

# ДІАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Одеський державний медичний університет

Перинатальна охорона плода та зниження перинатальної захворюваності є одним із пріоритетних напрямків сучасного акушерства. Встановлено, що найбільш частою причиною порушення стану плода під час вагітності є плацентарна недостатність (ПН), яка може реалізуватися у внутрішньоутробну гіпоксію, гіпотрофію та синдром внутрішньоутробної затримки розвитку плода. За даними ВООЗ, перинатальна патологія посідає 4-те місце серед причин загальної смертності населення [1–3]. Приблизно у кожній 3-ї вагітній групі високого ризику перинатальної патології спостерігається ПН [9–11]. Перинатальна смертність у цій групі становить 60 %. Частота даного ускладнення вагітності впродовж останніх років дорівнює від 5 до 30 % [1; 7; 8] і не має тенденції до зниження.

Традиційними методами, які визначають стан фетоплацентарного комплексу, є визначення кількісного вмісту гормонів, рівня  $\alpha$ -фетопротейну в плазмі, дані гормональної кольпоцитології, доплерометрія фетоплацентарного кровообігу, ультразвукові методи діагностики з визначенням біофізичного профілю плода, кардіотокографія. Однак усі ці методи мають відносну інформативність. У пошуках більш доступних та інформативних методів діагностики даної патології ми звернулися до принципово нового інтегрального методу — лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) [3].

**Метою** дослідження було визначити чутливість методу ЛКС у діагностиці плацентар-

ної недостатності на різних термінах вагітності. У роботі використані такі методи: ЛКС, метод семіотичного класифікатора та кластерного аналізу.

Метод ЛКС ґрунтується на зміні спектральних характеристик монохроматичного когерентного випромінювання в результаті світлорозсіювання при проходженні крізь дисперсну систему (сироватку, плазму крові). Основний результат аналізу зразка крові подається у вигляді гістограми, за віссю ординат якої відкладена світлорозсіювальна ефективність, а за віссю абсцис — гідродинамічний радіус світлорозсіювальних частинок діаметром від 0 до 1000 нм. Таким чином, ЛКС-гістограма відбиває співвідношення основних біосубстратів — білкових фракцій, ліпопротеїдів, імунних комплексів, а також міжмолекулярні взаємовідношення між ними, оскільки метод не передбачає традиційного попереднього фракціонування сироватки (плазми) крові [3]. Метод, на відміну від інших, створює уяву про стан окремих ланок гомеостазу, дає його інтегральну оцінку.

Програма-класифікатор проводить багатопараметрову обробку спектрів [3]. Остання базується на математичній теорії груп. Після проведеної класифікатором обробки кожний спектр залишається в пам'яті комп'ютера у вигляді однієї точки, яка проектується з 32-мірного простору на площину. За допомогою кластерного аналізу замкнені овальні лінії обмежують зони дисперсії в межах  $2\sigma$ . Спектри, які знаходяться поза зоною диспер-

сії, відповідають гістограмам, різним для обох груп (контрольної та основної).

З метою біологічної інтерпретації ЛКС-спектрів плазми крові розроблено «семіотичний класифікатор» [5; 6], який передбачає якісну (алергізація, інтоксикація, катаболізм, автоімунні, дегенеративно-дистрофічні процеси і різноманітні їх комбінації — усього 8 станів, що аналізуються) та кількісну (початкова, помірна, надмірна) оцінку спектральних зрушень. Таким чином, класифікатор дозволяє встановити конкретну належність спектра до одного з 25 станів, включаючи норму. Дана семіотична класифікація ЛКС-гістограм базується на десятирічному досвіді вивчення експериментальних моделей і клінічно верифікованих патологій [5].

## Матеріали та методи дослідження

Методом ЛКС обстежено 57 вагітних жінок у термінах гестації від 9 до 38 тиж вагітності. Основну групу склали 30 пацієнток із плацентарною недостатністю, яка була верифікована загальноприйнятими методами дослідження, у 16 пацієнток на фоні загрози переривання вагітності (7 жінок мали зміни ендометрія, пов'язані з попередніми внутрішньоматковими втручаннями, 9 пацієнток — поєднання гормональної недостатності й інфікованості пологових шляхів); у 14 хворих розвиток ПН відбувався на фоні гестозу першої та другої половини вагітності (у 9 пацієнток — поєднаний, на фоні екстрагенітальної патології, переважно хронічного пієло-



нефриту, у 5 пацієнок — гестоз без екстрагенітальної патології).

До контрольної групи увійшли 27 соматично здорових жінок віком 18–29 років із фізіологічною вагітністю. Дослідження й аналіз проводилися в першому, другому та третьому триместрах. Одночасно з ЛКС застосовували традиційні методи: у першому і другому триместрах — гормональну кольоцитологію, УЗД, а у третьому триместрі — доплерометрію фетоплацентарного кровообігу, кардіотокографію, визначення біофізичного профілю плода. Для вивчення стану розвитку адаптаційного процесу визначали рівень гормонів фетоплацентарного комплексу.

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз гістограм у жінок із фізіологічною вагітністю виявив їх суттєву залежність від змін гестаційного терміну. Так, у першому триместрі гістограма має вигляд бімодальної функції з піками в ділянці дрібнодисперсних частинок — 5 і 15 нм (24,78 і 29,45 %) та великодисперсних частинок — 100 нм (22,13 %). До частинок, які відповідають гідродинамічному радіусу 5 нм, належать низькомолекулярні білкові фракції (альбуміни та глобуліни, IgG); частинки з гідродинамічним радіусом 15 нм — це IgM (15–18 нм); великодисперсні частинки — це глікопротеїди та ліпопротеїди високої щільності (60–100 нм) [5]. На гістограмі зареєстровані також дуже великодисперсні частинки з гідродинамічним радіусом від 1000 нм і вище — 8,21 %. Ця великомолекулярна фракція відповідає циркулюючим імунним комплексам [5]. У другому триместрі гістограма здорових вагітних також бімодальна (рис. 1), однак відбувається помітне зменшення внеску в світлорозсіювання дрібних частинок діаметром 5 нм — до

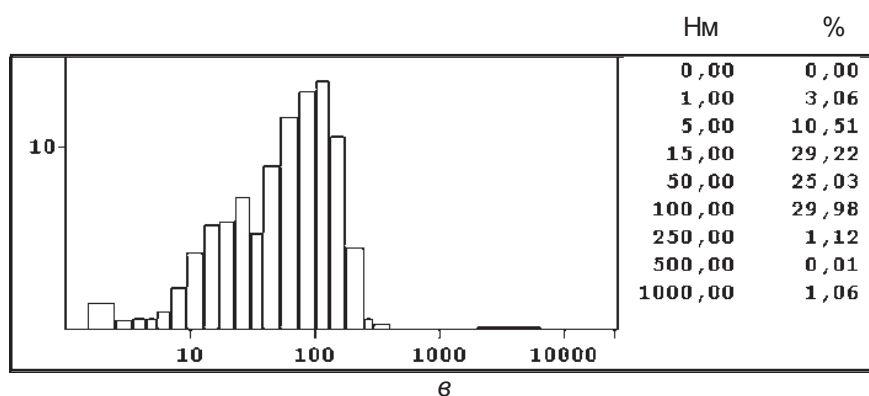
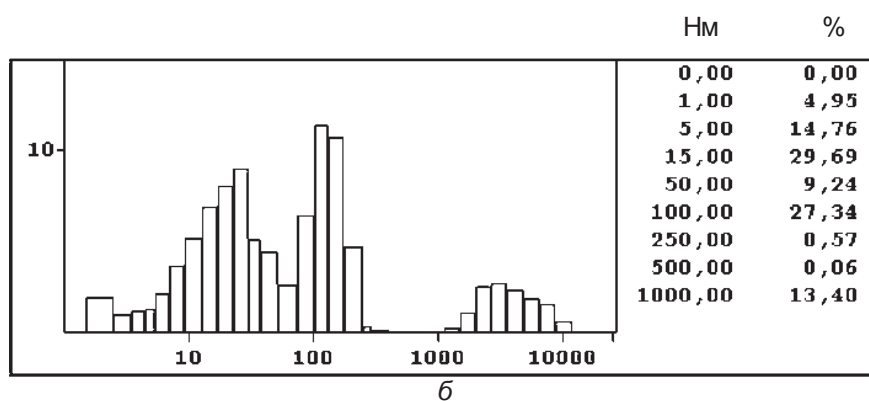
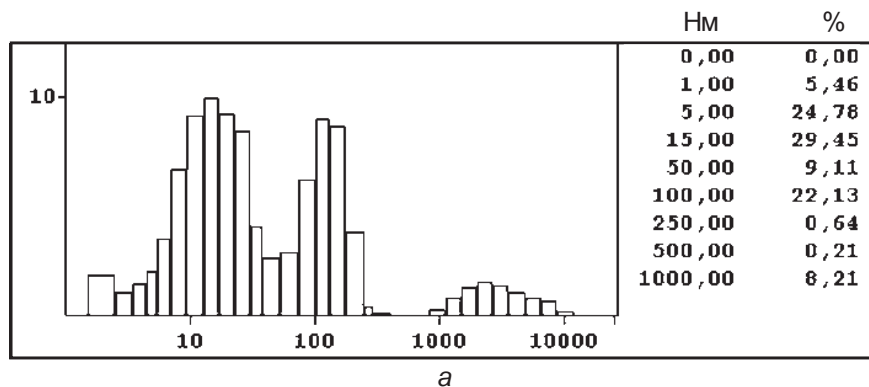


Рис. 1. Усереднені ЛК-гістограми у групах жінок із фізіологічною вагітністю: а — I триместр; б — II триместр; в — III триместр

14,76 %, при цьому відсотковий внесок фракції діаметром 15 нм залишається, практично, незмінним — 29,69 %. Помітно збільшується присутність дуже великодисперсних частинок (від 1000 нм і більше) — до 13,40 %. У третьому триместрі гістограма змінюється суттєвіше: функція набуває вигляду одномодальної, з піком у ділянці великодисперсних частинок — 100 нм (29,98 %). Відсотковий внесок фракції частинок з діаметром 5 нм зменшується до 10,51 %. Незмінним залишається внесок частинок з діаметром 15 нм — 29,22 %. Великодисперсна

фракція у гістограмі, одержаній у третьому триместрі, майже не бере участі у світлорозсіюванні — її внесок дорівнює 1,06 %.

З позицій семіотичного класифікатора, який визначає якісну характеристику метаболічних процесів у організмі здорових вагітних за усередненими ЛК-гістограмами [2], у першому та другому триместрах вагітності відбувається поступове зростання катаболічних процесів на фоні «алергізації» й «інтоксикації», тобто формується «нормальна хвороба вагітного організму» (В. М. Дільман, 1983) [4] (табл. 1). У



## Семіотична класифікація ЛК-спектрів сироватки крові жінок із фізіологічною вагітністю

Напрямок зрушень		Ступінь вираженості, %									Сума, %			
		початковий триместр			помірний триместр			надмірний триместр						
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	триместр			
											I	II	III	
0	норма													
1	алергізація							13				13		
2	інтоксикація				7		50				12	7		62
3	катаболізм		8		13	17						13	25	
4	автоімунітет													
5	дистрофія				20			7				27		
1+2		7	17	12	33	42	26		8			40	67	38
4+2						8							8	
1+5														

другому триместрі приєднуються процеси «автоімунізація + інтоксикація». У третьому триместрі катаболічні зрушення повністю відсутні, а стан гомеостазу оцінюється як помірна (50 %) і надмірна (12 %) «інтоксикація» та «інтоксикація + алергізація» — початкова (12 %) і помірна (26 %).

У вагітних із ПН спостерігалися такі зміни ЛК-гістограм: у першому і другому триместрах гістограма мономодальна з піком у ділянці великодисперсних частинок (рис. 2). Це пов'язане із суттєвим зменшенням внеску в світлорозсіювання частинок з гідродинамічним радіусом від 0 до 70 нм (що відповідає низькомолекулярним мономерним білкам, IgG, які здійснюють імунодепресивну дію на плодові антигени [4], і низькомолекулярним ліпопротеїновим комплексам) відносно великомолекулярних частинок та помірним зниженням внеску частинок із радіусом від 1000 нм і більше, що відповідає високомолекулярним (імуниним) комплексам. Одночасно відбувається різке зниження в першому триместрі частинок з гідродинамічним радіусом 15 нм — до 9,26 %, які відповідають IgM. У другому триместрі відсотковий внесок цих частинок збільшується до 22,46 %, але не сягає рівня здорових вагітних (29,69 %).

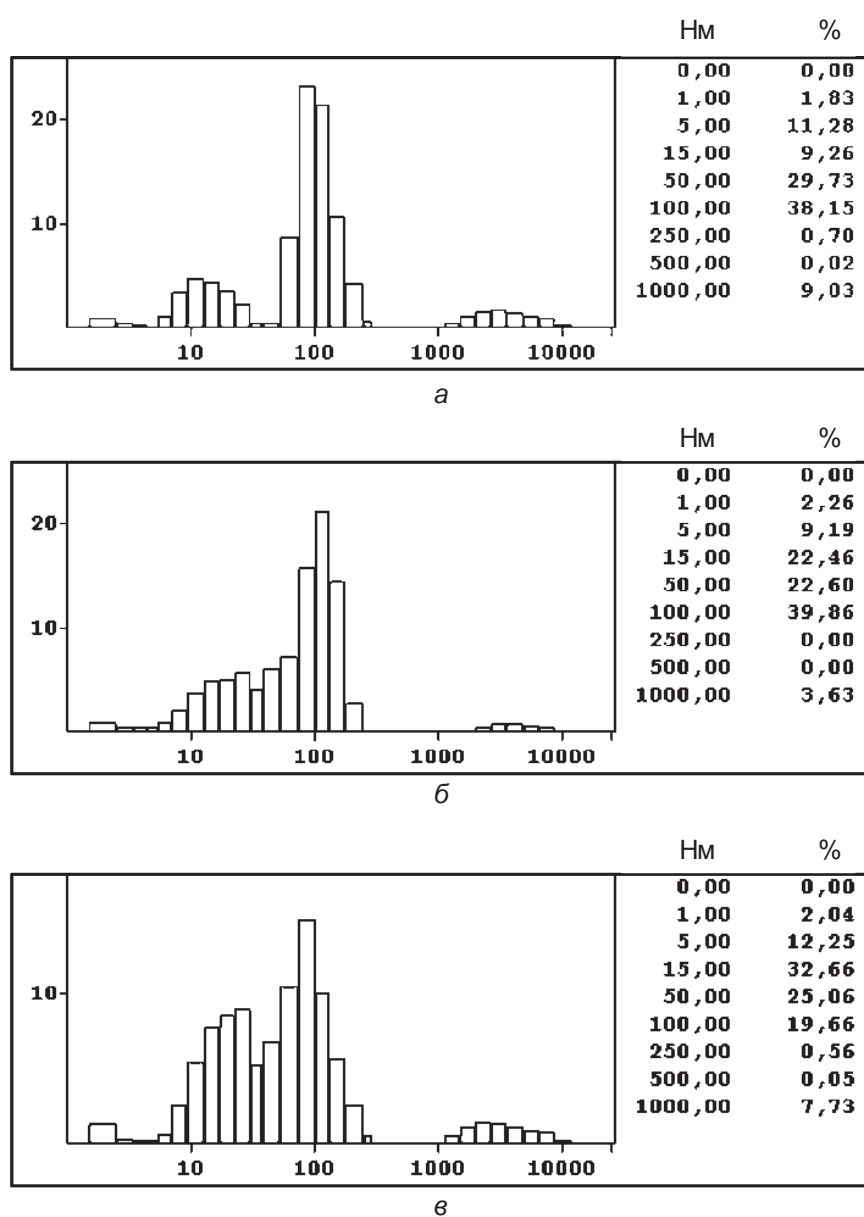


Рис. 2. Усереднені ЛК-гістограми у групах вагітних жінок із фетоплацентарною недостатністю: а — I триместр; б — II триместр; в — III триместр



## Семіотична класифікація ЛК-спектрів сироватки крові вагітних із плацентарною недостатністю

Напрямок зрушень		Ступінь вираженості, %									Сума, %		
		початковий триместр			помірний триместр			надмірний триместр					
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	норма	25		12							25		12
1	алергізація				25	44		25	11		50	56	
2	інтоксикація				25	22	39			12	25	22	51
3	катаболізм			12									12
4	автоімунітет												
5	дистрофія												
1+2						22	25					22	25
4+2													
1+5													

У третьому триместрі відсотковий внесок цієї фракції підвищується ще більше — до 32,66 % і навіть перевищує аналогічний показник у відповідній групі здорових вагітних (29,22 %).

Згідно із семіотичним класифікатором (табл. 2), гомеостаз вагітних на фоні плацентарної недостатності визначається як «норма» у 25 %, «алергізація» — у 50 % і «інтоксикація» — у 25 % вагітних і майже відповідає стану гомеостазу невагітних жінок [5]. У другому триместрі відбуваються зміни, які визначаються тільки як «алергізація» та «інтоксикація», що повністю відповідає гомеостазу здорових невагітних жінок. Таким чином, у вагітних із плацентарною недостатністю відсутні зміни гомеостазу, які свідчать про посилення катаболічних зрушень, які є ознакою вагітності, що успішно розвивається. У третьому триместрі (див. рис. 1) у вагітних із ПН спостерігається збільшення внеску частинок другої, третьої і п'ятої дискретних зон, що свідчить про приєднання катаболічних змін гомеостазу, які не виявляються у здорових вагітних наприкінці вагітності.

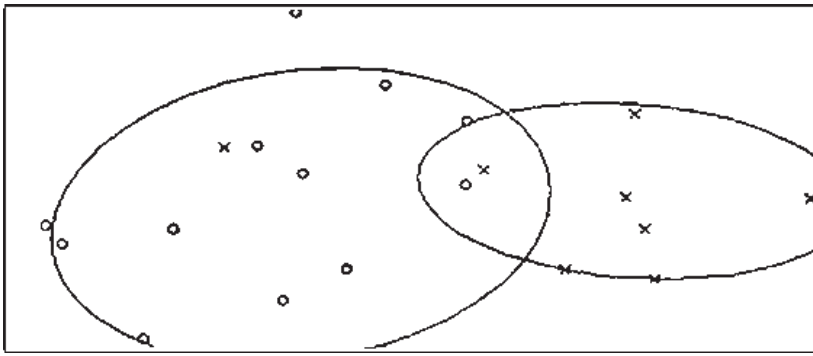
Більш наочно відмінність гомеостазу у жінок із фізіологічною вагітністю та вагітністю, яка ускладнена ПН, конста-

тується при кластерному аналізі (довірчий інтервал —  $2\sigma$ ) (рис. 3). Зона перекриття між основною та контрольною групами в усіх трьох триместрах дуже незначна, що підтверджує виражені відмінності між гомеостазами зразків. До кластера здорових вагітних не потрапив жоден зразок сироватки з групи вагітних із ПН. У першому та третьому триместрах 12 % жінок із груп з фізіологічною вагітністю потрапили в зону пацієнток із ПН, що свідчить про можливі початкові зміни гомеостазу, характерні для ПН, але не реєструються традиційними методами.

Стан гомеостазу вагітної з фізіологічною вагітністю відповідає вимогам організму, а саме: створення умов для швидкого збільшення клітин (біомаси плода, його придатків і матки) та необхідність пригнічення клітинного імунітету (хоча активність гуморального імунітету не знижується) [4]. Обидві ці умови стають можливими, якщо жирні кислоти перетворюються на основний енергетичний субстрат. У першому триместрі це досягається продукцією більшої кількості хоріонічного гонадотропіну майже з перших днів вагітності й ембріональних білків (PEA й альфа-фетопротеїн) [5]. З ростом плаценти хоріонічний соматоматропін у по-

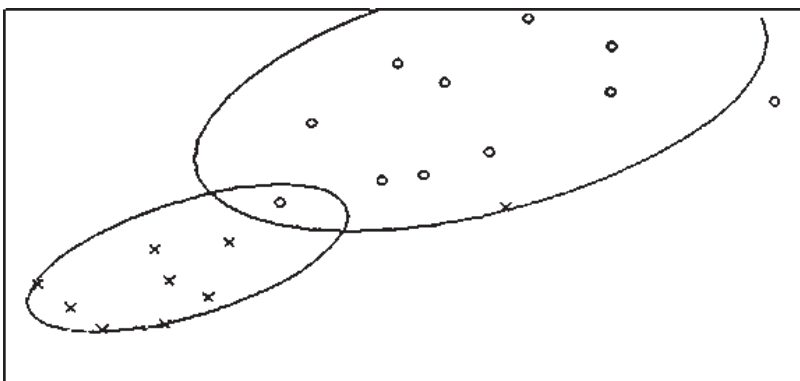
єднанні з кортизолом, концентрація якого в крові збільшується, знижує чутливість м'язової тканини до інсуліну в організмі матері. Цей діабетогенний ефект призводить до збільшення рівня інсуліну у крові. В результаті відбувається нагромадження запасів жиру, що збільшує спонтанний ліполіз та підвищує концентрацію жирних кислот, та призводить до збільшення синтезу холестерину в організмі матері [5]. Холестерин у складі ліпопротеїдів транспортується в систему плацента — плід, де він використовується для синтезу стероїдних гормонів і в процесі поділу клітин — для добудови їх плазматичних мембран [4]. Отже, виконується завдання — забезпечення швидкого збільшення клітинної маси. Водночас гіперхолестеринемія формує таке зрушення в обміні речовин у материнському організмі, яке призводить до виникнення метаболічної імунодепресії. Тим самим задовольняється потреба в пригніченні трансплантаційного імунітету, що сприяє збереженню вагітності [4]. Таким чином, пригнічення клітинного імунітету та створення метаболічних умов для росту плода досягаються тим самим механізмом [4], результат сумарної дії якого чітко реєструється на гістограмах жінок із фізіологічною вагітністю.





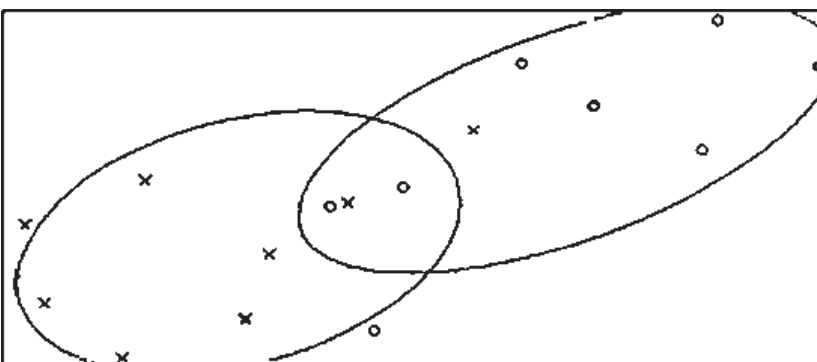
I триместр

	(o)	(x)
Фон	17	12
(o) Фізіологічна вагітність	66	12
(x) Вагітність із ФПН	17	76



II триместр

	(o)	(x)
Фон	8	12
(o) Фізіологічна вагітність	84	0
(x) Вагітність із ФПН	8	88



III триместр

	(o)	(x)
Фон	12	25
(o) Фізіологічна вагітність	63	12
(x) Вагітність із ФПН	25	63

Рис. 3. Результат кластерного аналізу ЛК-спектрів вагітних із фізіологічною вагітністю та вагітністю, обтяженою фетоплацентарною недостатністю

Порівняння гомеостазу здорових вагітних і вагітних із плацентарною недостатністю виявило характерні відмінності, що чітко визначаються методом ЛКС і мають диференційно значущі ознаки, які реєструються протягом трьох триместрів вагітності. До таких ознак можна зарахувати збільшення внеску частинок із гідродинамічним радіусом 15 нм у вагітних із ПН, відсутність зростання внеску середньомолекулярної та зменшення дуже великомолекулярної фракції.

Подібні зміни свідчать про відсутність двох основних умов підтримки фізіологічної вагітності, а саме: створення імундепресії та зростання катаболічних процесів у організмі матері протягом перших двох триместрів. Характер змін гомеостазу при ПН можна визначити як аутоімунні процеси на фоні інтоксикації у першому та другому триместрах і посилення катаболічної активності — у третьому.

### Висновки

1. Метод ЛКС допомагає діагностувати плацентарну недостатність на різних термінах вагітності. Плацентарна недостатність супроводжується збільшенням внеску частинок із гідродинамічним радіусом 15 нм, відсутністю зростання внеску середньомолекулярної та зменшенням дуже великомолекулярної фракції на ЛК-гістограмах.

2. При кластерному аналізі чутливість методу ЛКС у діагностиці плацентарної недостатності дорівнює у першому триместрі — 76 %, у другому — 88 % і в третьому — 63 %.

3. ЛКС-діагностику можна застосовувати для раннього виявлення патологічних змін гомеостазу, характерних для плацентарної недостатності, коли загальноприйняті методики її ще не фіксують, а також для контролю ефективності проведеної терапії.



## ЛІТЕРАТУРА

1. *Фетоплацентарна недостатність у вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи* / І. С. Лук'янова, Л. Б. Гутман, В. Є. Дашкевич, Т. Д. Задорожна // Перинатологія та педіатрія. — 2002. — № 1. — С. 5-9.
2. *Вдовиченко Ю. П., Шалдун Д. В., Глазков И. С.* Особенности акушерской и перинатальной патологии при герпетической инфекции // ПАГ. — 1999. — № 6. — С. 120-123.
3. *Невідкладні стани в акушерстві та гінекології* / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцьківський, Л. В. Тимошенко та ін. — К.: Здоров'я, 2000. — 672 с.
4. *Дильман В. М.* Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.
5. *Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний* / К. С. Терновой, Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Мусийчук и др. // Бюл. проблем эксперим. биологии и медицины. — 1998. — № 3. — С. 16-24.
6. *Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине* / Под ред. Ю. И. Бажоры, В. И. Кресюна, В. Н. Запорожана. — Одесса, 1996. — 208 с.
7. *Прогнозирование и профилактика акушерской патологии* / Под ред. Е. Т. Михайленко, П. Г. Жученко. — К.: Здоров'я, 1986. — 224 с.
8. *Vigil de Gracia P., Lasso M., Montufar-Rueda C.* Perinatal outcome in women with severe chronic hypertension during the second half of pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — Vol. 85. — P. 139-144.
9. *Theron G. B., Theron A. M., Odendaal H. J.* Screening for chronic placental insufficiency by Doppler flow velocimetry of the umbilical artery in patients with symphysis-fundus height determined gestational age // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — N 84. — P. 262-263.
10. *Madazli R.* Prognostic factors for survival of growth-restricted fetuses with absent end-diastolic velocity in the umbilical artery // J. Perinatol. — 2002. — N 22. — P. 286-290.
11. *A community-based obstetric ultrasound service* / L. Geerts, A. M. Theron, D. Grove et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2004. — N 84. — P. 23-31.

УДК 616.248:616.12-073.7

О. М. Пасько, М. І. Яблчанський, О. В. Мартиненко

# ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ НА ЕТАПАХ ЛІКУВАННЯ ОДИН І ТРИ МІСЯЦІ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

## Вступ

Бронхіальна астма (БА) — проблема світового масштабу. Її поширеність у розвинутих країнах сягає 8 % серед дорослого та 15 % — серед дитячого населення (в Україні цей показник у середньому дорівнює 0,5 %). Розбіжності показників, у першу чергу, зумовлені низькою якістю діагностики БА в нашій країні. Діагностичними критеріями ступеня тяжкості БА є клінічні прояви і зниження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) [6; 7]. Для поліпшення якості діагностики необхідно враховувати патогенетичну основу формування бронхо-

обструкції: дисрегуляцію вегетативної нервової системи, що формується під впливом тривалого запалення бронхіального дерева у пацієнтів із БА [3; 5; 10]. Проста неінвазивна технологія оцінки вегетативного статусу — варіабельність серцевого ритму (ВСР) [8].

Аналіз публікацій, використаних автором, свідчить: останні дослідження (GINA, GOAL) довели можливість контролю симптомів БА і стабільного поліпшення показників ФЗД при адекватно підібраній терапії [1; 7; 9]. Вплив терапії на ВНС виражається підвищенням активності симпатичної нервової системи [2–5].

Стаття присвячується питанню взаємозв'язку змін клінічних проявів, показників ФЗД і ВСР у пацієнтів із БА під впливом терапії.

**Мета** дослідження — вивчення взаємозв'язку показників ВСР і ФЗД під впливом терапії для розробки пропозицій щодо поліпшення якості лікування БА.

## Матеріали та методи дослідження

На базі міської поліклініки № 6 обстежено 138 пацієнтів із бронхіальною астмою I–IV ступенів тяжкості, серед яких було 58 чоловіків і 80 жінок. Середній вік обстежених —

