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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л. ШУПИКА**

**ЗАНІНА НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА**

#  УДК 618.177–07–08:616–432

#

**ВАГІТНІСТЬ І ПОЛОГИ У ЖІНОК З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ** **В АНАМНЕЗІ**

**14.01.01 – акушерство та гінекологія**

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

### Київ – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології

**Офіційні опоненти**

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

доктор медичних наук, професор **Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1

 Захист дисертації відбудеться “\_26\_”\_червня\_ 2008 року о \_14\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

 З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий “\_22\_”\_травня\_2008 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор Романенко Т.Г.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Серед різних нейроендокринних порушень, що зустрічаються у вагітних, велике наукове й практичне значення має синдром гіперпролактинемії. Частота цієї патології в популяції за даними різних авторів (С.Н. Занько, 1997; В.П. Сметник и соавт., 2001) складає від 0,5 до 1,0%. Крім того, майже у 20,0% пацієнток з неплідністю спостерігається підвищений рівень пролактину (ПРЛ), а серед хворих з аменореєю гіперпролактинемія зустрічається у 25,0% жінок (Т.Ф. Татарчук и соавт., 2003; А.Г. Таранов, 2004). Нині основними клінічними проявами синдрому гіперпролактинемії є порушення менструального циклу, неплідність й галакторея (В.К. Чайка, 2001; Л.И. Бондаренко, 2003).

Останні роки характеризуються прогресивним розвитком різних методів діагностики даної патології, а методом вибору є магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (Т.Н. Романцова и соавт., 1999; М.Б. Аншина, 2004). Детальне обстеження хворих дозволяє диференціювати різні форми синдрому гіперпролактинемії й визначити оптимальну тактику при виборі лікування.

У даний час як основний метод терапії гіперпролактинемії різного генезу використовують агоністи дофаміну (ДА). Успіхи сучасної фармакології сприяли синтезу нових пролактинінгібуючих препаратів, які мають високу спорідненість до рецепторів ДА і пролонговану дію, що значно збільшує ефективність даних фармакологічних засобів (Л.І. Бондаренко, 2000; В.С. Артамонов и соавт., 2002).

Вагітність і пологи у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі є достатньо актуальним науковим завданням, проте результати нечисленних наукових досліджень, присвячених цій темі, часто мають суперечливий характер [35, 39]. Крім того, в сучасній літературі, практично, відсутні дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу у цих пацієнток, а також можливі варіанти медикаментозної корекції під час гестаційного періоду.

 Все вищевикладене було достатнім обгрунтуванням актуальності вибраного наукового завдання.

**Зв’язок** **роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика “Актуальні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров’я жінки та перинатальної охорони плода на сучасному етапі” № держ. реєстрації: 0106 U010506 з 12.2006 по 12.2011.

**Мета та завдання дослідження.** Метою дослідження було підвищення ефективності профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із гіперпролактинемією в анамнезі на підставі вивчення клініко-ендокринологічних особливостей та функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Для реалізації поставленої мети було запропоновано такі завдання:

1. Вивчити порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності та пологів, а також стан новонароджених і їх постнатальну адаптацію у пацієнток з пухлинною й непухлинною формами синдрому гіперпролактинемії.
2. Оцінити функціональний стан фетоплацентарної системи в різні періоди гестації за даними вивчення концентрації гормонів і плацентарних білків в сироватці крові, ультразвукового дослідження, допплерометрії та кардіотокографії (КТГ).
3. Дослідити макро- і мікроскопічні особливості послідів при різних формах гіперпролактинемії.
4. Вивчити можливий вплив перебігу вагітності на стан пролактиноми гіпофізу.
5. Розробити й впровадити алгоритм ведення пацієнток з різними формами гіперпролактинемії під час вагітності й після розродження.

*Об’єкт дослідження* – акушерські та перинатальні ускладнення у жінок з різними формами гіперпролактинемії.

*Предмет дослідження* – вміст гормонів, плацентарних білків і функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

*Методи* *дослідження* – клінічні, ендокринологічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

 **Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше вивчено порівняльні аспекти перебігу гестаційного періоду, а також перинатальні результати розродження у жінок при різних формах гіперпролактинемії.

Вперше показано, що форма гіперпролактинемії вплива на частоту мимовільного переривання вагітності в ранні терміни, а в подальшому – генез гіперпролактинемії не має значення на ускладнення вагітності, пологів і стан новонароджених.

Вперше виявлено, що у вагітних з синдромом гіперпролактинемії розвивається хронічна плацентарна недостатність (ХПН), яка первинно виражається в активації, а потім в зниженні функції плаценти.

На підставі даних динамічного обстежених хворих за допомогою МРТ головного мозку до і після розродження вперше показано відсутність прогресування мікропролактиноми під час гестації й в післяпологовому періоді.

**Практичне значення одержаних результатів**. Показано, що вагітних з синдромом гіперпролактинемії в анамнезі слід відносити до групи ризику щодо виникнення мимовільного переривання вагітності в ранні терміни, а також розвитку ХПН, що виявляється на ранніх стадіях посиленням компенсаторних процесів, а потім змінюється зниженням функції плаценти.

Встановлено, що найчастішими ускладненнями пологової діяльності у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі є передчасний розрив плодових оболонок і аномалії пологової діяльності. Основним ускладненням у новонароджених є виникнення гострої асфіксії, в основному, легкого ступеню.

Розроблено й впроваджено практичні рекомендації щодо зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі на підставі використання медикаментозної корекції в різні терміни гестації.

## Особистий внесок здобувача. Планування й проведення всіх досліджень виконано за період з 2004 по 2007 рр. Автором проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 82 жінок, 62 із яких були з різними формами гіперпролактинемії в анамнезі. Самостійно зроблено забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором розроблено практичні рекомендації щодо зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з різними формами гіперпролактинемії в анамнезі. Статистична обробка отриманих результатів виконана безпосередньо автором.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи були оприлюднені на пленумі і з’їзді асоціації акушерів-гінекологів України (Львів, 2005, жовтень; Донецьк, 2006, вересень); на засіданні асоціації акушерів-гінекологів Київської області (2005 листопад-грудень); на науково-практичних конференціях „Актуальні питання репродуктології” (2004, травень; 2005, жовтень; 2006 грудень); на конференції молодих учених КМАПО ім. П.Л. Шупика (2005, вересень); на міжнародних школах семінарах „Досягнення і перспективи перинатальної медицини” (Київ, 2006, лютий) і „Актуальні питання ендоскопії в гінекології” (Київ, 2006, червень) і на 1 спеціалізованій медичній виставці „Здоров’я жінки і дитини” (Київ, 23-26 травня 2006 р.).

 **Публікації.** За темою кандидатської дисертації опубліковано 4 наукових роботи, 3 з яких у часописах та збірниках, затверджених ВАК України.

##  Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 127 сторінках комп’ютерного друку, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків та списку використаних джерел, який включає 197 джерел кирилицею та латинікою. Робота ілюстрована 23 таблицями та 2 рисунками.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об’єкт, методи та методологія досліджень.** У відповідності з основною метою дослідження для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження щодо вивчення перебігу вагітності, пологів раннього післяпологового періоду, стану новонароджених в ранньому неонатальному періоді, а також основних показників функції фетоплацентарної системи у 62 хворих репродуктивного віку з синдромом гіперпролактинемії. Групу порівняння складали 20 здорових вагітних з нормальним вмістом ПРЛ в сироватці крові (вміст гормону визначали до справжньої вагітності). Необхідно підкреслити, що до основної групи було включено тільки тих пацієнток, у яких наступила вагітність.

Всіх 62 пацієнток з гіперпролактинемією залежно від генезу даної ендокринної патології було розподілено на 2 основні групи: 1 група – 33 хворі з гіперпролактинемією, обумовленою наявністю пролактиноми гіпофізу; 2 група – 29 жінок з ідіопатичною формою захворювання. Клінічний набор пацієнток проводили на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київський облсний центр охорони здоров’я матері та дитини).

 Загальноклінічне обстеження проводили за стандартною схемою, що передбачало з’ясування скарг, збір анамнезу, об’єктивне гінекологічне обстеження. Всі клінічні дані, а також результати лабораторних і інструментальних досліджень було внесено до спеціальних карт обстеження пацієнток.

При настанні вагітності всім пацієнткам застосовували клініко-лабораторний й інструментальний методи обстеження. З цією метою було використано методи, що дозволили оцінити перебіг вагітності, а також стан фетоплацентарної системи. Проводили аналіз клінічного перебігу перейм, раннього післяпологового періоду й стану новонароджених. Патоморфологічне дослідження посліду дозволило ретроспективно оцінити функцію фетоплацентарної системи під час вагітності й пологів.

 Протягом вагітності, крім динамічного клінічного спостереження, жінкам основної групи, а також групи порівняння визначали концентрацію ПРЛ, прогестерону (ПГ), α-фетопротеїну (АФП), естріолу (Е3), α2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ), плацентарного α1-мікроглобуліну (ПАМГ), трофобластичного β1-глікопротеїну (ТБГ) і плацентарного лактогену (ПЛ) за загальноприйнятими методиками (Н.М. Подзолкова и соавт., 2004; А.Г. Таранов, 2004; Н.М. Побединский и соавт., 2006).

 УЗД та допплерометричні дослідження всім вагітним проводили на апаратах Toshiba SSH-140А (Японія) за загальноприйнятою методикою (В.В. Митьков и соавт., 1996; А.Н. Стрижаков и соавт., 2000). Кардіотокографічне дослідження здійснювали в 3 триместрі вагітності непрямим способом апаратом Fetal Monitor (США). Оцінку кардіотокограм проводили за шкалою Фішера (В.К. Чайка, 2001).

 Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар. При народженні і протягом раннього неонатального періоду визначали зріст і масу тіла новонародженого.

 Всі посліди, а також зскрібки з матки, одержані при мимовільному перериванні вагітності, були віддані для патоморфологічного дослідження (И.С. Сидоров и соавт., 2000; М.В. Федорова и соавт., 2006).

 Одержані результати обробляли за допомогою стандартної програми SPSS (версія 9,0) на персональному комп’ютері методом варіаційної статистики з використанням параметричних і непараметричних методів (О.П. Мінцер та співавт., 2005).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проблема гіперпролактинемії в гінекології та акушерстві має цілий ряд важливих наукових і практичних аспектів. Однією з найважливіших сторін даної проблеми слід вважати вивчення особливостей клініки, діагностики й терапії цієї ендокринної патології, що набуває особливого значення в лікуванні неплідності, обумовленої підвищеним рівнем ПРЛ в крові. Друга, не менше важлива частина даного питання, полягає в дослідженні особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду й розвитку новонароджених у хворих з індукованою овуляцією.

 Не дивлячись на те, що мета справжнього дослідження полягала в безпосередньому вивченні перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та перинатальних результатів у хворих з різним генезом синдрому гіперпролактинемії, вважаємо за необхідне в коротких рисах зупинитися на характеристиці хворих, у яких вагітність наступила внаслідок використання агоністів ДА.

 Як відомо, стан гіперпролактинемії може бути зумовлено як анатомічними змінами системи гіпоталамус-гіпофіз, так і різноманітними причинами функціонального характеру. За узагальненими даними літератури, основною причиною, що призводить до патологічної продукції гіпофізом ПРЛ, є розвиток пролактиноми.

 Під нашим спостереженням знаходилися 62 хворі з гіперпролактинемією пухлинного і непухлинного генезу (33 і 29 відповідно). Характерними скаргами були порушення менструального циклу, в основному, у вигляді оліго-, аменореї (79,0%), галакторея (80,6%), неплідність (61,3%), головні болі (40,3%). Ці симптоми є класичними й наводяться в багатьох дослідженнях, присвячених проблемі гіперпролактинемії (З.М. Дубоссарская и соавт., 1998; В.С. Артамонов и соавт., 2002; Л.И. Бондаренко, 2003; V. Ruiz-Velasco et al., 2004). Проте згідно з результатами проведеного дослідження разом з даними симптомами звертає на себе увагу відносно висока частота невиношування вагітності (33,9%) у таких жінок.

 Великий інтерес представляє той факт, що у 48,0% хворих зі встановленим діагнозом гіперпролактинемії, вагітність на фоні підвищеного вмісту ПРЛ в сироватці крові (1146,1±24,2 мМО/л) наступила спонтанно, без використання агоністів ДА. Всі ці жінки мали ідіопатичну форму захворювання. Аналогічні спостереження описано й рядом авторів (Т.А. Назаренко и соавт., 2000; Н.В. Зеленина и соавт., 2002). Мабуть, це пов’язано з наявністю відносно невисоких показників ПРЛ в крові при нормальних рівнх ФСГ і ЛГ.

При аналізі особливостей гестаційного процесу в 1 триместрі у вагітних з гіперпролактинемією було виявлено відносно високу частоту загрози переривання (в основних групах – 48,4%, в групі порівняння – 15%, р<0,05). Разом з цим на відміну від групи порівняння, у пацієнток з синдромом гіперпролактинемії спостерігалося мимовільне переривання вагітності (16,1%), що, в основному, співпадало з даними ряду авторів (Ю.К. Памфамиров и соавт., 2001; В.Н. Прилепская, 2006). Проте в літературі є й повідомлення протилежного характеру. Так, ці автори не знайшли випадків переривання вагітності ранніх термінів, а деякі дослідники повідомляють про низьку частоту акушерської патології у даного контингенту жінок (О.Д. Судакова, 1997; S.Z. Badawy et al., 2001).

 У нашому дослідженні звертає на себе увагу відносно висока частота вагітності, що не розвивається (80,0% від загального числа мимовільного переривання ранніх термінів). Слід підкреслити, що частота невиношування вагітності у хворих з пролактиномами перевищувала аналогічний показник у пацієнток з непухлинним генезом захворювання, що співпадає з результатами, одержаними рядом авторів (B.M. Biller, 1999; J.L. Ch'ng et al., 1999)[76, 85]. Ці спостереження ставлять питання про значення пролактинсекретуючих аденом гіпофізу в частоті мимовільного переривання вагітності ранніх термінів. Мабуть, розбіжності в частоті невиношування вагітності, за даними різних авторів, може бути обумовлено якістю діагностики форм гіперпролактинемії. В нашому дослідженні було використано найсучасніший і високоінформативний метод – МРТ, що дозволив з високою достовірністю діагностувати характер патологічного процесу в гіпофізі, і відповідно до цього віднести тих або інших хворих у відповідні групи.

 Науковий інтерес представляють дані про те, які біохімічні зміни передували мимовільному перериванню вагітності ранніх термінів. Як вже зазначалося, у пацієнток з невиношуванням вагітності середній рівень ПРЛ в сироватці крові дещо перевищував відповідний показник у хворих з прогресуючою вагітністю. Разом зі збільшенням концентрації ПРЛ у хворих з вагітністю, яка перервалася, мало місце статистично достовірне зниження середніх концентрацій в сироватці крові ПЛ, ПГ і ТБГ. Що стосується вмісту ХГ і АМГФ, то у вагітних з мимовільних перериванням гестації було встановлено лише тенденцію до їх зменшення (р>0,05).

Про роль гормональних змін в генезі невиношування вагітності у хворих з синдромом гіперпролактинемії свідчать також дані патоморфологічного дослідження зскрібків матки. У таких хворих було встановлено недостатність децидуалізації й інвазії цитотрофобласта. Разом з цим були виявлені запальні зміни й порушення, характерні для автоімунного процесу.

 До кінця 1 триместру з 62 обстежених хворих основних груп вагітність прогресувала у 52, а додаткові методи дослідження проводилися в 10-11 тиж.

 Одержані дані свідчать про прогресуюче підвищення в крові рівня ПРЛ у пацієнток як основних груп, так і групи порівняння. При цьому, його концентрація у вагітних з синдромом гіперпролактинемії в дані терміни в 3,4 рази перевищувала відповідний показник в групі порівняння.

 Вміст ТБГ в сироватці крові в 10-11 тиж. вагітності у хворих основних груп на 65% був вищим порівняно з рівнем ТБГ у жінок без гіперпролактинемії (p<0,05). Що стосується ХГ і АМГФ, то їх концентрація в крові у пацієнток 1 і 2 груп також була дещо вищою, ніж у пацієнток групи порівняння. Вміст ПЛ в сироватці крові у всіх обстежених вагітних не залежав від наявності або відсутності галактореї.

 При УЗД в ранні терміни вагітності у пацієнток з гіперпролактинемією в 3 рази частіше, ніж у здорових жінок було виявлено аномальну локалізацію хоріону. Патологічних змін з боку плодового яйця знайдено не було.

 Одержані дані представляють великий інтерес, перш за все, з позицій вчення про плацентарну недостатність. В основних дослідженнях з цієї проблеми (И.С. Сидорова и соавт., 2000; М.Г. Сонич, 2001) підкреслюється, що в плаценті, як ні в одному іншому органі можна виразно спостерігати розвиток компенсаторно-пристосувальних механізмів, що забезпечують потреби плода. На ранніх стадіях має місце виникнення компенсаторних реакцій, що свідчить про високу функціональну активність трофобласта, а потім плаценти. Надалі процеси компенсації зміняються стадією пригнічення й дезорганізацією основних функцій плаценти. Ці закономірності спостерігаються при дії на материнський організм різних патогенних чинників (екстрагенітальні захворювання, прееклампсія, невиношування вагітності тощо). Мабуть, у хворих з гіперпролактинемією різного генезу в 10-11 тиж. вагітності вже починаються процеси компенсації, що підтверджується одержаними нами даними про вміст в крові матері деяких гормонів і білків.

 Перебіг вагітності в 2 триместрі у вагітних характеризувався значною частотою (40,3%) загрози переривання в різні терміни. Таким чином, загроза переривання вагітності, характерна для 1 триместру, виявилася типовим ускладненням і у в 2 триместрі. При УЗД істотних змін з боку фетоплацентарної системи діагностовано не було. Згідно з рядом спостережень (Ю.К. Памфамиров и соавт., 2001; В.Н. Прилепская, 2006), частота загрожуючого переривання вагітності в 2-3 триместрах у хворих з синдромом гіперпролактинемії складала 12%, що дещо відрізняється від одержаних нами результатів.

 У 2 триместрі визначення концентрації ПРЛ проводили в динаміці в 16-17, 21-22 і 26-27 тиж. вагітності. Одержані нами дані свідчать про високий рівень гормону у хворих основних груп порівняно з вагітними без гіперпролактинемії в анамнезі. На різній динаміці ПРЛ наголошено у пацієнток з синдромом гіперпролактинемії й у здорових жінок. Так, якщо в групі порівняння спостерігалося прогресивне збільшення концентрації гормону протягом всього 2 триместру, то в протилежність цьому, у вагітних основних груп середній вміст ПРЛ знижувався в 26-27 тиж. У хворих з пролактиномами дані зміни носили більш виражений характер. Аналогічні дані про динаміку ПРЛ в період гестації у пацієнток з синдромом гіперпролактинемії представлено в дослідженнях ряду авторів (Н.И. Фадеєва и соавт., 2002; М.В. Фёдорова и соавт., 2006). На їх думку, під час вагітності відбувається нормалізація ендокринного статусу внаслідок функції фетоплацентарного комплексу. Інше пояснення полягає у відсутності чутливості патологічно змінених лактотрофів гіпофізу до стимулюючих ефектів гормонів, продукованих в період гестації. На жаль, дані літератури не дають остаточного пояснення цій закономірності, яка на нашу думку, вимагає подальшого вивчення.

 Процеси компенсації функції трофобласта й плаценти на ранніх стадіях розвитку, встановлені нами при аналізі ряду біохімічних показників в 1 триместрі вагітності у хворих з синдромом гіперпролактинемії, продовжувалися і в 2 триместрі. Якнайповніша ця тенденція знайшла своє віддзеркалення при визначенні в сироватці крові ПЛ і ПАМГ, хоча й інші параметри (ПГ, Е3, ТБГ) перевищували відповідні показники у жінок групи порівняння. Більш докладні відомості з цього питання наведено в розділі 4. Підвищення рівня ПЛ і ПГ свідчить про посилення їх синтезу плацентою й, відповідно, про порушення стану фетоплацентарної системи (И.С. Сидорова и соавт., 2000; М.Г. Сонич, 2001). Згідно з іншими спостереженнями (Д.Д. Петрунин, 1999), збільшення концентрації ТБГ, мабуть, указує на активацію компенсаторно-пристосувальних процесів у фетоплацентарній системі, а зростання вмісту ПАМГ можна пояснити порушенням фізіологічного обміну між компонентами системи мати-плацента-плід і, зокрема, наявністю неадекватного плацентарного бар’єру. Одержані нами результати відповідають даним і інших авторів, які аналізували рівень плацентарних білків при фетоплацентарній недостатності (Л.В. Посисеева и соавт., 2003; Н.М. Побединский и соавт., 2006).

 Порівняно з 2 триместром 3 триместр перебігу вагітності майже завжди представляє підвищений ризик, як відносно акушерських ускладнень, так і перинатальних наслідків. В цей період вагітність нерідко закінчується передчасними пологами, виникненням прееклампсії й розвитком вторинної плацентарної недостатності, хронічною гіпоксією плода й синдромом внутрішньоутробної затримки розвитку плода, що виявляється. Це положення характерно для багатьох екстрагенітальних захворювань і, як показало проведене нами дослідження, в значній мірі для синдрому гіперпролактинемії.

 Аналіз власних клінічних даних показує, що одним з найчастіших ускладнень перебігу вагітності в 3 триместрі у обстежених жінок був розвиток гестозу, переважно у вигляді водянки вагітних (45,0%; в групі порівняння – 15,0%). Слід зазначити, що, незважаючи на таке часте виникнення початкових форм гестозу, тяжкі прояви даного ускладнення вагітності спостерігались рідко. На нашу думку, цей факт можна пояснити тим, що всі вагітні знаходилися під динамічним ретельних контролем, що дозволило своєчасно діагностувати і починати патогенетично обгрунтовану терапію даного ускладнення.

 Другим порівняно частим ускладненням останньої третини вагітності у пацієнток основних груп були передчасні пологи (11,8%), що трохи перевищувало відповідний показник групи порівняння (10,0%). Аналогічні дані представлені у вітчизняній і іноземній літературі (О.Д. Судакова, 1997; G. Bellusi et al., 1997; S.Z. Badawy et al., 2001).

 Найважливішим показником гормонального статусу у хворих з синдромом гіперпролактинемії слід вважати динаміку рівня ПРЛ. Згідно з одержаними даними, в 3 триместрі вагітності середній вміст ПРЛ у пацієнток основних груп дещо знизився в 36-37 тиж. порівняно з попереднім визначенням (32-33 тиж.). В той же час середня концентрація даного гормону у вагітних групи порівняння прогресивно зростала аж до закінчення вагітності. При аналізі середнього рівня ПРЛ у жінок двох основних груп були встановлені наступні відмінності. Так, в 32-33 тиж. гестації вміст в крові ПРЛ у хворих з пролактиномами складав 8269,9±713,1 мМО/л, а у пацієнток з непухлинним генезом захворювання – 4820,3±274,9 мМО/л (відповідний показник в групі порівняння дорівнював 5242,1±436,2 мМО/л). Порівняльний статистичний аналіз цих показників дозволяє встановити, що у хворих 1 групи концентрація ПРЛ достовірно перевищувала рівень гормону в групі порівняння, а у вагітних 2 групи, навпаки, вона була дещо нижчою, ніж у жінок з нормопролактинемією в анамнезі. Аналогічні результати були одержані нами і при визначенні вмісту ПРЛ в більш пізні терміни. В літературі існують відповідні підтвердження описаній вище динаміці даного гормону у хворих з синдромом гіперпролактинемії, які не мають однозначного трактування на сучасному рівні знань.

 Великий теоретичний і практичний інтерес представляє функціональна й морфологічна оцінка стану фетоплацентарної системи. Саме в 3 триместрі вагітності можливо одержати якнайповнішу інформацію про функцію даної системи.

 Найважливішим показником стану фетоплацентарного комплексу є продукція білкових і стероїдних гормонів. ПЛ бере активну участь у вуглеводному й ліпідному обмінах, підсилює синтез білка і тим самим в значній мірі впливає на масу тіла плода (Л.К. Дзеранова, 1999; И.А. Иловайская и соавт., 2000). Згідно з одержаними нами даними, середній рівень гормону в 32-33 тиж. гестації у хворих з синдромом гіперпролактинемії дещо перевищував відповідний показник у здорових вагітних, а до кінця вагітності мали місце зворотні взаємозв’язки, при цьому вміст ПЛ у вагітних з пролактиномами був достовірний менше, ніж у жінок групи порівняння. Це свідчить про поступову зміну функції плаценти від стадії компенсації до початкових проявів пригнічення, що підтверджується рядом дослідників (В.К. Чайка, 2001; М.В. Фёдорова и соавт., 2006).

 Разом з ПЛ найважливішим показником гормонального гомеостазу в період гестації є продукція ПГ. Фізіологічний розвиток вагітності характеризується прогресивним збільшенням в крові матері концентрації цього гормону, що було підтверджено нами у вагітних групи порівняння. В протилежність цьому у хворих з гіперпролактинемією, незалежно від генезу захворювання, спостерігалося незначне зниження середнього рівня ПГ в сироватці крові в 36-37 тиж. вагітності, що також типове для розвитку ХПН.

 Як відомо, крива вмісту в крові Е3 відображає не тільки функціональний стан плаценти, але й плода. Результати проведеного дослідження дозволили встановити уповільнення зростання концентрації цього гормону в крові жінок основних груп наприкінці вагітності. Так, в 36-37 тиж. гестації середній рівень Е3 у хворих з гіперпролактинемією був достовірно нижчим за аналогічний показник у пацієнток групи порівняння (142,6±8,8 нмоль/л і 174,2±11,3 нмоль/л відповідно).

 Разом з гормонами важливим показником стану плаценти є специфічні плацентарні білки (ТБГ, ПАМГ).

 Згідно з нашими даними, у пацієнток групи порівняння середня концентрація ТБГ поступово збільшувалася впродовж всього 3 триместру, що відповідає даним літератури (Д.Д. Петрунин, 1999; Н.М. Побединский и соавт., 2006). У вагітних основних груп було виявлено іншу динаміку: вміст даного плацентарного білка не зростав, а знаходився, практично, на однаковому рівні (в 32-33 тиж. – 162,8±9,5 мкг/мл, в 36-37 тиж. – 164,4±10,5 мкг/мл).

 ПАМГ, на відміну від ТБГ, який синтезується головним чином в синцитії плаценти, відображає функцію не тільки плаценти, але й децидуальної тканини. Наші спостереження свідчать про більш високу середню концентрацію (в 2-3 рази) цього білка у хворих з синдромом гіперпролактинемії порівняно з аналогічними показниками у вагітних без гіперпролактинемії.

 Отже, результати дослідження плацентарних білків співпадають з даними авторів, згідно з якими розвиток ХПН супроводжується різноспрямованими змінами вмісту цих білків: зниженням рівня ТБГ в сироватці крові при одночасному підвищенні ПАМГ (Н.М. Побединский и соавт., 2006).

 Певну інформацію про стан плаценти в 3 триместрі було одержано при аналізі даних УЗД і допплерометрії. Було встановлено, що майже у половини хворих (43,0%) були ультразвукові ознаки передчасного дозрівання плаценти. Що стосується даних допплерометрії, то істотних змін матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку, характерних для декомпенсованих стадій ХПН виявлено не було. Проте нами було знайдено гемодинамічні порушення в аорті плода, середній мозковій артерії плода, а також зміни відношення індексу пульсації середньої мозкової артерії до індексу пульсації аорти плода. За класифікацією порушень кровотоку плода одержані результати допплерометрії відповідають І б стадії (А.Н. Стрижаков и соавт., 2000; В.В. Митьков и соавт., 2006). Подібний варіант змін гемодинаміки плода характерний для первинної плацентарної недостатності. Зміна кровотоку в аорті плода може бути обумовлена як порушення васкуляризації кінцевих ворсин плаценти, так і спазмом судин плода у відповідь на гіпоксію (В.К. Чайка, 2001; М.В. Фёдорова и соавт., 2006). Наявність хронічної гіпоксії плода у пацієнток з синдромом гіперпролактинемії підтверджується зміною кровотоку в судинах головного мозку плода. Так, впродовж всього періоду обстеження ІП середньої мозкової артерії плода був дещо нижчим (на 12-18%) у хворих з гіперпролактинемією, ніж у вагітних без цього захворювання. Показник, що характеризує відношення ІП аорти до ІП середньої мозкової артерії плода зростав протягом 3 триместру у жінок основних груп на відміну від аналогічного показника в групі порівняння. Таке збільшення мозкового кровотоку є проявом компенсаторної централізації плодового кровообігу при внутрішньоутробній гіпоксії (В.К. Чайка, 2001). В дослідженнях ряду авторів (М.В. Фёдорова и соавт., 2006; F.F. Fikree, 2004) доведено, що тривале існування компенсованих і субкомпенсованих форм плацентарної недостатності відображається на процесах адаптації в ранньому неонатальному періоді.

 Таким чином, показники периферичного опору в судинах фетоплацентарного комплексу, а також зміни їх динаміки свідчать про наявність компенсованих та/або субкомпенсованих стадій ХПН у хворих з синдромом гіперпролактинемії. Ці зміни, мабуть, не впливали виразно на процеси зростання й розвитку плода у більшості пацієнток основних груп (що підтверджується даними УЗД), проте могли сприяти підвищенню ризику перинатальної патології.

 У зв’язку з цим певний інтерес представляють дані КТГ, що дозволили знайти у хворих основних груп ознаки хронічної гіпоксії плода в 39,2% спостережень. Результати КТГ знаходяться відповідно до даних УЗД і допплерометрії.

 Одним з найоб’єктивніших і достовірних методів дослідження, що дають можливість судити про стан плаценти, є патоморфологічне вивчення цього органу. Велика цінність гістологічного методу полягає в можливості встановити як компенсаторно-пристосувальні явища, так і інволюцію плацентарної тканини (И.С. Сидорова и соавт., 2000).

 У результаті патоморфологічного вивчення плацент у хворих з синдромом гіперпролактинемії при доношеній вагітності було встановлено, що у пацієнток з пухлинною й непухлинною формами гіперпролактинемії мали місце приблизно однотипні зміни. Перш за все звертала на себе увагу недостатня вираженість компенсаторних реакцій у вигляді ангіоматозу проміжних і термінальних ворсин, а також зниження числа спеціалізованих термінальних ворсин. В той же час виявлено такі патологічні зміни, як відставання дозрівання ворсинчастого дерева, зниження активності синцитіотрофобаста, поява вогнищ псевдоінфарктів і надмірного кальцинозу. Всі ці порушення свідчили про розвиток ХПН 1 і 2 ступеня в 76,2% спостережень.

 Таким чином, зіставлення лабораторних, інструментальних і патоморфологічного методів дослідження дозволяє припустити про наступний генез розвитку ХПН у хворих з гіпепролактинемією. В ранні терміни вагітності спостерігається компенсаторне посилення функції трофобласта й плаценти, яке надалі зміняється її пригніченням. Ці процеси в 67,7% випадків не мають вираженого характеру, що підтверджується відносно сприятливими перинатальними результатами.

 При аналізі перебігу пологового акту у пацієнток основних груп було встановлено наступні особливості: передчасний розрив плодових оболонок (47,4%), аномалії пологової діяльності (36,8%), кровотеча в послідовому й ранньому післяпологовому періоді та/або затримка частин плаценти в матці (18,4%), гостра гіпоксія плода (7,9%).

 Нами встановлено, що ні у однієї із спостережуваних нами хворих під час вагітності й в післяпологовому періоді не було встановлено прогресування мікропролактиноми. Цей висновок було зроблено, головним чином, на підставі використання після закінчення післяпологового періоду одного з найсучасніших методів дослідження – МРТ. При обстеженні пацієнток з мікропролактиномами було встановлено, що у 70,8% жінок середні розміри аденоми не змінилися, а у 29,2% - навіть дещо зменшилися порівняно з розмірами пухлини до вагітності й пологів.

 Лактація була припинена у 4 з 51 (7,8%) хворих. Всі ці жінки мали пролактиноми. Припинення лактації було здійснено у зв’язку з вираженими порушеннями лактогенезу й виникненням патологічного лактостазу. Отже, ми погоджуємось з думкою авторів про необхідність збереження лактації у таких хворих.

 При оцінці перинатальних результатів у пацієнток з гіперпролактинемією велике значення має аналіз перебігу неонатального періоду. Стан новонароджених на момент народження, а також протягом перші 7 днів життя відображає особливості перебігу вагітності і пологів. Як було встановлено в нашому дослідженні, процес гестації у хворих з синдромом гіперпролактинемії супроводжувався розвитком наприкінці вагітності ознак ХПН, що виражалося у відносно частому виникненні хронічної гіпоксії плода (за даними допплерометрії і КТГ). Дана патологія виявилася високою частотою асфіксії новонароджених (47,0%). Звертає на себе увагу, що у таких хворих значно рідше (7,8%) було діагностовано синдром затримки розвитку плода, який, згідно з даними літератури, є наслідком більш виражених форм ХПН (И.С. Сидорова и соавт., 2000; М.Г. Сонич, 2001).

 Важливим показником адаптації організму новонародженого до умов позаутробного життя є динаміка транзиторної втрати первинної маси тіла. В нашому дослідженні даний показник, в середньому, складав 6,3±0,4%, що практично не відрізнялось від аналогічних даних в групі порівняння. Ці спостереження свідчать про те, що неонатальний період, практично, у всіх новонароджених протікав без істотних порушень процесів метаболізму.

 Таким чином, підсумовуючи основні результати проведеного нами дослідження, вважаємо за необхідне відзначити, що синдром гіперпролактинемії в період гестації слід перш за все розглядати з позицій можливого ризику виникнення акушерської та перинатальної патології. Під час вагітності такі хворі повинні знаходитися під систематичним кваліфікованим спостереженням акушера й ендокринолога, а також використовувати ефективні лікувально-профілактичні заходи.

**ВИСНОВКИ**

 У дисертації наведено теоретичне обгрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства – підвищення ефективності профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із гіперпролактинемією в анамнезі на підставі вивчення клініко-ендокрінологічних особливостей та функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

1. Пацієнтки з гіперпролактинемією в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку невиношування в ранні терміни (16,1%), причому генез гіперпролактинемії має важливе значення в частоті мимовільного переривання вагітності в ранні терміни: при пролактиномах – 24,2% і при ідіопатичному варіанті – 6,9%.

2. У 2 і 3 триместрах вагітності у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі основним ускладненням є плацентарна недостатність (76,2%), яка характеризується зміною рівня гормонів фетоплацентарного комплексу (ХГ, ПЛ, ПГ, Е3), плацентарних білків (ТБГ, АМГФ, ПАМГ), а також порушенням периферичного опору в аорті й середній мозковій артерії плода. У виникненні плацентарної недостатності генез гіперпролактинемії ролі не відіграє.

3. Розродження жінок з гіперпролактинемією в анамнезі ускладнюється частіше за все передчасним розривом плодових оболонок (47,4%), різними аномаліями пологової діяльності (36,8%) і асфіксією новонароджених різного ступеня (47,0%).

 4. Патоморфологічне вивчення послідів у пацієнток з гіперпролактинемією різного генезу підтверджує наявність ХПН в 76,2% спостережень, а найхарактернішими змінами є: зниження активності синцитіотрофобласта ворсин, відносно часте виявлення псевдоінфарктів, збільшення об’єму кальцифікатів на фоні недостатніх компенсаторних реакцій (зниження числа спеціалізованих термінальних ворсин).

5. Результати клінічних і інструментальних методів дослідження свідчать про відсутність зростання мікропролактиноми в процесі гестації й в післяпологовому періоді (у 70,8% хворих середні розміри аденоми не змінилися, а у 29,2% зменшилися порівняно з розмірами пухлини до вагітності).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих з гіперпролактинемією різного генезу для індукції овуляції можуть бути використані фармакологічні препарати групи агоністів ДА, які необхідно використовувати під контролем вмісту ПРЛ, а при настанні вагітності їх слід відмінити.

2. Ведення вагітності у пацієнток з гіперпролактинемією різного генезу необхідно проводити з профілактичним використанням гестагенів в ранні терміни, а надалі – проводити профілактику плацентарної недостатності з використанням метаболічної терапії під контролем сучасних методів пренатальної діагностики.

3. Пологи у хворих з гіперпролактинемією в анамнезі слід проводити через природні пологові шляхи з урахуванням можливості виникнення аномалій пологової діяльності, а наявність аденоми гіпофізу не є самостійним показанням до кесарева розтину.

4. Після розродження наявність синдрому гіперпролактинемії, незалежно від генезу, не є показанням для припинення лактації. Ці хворі повинні знаходиться під систематичним спостереженням гінеколога й ендокринолога з обов’язковим проведенням контрольної МРТ і визначенням рівня ПРЛ в сироватці крові.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**

**ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Занина Н.В. Особенности нарушений репродуктивной функции у женщин с гиперпролактинемией // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. - Вип. 15. - Кн. 3. – Київ. - 2006. - С. 185-188.

2. Занина Н.В. Беременность и роды у женщин с синдромом гиперпролактинемии в анамнезе // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. -Вип. 14. - Київ-Луганськ, 2007. - С. 31-35.

3. Занина Н.В.Влияние исходной гиперпролактинемии на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения // Репродуктивное здоровье женщины. - 2007. - № 1. - С. 106-108.

4. Занина Н.В. Беременность и роды у женщин с гиперпролактинемией // Тез. докл. науч.-практ. конф. „Актуальные аспекты перинатальной медицины” (Киев, 19 декабря 2006). - Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 4. - С. 198.

### АНОТАЦІЯ

Заніна Н.В.

Вагітність і пологи в жінок з гіперпролактинемією в анамнезі.

 Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

 Спеціальність 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Київ, 2008.

Наукова праця присвячена підвищенню ефективності профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі на підставі вивчення клініко-ендокринологічних особливостей і функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Вивчено порівняльні аспекти перебігу гестаційного періоду, а також перинатальні наслідки розродження при різних формах гіперпролактинемії. Показано, що форма гіперпролактинемії має певне значення в частоті мимовільного переривання вагітності в ранній термін, в а подальшому - генез гіперпролактинемією істотно не впливає на ускладнення вагітності, пологів і стан новонароджених. Виявлено, що у вагітних із синдромом гіперпролактинемії розвивається хронічна плацентарна недостатність, що спочатку виражалася в активації, а потім у зниженні функції плаценти. Установлено, що найчастішими ускладненнями пологової діяльності у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі є передчасний розрив плодових оболонок й аномалії пологової діяльності. Основним ускладненням у немовлят є виникнення гострої асфіксії, в основному, легкого ступеня. Розроблено й впроваджено практичні рекомендації щодо зниження частоти акушерських та перинатальных ускладнень у жінок з гіперпролактинемією в анамнезі на підставі медикаментозної корекції в різний термін гестації.

 Ключові слова: вагітність, пологи, гіперпролактинемія.

### THE SUMMARY

 Zanina N.V.

Pregnancy and delivery at women with hyperpro-lactinaemia in the anamnesis.

Manuscript. Thesis for a degree of candidate of medical sciences.

Specialty 14.01.01 – obstetric and gynecology.

P.L.Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health of Ukraine.

Kiev, 2008.

Scientific work is devoted to increase of efficiency of preventive maintenance obstetrical and perinatal complications at women with hyperprolactinaemia in the anamnesis on the basis of studying clinical-endocrinological features and a functional condition fetoplacental complex. Comparative aspects of current gestational period, and also perinatal outcomes delivery are investigated at various forms hyperprolactinaemia. It is shown, that the form hyperprolactinaemia has the certain value in frequency of spontaneous interruption of pregnancy in early terms, in and the further – genesise hyperprolactinaemia does not render essential influence on complications of pregnancy, sorts and a condition of newborns. It is revealed, that at pregnant women with a syndrome hyperprolactinaemia chronic placentary insufficiency, which originally it is expressed in activation, and then in decrease in function of a placenta develops. It is established, that the most often complications of patrimonial activity at women with hyperprolactinaemia in the anamnesis are premature break borns environments and anomaly of patrimonial activity. The basic complication at newborns is occurrence sharp asfixia, basically, an easy degree. Practical frequencies on decrease obstetrical and perinatal complications at women with hyperprolactinaemia in the anamnesis are developed and introduced on the basis of medicamentous correction into various terms gestation.

 Key words: pregnancy, delivery, hyperprolactinaemia.

### АННОТАЦИЯ

Занина Н.В.

Беременность и роды у женщин с гиперпро-лактинемией в анамнезе**.**

Рукопись. Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук.

Специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины.

Киев, 2008.

Научная работа посвящена повышению эффективности профилактики акушерских и перинатальных осложнений у женщин с гиперпролактинемией в анамнезе на основе изучения клинико-эндокринологических особенностей и функционального состояния фетоплацентарного комплекса. Изучены сравнительные аспекты течения гестационного периода, а также перинатальные исходы родоразрешения при различных формах гиперпролактинемии. Показано, что форма гиперпролактинемии имеет определенное значение в частоте самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки, в а дальнейшем – генез гиперпролактинемии не оказывает существенного влияния на протекание беременности, родов и состояние новорожденных. Выявлено, что у беременных с синдромом гиперпролактинемии развивается хроническая плацентарная недостаточность, которая первоначально выражется в активации, а затем в снижении функции плаценты. Установлено, что наиболее частыми осложнениями родовой деятельности у женщин с гиперпролактинемией в анамнезе являются преждевременный разрыв плодных оболочек и аномалии родовой деятельности. Основным осложнением у новорожденных является возникновение острой асфиксии, в основном, легкой степени. Разработаны и внедрены практические по снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с гиперпролактинемией в анамнезе на основе медикаментозной коррекции в различные сроки гестации.

 Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что пациентки с гиперпролактинемией в анамнезе составляют группу высокого риска по развитию невынашивания в ранние сроки (16,1%), причем генез гиперпролактинемии имеет важное значение в частоте самовольного прерывания беременности в ранние сроки: при пролактиномах - 24,2% и при идиопатическом варианте - 6,9%. В 2 и 3 триместрах беременности у женщин с гиперпролактинемией в анамнезе основным осложнением является плацентарная недостаточность (76,2%), которая характеризуется изменением уровня гормонов фетоплацентарного комплекса (ХГ, ПЛ, ПГ, Е3), плацентарных белков (ТБГ, АМГФ, ПАМГ), а также нарушением периферического сопротивления в аорте и средней мозговой артерии плода. В частоте плацентарной недостаточности генез гиперпролактинемии роли не играет. Родоразрешение женщин с гиперпролактинемией в анамнезе осложняется чаще всего преждевременным разрывом плодовых оболочек (47,4%), разными аномалиями родовой деятельности (36,8%) и асфиксией новорожденных различной степени (47,0%). Патоморфологическое изучение последов у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза подтверждает наличие ХПН в 76,2% наблюдений, а самыми характерными изменениями являются: снижение активности синцитиотрофобласта ворсин, относительно частое выявление псевдоинфарктов, увеличение объема кальцификатов на фоне недостаточных компенсаторных реакций (снижение числа специализированных терминальных ворсин). Результаты клинических и инструментальных исследовательский методов свидетельствуют об отсутствии роста микропролактиноми в процессе гестации и в послеродовом периоде (у 70,8% больных средние размеры аденомы не изменились, а у 29,2% уменьшились сравнительно с размерами опухоли до беременности).

Ключевые слова: беременность, роды, гиперпролактиемия.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АМГФ – α2-мікроглобулін фертильності;

АФП- α-фетопротеїн;

ДА – дофамін;

Е2 – естрадіол;

Е3 – естріол;

ДГЕА-С – дегідроепіандростерона сульфат;

ІР – індекс резистентності;

ІП – індекс пульсації;

КТГ – кардіотокографія;

КТ – комп’ютерна томографія;

ЛГ – лютеїнізуючий гормон;

МРТ – магнітно-резонансна томографія;

НЛФ - недостатність лютеїнової фази;

ПАМГ – плацентарний α1-мікроглобулін;

ПГ – прогестерон;

ПЛ – плацентарний лактоген;

ПРЛ – пролактин;

ТБГ – трофобластичний β1-глікопротеїд;

УЗД – ультразвукове дослідження;

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон;

ХПН – хронічна плацентарна недостатність.

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