## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА „ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ”

**КАЛІНОВСЬКА ІРИНА ВАЛЕНТИНІВНА**

УДК 618.36-008.64-092-07:618.5

**ПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ: ПАТОГЕНЕЗ, РАННЯ**

**ДІАГНОСТИКА, ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ**

**ТА РОДОРОЗРОДЖЕННЯ**

14.01.01-Акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ-2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті

МОЗ України

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор, академік НАН України **Грищенко Валентин Іванович,** Харківський державний медичний університет МОЗ України (м.Харків), завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор

**Подольський Василь Васильович,**

Державна установа ”Інститут педіатрії,

акушерства і гінекології АМН України”

(м.Київ), керівник відділення проблем

здоров’я жінки фертильного віку

доктор медичних наук, професор

**Сенчук Анатолій Якович,**

Медичний інститут Української асоціації

народної медицини (м.Київ),

завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист дисертації відбудеться " 27 " січня 2009 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д26.553.01 по захисту дисертацій при Державній установі ”Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України”(04050,м.Київ, вул.Мануїльського,8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи ”Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України”

(04050,м.Київ, вул.Мануїльського,8).

Автореферат розісланий ’’ 25 ’’ грудня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л.В.Квашніна

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** До пріоритетних наукових напрямків експерти ВООЗ (2004) відносять дослідження з проблем охорони здоров’я жінок під час вагітності та немовлят. За останні 15 років у 4-5 разів зросла загальна захворюваність немовлят, порушення фізичного і нервово-психічного розвитку дітей відзначаються більш ніж у 25 % дітей першого року життя.

Прогрес в сучасній перинатології привів до необхідності вирішення нових проблем, пов'язаних з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода   
(Б.М. Венцковський, В.М. Запорожан, 2002; Ю.П. Вдовиченко, 2003; А.В.Орлов, 2005). Серед них провідне значення належить хронічній плацентарній недостатності, що є частим ускладненням вагітності (від 14 до 22 %), супроводжується дистресом плода, затримкою його росту і є однією з найбільш частих причин перинатальної захворюваності (до 60 %) і смертності.

Загальновизнано, що плацентарна недостатність це симптомокомплекс, що супроводжує практично всі ускладнення вагітності. Її частота у пацієнток з прееклампсією складає до 66,3 % (С.Н.Пернаков та співавт., 2004; З.Б.Хоминская та співавт., 2005), з переношуванням вагітності до 36,3 % (О.Г Федорова, 1997), зі звичним невиношуванням в анамнезі-24% (Л.Б.Маркін, 2005), з вірусною і бактеріальною інфекцією-50-60 % (Г.В.Кожухар,2003). Ступінь і особливості впливу патологічних факторів і станів вагітної на плаценту і плід залежать не тільки від терміну гестації, тривалості впливу, але також і від стану компенсаторно-пристосовних механізмів у фетоплацентарній системі. Незважаючи на достатню вивченість даної проблеми, дотепер не існує єдиної точки зору на особливості патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу при різних ускладненнях вагітності, не розроблено єдині методичні підходи до ранньої діагностики, відсутні стандарти обстеження і лікування вагітних з виявленими порушеннями в ранні терміни. На підставі вищесказаного в клінічній практиці вагітна найчастіше зіштовхується з діаметрально протилежними думками акушерів, а лікарі не мають єдиної точки зору на акушерську тактику (Г.В.Бут,2004; Ю.П.Вдовиченко та ін., 2005). До теперішнього часу залишається мало вивченою проблема ранньої діагностики плацентарної недостатності та диференційованого підходу до терапії згідно механізмів патогенезу виникнення даного ускладнення вагітності.

Розробка сучасних методів ранньої діагностики та диференційованої патогенетично обґрунтованої терапії плацентарної недостатності на ранніх стадіях гестаційного процесу дозволить зменшити частоту перинатальних ускладнень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Вибраний напрямок дослідження тісно пов’язаний з планом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету «Репродуктивне здоров’я. Профілактика структурно-функціональних уражень фетоплацентарного комплексу при порушеному періоді гестації; прогнозування і корекція перинатальних наслідків адаптації новонароджених», 2001-2005 рр. виконання (№ держреєстрації 01.01U 005242, шифр 20.00.0001.01).

**Мета дослідження** *-* зниження частоти перинатальної захворюваності та смертності у жінок з плацентарною недостатністю на підставі визначення найбільш значимих етіологічних факторів, механізмів патогенезу, принципів ранньої діагностики і раціональних підходів до тактики ведення в різні терміни вагітності та пологів.

**Задачі дослідження:**

1. Провести аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого у вагітних з плацентарною недостатністю.

2. Визначити частоту, структуру та патогенетичні механізми розвитку плацентарної недостатності протягом всього гестаційного процесу у вагітних групи перинатального ризику.

3. Вивчити особливості гормонального стану фетоплацентарного комплексу та визначити роль порушень плацентарних білків у розвитку перинатальної патології при плацентарній недостатності.

4. Встановити взаємозв’язок порушень пероксидації білків, ліпідів, ферментних систем у розвитку перинатальної патології.

5. Дати оцінку стану імунної системи та визначити патогенетичне значення цитокінового профілю у розвитку плацентарної недостатності.

6. Вивчити ехографічні та гемодинамічні особливості розвитку ембріона і плода при плацентарній недостатності.

7. Дослідити особливості морфогенезу плаценти при плацентарній недостатності.

8. Розробити математичну модель прогнозування плацентарної недостатності та алгоритми ранньої діагностики, лікування та ведення вагітних з даним ускладненням.

9. Розробити систему організаційних та лікувальних заходів на підставі комплексної оцінки стану плода з урахуванням етіологічних і патогенетичних механізмів розвитку ПН, направлених на своєчасну діагностику та антенатальну охорону плода і профілактику перинатальних втрат.

*Об’єкт дослідження –* плацентарна недостатність в різні періоди гестації у вагітних групи перинатального ризику.

*Предмет дослідження -* частота, структура і причини ПН, фактори ризику, функціональний стан фетоплацентарного комплексу .

*Методи дослідження -* клінічні, інструментальні, доплерометричні, гормональні, біохімічні, імунологічні, морфологічні, морфометричні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на основі комплексного обстеження в динаміці вагітності показано особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу і визначено характер компенсаторних механізмів материнсько-плодового комплексу при плацентарній недостатності. Визначено патогенетичні особливості формування плацентарної недостатності у вагітних високого ризику перинатальної патології. Встановлено зв’язок змін білків плаценти та пероксидації ліпідів і ферментативної системи з розвитком ускладнень вагітності та порушенням стану плода. Визначені особливості функціонування імунної системи та системи цитокінів і їх роль в патогенезі розвитку плацентарної недостатності у вагітних групи перинатального ризику, запропоновані прогностичні критерії показників цитокінового профілю по розвитку даної патології. Сформульовано концепцію, яка пояснює патоморфологічні та патофізіологічні зміни при плацентарній недостатності, розроблено критерії прогнозування з визначенням алгоритму тактики ведення вагітності при даній патології. За допомогою ультразвукового дослідження вивчено ехографічні зміни ембріона/плода та особливості матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу.

Вперше визначено прогностично – несприятливі критерії ультразвукового дослідження в I триместрі вагітності в патогенезі виникнення плацентарної недостатності, що стало теоретичною передумовою для розробки нових підходів до ранньої діагностики та лікування цього ускладнення вагітності. На підставі комплексної оцінки результатів проведених досліджень патогенетично обґрунтовано і розроблено удосконалений комплекс лікувально-профілактичних заходів при плацентарній недостатності з використанням сучасних технологій діагностики, прогнозування та лікування.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначено прогностично-несприятливі ультразвукові критерії ранньої діагностики розвитку плацентарної недостатності. Представлено алгоритми прогнозування та лікування плацентарної недостатності.

Розроблена система діагностики ускладнень першого триместру вагітності у жінок з проявами ПН, диференційований підхід до терапії в залежності від результатів ехографічного, доплерометричного і лабораторного обстеження в ранні терміни вагітності.

**Впровадження результатів дослідження**. Запропоновані алгоритми ранньої діагностики плацентарної недостатності та лікування впроваджено в практику роботи родопоміжних закладів Чернівецької, Івано-Франківської, Київської, Закарпатської, Тернопільської, Хмельницької, Запорізької та Харківської областей.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються в учбовому процесі кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором обрана та обґрунтована тема, визначено мету, задачі та напрямки наукових досліджень. Проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації. Особисто проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 336 вагітних та їх лікування. Гормональні, імуноферментні, ультразвукові та доплерометричні дослідження виконані за участю здобувача. Обґрунтована та розроблена диференційована система ранньої діагностики та лікувально-профілактичних заходів в першому триместрі вагітності, вивчена ефективність. Проведена статистична обробка первинного матеріалу, аналіз і узагальнення результатів, сформульовані всі положення і висновки роботи. Розроблено практичні рекомендації , підготовлено до друку наукові праці, виступи. Матеріали кандидатської дисертації при написанні докторської дисертації не використовувалися.

**Апробація роботи.** Матеріали дисертації обговорено на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом» (Чернівці, 2005); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронобіологія і хрономедицина» (Чернівці, 2006); ХI конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Полтава,2006); Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічне окиснення в нормі та патології» (Тернопіль, 2006); I з’їзді перинатологів України (Київ, 2007); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак , 2008); 87,88 наукових конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (Чернівці , 2006-2008).

**Публікації.** Заматеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, з них: 24 статті у журналах, 2-у збірниках наукових праць. Отримано 4 деклараційні патенти на винахід: U200501795 «Спосіб діагностики фетоплацентарної недостатності»- Чернівці, 2005; U200501796 «Спосіб діагностики форм фетоплацентарної недостатності в різні терміни вагітності» -Чернівці, 2005; U200601842 «Спосіб діагностики форм фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді» - Чернівці, 2006; U200601838 «Спосіб диференційної діагностики форм фетоплацентарної недостатності» -Чернівці, 2006; 3 посвідчення на раціоналізаторську пропозицію.

**Структура і об’єм роботи.** Дисертація викладена на 333 сторінках тексту, складається зі вступу, огляду літератури, методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 44 рисунками та 72 таблицями. Список літератури містить 474 джерела (із них 212 зарубіжних) і займає 55 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених, проаналізовано 800 історій вагітних та пологів з проявами плацентарної недостатності в різні періоди гестації, що перебували на лікуванні та розродженні в міському пологовому будинку №2   
м. Чернівці з 2003 по 2005 роки. Комплексно в динаміці вагітності обстежено   
336 жінок з проявами плацентарної недостатності, які було розподілено на   
2 підгрупи: I підгрупа - вагітні жінки, які мали ранні клінічні прояви плацентарної недостатності та ускладнений акушерський анамнез - всього 160 жінок. II підгрупа - вагітні, які мали ранні клінічні прояви плацентарної недостатності і складали групу ризику, щодо розвитку внутрішньоутробної гіпоксії плода - 176 вагітних. Контрольну групу склали 100 вагітних з нормальним перебігом вагітності. За терміном гестації обстежені вагітні було розподілено наступним чином :

* в ранньому ембріональному періоді (I підгр.-44, II підгр.-41, всього-85 жінок);
* в ранньому фетальному періоді (I підгр.-38, II підгр.- 68, всього-106 жінок);
* в середньому фетальному періоді (I підгр.-33, II підгр.-36, всього-69 жінок);
* в пізньому фетальному періоді (I підгр.-35, II підгр.-41, всього-76 жінок).

Проведена оцінка стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з плацентарною недостатністю. Визначення рівнів трофобластичного глікопротеїну (ТБГ), плацентарного α1-мікроглобуліну **(**ПАМГ) і α2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ) проводилося за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем «ТБГ-фертитест-М», «АМГФ-фертитест-М» та «ПАМГ-фертитест-М» на основі моноклональних антитіл до вказаних білків (виробник – фірма ДИА-М, Москва, Росія).

Визначення гормонів (прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну) здійснювалося методом твердофазного імуноферментного аналізу. Використовували наступні набори реактивів: «Стероид ИФА-прогестерон-01», «Плацентарний лактоген ИФА», «Гонадотропин ИФА-ХГч-1», виробництва ЗАО «Амкор Био» (Санкт-Петербург), «Эстрадиол ИФА» виробництва ООО «Хема –Медика» (Москва).

Дослідження виконували на імуноферментному аналізаторі згідно інструкцій до вказаних наборів реактивів.

Особливості гомеостазу організму вагітних за умов розвитку плацентарної недостатності оцінювалися кількісним визначенням рівня інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-8, IL-1α, IL-1β) в сироватці крові вагітних проводили за допомогою наборів реагентів «ProCon IL». Принцип дослідження рівня інтерлейкінів заснований на використанні твердофазного імуноферментного методу з використанням пероксидази хрону в якості індикаторного ферменту.

Кількісний вміст основних регуляторних субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів,   
NК-клітин визначали методом двокольорової проточної флуориметрії за допомогою наборів моноклональних антитіл проти маркерів лімфоцитів хелперів-індукторів (СD4+), супресорів-цитотоксинів (СD8+), Т-лімфоцитів (СDЗ+), В-лімфоцитів (СD19+) виробництва фірми Весtоn Dikason USA.

Визначення рівнів Ig А, G, М у сироватці крові, як показник функціональної активності В- ланки імунітету, проводили за методом простої радіальної імунодифузії в гелі за С.Маnсіnі і співавт. (1968р.). Для роботи використовували стандартні моноспецифічні антисироватки Горківського НДІ Епідеміології та мікробіології (Росія). Оцінку фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів здійснювали за методом проточної цитофлуориметрії.

Стан антиоксидантної системи та перекисного окислення ліпідів оцінювали за наступними показниками: вміст малонового альдегіду в еритроцитах крові, окисно модифікованих білків у плазмі крові, SH-груп у плазмі крові за методикою І.Ф.Мещишена та Н.П. Григор’євої (2002р.), відновленого глутатіону в крові за методикою І.Ф.Мещишена (2002р.).

Визначення активності каталази проводили з використанням молібдату амонію за методикою М.А. Королюк та співавт. (1988р.). Активність ферменту глутатіонредуктази визначали у гемолізатах крові (1:20) по зменшенню кількості НАДФН. Активність ферменту у крові виражали у нмоль НАДФН на мл крові за хв. Активність глутатіонпероксидази (ГП)в гемолізатах крові (1:20) визначали по кількості окисненого глутатіону, що утворився із відновленого при знешкодженні пероксиду водню в глутатіонпероксидазній реакції. Активність ферменту виражали в мкмолях утвореного окисненого глутатіону на г Нв крові за хв.

Рівень церулоплазміну (ЦП) вимірювали за здатністю окислювати   
р-фенілендіамін за методикою В.Г. Колб, В.С.Кавишнікова (1982р.). У роботі використані НАДН, НАДФ, НАДФН, глутатіон (окиснений і відновлений), глюкозо-6-фосфат («Reanal» Угорщина).

Оцінка стану внутрішньоутробного плода проводилася за даними ультразвукової фето- і плацентометрії, кардіотокографічного дослідження, доплерометрії кровотока в судинах системи мати-плацента-плід.

Стан плода оцінювався як нормальний за умови, що показники його серцевої діяльності і кровотока залишалися в межах норми. Якщо результати дослідження одного або декількох методів не укладалися в границі гестаційної норми, стан плода вважали порушеним. Реєстрація критичних значень, кардіотокограми (менш 5 балів) і/або патологічних доплерометричних кривих свідчила про патологічний стан плода.

Ультразвукове сканування виконували на апараті SONOACE 8800 «GAІ МТ» з використанням конвексного датчика потужністю від 3,5 до 7,5 Мгц. Для оцінки результатів ультразвукової фетометрії використовували дані А.Н. Стрижакова (2001р.) і М.В.Медведєва (2003р.). Затримку росту плода діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2 тижні і більше у порівнянні з гестаційними нормами.

З метою вивчення гемодинамічних процесів у системі мати-плацента-плід у пацієнток основної і контрольної груп проводилась доплерометрія з використанням імпульсного доплерівського датчика з одночасною візуалізацією судини і доплерометричним дослідженням («дуплекс-:система») при рівні частотного фільтра 100Гц.

У зв'язку з тим, що становлення гемодинаміки плода відбувається в умовах взаємодії адаптаційних механізмів усіх рівнів системи мати-плацента-плід, визначення кровотоку проводилося в маткових артеріях (правої і лівої), артерії пуповини, аорті і середній мозковій артерії плода.

Дані доплерометрії інтерпретували відповідно до рекомендацій М.В.Медведєва і співавт.(2003р.). При аналізі визначали співвідношення максимальної систолічної швидкості кровотоку, що відображає скорочувальну функцію серця й еластичність стінок досліджуваної судини, і мінімальну діастолічну швидкість, що залежить від опору периферичного судинного русла.

Критерієм порушення кровотока служило підвищення периферичного судинного опору, а в мозкових судинах - зниження більш ніж на 2 сигмальних відхилення в порівнянні з нормою. Оцінка показників доплерометричного дослідження кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини в третьому триместрі неускладненої вагітності проводилася з урахуванням даних С.А.Калашникова (1994р.).

Для оцінки ступеня виразності змін матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотока використовували класифікацію А.Н.Стрижакова і співавт.(2001р.).

Ультразвукові дослідження проводились із використанням УЗД апарату   
«Аlока–1400» із застосуванням транс-абдомінального та трансвагінального датчиків з частотами 5,0 та 7,5МГц. Обстеження виконувались в різні гестаційні періоди (ранній ембріональний, ранній фетальний період, II та III триместр вагітності). При дослідженні визначали: розташування хоріона та плідного яйця в ранньому ембріональному періоді, визначення куприко-тім'яного розміру (КТР плода) та його відповідність гестаційному терміну, оцінка розмірів та стану внутрішньоутробного плода, місце розташування плаценти, вимірювали її товщину і оцінювали ступінь зрілості плаценти за критеріями Р.Grannut, визначали кількість амніотичної рідини, наявність фрагментарного потовщення міометрію. Про ступінь зрілості плаценти судили відповідно до класифікації P.A.Grannum і співавт. (1979р.). Відповідність ступеня зрілості і товщини плаценти гестаційній нормі проводили на підставі даних, отриманих Г.М.Савельєвої і співавт. (2000р.)

В ранні терміни гестації (І триместр) у вагітних з проявами фетоплацентарної недостатності проводилося доплерометричне обстеження з врахуванням показників маткового кровотоку, об’єму ворсинчастого хоріона та об’єму амніона.

Для оцінки стану внутрішньоутробного плода, в терміні 26-40 тижнів вагітності було проведено кардіотокографічне дослідження. Кардіотокографію плода виконували на апаратах «Феталгард-2000» і «Oxford Sonіcaіd Team S8000». При кардіотокографії плода на апараті «Феталгард-2000», розшифровка кардіотокограм проводилася з використанням модифікованої бальної шкали Е.С.Готьє та співавт. (1982р.) та W.M.Fіshera (1976р.). Стан плода розцінювався, як нормальний, якщо всі параметри укладалися в норму, при відхиленнях розцінювалося як зниження адаптації плода.

Для морфофункціональної оцінки плаценти були досліджені хоріони від жінок з ранніми проявами плацентарної недостатності (який був отриманий при самовільному перериванні вагітності) та плаценти від жінок з проявами плацентарної недостатності. Використані наступні методи: органометричний, макроскопічний, загальногістологічний, імуногістохімічний (визначення експресії bсl-2, Вах, РСNА).

Оцінка результатів іміногістохімічної реакції здійснюється за допомогою методів, прийнятих в імуногістохімії, з визначенням ступеню експресії (в балах):   
0 балів – немає видимого забарвлення; 1 бал – слабке забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виразне забарвлення; 4 бали – дуже виразне забарвлення.

Стан новонароджених оцінювали за даними клінічного обстеження одразу після народження (на 1-й та 5-й хвилині) за шкалою Апгар, даними фізичного розвитку та особливостями перебігу раннього неонатального періоду.

Статистична обробка матеріалу проводилася методом математичного аналізу з використанням критеріїв Ст’юдента, Фішера, стандартних і спеціалізованих комп’ютерних програм. Для вивчення характеру й ступеня взаємозв’язку між різними параметрами використовувалися показники парної кореляції.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Проведений клініко-статистичний аналіз історій пологів показав, що плацентарну недостатність відмічено у 800 вагітних, що складає 7,9 %.

Аналіз місць проживання вагітних груп дослідження показав, що в I підгрупі основної групи 86 % є мешканцями міста, а 14 % жительки сільської місцевості.   
В II підгрупі основної групи відповідно 82 % вагітних проживало в місті та 18 % були жителями сільської місцевості. В контрольній групі 88% вагітних проживали в місті та 12 % проживали в сільській місцевості. При цьому відмічено вірогідно більшу кількість вагітних з плацентарною недостатністю серед мешканок міста. Середній вік вагітних I підгрупи основної групи дослідження склав 24,2 роки,   
в II підгрупі - 26,5 років, порівняно з контрольною групою 23 і 26 років.

За даними анамнезу було вивчено ряд факторів, які можуть спричинити виникнення плацентарної недостатності в подальшому періоді гестації та виділено групи найбільш значимих. Вагітні з плацентарною недостатністю частіше, ніж вагітні контрольної групи хворіли інфекційними захворюваннями, такими як гостра респіраторна вірусна інфекція (54,6 проти 36,0 %, р<0,05), захворюваннями дихальних шляхів (9,6 проти 4,0 %, р<0,05 ), а також захворюваннями шлунково-кишкового тракту (13,2 проти 8,0 %, р<0,05). Останнє дозволяє припустити, що в ґенезі даного ускладнення вагітності певну роль відіграє інфікування.

Різноманітні порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, дисфункційні маткові кровотечі, гіперполіменорея, альгодисменорея у вагітних з плацентарною недостатністю зустрічались значно частіше ніж у жінок, які не мали цього ускладнення вагітності (22,6 проти 8,0 %, р<0,05). Так, нормальна менструальна функція в контрольній групі жінок мала місце у 89 % випадків, проти 76,1 % у вагітних з плацентарною недостатністю.

Запальні захворювання геніталій відповідно 8,0 і 20,7 % (р<0,05), ерозія шийки матки 48,0 і 9,2 % (р<0,05), непліддя в анамнезі 6,0 і 11,4 %. Наведені дані свідчать про певну роль гінекологічних захворювань в анамнезі у виникненні плацентарної недостатності і порушенні розвитку плода.

За наявності плацентарної недостатності в анамнезі відзначалась досить висока частота ускладнень вагітності. У вагітних з проявами плацентарної недостатності частота ранніх і пізніх гестозів складала 19,6 і 8,4 %, проти відповідно 9,0 і 3,0 % у жінок без проявів плацентарної недостатності. Загроза переривання вагітності у жінок з плацентарною недостатністю зафіксована в 29,1 % випадків, у жінок контрольної групи 7,0 % (р<0,05), а вагітність протікала з наявністю анемії   
(25,3 проти 8,0 %, р<0,05). Серед обстеженої групи вагітних основної групи вагітність закінчились самовільним перериванням в ранньому ембріональному періоді у 27 (31,8 % ) вагітних I підгрупи та 28 (32,9 %) жінок ІІ підгрупи; в ранньому фетальному періоді – у 10 (9,4 %) вагітних I підгрупи та 13 (12,3 %) жінок II підгрупи.

Ускладнений перебіг пологів мав місце у 51,2 % роділь основної групи, при цьому: несвоєчасний вилив навколоплодових вод (19,6 проти 8,0 % у вагітних групи контролю, р<0,05), дистрес плода (14,4 проти 4,0 % у вагітних групи контролю, р<0,05). Ускладнений перебіг вагітності і пологів у вагітних з плацентарною недостатністю обумовив високу частоту оперативних втручань в пологах. Частота операцій кесаревого розтину у вагітних з проявами ПН склала   
8,2 проти 5,0 % в контрольній групі.

Ускладнення післяпологового періоду частіше мали місце в основній групі   
(32,0 проти 16,0 % в контрольній групі, р<0,05). Найчастіше відмічались: транзиторна гарячка (11,0 проти 7,0 % в контрольній групі), субінволюція матки (відповідно 10,0 проти 3,0 %, р<0,05), лохіометра (9,0 проти 2,0 %, р<0,05).

У зв’язку з високою частотою дистресу плода в пологах 8,5% роділь розроджені оперативним шляхом. Народились живими 258 новонароджених, доношених було 225 (87,2 %), недоношених - 33 (12,8 %).

При проведені аналізу 100 карт розвитку новонароджених від роділь з плацентарною недостатністю виявлено, що у них народилось більше дітей, стан яких був порушеним. Оцінку за шкалою Апгар 7-5 балів отримали при народженні 11,0 % дітей, менше 5 балів (тяжкий стан) -5 % (відповідно проти 3,0 та 1,0 % в контрольній групі).

Аналіз показників фізичного розвитку новонароджених в ранньому неонатальному періоді виявив суттєву різницю між немовлятами, народженими від вагітних основної і контрольної групи. У 84 % дітей (проти 3,0 %) від вагітних основної групи відмічались ознаки функціональної незрілості. Діти погано витримували температуру тіла, часто зригували, м’язовий тонус і фізіологічні рефлекси у них були знижені. Вказані ознаки нормалізувалися до третьої доби тільки у 72 % новонароджених. Народилося живими 258 дітей. Перинатальна смертність при наявності плацентарної недостатності склала 13,2 ‰.

У визначенні ґенезу ранніх порушень стану плода і прогнозуванні перебігу вагітності вкрай важливо враховувати не тільки формальний факт наявності ембріона і його анатомічну повноцінність, але й адекватність формування єдиної фетоплацентарної системи. Однією з найбільш частих і значимих причин розвитку плацентарної недостатності і пов'язаного з цим несприятливого результату гестаційного процесу є невиношування вагітності. Невиношування вагітності ускладнюється плацентарною недостатністю, згідно даним літератури, у 47,6 -77,3 % спостережень (Н.С. Луценко та співавт., 2003), за нашими даними у 72,3 %.

Вивчення ехографічних особливостей розвитку ембріона у вагітних групи ризику дозволило нам установити прогностичні несприятливі маркери. На сьогоднішній день, за даними більшості дослідників, найважливішим ультразвуковим критерієм, що підтверджує патологічний перебіг вагітності, є пізнє виявлення в порожнині матки ембріона (О.П. Крамаренко, 2002). У 15,24 % вагітних основної групи виявлено відставання куприко-тім’яного розміру (КТР) від очікуваних значень на 6-10 днів, і в 25 % з них зберігалося відставання такого розміру ембріона від гестаційного терміну не більше ніж на 7 днів. Прогресуюче зниження КТР ембріона в сполученні зі зменшенням обсягу плодового яйця дозволило діагностувати затримку росту ембріона, що з'явилося клінічним симптомом первинної плацентарної недостатності. Згодом, у зазначених спостереженнях діагностовано різні ускладнення гестаційного процесу: вагітність, що не розвивається - 3 з 210 (1,43 %) і мимовільний викидень у терміни 12 і 14 тижнів вагітності -2 з 210 (0,95 %).

При відставанні КТР від належного для гестаційного терміну більш, ніж на 2 тижні при терміні менше 9 тижнів (КТР менш 18 мм) усі вагітності закінчилися мимовільним викиднем (2,2 %). У той же час при КТР більш 18 мм у жодному спостереженні не відбулося мимовільного переривання вагітності.

На нашу думку, при КТР>18мм ріст ембріона, підтверджений індивідуальним коливанням, а до цього терміну для всіх ембріонів при фізіологічному перебігу вагітності характерний однаковий темп приросту, навіть невелике відхилення КТР від нормативних значень свідчить про патологічний розвиток вагітності і високий ризик мимовільного викидня. Слід зазначити, що відставання ембріометричних параметрів (КТР) у два рази частіше діагностувалося нами при наявності загрози переривання вагітності, чим при відсутності клінічної картини даного ускладнення. При цьому чітко спостерігалась тенденція до поліпшення приросту ембріометричних показників після ліквідації симптомів загрози викидня.

Одним із вкрай важливих маркерів адекватного розвитку плода і його нормального функціонального стану є особливості його серцевої діяльності   
(А.Н. Стрижаков та співавт., 2004). При дослідженні в контрольній групі вагітних в більшості спостережень (74,29 %) за нашими даними, динаміка змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) ембріона відповідала параметрам фізіологічно протікаючої вагітності.

Серед вагітних із клінічною картиною загрози переривання в 10,95% ембріонів відзначена тахікардія. З них у 8 спостереженнях виявлено виражене зростання ЧСС ембріона в межах 180-190 уд/хв на тлі мимовільного переривання вагітності, що почалося.

Поряд з цим, брадикардія у плода (менше 90 уд/хв) у 8 тиж, істотно підвищує ризик невиношування (Е.Ю.Бугеренко, 2001). Зниження частоти серцевих скорочень (брадикардія до 90 уд/хв) виявлене в 7 (3,33 %) пацієнток із клінічною картиною загрозливого викидня і діагностованою, згодом, загибеллю ембріона. Порівняння результатів дослідження серцевої діяльності плоду в першому триместрі з подальшим перебігом і результатом вагітності установило, що величина ЧСС має прогностичне значення, насамперед, для перших 12 тижнів вагітності. Зміни серцевої активності, що спостерігаються нами, у 96 % свідчили про патологічний перебіг раннього ембріонального і раннього фетального періодів вагітності.

При дослідженні об'ємів плідного яйця раннє маловоддя було встановлено в 21,76 % вагітних. В усіх спостереженнях зменшення обсягу плідного яйця й амніотичної порожнини (раннє маловоддя) супроводжувалося клінічними ознаками загрози переривання вагітності. Виражене прогресуюче зменшення обсягу плідного яйця на тлі терапії відзначене в 5 (10,0 %) пацієнток з наступним мимовільним перериванням вагітності. Безсумнівний інтерес представляє виявлений взаємозв'язок між зменшенням об'єму амніона і наявністю в анамнезі порушень менструального циклу у вигляді недостатності лютеїнової фази, гіперандрогенії, гіперпролактинемії різного генезу. Малі розміри плідного яйця виявлені в кожної п'ятої жінки старше 32 років. Ультразвукове обстеження установило в 65 % жінок основної групи наявність корпорального розташування гематоми, для якої з'явилися характерними скарги на тягнучі болі внизу живота. Разом з тим, при супрацервікальному відшаруванні хоріона, пацієнток в 35 % турбували переважно мажучі кров'янисті виділення зі статевих шляхів.

Аналіз перебігу і результату вагітності установив негативне прогностичне значення великого обсягу гематоми і її корпорального розташування. Так, у 41 % спостережень виражена клініка загрози переривання поєднувалася з відшаруванням плідного яйця в області однієї із стінок порожнини матки. Поряд з цим, у пацієнток з великим обсягом гематоми (27 і 35 мм) відбулося мимовільне переривання вагітності.

Проведено оцінку впливу ехографічних характеристик хоріона на перебіг і результат вагітності. Дослідження показало, що його патологічні зміни у вигляді витончення, потовщення, порушення структури відзначалися в 6,94 % спостережень. Важливо відзначити, що в 88,2 % пацієнток з патологією хоріона діагностовано успішний результат вагітності. В результаті досліджень було виділено наступні ехографичні маркери несприятливого перебігу і результату вагітності у жінок групи ризику:

* відставання КТР ембріона на 2 тижні і більш при УЗ дослідженні в терміни до 9 тижнів гестації;
* брадикардія до 90 уд/хв і менш у терміни до 8-12 тижнів гестації;
* корпоральне розташування відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми обсягом більше 25 мм;
* тахікардія більш 200 уд/хв на тлі клінічних проявів мимовільного викидня, що розпочався;
* виражене прогресуюче зниження обсягу плідного яйця й амніотичної порожнини.

Імовірність мимовільного викидня і формування плацентарної недостатності вище при одночасному виявленні двох і більше ехографічних маркерів. Було розроблено алгоритм ранньої діагностики плацентарної недостатності.

Поряд з ехографічною оцінкою розвитку плідного яйця в роботі визначено вплив параметрів матково-плацентарно-плодового кровотоку в І триместрі на перебіг і результат вагітності. Було встановлено, що існує чіткий взаємозв'язок несприятливих результатів вагітності в першому триместрі з виявленими порушеннями кровотоку в різних судинних ланках системи мати-плацента-плід.

Для виявлення особливостей становлення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід за умов розвитку плацентарної недостатності було проведено доплерометричне дослідження вагітних в різні гестаційні терміни. З метою діагностики ранніх проявів плацентарної недостатності доплерометричне дослідження проводилося з 12-14 тижнів вагітності. Вивчення кровообігу проводилося в маткових артеріях, артерії пуповини, аорті плода і середній мозковій артерії плода.

По мірі прогресування інвазії трофобласта і гестаційних змін спіральних артерій при фізіологічній вагітності спостерігалося покращення матково-плацентарної циркуляції і поступове збільшення об’єму плодово-плацентарного кровообігу. До 16-19 тижнів вагітності в маткових артеріях відбувається достовірне зменшення величини індексів судинного опору. Так, до даного терміну пульсаційний індекс (ПІ) і індекс резистентності (ІР) в матковій артерії (МА) знижуються з 1,29 і 0,94 до 0,81 і 0,52 відповідно (р<0,01). Після 20 тижнів вагітності спостерігалося подальше зниження показників судинної резистентності. При цьому найбільш виражене зниження судинної резистентності в маткових артеріях спостерігалося в терміни 16-19 тижнів. У той же час, за два тижні до пологів у маткових артеріях відзначалося незначне підвищення величин кутонезалежних індексів до значень, що реєструються у 24-28 тижнів вагітності. При цьому в маткових артеріях ПІ і ІР складали відповідно 0,71 та 0,47. Доплерометричі зміни кровотоку в маткових артеріях підтверджують факт формування при неускладненому перебігу вагітності низкорезистентної гемодинамічної системи в ланці матково-плацентарного кровообігу. Дані доплерометричного дослідження у вагітних основної групи свідчать про поступове зниження показників індексів судинного опору в артерії пуповини протягом всієї вагітності. При цьому в доношенному терміні ПІ і ІР досягають значень 1,09±0,09 і 0,52±0,04 відповідно. Після 14 тижнів у всіх плодів диференціювався постійний діастолічний кровоток в артерії пуповини. Кількісна оцінка кровотоку в артерії пуповини установила, що значення ПІ протягом І триместру вагітності мають виражену тенденцію до зниження і відповідали даним, отриманим при неускладненому перебігу гестаційного процесу. Разом з тим, у 9 (3,16 %) плодів в терміні 13-14 тижнів зареєстровано високі значення пульсаційного індексу (ПІ=3,53±0,16). Причому дані порушення сполучалися з наявністю субхоріальної гематоми, а також підвищеною судинною резистентністю в маткових артеріях. Поява постійного діастолічного кровотоку у даних плодів виявлено в 16 тижнів вагітності. Слід зазначити, що значення ПІ в артерії пуповини у пацієнток з вагітністю, що не розвивається, також були вищі (ПІ=3,87±0,21), чим при неускладненій вагітності (ПІ=1,49±0,06). Однак, в аорті плода нами не було відзначено змін параметрів кровотоку.

Таким чином, при несприятливому результаті вагітності відзначалося підвищення показників судинного опору в артерії пуповини плоду і не діагностувалися зміни аортального кровотоку. Показники ПІ та ІР в маткових артеріях відповідали нормативним значенням лише у 5 (1,75 %) вагітних в терміні 13-14 тижнів з частковим відшаруванням хоріону і наявністю ретрохоріальної гематоми, спостерігалося збільшення периферичного опору в маткових артеріях. В процесі дослідження відзначалося підвищення чисельних значень усіх індексів судиннного опору (ІСО), у більшому ступені-ІР- в артерії пуповини, аорті плода і середній мозковій артерії. Характер гемодинаміки в артерії пуповини дозволяє судити про стан фетоплацентарного кровотоку і про мікроциркуляцію в плодовій частині плаценти. Збільшення індексу судинного опору (ІСО) пов'язано з підвищенням периферійного судинного опору і зниженням діастолічного кровотоку, що у свою чергу обумовлено зменшенням васкуляризації термінальних ворсин як морфофункційним проявом ПН. Підвищення резистентності судин плода викликано спазмом, являє собою один із компенсаторних механізмів - централізацію кровообігу, з переважним кровопостачанням життєво важливих органів при наростаючій гіпоксії і розладу метаболізму. З розвитком спазму в мозкових артеріях плода, при ПН відбуваються протилежні зміни стану кровотоку в порівнянні з аортою й артерією пуповини. Так, величина діастолічного кровотоку в церебральних судинах спочатку залишається незмінною, потім збільшується, що виражається в зниженні чисельних значень ІСО, це викликано спазмом судин з метою збереження перфузії головного мозку.

Проведене доплерометричне дослідження дозволило нам в залежності від ступеня порушення кровотоку в матково-плацентарній і фетоплацентарній ланках виділити наступні підгрупи вагітних .

Наведені дані свідчать про те, що у 72,7 % вагітних з проявами плацентарної недостатності виявлено гемодинамчні порушення: у 35 (36,5 %) пацієнток відмічено порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному; у 27 (28,5%) вагітних мало місце порушення плодово-плацентарного кровотоку при збереженні матково-плацентарного; у 7 (7,7 %) вагітних виявлено одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку.

Дослідження судин плода дозволяє зробити висновок про те, у якій стадії знаходиться плід: компенсації, субкомпенсації або декомпенсації, що дозволяє оптимізувати терапевтичні заходи й обумовлює необхідність включення в комплекс лікувальних заходів препаратів, спрямованих, у першу чергу, на покращання гемодинаміки плода, що дозволяє поліпшити його стан і перинатальні результати, а також диференційовано підійти до питання термінів і методів розродження.

На підставі результатів проведеного дослідження визначено особливості патогенезу ПН у жінок із загрозою переривання вагітності:

* ранні ознаки затримки росту ембріона;
* порушення серцевої діяльності ембріона;
* зміни структури провізорних органів і трофіки ембріона;
* патологія амніону;
* порушення становлення матково-плацентарного кровотоку і плодово-плацентарної гемодинаміки.

Гормональна регуляція гестаційного процесу, тобто регуляція обмінних процесів в організмі вагітної, росту і розвитку плода, специфічних змін, що виникають в органах репродукції, і в першу чергу в матці, здійснюється завдяки ендокринній функції системи мати-плацента-плід, в якій головна роль належить гормонам плаценти і ФПК за активної участі гормонів плода.

Дефіцит естрогенів у малих термінах гестації (до 8 тижнів) гальмує синтез і знижує активність ферментативних систем, гальмує енергетичний обмін, накопичення глікогену та АТФ, підвищує скоротливу діяльність матки (Р.Н.Богданович і співавт.,2005). Найбільший дисбаланс рівня естрадіолу в крові вагітних з плацентарною недостатністю спостерігався в ранньому фетальному періоді, в період формування плаценти, де був на 82-87 % нижчим, від контрольних показників. Це пов’язано з особливостями морфогенезу в даний термін вагітності. Виникає порушення першої хвилі інвазії цитотрофобласту і, як наслідок, незавершеність гестаційної перебудови сегментів спіральних артерій. При розвитку плацентарної недостатності та неповноцінній функції трофобласту порушується процес синтезу та секреції ХГ, внаслідок чого зменшується його вміст у крові (табл. 1). Це викликає зниження синтезу рівня естрогенів (з 2,38±0,03 нмоль/л до 1,97±0,04 нмоль/л, р<0,05) і прогестерону (з 97,87±0,66 нмоль/л до 46,38±0,71нмоль/л, р<0,05) в жовтому тілі яєчника, а в подальшому і в плаценті.

За умов розвитку плацентарної недостатності порушується синтезуюча функція як плодової, так і материнської частини плаценти. Тому, одним із показників стану ФПК в процесі дослідження було вивчено зміни рівня плацентарних білків – плацентарного α-1 мікроглобуліну (ПАМГ), α-2 мікроглобуліну фертильності (АМГФ), трофобластичного β-1 глобуліну (ТБГ).

Таблиця 1

Piвень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену (мг/л)   
у вагітних з плацентарною недостатністю

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гестаційний період | Показник | | Основна група | | Контрольна група |
| І | ІІ |
| Ранній ембріональний | | ПЛ | 0,078± 0,004\*# | 0,874± 0,070\* | 0,128± 0,017 |
| ХГ | 13990±972,0\* | 14100± 1100,0\* | 51700± 525,0 |
| Ранній фетальний | | ПЛ | 1,14± 0,04\*# | 1,271± 0,023\* | 1,390± 0,024 |
| ХГ | 13400± 196,0\*\* | 14600± 180,0\* | 17270± 196,0 |
| Середній фетальний | | ПЛ | 1,36± 0,03\*# | 2,54± 0,02\* | 3,26± 0,15 |
| ХГ | 10100± 1305,0 | 14156± 160,0\* | 17370± 285,0 |
| Пізній фетальний | | ПЛ | 4,15± 0,09\*# | 6,25± 0,13\* | 8,54± 0,15 |
| ХГ | 15100± 146,0\* | 14680± 226,0\* | 23640± 190,0 |

Примітки: \*- Вірогідна відмінність у порівнянні з контролем (р<0,05)

#- Вірогідна відмінність між підгрупами спостереження (р<0,05)

Рівень плацентарних білків (ПАМГ та АМГФ) у вагітних основної і контрольної групи був нижчим, порівняно з нормальними показниками (р<0,05). Так, в ранньому ембріональному періоді рівень ПАМГ у вагітних був вищим в 2,36 рази та рівень АМГФ - в 2 рази, ніж у вагітних групи контролю. Це спричинило розвиток клінічних проявів плацентарної недостатності в ранніх термінах вагітності, а саме: наявність явищ загрози переривання вагітності, кровомазань, часткових відшарувань хоріону. Слід відмітити, що у тих випадках, де вагітність закінчилася самовільним перериванням або наступила відмерла вагітність, рівень плацентарних білків в сироватці крові був найвищим : рівень ПАМГ (58,78±3,51 при 22,2±2,15 нг/мл в контрольній групі, р<0,05), рівень АМГФ (49,16±2,42 при 23,6±5,45нг/мл в контрольній групі, р<0,05). Дані зміни білків плаценти можливо пояснити патоморфологічними змінами в плаценті вагітних основної групи, що проявляється ділянками звуження міжворсинчастого простору, ретроплацентарними гематомами, неповноцінністю децидуальної перебудови ендометрію, а також патології синцитіотрофобласта в складі епітелія ворсин. Рівень ТБГ в таких випадках, навпаки, різко зменшувався (18,4±3,5 при 45,2±2,4 мкг/мл в контрольній групі, р<0,05), що свідчить про наявність дистрофічних змін в хоріоні на ранніх стадіях вагітності.

Розвиток ПН вже в ранніх термінах гестації викликає дисбаланс ланок системи імунітету, який прогресивно збільшується в динаміці вагітності. Результати вивчення стану основних лімфоцитарних субпопуляцій демонструють незначні зниження кількості Т-і В-лімфоцитів протягом розвитку фізіологічної вагітності (відповідно Т-лімфоцити 61,7±0,98 в першій половині вагітності і 60,45±1,47 % в другій та В-лімфоцити 16,5±1,57 і 15,6±1,55 % відповідно). Таке зниження Т-і В-ланок імунітету обумовлено гормональним впливом фетоплацентарного комплексу, яке проявляє імунодепресивну дію, що є важливим фактором формування толерантності до антигенів плода, а також спрямовано на створення оптимальних умов нормального функціонування материнсько-плодового комплексу.

Слід відмітити, що реакції клітинного імунітету протягом фізіологічної вагітності формуються пізніше, ніж реакції гуморального імунітету. Різке зниження кількості Т-лімфоцитів відбувається у більш пізні терміни вагітності, перед пологами, що свідчить про пригнічення імунологічного захисту та є додатковим свідченням для підтвердження погляду на пологи, як на реакцію гомотрансплантата.

Показники гуморального імунітету протягом фізіологічної вагітності не зазнавали значних змін. Спостерігалася тенденція до зниження рівня імуноглобулінів всіх класів протягом гестаційного процесу, при цьому достовірно підвищувалися показники фагоцитарної активності (р<0,05).

За наявності плацентарної недостатності змінювався субпопуляційний склад лімфоцитів порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. У вагітних з плацентарною недостатністю в периферичній крові спостерігається збільшення супресорно-індукуючих клітин з маркерами СД8+ (33,43±1,23 при 32,71±2,51% в контрольній групі, р<0,05), що свідчить про активацію компенсаторних імунних реакцій, що забезпечують захист фетоплацентарного комплексу від імунної агресії з боку матері.

Аналіз отриманих результатів показав, що зміни імунологічного статусу у вагітних I та II підгруп основної групи дещо відрізняються. Так, у вагітних з невиношуванням в анамнезі в ранньому ембріональному та ранньому фетальному періоді спостерігалася тенденція до підвищення кількості хелперно-продукуючих клітин (СД4+) порівняно із здоровими вагітними 49,98±1,83 % проти 44,7±0,19 % у здорових. Цей показник також був вищим, ніж у вагітних II підгрупи основної групи (35,75±1,84%) в ці ж гестаційні терміни. Це свідчить про активацію цитопатогенного ефекту на трофобласт в ранньому ембріональному та ранньому фетальному періодах, що веде до порушень інвазії трофобласту в децидуальну оболонку та призводить до розвитку тяжких проявів плацентарної недостатності в ранні гестаційні терміни. Клінічно це проявлялося частковим відшаруванням хоріона, або навіть вагітність закінчувалася самовільним перериванням чи завмерлою вагітністю (23,2 %). Виявлено достовірне збільшення В-лімфоцитів (20,64±1,64 при 16,5±1,57% в контрольній групі, р<0,05) та виражене пригнічення Т-клітинної ланки імунітету (53,57±2,18 при 61,7±0,98% в контрольній групі, р<0,05). Що стосується змін рівня хелперно-індукуючих клітин з маркерами СД4+ у вагітних I підгрупи (з невиношуванням вагітності) в середньому та пізньому фетальному періодах, то тут спостерігалася також тенденція до зниження їх рівня (відповідно 30,45±1,65 і 27,58 ±1,44 % проти 43,81±3,93 % у здорових вагітних), як і на протязі всього гестаційного процесу у вагітних II підгрупи з проявами плацентарної недостатності (з 35,75±1,84 % в ранньому ембріональному періоді та до 31,26±2,58 % в пізньому фетальному періоді проти 44,7±0,19 % в I половині вагітності та 43,81±3,93 % в II половині вагітності у здорових вагітних).

Суттєві зміни у вагітних з плацентарною недостатністю відбуваються і в стані гуморальної ланки імунітету. Розвивається дезімуноглобулінемія, відбувається значне гальмування синтезу IgG (9,96±0,43 проти 12,13±0,15 г/л у здорових, р<0,05), зменшення рівня IgМ (1,08±0,02 проти 1,17±0,07 г/л у здорових, р<0,05), незначне зниження рівня IgА (1,16±0,06 проти 1,23±0,06 г/л у здорових, р<0,05), практично незалежно від гестаційного терміну. Це свідчить про залежність синтезу цих імуноглобулінів від кооперативної взаємодії Т і В-лімфоцитів, кількість яких зменшується в організмі даної групи вагітних. При порівнянні показників імунологічної реактивності у даної групи хворих і перебігу вагітності та пологів виявлена пряма кореляційна залежність між рівнем IgМ і частотою виникнення загрози переривання вагітності (r=0,63, p< 0,05).

З метою встановлення ролі та значення цитокінів в розвитку плацентарної недостатності у вагітних, були проведені дослідження стану прозапальних цитокінів. Необхідно відмітити, що вже починаючи з раннього ембріонального періоду у вагітних з проявами плацентарної недостатності протягом всього гестаційного процесу спостерігалося підвищення концентрації IL-1α, TNFα, IL -1β, IL -2 та IL -8 в порівнянні з контрольною групою (р<0,05). Виявлено прямий кореляційний зв’язок між рівнем IL -2 та частотою плацентарної недостатності (r=0,72, p< 0,05). Рівень концентрації інтерлейкінів в крові у вагітних з невиношуванням вагітності значно вищий, ніж у вагітних з проявами плацентарної недостатності без обтяженого акушерського анамнезу, особливо в ранньому ембріональному періоді у вагітних з невиношуванням в анамнезі (рис.1).

Підвищена концентрація IL -1β (11,2±1,5 проти 5,3±1,2 пкг/мл в контрольній групі) і IL-8 (168,0±10 проти 91,0±4,8 пкг/мл) сприяє збільшенню продукції TNF-α, що володіє виразною інгібуючою дією на тканини фетоплацентарного комплексу, пригнічуючи процеси синтезу ДНК клітинами трофобласту, що особливо важливо при формуванні синдрому затримки росту плода. Гіперпродукція TNF-α гальмує, за даними І.Ю. Кузьміною і співавт. (2000), вивільнення клітинами аденогіпофіза пролактину і модулює процеси синтезу й секреції хоріонічного гонадотропіну.

В збереженні адаптаційних механізмів має вирішальне значення система антиоксидантного захисту. Вона гальмує процеси пероксидації ліпідів (ПОЛ) і попереджає зрив компенсаторно-пристосовних реакцій.

Рис.1 - Показники рівня TNF-α у вагітних основної та контрольної групи

У вагітних з проявами ПН виявлено підвищення вмісту проміжних продуктів ПОЛ (дієнових кон’югат та кетодієнів і спряжених трієнів) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ у здорових вагітних і вагітних з проявами плацентарної недостатності в різні періоди гестації

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Гестаційний період | Група вагітних | | |
| Основна група | | Контрольна |
| I підгрупа | II підгрупа |
| Дієнові кон’югати, ум.од.акт. | ранній ембріональний | 3,32±0,09\* | 3,01±0,07 | 2,88±0,24 |
| ранній фетальний | 3,74±0,09\* | 3,13±0,07 | 3,17±0,14 |
| середній фетальний | 4,42±0,13\* | 4,02±0,14\* | 3,21±0,06 |
| пізній фетальний | 4,58±0,15\* | 4,50±0,12\* | 3,31±0,11 |
| Кетодієни і спряжені трієни, ум.од.акт. | ранній ембріональний | 1,73±0,06 | 1,62±0,03\* | 1,39±0,16 |
| ранній фетальний | 2,45±0,11 | 2,26±0,08 | 1,99±0,14 |
| середній фетальний | 2,87±0,08 | 2,60±0,09 | 2,25±0,05 |
| пізній фетальний | 3,45±0,10 | 3,23±0,04\* | 2,29±0,11 |
| Малоновий диальдегід, нмоль/мл | ранній ембріональний | 4,87±0,06\* | 4,65±0,06 | 4,50±0,20 |
| ранній фетальний | 5,25±0,14\* | 5,01±0,08 | 4,63±0,18 |
| середній фетальний | 5,60±0,07\* | 5,36±0,12 | 4,91±0,16 |
| пізній фетальний | 5,92±0,09\* | 5,79±0,05\* | 5,02±0,22 |

Примітка.\* Вірогідні відмінності щодо показників групи контролю (p<0,05)

Встановлені зміни в активності вільнорадикальних процесів можуть бути викликані рядом причин: виснаженням резерву антиоксидантів і в першу чергу, глутатіону або змінами в системі ферментативних реакцій антиоксидантного захисту.

Слід зауважити, що у групи вагітних з невиношуванням в анамнезі, протягом всього гестаційного періоду спостерігалися найвищі показники в порівнянні з контрольними показниками, що свідчило про негативний вплив факторів обтяженого акушерського анамнезу (ускладнень вагітності та пологів) на активність компонентів ПОЛ, а також про дисбаланс в системі АОСЗ ще до початку даної вагітності.

У жінок з проявами ПН в усі терміни обстеження рівень МДА суттєво перевищував його концентрацію у вагітних контрольної групи, а в пізньому фетальному періоді рівень МДА перевищував на 15 % відповідний показник у вагітних контрольної групи. Підвищення концентрації вивчених показників може бути однією з причин гіпоксичного стану організму матері та плода в зв’язку з їх пошкоджуючою дією перекисів на фосфоліпідні мембрани еритроцитів.

При дослідженні ферментативних систем у вагітних основної групи виявлено підвищення активності глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонпероксидази (ГП) відповідно в середньому на 14 % та 16 % в порівнянні з контрольною групою, що пов’язано із змінами рівня глутатіону, який є субстратом ГР та ГП та свідчить про виснаження протекторних можливостей АОСЗ.

Проведений аналіз дослідження хоріонів та плацент показав, що в 7-12 тижнів вагітності при наявності проявів ПН виявлено домінування великих, багатолопасних ворсин з гіпо-або васкулярною стромою. Поодинокі судини були розташовані у центрі. Строма ворсин складалася з фібробластів та клітин Кащенко-Гофбауера, які в більшості своїй були у стані дистрофії. В деяких клітинах Лангханса спостерігалася фрагментація ядер, а в деяких – фрагментація клітин з утворенням так званих апоптозних тілець.

При імуногістохімічному дослідженні хоріона від вагітних основної групи дуже виразну позитивну експресію Вах (4 бали) виявлено в ядрах синцитіотрофобласту та виразну (3 бали) в ендотелії судин ворсин та клітинах Кащенко-Гофбауера. Апоптозний індекс в цій групі дослідження становив – (4,8+0,14) %, контроль - (4,1+0,12) %, р<0,05. В більшості плацент від жінок цієї групи (75 %) спостерігалось незначне зменшення маси (контроль-550,0+35,5г.;основна група–410+12,3). Гістологічна зрілість ворсинчастого дерева була неоднорідною: в 10%-вона не відрізнялась від групи контролю; в 20 % - нами було виявлено варіант проміжних диференційованих ворсин, з переважанням в субхоріальній та середній зонах плаценти ворсин з поодинокими термінальними гілками. В усіх випадках цієї групи відмічались вогнищеві розлади кровообігу: крововиливи в децідуальні оболонки; в міжворсинчастий простір, а також в структури ворсинок. Капіляри в цих ворсинах нечисленні, розташовані переважно по центру. На материнській поверхні плаценти,

переважають ворсини з потоншеним епітелієм, а також ділянки склеєних ворсин («афункціональні зони»), які поєднуються між собою синцитіальними містками. Ці особливості структури проміжних диференційованих ворсин призводять до скорочення дифузної поверхні ворсинчастого дерева, обсягу міжворсинчастого простору, що викликає хронічну дисфункцію плаценти.

Вивчення особливостей процесу апоптозу в клітинах плацентарного бар’єра, дозволили виявити деякі зміни у порівнянні з групою контроля. Помірна експресія антигену Вах (2 бали) спостерігалася в фібробластах та ендотелії дрібних судин. В деяких дифузно розташованих клітинах синцитію, особливо біля дистрофічно змінених ділянок, експресія була виразна (3 бали). В цій групі дослідження виявлено збільшення клітин з ознаками апоптозу, апоптозний індекс відрізнявся від контролю і становив (21,00+0,60) %; контроль – (8,00+0,24) %, р < 0,05.

Рівень експресії bcl-2 в клітинах строми, епітелії ворсин та ендотелії судин був слабо виражений (1 бал). В цій групі дослідження відмічається досить високий рівень експресії PCNA, а також помірний та виразний - антигену Вах на фоні зниження експресії антиапоптотичного протеїну bcl-2 в клітинах плацентарного бар'єра, що вказує на загибель клітин шляхом апоптозу і підтверджується показником апоптозного індексу, який в 2,6 рази більший за показник контрольної групи. В даному випадку фактором, який сприяє запуску процесу загибелі клітин шляхом апоптозу є гіпоксія тканин.

Аналіз і узагальнення отриманих результатів дозволили розробити патогенетично обґрунтовану систему диференційованого лікування, що включає комплекс лікувальних заходів в ранньому ембріональному і ранньому фетальному періодах у вагітних груп перинатального ризику; тактику ведення вагітності та пологів при розвитку плацентарної недостатності.

На підставі результатів ультразвукового обстеження в першому триместрі гестації з обліком клініко-анамнестичних і лабораторних даних нами вироблений диференційований підхід до ведення вагітності у пацієнток групи ризику розвитку плацентарної недостатності та розроблено алгоритм лікування (рис.2).

Ми проаналізували перебіг і результати вагітності у 50 пацієнток, комплексна терапія ранніх проявів ПН в яких була розпочата в ранньому ембріональному та ранньому фетальному періодах в адекватному обсязі, на підставі виявлених ультразвукових критеріїв та зміни лабораторних показників.

Вагітні групи перинатального

ризику

УЗД в 8-10 тиж

Клінічне і лабораторне обстеження в 8-10 тиж

Зменшення об’єму плодового яйця

-зниження базальної температури.

-зниження рівня ХГ,ПЛ.,ПР

-підвищення рівня плацен-

тарних білків

- зниження рівня ТБГ

Підвищення тонусу міометрію

Гестагени до 16 тиж.

Поєднані ехографічні зміни плодового яйця та структури хоріону

Антиагреганти + гестагени (під контролем УЗД, рівня ХГ,ПР,Е2 )

Ізольоване зменшення об’єму амніотичної порожнини

Актовегін + спазмолітики

Спазмолітики

Наявність ретрохоріальної гематоми

Рис 2. Алгоритм лікування плацентарної недостатності у вагітних в I триместрі

У дослідженні 14 (28,0 %) пацієнток основної групи з клінікою загрозливого викидня, ускладненим акушерським анамнезом і низькими значеннями базальної температури при ультразвуковому дослідженні мали поєднане зниження об’ємів амніотичної і хоріальної порожнини.

Призначення традиційної спазмолітичної терапії (но-шпа, папаверин, магне В6) даним пацієнткам не викликало позитивної динаміки клінічної симптоматики. У зв’язку з цим їм була призначена гормональна терапія гестагенами (препаратом «Утрожестан» по 2 капсули інтравагінально 2 рази в день до 16 тижнів вагітності). У результаті даного лікування відзначався регрес усієї клінічної симптоматики на тлі достовірного збільшення розмірів плідного яйця, адекватний приріст ембріометричних параметрів (КТР). Зазначена терапія дозволила в 2 рази знизити передчасне дозрівання плаценти, уникнути формування плацентарної недостатності й у 84 % - уникнути появи клінічної картини загрози переривання вагітності в II-III триместрах. При цьому у 10 (20,0 %) спостереженнях відбулися своєчасні пологи здоровим доношеним плодом з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів. У 21 (42,0 %) пацієнтки із загрозливим викиднем і у 3 (6,0 %) з яких спостерігалась ретрохоріальна гематома зареєстровані поєднані ехографічні зміни розмірів плідного яйця ( багатоводдя в 7,14 %), структури хоріона, наявність гіперкоагуляції в крові.

З огляду на отримані дані, усім пацієнткам даної групи була призначена терапія гестагенами (препаратом «Утрожестан» по 2 капсули інтравагінально 2 рази в день до 12 тижнів вагітності) і антиагреганти (курантил 0,75 мг/доб; аспірин 100мг/доб). На тлі лікування відзначалася позитивна динаміка клінічних і ехографічних даних. У двох спостереженнях з початково меншим для терміну КТР ембріону в середньому до 14-15 тижнів вагітності встановлений нормальний приріст фетометричних показників. У 15 (30,0 %) спостереженнях, де загроза викидня супроводжувалася ізольованим зменшенням обсягу амніону без зміни інших структур плідного яйця, виявилася ефективною традиційна спазмолітична і седативна терапія (магне В6, но-шпа, папаверин, новопасит, фізіотерапія). Спазмолітичні препарати призначалися двічі на день до ліквідації явищ загрози переривання вагітності. 7 (14,0 %) з 10 вагітним з діагностованою ретрохоріальною гематомою поряд зі спазмолітичною терапією призначали актовегін з метою корекції виявлених змін і поліпшення плацентації. Актовегін призначали у вигляді драже по 200 мг 3 рази на добу протягом 3 тижнів з послідуючим ехографічним і доплерометричним контролем. У цих пацієнток відзначалося швидке зменшення розмірів корпорально розташованої гематоми, нормалізація кровотоку в судинах фетоплацентарного комплексу. На тлі даного лікування спостерігалося значне зменшення розміру гематоми, поряд з її організацією. Відзначена позитивна динаміка сприяла нормалізації серцевого ритму плода, а так само сприятливому подальшому перебігу вагітності. Слід зазначити, що частота гестозу була практично однакова в обох досліджених підгрупах (10,0 % і 8,0 % відповідно). Жінкам з виявленими порушеннями кровотоку в маткових артеріях призначали антиагреганти (аспірин до 100мг/доб, курантил 75мг/доб, трентал 300 мг/доб протягом 3 тижнів) з урахуванням особливостей анамнезу (наявність захворювань ШКТ, індивідуальна непереносимість). При контрольному доплерометричному дослідженні через 3 тижні у 5 вагітних (10,0 %) нами була відзначена нормалізація показників кровотоку в маткових артеріях. У той же час, у 13 (26,0 %) спостереженнях в терміні 16-18 тижнів виявлене підвищення судинного опору в артерії пуповини. При виявленні порушень з метою медикаментозної корекції вагітним призначали Актовегін (драже 200мг 3 рази в день на протязі 3 тижнів).

В терміні 20-24 тижня при контрольному доплерометричному дослідженні у 8 (16,0 %) вагітних нами виявлена нормалізація параметрів кровотоку.

Для оцінки ефективності рекомендованного комплексу терапії вагітні з проявами плацентарної недостатності були розподілені на 2 групи: до основної увійшли 50 жінок, яким застосовували розроблені нами схеми лікування, 50 жінок, що отримували традиційну терапію (нош-па, папаверин, вітаміни, магне В6), склали групу порівняння. У результаті застосування розробленого комплексу майже вдвічі знизилася частота гестозів (р<0,05), значно рідше відзначалися ознаки загрози переривання вагітності (р<0,05), синдрому затримки розвитку плода (р<0,05). Проведений порівняльний аналіз показників перебігу вагітності і пологів у жінок з ПН, що лікувалися з урахуванням наших рекомендацій, свідчить про високу ефективність розроблених лікувальних заходів. Виявлено позитивний вплив розробленої терапії на гормональний стан ФПК. У жінок основної групи підвищився рівень естрадіолу (5,18±0,37 проти 2,63±0,28 нмоль/л до лікування, р<0,05) та рівень прогестерону (128,2±11,3 проти 105,3±5,7 нмоль/л до лікування, р<0,05), що є надто важливим, під їх впливом відбувається адаптивна перебудова обміну речовин, що необхідно для розвитку плода. При порівнянні показників рівня плацентарних білків після проведеного диференційованого лікування у вагітних основної групи спостерігалось суттєве зниження їх рівня (ПАМГ, АМГФ), тоді як у вагітних групи контролю їх рівень навіть збільшувався, що свідчить про декомпенсацію стану в фетоплацентарній системі та невиконання плацентою основної своєї бар’єрної функції. Підвищення рівня ТБГ до норми (56,4±2,7мкг/мл) після лікування свідчить про активацію компенсаторних механізмів плаценти. Слід зауважити, що у вагітних основної групи, які отримували диференційоване лікування, спостерігалась позитивна динаміка показників імунологічного статусу після запропонованої терапії. Зміни в клітинній та гуморальній ланках імунітету, системі цитокінів, що відбуваються в процесі лікування, забезпечують нормальний перебіг вагітності, запобігають розвитку плацентарної недостатності, дозволяють доносити вагітність та народити здорову дитину. Після проведеного лікування у жінок основної групи спостерігалось зниження концентрації продуктів ПОЛ в крові. Так, концентрація дієнових кон’югат знизилась з 3,28±0,13 до 3,05±0,15 ум.од.акт. (р<0,05), малонового діальдегіду з 5,08±0,15 до 4,70±0,11 ум.од.акт.(р<0,05). Таке гальмування переокислення ліпідів можливе за рахунок підвищення активності системи антиоксидантного захисту (р<0,05). У вагітних групи контролю продовжувалось накопичення продуктів ПОЛ, як компенсаторна реакція, що спрямована на забезпечення метаболічної адаптації і нормального перебігу обміну речовин в організмі вагітних.

Таким чином, використання розробленого диференційованого підходу дозволило знизити в 3,25 рази частоту тривалої загрози переривання,   
СЗРП П ступеню - у 3,5 рази, прееклампсії - у 1,6 рази. Немовлятам від матерів з диференційованим підходом до терапії в 5,3 рази рідше було потрібне переведення у спеціалізоване відділення дитячої лікарні на другий етап виходжування.

Таким чином, проведене дослідження показало, що з метою покращання прогнозу перебігу вагітності, профілактики її переривання та формування плацентарної недостатності слід проводити комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з використанням сучасних технологій в ранньому ембріональному і фетальному періодах, що спрямовані на раннє виявлення порушень формування фетоплацентарного комплексу і корекцію типових порушень стану плода. Диференційований підхід до терапії на підставі даних, отриманих при проведенні комплексу діагностичних заходів у першому триместрі вагітності, дає можливість значно знизити частоту перинатальних втрат, несприятливих результатів гестаційного процесу.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми по встановленню певних ланок патогенезу, удосконаленню та оптимізації методів прогнозування, ранньої діагностики та лікування плацентарної недостатності, що можна кваліфікувати як новий напрямок у вирішенні проблеми по зниженню частоти акушерської і перинатальної патології у вагітних групи ризику.

1. Клініко-статистичний аналіз виявив високу частоту плацентарної недостатності і тенденцію до подальшого її росту, високу частоту ускладнень вагітності та пологів: загроза переривання вагітності у 21,6 % проти 7,0 %, самовільні викидні у 46,7 % проти 5,2 %, дистрес плода у 45,1 % проти 4,2 %, несвоєчасний вилив навколоплодових вод у 17,1 %, передчасні пологи у 14,1 % проти 2,3 % у здорових вагітних. Характер і частота акушерських ускладнень визначаються ступенем тяжкості плацентарної недостатності, а також рівнем порушень в системі мати-плацента-плід. Однією з провідних причин розвитку плацентарної недостатності є зміни імунної регуляції, порушення функціонування системи пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту фетоплацентарного комплексу, білків плаценти, матково-плацентарного кровообігу, морфологічні та гістологічні зміни плаценти.

2. У вагітних групи перинатального ризику важливим фактором розвитку плацентарної недостатності є пригнічення гормональної функції фетоплацентарного комплексу (зниження рівня прогестерону, плацентарного лактогену, естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну). З цими процесами тісно пов’язані порушення гемодинаміки матково-плацентарно-плодового кровотоку: підвищення резистентності в артеріях пуповини, аорті та середній мозковій артерії плода.

3. Найбільш інформативним для прогнозування плацентарної недостатності у вагітних групи ризику є одночасне підвищення вмісту в сироватці крові плацентарних білків (плацентарного α-мікроглобуліна, α-мікроглобуліна фертильності) в ранньому ембріональному і фетальному періодах при одночасному зниженні трофобластичного глікопротеїну у порівнянні з показниками контрольної групи. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між показниками білоксинтезуючої функції плаценти і показниками перекисного окислення ліпідів. Найбільша залежність встановлена між трофобластичним глікопротеїдом і малоновим діальдегідом (r=0,87).

4. Розвиток плацентарної недостатності у вагітних групи ризику характеризується активацією перекисного окислення ліпідів на фоні зниження потенціалу антиоксидантної системи захисту, що проявляється збільшенням дієнових кон’югат, кетодієнів та спряжених трієнів на 15 % порівняно з контролем та зменшенням активності відновленого глутатіону на 17 %, каталази на 60 %, що свідчить про виснаження протекторних можливостей АОСЗ.

5. Розвиток плацентарної недостатності в ранні терміни гестації у вагітних групи ризику викликає дисбаланс ланок системи імунітету, який прогресивно збільшується в динаміці протягом гестаційного процесу. Визначено достовірне пригнічення Т-клітинної активності (СД-8+), зниження синтезу Ig A,G,M, активацію прозапальних цитокінів (IL-1 α, IL-1β, IL-2, IL-8, TNF). Все це свідчить про дезорганізацію імунної відповіді, починаючи з ранніх термінів гестації в період формування плаценти. Виявлена пряма кореляційна залежність між рівнем IL-2 і частотою плацентарної недостатності (r=0,72).

6. Розроблені діагностичні критерії розвитку плацентарної недостатності в ранні терміни гестації: відставання КТР ембріона на 2 тижні в терміні до 9 тижнів гестації; брадикардія до 90 уд/хв у терміни до 8-12 тижнів гестації; корпоральне або прикореневе (поблизу стебла тіла ембріона) розташування відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми; тахікардія більш 200 уд/хв у терміни більш 9 тижнів; виражене прогресуюче зниження об’єму плідного яйця й амніотичної порожнини. Сполучення двох перерахованих вище ознак збільшує ризик мимовільного викидня в 4,5 рази, трьох і більше факторів- у 6,2 рази.

7. Морфологічне і імуногістохімічне дослідження хоріонів і плацент виявляє деструкцію паренхіматозних елементів і порушення мікроциркуляції, активацію процесів апоптозу, які виникають в ранні терміни гестації з виключенням функціонально активних структур з процесів плодово-материнського метаболізму, що і призводить до переривання вагітності, порушення стану плода і новонародженого.

8. Розроблений метод прогнозування в ранньому ембріональному та ранньому фетальному періодах дозволяє виділити найбільш інформативні фактори ризику по розвитку плацентарної недостатності і на цій основі розробити алгоритм прогнозування даної патології з точністю до 82 % та застосувати відповідні лікувально-профілактичні заходи.

9. Розроблена система ранньої діагностики та диференційованого лікування у вагітних групи ризику в ранні терміни вагітності має вплив на всі патогенетичні ланки розвитку плацентарної недостатності, нормалізує функцію імунітету, обмін білків і гормонів та сприяє зниженню частоти плацентарної недостатності в III триместрі вагітності в 2,3 рази, ускладнень вагітності і пологів: частоти загрози переривання (8,0 % проти 26,0 % у групі порівняння), самовільних викиднів (0 % і 18,0 %), прееклампсії (6,0 % проти 10,0 % відповідно), синдрому затримки росту плода (2,0 % і 6,0 %), дистресу плода (8,0 % і 26,4 %), що надає підставу рекомендувати її для широкого впровадження в практику.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Заходи щодо прогнозування несприятливих результатів вагітності, розвитку плацентарної недостатності і порушень стану плода у жінок групи перинатального ризику необхідно починати з першого триместру вагітності.

Стандартом обстеження і ведення жінок групи ризику розвитку ПН є:

* комплексне клінічне й ультразвукове обстеження в терміні 8-10 тижнів гестації з метою виявлення прогностично несприятливих клінічних, лабораторних даних і ехографічних маркерів (відставання КТР ембріону на 2 тижні і більше при УЗ дослідженні в терміни до 9 тижнів гестації; брадикардія до 90 уд/хв і менше у терміни до 8-12 тижнів гестації; корпоральне або прикореневе (поблизу стебла тіла ембріона) розташування відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми об’ємом більше 25 мм;
* тахікардія більше 200 уд/хв на тлі клінічних проявів мимовільного викидня, що розпочався; виражене прогресуюче зниження об’єму плідного яйця й амніотичної порожнини, визначення диференційованого підходу до терапії.

Пацієнтки з клінікою загрозливого викидня, ускладненим акушерським анамнезом, низькими значеннями базальної температури і виявленим при ультразвуковому дослідженні зниженням об’ємів амніотичної і хоріальної порожнини показана гормональна терапія гестагенами (препаратом «Утрожестан» по 2 капсули інтравагінально 2 рази в день до 16 тижнів вагітності). У пацієнток із загрозливим викиднем і виявленої при ехографії ретрохоріальної гематоми показане призначення Актовегіна (200мг 3 рази на добу протягом 3 тижнів) з послідуючим контролем. При наявності поєднаних ехографічних змін розмірів плідного яйця (маловоддя, багатоводдя, зміна структури хоріона), а також підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів показана терапія гестагенами (препаратом «Утрожестан» по 2 капсули інтравагінально 2 рази в день або «Дюфастон» 40мг на добу до 12 тижнів вагітності) і антиагреганти (курантил 0,75 мг/сут). Контрольне ультразвукове і доплерометричне дослідження показано в терміни 13-14 тижнів з метою виявлення маркерів хромосомної патології, оцінкою росту плода, його серцевої діяльності і контролем за проведеною терапією.

Подальше розширене доплерометричне дослідження з метою виявлення порушень кровотоку в матково-плацентарній і плодово-плацентарній ланках кровообігу показано в 16-18 тижнів. При цьому корекція проводиться надалі антиагрегантами (порушення матково-плацентарного кровообігу) або Актовегіном (порушення плодово-плацентарного кровообігу). У 20 тижнів здійснюється ехографічне і доплерометричне дослідження для виключення супутніх аномалій і вад розвитку плода. У 30-32 тижні показано проведення ехографії, доплерометричного і кардіотокографічного обстеження для оцінки функціонального стану плода.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Каліновська І.В. Особливості стану новонароджених від матерів з матково-плацентарною формою фетоплацентарної недостатності / І.В.Каліновська // Клінічна та експериментальна патологія. - 2005. – Т. IV, №2. - С.41-43.

2. Каліновська І.В. Сезонність виникнення тяжких форм плацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді за змін гормонального статусу вагітних / І.В.Каліновська //Буковинський медичний вісник. - 2006. - №4. - С.58-59.

3. Каліновська І.В. Динаміка рівня трофобластичного β1 – глікопротеїну за різних форм фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді / І.В.Каліновська // Патологія.-2006.-Т.3,№1.-С.51-52.

4. Каліновська І.В. Зміна рівня α2 - мікроглобуліна фертильності у вагітних із фетоплацентарною недостатністю в першому триместрі вагітності / І.В.Каліновська // Архів клінічної медицини.-2006.-№1.-С.34-36.

5. Каліновська І.В. Дослідження рівня плацентарного α1- мікроглобуліну в материнській сироватці крові при плацентарній формі фетоплацентарної недостатності в різні терміни вагітності / І.В.Каліновська // Одеський медичний журнал.- 2006.-№2.-С.54-55.

6. Каліновська І.В. Дослідження гормонального статусу вагітних при різних формах фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді / І.В.Каліновська // Вісник наукових досліджень.-2006.-№2.-С.5-6.

7. Каліновська І.В.Зміни імунологічного статусу вагітних при плацентарній формі фетоплацентарної недостатності / І.В.Каліновська // Галицький лікарський вісник .- 2006.-№2.-С.28-29.

8. Каліновська І.В. Стан показників гормонального та імунологічного статусу у вагітних із плодово-плацентарною формою фетоплацентарної недостатності у III триместрі вагітності/ І.В.Каліновська // Медичні перспективи .-2006.- Т.XI,№2.-С.60-62.

9. Каліновська І.В. Стан антиоксидантної системи крові вагітних з плацентарною недостатністю/ І.В.Каліновська // Медична хімія.-2006.-Т.8,№3.-С.104-106.

10. Каліновська І.В. Морфофункційні особливості недостатності фетоплацентарної системи у вагітних / І.В.Каліновська // Клінічна анатомія та оперативна хірургія .-2006.-№3.-С.56-57.

11. Каліновська І.В. Особливості морфометрії плаценти та кровообігу в артерії пуповини плода при плацентарній формі фетоплацентарної недостатності/ І.В.Каліновська // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики.-Київ- Луганськ,2006.-Вип.13.- С.31-35.

12. Каліновська І.В. Кардіотокографічне дослідження у вагітних за умови розвитку плацентарної недостатності / І.В.Каліновська // Буковинський медичний вісник .-Чернівці,2007.-№2.-С.51-52.

13.Каліновська І.В. Особливості гормональної активності фетоплацентарного комплексу у вагітних за умов розвитку плацентарної недостатності / І.В.Каліновська // Клінічна та експериментальна патологія .-2007.- Т.VI,№2.-С.42-44.

14.. Каліновська І.В. Особливості білковосинтезуючої функції плаценти протягом гестаційного періоду за умов розвитку плацентарної недостатності / І.В.Каліновська //Архів клінічної медицини .-2007.-№1.- С.15-16.

15. Каліновська І.В. Особливості матково-плацентарного і плодового кровотоку у вагітних з проявами плацентарної недостатності / І.В.Каліновська // Вісник наукових досліджень .-2007.-№2.-С.88-89.

16. Каліновська І.В. Ехографічні особливості розвитку плода у вагітних з проявами плацентарної недостатності / І.В.Каліновська // Патологія.-2007.- Т.4,№1.-С.55-57.

17. Каліновська І.В. Стан показників перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у вагітних з плацентарною недостатністю/ І.В.Каліновська // Репродуктивне здоров’я жінки.-2007.- №1.-С.100-102.

18. Каліновська І.В. Імуногістохімічні дослідження гормонів трофобласта хоріальних ворсин в аспекті плацентарної недостатності у ранні терміни гестації/ І.В.Каліновська, І.С.Давиденко// Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2007.-№2.-С.56-59.(*Здобувачем виконано аналіз отриманих даних, огляд джерел, підготовка до друку*).

19.Каліновська І.В. Прогнозування виникнення фетоплацентарної недостатності на основі багатофакторного аналізу / І.В.Каліновська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім.П.Л. Шупика.-Київ,2007.- Вип.16.,КН.5.-С.143-147.

20. Каліновська І.В. Плацентарна недостатність: патогенез рання діагностика, тактика ведення вагітності та розродження / І.В.Каліновська // Репродуктивне здоров’я жінки.-2007.-№5.-С.42-46.

21.Оцінка стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з проявами плацентарної недостатності //Сборн. трудов КГМУ им.С.И.Георгиевского.-С.,2008.-Т.144.-С.145-149.

22. Патент 15360 Україна. Спосіб діагностики форм фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді/ Каліновська І.В.; заявник Буковинський державний медичний університет.-Заявл. 20.02.06; опубл. 15.06.2006, Бюл.№ 6.

23. Патент 15359 Україна. Спосіб диференційної діагностики форм фетоплацентарної недостатності/ Каліновська І.В., заявник Буковинський державний медичний університет.- Заявл.20.02.06; опубл. 15.06.2006, Бюл.№ 6.

24. Патент 8793 Україна. Спосіб діагностики форм фетоплацентарної недостатності в різні терміни вагітності/ Каліновська І.В., Кравченко О.В; заявник Буковинський державний медичний університет.- Заявл.28.02.05; опубл. 15.08.2005, Бюл.№ 8.(*Здобувачем виконано аналіз отриманих даних , підготовка до друку).*

25. Патент 8792 Україна. Спосіб діагностики фетоплацентарної недостатності / Каліновська І.В., Кравченко О.В.; заявник Буковинський державний медичний університет.-Заявл.28.02.05 опубл. 15.08.2005, Бюл.№8.(*Здобувачем виконано аналіз отриманих даних, підготовка до друку).*

**АНОТАЦІЯ**

Каліновська І.В.Плацентарна недостатність: патогенез, рання діагностика, тактика ведення вагітності та родорозродження.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01-акушерство та гінекологія - Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України».- Київ, 2008.

На основі комплексного обстеження в динаміці вагітності показано особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу і визначено характер компенсаторних механізмів материнсько-плодового комплексу при плацентарній недостатності. Визначені патогенетичні особливості формування плацентарної недостатності у вагітних високого ризику перинатальної патології. Комплексно обстежено 336 вагітних з проявами плацентарної недостатності в різні гестаційні періоди. Контрольну групу склали 100 соматично здорових вагітних з нормальним перебігом вагітності. Результати проведених досліджень свідчать, що порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних групи ризику, починаючи з раннього ембріонального і раннього фетального періодів, сприяє розвитку плацентарної недостатності в другому і третьому триместрах вагітності. Суттєву роль в цьому відіграють зміни рівня плацентарних білків та гормонів, дисбаланс системи ланок імунітету, активація системи перекисного окиснення ліпідів та пригнічення системи антиоксидантного захисту. Це гальмує синтез і знижує активність ферментативних систем, підвищує скоротливу діяльність матки, порушує першу хвилю інвазії цитотрофобласта і призводить до переривань вагітності в першому триместрі або розвитку плацентарної недостатності в другому та третьому триместрах вагітності. При імуногістохімічному дослідженні хоріонів і плацент від вагітних групи ризику виявлено активацію процесів апоптозу, вогнищеві розлади кровообігу, крововиливи в децідуальні оболонки; в міжворсинчастий простір, а також в структури ворсинок.

За допомогою ультразвукового дослідження вивчено ехографічні зміни ембріона/плода та особливості матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу. Вперше визначено роль прогностично – несприятливих критеріїв ультразвукового дослідження в I триместрі вагітності в патогенезі плацентарної недостатності, що стало теоретичною передумовою для розробки нових підходів до ранньої діагностики та лікування цього ускладнення вагітності.

Розроблено алгоритм ранньої діагностики ускладнень першого триместру вагітності у жінок групи ризику, диференційований підхід до терапії в залежності від результатів ехографічного, доплерометричного і лабораторного обстеження в ранні терміни вагітності, алгоритми ведення вагітних та лікування. Використання розробленого диференційованого підходу дозволило знизити в 3,25 рази частоту тривалої загрози переривання, СЗРП П ступеня-у 3,5 рази, гестозу -у 1,6 рази, плацентарної недостатності в 3,1 рази.

**Ключові слова:** плацентарна недостатність, патогенез, фетоплацентарний комплекс, лікування.

**АННОТАЦИЯ**

Калиновская И.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, ранняя диагностика, тактика ведения беременности и родоразрешения.- Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01-акушерство и гинекология – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины».-Киев, 2008.

На основе комплексного обследования в динамике развития беременности показаны особенности функционального состояния фетоплацентарного комплекса и определен характер компенсаторных механизмов материнско-плодового комплекса при плацентарной недостаточности. Определены патогенетические особенности формирования плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии.

Комплексно обследовано 336 беременных с проявлениями плацентарной недостаточности в разные гестационные периоды. Контрольную группу составили 100 соматически здоровых беременных.

Результаты проведенных исследований свидельствуют о нарушении функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных группы риска, начиная с раннего эмбрионального и раннего фетального периодов, что способствует развитию плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности. Существенную роль в этом играют изменения уровня плацентарных белков и гормонов, дисбаланс системы иммунитета, активация системы перекисного окисления липидов, угнетение системы антиоксидантной защиты. Это тормозит синтез и снижает активность ферментативных систем, повышает сократительную активность матки,нарушает первую волну инвазии цитотрофобласта и приводит к прерыванию беременности в первом триместре или развитию плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности.

При иммуногистохимическом исследовании хорионов и плацент от беременных группы риска выявлено активацию процессов апоптоза, очаговые расстройства кровообращения , кровоизлияния в децидуальные оболочки, в межворсинчатое пространство, а также в структуры ворсинок.

С помощью ультразвукового исследования изучены эхографические изменения эмбриона/плода и особенности маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения.

Впервые определена роль прогностически-неблагоприятных критериев ультразвукового исследования в І триместре беременности в патогенезе развития ПН, которое стало теоретической предпосылкой для разработки новых подходов к ранней диагностике и лечения этого осложнения беременности.

Разработан алгоритм ранней диагностики осложнений первого триместра беременности у женщин группы риска, дифференцированный подход к терапии в зависимости от результатов эхографического, доплерометрического и лабораторного обследования в ранние сроки беременности, алгоритмы ведения беременных и лечения.

Использование разработанного дифференцированного подхода позволило снизить в 3,25 раза частоту длительной угрозы прерывания, синдрома задержки роста плода в 3,5 раза, гестоза в 1,6 раза, плацентарной недостаточности в 3,1 раза.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, патогенез, фетоплацентарный комплекс, лечение.

**SUMMARY**

Kalinovskaya I.V. Placental insufficiency: pathogenesis, early detection, a policy of pregnancy and labor management. Manuscript.

The thesis for a competition of the academic degree of a Doctor of Medical Science in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology – State Institution «The Institute of Pediatry, Obstetrics and Gynecology of Ukraine’s AMS», Kyiv, 2008.

The peculiarities of the functional condition have been demonstrated and the character of the compensatory mechanisms of the mother-fetus complex in case of placental insufficiency has been determined on the basis of a complex study in the dynamics of pregnancy development. The pathogenetic specific characteristics of the formation of placental insufficiency have been determined in gravidas of a high risk of perinatal pathology. 336 expectant mothers with the manifestations of placental insufficiency underwent a complex examination during different gestational periods. The results of the studies are indicative of an impaired functional condition of the feto-placental complex in the gravidas of the risk group starting from an early embryonal and fetal periods, favouring the development of placental insufficiency in the second and third trimesters of pregnancy. Changes of the level of placental proteins and hormones, an imbalance of the system of immunity, an activation of the system of lipid peroxidation, a suppression of the system of the antioxidant defense play an essential role in it. This inhibits synthesis an lowers the activity of enzymatic systems, increases the contractive activity of the uterus, disturbs the first wave of cytotrophoblast invasion and results in an abortion in the first trimester or development of placental insufficiency in the second and third trimesters of pregnancy. An activation of the processes of apoptosis, focal circulatory disturbances, hemorrhages into the decidual membranes, intervillons lacuna, as well as the structures of the villi.

Echographic changes of an embryo/fetus and the specific features of the uterine – placental and fetoplacental circulation have been studied by means of ultrasonography. The role of prognostically unfavourable criteria of ultrasonography in the pathogenesis of the development of placental insufficiency was evaluated in the first trimester of pregnancy for the first time and that become a theoretical precondition for an elaboration of new approaches to an early detection and treatment of this complication of pregnancy.

An algorithm of an early recognition of complications of the first trimester of pregnancy in women of the risk group, a differential approach to therapy, depending on the results of an echographic, Doppler ultrasonographic and laboratory examinations during early terms of pregnancy, algorithm of gravidas’ management and treatment have been elaborated.

Thus, the use of the elaborated differentiated approach has enabled to decrease the rate of a prolonged threat of interruption by 3,25 times, the syndrome of delayed fetal growth by 3,5 times, gestosis – by 1,6 times, placental insufficiency – by 3,1 times.

**Key words:** placental insufficiency, pathogenesis, fetoplacental complex, treatment.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ** | | |
|  |  |  |
| АМГФ | - | альфа-мікроглобулін фертильності |
| БЧСС | - | базальна частота серцевих скорочень |
| ГР | - | глутатіонредуктаза |
| ГП | - | глутатіонпероксидаза |
| Е2 | - | естрадіол |
| ІР | - | індекс резистентності |
| IL | - | інтерлейкін |
| Ig | - | імуноглобулін |
| КТГ | - | кардіотокографія |
| КТР | - | куприко-тім’яний розмір |
| МА | - | малоновий діальдегід |
| ОАА | - | обтяжений акушерський анамнез |
| ПАМГ | - | плацентарний альфа- мікроглобулін |
| ПІ | - | пульсаційний індекс |
| ПОЛ | - | перекисне окислення ліпідів |
| ПН | - | плацентарна недостатність |
| С/Д | - | сістолодіастолічне співвідношення |
| СЗРП | - | синдром затримки росту плода |
| ТБГ | - | трофобластичний глікопротеїд |
| ФПК | - | фетоплацентарний комплекс |
| УЗД | - | ультразвукове дослідження |
| ХГ | - | хоріонічний гонадотропін |
| ЦНС | - | центральна нервова система |
| TNF-α | - | туморнекротизуючий фактор |

***Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке:*** [***http://www.mydisser.com/search.html***](http://www.mydisser.com/search.html)