm 0,01$ ум.од. проти даних контролю – $0,16 \pm 0,01$ ум.од.).

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальший пошук критеріїв раннього прогнозування розвитку плацентарної дисфункції та розроблення системи діагностичного алгоритму і моніторингу таких пацієнок.

Конфлікт інтересів. Автори не заявляли про будь-який конфлікт інтересів.

Відомості про авторів

Макарчук Оксана Михайлівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-92. *E-mail:* o_makarчук@ukr.net
ORCID: 0000-0002-5423-4377

Жураківська Оксана Ярославівна – д-р мед. наук, проф., кафедра анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 373-84-96. *E-mail:* zhurakivska.o.ya@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1041-4237

Островська Оксана Миколаївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 747-69-90. *E-mail:* oksana.m.ostrovska@gmail.com/
ORCID: 0000-0003-3467-3476

Римарчук Маріяна Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (067) 177-40-50. *E-mail:* mariyana@meta.ua
ORCID: 0000-0002-4678-8193

Геник Наталія Іванівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 521-01-96. *E-mail:* n.i.henyk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5755-7537

Остафійчук Світлана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства і гінекології імені І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; тел.: (050) 950-07-70. *E-mail:* svitlana.ostafijchuk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8301-814X

Information about the authors

Makarchuk Oksana M. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-92. *E-mail: o_makarchuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5423-4377

Zhurakivska Oksana Ya. – PhD, DSc, Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 373-84-96. *E-mail: zhurakivska.o.ya@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1041-4237

Ostrovska Oksana M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 747-69-90. *E-mail: oksana.m.ostrovska@gmail.com/*

ORCID: 0000-0003-3467-3476

Rymarchuk Mariana I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 177-40-50. *E-mail: mariyana@meta.ua*

ORCID: 0000-0002-4678-8193

Henyk Natalia I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 521-01-96. *E-mail: n.i.henyk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5755-7537

Ostafichuk Svitlana O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 950-07-70. *E-mail: svitlana.ostafichuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8301-814X

ПОСИЛАННЯ

- Andriychuk TP, Senchuk AYA, Chermak VI. The system of the mother's placenta plaid in pregnant women with a tight gynecological history. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;1(46):70-4.
- Borzenko IB. Prediction and early diagnosis of placental dysfunction (literature review). *Ukr journal honey, biol and sport.* 2020;5(24):7-17.
- Dubile PM, Benson KB. Atlas of ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology: 3rd ed. Moscow: MEDpress-genform; 2011. 328 p.
- Kravchenko O. Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal conditions. *Reprod endocrinol.* 2021;58:107-12.
- Malanchuk LM, Malanchuk AS, Martynyuk VM, Malanchuk SL, Franchuk MO, Girin SV, et al. Placental dysfunction, as a factor in the complicated overshoot of vagina: from theory to practice. *Zdobutki klin i experimental honey.* 2022;1:89-94. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12993
- Painter W. Porivnyalnaya assessment of placental-fetal blood circulation and biophysical activity of the fetus in case of pomory idiopathic malnutrition. *Actual nutrition of pediatrics, obstetrics and gynecology.* 2017;1:95-9.
- Oshovsky VI, Nikolenko MI, Polyakova EM. The results of vacancies in patients with supralingually high rates of sFlt-1/PIGF: a series of clinical findings. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;1(46):17-20.
- Yarotska YuO, Zagorodnya OS. Morphology of the placenta - from theory to practice. *Reproduction of a healthy woman.* 2021;9-10(54-55):67-72.
- Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, et al. Predictive value of sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF ratio and PAPP-
- A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:124-8. doi: 10.1016/j.preghy.2018.04.010.
- Cerdeira AS, Agrawal S, Staff AC, Redman CW, Vatish M. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? *BJOG.* 2018;125:1389-95. doi: 10.1111/1471-0528.15042.
- Conroy AL, McDonald CR, Gamble JL, Olwoch P, Natureeba P, Cohan D, et al. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):684.e1-684.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.003.
- Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1807-18. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33212-4.
- Dröge LA, Perschel FH, Stütz N, Gafron A, Frank L, Busjahn A, et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension.* 2021;77(2):461-71. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15146.
- Harjunmaa U, Doyle R, Järnstedt J, Kamiza S, Jorgensen JM, Stewart CP, et al. Periapical infection may affect birth outcomes via systemic inflammation. *Oral Dis.* 2018;24(5):847-55. doi: 10.1111/odi.12817.
- Reddy M, Palmer K, Rolnik DL, Wallace EM, Mol BW, Da Silva Costa F. Role of placental, fetal and maternal cardiovascular markers in predicting adverse outcome in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(5):596-605. doi: 10.1002/uog.24851.
- Mary S, Kulkarni MJ, Malakar D, Joshi SR, Mehendale SS, Giri AP. Placental Proteomics Provides Insights into Pathophysiology of Pre-Eclampsia and Predicts Possible Markers in Plasma. *J Proteome Res.* 2017;16(2):1050-60. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00955.
- Mathew SA, Bhone RR. Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote angiogenesis in placenta derived mesenchymal stromal cells. *Pharmacol Res.* 2018;132:90-8. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.002.
- McIntyre KR, Vincent KMM, Hayward CE, Li X, Sibley CP, Desforges M, et al. Human placental uptake of glutamine and glutamate is reduced in fetal growth restriction. *Sci Rep.* 2020;10(1):16197.
- Mohamad JR, Masihi S, Barati M, Maraghi E, Sheibani S, Sheikvatan M. Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A for Predicting Adverse Pregnancy Outcome. *Arch Iran Med.* 2019;22(10):1584-7.
- Parks WT. Manifestations of Hypoxia in the Second and Third Trimester Placenta. *Birth Defects Res.* 2017;109(17):1345-57. doi: 10.1002/bdr2.1143.
- Peng J, Zhou Y, Hong Z, Wu Y, Cai A, Xia M, et al. Maternal eicosapentaenoic acid feeding promotes placental angiogenesis through a Sirtuin-1 independent inflammatory pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(2):147-57. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.11.003.
- Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2019;74(5):1124-35. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360.
- Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension.* 2020;75(4):918-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763.
- Schneider H. Placental Dysfunction as a Key Element in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Dev Period Med.* 2017;21(4):309-16. doi: 10.34763/devperiodmed.20172104.309316.
- Umapathy A, Chamley LW, James JL. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis.* 2020;23(2):105-17. doi: 10.1007/s10456-019-09694-w.
- Weckman AM, McDonald CR, Baxter JB, Fawzi WW, Conroy AL, Kain KC. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr.* 2019;10(5):765-77. doi: 10.1093/advances/nmz015.
- Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2022. – Дата першого рішення 16.11.2022. – Стаття подана до друку 21.12.2022