

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-21

УДК: 618.5+618.39:618.346-008.811.1-084

## БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДИСТРЕСУ ПЛОДА ТА ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З БАГАТОВОДДЯМ

Дубас Л.Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: womendoc@i.ua

Статтю отримано 19 червня 2019 р.; прийнято до друку 30 липня 2019 р.

**Анотація.** Багатоводдя у вагітних є однією із зростаючих за частотою патологій в акушерстві, що зумовлено збільшенням використання ультразвукового скринінгу вагітних і коливається від 1-3 до 8%. Метою роботи було оцінити зміни біохімічних показників крові, біофізичний профіль плода та стан здоров'я новонароджених у вагітних з багатоводдям при проведенні профілактичної терапії даної патології та оцінити частоту виникнення багатоводдя під впливом превентивної терапії у вагітних з групи ризику з виникнення багатоводдя. Обстежено 120 вагітних у терміні гестації від 20 до 38 тижнів віком від 20 до 39 років: 1 групу склали 30 здорових вагітних, 2 групу - 90 вагітних з хронічним багатоводдям, яка була поділена на дві підгрупи: 40 вагітних без дистресу плода в 1 підгрупі та 50 вагітних з дистресом плода в 2 підгрупі. 1 підгрупа вагітних отримувала профілактично Магнерот, Тівортін, Ларнамін, лімфоміозот та вітамін Д3 за схемою. 2-га підгрупа вагітних отримувала традиційне лікування згідно клінічного протоколу МОЗ України № 900 від 27.12.2006 року, № 782 від 29.12.05 р. Пренатальну діагностику здійснювали за допомогою методу імуноферментного аналізу: визначали рівень метаболіту вітаміну D-25 ОН(D), протизапальні цитокіни IL-10, IL-6, фактор росту ендотелію судин VEGF, малоновий альдегід, карбонільні групи протеїнів, супероксиддисмутази, вміст протеїну в сироватці крові. Проводили ультразвукове дослідження плода та доплерометрію матково-плацентарних судин, кардіотокографію плода, оцінювали біофізичний профіль плода. Достовірність різниці порівнюваних груп визначали за допомогою критерію Ст'юдента. У вагітних з хронічним багатоводдям встановлено зменшення запасів ендogenous антиоксиданту глутатіону, зниження активності антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази, зростання активності прооксидантного ферменту ксантинооксидази та наявність цитокінового дисбалансу. Показано, що серед усіх біохімічних змін в організмі вагітних з хронічним багатоводдям найбільше значення в розвитку дистресу плода відіграє дефіцит вітаміну D, запалення та порушення ангіогенезу. У вагітних з групи підвищеного ризику розвитку багатоводдя, які отримували запропоновану превентивну терапію дистресу плода, покращились показники фетоплацентарного кровотоку, зменшилась відсоток плацентарної дисфункції у 1,8 разів, дистресу плода - в 1,5 разів, передчасних пологів - в 2 рази, знизилась кількість асфіксії у новонароджених у 1,7 разів, рівень перинатальної захворюваності новонароджених знизився в 1,9 разів, порівняно з групою вагітних, які отримували традиційну терапію. Таким чином, позитивний вплив проведеної профілактичної терапії патології вагітних з багатоводдям був підтверджений клінічно та біохімічно.

**Ключові слова:** багатоводдя, дистрес плода, протизапальні цитокіни IL-10, IL-6, фактор росту ендотелію судин VEGF, малоновий альдегід, карбонільні групи протеїнів, супероксиддисмутаза, вміст протеїну в сироватці крові, біофізичний профіль плода, новонароджені, неонатальний період, ускладнення.

### Вступ

Сучасна проблема профілактики, своєчасної діагностики та лікування багатоводдя у вагітних є однією із зростаючих за частотою в акушерстві, що зумовлено збільшенням використання ультразвукового скринінгу вагітних і коливається від 1-3 до 8% [1, 2, 9]. Незважаючи на численні наукові дослідження багатоводдя до сьогоднішнього часу остаточно не з'ясовано етіологію їх виникнення. В основі теорії виникнення багатоводдя лежать: інфекційно-вірусна інфекція, аномалії плідного яйця, тяжкі екстрагенітальні захворювання матері, генетичні фактори: м'язова дистрофія плода, аутосомальні трисомії, тромбофілії, вагітність великим плодом та ін. [4, 8, 11]. При ускладненні вагітності пізнім гестозом, ізосерологічною несумісністю крові матері і плоду, при багатоплідній вагітності часто виникає поєднання з багатоводдям. При внутрішньоутробному інфікуванні плода багатоводдя виникає в 66,7-74% випадків [3, 6, 12].

Основні ускладнення при багатоводді пов'язані з неправильним положенням плода, передчасними пологами, передчасним розривом плідних оболонок, недоношеністю, випадінням петель пуповини та мілких частин плода, передчасним відшаруванням плаценти, гіпотонією матки, дистресом плода, ЗВУР плода та порушенням кровообігу та дихання у вагітних [7, 10, 14].

Метою нашої роботи було оцінити зміни біохімічних показників крові вагітних з багатоводдям, біофізичного профілю плода у вагітних з багатоводдям при проведенні профілактичної терапії даної патології шляхом оцінки біофізичного профілю, матково-плацентарно-плодового кровотоку, стану новонароджених дітей від матерів, вагітність яких ускладнювало багатоводдя під впливом проведеної у них комплексної терапії та оцінити частоту виникнення багатоводдя під впливом превентивної терапії даної патології у вагітних з групи ризику по виникненню багатоводдя.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували вагітні з багатоводдям, новонароджені діти, матері яких під час вагітності проходили пренатальну діагностику за допомогою методу імуноферментного аналізу: визначали рівень метаболіту вітаміну D-25 ОН(D), протизапальні цитокіни IL-10, IL-6, фактор росту ендотелію судин VEGF, малоновий альдегід, карбонільні групи протеїнів, супероксиддисмутазу, вміст протеїну в сироватці крові. Розподіл за групами був таким: було обстежено 120 вагітних, 1 групу склали 30 здорових вагітних, в терміні гестації від 20 до 38 тижнів віком від 20 до 39 років, 2 групу - 90 вагітних з хронічним багатоводдям. Вагітні знаходились під спостереженням та були розроджені в Вінницькому міському клінічному пологовому будинку № 2 (ВМКПБ № 2).

Група вагітних з хронічним багатоводдям була поділена на 2 підгрупи: 40 вагітних без дистресу плода в 1 підгрупі, 50 вагітних з дистресом плода в 2 підгрупі. 1 підгрупа вагітних (40 жінок без дистресу плода), у яких прогнозований високий ризик загрози виникнення передчасних пологів та дистресу плода, отримувала профілактично „Магнерот” по 1 таблетці 2 рази на добу та Остеокеа по 4 таблетки на добу з 20-21 тижнів вагітності до 24-25 тижнів вагітності, та з 36 до 38 тижнів вагітності профілактичну терапію дистресу плода, яка включала призначення Тівортину по 100,0 внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу, на курс - 10 інфузій, Ларнамін по 2 саше 3 рази на добу та лімфоміозот по 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу на курс 10 ін'єкцій та вітамін Д3. 2-га підгрупа вагітних (50 жінок з дистресом плода) отримувала традиційне лікування згідно клінічного протоколу МОЗ України № 900 від від 27.12.2006 року, № 782 від 29.12.05 р.

При виконанні даної роботи використали наступні методи обстеження: клінічні, лабораторні, інструментальні. До клінічних методів - огляд, збір акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, оцінка перебігу даної вагітності, аналіз ускладнень з боку матері та плода, наслідки пологів та стан новонароджених в ранньому неонатальному періоді. Усім вагітним жінкам проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження (розгорнутий загальний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів, біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, білірубін, цукор)), метод імуноферментного аналізу: метаболіт вітаміну D-25 ОН(D), протизапальні цитокіни IL-10, IL-6, фактор росту ендотелію судин VEGF, малоновий альдегід, карбонільні групи протеїнів, супероксиддисмутазу, вміст протеїну в сироватці крові. Вивчали стан системи гомеостазу, загальний аналіз сечі, бактеріологічний посів сечі та виділень, мазок з піхви на ступінь чистоти. Усі вагітні були оглянуті суміжними спеціалістами: терапевтом, окулістом, кардіологом. Із інструментальних методів обстеження вагітних проводили ультразвукове дослідження плода та доплерометрію матково-плацентарних судин,

кардіотокографію плода, оцінювали біофізичний профіль плода.

Для оцінки результатів дослідження ми використовували класичні методи статистики [13]. Достовірність різниці порівнюваних груп визначали за допомогою критерію Ст'юдента. Результати були достовірними при коефіцієнті Ст'юдента менше чи дорівнює 0,05.

## Результати. Обговорення

Клінічна характеристика вагітних жінок: перший етап нашого дослідження включав вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду і репродуктивного анамнезу у вагітних, які поступили в стаціонар з приводу багатоводдя протягом 2011-2015 років. Ми розробили анкету, згідно з якою оцінили у вагітних, які були взяті на облік по вагітності, фактори ризику розвитку багатоводдя під час вагітності.

1. Акушерсько-гінекологічний анамнез: 1 і більше пологів - 1 бал; 3 і більше пологів - 2 бали; 2 і більше ранніх мимовільних абортів - 1 бал; великий плід - 1 бал.

2. Соматичний анамнез: піелонефрит - 1 бал; цукровий діабет - 1 бал; захворювання серцево-судинної системи - 1 бал; тонзілектомія - 1 бал.

3. Ускладнення даної вагітності: загроза переривання вагітності - 1 бал; кольпіт - 1 бал; плацентарна дисфункція - 1 бал; TORCH-інфекція - 1 бал; ЗВУР плода - 2 бали; вади розвитку плода - 1 бал.

Ми вважали низьким ступінь ризику при сумі балів до 3, середнім - від 4 до 9, високим - 10 і більше.

Результати вивчення вмісту продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів у сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям, залежно від наявності дистресу плода вказують на те, що виникнення дистресу плода у вагітних з хронічним багатоводдям пов'язано з потенціуванням процесів пероксидації ліпідів та протеїнів (табл. 1), що не протирічить даним літератури [15].

У групі вагітних з хронічним багатоводдям без дистресу плода середній показник вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові становить 4,22 (95% СІ 2,94-5,60) мкмоль/л, P25-P75 знаходиться в діапазоні 3,33-5,19 мкмоль/л, медіана вмісту карбонільних груп протеїнів - 60,3 (95% СІ 47,9-73,3) од.опт.щ./мг протеїна, P25-P75 - 54,2-67,2 од.опт.щ./мг протеїна. Формування дист-

**Таблиця 1.** Вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів у сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від наявності дистресу плода (M±m).

Характеристика груп		Малоновий діальдегід, мкмоль/л	Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїна
1	Хронічне багатоводдя без дистресу плода, n=40	4,22±0,16	60,6±1,31
2	Хронічне багатоводдя з дистресом плода, n=50	4,95±0,11	69,9±1,21
P <sub>1,2</sub>		<0,001	<0,001

**Таблиця 2.** Вміст продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів у сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від забезпеченості вітаміном D ( $M \pm m$ ).

Характеристика груп		Малоновий діальдегід, мкмоль/л	Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїна
1	Оптимальний рівень 25(OH)D (>30 нг/мл), n=11	3,08±0,08	53,9±1,69
2	Недостатність 25(OH)D (20-30 нг/мл), n=47	4,31±0,07	62,9±1,08
	$P_{1,2}$	<0,001	<0,001
3	Дефіцит 25(OH)D (<20 нг/мл), n=32	5,62±0,06	74,1±1,10
	$P_{1,3}$	<0,001	<0,001
	$P_{2,3}$	<0,001	<0,001
Коефіцієнти кореляції з рівнем 25(OH)D, r		0,45*	0,51*

**Примітка.** \* - достовірні коефіцієнти кореляції (r Ю0,30, p<0,05).

**Таблиця 3.** Кореляційні зв'язки показників кардіотокографії, біофізичного профілю плода з біохімічними маркерами забезпеченості вітаміном D, метаболічних та імунзапальних порушень у вагітних з хронічним багатоводдям (n=90).

Біохімічні показники крові	Середній бал за шкалою Fisher (КТГ), r	Середній бал за шкалою А.М. Vintzileos (БПП), r
25(OH)D	0,68*	0,62*
IL-10	-0,51*	-0,53*
IL-6	0,54*	0,58*
VEGF	0,60*	0,58*
Ксантиноксидаза	-0,40*	-0,32*
Супероксиддисмутаза	0,31*	0,37*
GSH	0,38*	0,41*
Малоновий діальдегід	-0,34*	-0,40*
Карбонільні групи	-0,40*	-0,43*

**Примітка.** \* - достовірність кореляційного зв'язку (p<0,05).

ресу плода у вагітних з хронічним багатоводдям викликає достовірне збільшення вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів в сироватці крові відповідно на 17,3 та 15,3%, порівняно з вагітними без дистресу плода [6]. У групі жінок з хронічним багатоводдям та дистресом плода середній показник вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові становить 4,86 (95% CI 3,82-6,19) мкмоль/л, P25-P75 знаходиться в діапазоні 4,34-5,55 мкмоль/л, медіана вмісту карбонільних груп протеїнів - 69,5 (95% CI 56,5-82,2) од.опт.щ./мг протеїна, P25-P75 - 63,6-76,7 од.опт.щ./мг протеїна.

Вміст продуктів окисної деструкції ліпідів та протеїнів перебувають в залежності від забезпеченості вітаміном D організму жінок з хронічним багатоводдям (табл. 2). Мінімальні показники медіани вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів виявлялись у вагітних з оптимальним рівнем 25(OH)D в сироватці крові. У вагітних з рівнем 25(OH)D в сироватці крові 20-30 нг/мл реєструється вірогідне зростання вмісту окиснених

метаболітів ліпідів та протеїнів відповідно на 39,9 та 16,7%, відносно показника у жінок з оптимальним рівнем цього вітаміну. Найбільш виразні порушення відмічаються у вагітних з хронічним багатоводдям та дефіцитом вітаміну D [5, 15]. За цих умов рівень малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів в крові статистично вірогідно більші на 30,4 та 17,8%, відносно показника у жінок з недостатністю 25(OH)D.

Ми вивчали зв'язок між показниками стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки та забезпеченістю вітаміном D, маркерами імунзапальних, метаболічних порушень у вагітних з хронічним багатоводдям. Виявилось, що найбільш вагомими предикторами порушень стану плода за цих умов є вміст в крові 25(OH)D, IL-6, 10, VEGF, адже з цими біохімічними маркерами показники функціонального стану плода мали найбільші по модулю коефіцієнти кореляції. Так, між вмістом 25(OH)D в сироватці крові та середнім балом за шкалами Fisher та Vintzileos виявлялись помірної сили прями асоціативні зв'язки, дещо слабші по модулю зв'язки виникали з вмістом VEGF, IL-6 та IL-10. Найслабші по модулю кореляції реєструвались між показниками кардіотокографії, біофізичного профілю плода та маркерами оксидативного стресу (активністю ксантиноксидази, супероксиддисмутази, вмістом малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів та відновленого глутатіону в крові) (табл. 3). Таким чином, серед усіх біохімічних змін в організмі вагітних з хронічним багатоводдям найбільше значення в розвитку дистресу плода відіграє дефіцит вітаміну D, запалення та порушення ангіогенезу.

На наступному етапі нами проведений кореляційний аналіз між показниками матково-плацентарно-плодового кровотоку та досліджуваними біохімічними маркерами крові у вагітних з хронічним багатоводдям (табл. 4). Встановлено, що вагомими біохімічними детермінантами порушень фетоплацентарного кровотоку за цих умов є вміст в крові 25(OH)D, IL-6, 10, VEGF, оскільки ці

**Таблиця 4.** Кореляційні зв'язки показників фетоплацентарного кровотоку з біохімічними маркерами забезпеченості вітаміном D, метаболічних та імунзапальних порушень у вагітних з хронічним багатоводдям (n=90).

Біохімічні показники крові	Індекс резистентності маткової артерії, r	Індекс резистентності артерії пуповини, r
25(OH)D	-0,73*	-0,70*
IL-10	-0,52*	-0,51*
IL-6	0,54*	0,50*
VEGF	-0,66*	-0,64*
Ксантиноксидаза	0,36*	0,39*
Супероксиддисмутаза	-0,34*	-0,37*
GSH	-0,39*	-0,41*
Малоновий діальдегід	0,41*	0,38*
Карбонільні групи	0,45*	0,34*

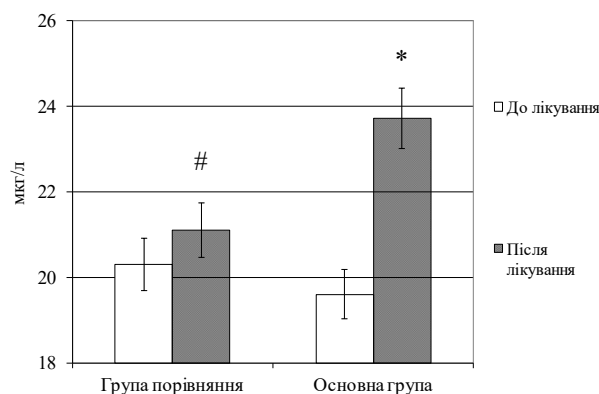
**Примітка.** \* - достовірність кореляційного зв'язку (p<0,05).

показники виявляли найбільші по модулю коефіцієнти кореляції з індексами резистентності маткової артерії та артерії пуповини. Так, між вмістом 25(OH)D в сироватці крові та індексами резистентності в досліджуваних артеріях виявлялись помірної сили обернені асоціативні зв'язки. Дещо слабші по модулю зв'язки виникали між показниками фетоплацентарного кровотоку та маркерами імунзапальних порушень й ангіогенезу. Найслабші по модулю коефіцієнти кореляції зафіксовані між індексами резистентності маткової артерії і артерії пуповини та маркерами оксидативного стресу (вмістом малонового діальдегіду, карбонільних груп протеїнів, відновленого глутатіону, активністю ксантиноксидази та супероксиддисмутази в крові). Отже, тригерними чинниками порушення фетоплацентарного кровотоку у вагітних з хронічним багатоводдям є низька забезпеченість організму вітаміном D, низька активність ангіогенезу та індукція запалення. В той же час роль оксидативного стресу не є визначальною у патогенезі розладів матково-плацентарно-плодового кровотоку за вказаної патології.

Ми оцінили динаміку змін вмісту вітаміну D, про- та протизапальних цитокінів, фактора росту ендотелію судин в крові та біохімічних маркерів оксидативного стресу у обстежених вагітних в процесі лікування. Спершу нами досліджено вплив різних видів лікування на вміст 25(OH)D в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям (рис. 1). Встановлено, що традиційна терапія вірогідно не впливала на рівень цього метаболіту вітаміну D в сироватці крові. Так, у вагітних до лікування рівень 25(OH)D в сироватці крові становив  $20,3 \pm 0,87$  мкг/л, а на тлі традиційної терапії -  $21,1 \pm 1,15$  мкг/л.

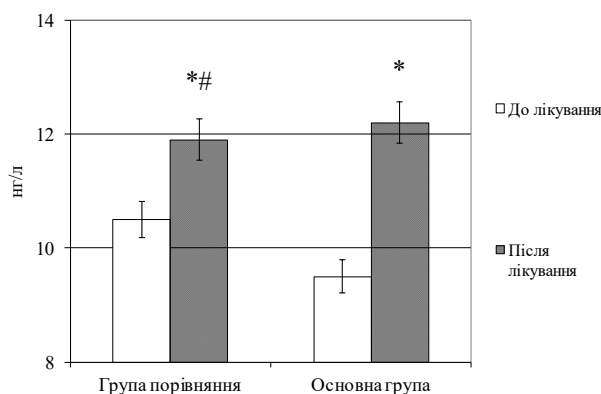
Включення в схему лікування препарату вітаміну D3 супроводжується достовірним покращенням забезпеченості цим вітаміном організму вагітних з хронічним багатоводдям. Так, у вагітних на тлі запропонованої нами терапії рівень 25(OH)D в сироватці крові на 21,0% ( $p < 0,05$ ) перевищував середні показники до лікування. За цих умов в основній групі до лікування вміст 25(OH)D в сироватці крові становив  $19,6 \pm 1,26$  мкг/л, а після лікування -  $23,7 \pm 1,18$  мкг/л. Слід зауважити, що в основній групі після лікування вміст метаболіту вітаміну D у сироватці крові статистично достовірно не відрізнявся від середнього показника у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Отримані дані свідчать, що за умов застосування препарату вітаміну D3 у вказаній дозі та протягом вказаного терміну забезпеченість цим вітаміном наближається до рівня контрольної групи вагітних жінок.

Дослідження рівня протизапального цитокіну IL-10 в сироватці крові показало, що різні схеми терапії з різною ефективністю коригують дефіцит цього інтерлейкіну (рис. 2). З'ясувалось, що в групі порівняння до лікування рівень IL-10 в сироватці крові становив  $10,5 \pm 0,53$  нг/л, тоді як після застосування терапії цей показник був статистично достовірно більшим на 13,3% ( $p < 0,05$ ) і дорівнював  $11,9 \pm 0,44$  нг/л. За цих умов вміст протиза-



**Рис. 1.** Динаміка вмісту 25(OH)D в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).



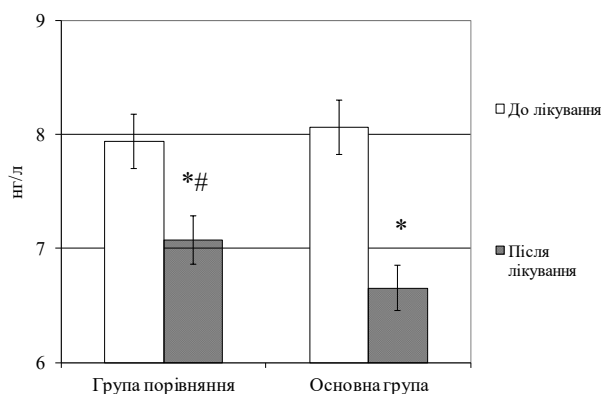
**Рис. 2.** Динаміка вмісту IL-10 в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).

пального цитокіну був достовірно меншим порівняно з показником в контрольній групі вагітних.

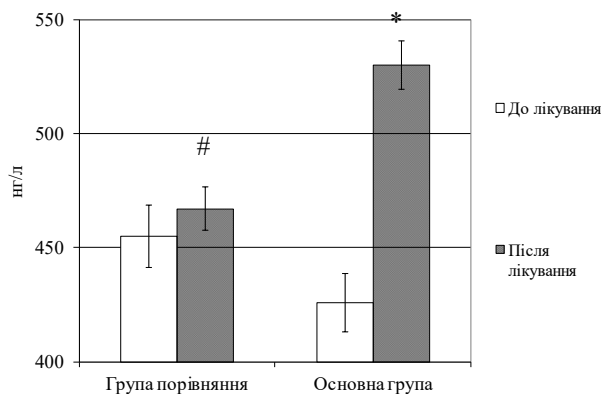
Включення в схему традиційного лікування вагітних з хронічним багатоводдям препарату вітаміну D3 більш ефективно впливало на процеси регуляції системної запальної реакції за участі протизапальних цитокінів. Так, у вагітних основної групи до лікування сироватковий вміст IL-10 становив  $9,50 \pm 0,67$  нг/л, а після застосування терапії рівень цього інтерлейкіну був статистично достовірно більшим на 28,4% ( $p < 0,05$ ) і дорівнював  $12,2 \pm 0,50$  нг/л. На тлі запропонованого лікування вміст протизапального цитокіну IL-10 в сироватці крові статистично вірогідно не відрізнявся від середнього показника у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Застосування різних методів лікування відрізняється за протизапальною активністю, про що доказово свідчать відмінності в динаміці змін прозапального цитокіну IL-6 в сироватці крові обстежених вагітних (рис.



**Рис. 3.** Динаміка вмісту IL-6 в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 4.** Динаміка вмісту фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).

3). Виявилось, що базисна терапія володіла помірним впливом на активність запального процесу. Так, в групі порівняння до початку лікування рівень IL-6 в сироватці крові коливався в межах від 6,12 до 9,88 нг/л. На тлі застосування традиційної терапії середній вміст IL-6 був меншим на 11,0% ( $p < 0,05$ ), ніж до лікування, а коливання цього показника знаходились в діапазоні від 4,62 до 9,44 нг/л. Базисна терапія не викликала повної нормалізації сироваткового вмісту прозапального цитокіну, адже його рівень все ще достовірно перевищував показник контрольної групи вагітних.

Пропонована терапія володіла більш ефективним протизапальним ефектом порівняно з традиційною схемою лікування. В основній групі до початку лікування сироватковий вміст IL-6 перебував в діапазоні 4,10-11,2 нг/л. У той же час в основній групі після застосованої терапії середній рівень IL-6 в сироватці крові був мен-

шим на 17,5% ( $p < 0,05$ ), ніж до лікування. За цих умов сироватковий вміст IL-6 знаходився в межах 2,91-10,9 нг/л. Включення до схеми лікування вітаміну D3 наблизило рівень досліджуваного прозапального цитокіну до середнього рівня у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Ми оцінили вплив різних видів терапії на процеси росту ендотелію в організмі вагітних з хронічним багатоводдям (рис. 4).

Показано, що базисна терапія не впливала на вміст фактору росту ендотелію судин (VEGF) в сироватці крові. В групі порівняння після лікування середній рівень цього показника становив  $467 \pm 28,1$  нг/л і статистично вірогідно не відрізнявся від такого до лікування -  $455 \pm 22,8$  нг/л.

Застосування вітаміну D3 у вагітних з хронічним багатоводдям характеризувалось покращенням процесів ендотеліогенезу. За цих умов відмічалось вірогідне збільшення рівня VEGF в сироватці крові на 24,4% ( $p < 0,05$ ). Так, в основній групі вагітних до початку лікування сироватковий рівень цього цитокіну коливався в межах від 109 до 759 нг/л, а після лікування - від 184 до 904 нг/л. За умов використання пропонованої схеми лікування вміст VEGF в сироватці крові статистично вірогідно не відрізнявся від показника в групі практично здорових вагітних.

Різні схеми лікування відрізняються за здатністю коригувати дисбаланс в системі про- та антиоксидантних ферментах (табл. 1). Застосування традиційного лікування не впливає на активність в сироватці крові прооксидантного ферменту ксантинооксидази (до лікування активність становить  $1,58 \pm 0,09$  мкмоль/хв·мг білка, а після лікування -  $1,64 \pm 0,12$  мкмоль/хв·мг білка) та викликає вірогідне підвищення на 12% ( $p < 0,05$ ) активності антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (до лікування активність становить  $31,0 \pm 1,07$  ум.од/мг білка, а після лікування -  $34,7 \pm 1,22$  ум.од/мг білка).

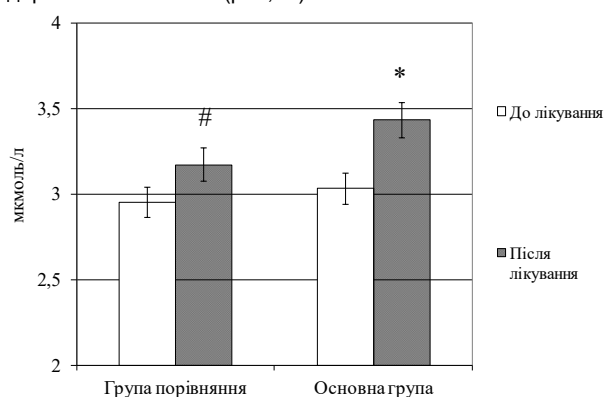
Пропонована терапія більш ефективно відновлює баланс в про- та антиоксидантних ферментах. В основній групі на тлі проведеного лікування відмічається вірогідне зменшення на 20,3% ( $p < 0,05$ ) активності ксантинооксидази (до лікування активність становила  $1,72 \pm 0,09$  мкмоль/хв·мг білка, а після лікування -  $1,37 \pm 0,06$  мкмоль/хв·мг білка) та достовірно підвищення на 16,7% ( $p < 0,05$ ) активності супероксиддисмутази (до лікування активність становила  $32,9 \pm 1,45$  ум.од/мг білка, а після лікування -  $38,4 \pm 1,32$  ум.од/мг білка) (табл. 5). На тлі пропонованої терапії активність про- та антиоксидантних ферментів сироватки крові наближається до такої у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Використання різних схем лікування відрізняється за впливом на рівень ендогенного антиоксиданту відновленого глутатіону в сироватці крові (рис. 5). Нами показано, що традиційна терапія не супроводжується вірогідним впливом на вміст відновленого глутатіону в сироватці крові (його середній рівень до лікування становив

**Таблиця 5.** Динаміка показників про- та антиоксидантних ферментів в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування (M±m).

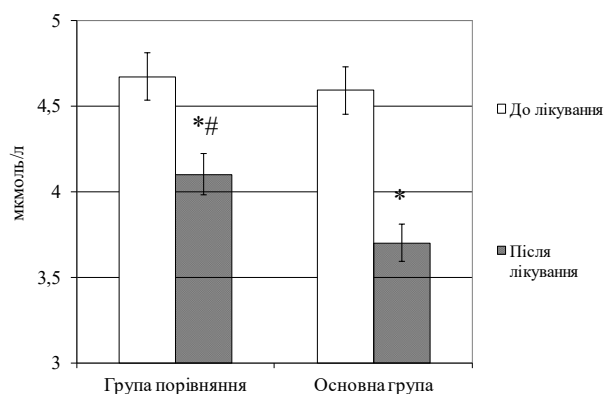
Показники	Група порівняння		Основна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ксантинооксидаза, мкмоль/хв·мг білка	1,58±0,09	1,64±0,12#	1,72±0,09	1,37±0,06*
Супероксиддисмутаза, ум. од./мг білка	31,0±1,07	34,7±1,22*#	32,9±1,45	38,4±1,32*

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 5.** Динаміка вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 6.** Динаміка вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

**Примітки:** \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ).

2,95±0,08 мкмоль/л, а після лікування - 3,17±0,11 мкмоль/л). Натомість, включення в схему лікування пре-

парату вітаміну D3 зменшувало дефіцит цього антиоксиданту в сироватці крові. В основній групі до лікування рівень відновленого глутатіону в сироватці крові становив 3,03±0,13 мкмоль/л, а після лікування був достовірно вищим на 13,2% ( $p < 0,05$ ) і дорівнював 3,43±0,12 мкмоль/л. За цих умов вміст цього антиоксиданту в сироватці крові наближався до такого показника в групі практично здорових вагітних.

Дослідження активності вільнорадикального окиснення ліпідів у вагітних з хронічним багатоводдям показало, що базисна та пропонована терапії з різною ефективністю стримують гіперактивацію окислювальної деструкції ліпідів (рис. 6). З'ясувалось, що традиційне лікування має помірний депримуєчий вплив на перекисне окиснення ліпідів. За цих умов вміст малонового діальдегіду до початку лікування становив 4,67±0,09 мкмоль/л, а після лікування був меншим на 12,2% ( $p < 0,05$ ) і дорівнював 4,10±0,11 мкмоль/л. Традиційне лікування не справляє повної нормалізації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, адже рівень малонового діальдегіду в сироватці крові вірогідно більший, ніж в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Пропонована схема лікування виявляла більш потужний депримуєчий вплив на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів. В основній групі до початку лікування сироватковий рівень малонового діальдегіду дорівнював 4,59±0,16 мкмоль/л, а після застосованого лікування був меншим на 19,4% ( $p < 0,05$ ) і становив 3,70±0,14 мкмоль/л. Пропонована терапія наближала активність процесів перекисного окиснення ліпідів до такої в групі практично здорових вагітних.

Застосування різних методів лікування відрізняється за здатністю коригувати процеси окисної модифікації протеїнів (рис. 7). Виявилось, що базисна терапія володіла помірним впливом на активність пероксидації білків. Так, в групі порівняння до початку лікування рівень карбонільних груп протеїнів в сироватці крові становив 67,3±1,17 од.опт.щ./мг протеїна. На тлі застосованої терапії середній вміст карбонільованих протеїнів був меншим на 10,7% ( $p < 0,05$ ), ніж до лікування, а його вміст дорівнював 60,1±1,18 од.опт.щ./мг протеїну.

Пропонована терапія володіла більшою здатністю пригнічувати процеси окисної деградації протеїнів. В основній групі до початку 64,5±1,55 од.опт.щ./мг протеїна. В той же час, в основній групі після застосованої терапії середній рівень цього показника був меншим на 16% ( $p < 0,05$ ), ніж до лікування. За цих умов сироватковий вміст карбонільованих протеїнів становив 54,2±1,26 од.опт.щ./мг протеїну. Включення до схеми лікування вітаміну D3 наближало активність процесів пероксидації білків до рівня у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Призначення „Магнероту" та „Остеокеа", Тівортину та лімфоміозоту достовірно зменшило частоту загрози передчасних пологів та дистресу плода у вагітних з 1 підгрупи.

У 1-й підгрупі, яка отримувала запропоновану нами

терапію, порівняно з другою підгрупою вагітних, які отримували традиційне лікування, зменшився відсоток плацентарної дисфункції у 1,8 разів, дистресу плода в 1,5 разів, зменшилась частота передчасних пологів в 2 рази, знизилась кількість асфіксії у новонароджених у 1,7 разів. Запропонована нами терапія чинила достовірно більший позитивний вплив на стан плода (середній бал по шкалам Fisher (1976) та Vintzileos (1983) були відповідно на 17,5 та 16,5% вищими, ніж до лікування), на показники фетоплацентарного кровотоку (СДС, ІР та ПІ в маткових та пуповинній артеріях статистично вірогідно не відрізнялись від здорових вагітних) та стан новонароджених (середній бал новонароджених за шкалою Апгар достовірно не відрізнявся від такого показника новонароджених від здорових вагітних), порівняно з 2-ю підгрупою. У недоношених новонароджених він становив на 1 хвилині  $6,35 \pm 0,2$  балів та  $7,70 \pm 0,1$  балів на 5-й хвилині. Загальний бал недоношених новонароджених, оцінених на 1-й хвилині життя в середньому в 6,5 балів, свідчить, на наш погляд, про порушення в них миттєвої постнатальної адаптації. Недоношеність серед новонароджених 1 підгрупи на 20,0% зустрічалась менше, ніж в 2 підгрупи (показник в якій становив 35,0% випадків). В контрольній групі недоношених новонароджених зареєстровано не було. Клінічна характеристика новонароджених дітей: новонароджені були поділені на 3 групи: I група - 30 дітей (33,3%), які народилися від матерів контрольної групи, II група - 40 новонароджених (33,3%) від матерів з хронічним багатоводдям без дистресу плода, III група - 50 новонароджених (41,6%) від матерів з хронічним багатоводдям та дистресом плода.

У задовільному стані з оцінкою 8-10 балів за шкалою Апгар народилося 85 (70,8%) дітей, з оцінкою 5-7 балів - 8 (8,8%) дітей та 23 дитини (19,1%) народились в стані легкої асфіксії і 12 (10%) новонароджених народились у стані важкої асфіксії (оцінені за шкалою Апгар 1/4/5 та 3/5/6 балів відповідно).

Слід зауважити, що у 2 підгрупі вагітних з багатоводдям спостерігалась тенденція до народження дітей з малою вагою тіла для свого гестаційного віку, що і передбачалося при антенатальному проведенні ультразвукових досліджень під час вагітності. У вагітних 2 підгрупи за даними УЗД відмічалась затримка внутрішньоутробного розвитку плода та порушення матково-плацентарного в плодово-плацентарного кровообігу частіше в 1,2 рази, ніж в 1 підгрупі.

Перебіг раннього неонатального періоду у вагітних 2 підгрупи характеризувався наявністю важких ускладнень у новонароджених: у 3 (6%) дітей відмічався синдром дихальних розладів, у 5 (10%) - затримка внутрішньоутробного розвитку, у 1 (2%) - гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (мав місце синдром пригнічення), у 3 (6%) - гемолітична хвороба новонародженого, жовтушна форма. Усі ці ускладнення вимагали надання первинної реанімаційної допо-

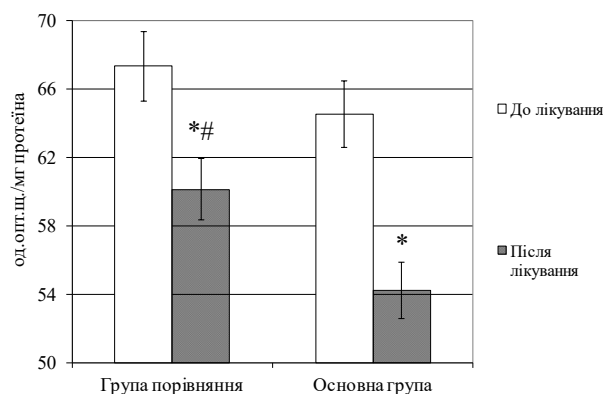


Рис. 7. Динаміка вмісту карбонільних груп протеїнів в сироватці крові вагітних з хронічним багатоводдям залежно від методу лікування.

Примітки: \* - достовірна відмінність щодо відповідного показника до лікування ( $p < 0,05$ ); # - достовірна відмінність між групами вагітних, які отримували лікування, та практично здоровими вагітними ( $p < 0,05$ )

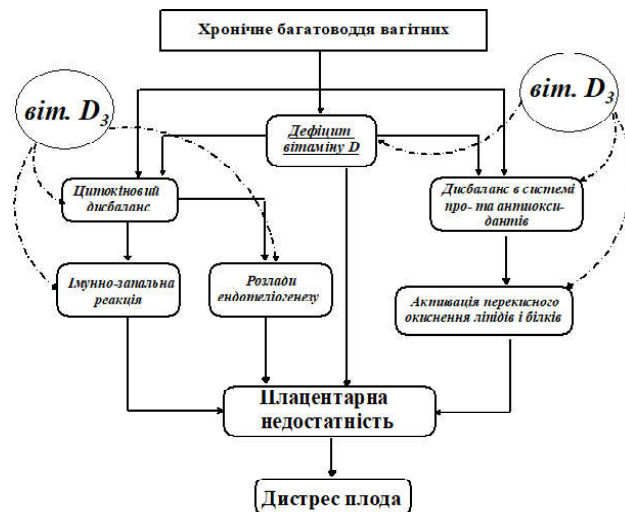


Рис. 8. Біохімічні механізми розвитку дистресу плода у вагітних з хронічним багатоводдям та точки прикладання дії препарату вітаміну D3.

моги, використання медикаментозної терапії для підтримки стану новонароджених та подальшого переведення на III рівень надання медичної допомоги в обласну клінічну дитячу лікарню м. Вінниці до відділення патології новонароджених.

За результатами проведених досліджень можна виділити основні патогенетичні ланки розвитку дистресу плода у вагітних з хронічним багатоводдям (рис. 8).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У вагітних з хронічним багатоводдям відмічається зменшення запасів ендogenous антиоксиданту глутатіону, зниження активності антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази та зростання активності прооксидантного ферменту ксантиноксидази, що супровод-

жується індукцією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та окисної деградації протеїнів, що поглиблює дисбаланс в системі про- та антиоксидантів і потенціює процеси ліпопероксидації та окисної деструкції протеїнів та призводить до розвитку плацентарної дисфункції та дистресу плода.

2. При багатоводді у вагітних існує цитокиновий дисбаланс (збільшення рівня в крові прозапального цитокіну IL-6, зменшення рівня протизапального цитокіну IL-10 та фактора росту ендотелію судин VEGF), який супроводжується розвитком імунно-запальних реакцій та затримкою росту ендотелію, що є однією із причин плацентарної дисфункції та дистресу плода.

3. У вагітних з групи підвищеного ризику розвитку багатоводдя, які отримували запропоновану превентивну терапію дистресу плода, рівень перинатальної захворюваності новонароджених знизився в 1,9 разів, по-

рівняно з групою вагітних, які отримували традиційну терапію.

4. Серед основних ускладнень раннього неонатального періоду спостерігались: асфіксія, синдром дихальних розладів, гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, народження маловагових дітей для свого гестаційного віку, народження недоношених дітей, зниження компенсаторно-адаптаційних можливостей організму новонароджених.

5. Значна частина усіх новонароджених (29,1%) дітей потребували негайних реанімаційних заходів при народженні та переведення їх в спеціалізовані відділення для подальшого лікування, що також веде до збільшення соціальних, економічних та медичних видатків.

Планується розробити модель прогнозу ризику розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з багатоводдям.

### Список посилань

1. Бартош, Л. Ф., & Дорогова, И. В. (2007). *Артериальные гипертензии у беременных*. Москва: ДЕКОМ.
2. Баскаков, П. М., & Дубовенко, Д. В. (2011). Тактика ведення жінок з дистресом плода і метаболічним синдромом. *Здоровье женщины*, 8 (64), 147-148.
3. Владимиров, Ю. В., & Арчаков, А. И. (1972). *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. Москва: Наука.
4. Вороненко, Ю. В., & Москаленко, В. Ф. (Ред.). (2000). *Соціальна медицина та організація охорони здоров'я*. Тернопіль: Укрмедкнига.
5. Гаїструк, Н. А., Дубас, Л. Г., & Понина, С. И. (2017). Особливості перебігу вагітності та стан плода у вагітних з багатоводдям. *Буковинський медичний вісник*, 21, 3 (83), 15-21. DOI:10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.90.
6. Гаїструк, Н. А., Дубас, Л. Г., & Топольницькая, С. В. (2017). Особливості перебігу вагітності та стан плода у вагітних з багатоводдям. *Одеський медичний журнал*, 4 (162), 24-29.
7. Знаменская, Т. К. (2011). Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*, 1 (2), 6-10.
8. Костюк, В. А., Потапович, А. И., & Ковалева, Ж. В. (1990). Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*, 2, 88.
9. Кочетов, Г. А. (1980). *Практическое руководство по энзимологии*. Москва: Высшая школа, 223-224.
10. Ласитчук, О. М. (2013). Багатоводдя: акушерська тактика та заходи профілактики. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*, 1 (3), 292-300.
11. Лехан, В. М., & Гінзбург, В. Г. (2012). Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми. *Україна. Здоров'я нації*, 1 (21), 15-25.
12. Цхай, В. Б., & Фадеев, С. В. (2008). Взаимосвязь между количественной патологией околоплодной среды и состоянием плода. *Журнал РОАГ*, 4, 22-23.
13. Шевчук, С. В., Пентюк, О. О., Мусін, Р. А., & Заїчко, Н. В. (2003). Патент України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові. Державне патентне відомство України.
14. Asaoka, K., & Takahashi, K. (1981). An enzymatic assay of reduced glutathione using glutathione S-aryltransferase with O-dinitrobenzene as a substrate. *J. Biochem.*, 90 (5), 1237-

1242.

15. Gaistruk, N. A., Dubas, L. G., Ponina, S. I., & Rud, V. A. (2017). Risk factors of perinatal mortality related to premature ruptured membranes in case of polyhydramnios. *Одеський медичний журнал*, 6 (164), 29-33. Retrieved from [http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2017.06/m176\\_29.pdf](http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2017.06/m176_29.pdf).

### References

1. Bartosh, L. F., & Dorogova, I. V. (2007). *Arterialnye gipertenzii u beremennyh [Arterial hypertension in pregnant women]*. Moskva: DEKOM.
2. Baskakov, P. M., & Dubovenko, D. V. (2011). Taktika vedennya zhinok z distresom ploda i metaboličnim sindromom [Tactics vedennya znok with fetal distress and metabolic syndrome]. *Zdorove zhenshiny - Women's Health*, 8 (64), 147-148.
3. Vladimirov, Yu. V., & Archakov, A. I. (1972). *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah [Lipid peroxidation in biological membranes]*. Moskva: Nauka.
4. Voronenko, Yu. V., & Moskalenko, V. F. (Red.). (2000). *Sotsialna medytsyna ta orhanizatsiia okhorony zdorovia [Social medicine and health care organization]*. Ternopil: Ukrmedknyha.
5. Haistruk, N. A., Dubas, L. H., & Poryna, S. Y. (2017). Osoblyvosti perebihu vahitnosti ta stan ploda u vahitnykh z bahatovoddiam [Features of pregnancy and fetal status in pregnant women with polyhydramnios]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk - Bukovyna Medical Bulletin*, 21, 3 (83), 15-21. DOI:10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.90.
6. Haistruk, N. A., Dubas, L. H., & Topolnytskaia, S. V. (2017). Osoblyvosti perebihu vahitnosti ta stan ploda u vahitnykh z bahatovoddiam [Features of pregnancy and fetal status in pregnant women with polyhydramnios]. *Odeskyi medychnyi zhurnal - Odessa Medical Journal*, 4 (162), 24-29.
7. Znamenskaya, T. K. (2011). Prioritetnye napravleniya razvitiya perinatalnoj sluzhbi v Ukraine [Priority areas for the development of perinatal services in Ukraine]. *Neonatologiya, hirurgiya ta perinatalna medicina - Neonatology, hirurgiya and perinatal medicine*, 1 (2), 6-10.
8. Kostyuk, V. A., Potapovich, A. I., & Kovaleva, Zh. V. (1990). Prostoij i chuvstvitelnyj metod opredeleniya aktivnosti superoksiddismutazy, osnovannyj na reakcii okisleniya kvercetina [A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin]. *Voprosy medicinskoj himii - Questions of medical chemistry*, 2, 88.



9. Kochetov, G. A. (1980). *Prakticheskoe rukovodstvo po enzimologii [Practical Guide to Enzymology]*. Moskva: Vysshaya shkola, 223-224.
10. Lasytchuk, O. M. (2013). Bahatovoddia: akusherska taktyka ta zakhody profilaktyky [Amphibians: Obstetric Tactics and Prevention]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen - Journal of Clinical and Experimental Medical Research*, 1 (3), 292-300.
11. Lekhan, V. M., & Hinzburh, V. H. (2012). Perynatalna smertnist v Ukraini: dosiahnennia ta problemy [Perinatal mortality in Ukraine: achievements and challenges]. *Zdorovia natsii - Nation Health*, 1 (21), 1 (21), 15-25.
12. Chaj, V. B., & Fadeev, S. V. (2008). Vzaimosvyaz mezhdru kolichestvennoj patologiej okoloplodnoj srede i sostoyaniem ploda [The relationship between the quantitative pathology of the amniotic fluid and the condition of the fetus]. *Zhurnal ROAG - ROAG Magazine*, 4, 22-23.
13. Shevchuk, S. V., Pentiuik, O. O., Musin, R. A., & Zaichko, N. V. (2003). Patent Ukrainy na vynakhid №58110A, MPK 7 A61K35/16. Sposib vyznachennia karbonilnykh spoluk v syrovatitsi krovi [Method for determination of carbonyl compounds in serum]. Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy [State Patent Office of Ukraine].
14. Asaoka, K., & Takahashi, K. (1981). An enzymatic assay of reduced glutathione using glutathione S-aryltransferase with O-dinitrobenzene as a substrate. *J. Biochem.*, 90 (5), 1237-1242.
15. Gastruk, N. A., Dubas, L. G., Ponina, S. I., & Rud, V. A. (2017). Risk factors of perinatal mortality related to premature ruptured membranes in case of polyhydramnios. *Одеський медичний журнал*, 6 (164), 29-33. Retrieved from [http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ\\_2017.06/m176\\_29.pdf](http://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2017.06/m176_29.pdf).

### **БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДИСТРЕССА ПЛОДА И УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С МНОГОВОДИЕМ**

**Дубас Л.Г.**

**Аннотация.** Многоводие у беременных является одной из растущих по частоте патологий в акушерстве, что обусловлено увеличением использования ультразвукового скрининга беременных и колеблется от 1-3 до 8%. Целью работы было оценить изменения биохимических показателей крови, биофизический профиль плода и состояние здоровья новорожденных у беременных с многоводием при проведении профилактической терапии данной патологии и оценить частоту возникновения многоводия под влиянием превентивной терапии у беременных из группы риска по возникновению многоводия. Обследовано 120 беременных в сроке гестации от 20 до 38 недель в возрасте от 20 до 39 лет: 1 группу составили 30 здоровых беременных, 2 группу - 90 беременных с хроническим многоводием, которая была разделена на две подгруппы: 40 беременных без дистресса плода в 1 подгруппе и 50 беременных с дистрессом плода в 2 подгруппе. 1 подгруппа беременных получала профилактически Магнерот, Тивортин, Ларнамин, Лимфомизот и витамин Д3 по схеме. 2-я подгруппа беременных получала традиционное лечение согласно клинического протокола МЗ Украины № 900 от 27.12.2006 г., № 782 от 29.12.05 г. Пренатальную диагностику осуществляли с помощью метода иммуноферментного анализа: определяли уровень метаболита витамина D-25 ОН(D), противовоспалительные цитокины IL-10, IL-6, фактор роста эндотелия сосудов VEGF, малоновый альдегид, карбонильные группы протеинов, супероксиддисмутазу, содержание протейна в сыворотке крови. Проводили ультразвуковое исследование плода и доплерометрию маточно-плацентарных сосудов, кардиотокографию плода, оценивали биофизический профиль плода. Достоверность различий сравниваемых групп определяли с помощью критерия Стьюдента. У беременных с хроническим многоводием установлено уменьшение запасов эндогенного антиоксиданта глутатиона, снижение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, рост активности прооксидантного фермента ксантиноксидазы и наличие цитокинового дисбаланса. Показано, что среди всех биохимических изменений в организме беременных с хроническим многоводием наибольшее значение в развитии дистресса плода играет дефицит витамина D, воспаление и нарушение ангиогенеза. У беременных из группы повышенного риска развития многоводия, которые получали предложенную превентивную терапию дистресса плода, улучшились показатели фетоплацентарного кровотока, уменьшился процент плацентарной дисфункции в 1,8 раза, дистресса плода - в 1,5 раза, преждевременных родов - в 2 раза, снизилось количество асфиксии у новорожденных - в 1,7 раз, уровень перинатальной заболеваемости новорожденных снизился в 1,9 раз по сравнению с группой беременных, получавших традиционную терапию. Таким образом, положительное влияние проведенной профилактической терапии патологии беременных с многоводием было подтверждено клинически и биохимически.

**Ключевые слова:** многоводие, дистресс плода, противовоспалительные цитокины IL - 10, IL - 6, фактор роста эндотелия сосудов VEGF, малоновый альдегид, карбонильные группы протеинов, супероксиддисмутазу, содержание протейна в сыворотке крови, биофизический профиль плода, новорожденные, неонатальный период, осложнения.

### **BIOCHEMICAL MARKERS AND EFFECTIVITY OF THE PREVENTIVE THERAPY OF THE FETAL DISTRESS AND PRETERM DELIVERY IN PREGNANT WOMEN WITH POLYHYDRAMNIOS**

**Dubas L.G.**

**Annotation.** Polyhydramnios in pregnant women are one of the most frequent pathologies in obstetrics, which is caused by an increase in the use of ultrasound screening of pregnant women and ranges from 1-3 to 8%. The aim of the study was to evaluate changes in blood biochemical parameters, biophysical profile of the fetus and the health status of newborns in pregnant women with polyhydramnios during the prophylactic therapy of this pathology and to estimate the frequency of polyhydramnios occurrence under the influence of preventive therapy in pregnant women at risk of polyhydramnios. We examined 120 pregnant women at gestational age from 20 to 38 weeks between the ages of 20 and 39 years: 1 group consisted of 30 healthy pregnant women, 2 group - 90 pregnant women with chronic polyhydramnios, which was divided into two subgroups: 40 pregnant women without fetal distress in 1 subgroup and 50 pregnant women with fetal distress in 2 subgroups. 1 subgroup of pregnant women received prophylactic Magnerot, Tivortin, Lamamine, Lymphomyosot and vitamin D3. The 2nd subgroup of pregnant women received traditional treatment according to the clinical protocol of the Ministry of Health of Ukraine №900 dated December 27, 2006, №782 dated December 29, 2005. Prenatal diagnosis was carried out by the method of enzyme-linked immunosorbent assay: the metabolite level of vitamin D-25 ОН(D) was determined, anti-inflammatory cytokines IL-10, IL-6, vascular endothelial growth factor VEGF, malonic aldehyde, carbonyl groups of

proteins, superoxide dismutase, serum protein content. Conducted ultrasound examination of the fetus and dopplerometry of uterine-placental vessels, cardiotocography of the fetus, evaluated the biophysical profile of the fetus. The significance of the difference between the compared groups was determined using Student's *t* test. In pregnant women with chronic polyhydramnios, a decrease in endogenous glutathione antioxidant reserves, a decrease in the activity of the superoxide dismutase antioxidant enzyme, an increase in the activity of the pro-oxidant enzyme xanthine oxidase and the presence of cytokine imbalance have been found. It is shown that among all biochemical changes in the body of pregnant women with chronic polyhydramnios, vitamin D deficiency, inflammation and disturbance of angiogenesis play the most important role in the development of fetal distress. Pregnant women at high risk of polyhydramnios who received the proposed preventive therapy for fetal distress, improved fetoplacental blood flow, decreased the percentage of placental dysfunction by 1.8 times, fetal distress - by 1.5 times, premature birth - by 2 times, decreased asphyxia in newborns 1.7 times, the rate of perinatal morbidity in newborns decreased 1.9 times, compared with the group of pregnant women receiving traditional therapy. Thus, the positive effect of preventive therapy of pathology of pregnant women with polyhydramnios was confirmed clinically and biochemically.

**Keywords:** polyhydramnios, fetal distress, anti-inflammatory cytokines, IL-10, IL-6, vascular endothelial growth factor, VEGF, malonic aldehyde, carbonyl groups of proteins, superoxide dismutase, the content of protein in the serum, biophysical profile, newborns, pregnant neonatal period, complications.

---