

DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.48  
УДК 616.33:616.38-005:577.1

## ОЦІНКА ОКРЕМИХ БІОХІМІЧНИХ ТА АНГІОГЕННИХ МАРКЕРІВ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ПУПОВИННОГО КАНАТИКА

Б.І. Дубецький, О.М. Макарчук

*Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового, м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-3291-0784, e-mail: bogdandubik@gmail.com;  
ORCID ID: 0000-0002-5423-4377, e-mail: o\_makarchuk@ukr.net*

**Резюме.** У останні роки важливе значення у розвитку дистресу плода, народження маловагових дітей та розвитку дистресу плода відводиться аномаліям пуповини.

**Мета.** Провести аналіз зміни параметрів окремих біохімічних та ангіогенних маркерів у пацієнток з патологією пуповинного канатика.

**Матеріали та методи.** Опрацьована медична документація 56 пацієнток (основна група) з єдиною судиною пуповини та аномаліями прикріплення пуповинного канатика. Групу порівняння сформували 30 вагітних з нормальною структурою пуповини. Методом імуноферментного аналізу проведено оцінку рівня free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, вільного естріолу, AFP, плацентарного лактогену, факторів росту PIGF та sFlt-1. Для встановлення ризику розвитку ускладнень вагітності використана програма «Astraia Obstetrics» («Astraia software gmbH», Німеччина).

**Результати.** В основній групі встановлено дисбаланс у концентрації PAPP-A та  $\beta$ -ХГЛ, зростання середніх значень PAPP-A МоМ у 42,9 % спостережень, достовірно вищий рівень free  $\beta$ -hCG – у 28,6 % зразків. Показники концентрації PIGF у жінок з патологією пуповини були достовірно нижчими у 1,6 раза, а рівень sFlt-1 в 1,5 раза вищим ( $p < 0,05$ ) проти даних групи порівняння, тенденцію до зменшення має плацентарний лактоген.

**Висновки.** Серед вагітних з патологією пуповини простежується збільшення рівня PAPP-A та низькі параметри плацентарного лактогену. Концентрація PIGF є достовірно нижчою в 1,6 раза, а показники рівня sFlt-1 – в 1,5 раза вищими проти даних групи порівняння. Використання програми «Astraia Obstetrics» у комплексі з пренатальним біохімічним скринінгом дозволило віднести в групу ризику по розвитку імовірних ускладнень вагітності 23,2 % обстежених пацієнток з патологією пуповини.

**Ключові слова:** вагітність, патологія пуповини, плацентарна дисфункція, антиангіогенний фактор, фактори ризику.

**Вступ.** В останні десятиріччя інтенсивний розвиток перинатальної медицини розширив проблему моніторингу вагітності та пологів у пацієнток високого ризику щодо перинатальної захворюваності та смертності, зберігаючи актуальність розробки нових діагностичних критеріїв оцінки стану плода та новонародженого, перш за все на ранніх етапах гестації [5, 8].

Як відомо, вже на етапі формування фетоплацентарного комплексу різні фактори зовнішнього та внутрішнього середовища, вплив яких припадає на період закладки та диференціації екстраембріональних структур у першому триместрі, створюють передумови для подальшого несприятливого перебігу вагітності та пологів [5-7].

І, якщо у літературі ми зустрічали достатню кількість публікацій, що стосуються плацентарної тканини, то слід підкреслити, що стану пуповинного канатика на сьогодні практично не надається значення, а наукові джерела є несистематизовані та нечисленні [1, 2, 5, 8, 15]. Роль пуповини як причинного фактору несприятливих наслідків пологів попадає в поле зору практиків та науковців тільки у випадку обумовленого її патологією порушення транспорту крові до плода при притисканні до кісток тазу, випадінні, вузлах та обвитті навколо частин тулуба, хоча спектр аномальних станів є набагато ширшим [1, 2, 5, 8, 15].

Саме тому в останні роки не менш важливе значення в розвитку дистресу плода, народженню маловагових дітей та розвитку постгіпоксичних станів новонародженого відводиться аномаліям пуповини [1, 2, 5, 8, 15]. За даними літератури, частка патології пуповинного канатика знаходиться у межах від 15 % до 38 %, до 21,4 % обумовлює гіпоксичні стани, до 4,3 % – мертвородження, до 1,6 % – постнатальну смертність [1, 2, 5, 8, 15], збільшуючи долю оперативного розродження.

Плацентарна тканина є важливим ендокринним органом, який впродовж вагітності секретує гормони стероїдної, білкової та поліпептидної природи, а також значимий блок біологічно активних речовин, цитокінів та факторів росту, які забезпечують у першому триместрі вагітності активну диференціацію трофобласта, формування та васкуляризацію хоріону [3]. Серед них важливими специфічними білками є вільна  $\beta$ -субодиниця хоріонічного гонадотропіну людини (free  $\beta$ -hCG), PAPP-білок (протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю (Pregnancy-associated plasma protein-A), альфа-фетопротеїн (AFP), естріол та плацентарний лактоген (ПЛ)), а також маркери активного розвитку судинної мережі ендометрію (судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), плацентарний фактор росту (PIGF), трансформуючий фактор росту

(TGF- $\beta$ ), інсуліноподібні фактори росту-I, епідермальний фактор росту (HB-EGF), фактори росту фібробластів (FGF), антиангіогенний фактор (sFlt-1 та інші) [6, 7].

Оцінка компенсаторних властивостей матково-плацентарного комплексу в першому триместрі вагітності базується на ультразвукових ознаках порушення формування екстраембріональних структур та зміні параметрів хоріальних та плацентарних маркерів – хоріонічного гонадотропіну людини (free  $\beta$ -hCG) та протеїну-A плазми, асоційованого з вагітністю (Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) наприкінці I триместру (11-13 тижнів вагітності), альфа-фетопротеїну (AFP), free  $\beta$ -hCG, вільного естріолу в середині II триместру вагітності (17-20 тижнів вагітності) та плацентарного лактогену (ПЛ) – у III триместрі вагітності [4, 6, 7]. Практично всі маркери, що використовуються при проведенні біохімічного скринінгу, продукуються цитотрофобластом, тому зміна їхніх параметрів є опосередкованим свідченням порушення імплантаційного потенціалу та розвитку первинної плацентарної дисфункції.

Без сумнівів, це зберігає доцільність подальших наукових пошуків, оскільки поінформованість лікарів-практиків щодо особливостей патологічних станів пуповини дозволить їм повною мірою оптимізувати діагностичний алгоритм та попередити перехід межових станів у маніфестні.

**Мета дослідження:** провести аналіз зміни параметрів окремих біохімічних та ангіогенних маркерів у пацієнок з патологією пуповинного канатика.

**Матеріали та методи.** Нами аналітично опрацьована медична документація 56 пацієнок (основна група) з патологією пуповинного канатика та аномаліями його прикріплення (27 вагітних з єдиною судиною пуповини та 29 жінок з оболонковим її прикріпленням). Групу порівняння сформували 30 пацієнок з нормальними структурними компонентами пуповинного канатика. Параметри аналітичного опрацювання були наступними: акушерсько-гінекологічний анамнез, проспективний аналіз перебігу даної вагітності, пологів і післяпологового періоду, сонографічні ознаки можливої патології екстраембріональних структур, особливості розродження та характеристика немовлят (масо-зростові показники, оцінювання загального стану за шкалою Апгар на 1-1 та 5-1 хвилині, особливості перебігу раннього неонатального періоду). Крім того, в обох групах методом імуноферментного аналізу проведено оцінку рівня free  $\beta$ -hCG, PAPP-A у терміні 12-13 тижнів; free  $\beta$ -hCG, вільного естріолу та AFP – у терміні 17-18 тижнів; ПЛ – у терміні 34-36 тижнів вагітності, паралельно з оцінкою показників МоМ (multiple of median) – ступінь відхилення рівня біохімічного маркера у вагітної від медіани для певного терміну вагітності, референтні (середньостатистичні) межі МоМ склали 0,6–2,0 МоМ.

Разом з тим, у терміні 12-16 тижнів вагітності проведено дослідження концентрації плацентарного фактору росту (PIGF, Placental Growth Factor) та антиангіогенного фактору росту sFlt-1. Вказані терміни вагітності було обрано з врахуванням саме в цьому періоді переходу до високоефективного гемохоріального обміну між організмом матері та плода зі

зростанням площі капілярів та поверхневих ворсин плаценти. Це дозволило провести розрахунок так званого ангіогенного коефіцієнту (КА), який є співвідношенням sFlt-1/PIGF та відображає глибину судинних порушень і вираженість судинного дисбалансу ( $КА = sFlt-1/PIGF \times 10$ ). Поряд з тим, для встановлення ризику розвитку прееклампсії, хромосомних аномалій, затримки розвитку плода та передчасних пологів у нашому дослідженні була використана програма «Astraia Obstetrics» («Astraia software gmbH», Німеччина). Алгоритм розроблено у тісній співпраці з Фондом медицини плода (Fetal Medicine Foundation — FMF, 2018), апробований на великій кількості клінічного матеріалу. Крім маркерів біохімічного скринінгу для розрахунку ризиків у програмі «Astraia Obstetrics» враховували дані анамнезу (куріння, наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, системного вовчачка, антифосфоліпідного синдрому), кількість вагітностей, наявність прееклампсії та гіпотрофії плода при попередній вагітності, наявність прееклампсії у матері пацієнтки, індекс маси тіла (вага, кг/ріст, м<sup>2</sup>) та середній артеріальний тиск на момент скринінгу (середній артеріальний тиск = (2 діастолічні АТ+ систолічний АТ/3) мм.рт.ст.). Дана програма передбачає оцінку параметрів ультразвукового дослідження (кровоток у маткових артеріях, стан внутрішнього вічка шийки матки і наявність або відсутність гіпертонусу матки), у плода (довжину носової кістки, куприко-тім'яний розмір, товщина комірцевого простору, частота серцевих скорочень) та наявність імовірних вроджених вад плода. Ультразвукове дослідження виконували у відділенні пренатальної діагностики на ультразвуковому апараті Siemens SL-450. Розрахунок ризиків проведено спеціалістами, сертифікованими FMF з чинною ліцензією і у відповідності з вказівками FMF. У алгоритмі розрахунку ризиків прееклампсії та затримки розвитку плода використовували всі вказані параметри, для розрахунку ризиків хромосомних аномалій та передчасних пологів – із виключенням PIGF. Аналіз даних виконано з використанням пакету статистичних програм Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналітична оцінка клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієнок з патологією пуповинного канатика дозволила відмітити вагому частку передчасних пологів (19,6 %), зменшення індексу амніотичної рідини (28,6 %), прееклампсії (41,1 %), антенатальної загибелі плода (7,1 %), плацентарної дисфункції (55,4 %), народження маловагового плода (13,5 %), постгіпоксичного ураження ЦНС у ранньому неонатальному періоді (23,1 %) та зростання частки абдомінального розродження (33,9 %) (рисунк 1).

За результатами проведеної оцінки рівня специфічних білків вагітності та окремих факторів росту пацієнок досліджуваних груп не було встановлено відмінностей рівнів PAPP-A та free  $\beta$ -hCG у групах вагітних з патологією пуповинного канатика та аномаліями його прикріплення, проте відмітили зростання середніх значень рівня PAPP-A МоМ практично в половині спостережень (24 – 42,9 %), достовірно вищий рівень free  $\beta$ -hCG відмітили у 16 (28,6 %) зразках. Слід вказати, що в основній групі встановлено дисбаланс у концентрації PAPP-A та free  $\beta$ -hCG, коли його низьким рівням відповідали високі рівні free  $\beta$ -hCG.

Особливий інтерес представляють отримані нами дані щодо високих показників концентрації PAPP-A у сироватці крові у вказані терміни, які були

відмічені практично в половині спостережень в основній групі та в більше як третині – у групі порівняння.

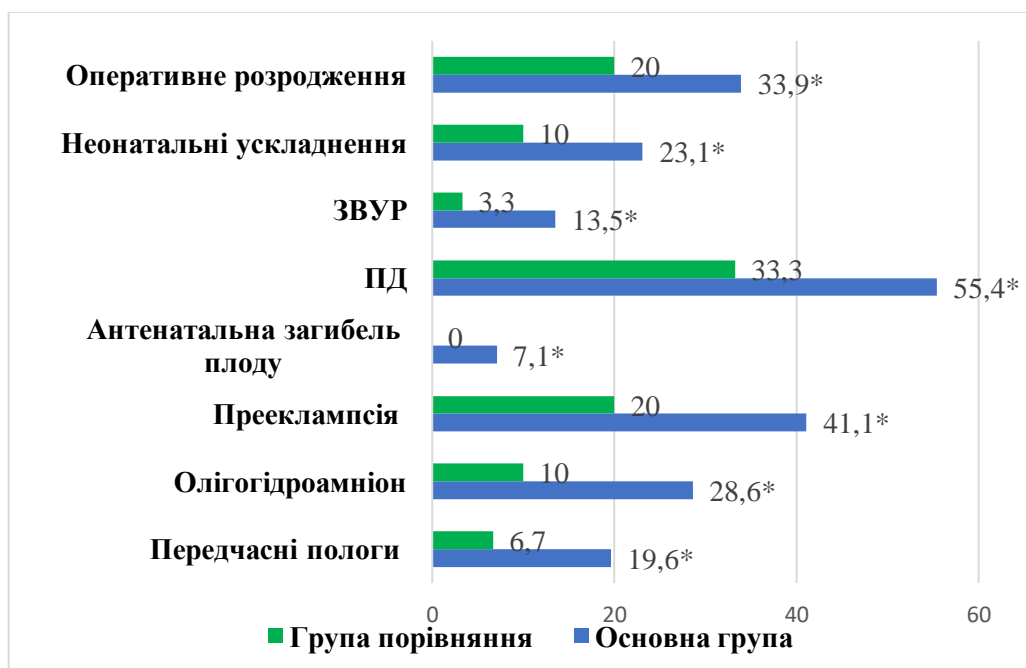


Рис. 1. Результати аналітичного опрацювання медичної документації, %.

Примітка: \* - різниця достовірна проти даних групи порівняння,  $p < 0,05$ .

Отримані результати маркерів біохімічного скринінгу в першому триместрі вагітності є свідченням прогестеронової недостатності та вимагають гормональної корекції, а їх різноспрямовані зміни можуть бути опосередкованими прогностичними критеріями ускладненого перебігу вагітності.

Оцінка вмісту специфічних білків вагітності та окремих ангіогенних факторів у пацієнток досліджуваних груп представлена в таблиці 1.

Проведена оцінка у терміні 17-18 тижнів вагітності показників вільного естріолу та free  $\beta$ -hCG у вагітних основної групи дозволила вказати на відмінності за рівнем вільного естріолу в обох досліджуваних групах з тенденцією до зниження в основній групі. Показники AFP та free  $\beta$ -hCG у терміні 17-18 тижнів вагітності у вагітних обох груп не демонстрували статистичних відмінностей та не відрізнялись в обох обстежуваних групах. Оцінка концентрації плацентарного лактогену в терміні 34-35 тижнів дозволила вказати на зниження рівня даного параметру серед вагітних з патологією пуповини проти показників групи порівняння.

Зведені показники концентрація PIGF у жінок з патологією пуповини складала  $(159,6 \pm 12,24)$  pg/ml та були достовірно нижчими у 1,6 раза проти даних групи порівняння  $(259,84 \pm 12,82)$  pg/ml ( $p < 0,05$ ), що може бути маркером порушення формування фетоплацентарного комплексу із погіршенням внутрішньоутробного стану плоду. Слід вказати на найбільш низьку концентрацію PIGF на даному етапі (у 2,0 рази проти даних групи порівняння контролю) у пацієнток з ЗВУР та дистресом плоду ( $p < 0,05$ ). У нашому дослідженні встановлено статистично нижчі референтних значень ( $< 150,9$  pg/ml) параметри PIGF у 38 (67,9

%) спостереженнях, при цьому найбільш значимі зниження концентрації PIGF були в пацієнток із оболонковим прикріпленням пуповин та доплерометричними ознаками плацентарної дисфункції (у 2,3 раза,  $p < 0,05$ ).

Показники рівня sFlt-1 у вагітних основної групи були достовірно вищими у 1,5 раза у порівнянні із середнім значенням у групі порівняння ( $p < 0,05$ ), що вказує на більш глибокі порушення формування плацентарного комплексу в даній категорії пацієнток та демонструє більш виражений дисбаланс судинних факторів росту в бік посилення антиангіогенного потенціалу. Це обумовило оцінку розрахункових параметрів ангіогенного коефіцієнту, який відображає глибину судинних порушень та вираженість судинного дисбалансу. При цьому встановлено в пацієнток групи порівняння у 2,0 рази нижче дане співвідношення проти зведеного сумарного показника в основній групі – у вагітних з патологією пуповини – 155,7 ум.од. ( $p < 0,05$ ). Розрахунок ангіогенного коефіцієнту дозволив припустити високу імовірність розвитку плацентарної дисфункції у даній категорії вагітних, що вимагало більш ретельного підходу до її моніторингу, збільшення кратності відвідувань та обґрунтованого використання інструментальних методів дослідження внутрішньоутробного стану плоду.

Використання програми «Astraia Obstetrics» у комплексі з пренатальним біохімічним скринінгом дозволило віднести в групу ризику по розвитку хромосомної аномалії, преєклампсії, затримки розвитку плоду та передчасних пологів 23,2 % обстежених пацієнток з патологією пуповини, верифікованою в першому триместрі, при цьому імовірність ризику в них реєструвалася по кількох наслідках вагітності.

Таблиця 1

Вміст рівня специфічних білків вагітності та окремих факторів росту в пацієнток досліджуваних груп у терміни 11-13, 16-18 та 34-36 тижнів вагітності, (M±m)

Показники	Досліджувані групи жінок	
	Основна група (n=56)	Група порівняння (n=30)
free ÷-hCG, нг/мл	58,16±4,12*	74,86±3,18
free ÷-hCG, МоМ	1,22±0,08*	1,58±1,12
PAPP-A mIU/ml	1,78±0,10*	1,42±0,14
PAPP-A, МоМ	0,89±0,08	0,68±0,06
AFP, нг/мл	46,24±6,53	62,28±7,23
AFP, МоМ	1,82±0,11	1,26±0,16
Вільний естріол, нмоль/л	3,28±0,09*	3,82±0,16
Вільний естріол МоМ	1,72±0,8	1,32±0,4
free ÷-hCG, мМО/мл	20568,2±4234,1	20086,1±2432,2
free ÷-hCG, мМоМ	1,42±0,36	1,24±0,42
Плацентарний лактоген, мг/л	5,26±1,09*	7,48±0,34
PIGF, pg/ml	159,62±11,24*	256,84±12,82
sFlt-1, pg/ml	26824,58±185,92*	18312,46±231,84
Ангіогенний коефіцієнт	155,7 ум.од*	76,5 ум.од

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників групи порівняння,  $p < 0,05$ .

Встановлено асоціацію між високим ризиком по всіх імовірних наслідках та артеріальною гіпертензією, варикозною хворобою малого тазу, безпліддям, частота розвитку гіпотрофії плоду та передчасних пологів також статистично значимою була в даній категорії жінок, ризик прееклампсії та синдрому затримки розвитку плоду відмічено у пацієнток з лейоміомою та залізодофіцитною анемією.

Дискусія. Параметри біохімічного скринінгу та їх коливання в літературних джерелах позиціонують як одні з опосередкованих маркерів характеристики стану трофобласту та недостатності тканин хоріону [2, 6, 7]. Науковці вказують, що раннє виявлення піку free ÷-hCG (у 5-6 тижнів), зміщення його на 10-12 тиждів або відсутність піку free ÷-hCG свідчить про порушення функції трофобласту та жовтого тіла, яке підтримується та стимулюється free ÷-hCG. Зниження рівня sFlt-1 на 12 тижні гестації може свідчити про недостатність функції спочатку тканин хоріона, а потім і плаценти, та розцінюється як прогностична ознака загрози переривання вагітності [2, 4, 6, 7]. Поодинокі наукові публікації літератури вказують на можливість зниження free ÷-hCG у першому триместрі при наявності єдиної судини пуповини, яка поєднувалась з іншими хромосомними аномаліями плоду [2, 9].

Якщо говорити про концентрацію PAPP-A – високомолекулярного глікопротеїну, який виробляється трофобластом, то зниження цього показника пов'язане з ризиком наявності синдрому Дауна або трисомії 18 хромосоми, а також із загрозою переривання вагітності, підвищеним ризиком прееклампсії та порушеною плацентацією, у тому числі, при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти [2, 7, 10].

Альфафетопротеїн – білок, який виробляється організмом плоду, і підвищення його концентрації у вагітних може свідчити про патологію плаценти, про наявність дефекту нервової трубки в плоду, формування вад сечової системи або передньої черевної стінки, тератом, гігром та інших аномалій розвитку [2, 14]. Поряд з тим, існують дані про те, що за відсутності хромосомної патології та вад розвитку в плоду,

відхилення рівнів сироваткових білків (AFP та free ÷-hCG) у матері можуть бути пов'язані з наявністю акушерських ускладнень, що включають загрозу переривання вагітності, передчасні пологи, гестоз, гіпотрофію плоду [2, 14].

Незважаючи на те, що в літературі довгий час обговорюється питання змін вказаних параметрів біохімічного скринінгу в крові вагітних, наявні дані про зв'язки їх рівнів із гестаційними ускладненнями у жінок з патологією пуповини вкрай суперечливі, а припущення про ймовірні патофізіологічні механізми такої залежності практично не трапляються.

Поодинокі дослідження, які вивчали зв'язок між наявністю єдиної судини пуповини та рівнями біохімічних маркерів вагітності, вказують на вірогідне підвищення показників МоМ для PAPP-A у першому та AFP у другому триместрі у вагітних з ізольованою єдиною судиною пуповини без інших хромосомних або структурних порушень плоду [2, 10, 11, 13, 14]. Автори пропонували враховувати підвищені показники МоМ у таких вагітних та змінити нормативні значення для даної категорії вагітних [2, 13].

Окремі літературні джерела констатують факт, що коливання плацентарного лактогену в сироватці крові в залежності від терміну вагітності демонструють зв'язок прогресування плацентарної дисфункції із депресією синтезу вказаного гормону в третьому триместрі вагітності [2]. На результати цікавого дослідження на тваринах вказує Красовська О.В. і співавтори, де відмічено різке збільшення рівня ПЛ протягом першого тижня після перев'язування однієї з пупкових артерій та наступне зниження його рівня протягом наступних тижнів, що в подальшому супроводжувалось затримкою внутрішньоутробного розвитку тварин [2]. Автори роблять висновок, що рівні ПЛ пов'язані з масою функціонуючого трофобласту, збільшення рівнів ПЛ після перев'язки однієї пупкової артерії викликають гостру плацентарну ішемію та тимчасове збільшення секреції ПЛ у межах матково-фетального кровотоку [2, 12].



На нашу думку, розширення наукових досліджень у даному напрямку у вагітних з патологією пуповини допоможе систематизувати розрізнені результати та сформує розуміння механізмів компенсаторних можливостей плацентарного комплексу.

**Висновки.** Серед вагітних з патологією пуповини простежується висока частка збільшеного показника PAPP-A (практично у половини спостережень у основній групі), що є свідченням як генетичних, так і дизембріопатичних причин розвитку патології екстраембріональних структур. Крім того, у даній категорії вагітних відмічався вірогідно менший рівень вільної субодиниці  $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну та низькі параметри плацентарного лактогену у третьому триместрі вагітності.

Зведені показники концентрації PIGF у жінок з патологією пуповини були достовірно нижчими у 1,6 раза, а показники рівня sFlt-1 – у 1,5 раза вищими проти даних групи порівняння ( $p < 0,05$ ), що може бути маркером порушення формування фетоплацентарного комплексу з погіршенням внутрішньоутробного стану плоду.

Використання програми «Astraia Obstetrics» у комплексі з пренатальним біохімічним скринінгом дозволило віднести в групу ризику по розвитку хромосомної аномалії, прееклампсії, затримки розвитку плоду та передчасних пологів 23,2 % обстежених пацієнток з патологією пуповини, верифікованою в першому триместрі, при цьому імовірність ризику в них реєструвалася по кількох наслідках вагітності.

#### References:

- Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(3):465-72.
- Boiko VI, Ikonopistseva NA, Nikitina IN, Yablunovskaya VYu. Tactics of management of pregnancy and childbirth with various umbilical cord pathologies: textbook. Sumy State University. 2015. P.50.
- Cheryl A. Conover and Claus Oxvig. PAPP-A: a promising therapeutic target for healthy longevity. *Aging Cell.* 2017; 16(2):205-9.
- Goto E. Meta-regression analysis to evaluate relationships between maternal blood levels of placentation biomarkers and low delivery weight. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 3:1002.
- Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, et al. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2017; 6:242.
- Krasovska OV, Lakatosh VP, Antoniuk MI, Lakatosh PV, Kostenko OYu. Features of some biochemical markers of pregnancy in pregnant women with a single fetal umbilical artery. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2019; 1,1(148):128-133.
- Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, et al. Clinical importance of low level of PAPP-a in first trimester of pregnancy — an obstetrical dilemma in chromomally normal fetus. 2019; 7(9):1475-79. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.384> PMID: 31198458
- Makarov OV, Kozlov PV, Kuznetsov PA, Kopylova YuV. The role of imbalance of vascular growth factors in the development of pregnancy complications. *Bulletin of the RSMU.* 2014; 4:34-37.
- Markin LB, Shakhova OV. Ultrasound examination of the umbilical cord. *Reproductive Health of Women.* 2007; 4(33):60-64.
- Nazarenko LH. Current understanding of the role of umbilical cord pathology in perinatal medicine (Clinical lecture). *Women's Health.* 2018; 10(136):10-14.
- Newnham JP, Lam RW, Hobel CJ, Padbury JF, Polk DH, Fisher DA. Differential response of ovine placental lactogen levels in maternal and fetal circulations following single umbilical artery ligation in fetal sheep. *Placenta.* 1986 Jan-Feb; 7(1):51-64.
- Peng HH, Wang TH, Chao AS. Prenatal diagnosis of monosomy 4p14-->pter and trisomy 11q25-->qter: clinical presentations and outcomes. *Prenat Diagn.* 2005 Dec; 25(12):1133-7. doi: 10.1002/pd.1287.
- Sifakis S, Androutsopoulos VP, Pontikaki A. Placental expression of PAPP, PAPP-2 and PLAC-1 in pregnancies is associated with FGR. *Mol Med Rep.* 2018 May; 17(5):6435-40.
- Tulek F, Kahraman A, Taskin S, Ozkavukcu E, Soylemez F. The effects of isolated single umbilical artery on first and second trimester aneuploidy screening test parameters. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Apr; 28(6):690-4.
- Weiner E, Fainstein N, Bar J, Kovo M. The role of the umbilical cord in the genesis of non-reassuring fetal heart rate leading to emergent cesarean sections. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2015; 212:134.

UDC 616.33:616.38-005:577.1

#### EVALUATION OF CERTAIN BIOCHEMICAL AND ANGIOGENIC MARKERS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH UMBILICAL CORD PATHOLOGY

B.I. Dubetskyi, O.M. Makarchuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovyi, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-3291-0784, e-mail: bogdandubik@gmail.com; ORCID ID: 0000-0002-5423-4377, e-mail: o\_makarchuk@ukr.net*

**Abstract.** At the stage of formation of fetoplacental complex, various factors of the external and internal environment create prerequisites for subsequent unfavorable course of pregnancy and childbirth. Their influence falls on the period of formation and differentiation of extraembryonic structures in the first trimester of pregnancy. That is why umbilical cord pathologies are considered to be one of the main causes of the development of fetal distress, low birth weight and post-hypoxic states of newborns.

**The purpose of the research:** to analyze changes in the parameters of certain biochemical and angiogenic markers in patients with umbilical cord pathology.

**Research materials and methods.** Medical documentation of 56 patients (the main group) with umbilical cord pathology and abnormalities of its insertion (27 pregnant women with a single umbilical artery and 29 women with velamentous insertion) was processed. The comparison group included 30 patients with normal structural components of the umbilical cord. The level of free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, free estriol, AFP, placental lactogen, certain growth factors PIGF and sFlt-1 was evaluated using the method of immunoenzymatic analysis. “Astraia Obstetrics” software (“Astraia software gmbH”, Germany) was used to determine the risk of preeclampsia, chromosomal abnormalities, fetal growth retardation, and premature birth.

**Research results and their discussion.** An imbalance in the concentration of PAPP-A and  $\beta$ -hCG, when its low levels corresponded to high levels of  $\beta$ -hCG, was revealed in the main group. An increase in the average values of the level of PAPP-A MoM was established in almost half of the observations (42.9%), a significantly higher level of free  $\beta$ -hCG was noted in 28.6 % of samples. The combined indicators of the concentration of PIGF in women with umbilical cord pathology were significantly lower (by 1.6 times) compared to the data of the comparison group; placental lactogen has a tendency to decrease. The combined values of the concentration of PIGF in women with umbilical cord pathology were significantly lower (by 1.6 times) compared to the data of the

comparison group, and the indicators of the level of sFlt-1 – by 1.5 times ( $p < 0.05$ ). This made it necessary to evaluate the calculated parameters of the angiogenic coefficient, which reflects the depth of vascular disorders and the severity of vascular imbalance. At the same time, this ratio was found to be 2.0 times lower in the patients of the comparison group compared to the combined total indicator in the main group - in pregnant women with umbilical cord pathology - 155.7 units. ( $p < 0.05$ )

**Conclusions.** Among pregnant women with umbilical cord pathology, a high proportion of the increased PAPP-A indicator, probably a lower level of free  $\beta$ -chorionic gonadotropin subunit, and low parameters of placental lactogen in the third trimester of pregnancy were observed. The combined indicators of the concentration of PIGF in women with umbilical cord pathology were significantly lower (by 1.6 times), and the indicators of sFlt-1 level – by 1.5 times higher compared to the data of the comparison group, which can be a marker of the abnormal formation of fetoplacental complex with the deterioration of the intrauterine fetal condition, as well as an increase in the angiogenic factor. The use of “Astraia Obstetrics” module in combination with prenatal biochemical screening made it possible to assign 23.2 % of examined patients with umbilical cord pathology to the risk group for the development of chromosomal abnormalities, preeclampsia, fetal growth retardation and premature birth.

**Keywords:** pregnancy, umbilical cord pathology, placental dysfunction, antiangiogenic factor, risk factors.

Стаття надійшла в редакцію 05.09.2022 р.  
Стаття прийнята до друку 27.09.2022 р.