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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Неєлова Оксана Василівна

УДК: 618.3+618.5+618.7]-06-036-084:616.018.2

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА**

**ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК ЗІ СПОЛУЧНОТКАНИННИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ**

14.01.01- акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків-2008

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Назаренко Лариса Григорівна**,

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри медичної генетики та ультразвукової діагностики.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Мерцалова Ольга Владиславівна**,

Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор,

Заслужений діяч науки і техніки України

**Хміль Стефан Володимирович**,

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, професор кафедри акушерства та гінекології.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Леніна,4).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Леніна,4).

Автореферат розіслано «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01

доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ В.В. Лазуренко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** На фоні позитивної динаміки зниження малюкової смертності в Україні, відмічається збільшення перинатальної захворюваності, що обумовлює медико-соціальну значущість пошуку нових шляхів профілактики фето-плацентарних порушень (ФПП) [Маркін Л.Б., Шатилович К.Л, 2006].

У медицині ХХ1 століття гарантією адекватного впливу на перинатальні проблеми є розуміння клініцистами закономірностей реалізації спадкового потенціалу розвитку фето-плацентарного комплексу (ФПК). У зв’язку з цим у сучасній українській популяції особливого значення набуває проблема перинатальної патології в осіб з природженими і спадковими аномаліями сполучної тканини (СТ). Найбільш розповсюдженими з них є недиференційовані сполучнотканинні дисплазії (СТД). Наростання поширеності цих станів, які характеризуються поліорганними ураженнями і тяжкими асоційованими захворюваннями, визначає актуальність всебічного вивчення проявів СТД як необхідної передумови запобігання їх негативного впливу на показники здоров`я та якість життя [Е.Я. Гречанина и соавт., 2004].

Особливості перебігу вагітності при наявності у жінок СТД висвітлено в літературі недостатньо. Дотепер не були предметом спеціальних досліджень, зокрема, загальні питання про значущість недиференційованих СТД в перинатальному аспекті, про місце і роль порушень, пов’язаних зі спадково обумовленими розладами метаболізму колагену, у розвитку плода й плаценти.

Комплекси заходів, які традиційно використовуються для корекції фето-плацентарної патології, з оглядом на отримані у ХХ столітті уявлення про патогенетичну роль розладів гемомікроциркуляції, засновано на препаратах реологічної дії і дезагрегантах [Е.М. Вихляева и соавт., 1990; Г.М. Савельева и соавт., 1991]. Але їхня клінічна ефективність не завжди відповідає очікуваним результатам і сучасним потребам. Напевне, на фоні СТД ефект підвищення проникності судин є потенційним провокуючим фактором геморагій, що в певному сенсі може мати несприятливі впливи на результат закінчення вагітності [А.Д.Макацария и соавт., 1990]. Отже, доцільно визначити підходи до корекції ФПП при СТД з позицій генетичної детермінації метаболічних і судинних розладів, прогнозованого ризику реалізації патології.

Актуальність даного дослідження, присвяченого особливостям патогенезу та клініки перинатальної патології при вагітності на фоні СТД, визначається необхідністю відпрацювання оптимальної моделі ведення гестаційного процесу в такого контингенту жінок, що є одним з кроків на шляху подолання проблеми перинатальної захворюваності та летальності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами**. Дисертацію виконано в межах планової науково-дослідної роботи кафедри медичної генетики та ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти на 2002-2006 рр. за темою “Концепція пренатального генетичного моніторингу, її можливості і перспективи у промисловому регіоні Східної України” (№ державної реєстрації 0102U002549). Автор є її співвиконавцем – виконавцем фрагменту дослідження ролі СТД у перинатальній патології.

**Мета дослідження** – розробити ефективні підходи до прогнозування і профілактики перинатальних ускладнень на підставі визначення особливостей перебігу гестаційного процесу і стану фето-плацентарного комплексу у жінок із сполучнотканинними дисплазіями.

Задачі дослідження**:**

1. Визначення поширеності СТД серед жінок репродуктивного покоління м.Харкова та області.

2. Вивчення особливостей перебігу вагітності, стану ФПК, частоти та структури акушерської і перинатальної патології у жінок із СТД.

3. Дослідження морфо-функціональних характеристик ФПК, вивчення особливостей стану сполучнотканинного і судинного компонентів у плаценті у жінок із СТД.

4. Відпрацювання концепції ризику перинатальної патології у світлі дисморфогенетичної ролі СТД у патогенезі плацентарних порушень.

5. Обґрунтування підходів до диференційованої профілактики патології перинатального періоду у жінок із СТД.

*Об’єкт дослідження:*СТД у вагітних, результати вагітності, плід і новонароджений від жінок із СТД.

*Предмет дослідження:* розповсюдженість СТД у вагітних жінок регіону, структура акушерської та перинатальної патології, особливості морфогенезу плаценти і фето-плацентарних порушень, асоційованих із СТД.

*Методи дослідження*: клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, ультразвукові, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна.** У роботі на сучасному науковому і методичному рівні представлено нове рішення актуальної медико-соціальної задачі – визначення ролі СТД як предиктора перинатальної патології.

Уперше за результатами суцільного клінічного дослідження конкретизовано негативний вплив СТД на частоту і структуру ускладнень перинатального періоду.

Установлено, що у жінок із СТД внаслідок морфо-функціональних змін в плаценті вагітність характеризується підвищеною частотою ФПП, зниженими потенціями росту плода, а особливістю неонатального періоду є більш високий, ніж в загальній популяції, рівень гіпоксично-ішемічних уражень (ГІУ) центральної нервової системи (ЦНС), пологових травм.

На підставі вперше проведеного порівняльного вивчення молекулярних, клітинних, тканинних реакцій ФПК і клініко-морфологічних паралелей сформульовано концепцію спадкової детермінації перинатальної патології, асоційованої з дисморфогенезом плаценти, у жінок із СТД.

Уперше встановлено, що ключовим моментом профілактики перинатальних ускладнень у жінок із СТД є застосування ангіопротектору (Детралекс) за умов обмеження препаратів з дією дезагрегантів, що обґрунтовано порівняльним клінічним і морфо-функціональним дослідженням.

**Практична значимість отриманих результатів.** На підставі проведеного дослідження запропоновано і запроваджено тестування вагітних на СТД з оцінкою даного стану як фактора перинатального ризику.

Для компенсації негативного впливу СТД на перинатальний розвиток уперше обґрунтовано застосовано у вагітних ангіопротектор Детралекс.

Запропоновано методику прогнозування плацентарних порушень та затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВР) плода у вагітних із СТД (захищено пат.№24018 А, Україна) та новий спосіб медикаментозного супроводу вагітності при наявності у жінок СТД шляхом застосування ангіопротектору Детралекс (захищено пат. №22873 А, Україна).

Досвід, заснований на результатах дисертаційної роботи, впроваджено у практичну роботу пологових будинків № 2, 3, 6 м. Харкова, Українського науково-практичного медичного центру акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України, акушерсько-гінекологічного відділення Чугуївської центральної районної лікарні Харківської області, у навчальний процес кафедри медичної генетики та ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача**. Дисертаційне дослідження є особистою науковою працею автора. Усі клінічні спостереження і лабораторні дослідження виконано дисертантом особисто або за безпосередньої участі. Аналіз архівного і клінічного матеріалу, оцінку морфо-функціонального стану ФПК, обміну колагену (***К***) у парі мати-новонароджений, результатів вагітності у жінок із СТД проведено автором самостійно. Дисертанту належить авторство способів прогнозування перинатальних ускладнень у вагітних із СТД та їх попередження шляхом призначення Детралексу. Наукові положення та висновки дослідження сформульовано на основі узагальнення власних даних автора і є особистим внеском здобувача в розробку проблеми профілактики перинатальної патології.

**Апробація результатів дослідження**. Основні положення дисертації представлено на міжнародному конгресі «Новини року в акушерстві та гінекології» (Тернопіль, 2005), Українській науково-практичній конференції «Актуальні питання перинатології та гінекології», (Харків, 2006), науково-практичній конференції «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2006), XII з`їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю «Репродуктивне здоров`я в XXI столітті» (Донецьк, 2006). Результати дисертаційної роботи обговорено на сумісних засіданнях кафедр медичної генетики та ультразвукової діагностики, акушерства та гінекології №1, перинатології та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти (2007), акушерства та гінекології №1 і №2 Харківського національного медичного університету (2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 6 (2 самостійні) робіт у виданнях, затверджених ВАК України. Результати дисертаційної роботи стали науковою базою двох винаходів, захищених деклараційними патентами України.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено державною мовою, загальним обсягом 186 сторінок машинопису, який включає вступ, огляд літератури, чотири розділи власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список літератури (368 джерел, 35сторінок). Роботу ілюстровано 31таблицею і 24 рисунками (34 сторінки).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи.** Відповідно до поставлених завдань, робота проводилась з використання ретроспективного і проспективного дослідження.

*Першим етапом роботи* було суцільне ретроспективне обстеження 985 жінок (популяційна когорта), вагітність яких завершилась пологами у 2004 р. (архівний матеріал Харківського міського клінічного пологового будинку №6), проведене для визначення поширення СТД серед репродуктивного контингенту жінок м.Харкова і області, загальної структури акушерської та перинатальної патології при СТД у вагітних, інформативних прогностичних ознак перинатальних ускладнень, типових для СТД. Як критерії порівняння було використано, по-перше, наявність СТД та, по-друге, перинатальні ускладнення, що дозволило сформувати чотири клінічні групи: ***A*** (основна) – 505 жінок (51,3% від загальної кількості) з ознаками СТД, проявами ФПП і неонатальними розладами; ***B*** (перша порівняльна) – 179 осіб (18,2%) з наявністю СТД але без ФПП; ***C*** (друга порівняльна) – 161 пацієнтка (16,3%) без симптомів СТД але з ознаками ФПП і неонатальними ускладненнями; ***D*** (контрольна) – 140 спостережень (14,2%) відсутності як СТД, так і ФПП.

При обстеженні жінок у режимі суцільного скринінгу оцінювали окремі ознаки СТД та значимість їхньої сумарної клінічної експресії за стандартизованою методикою Т.Ю.Смольнової (2003) – бальною шкалою, яка дозволяє визначити легку, середню, тяжку ступені тяжкості даного синдрому.

*Другим етапом* роботи (протягом 2005-2006 рр.) було проведення вибіркового проспективного обстеження. Для поглибленого дослідження клінічної картини СТД, перебігу гестаційного і неонатального періоду, стану ФПК, уточнення патогенетичних механізмів хронічних ФПП при СТД, оцінки ефективності двох варіантів терапевтичних впливів під спостереження було взято 456 вагітних жінок. Потреба в залученні такої досить великої кількості спостережень була обумовлена поліорганними ураженнями і значним клінічним поліморфізмом проявів СТД. Розподіл жінок на клінічні групи у вибірковому проспективному дослідженні проведено аналогічно ретроспективному, за двома критеріями – СТД і перинатальні проблеми.

До 1 (основної) групи увійшли 170 жінок (37,2%) із СТД та проявами ФПП, до 2 (першої порівняльної) – 149 пацієнток (32,7%) з ознаками СТД але без ФПП. У 3 групу (другу порівняльну) було включено 83 особи (18,2%) без ознак СТД, але з наявністю факторів підвищеного перинатального ризику і ФПП, у 4 (контрольну) – 54 жінки (11,8%) без СТД і ФПП.

При спостереженні жінок використано загальноклінічні, лабораторні, біохімічні методи, оцінку параметрів системи гемостазу, білкового, білірубінового, азотистого обміну, ультразвукове дослідження ФПК, інфектологічне обстеження. Усі дослідження виконували в наближені один до одного терміни з наступною комплексною інтерпретацією результатів.

При визначенні високих ризиків перинатальної патології за основу було взято шкалу Coopland, яка дозволяє враховувати багатофакторність впливів на стан плода і новонародженого екстрагенітальної та акушерської патології матері, тривалості вагітності та динаміки розвитку плода.

Для вирішення завдання розробки та апробації оптимального підходу до профілактики перинатальних ускладнень при СТД вагітних 1 групи було рандомізованим способом розділено на три підгрупи. До 1.1 підгрупи увійшли 24 жінки з наявністю ФПП і затримкою внутрішньоутробного росту (ЗВР) плода, які не отримували лікування. До 1.2 підгрупи включено 71 спостереження, у яких для корекції ФПП призначались комбінації тренталу, курантилу, реосорбілакту, гепарину за стандартними схемами (Г.М. Савельєва, 1991). Підгрупу 1.3 склали 75 вагітних, яким з метою впливу на перинатальний розвиток при наявності ЗВР, ФПП і перинатальних ризиків за інформованою згодою призначали ангіопротектор Детралекс (Servier) по 2 г на добу одним-двома 4-тиж. курсами із перервою у 7 діб як монотерапію, починаючи з ІІ триместру. Жінок 3 групи було розподілено на дві підгрупи: 3.1 – 32 вагітні, які не отримували лікування, та 3.2 – 51 вагітна, яким проводилася «традиційна» комплексна терапія з моменту встановлення ознак ФПП.

Ультразвукове дослідження (УЗД) вагітних, яке включало скринінг із пренатальним синдромологічним аналізом плода (за схемою, запропонованою О.Я. Гречаніною, 1990), біофізичний профіль (БФП), допплерометрію гемодинаміки в матково-плацентарному, плодово-плацентарному судинних басейнах, проведено на сканерах «Sonoscope-30» (“Kranzbuhler”, Німеччина), «Sonoace-8000» (“Medison“, Корея), фетальному кардіомоніторі «Fetacare» (“Kranzbuhler”, Німеччина). Додатково в межах скринінгу проводили ехографічне дослідження будови судин матки (за С.Г. Хачкурузовим, 2000).

Усі новонароджені обстежені неонатологом з оцінкою гармонійності внутрішньоутробного розвитку на підставі процентільних нормативів масо-ростових показників. У випадках патології неонатального періоду спільно із консультантом - генетиком проводили пошук і виключення спадкових захворювань. У клінічній оцінці новонародженого визначали загальноприйняті критерії фізіологічного стану або асфіксії, кардіо-респіраторної депресії, аналізували особливості розвитку перехідних процесів. Перинатальну патологію ЦНС новонароджених за патогенетичними характеристиками розділяли на травматичні та гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС, внутрішньочерепні крововиливи гіпоксичного генезу, дисметаболічні та токсичні дисфункції, церебральні ураження при інфекційних перинатальних захворюваннях. Внутрішньоутробні інфекції діагностували за клінікою інфекційного процесу, даними лабораторних, ультразвукових, рентгенологічних та інфектологічних методів.

Обмін ***К*** оцінювали за рівнем оксипроліну, основного маркеру даного білку, та креатиніну в сироватці крові та сечі методом фотоколориметрії на КФК-2МП із застосуванням стандартизованого препарату оксипроліну фірми “Reanal” (Угорщина) та тест-набору ТОВ НПП “Филист диагностика” (Росія) [Л.А. Утевская, Л.П. Волкова, Е.Э. Перский, 1981].

Морфологічне дослідження послідів проведено за стандартизованими О.П. Міловановим (1986) органо- та морфометричними методами із забарвленням зрізів гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном, за Малорі. Нейтральні мукополісахариди (НМПС) та глікозамінопротеоглікани (ГАПГ) визначено гістохімічними методами за В.В.Виноградовим і Б.Б.Фуксом (1961).

Імуногістохімічне дослідження проведено непрямим методом Кунса за Brosman (1979). Для типування ***К***, ендотеліну (***Е-1***), апоптозних клітин використано відповідні моноклональні антитіла виробництва Novocastra Laboratories Ltd., IMTEK,Ltd. (Росія). Як люмінесцентну мітку використано F(ab)-2-фрагменти кролячих антитіл проти мишачих імуноглобулінів, помічених ФІТЦ. Препарати вивчено в люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 (фільтри ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3). Відносні обсяги структурних компонентів плаценти визначено на програмованому мікроскопі "Olimpus". Інтенсивність світіння реєстрували на мікрофлюориметрі із ФЕУ-35.

При статистичній обробці отриманих даних використано методи параметричної (варіаційний і кореляційний аналіз, критерії достовірності Ст’юдента) та непараметричної (послідовна процедура розпізнавання за Вальдом) статистики, ліцензовані програмні продукти ("Biostat", "STATISTICA", "EXCEL") для IBM PC Pentium IV [С.Н.Лапач и соавт., 2000].

**Результати дослідження та їх обговорення**. При ретроспективному дослідженні нами встановлено поширеність СТД у жінок на рівні 69,4%. Із них І ст. СТД мали 52,3%, ІІ ст. – 46,3%, ІІІ ст. – 1,3%. Отже, в суцільній когорті майже кожна третя жінка, що народжує, має генетично детерміновану патологію СТ середнього і тяжкого ступеня. Значущої різниці в частоті та ступені тяжкості СТД у ***A*** та ***B*** групах, а також у жінок молодого, середнього, старшого репродуктивного віку не відмічено.

Нами встановлено, що жінки із СТД (групи ***A*** і ***B***) відрізняються низькою якістю здоров`я завдяки достовірно більш високій, ніж жінки без СТД (групи ***C*** і ***D***) розповсюдженості ВСД, міопії, патології зубів, венозних варикозних проблем, аномалії структури та розташування нирок, а також інфекційних захворювань і алергічних станів. Більшість цих факторів є компонентами симптомокомплексу СТД, але в сучасній медицині вони кваліфікуються як самостійні нозологіі, окремі патологічні стани.

Пацієнток із так званого соціально негативного контингенту в групі ***A*** було 14%, ***B*** – 15,1%, що передбачає неповноцінне харчування, несприятливе побутове оточення, низькі вихідні показники здоров’я. У групі ***C*** таких жінок було 3,7%, в контролі – 2,1%, тобто в 3 і 7 разів менше.

В анамнезі жінок із СТД визначено тенденцію до відносно пізнього менархе, схильність до альгодисменореї та гіперменореї, хронологічну віддаленість настання бажаної вагітності (без констатації неплідності), що узгоджуються з даними про типові для даного контингенту порушення гормонального статусу [Т.П. Лысенко, 2003].

Перебіг попередніх вагітностей і їх завершення при СТД відрізнялися достовірно вищою частотою загрози невиношування (група ***A*** - 20,9%; ***B*** – 15,1%; ***C*** – 9,3%; ***D*** – 1,4%), мимовільних абортів і передчасних пологів (у групі ***A*** – 16,2%; ***B*** – 8%; ***C*** – 4,5%; ***D*** – 0,7%), маткових післяпологових і післяабортних кровотеч (група ***A*** – 31,3%; ***B*** – 30,7%; ***C*** – 8,5%; ***D*** – 0,7%).

Аналіз перебігу нинішньої вагітності дозволив нам визначити типові для жінок з СТД акушерські ускладнення. Так, майже кожна п`ята жінка із СТД мала «хронічну» загрозу переривання вагітності (група A -19,8%; B - 18,4%; C – 13,7%), кожна десята – аномальне розташування плаценти (група ***A*** – 14,5%; ***B*** – 5,0%; ***C*** – 4,9%; ***D*** – 2,1%); кожна дванадцята – безсимптомну бактеріурію (група ***A*** – 9,5%; ***B*** – 4,5%; ***C*** – 2,5%; ***D*** – 1,4%). Статистична достовірність асоціативних зв’язків цих ускладнень з СТД (за критерієм χ2  при р < 0,05) дає підставу вважати їх СТД-асоційованими видами патології гестаційного періоду.

Аналіз розподілу АВО-антигенів дозволив встановити, що жінки із СТД (групи ***A***+***B***) мають чітку перевагу Аβ(ІІ) групи крові – типової для геногеографічної зони Сходу України. У них Аβ(ІІ) група крові була в 41,5%, при популяційній частоті 38,8% і при 32,5% у жінок без СТД (групи ***C***+***D***). Ймовірно, асоціативний зв'язок Аβ(ІІ) групи крові із СТД, визначений нами (χ2= 6,76; р < 0,05), має значення одного із механізмів схильності жінок регіону до реалізації притаманних СТД судинних розладів, адже з А-антигеном зчеплені детермінанти гемокоагуляційних порушень і васкулопатій [Г.Н. Дранник, Г.М. Дизик, 1990], що набуває особливого змісту під час вагітності.

Між ***A*** та ***B*** групами, за стандартними клініко-анамнестичними даними на початку спостереження вагітних, відсутні значущі відмінності, що свідчить про неефективність стандартного визначення перинатальних ризиків при СТД.

При подальшому спостереженні визначено високу частоту ретардації плода при СТД: у групі ***A*** – 20,3%, натомість у групі ***C*** – 13%. Тобто ЗВР плода має місце загалом у кожної шостої жінки із СТД, що вдвічі частіше, ніж у решти (оскільки в групах ***A***+***B*** сумарно 15%, у групах ***C***+***D*** загалом7%). Ці дані дозволяють констатувати, що формування популяційної частоти синдрому ЗВР (12,6%) головним чином забезпечують особи із фенотипом СТД.

Усі випадки симетричної ЗВР плода було виявлено у жінок з наявністю СТД. Із них лише кожний четвертий мав зв’язок з типовими причинними факторами (пізній гестоз, хронічна загроза невиношування, екстрагенітальна патологія як причини декомпенсованих ФПП), а решта була т.зв. ідіопатичним синдромом ЗВР плода. Даний факт дозволив встановити кореляційний зв’язок між симетричною ЗВР і СТД (χ2 = 7,7; р < 0,05), що свідчить про наявність механізмів спадкової схильності до ретардації внутрішньоутробного розвитку плода, асоційованих із СТД. Асиметрична ЗВР мала зв’язок лише з ІІІ ст. СТД.

Загальними особливостями клінічного перебігу пологів при СТД були ускладнення передчасним розривом навколоплідних оболонок (ПРНПО) (група ***A*** – 50,1%; ***B*** – 14,0%, що сформувало загальну частоту для жінок із СТД 40,8% при відповідному показнику в групі ***C*** – 10,1%; ***D*** – 0,7%), скорочення I періоду, що обумовило високу частоту швидких і стрімких пологів (група ***A*** – 20,2%; ***B*** – 10,1%; загалом у групах ***A***+***B -*** 17,5%, при 5,6% в групі ***C***), відносна рідкість гіпотонічної дисфункції матки (група ***A*** – 4,1%; ***B*** – 2,5%; ***C*** – 13,0%). Ці дані дозволяють нам розглядати роль ПРПО, завдяки підвищенню інтранатальних ризиків гіпоксичного, інфекційного, травматичного характеру, як своєрідний чинник зв`язку між СТД у жінки і перинатальними проблемами.

Своєрідністю структури показань до кесарського розтину в групі ***A*** була концентрація всіх випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, яке в 6 випадках стало причиною перинатальних втрат, а також більшості поперекового і косого положення плода, на відміну від групи ***B***, де зосереджені спостереження неефективної корекції гіпотонічної дисфункції матки, і групи ***C,*** у якій головували диспропорція тазу та голівки плода, дистоція шийки матки, первісна пологова слабкість.

Вихід вагітності для плода у 70% випадків групи ***A*** виявився відносно сприятливим, незважаючи на означені в антенатальному періоді ризики. Критичний аналіз маркерів прогнозованого неблагополуччя для плода показав, що такі феномени, як олігогідрамніон у ІІІ триместрі вагітності, констатація гіпоплазії плаценти за даними УЗД, ехографічні ознаки розширення міжворсинкового простору (МВП), поодиноких субхоріальних аневризм у плаценті, підвищення ехогенності плаценти, слизової оболонки шлунку, кишечнику, нирок плода, не співпадають зі зниженою оцінкою Апгар, порушеннями адаптації і захворюваннями новонароджених, а отже, не є об`єктивною доказовою базою ФПП.

Верифіковані патологічні стани в неонатальному періоді, за нашими даними, мають реальний зв'язок із СТД у матері. Особливу увагу привертає в 2,5рази більша розповсюдженість ізольованих середньотяжких та тяжких ГІУ ЦНС у групі ***A*** порівняно із ***C***, що дозволило встановити асоціативний зв'язок між цими ускладненнями у дитини та СТД у матері (χ2 = 4,08; р<0,05). Таке негативне явище, як пологова травма, в 1,3 рази частіше мало місце у групі ***A*** порівняно з групою ***C***. Аспірація плодом навколоплідної рідини, транзиторні неврологічні дисфункції, тахіпное, жовтяниця у новонароджених групи ***A*** спостерігалися частіше у 1,6 рази, реалізація підвищеного ризику перинатальної інфекції – у 1,2 рази порівняно із групою ***C.***

Аналіз неонатальної захворюваності дозволив відзначити, що новонароджені від жінок із СТД на 2/3 формують популяційну частоту ГІУ ЦНС, внутрішньошлуночкових крововиливів, пологових травм. При цьому нами встановлено статеву залежність перинатальних ушкоджень ЦНС при СТД. За нашими даними, популяційне співвідношення *хлопчики:дівчинки* складає близько *1:1.*  Серед новонароджених дітей від жінок із СТД суттєва перевага хлопчиків призводить до зміни співвідношення *хлопчики:дівчинки* до *1,4:1*, а серед хворих на ГІУ ЦНС – ще більше, до *1,5:1*.

Таким чином, матеріали ретроспективного дослідження дозволили дійти висновку про загальну перинатальну значимість СТД у вагітних жінок, про необхідність визначення СТД як фактора перинатального ризику.

У *проспективному* дослідженні на підставі аналізу у жінок 1 і 2 груп частоти окремих симптомів-ознак СТД нами визначено типові для жінок регіону синдроми СТД – кардіоваскулярний, гіпермобільний суглобовий, астенічний, торакодіафрагмальний. Жодної жінки з класичними рисами СТД марфаноїдного, елерсоїдного фенотипу не виявлено. При однорідному розкладі пацієнток 1 та 2 груп за ступенем тяжкості СТД слід відзначити, що сума балів в межах середнього ступеню синдрому в 1 групі формувалася за рахунок так званих «великих» ознак і була більшою, ніж в 2 групі (19,5 бали проти 13,6, р<0,05), де з відносно вищою частотою виявлялися сукупності «малих» ознак.

Вивчення симптоматики СТД показало, що астеноїдну статуру, тендітну будову тіла із сколіозом грудного відділу хребту, scapulae alatae та «ямку» на грудині мають майже ½ жінок, тонку «прозору» шкіру із численними невусами, телеангіектазіями, відсутність у повторнородящих стрій – близько ⅓. Високе піднебіння визначено у ⅓ пацієнток, міопію і вушні дизморфії – у кожної десятої. Прояви варикозної хвороби мали п`ята частина жінок, із них у 13,0% констатовано клінічні ознаки гіперандрогенії. Гіпермобільність суглобів виявлено у чверті жінок, пласку стопу – у кожної шостої, позитивні проби на ламкість капілярів – у кожної десятої. По 4,7% жінок 1 і 2 груп мали пролапс мітрального клапану (ПМК) (в 3 групі – 1,2%). На кили передньої черевної стінки, пролапс геніталій, швидкі пологи у родичів, вказували 10% 1 групи і 5% – 2.

Найбільш розповсюдженими ускладненнями вагітності в 1 групі, порівняно із 3, були загроза недоношування і ранній токсикоз, що дозволило знайти асоціативний зв’язок між цими станами і ФПП на фоні СТД (χ2= 4,6; р<0,05; χ2= 4,83; р<0,05). Обстеження на антифосфоліпідний синдром проведено 89 пацієнток 1 групи і в усіх випадках дало негативний результат, на відміну від 15% позитивних у 3 групі. Значне місце в переліку ускладнень вагітності мали розлади сечовивідної системи, які були асоційовані із ФПП на фоні СТД вагітних. У 1 групі безсимптомну бактеріурію, сольовий діатез та гідронефротичну трансформацію визначено сумарно у 72,4% спостережень, що у 3,4 рази більше, ніж 21,7% у 3 групі, де ураження нирок було представлено загостреннями хронічних запальних процесів (χ2= 37,45; р<0,05).

При оцінці ФПК у жінок вибіркових груп в умовах динамічного спостереження виявлено ознаки, які вірогідно частіше зустрічаються в жінок із СТД. У пацієнток як 1, так і 2 груп, при УЗД виявлялися розширення МВП в сполученні із інтравільозними тромбами і субхоріальними аневризмами, як специфічні «судинні» феномени. У жінок 1 групи така картина зазвичай співпадала із варикозною трансформацією вен малого тазу, певним зниженням потенціалу внутрішньоутробного росту із середини 2 триместру (параметри плода в 20-22 тиж. в межах *р10-25*), з відставанням в подальшому в кожному десятому випадку нижче *р10.*  Нами встановлено асоціативний зв’язок такого УЗ симптомокомплексу і ФПП на фоні СТД (r = 0,76; χ2 = 92,8; р < 0,05).

Зв’язок між ізольованими транзиторними кистами судинних сплетінь бокових шлуночків мозку плода (при відсутності інфекційної і хромосомної патології) та СТД-фенотипом жінки (χ2=4,5; р <0,05) встановлено в 1 групі.

Визначено кореляцію між СТД й ехографічними ознаками функціональної цервікальної недостатності (r = 0,53; χ2= 45,3; р<0,05).

Дослідження показали, що варикозний процес у венах тазу асоціюється із СТД і у первісток (r = 0,68;χ2=7,88; р< 0,05), і у повторнородящих жінок (r = 1,82; χ2= 18,86; р < 0,05). Варикозну трансформацію маткової вени в 1 групі мали 18,2% жінок, у 2 групі – 7,4% (р < 0,05). Варикоз внутрішньої здухвинної вени констатовано у 17,1% вагітних 1 групи та у 10,1% 2 (р < 0,05). У 3 групі відповідні зміни визначено лише в поодиноких випадках.

Отже, перинатальне значення реалізації симптомокомплексу СТД на рівні матково-плацентарного комплексу, виходячи із отриманих даних УЗД, можна пояснити як мінімум подвійним впливом патології: взаємним потенціюванням цервікальної функціональної недостатністі, яка є механізмом хронічної загрози переривання вагітності, і утрудненим відтоком крові завдяки варикозній трансформації венозних колекторів малого тазу. Усе це сприяє розвитку ФПП.

Середні показники реактивності серцево-судинної системи плода та результати БФП у групах не мали достовірних відмінностей. За даними допплерометричного дослідження кровообігу в системі мати-плід, у вагітних жінок із СТД індекс резистентності в матковій артерії (1 група – 1,1±0,01; 2 – 0,9±0,01; 3 – 0,7±0,01; 4 – 0,06±0,01; p1-4 <0,05), пульсаційний індекс у матковій артерії (1 група – 1,0±0,09; 2 – 1,2±0,01; 3 – 1,1±0,02; 4 – 1,25±0,15; p1-4,3-4<0,05) та систоло-діастолічне співвідношення в артерії пуповини (1 група – 2,7±0,06; 2 – 3,2±0,06; 3 – 2,7±0,06; 4 – 3,9±0,06; p1-4,3-4<0,05) дещо відрізнялися від контролю, як і показники другої порівняльної групи, але відмінностей, які залежали б лише від СТД, не встановлено. Отже, при наявності СТД у вагітної жінки існують лише вірогідні умови реалізації інтранатальних проблем внаслідок особливостей гемодинаміки в матково-плацентарному та фето-плацентарному судинному басейні.

Розрахунок коефіцієнту плацентарного судинного опору (КПСО) за методикою, запропонованою Демидовим В.М. (2000), дозволив виявити мінімальні і доклінічні свідчення порушення плацентарного кровоплину в 17,5% випадках 1 групи при нормальних показниках у магістральних судинах ФПК (КПСО≤1,0, що відповідає рівню субкомпенсованої форми плацентарної дисфункції). У жінок 2, 3, 4 груп КПСО реєструвався в діапазоні 1,7 – 2,6.

Для визначення морфологічного субстрату ФПП при СТД проведено порівняльне клініко-морфологічне дослідження послідів від 31 жінки: 8 найбільш показових випадків 1.1 групи, а також відібраних за принципом «копія-пара» по 8 випадків 2 групи (з аналогічною до 1.1 групи за проявами і ступенем тяжкості симптоматикою СТД) і 3.1 підгрупи (з подібною акушерською і соматичною патологією, яка стала передумовою однотипних перинатальних ускладнень) та 7 групи контролю. Дані морфометричного, гістохімічного, імуногістохімічного дослідження плацент обстежених груп жінок наведено в таблиці 1.

У плацентах 1.1 групи нами визначено, що обсяг субстратів інволютивно-дистрофічних змін (надлишок фібриноїдних перетворень, петрифікатів, інфарктів) займав близько 10% поверхні плаценти. Порушення дозрівання ворсинкового хоріону ***(Вх)***, розповсюдженість судинних аномалій (крайове прикріплення пуповини з хибними вузлами, аномальним диференціюванням м’язового шару) в сполученні з гіперколагенізацією за рахунок накопичення молодого інтерстиціального ***К (Кі)***, функціонально неспроможного забезпечити виконання СТ ролі стромального каркасу, і ***К*** базальних мембран, майже двохкратне зниження вмісту зрілого ***Кі*** в порівнянні з контролем, з 5-кратною відносною перевагою незрілого ***К*** над зрілим, з формуванням колагенових «манжет» навкруги судин, десквамацією ендотелію; зниження рецепції до ***Е-1*** ендотеліоцитів судин децидуальної оболонки (***До***), значне підвищення апоптозу у синцитіоепітелії ворсин, ймовірно, спричиняли внутрішньоплацентарну гіповаскулярізацію, обумовлювали на органному і тканинному рівні функціональну недостатність СТ виконувати опорну роль. Перевага ГАПГ над НМПС свідчила про домінування порушень біосинтетичних процесів над нормальним метаболізмом. Ця характеристика свідчить про довготривалий вплив патологічного процессу, має ознаки генетично запрограмованих судинних порушень, певно, пов’язаних з ферментопатіями, відповідними за визрівання ***К,*** і дозволяє визначити даний стан на межі субкомпенсованої і некомпенсованої форми плацентарної дисфункції.

Плаценти групи 2 мали досить строкату картину, що було відображенням сполучення проявів порушень колагеноутворення, подібно 1.1 підгрупі, і формування активних компенсаторно-пристосовних механізмів у виді синцитіальних вузликів проліферативного типу, збільшення числа капілярів, синцитіокапілярних мембран. Суттєвою відмінністю плацент даної групи від 1.1 були відсутність таких патологічних судинних феноменів, як хибні вузли пуповини, субхоріальні аневризми, варикозна трансформація судин. Колагеноутворення в цій групі, подібно 1.1, призвело до переваги незрілого ***К*** над зрілим (*4:1*). Накопичення незрілого ***К*** в периваскулярній сполучнотканинній стромі супроводжувалося зменшенням просвіту судин, помірною гіповаскуляризацією. Отже, розвиток плаценти на фоні СТД є дещо відмінним від контролю, навіть при сприятливих результатах вагітності.

Дослідження плацент 3.1 підгрупи дозволили встановити певні загальні риси з 1.1 підгрупою. Зниження плацентарно-плодового індексу співпадало зі зменшенням маси плаценти (порівняно з усіма іншими групами) на фоні значного вмісту плодового фібриноїду, склеєних фібриноїдом форсин, максимально великого обсягу афункціональних зон. Компенсаторно-пристосовні реакції формувалися у виді синцитіальних вузликів з майже однаковою кількістю їх проліферативного і дистрофічного типу (на відміну від лише дистрофічного типу в 1.1 підгрупі), що дозволяє умовно вважати морфофункціональний стан цих плацент більш сприятливим, ніж у випадках сполучення плацентарної недостатності і СТД. Співвідношення зрілого і незрілого ***К*** (*1:2*) було принциповою відмінністю від групи 1.1 (*1:5*), що свідчить про різні варіанти патоморфології ФПП у цих групах пацієнток. При відсутності у пацієнток СТД деяке підвищення вмісту ***К*** безумовно теж є внеском у патогенез ФПП, обумовлюючим склеротичні процеси. Але наявність значно вищої пропорції зрілих типів ***К*** порівняно з 1.1 підгрупою і 2 групою дозволяє відвернути припущення про «запрограмований» процес порушення колагеноутворення при формуванні ФПП у жінок без СТД.

Таким чином, клініко-морфологічні дослідження дали нам підстави визначити єдиний патологічний комплекс – «асоційовані з СТД плацентарні порушення», що обґрунтовує доцільність цілеспрямованої профілактики ФПП.

Таблиця 1

Гістостереометричні, гістохімічні, імуногістохімічні параметри плацент жінок зі сполучнотканинною дисплазією, плацентарною недостатністю, їх сполученням і в нормі

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметри плаценти | 1.1. група  (n = 8) | 2 група  (n = 8) | 3.1 група  (n = 8) | 4 група  (n = 7) |
| Маса плаценти, кг | 0,420±0,08\*# | 0,590±0,07 | 0,390±0,06 | 0,540±0,09 |
| Плацентарно-плодовий індекс | 0,18±0,02 | 0,19±0,01 | 0,15±0,01 | 0,16±0,01 |
| Строма ворсин | 29,5±3,2 | 24,2±3,5 | 23,4±6,3 | 22,3±6,2 |
| Плодовий фібриноїд, % | 2,00±0,50\*# | 0,87±0,40^ | 1,70±0,58 | 0,63±0,10 |
| Материнський фібриноїд,% | 3,1±0,5\*# | 1,81±0,5 | 3,1±0,5 | 1,2±0,7 |
| Ворсини, склеєні фібриноїдом, % | 3,3±0,9\*# | 0,9±0,08 | 2,4±0,6 | 1,1±0,3 |
| Інфаркти білі та червоні, % | 0,89±0,12\*# | 0,48±0,06^ | 0,6±0,10 | 0,22±0,08 |
| Запальна інфільтрація, % | 0,36±0,09\*\* | 0,31±0,01 | 0,95±0,11 | 0,32±0,05 |
| Інтенсивність світіння***Е-1***в ендотелії судин***До*** | 15,06±0,90\*# | 25,15±0,80^ | 13,92±0,90 | 29,44±1,05 |
| Інтенсивність світіння***Кі Іт****.* у***Вх*** | 5,50± 0,70\*# | 6,00±0,07 | 10,5±0,20 | 12,34±0,80 |
| Інтенсивність світіння***Кі Шт****.* у ***Вх*** | 25,50±0,50\*# | 24,05±0,50 | 21,10±0,50 | 18,31±0,90 |
| Апоптозний індекс синцитіоепітелію***Вх*** | 1,97±0,02\*#\*\* | 0,85±0,10 | 1,45±0,02 | 0,87±0,05 |

*Примітки: \* – достовірність порівняння 1.1 і 4 груп, р < 0,05; \*\*– достовірність порівняння 1.1 і 3.1 підгруп, р < 0, 01; # – достовірність порівняння 1.1 і 2 груп, р < 0,001; ^ - достовірність порівняння 2 і 4 груп, р < 0,05.*

Для визначення особливостей обміну ***К*** у системі мати-плід при різних ступенях СТД нами проведено дослідження сумарного оксипроліну в сироватці крові та сечі у вагітних, породіль (198 зразків цих біологічних рідин від 77 жінок, навпіл із 1 та 2 груп) та від їх новонароджених (44). Отримані дані із занадто широким діапазоном абсолютних значень не дозволили вазначити різниці і відстежити закономірності. Тому було проведено розрахунок індексу ***і*** **{*і*** = (оксипролін, *мкмоль/мл* **:** креатінін, *мкмоль/мл*) **х** маса,*кг***}**та клініко-інформаційний аналіз кореляційних зв’язків між ступенем тяжкості СТД і цією стандартизованою величиною в парі вагітна/породілля – новонароджений з побудовою організаційних граф-моделей. Такий доступ дозволив відобразити, відповідно до ступенів тяжкості СТД, декілька стадій обміну ***К*** у системі мати-дитина, що, напевне, згідно до вчення про ауторегуляцію організму як кібернетичної системи, є віддзеркаленням адаптаційних процесів метаболізму ***К.*** Їхмоделювання дозволяє нам припустити, що в гестаційному періоді при І і ІІІ ст. СТД метаболізм ***К*** в системі мати-плід перебуває у стані динамічного пошуку певного рівню гомеостазу, а отже, у фазі дезадаптації. При ІІ ст. СТД присутні ознаки стабілізації дисиміляції ***К*** в ФПК, що дає підставу визначити цей рівень маніфестації СТД як певною мірою адаптований при вагітності.

Зважаючи на це, при спостереженні вагітних слід надавати клінічного значення СТД як легкого, так і середнього та тяжкого ступеня.

Для попередження перинатальної патології при СТД нами впроваджено принципи вторинної профілактики: прогнозування, виявлення і корекція ФПП, асоційованої із СТД. Запропонована нами методика, відповідно до концепції етапного розвитку хвороби за Ф.З. Меєрсоном-Д.С. Саркісовим, включає послідовне використання прогностичного, превентивного, лікувально-діагностичного підходів. На першому етапі (запит – загроза патології) доцільно визначитися з наявністю/відсутністю СТД і на цій підставі встановити попередній прогноз клінічної реалізації асоційованих із СТД перинатальних проблем. Другим етапом є формалізована оцінка індивідуального ризику ФПП у жінок із СТД шляхом підрахунку алгебраїчної суми прогностичних коефіцієнтів (ПК) факторів (наявність\відсутність яких формує вірогідність несприятливого перинатального розвитку), визначених нами за допомогою багатофакторного аналізу при послідовному аналізі за Вальдом, формулами Кульбака та Байеса. Прогностичний алгоритм наведено в табл.2, він оцінює у конкретної жінки ризик перинатальної патології як високий (при сумі + 30,0 і вище), непевний (від – 29,9 до+29,9) або низький (– 30,0 і нижче).

Таблиця 2

Алгоритм прогнозування перинатальної патології у вагітних зі сполучнотканинною дисплазією

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Критерій | ***ПК* +** | ***ПК* -** |
| 1 | Народження гіпотрофічних дітей від попередніх вагітностей | +14,9 | -3,3 |
| 2 | Тривалість менструальної кровотечі 6,7±0,7 діб | +18,1 | -2,0 |
| 3 | Метрорагія після штучних абортів | +17,0 | -1,5 |
| 4 | Застосування КОК в анамнезі | +16,3 | -1,2 |
| 5 | Мимовільні аборти в анамнезі | + 9,2 | -1,3 |
| 6 | Менархе на верхній регіональній межі (≥13,7 років) | +11,8 | -1,2 |
| 7 | Доліхостеномелія (норма < 1,03) | +15,2 | -1,0 |
| 8 | Міопія | +14,2 | -0,7 |
| 9 | Народження самої вагітної від швидких пологів, швидкі/стрімкі пологи у її родичок | +14,6 | -0,8 |
| 10 | Загроза переривання попередньої вагітності | +11,3 | -0,7 |
| 11 | Ознаки гірсутизму | +14,0 | -0,7 |
| 12 | Варикозна хвороба та геморой | +13,5 | -0,6 |

На підставі остаточного прогнозу перинатальних ускладнень при високій вірогідності асоційованої із СТД перинатальної патології обґрунтовується превентивне застосування ангіопротекторної терапії, обмежується використання препаратів реологічної дії, дезагрегантів.

Третій етап профілактики перинатальної патології при СТД складається із більш пильного, ніж в стандартних випадках, стеження за станом ФПК у вагітних із «сигнальними» показниками прогностичного алгоритму (з увагою до типових акустичних феноменів при скринінгових УЗД, наведених на с.9,10), застосування особливого медичного супроводу, який включає, зокрема, фармакологічний вплив, що забезпечує підвищення тонусу судин, зменшення проникності, пригнічення локальних запальних реакцій. Наш вибір із цією метою Детралексу (Сервье, Франція) – рослинного ангіопротектору – обумовлений його високою біодоступністю, відсутністю ембріотоксичного та тератогенного ефектів [В.Ю. Богачёв, 2003, K. Boisseau, 2002].

У проведеному нами дослідженні засвідчено протективний вплив даного препарату щодо виношування вагітності і стану ФПК. Так, у групі 1.3 (монотерапія вагітних із СТД Детралексом) у порівнянні з групою 1.2 (традиційне ведення) у 1,9 рази знижується частота рецидиву загрози аборту, у 2,6 рази – передчасних, в 2,8 рази – стрімких і швидких пологів (p<0,05), а також збільшується частота сприятливих перинатальних результатів.

Народження дитини в асфіксії відбулося лише в 1.2 підгрупі (2,8%), де частота кардіореспіраторної депресії у 5 разів перевищувала показник у 1.3 підгрупі (7,0% і 1,3%). Загальна частота транзиторних станів у новонароджених 1.2 підгрупи була достовірно вищою, порівняно з 1.3 (49,3% проти 24,0%). Варто уваги, що на фоні лікування Детралексом цей показник був наближений до відповідного у СТД-залежних жінок 2 групи (20,8%).

Використання Детралексу вагітними із СТД призвело до позитивної динаміки показників пологового травматизму новонароджених: при загальній частоті пологових травм у 1 групі у 8,2% та сумарному показнику для жінок із СТД-фенотипом (1 і 2 групи разом) у 4,4%, відсоток даної патології у 1.3 підгрупі набув зниження до 2,7%, а у 1.2 підгрупі – зростання до 9,9%, що навіть є вищим за показник в 1.1 групі – 7,9% (p<0,05).

При аналізі захворюваності на ГІУ ЦНС встановлено позитивний вплив Детралексу на цей показник: частота в 1.2 підгрупі 19,6%, а в 1.3 – 8,0% (p<0,05), що наближується до даних групи 2 – 6,1% (р>0,05).

Достовірних відмінностей маси, довжини дитини, оцінки за шкалою Апгар, маси плацент у порівнювальних групах нами не встановлено (р>0,05).

Відносно високі показники порушень ранньої неонатальної адаптації, а також пологового травматизму і ГІУ ЦНС при використанні вагітними із СТД дезагрегантів і реологічних препаратів, напевне, є свідченнями потенціювання механізмів СТД-залежної патології, що дає підставу вважати доцільним обмежене використання вагітними із СТД вище зазначених напрямків терапії, аби уникнути ятрогенно ініційованих пологових травм і ГІУ ЦНС.

Співставлення морфології плаценти в підгрупах 1.2, 1.3, 3.2 сприяло розумінню механізмів позитивного впливу ангіопротекторної терапії й доцільності диференційованого підходу до корекції ФПП у залежності від наявності чи відсутності СТД. Так, обсяг субстратів інволютивно-дистрофічних процесів знизився у жінок із СТД під впливом Детралексу (підгрупа 1.3 – до 4,5% загального об’єму, p1.1-1.3<0,05) і у пацієнток без СТД (підгрупа 3.2 – 6,6%, p3.1-3.2<0,05), а при традиційних схемах терапії ФПП при СТД залишився без змін (підгрупа 1.2 - 8,5%, p1.1-1.2>0,05). Відрізнялися і зміни відносного обсягу запальної інфільтрації (1.2 – 0,34±0,09%; 1.3 – 0,15±0,02%; 3.2 – 0,28±0,07%; p 1.2-1.3<0,05; p1.2-3.2<0,05). Установлено певні відмінності розподілу колагенів ***До*** на фоні традиційної терапії (1.2 підгрупа – експресія ***Кі ІІІ***т. 25,11±1,20 мкА – є найвищою, призводить до співвідношення з ***Кі* *І***т як *1:4.1*) і під впливом Детралексу (1.3 підгрупа – 21,10±0,50 мкА; p1.2-1.3<0,05 – при співвідношенні зрілої і незрілої фракцій ***К*** – *1:2,6,* близького до контролю).

Вірогідно, в основі клінічного ефекту Детралексу при СТД головним є певний регуляторний вплив на дозрівання колагенових субстанцій, що забезпечує кращу функціональну здатність СТ, сприяє оптимізації гемодинамічних реакцій внаслідок підвищення судинного тонусу на рівні мікроциркуляторного русла плаценти, матково-плацентарного судинного басейну. Комплекси засобів реологічної, дезагрегантної дії є придатними для вагітних без ознак СТД, оскільки мають певний позитивний вплив на плаценту. Натомість, вагітним з ознаками СТД вони не дають позитивного впливу на ФПК, діють на межі відсутності ефекту і ятрогенного наслідку щодо певного підвищення вірогідності геморагічних і гіпоксично-ішемічних ускладнень.

Підсумовуючи отримані нами дані, вважаємо за можливе зробити загальний висновок, що симптомокомплекс недиференційованої СТД є перинатально значущим фактором, асоційованим із підвищенням ризиків ФПП, пологових травм, ГІУ ЦНС у новонароджених, але несприятливі впливи цього генетично детермінованого стану вагітної жінки на формування і розвиток ФПК є керованими при використанні комплексу прогностичних і профілактичних заходів, опрацьованих у даному дослідженні.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено нове вирішення актуальної наукової задачі зниження перинатальної патології, сутністю якого є визначення СТД як перинатально значимого патологічного стану, наукове обґрунтування оптимальної системи профілактики фето-плацентарних порушень і неонатальних ускладнень при СТД у вагітних шляхом цільового прогнозування і застосування превентивних заходів, змістом яких є призначення ангіопротектору Детралекс для компенсації негативного впливу СТД на фето-плацентарний комплекс і обмеження препаратів з дією дезагрегантів.

1. Поширеність недиференційованої СТД у жінок репродуктивного віку Харківської популяції складає 69,4% із дольовим розподілом І, ІІ і ІІІ ст. на рівні 52,3%, 46,3%, 1,3%.

2. Гестаційний період при СТД асоційовано із рецидивами безсимптомної загрози переривання вагітності, ЗВР плода, передчасними пологами, ПРНПО, кровотечею після пологів, патологією прикріплення плаценти; новонароджені від жінок зі сполучнотканинними дисплазіями мають підвищену частоту гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, пологових травм і геморагічних ускладнень при найбільшій поширеності цих станів серед хлопчиків (співвідношення з дівчинками *1,5:1*).

3. Морфо-функціональний стан посліду при СТД характеризується ознаками сполучнотканинного дисбалансу в децидуальній оболонці плаценти (гіперпродукція незрілого колагену ІІІт. і дефіцит зрілого колагенуІт.), судинними розладами, які обумовлені пригніченням рецепції до ендотеліну-1та підвищенням рівню апоптозу, на фоні тотальної незрілості ворсинчастого хоріону, що призводить до недостатності плацентарного кровоплину, активізації апоптозу і дегенеративних процесів.

4. Перинатальні ускладнення при СТД формуються на фоні дисморфогенезу плаценти, у результаті спадково обумовлених судинних аномалій і розладів метаболізму колагену***,*** що можна уявити як послідовність процесів: гиперколагенізація шляхом накопичення незрілої фракції колагену внаслідок ферментопатій, підсилення апоптозу та пригнічення ендотеліальної рецепції призводять до гіпоксії, колагенізація обумовлює склеротичні зміни в плацентарній тканині; формується недостатність плацентарного кровоплину, яка потенціюється генетично детермінованими ангіопатіями, що підсилює гіпоксію, склеротичні зміни, апоптоз і зниження ендотеліальної рецепції. Неефективність компенсаторно-пристосувальних процесів замикає хибне коло.

5. Реалізація вторинної профілактики перинатальної патології при сполучнотканинній дисплазії є можливою за умов цільового прогнозування ризику плацентарних порушень і реабілітації плаценти шляхом застосування з ІІ триместру вагітності по 1000 мг двічі на добу двома місячними курсами ангіопротектору Детралекс як медикаментозного супроводу при обмеженні засобів реологічної, дезагрегантної, судинної дії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

З метою профілактики перинатальної патології у жінок із СТД доцільно впровадження трьохступеневого алгоритму.

На першому етапі рекомендується суцільне тестування вагітних при постановці на диспансерний облік на наявність або відсутність синдрому СТД, визначення ступеня тяжкості, інформування про загальну вірогідність реалізації перинатального ризику. На цьому етапі рекомендується використання методик соматогенетичного і клініко-генеалогічного дослідження, а також бальної шкали Смольнової Т.Ю. для оцінки ступеня тяжкості СТД.

Другий етап передбачає використання нашої розробки прогнозування підвищеного ступеня перинатального ризику шляхом багатофакторного аналізу клінічних даних, специфічних для СТД, стосовно репродуктивного здоров’я.

Третім етапом є ретельне стеження за станом фето-плацентарного комплексу у вагітних із «сигнальними» показниками попередніх етапів, з цільовою оцінкою сукупності СТД-асоційованих акустичних феноменів (розширення міжворсинкового простору, інтравільозні тромби, субхоріальні аневризми, варикозна трансформація вен малого тазу, ретардація росту плода із середини 2 триместру до *р10-25*), і застосування ангіопротектору Детралекс (по 1000 мг двічі на добу двома місячними курсами, починаючи з ІІ триместру), із індивідуалізованим підходом до призначення дезагрегантів, що дозволяє знизити число типових для СТД перинатальних уражень, частоту геморагічних і травматичних порушень неонатального періоду.

**СПИСОК РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНО ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. О.В. Неєлова. Про генетичні аспекти перинатальної патології // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна.- 2006.-№720, Медицина, вип. 12.- С.114-117.

2. О.В. Неєлова. Клініко-морфологічне обгрунтування диференційованого підходу до ведення вагітності у жінок із проявами сполучнотканинної дисплазії // Медицина и …- 2008.-№4 - С.

3. Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова. Про детермінанти і маркери сполучнотканинної дисплазії у вагітних // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского /.-2006.-Т.142, ч.ІІ.-С.142-145. (Автором визначено зв`язки між СТД, АВО-приналежністю та особливостями будови судин вагітної матки).

4. Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова. Сполучнотканинні дисплазії – проблема сучасного акушерства та перинатології // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2005.-№6.-С.93-98. (Автором виконано узагальнений аналіз літератури щодо місця СТД у патології перинатального періоду).

5. Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова. Морфологія плацентарної недостатності (ПН) при вагітності, асоційованій із сполучнотканинними дисплазіями (СТД) // Медико-социальные проблемы семьи - 2006.-Т.11, №3.- -С.54-56. (Автором проведено порівняння морфологічних даних послідів при СТД і без неї).

6. Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова. Спадкові аспекти перинатальної патології // Вісник наукових досліджень -2005.-№4.- С.6-7. (Автором виявлено критерії прогнозу та профілактики ГІУ ЦНС у новонароджених від жінок із СТД).

7.Деклараційний патент України на корисну модель №22873 UА МПК А61К31/00. Спосіб лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із сполучнотканинною дисплазією / Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова, О.В. Ромадіна, В.В. Грабар / заявка № u 200613992.-заявл. 28.12.2006.-опубл.25.04.2007-бюл. «Промислова власність» №5, 2007р. (Автором визначено ефективність лікування ПН при СТД Детралексом, написано формулу і реферат винаходу).

8. Деклараційний патент України на корисну модель №24018 UА МПК А61В8/00. Спосіб діагностики фетоплацентарної недостатності та затримки розвитку внутрішньоутробного плоду у жінок-носіїв фенотипу сполучнотканинної дисплазії / О.В. Неєлова / заявка № u 200702157.-заявл. 28.02.2007.-опубл.11.06.2007-бюл. «Промислова власність» №8, 2007р. (Автором розроблено алгоритм прогнозу розвитку ПН та ЗВР плода при СТД, написано формулу і реферат винаходу).

**АНОТАЦІЯ**

**Неєлова О.В. Прогнозування та профілактика перинатальних ускладнень у жінок зі сполучнотканинними дисплазіями. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2008.**

Дисертацію присвячено вирішенню проблеми оптимізації ведення вагітності у жінок зі сполучнотканинною дисплазією, яку визначено перинатально значимим патологічним станом. Проведено суцільне ретроспективне дослідження, яке дозволило встановити популяційну частоту СТД, знайти асоціативні зв`язки СТД у жінки з патологією вагітності і пологів, формуванням перинатальних ускладнень, схильністю новонароджених до розладів неонатальної адаптації, гіпоксично-ішемічних церебральних уражень. За результатами проспективних спостережень встановлено типові симптомокомплекси СТД у жінок репродуктивного віку, конкретизовано фактори ризику перинатальної патології, асоційованої із СТД, досліджено, що основою фето-плацентарних порушень у цього контингенту жінок є дисморфогенез плаценти, сутністю якого є розлади метаболізму колагену та природжені судинні аномалії. Запропоновано формалізовану методику поетапного прогнозування перинатальної патології у жінок із СТД, а також доцільність застосування Детралексу як способу патогенетичного впливу на фето-плацентарний комплекс, оптимізації результатів вагітності.

*Ключові слова:*вагітність, профілактика та прогнозування її ускладнень, новонароджений, сполучнотканинна дисплазія.

**АННОТАЦИЯ**

**Неелова О.В. Прогнозирование и профилактика перинатальних осложнений у женщин с соединительнотканными дисплазиями. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2008.**

Диссертация посвящена решению проблемы оптимизации ведения беременности у женщин с недифференцированной соединительнотканной дисплазией (СТД) на основе изучения особенностей патогенеза и клиники перинатальной патологии.

Проведено ретроспективное исследование когорты женщин г. Харькова и области, в результате котрого определена распространённость СТД (идентифицированной по стандартизованной методике балльной оценки клинических признаков по Т.Ю. Смольновой, 2003) на уровне 69,4%. Установлено, что особенностями анамнеза и соматического статуса у этой категории пациенток являються повышение частоты вегето-сосудистой дистонии, миопии, патологии зубов, венозних варикозних проблем, аномалий развития почек, а также инфекционных заболеваний и аллергических состояний. Определена статистически достоверная ассоциативная связь СТД у женщины с патологией гестационного периода: хронической угрозой прерывания беременности с латентным течением, ретардацией плода, преждевременными, быстрыми и стремительными родами, с преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, послеродовыми кровотечениями. Перинатальная значимость симптомокомплекса СТД обозначилась как в ходе анализа особенностей пренатального развития (предрасположенность к ретардации плода), так и при оценке неонатального периода. Установлено, что формирование популяционной частоты синдрома задержки внутриутробного развития плода (12,6%) главным образом обеспечивается женщинами с СТД. Типичными для СТД неонатальными проблемами были гипоксически-ишемические поражения ЦНС, родовые травмы, а также расстройства ранней неонатальной адаптации, с преобладанием осложнений у новорожденных мальчиков.

Проспективное обследование 456 женщин, разделенных на четыре клинические группы по двум критериям – СТД и перинатальные проблемы - позволило определить типичные для региона признаки недифференцированной СТД и наиболее частые симптомокомплексы (кардиоваскулярный, гипермобильный суставной, астенический и торакодиафрагмальный). Установлена связь между СТД и эхографическими признаками функциональной цервикальной недостаточности, транзиторными кистами сосудистых сплетений мозга плода, варикозной трансформацией вен таза, а также снижением коэффициента плацентарного сосудистого сопротивления.

На основе математического моделирования показателей метаболизма коллагена в паре мать-новорожденный при различных степенях тяжести СТД высказано предположение о том, что этот процесс при беременности пребывает в стадии поиска определённого уровня гомеостаза, то есть в фазе дезадаптации. Это указывает в пользу значимости клинической оценки степени тяжести СТД при наблюдении беременных женщин.

Клинико-морфологические исследования позволили определить единый патологический комплекс – «ассоциированная с СТД плацентарная недостаточность», сущностью которой следует считать дисморфогенез плаценты в результате наследственно обусловленных сосудистых аномалий и нарушений метаболизма коллагена. Формируется своеобразный порочный круг, состоящий из следующих звеньев: гиперколлагенизация за счёт избытка незрелой фракции коллагена вследствие ферментопатий, усиление апоптоза и угнетение эндотелиальной рецепции, развитие гипоксии, склеротических процессов, недостаточность плацентарного кровообращения, несостоятельность компенсаторных механизмов. Это позволяет определить данное состояние на грани субкомпенсированной и декомпенсированной формы плацентарной недостаточности.

Для предупреждения перинатальной патологии при СТД разработана система, основанная на принципах вторичной профилактики. Целевое прогнозирование включает на первом этапе тестирование беременных женщин на СТД, на втором – оценку индивидуального риска фето-плацентарной патологии путём применения формализованной методики, разработанной и апробированной в данной работе. Основой третьего этапа является особое медицинское сопровождение, включающее применение ангиопротектора (Детралекс) с ограничением препаратов реологического действия и дезагрегантов. На материале сравнительного клинико-морфологического исследования показано, что традиционная терапия плацентарной недостаточности средствами реологического, дезагрегантного действия приемлема для беременных без признаков СТД, тогда как у женщин с СТД не имеет положительного влияния в отношении фето-плацентарного комплекса, действует на грани отсутствия эффекта и ятрогенных воздействий, увеличивая частоту геморрагических, травматических и гипоксически-ишемических поражений.

Таким образом, в работе продемонстрировано, что симптомокомплекс СТД является перинатально значимым фактором, однако неблагоприятные влияния этого генетически детерминированного патологического состояния на формирование и развитие фето-плацентарного комплекса являются управляемыми при использовании прогностических и профилактических мероприятий, разработанных и апробированных в данном исследовании.

*Ключевые слова:*беременность, профилактика и прогнозирование осложнений, новорожденный, заболевания соединительной ткани, соединительнотканная дисплазия.

**ANNOTATION**

**Neyеlova O. V. Prognosis and prophylaxis of perinatal complications in women with connective tissue dysplasia. - Manuscript.**

**Dissertation for competing the scientific degree of candidate of medical science in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2008.**

The dissertation is dedicated of solution of the problem of optimization of conducting pregnancy in women with connective tissue dysplasia, which is determined as perinatal significant pathologic state. A complete retrospective study is carried out, which allowed to determine the population frequency of connective tissue dysplasia (CTD), to find associative relations of CTD in a woman with pathology of pregnancy and delivery, formation of perinatal complications, predisposition of newborns to disorders of neonatal adaptation, hypoxic and ischemic cerebral lesions. According to the results of prospective observations, typical symptom complexes of CTD in women of the reproductive age are ascertained, risk factors of perinatal pathology associated with CTD are concretized; it is studied that a basis of feto-placental disorders in this contingent of the women consists in placental dysmorphogenesis, the essence of which is disorders of collagen metabolism and congenital vascular anomalies. A formalized system of a step-by-step prognosis of perinatal pathology in women with CTD is proposed, as well as expediency of Detralex application as a method of pathogenetic influence on fetoplacental complex, optimization of pregnancy results.

**Key words**: pregnancy, prophylaxis and prognosis of complications, newborn, connective tissue dysplasia.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БФП – біофізичний профіль плода

***Вх*** – ворсинчастий хоріон

ГІУ – гіпоксично-ішемічні ураження

ГАПГ – глікозамінопротеоглікани

***До*** – децидуальна оболонка

***Е-1*** – ендотелін-1

ЗВР – затримка внутрішньоутробного розвитку

***і*** – інтерстиціальний

***К*** – колаген

МВП – міжворсинчастий простір

НМПС – нейтральні мукополісахариди

***ПК*** – прогностичні коефіцієнти

ПМК – пролапс мітрального клапану

ПРНПО – передчасний розрив навколоплідних оболонок

СТ – сполучна тканина

СТД – сполучнотканинна дисплазія

тиж. – тиждень

УЗД – ультразвукове дослідження

ФПК – фето-плацентарний комплекс

ФПП – фето-плацентарні порушення

ЦНС – центральна нервова система

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