

ДИСФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ, ЯК ФАКТОР УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ: ВІД ТЕОРІЇ ДО ПРАКТИКИ

©Л. М. Маланчук, А. С. Маланчук, В. М. Мартинюк, С. Л. Маланчук,
М. О. Франчук, С. В. Гірін, М. А. Гулій

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Сучасний погляд на роль плацентарної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності має не лише теоретичне, але й велике практичне значення. Менеджмент під час вагітності має бути спрямований як на підтримку функцій плаценти впродовж усього періоду гестації, так і на пошук чутливих методів ранньої діагностики та прогнозування перебігу патологічного процесу. З цієї точки зору великий інтерес представляє вивчення внутрішньоклітинних процесів енергетичного обміну в умовах фізіологічного та патологічного плацентогенезу та можливостей біорегуляційної корекції акушерської патології.

Мета – оцінка ефективності застосування метаболічної терапії у вагітних із дисфункцією плаценти на основі цитохімічних досліджень мітохондріального статусу лимфоцитів.

Матеріал і методи. Обстежено 60 жінок із одноплідною вагітністю у терміні 22-28 тижнів. I група – вагітні з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) – 20 пацієнток; II група – вагітні із дисфункцією плаценти, які отримали стандартну метаболічну терапію – 20 пацієнток; III група – вагітні із дисфункцією плаценти, яким призначали біорегуляційну корекцію препаратами «Heel» – 20 пацієнток. Усім вагітним проводилося повне клініко-лабораторне обстеження перед та після завершення експерименту. Пацієнтки II групи отримували стандартну метаболічну терапію, яка включала препарати L-аргініну. Респонденти дослідження III групи упродовж 10 днів отримували лікування препаратами Оваріум композітум, Коензим композітум та Убіхінон композітум.

Результати. Результати дослідження виявили позитивну терапевтичну картину у основних групах вагітних із дисфункцією плаценти, проте результати оцінки мітохондріального дисбалансу показали відновлення енергетичного обміну за ключовими параметрами лише у пацієнток, котрі отримували комплексну терапію біорегуляційними препаратами «Heel», а отже прогноз благополучного завершення вагітності у них був реально вищим.

Висновки. Таким чином, цитохімічна оцінка стану енергетичного забезпечення клітин може використовуватися як дієвий інструмент діагностики та прогнозування ускладнень вагітності при дисфункції плаценти. Призначення біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні вагітних з груп ризику розвитку акушерської патології на фоні плацентарної недостатності дозволяє розширити панель ефективного терапевтичного менеджменту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дисфункція плаценти, мітохондріальний дисбаланс, фетоплацентарна недостатність, плацентогенез.

Вступ. Виключно важлива репродуктивна функція жіночого організму запрограмована генетично та забезпечується фізіологічним перебігом менструального циклу. З моменту запліднення яйцеклітини та нідації її у зрілий ендометрій розпочинається формування високоспеціалізованих провізорних органів. Серед останніх найважливішою складовою плідного яйця, яка забезпечує гармонійний розвиток плода, є плацента. Цей унікальний тимчасовий орган має безцінне значення в період гестації і є продуктом заплідненої яйцеклітини та забезпечує компенсаторно-приспосувальні функції в системі мати-плацента-плід [1].

Макроскопічні характеристики зрілої плаценти наступні: її маса становить 500–600 г, діаметр 15–18 см, товщина 2–3 см. На плаценті вирізняють дві поверхні: материнську, звернену до стінки матки, та плодової – у бік плода. Плацента має вигляд коржика із сірувато-червоним кольором материнської поверхні та блискучим – плодової [2, 3].

Структурна одиниця плаценти представлена котиледоном, який являє собою об'єднання ворсин хоріону, відділених від інших перегородками

(септами), що виходять із базальної пластинки. Основою останнього є стовбурова ворсина, яка розгалужується на ворсин другого та третього порядку і має вигляд дерева. Якірні ворсини виконують функцію фіксації до базальної пластини децидуальної оболонки стінки матки, а термінальні ворсини, занурені в міжворсинчастий простір, "плавають" в материнській крові, яку приносять спіралеподібні артерії матки. Інтенсивність кровотоку в міжворсинчастому просторі в кінці вагітності в середньому становить 500–700 мл/хв.

Після завершення плацентогенезу хоріон продовжує розвиватися і впродовж вагітності спостерігається "фізіологічне старіння" плаценти, а покладені на неї функції транспорту, захисту, газообміну, трофіки, підтримуються за рахунок новоутворених ворсин. Фізіологічний перебіг вагітності та народження здорового малюка нероздільно пов'язано із роботою плаценти [4, 5].

Дослідження I. Brosens et al привернули увагу наукової спільноти до проблеми "великих акушерських синдромів", у розвитку яких першочергово розглядалося питання порушення процесів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення інвазії трофобласту та ремоделювання ендометріального та міометрального сегменту спіральних артерій (СА) [6].

Недостатня інвазія першої хвилі, як правило, завершувалася ранніми втратами вагітності. Неповноцінна фізіологічна трансформація СА на

стадії глибокої плаценталії призводила до ускладненого перебігу вагітності.

У залежності від типу порушення гестаційної трансформації СА матки автори виділили три форми клінічних проявів ускладнень вагітності (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічні варіанти ускладнень вагітності за типом порушення гестаційної трансформації СА

Тип трансформації міометрального сегменту СА	Клінічні прояви
Частково трансформовані	Передчасні пологи, ПРПО, ЗРП
Відсутня трансформація	Прееклампсія
Відсутня трансформація та наявні обструктивні ураження	Прееклампсія із ЗРП, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, антенатальна загибель плода

Сучасний погляд на роль плацентарної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності має не лише теоретичне, але й велике практичне значення. Менеджмент під час вагітності має бути спрямований з одного боку на підтримку функцій плаценти впродовж усього періоду гестації, а з іншого – на пошук чутливих методів ранньої діагностики та прогнозування перебігу патологічного процесу [7, 8]. З цієї точки зору великий інтерес представляє вивчення внутрішньоклітинних процесів енергетичного обміну в умовах фізіологічного та патологічного плацентогенезу та можливостей біорегуляційної корекції акушерської патології [9].

Метою нашого клінічного дослідження було оцінити на основі цитохімічних досліджень мітохондріального статусу лимфоцитів ефективність застосування метаболічної терапії у вагітних із дисфункцією плаценти.

Матеріал і методи дослідження. Нами було обстежено 60 жінок із одноплідною вагітністю у терміні 22–28 тижнів, які дали письмову згоду на участь у дослідженні та проведення відповідної терапії. Усі вагітні спостерігалися в умовах акушерського стаціонару ТОКПЦ «Мати і дитина».

Дизайн дослідження передбачав поділ вагітних на три групи:

I група – вагітні з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) – **20 пацієнток**;

II група – вагітні із дисфункцією плаценти, які отримали стандартну метаболічну терапію – **20 пацієнток**;

III група – вагітні із дисфункцією плаценти, яким призначали біорегуляційну корекцію препаратами «Heel» – **20 пацієнток**.

Критерієм включення у II та III групи була плацентарна недостатність, діагностована за результатами додаткових методів дослідження у вагітних з групи ризику виникнення акушерських ускладнень внаслідок порушення пізньої фази гестаційної трансформації СА. Критеріями виклю-

чення була важка соматична патологія, багатоплідна вагітність, репродуктивна функція реалізована шляхом ДРТ, структурна патологія матки, ІЦН, гострі інфекційні захворювання матері, вади розвитку плода.

У анамнезі вагітних II та III груп при попередніх вагітностях спостерігалися: самовільні викидні (II група – 24 %, III група – 32 %), помірна прееклампсія (II та III групи – 20 %), передчасні пологи (35 % у обох групах), кесарський розтин в анамнезі (II група – 25 %, III група – 20 %), антенатальна загибель плода (2 випадки).

Вік пацієнток коливався у межах 23–32 років. Групи учасниць дослідження були сформовані до умов експерименту, рандомізовані за усіма ключовими параметрами, 2/3 вагітних мали в анамнезі 1–2 вагітності.

Усім вагітним проводилося повне клініко-лабораторне обстеження перед та після завершення експерименту, яке включало загальноклінічні аналізи; цитохімічні дослідження для визначення інтенсивності внутрішньоклітинного енергетичного обміну: активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), α-гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ), НАД-дегідрогенази (НАД-Д). Розраховували коефіцієнти аеробного дихання та функціонування електронно-транспортного ланцюга. Стан компенсаторно-приспосувальних реакцій у системі мати-плацентаплід оцінювався за допомогою УЗД, доплерометрії (судин матки, пуповини, мозкової артерії плода), КТГ, біофізичного профілю плода. Комплексне ведення вагітних проводилося відповідно до наказу МОЗ України №417.

Пацієнтки II групи отримували стандартну метаболічну терапію, яка включала препарати L-аргініну.

Респонденти дослідження III групи упродовж 10 днів отримували лікування препаратами Оваріум композитум, Коензим композитум та Убіхінон композитум (табл. 2).

Таблиця 2. Схема терапії у III групі

Препарат	Дні терапії									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Коензим композитум 2,2 + Убіхінон композитум 2,2 в/м в одному шприці	+		+		+		+		+	
Оваріум композитум 2,2 в/м		+		+		+		+		+

Результати й обговорення. У 11 пацієнок II та 12 вагітних III групи спостерігалися УЗ – ознаки гіперплазії плаценти та передчасного її старіння до строку гестації. У всіх респондентів дослідження при доплерометричному дослідженні матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину спостерігалось підвищення індексів судинного опору: пульсаційного індексу (PI) у 1,2 та систоло-діастолічного компоненту (S/D) у 1,45 рази в порівнянні із групою контролю. За даними УЗД у 34 % II групи та у 30 % III групи було діагностовано маловаговий плід з оцінкою біофізичного профілю плода (БПП) у 7 балів.

За результатами загального аналізу крові у 7 пацієнок II групи та 10 пацієнок III групи рівень гемоглобіну, еритроцитів та колірного показника вказували на розвиток анемії легкого ступеня.

Первинна оцінка метаболічних процесів у популяції лімфоцитів в основних групах дослідження виявила ознаки вторинної мітохондріальної дисфункції у порівнянні із групою контролю.

В умовах розвитку плацентарної дисфункції з порушенням транспортної, обмінної, метаболічної функцій останньої, енергетичний потенціал клітин поступово виснажується, а із прогресуванням гіпоксії аеробний шлях гліколізу вимушено перелаштовується на анаеробний варіант з кінцевим накопиченням високих концентрацій молоч-

ної кислоти та розвитком внутрішньоклітинного ацидозу.

Достовірна зміна активності сукцинатдегідрогенази (СДГ), α -гліцеролфосфатдегідрогенази (ГФДГ), НАД-дегідрогенази (НАД-Д) на початку дослідження свідчить про виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій в системі мати-плацента-плід та перехід на тривожний рівень розвитку ускладнень, як зі сторони вагітної, так і плода у основних групах.

Зважаючи на той факт, що ферментативний статус лімфоцитів периферичної крові відображає картину енергетичного забезпечення органних клітин, зокрема плаценти, як тимчасово існуючого органу впродовж вагітності з дуже важливими життєзабезпечуючими функціями, за оцінкою перших можна робити висновки про стан тканинної гіпоксії та визначати ефективність медикаментозної терапії дисфункції плаценти.

На початку дослідження в II та III групах спостереження спостерігалось зниження показників ГФДГ у порівнянні із контрольною групою на 2,08 у.о. та 1,93 у.о., СДГ – на 2,03 у.о. та 3,17 у.о., НАД-Д – на 3,03 у.о. та 3,81 у.о., коефіцієнта функціонування електронно-транспортної ланки у 1,2 та 1,4 рази відповідно: та підвищення коефіцієнта аеробного дихання та у 6,3 та 3,3 рази відповідно (рис. 1).

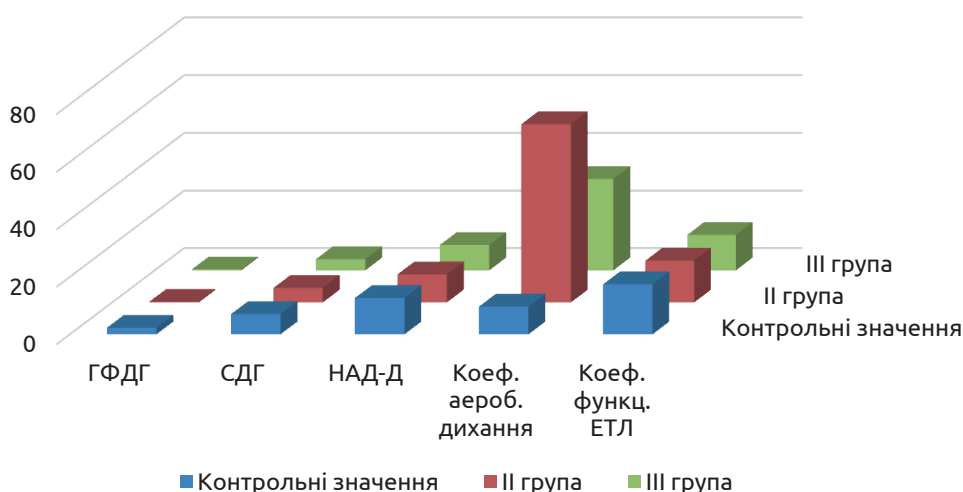


Рис. 1. Показники мітохондріальної дисфункції у групах дослідження до початку лікування.

В процесі лікування вагітних у групах дослідження спостерігалась позитивна клінічна, УЗ та

лабораторна динаміка. Проте у пацієнок, які отримували стандартну терапію ГФДГ після лікування

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення залишалися нижче показників норми у 1,7 рази, в той час рівень активності даного показника у III групі наблизився до меж норми і склав 1,85 у.о. Така тенденція проглядалася і за іншими параметрами: у групі вагітних, які отримували комплексну біорегу-

ляційну терапію, явища мітохондріальної дисфункції зменшилися, про що свідчили нормалізація рівня НАД-Д (13,28 у.о.), СДГ (7,08 у.о.), коефіцієнта функціонування електронно-транспортної ланки (18,51) та коефіцієнта аеробного дихання (10,2) (рис. 2).

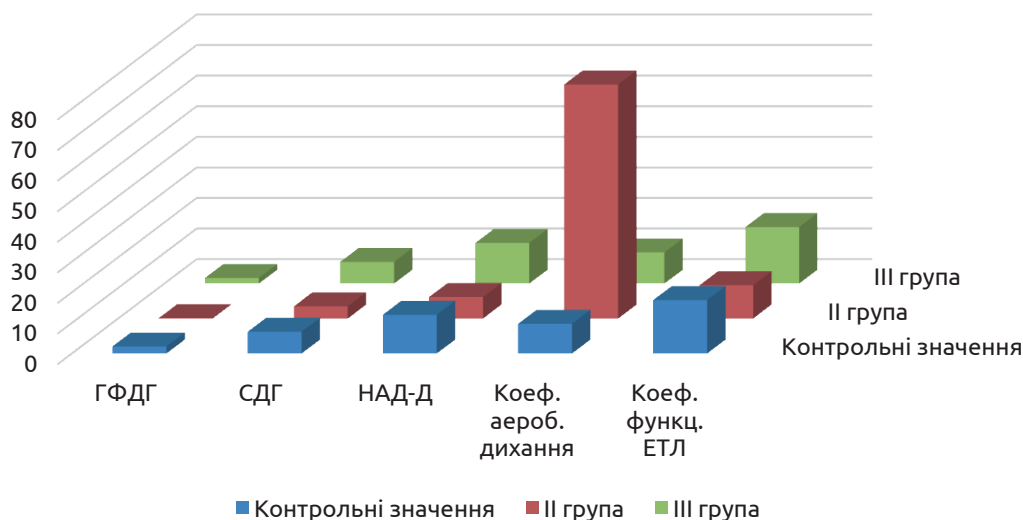


Рис. 2. Показники мітохондріальної дисфункції у групах дослідження після лікування.

Усі вагітні груп спостереження були виписані зі стаціонару в задовільному стані, з прогресуючою вагітністю. З числа учасниць дослідження лише 2 пацієнтки II групи були ургентно прооперовані з приводу дистресу плода в пологах та клінічно вузького таза. У решти вагітність завершилася плановим розродженням за заздалегідь визначеним планом та народженням доношених малюків з оцінкою по Апгар на 1 та 5 хвилини 8 та більше балів (у випадку дистресу – 6 балів).

Отже, результати дослідження виявили позитивну терапевтичну картину у основних групах вагітних із дисфункцією плаценти, проте результати оцінки мітохондріального дисбалансу показали відновлення енергетичного обміну за ключовими параметрами лише у пацієнток, котрі отримували запропоновану нами комплексну терапію біорегуляційними препаратами «Heel», а отже прогноз благополучного завершення вагітності у них був реально вищим.

Висновки. Таким чином, цитохімічна оцінка стану енергетичного забезпечення клітин може використовуватися як дієвий інструмент діагностики та прогнозування ускладнень вагітності при дисфункції плаценти. Призначення біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні вагітних з груп ризику розвитку акушерської патології на фоні плацентарної недостатності дозволяє розширити панель ефективного терапевтичного менеджменту.

Перспективи подальших досліджень. З отриманих результатів та висновків по проведеній роботі можна встановити, що ефективність застосування метаболічної терапії у вагітних із дисфункцією плаценти на основі цитохімічних досліджень мітохондріального статусу лимфоцитів є позитивною, що дає вагомі підстави задля подальшого вивчення поточної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. Cellular and molecular life sciences / M. Knöfler, S. Haider, L. Saleh [et al.] // CMLS. – 2019. – Vol. 76 (18). – P. 3479–3496.
2. Herrick E. J. Embryology, Placenta. In StatPearls / E. J. Herrick, B. Bordoni. – StatPearls Publishing, 2021.
3. Torre P. Current Status and Future Prospects of Perinatal Stem Cells / P. Torre, A. I. Flores // Genes. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 6.

4. The haemodynamics of the human placenta in utero / N. S. Dellschaft, G. Hutchinson, S. Shah [et al.] // PLoS biology. – 2020. – Vol. 18 (5). – P. e3000676.
5. Placenta Maps / H. Miao, G. Mistelbauer, A. Karimov [et al.] // Utero Placental Health Assessment of the Human Fetus. IEEE transactions on visualization and computer graphics. – 2017. – Vol. 23 (6). – P. 1612–1623.
6. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnen-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

borg, L. Vercruysse, R. Romero // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 204 (3). – P. 193–201.

7. Кравченко О. Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень / О. Кравченко // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2021. – № 58. – С. 107–112.

8. Hebert J. F. Placental mitochondrial dysfunction with metabolic diseases: Therapeutic approaches. *Biochimica et biophysica acta* / J. F. Hebert, L. Myatt // *Molecular basis of disease*. – 2021. – Vol. 1867 (1). – P. 165967.

9. Oxidative stress in placental pathology / M. H. Schoots, S. J. Gordijn, S. A. Scherjon [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Vol. 69. – P. 153–161.

REFERENCES

1. Knöfler, M., Haider, S., Saleh, L., Pollheimer, J., Gamage, T., & James, J. (2019). Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 76(18), 3479-3496. DOI: 10.1007/s00018-019-03104-6.

2. Herrick, E.J., & Bordonni, B. (2021). *Embryology, Placenta*. In StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551634/>

3. Torre, P., & Flores, A.I. (2020). Current Status and Future Prospects of Perinatal Stem Cells. *Genes*, 12(1), 6. DOI: 10.3390/genes12010006.

4. Dellschaft, N.S., Hutchinson, G., Shah, S., Jones, N.W., Bradley, C., Leach, L., Platt, C., Bowtell, R., & Gowland, P.A. (2020). The haemodynamics of the human placenta in utero. *PLoS biology*, 18(5), e3000676. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000676.

5. Miao, H., Mistelbauer, G., Karimov, A., Alansary, A., Davidson, A., Lloyd, D., Damodaram, M., ... & Groller, M.E. (2017). Placenta Maps: In Utero Placental Health Assessment of the Human Fetus. *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, 23(6), 1612-1623. DOI: 10.1109/TVCG.2017.2674938.

6. Brosens, I., Pijnenborg, R., Vercruysse, L., & Romero, R. (2011). The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(3), 193-201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.

7. Kravchenko, O. (2021). Placental dysfunktsiia yak bazova patolohiia perynatalnykh uskladnen [Placental dysfunction as a basic pathology of perinatal complications]. *REPRODUKTYVNA ENDOKRYNOLOHIIA – REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (58), 107-112. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.58.107-112.

8. Hebert, J.F., & Myatt, L. (2021). Placental mitochondrial dysfunction with metabolic diseases: Therapeutic approaches. *Biochimica et biophysica acta. Molecular Basis of Disease*, 1867(1), 165967. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165967.

9. Schoots, M.H., Gordijn, S.J., Scherjon, S.A., van Goor, H., & Hillebrands, J.L. (2018). Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*, 69, 153-161. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.

PLACENTAL DYSFUNCTION AS A FACTOR IN THE COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY: FROM THEORY TO PRACTICE

©L. M. Malanchuk, A. S. Malanchuk, V. M. Martinyuk, S. L. Malanchuk, M. O. Franchuk, S. V. Girin, M. A. Guliy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Modern view of the role of placental dysfunction in the development of pregnancy complications has not only theoretical but also great practical significance. Management during pregnancy should be directed both in support of the placenta functions throughout the period of gestation and to search for sensitive methods of early diagnosis and forecasting the course of the pathological process. From this point of view, great interest represents the study of intracellular energy metabolism processes in the conditions of physiological and pathological placentation and the possibilities of bioregulating correction of obstetric pathology.

The aim – to assess the effectiveness of the use of metabolic therapy in pregnant women with placenta dysfunction. Based on cytochemical studies of mitochondrial status of lymphocytes.

Material and Methods. 60 women with a pregnancy in the term of 22–28 weeks were examined. The 1st group – pregnant women with the physiological course of pregnancy (control group) – 20 patients; the 2nd group is pregnant women with placenta dysfunction, who received standard metabolic therapy – 20 patients; the 3rd group – pregnant women with placenta dysfunction, for whom bioregulative correction drugs "Heel" were prescribed – 20 patients. All pregnant women were conducted by a complete clinical and laboratory examination before and after the end of the research. Patients of the 2nd group received standard metabolic therapy that included L-arginine preparations. Respondents of the 3rd group received treatment with "Ovarium compositum", "Coenzyme compositum" and "Ubiquinone compositum" during 10 days.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Results. The results of the study showed a positive therapeutic picture in the main groups of pregnant women with placental dysfunction, but the results of mitochondrial imbalance showed the restoration of energy metabolism in key parameters only in patients receiving complex therapy with bioregulatory drugs "Heel" and therefore, the prognosis for a successful pregnancy in those women was really higher.

Conclusions. Thus, cytochemical assessment of the energy supply of cells can be used as an effective tool for diagnosing and predicting complications of pregnancy in placental dysfunction. The appointment of bioregulatory drugs in the complex treatment of pregnant women at risk of obstetric pathology on the background of placental insufficiency allows to expand the panel of effective therapeutic management.

KEY WORDS: placental dysfunction; mitochondrial imbalance; feto-placental insufficiency; placentogenesis.

Отримано 11.03.2022

Електронна адреса для листування: malanchuk@tdmu.edu.ua