

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

БОГАЧОВ ЕДУАРД ІГОРОВИЧ

УДК: 618.5-089.888.61:616-085

**ПРОГНОЗ ТА ПРОФІЛАКТИКА МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК З
ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ПРИ ОПЕРАТИВНОМУ РОЗРОДЖЕННІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті
ім.М.І.Пирогова МОЗ України

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК: доктор медичних наук, професор

Григоренко Петро Петрович,

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології

факультету післядипломної освіти

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ: доктор медичних наук, професор

Мазорчук Борис Федорович,

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор

Юзько Олександр Михайлович,

Національна медична академія післядипломної освіти

ім. П.П. Шупика МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1.

Захист відбудеться „ ____ ” _____ 2008 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім.М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією є можливість ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий „ ____ ” _____ 2008р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01

доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Преєклампсія – це патологічний стан, який ускладнює протікання вагітності та характеризується порушенням судинної, нервової, ендокринної, імунної систем, гомеостазу, гемостазу, порушенням функції нирок, печінки, плаценти, головного мозку. Різними метаболічними змінами адаптаційних систем організму жінки [Е.М. Шифман, 2003; Б.М. Венцовский и соавт., 2005; С.С. Лубяная и соавт., 2005; В.Є. Шашкевич та співавт., 2005; И.С. Сидорова, 2006]. Преєклампсія розглядається як системна ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується активацією тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, з системною запальною реакцією, з підвищеною продукцією прозапальних та зниженням протизапальних цитокінів [M. Makhseed et al., 2001; R. Mathew et al., 2003]. Зменшується синтез простагліцину та збільшується рівень тромбоксану, в результаті чого підсилюється вазоконстрикторний ефект та активується адгезія та агрегація тромбоцитів [X.C. Валленберг, 1998; A.Sand et al., 1999; M.J. Kupferminc et al., 2000; J. Emmerich et al., 2001].

У світі кожного року материнські втрати при пізніх гестозах складають близько 50 тис. жінок, 25,2% випадків пов'язані з матковими кровотечами [L. Dudley et al., 1995; J. London, 2000; E. Goodburn et al., 2001]. Преєклампсія та еклампсія займає 2-3 місце в структурі материнської смертності [М.А. Репина, 2005; В.Н. Серов, И.И. Стольникова, 2006].

Раціональним методом розродження жінок з важкими гестозами є кесарів розтин [I.I. Walker et al., 2000; L. Kovacs, 2003]. Частота кесаревого розтину у жінок з важкою преєклампсією та еклампсією складає 50,0-86,0% [С.О. Иванюта, Л.В. Мартиненко, 2000; В.Г. Волков, Н.И. Гранатович, 2004; Г.М. Савельева, 2004].

Найбільш частим ускладненням абдомінального розродження є кровотеча, частота якої в 4 рази вища, ніж після природних пологів [В.А. Ананьев и соавт., 2005; В.М. Седов и соавт., 2005]. Кровотеча більше 1000 мл при кесаревому розтині зустрічається в 14 разів частіше, ніж при розродженні природним шляхом (70,4%) [П.М. Баскаков, 2001; М.А. Лизин та співавт., 2001; Е.А. Чернуха, 2005; А.П. Танаева и соавт., 2006].

Для профілактики ускладнень кесаревого розтину операція повинна бути виконана з дотриманням наступних принципів: ретельний гемостаз, уникнення травматизації тканин, мінімізація шовного матеріалу, скорочення часу операції, профілактика інфікування рани [А.П. Григоренко, 2001; П.П. Григоренко та співавт., 2003].

Попередити подальший розвиток прогресування преєклампсії або зрив компенсаторно-приспосувальних механізмів можливо при правильному підборі інфузійно-трансфузійних середовищ [В.П. Бендик та співавт., 2000; Е.М. Шифман и соавт., 2003].

Для преєклампсії характерна наявність гіперкоагуляційного синдрому [U. Seligsohn, A. Lubetsky, 2001; S. Schulman, 2002], який характеризується ендотеліозом з різкою активацією судинно-тромбоцитарного гемостазу та пригніченням фібринолізу (хронічний ДВЗ-синдром). У таких породілей невелика за об'ємом крововтрата (10,0-15,0% ОЦК) може спровокувати гострий ДВЗ-синдром з гіпокоагуляційною фазою [P. Bischof et. al., 2000; C. Molinary et. al., 2006].

Ряд аспектів даної проблеми залишається дискусійним та недостатньо вивченим. До цього часу не визначені патогенетичні механізми гіпотонії матки у жінок з преєклампсією при кесаревому розтині. Недостатньо обґрунтовані показання та протипоказання до використання рефортану та гелофузину у породілей з преєклампсією після оперативного розродження. Все це визначило актуальність даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти „Кесарів розтин при строковому та передчасному розродженні. Стан фетоплацентарного комплексу, профілактика ускладнень”.

№ державної реєстрації – 0199U003888.

Мета дослідження: визначити деякі патогенетичні механізми гіпотонії матки у жінок з преєклампсією, розроджених кесаревим розтином, на основі вивчення імуноцитокінового статусу, електронномікроскопічної структури міометрія і плаценти, внутрішньоутробного стану плоду, гомеостазу та гемостазу. На основі отриманих даних розробити методи профілактики маткових кровотеч до та під час операції кесаревого розтину у жінок з преєклампсією.

Завдання наукового дослідження:

1. На основі аналізу протікання вагітності та пологів з преєклампсією визначити фактори ризику маткових кровотеч при оперативному розродженні.
2. Дослідити стан імунної системи та інтерлейкінів у вагітних та породілей з преєклампсією, розроджених кесаревим розтином.
3. Оцінити характер гістологічних та електронномікроскопічних змін міометрія та плаценти у жінок з преєклампсією.
4. Проаналізувати стан внутрішньоутробного плоду у вагітних жінок та плаценти у породілів в залежності від важкості преєклампсії.
5. Вивчити показники гомеостазу та гемостазу до та після операції з використанням плазмозамінників рефортану та гелофузину.
6. Науково обґрунтувати та розробити методи превентивної профілактики та лікування маткових кровотеч у жінок з преєклампсією при оперативному розродженні.

Об'єкт дослідження – маткові кровотечі після кесаревого розтину у породіль з преєклампсією.

Предмет дослідження – вагітність з преєклампсією, кесарів розтин, імуноцитокіновий статус, морфологія матки та плаценти, внутрішньоутробний плід, гомеостаз та гемостаз.

Методи дослідження: клінічний – для вивчення стану важкості преєклампсії, імуноферментний – для оцінки імунної системи та інтерлейкінів, гістологічний та електронномікроскопічний – для оцінки змін в міометрії, судинній системі та плаценті, ультрасонографічний – для оцінки стану внутрішньоутробного плода, лабораторний – для моніторингу за біохімічними показниками гомеостазу та гемостазу, статистичний – для визначення статистичної достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Установлено, частоту ранньої та пізньої гіпотонії матки з патологічною крововтратою у породіль з преєклампсією розроджених кесаревим розтином.

Визначено виражену прозапальну реакцію цитокінів на фоні пригнічення клітинного імунітету у вагітних з важкою преєклампсією, розроджених кесаревим розтином, яка пов'язана з автоімунними реакціями та явищами ендотоксикозу.

Уперше показано, що порушення скоротливої функції матки у жінок з преєклампсією пов'язано з мікроциркуляторними розладами та гіпоксією. Дистрофічні зміни в міоцитах та сполучній тканині з подальшим фіброзом обумовлені структурними розладами колагенового матрикса судинної системи матки з розвитком тотального ендотеліозу.

Доведено пряму залежність показників КТГ, біофізичного профілю, доплерометрії, плацентографії з морфологічними змінами в плаценті від ступеню важкості преєклампсії.

Виявлено, що у вагітних з преєклампсією спостерігається прогресуючий хронічний ДВЗ-синдром з явищами гіперкоагуляції прямо пропорційно ступеню важкості гестозу. Після кесаревого розтину, де спостерігаються ознаки коагулопатії, використання рефортану протипоказано, більш ефективним є гелофузин, який не впливає на показники гемостазу при адекватному відновленні ОЦК.

Удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних заходів при підготовці вагітних з преєклампсією до розродження та лікування коагулопатичних кровотеч після кесаревого розтину.

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведених досліджень доведено, що використання сучасної технології кесаревого розтину, інтраопераційна превентивна профілактика ДВЗ-синдрому у жінок з преєклампсією дає можливість профілакувати ранню та пізню гіпотонію матки. При виникненні коагулопатичної кровотечі розроблено комплекс лікувальних заходів, які дозволяють запобігти материнській летальності. Видано методичні рекомендації

„Кесарів розтин у жінок з важкими пізніми гестозами, профілактика ускладнень”, отримано деклараційний патент України на корисну модель № 9203.

Результати досліджень впроваджені в практичну роботу родопоміжних закладів Хмельницької та Чернівецької областей, у навчально-педагогічний процес на кафедрах акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Усі етапи дослідження автор провів самостійно, включаючи планування, обробку даних, аналіз отриманих результатів клінічних та лабораторних досліджень, розробку та впровадження в практику результатів дослідження. Автор самостійно прооперував 25,0% та асистував у 35,0% випадків, які увійшли в роботу. В публікаціях, виданих в співавторстві, основні ідеї та матеріал належать дисертанту.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційного дослідження оприлюднені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: „Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології” (Тернопіль, 2005, 2006), науково-практичній конференції „Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології” (Судак, 2005), на XII з’їзді акушерів-гінекологів України „Репродуктивне здоров’є в XXI веке” (Донецьк, 2006), на науково-практичній конференції та пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України з міжнародною участю „Сучасні діагностичні та лікувальні технології в акушерській, перинатальній та гінекологічній практиці. Перинатальні інфекції” (Одеса, 2007), на засіданнях Асоціації акушерів-гінекологів Хмельницької області (Хмельницький, 2005;2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 робіт: із них 7 статей в наукових фахових журналах ВАК України, 2 з них – одноосібні, 3 – тези у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, одержано деклараційний патент на корисну модель. Видані методичні рекомендації „Кесарів розтин у жінок з важкими пізніми гестозами, профілактика ускладнень”.

Структура та об’єм дисертації. Дисертація надрукована на 185 сторінках машинописного тексту (основний текст викладено на 143 сторінках). Робота складається зі вступу, огляду літератури, об’єкта та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. У роботі представлено 55 таблиць, 33 рисунки, 2 виписки з історій пологів. Список використаних джерел літератури складає 326 робіт (з них 147 – кирилицею, 179 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 282 вагітні жінки, яким проведено кесарів розтин, де вивчались перебіг вагітності, операції та післяопераційного періоду. Перша група (114 випадків) була контрольною з фізіологічним протіканням вагітності, друга (64 випадки) – прееклампсія середнього ступеня важкості і третя

(104 випадки) – важка преeklampсія. Вагітні з преeklampсією середнього ступеня важкості (7 випадків) та важкого (35 випадків) розроджені кесаревим розтином передчасно.

Клініко-лабораторне дослідження включало: загальний аналіз крові, сечі. Функціональний стан печінки оцінювали за активністю трансаміназ АлАТ, АсАТ, використовуючи уніфікований метод. Для оцінки білково-синтезуючої функції печінки досліджували загальний білок крові уніфікованим методом. Досліджували показники гемостазу (тромбоцити, протромбіновий індекс, рівень фібриногену, етаноловий тест, проба Лі-Уайта) уніфікованими методами. АЧТЧ (активованій частковий тромбіновий час) [З.С. Баркаган, А.П. Момот, 2001] оцінює внутрішній час згортання крові, який характеризує рівновагу між прокоагуляційною та антикоагулянтною ланкою системи гемостазу. Він подовжується при дефіциті факторів XII, XI, IX, VIII, VIIIфВ, а також присутність у крові їх інгібіторів (гепарину). Скорочення АЧТЧ вказує на гіперкоагуляцію. Норма АЧТЧ 20-40 сек. [З.С. Баркаган и соавт., 2003]. Визначення сечовини крові проводилось уніфікованим методом за кольоровою реакцією з діацетилмонооксином. Креатинин у сироватці крові визначали за кольоровою реакцією Яффе (за Поппером). Для визначення об'єму циркулюючої крові використовували плазмове гематогенний метод, при якому знаходили об'єм циркулюючої плазми за синім Еванса (Т-1824), а потім за гематокритом розраховували ОЦК. Об'єм циркулюючих еритроцитів визначали як різницю між об'ємами циркулюючої крові та плазми. Бактеріологічні методи обстеження включали посів виділень з піхви та визначення чутливості флори піхви до антибіотиків. Для діагностики бактеріального вагінозу використовувався амінний тест з 10,0% КОН. Оцінка центральної гемодинаміки виконувалась за допомогою системи добового моніторингу артеріального тиску (СМАТ) «Солвейг-АВР-01» (Україна) через 15 хвилин вдень та 30 хвилин уночі. Автоматично визначався систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск і на підставі їх середньоденного і середньонічного значень знаходили добовий індекс (ДІ); для нормального циркадного ритму характерно не менш, ніж 10 мм рт. ст. нічне зниження АТ [А.В. Струтынский, 2001]. Для оцінки внутрішньоутробного стану плода використовувався метод кардіотокографії за допомогою «Fetalmonitor» (Німеччина). Середня оцінка кардіотокограм оцінювалась за шкалою Fischer [W.M. Fischer et al., 1976]. Ультразвукове дослідження плода та плаценти проводилось з допомогою діагностичних апаратів Simens Versa Pro (Німеччина). Вивчали антропометричні параметри плода та фетальний біофізичний профіль. Визначали шість біофізичних параметрів [Наказ № 503 від 28.12.02]: дані нестресового тесту (НСТ), дихальні рухи плода (ДРП), рухова активність (РА), тонус плода (ТП), об'єм навколоплодових вод (ОНВ) та ступінь зрілості плаценти [P.A. Grannum et al., 1976]. Оцінку кривих швидкостей кровоплину в плацентарно-плодовому комплексі здійснювали шляхом визначення систоло-діастолічного (С/Д) співвідношення, пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР) в артерії пуповини та середній мозковій артерії, розраховували церебро-плацентарне

відношення (ЦПВ) – відношення ІР середньої мозкової артерії до ІР артерії пуповини. Крововтрата визначалась гравіметричним методом за формулою В.В.Виноградова з врахуванням крові, що була зібрана електровідсмоктувачем в банку: $OK = P/2 + 15,0\%$, де P – вага серветок.

Об'єктом для гістологічного дослідження були шматочки міометрія, які висікалися із нижнього сегмента матки під час кесаревого розтину у 15 жінок. З них: 5 жінок без гестозу (контрольна група), у 5 – спостерігалась преєклампсія середнього ступеня важкості та у 5 – важка преєклампсія. Для гістологічного дослідження брали шматочки з центральної та парацентральної зон плаценти в 15 випадках при фізіологічних пологах (контрольна група), в 54 – середньої важкості преєклампсії та 73 – важкої преєклампсії. Шматочки тканин фіксувалися в 10,0% розчині нейтрального формаліну. Вирізані шматочки обробляли за загальноприйнятою методикою, заливали в парафін. Зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Патогістологічні дослідження проведено в Хмельницькому державному патогістологічному центрі України (д.мед.н. О.Г. Курик). Для електронномікроскопічного дослідження були взяті шматочки міометрія із нижнього сегмента матки у 10 жінок. Із них: 5 жінок без преєклампсії (контрольна група), 5 – з важкою преєклампсією. Фрагменти міометрія фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4). Постфіксацію дослідної тканини здійснювали 1,0% розчином чотириокису осмію, після чого проводили дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епону та аралтиду. Ультратонкі зрізи виготовляли за допомогою ультрамікротома УМТП-7 та контрастували ураніацетоном та цитратом свинцю і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К на збільшенні від 2400 до 10000 разів. Електронномікроскопічні дослідження проведені в лабораторії електронної мікроскопії Тернопільського медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (д.мед.н., проф. К.С. Волков). Програма імунологічних досліджень включала визначення популяційного та субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин крові методом непрямой імуофлюорисценції з використанням моноклональних антитіл фірми «Сорбент-ЛТД» (Москва) в день проведення кесарева розтину та на 2-3-тю добу після операції. Ідентифікували вміст клітин, що несуть диференціальні антигени лейкоцитів людини до кластерів диференціювання (CD) лімфоцитів – $CD3^+$ (Т-лімфоцити), $CD4^+$ (Т-лімфоцити хелпери/індуктори), $CD8^+$ (Т-супресори/цитотоксичні клітини), $CD16^+$ (натуральні кілери), $CD22^+$ (В-клітини) в абсолютних та відносних показниках. Визначали імуnoreгуляторний індекс ($IPI-CD4^+/CD8^+$), як співвідношення хелперної та супресорної субпопуляції Т-лімфоцитів. Вміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G визначали методом радіальної імунодифузії в агарі за Манчіні. Цитокині (прозапальні ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α та протизапальні ІЛ-4) визначались імуофлюоресцентним методом в пг/мл, використовували тест-системи ТОО «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург). Спосіб операції кесаревого розтину при строковому та передчасному розродженні, який використаний у роботі, розроблений на кафедрі акушерства та гінекології ФПО (П.П. Григоренко та співавт., 2001, 2002,

2003). Статистичний аналіз одержаних результатів проводили з використанням пакету прикладних програм "Microsoft Excel" з врахуванням середньоарифметичної (M), середньоквадратичної (δ), середньої вірогідної похибки (m). Величину p (достовірність різниці) визначали за таблицею Стьюдента-Фішера, при $t > 2$ та $p < 0,05$. Статистичну залежність між величинами досліджували за допомогою лінійного коефіцієнта кореляції (r) за Пірсоном (Ю.В. Вороненко, В.Ф. Москаленко, 2000).

Результати досліджень та їх обговорення. Для діагностики ступеня важкості прееклампсії використовувася стандартний набір клінічних та лабораторних тестів. Достовірними ознаками зростання ступеня важкості прееклампсії є САТ, ДАТ, протеїнурія, зниження діурезу, підвищення креатиніну, сечовини, АсАТ та АлАТ ($p < 0,05$).

Комітет з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова встановив (протокол № 19 від 17.10.2007 р.), що клінічні дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсинської декларації.

Проведений клініко-статистичний аналіз показав, що серед показань до кесаревого розтину у вагітних з прееклампсією основне захворювання склало 10,5% та 47,0%, а в поєднанні з іншими станами 33,8% та 11,4%. Тоді як при передчасному розродженні поєднані показання спостерігались у 28,5% та 22,7%. Супутня патологія – ожиріння 47,3% та 18,8%, захворювання нирок 31,5% та 18,8%, серцево-судинні захворювання 28,8% та 13,0%. У вагітних з важкою прееклампсією, передчасно розроджених, домінували захворювання нирок – 28,6%, анемія вагітних – 17,1%, серцево-судинні захворювання – 14,4% ($p < 0,05$). Перидуральна анестезія при кесаревому розтині та доношеній вагітності з прееклампсією використана в 27,0%, а при передчасному розродженні – в 85,7%. Це давало можливість новонароджених з критичною масою вилучати без наркозної депресії. У жінок з важкою прееклампсією до 2000 г вилучено 20,6% новонароджених, до 2500 г – 20,6%. Середня маса новонароджених була нижчою на 8,6% та 27,3% ($p < 0,05$). Порушення гемоліквородинаміки у новонароджених від матерів з прееклампсією середнього ступеня важкості спостерігались частіше в 5,9 разів, а при важкій – в 6,4 разів, ЗВУР в 3 та 4 рази, СДР в 3,2 рази ($p < 0,05$). Для лікування респіраторних розладів у недоношених новонароджених використовували дихальні системи BIR-3 (Швеція) та NEWPORT (США) і інфузомати (Німеччина) та екзогенні сурфактанти – куросурф (Австрія), сукрим (Україна). Із ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень були патологічні кровотечі (501-2000 мл) за рахунок гіпотонії матки. В контрольній групі рання та пізня гіпотонія матки спостерігались в 2,62%. У жінок з прееклампсією середньої важкості в 4,7 рази (12,3%) частіше, а у породілей з важкою прееклампсією в 6,6 разів (17,3%) ($p < 0,05$) і в 1,75 раза частіше при доношеній вагітності (20,3%) в порівнянні з передчасно розродженими (11,4%). Тобто, чим довше пролонгується вагітність у жінок з прееклампсією, тим частіше спостерігається гіпотонія матки після кесаревого розтину.

Аналіз імунограм у вагітних з преєклампсією показав (таблиця 1) зниження лімфоцитів (на 23,37% та 28,81%), CD3⁺ (на 19,67% та 57,85%), CD4⁺ (на 52,95% та 31,38%), CD8⁺ (на 60,86% та 39,1%) (p<0,05). ІРІ підвищувався (на 17,92% та 11,30%), CD16⁺ був підвищений у жінок з важкою преєклампсією (на 48,88%) (p<0,05). Після розродження зберігається пригнічення клітинної ланки імунітету (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) та підвищення CD16⁺ та CD22⁺ у породілей з важкою преєклампсією (p<0,05). Суттєвих змін в гуморальній ланці імунітету у вагітних та породілей не спостерігалось (p>0,05).

Таким чином, у вагітних та породілей з преєклампсією спостерігається пригнічення клітинного імунітету. У породілей з важкою преєклампсією в порівнянні з вагітними прогресує явище автоімунної агресії з підвищенням абсолютних показників CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ (p<0,05).

Таблиця 1

Показники клітинного та гуморального імунітетів у вагітних з преєклампсією до кесаревого розтину (M±m)

Показники імунограми, x10 ⁹ /л	Преєклампсія середньої важкості (1 гр., n=13)	Преєклампсія важка (2 гр., n=20)	Контрольна група (к. гр., n=23)	p
1	2	3	4	5
Лейкоцити	9,75±0,56	9,98±0,63	8,35±0,45	1-к < 0,05 2-к < 0,05
Лімфоцити	1,41±0,08	1,31±0,05	1,84±0,04	1-к < 0,05 2-к < 0,05
CD3 ⁺	0,82±0,05	0,43±0,03	1,02±0,02	1-к < 0,05 2-к < 0,05
CD4 ⁺	0,24±0,04	0,35±0,02	0,51±0,01	1-к < 0,05 2-к < 0,05
CD8 ⁺	0,18±0,03	0,28±0,04	0,46±0,02	1-к < 0,05 2-к < 0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,34±0,06	1,24±0,03	1,1±0,02	1-к < 0,05 2-к < 0,05
CD16 ⁺	0,18±0,05	0,32±0,02	0,17±0,01	1-к > 0,05 2-к < 0,05
CD22 ⁺	0,12±0,04	0,15±0,01	0,15±0,03	1-к > 0,05 2-к > 0,05
CD22 ⁺ , %	8,51±1,41	11,45±0,91	8,15±0,74	1-к > 0,05 2-к < 0,05
IgA, г/л	1,59±0,09	1,3±0,07	1,48±0,05	1-к > 0,05 2-к < 0,05
IgM, г/л	1,4±0,05	1,35±0,07	1,47±0,09	1-к > 0,05 2-к > 0,05

1	2	3	4	5
IgG, г/л	11,13±0,45	11,11±0,36	11,37±0,15	1-к > 0,05
				2-к > 0,05
IgA+IgM+IgG/ CD22 ⁺	1,65±0,15	1,2±0,11	1,57±0,03	1-к > 0,05
				2-к < 0,05
IgA/ CD22 ⁺	0,18±0,04	0,11±0,03	0,18±0,01	1-к > 0,05
				2-к < 0,05
IgM/ CD22 ⁺	0,16±0,05	0,11±0,03	0,18±0,02	1-к > 0,05
				2-к > 0,05
IgG/ CD22 ⁺	1,3±0,03	0,97±0,02	1,39±0,01	1-к > 0,05
				2-к < 0,05

Аналіз рівнів прозапальних цитокінів у вагітних з преєклампсією показав, що ІЛ-1β зростав на 72,4% та 84,5%, ІЛ-2 на 64,1% та 77,5%, ІЛ-6 – на 88,3% та 91,3%, ФНП-α – на 71,6% та 82,2%. Протизапальний інтерлейкін – ІЛ-4 зростав при важкій преєклампсії на 15,3% (p<0,05) (таблиця 2).

Таблиця 2

Рівень інтерлейкінів у вагітних з преєклампсією до кесаревого розтину (M±m)

Цитокіни (пг/мл)	Групи жінок					
	Контрольна 1-а (n=10)	Преєклампсія середнього ст. 2-а (n=10)	p ₁₋₂	Важка преєклампсія 3-я (n=21)	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ІЛ-1β	37,7±1,76	136,8±2,2	<0,05	242,5±2,91	<0,05	<0,05
ІЛ-2	23,5±1,37	65,4±1,73	<0,05	104,3±2,4	<0,05	<0,05
ІЛ-6	18,3±1,92	156,2±2,8	<0,05	210,3±2,6	<0,05	<0,05
ФНП-α	24,3±1,65	85,5±1,6	<0,05	136,2±1,94	<0,05	<0,05
ІЛ-4	38,4±2,1	36,6±2,3	>0,05	45,3±1,41	<0,05	<0,05
ІЛ-2/ІЛ-4	0,61	1,78		2,30		
ФНП-α/ІЛ-4	0,63	2,33		3,0		

У породілей з преєклампсією спостерігається зниження ІЛ-1β на 29,2% та 58,2%, ІЛ-2 – на 50,6% та 63,2%, ІЛ-6 – на 34,2% та 49,5%, ФНП-α – на 52,6% та 66,9%, ІЛ-4 – на 19,1% та 28,1% (p<0,05).

Сумарний аналіз достовірних кореляційних зв'язків клітинного (70 коефіцієнтів кореляції) та гуморального (30 коефіцієнтів кореляції) імунітетів з інтерлейкінами показав, що у здорових вагітних та породілей спостерігається кореляційна рівновага між показниками імунної системи та інтерлейкінами в клітинній та гуморальній ланках. У вагітних з важкою преєклампсією переважає кореляційний зв'язок в клітинній ланці. Після кесаревого розтину спостерігається зниження клітинної імунної агресії. Виражена запальна реакція цитокінів на фоні пригнічення клітинної ланки імунітету у вагітних з важкою преєклампсією пов'язана з автоімунними реакціями та явищами ендотоксикозу, де існує загроза полісистемної недостатності.

Гістологічне дослідження стінки нижнього сегмента матки у жінок з прееклампсією показало порушення мікроциркуляції з пошкодженням внутрішньої та позасудинної її ланок. В просвіті судин – фібринні тромби, фіброз та вогнищевий некроз середнього та зовнішнього шарів стінок. В міометрії спостерігається міжм'язовий набряк, периваскулярні крововиливи, в міоцитах – явища альтерації. Виявлені морфологічні зміни при середній та важкій прееклампсії подібні, відрізняються лише за ступенем виразності.

Ультраструктура міометрія: спостерігаються деструктивно змінені міоцити з глибокими інвагінаціями ядер, просвітленням каріоплазми, гіпертрофованими ядерцями, пошкодженням органел, зміни в саркоплазмі у вигляді гомогенізації міофібрил, деструкція мітохондрій. Відмічається значний міжм'язовий набряк, руйнування структур сполучної тканини колагенових волокон. У гемокapілярах спостерігається звуження просвіту за рахунок набряку, вакуолізації цитоплазми ендотеліоцитів, нерівномірного потовщення мембрани. В ендотеліоцитах спостерігається деструкція органел, збільшення цитоплазми, ядра з інвагінацією каріолеми. Відмічається пошкодження колагенових волокон, фіброblastів з деструктивними змінами в ядрі та цитоплазмі. На межі периметрія та міометрія спостерігаються фіброblastи, ядра яких із інвагінаціями каріолеми; цитоплазма із численними вакуолями, лізосомами.

Таким чином, в міометрії з прееклампсією спостерігаються дистрофічні зміни як в гладком'язових волокнах, так і в елементах сполучної тканини, що є наслідком порушення трофіки, яка пов'язана із судинними розладами. Порушується структура колагенового матрикса, внаслідок чого зменшується величина гідростатичного тиску в судинах міометрія з набряком інтерстиційного простору.

Стан фетоплацентарного комплексу в залежності від ступеня важкості прееклампсії вивчався за даними КТГ, де оцінка знижувалась на 24,3% та 34,4% ($p < 0,05$). Біофізичний профіль в межах 5-4 балів склав 11,1% та 32,8%, що вказує на прогресуючий дистрес плода ($p < 0,05$). Аналіз показників доплерометрії показав, що у вагітних з прееклампсією ІР артерії пуповини зростав відповідно на 23,37% та 28,32% ($p < 0,05$), ПІ зростав на 23,5% та 25,2%, С/Д – на 23,02% та 23,63% ($p < 0,05$). В середній мозковій артерії навпаки, ІР знижувався на 30,96% та 26,2%, ПІ – на 19,05% та 23,23%, С/Д – на 10,43% та 7,66% ($p < 0,05$), ЦПВ – на 46,48% та 45,08%, ($p < 0,05$)

Результати ультразвукової плацентографії показали, що у жінок з важкою прееклампсією третій ступінь зрілості плаценти спостерігався в 80,0% випадків при терміні вагітності $34,2 \pm 1,8$ тижня.

Аналіз патогістологічних даних послідів показав, що при прееклампсії спостерігались незрілі проміжні ворсини (29,6% та 95,8%), вогнищеві крововиливи у міжворсинчастий простір (88,8% та 89,0%), звуження міжворсинчастого простору (51,8% та 98,6%), вогнищеві інфаркти в паренхімі плаценти (18,5% та 47,9%), артеріопатії (72,2% та 94,5%) ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлено пряму залежність показників КТГ, біофізичного профілю, доплерометрії, плацентографії з морфологічними змінами в плаценті в залежності від ступеня важкості преєклампсії.

Для визначення особливостей гомеостазу та гемостазу у жінок з преєклампсією в роботі використано розроблений в клініці спосіб кесаревого розтину. Суть способу включає інтерспінальну лапаротомію; розтин матки при сформованій або згладженій шийці виконують на рівні верхнього краю міхурової складки, а при відкритій шийці матки – на рівні контракційного кільця, так, щоб кути розрізу на матці знаходились на відстані 3-4 см від проекції круглих маткових зв'язок (практично безсудинна зона). Після вилучення плода матку зашивають безперервним однорядним кушнірським швом, з перитонізацією міхурово-матковою складкою, однією ниткою (вікріл).

Відновлення передньої черевної стінки проводиться пошарово безперервним швом (вікріл, капрофіл). Інтраопераційна антибіотикопрофілактика не проводилась. Час оперативного втручання складає $25 \pm 2,0$ хв., крововтрата $220 \pm 10,0 - 320 \pm 25,0$ мл.

Проведені дослідження показали, що у вагітних з преєклампсією середнього та важкого ступеня показники червоної крові та ОЦК знаходились на рівні контрольної групи ($p > 0,05$).

Після кесаревого розтину у породілей з преєклампсією (на 5-6 добу) показники гемоглобіну знижувались на 13,9% та 18,6%, еритроцити – на 10,3% та 10,3%, ОЦЕ – на 9,5% та 15,8% ($p < 0,05$). Показники ОЦК, ОЦП, гематокриту у породілей з преєклампсією середньої важкості залишались без змін ($p > 0,05$). При важкій преєклампсії ОЦК знизилось на 13,0%, ОЦП – на 11,4%, гематокрит – на 14,0% ($p < 0,05$). При середній післяопераційній крововтраті відповідно $276,47 \pm 9,8$ мл та $281,78 \pm 23,5$ мл ($p > 0,05$).

Таким чином, у породілей з важкою преєклампсією спостерігається анемія та гіповолемія, яка потребує корекції.

Аналіз системи гемостазу у вагітних з преєклампсією показав, що рівень тромбоцитів знижувався на 16,5% та 22,16% ($p < 0,05$). Фібриноген В був позитивний частіше в 5,75 та 4,29 рази, етаноловий тест в 7,9 та 7,93 разів, час згортання крові підвищувався на 18,9% та 30,16% ($p < 0,05$), АЧГЧ скоротився на 17,4% та 30,7% ($p < 0,05$). Після розродження (5-7 доба) спостерігалась нормалізація системи гемостазу, особливо у породілей з важкою преєклампсією (час згортання крові знизився на 71,0%, АЧГЧ подовжувався на 26,1% – до $35,5 \pm 0,55$ сек) ($p < 0,05$).

Таким чином, у породілей з преєклампсією після розродження протягом 5-7 діб спостерігається регрес ДВЗ-синдрому з нормалізацією гемостазу. Досліджувалась система гемостазу після кесаревого розтину через 2-3 години після переливання свіжої замороженої плазми (250-500 мл) у 60 випадках, рефортану (500 мл) у 42 та гелофузину (500 мл) у 25 породілей з преєклампсією. При використанні рефортану (по відношенню до плазми) рівень тромбоцитів

знизився на 13,5%, позитивний фібриноген В зустрічався частіше в 1,45 раза, а етаноловий тест в 1,51 раза частіше. Час згортання крові знизився на 27,3%, АЧТЧ подовжився на 22,0% ($p < 0,05$). У жінок 3-ї групи (з гелофузином) активації системи згортання крові не спостерігалось ($p > 0,05$).

Таким чином, використання розчинів ГЕК для лікування прееклампсії на фоні хронічного ДВЗ-синдрому та явищами ендотеліозу обґрунтовано до розродження. Після кесаревого розтину у породілей з прееклампсією, де спостерігаються ознаки коагулопатії, більш ефективним є використання гелофузину, який не впливає на показники гемостазу при адекватному відновленні ОЦК.

Таким чином, використання сучасної технології кесаревого розтину, превентивна профілактика ДВЗ-синдрому у жінок з прееклампсією дає можливість профілакувати ранню та пізню гіпотонію матки. При появі коагулопатичної кровотечі розроблено комплекс лікувальних заходів, які дозволяють запобігти материнській летальності.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукового завдання – визначення патогенетичних механізмів ранньої та пізньої гіпотонії матки у жінок з прееклампсією розроджених кесаревим розтином. Розроблені профілактичні та лікувальні заходи.

1. Гіпотонія матки у породілей з прееклампсією середнього ступеня важкості після кесарева розтину спостерігалась в 4,7 разів (12,3%) частіше, а з важкою прееклампсією в 6,6 разів (17,3%) частіше в порівнянні з контрольною групою (2,62%) і в 1,75 раза частіше при доношеній вагітності у жінок з важкою прееклампсією (20,3%) в порівнянні з передчасно розродженими (11,4%).

2. У вагітних з прееклампсією спостерігалось пригнічення клітинного імунітету ($p < 0,05$) ($CD3^+$ знижувались на 19,67% та 57,85%; $CD4^+$ на 52,96% та 31,38%; $CD8^+$ на 60,8% та 39,1%; $CD16^+$ підвищувався при важкій прееклампсії на 46,88%). Спостерігалось значне підвищення рівня прозапальних цитокінів ($p < 0,05$), ІЛ-1 β на 72,4% та 84,5%; ІЛ-2 – на 54,1% та 77,5%; ІЛ-6 – на 88,3% та 91,3%; ФНП- α – на 71,6% та 82,2%), яке обумовлене автоімунними реакціями та явищами ендотоксикозу.

3. Порушення скоротливої функції матки у жінок з прееклампсією пов'язано з мікроциркуляторними розладами і гіпоксією в міоцитах та сполучній тканині з подальшим фіброзом і структурними дефектами колагенового судинного матрикса з розвитком ендотеліозу.

4. У жінок з прееклампсією спостерігаються патоморфологічні зміни в плаценті – незрілі ворсини (29,6% та 95,8%), вогнищеві крововиливи (88,8% та 88,9%), звуження міжворсинчатого простору (51,8% та 98,6%), вогнищеві інфаркти в паренхимі плаценти (18,5% та 47,9%), артеріопатії (72,2% та 94,5%) ($p < 0,05$). Усі ці зміни об'єктивно відображають показники КТГ – які знижуються на 24,3% та 34,4%; дані біофізичного профілю – прогресуючий дистрес плода;

доплерометрії (підвищення ІР,ПІ,С/Д в пуповинній артерії та зниження в середній мозковій артерії) та плацентографії(третя ступінь зрілості плаценти – 80,0% при важкій преєклампсії в терміні вагітності 34,2±1,8 тижня).

5. У вагітних з преєклампсією прогресує хронічний ДВЗ-синдром з явищами гіперкоагуляції (тромбоцити знижуються на 16,6% та 22,16%; позитивний фібриноген В виявляється частіше – в 5,75 та 4,29 рази; позитивний етаноловий тест зустрічається частіше в 7,9 та 7,93 разів, час згортання крові підвищується на 18,9% та 30,16%, скорочується АЧТЧ на 17,4% та 30,7%) та гіповолемії у породіль з важкою преєклампсією (зниження гемоглобіну на 18,6%, еритроцитів – на 10,0%, ОЦК – на 13,0%, ОЦЕ – на 15,8%, ОЦП – на 11,4%, гематокриту – на 14,0%). Використання рефортану у вагітних з преєклампсією посилює гемодилуцію з відновленням мікроциркуляції, у породілей при появі коагулопатії (час згортання крові > 7 хв, АЧТЧ > 42-45 сек) протипоказано. При патологічній крововтраті плазмозамінником вибору є гелофузин, який не пригнічує згортання крові, адекватно відновлює ОЦК.

6. Розроблені заходи інтраопераційної профілактики та лікування ДВЗ-синдрому у жінок з преєклампсією, розроджених сучасними технологіями кесаревого розтину, дають можливість суттєво знизити патологічну крововтрату і є резервом зниження материнських втрат.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Розродження жінок з преєклампсією за показаннями з боку матері та плода проводиться раціональним способом кесаревого розтину (патенти 36075А; 43612А; 50317А П.П. Григоренко та співавт., 2001, 2002, 2003). У вагітних з важкою преєклампсією та ознаками порушення мозкового кровообігу доопераційна підготовка проводиться на протязі 2-3 годин з подальшим оперативним розродженням.

Інтраопераційна профілактика ДВЗ-синдрому у жінок з важкою преєклампсією включає: 1.Свіжу заморожену плазму 250-500 мл. 2. Рефортан 500 мл (до 20 мл/кг маси на добу). 3. Контрикал 30-50 тис. 4. Етамзилат (діцинон 12,5% 2,0) 16-20 мл.

Після кесаревого розтину:1. Лікарський нагляд протягом 2-4 годин (контроль гемодинаміки, діурезу, стану матки) з подальшим інтенсивним спостереженням на протязі 1-2 діб. 2.Дозоване введення окситоцину 1,0 (5 од) на 400 мл ізотонічного розчину хлориду натрію (16-18 крап/хв). 3. При ознаках гіпотонії матки підвищення дози утеротоніків (окситоцин 4-5 мл (20-25 од)) на 400 мл ізотонічного розчину хлориду натрія до 30 крап/хв. 4. Зовнішній масаж матки. 5. Внутрішнє вагінальне дослідження (при наявності згортків у порожнині матки – пальцеве або іструментальне видалення, ватномарлевий тампон з ефіром в порожнину матки (по типу кюретажа), потім в заднє склепіння. Якщо протягом 40-50 хвилин від консервативних заходів немає ефекту (крововтрата в межах 1200-1500 мл), проводиться релапаротомія під контролем проби Лі-Уайта.

Якщо кров згортається, достатньо провести суправагінальну ампутацію матки без додатків з дрениванням черевної порожнини (задній дугласів простір), а якщо кров не згортається – просту екстирпацію матки без додатків незалежно від крововтрати.

При ознаках ДВЗ-синдрому – кровотечі з параметріїв, яка не зупиняється при використанні гемостатичної губки, проводиться перев'язка внутрішніх клубових артерій з подальшим дрениванням черевної порожнини для контролю гемостазу. Оперативне втручання контролюється показниками гемостазу (час згортання крові за Лі-Уайтом, протромбіновий індекс, рівень фібриногену, тромбоцитів, АЧТЧ та ін.). Лікування ДВЗ-синдрому включає: 1. Свіжу заморожену плазму 1000-3000 мл (10-20 мл/кг маси, загальний білок крові не нижче 50 г/л). 2. Кріопреципітат 4-6 доз (фактори I, VII, VIII, VIII-фВ (Віллебранда), XIII та фібрoneктин). 3. Сандостатин (аналог гормону соматостатину) блокує синтез серотоніну та панкреатичних протеаз, стимулює судиннотромбоцитарний гемостаз (1 мл – 50-100 мкг синтетичного октапептиду). На 200 мл 0,9% хлориду натрію 2 мл сандостатину внутрішньовенно, повторити через 6-8 годин при порушенні згортання крові. 4. Гелофузин 20-150 мл/кг маси на добу (рефортан при масивних крововтратах протипоказаний). 5. Етамзилат – 20 мл внутрішньовенно, повторне введення через 4-6 годин (підсилює адгезивність та агрегацію тромбоцитів). 6. Контрикал 100 тис/год під контролем проби Лі-Уайта (добова доза до 2 г). 7. Ново-Севен (рекомбінантний людський VII фактор (конвертин) – 120 КМО/флаконт, 2,4 мг+3,4 мл води для ін'єкцій, внутрішньовенно за 2-5 хвилини, кожних 2 години до згорання крові (проба Лі-Уайта та АЧТЧ). 8. Гемотрансфузія (еритроцитарна маса 0-3 доби заготовки), відмиті еритроцити при дефіциті ОЦК 30,0-35,0% (крововтрата >1500 мл, Нв <70 г/л). 9. ПАМБА (параамінометил бензойна кислота 5 мл – 50 мг), інгібітор фібринолізу, внутрішньовенно 10 мл (100 мг). Повторне введення через 2-3 години під контролем проби Лі-Уайта. 10. Тромбоконцентрат – тромбоцити в крові $100-50 \times 10^9$ /л. Цільна кров при IV ст. геморагічного шоку (повне незгортання крові) посилює поліорганну недостатність за рахунок гемолізу еритроцитів за межами судинного русла. Компонентна гемотрансфузія повинна складати в співвідношенні плазми до еритроцитів 3:1 (В.И. Воробьев и соавт., 2000; А.Д. Макацария и соавт., 2002).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Богачов Е.І., Григоренко А.П. Особливості гомеостазу у жінок з прееклампсією при оперативному розродженні // *Biomedical and Biosocial Antropology*. – 2004. – № 3. – С.12-14 (автором проведено збір матеріалу, узагальнення результатів).
2. Григоренко П.П., Богачов Е.І. Ефективність плазмозамінників при відновленні крововтрати у жінок з прееклампсією, розроджених кесаревим розтином // *Вісник наукових досліджень*. – 2005. – № 1. – С.67-68 (автором проведено обстеження хворих та оцінка результатів).

3. Григоренко П.П., Богачов Е.І., Григоренко А.П. Вплив прееклампсії у вагітних жінок на стан внутрішньоутробного плода // Вісник Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова. – 2005. – № 2 (9). – С.246-249 (автором проведено обстеження хворих та оцінка результатів, підготовка до друку).
4. Григоренко П.П., Богачов Е.І., Григоренко А.П. Стан імунної системи у вагітних та породілей з прееклампсією, розроджених кесаревим розтином // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С.79-82 (автором проведено забір матеріалу, статистична обробка даних, узагальнення).
5. Богачов Е.І., Григоренко П.П., Григоренко А.П. Клініко-діагностичне значення інтерлейкінів у жінок з прееклампсією, розроджених кесаревим розтином // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. – № 2 (6). – С.48-51 (автором проведено аналіз літератури, підбір хворих, статистична обробка даних, підготовка до друку).
6. Богачов Е.І. Особливості гістологічної структури міометрія у жінок з прееклампсією, розроджених кесаревим розтином // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С.39-42.
7. Ультраструктурні зміни в міометрії у вагітних жінок з важкою прееклампсією, розроджених кесаревим розтином / Е.І. Богачов, К.С. Волков, О.Г. Курик, П.П. Григоренко, А.Ф. Якубовський // Вісник морфології. – 2007. – № 1 (13). – С.56-60 (автором проведено забір та аналіз матеріалу, підготовка до друку).
8. Деклараційний патент на корисну модель 9203 Україна МПК А61В17/00 Спосіб діагностики спроможності рубця на матці після кесарева розтину у жінок з природнім розродженням / П.П. Григоренко, А.Г. Ропотан, А.Ф. Якубовський, А.П. Григоренко, Е.І. Богачов (Україна) № 200501568, заявлено 21.02.2005, опубліковано 15.09.2005. – Бюл.№ 9. – 2 с. (автору належить основна ідея, клінічні спостереження).
9. Особенности плазмозамещающей терапии у женщин с тяжелой преэклампсией родоразрешенных кесаревым сечением / А.Ф. Якубовский, П.П. Григоренко, Э.И. Богачов, А.П. Григоренко // Тр. Крымского медицинского университета им. С.И.Георгиевского. – 2005. – Т.141, ч.2. – С.187 (автором проведено аналіз результатів, підготовка до друку).
10. Профілактика ранніх та пізніх ускладнень при плановому та ургентному кесаревому розтині / П.П. Григоренко, А.Ф. Якубовський, А.П. Григоренко, Е.І. Богачов, О.П. Засаднюк // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2006. – С.154-157. (автором здійснено впровадження розробленого способу кесаревого розтину та оцінку його ефективності).
11. Кесарів розтин у жінок з важкими пізніми гестозами, профілактика ускладнень / П.П. Григоренко, Е.І. Богачов, А.П. Григоренко, А.Г. Ропотан, А.Ф. Якубовський // Метод. рекомендації.–Хмельницький, 2006. – 16 с (автором проведено збір матеріалу, підготовка до друку).

12. Богачов Е.І. Особливості кореляційної залежності імунітокінового статусу у жінок з важкою преєклампсією // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2007. – С.56-61.

АНОТАЦІЯ

Богачов Е.І. Прогноз та профілактика маткових кровотеч у жінок з преєклампсією при оперативному розродженні. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2008.

Дисертаційна робота присвячена визначенню патогенетичних механізмів гіпотонії матки у жінок з преєклампсією розроджених кесаревим розтином. Виявлено, що у жінок та породілей з преєклампсією спостерігається пригнічення клітинної ланки імунітету на фоні вираженої загальної реакції цитокінів, пов'язане з автоімунними реакціями та явищами ендотоксикозу. Встановлено гістологічними та електронномікроскопічними дослідженнями дистрофічні зміни як в гладком'язових волокнах міометрія, так і в елементах сполучної тканини з судинними розладами (ендотеліоз). Порушується структура колагенового матрикса із зниженням величини гідростатичного тиску в судинах міометрія з набряком інтерстиційного простору. Формується дистрес плода на фоні фетоплацентарної недостатності з порушенням гомеостазу та гемостазу по типу прогресуючого хронічного ДВЗ-синдрому з явищами гіперкоагуляції. Доведено, що гіпотонія матки у породілей, розроджених кесаревим розтином, спостерігається в 1,75 раза частіше при доношеній вагітності (20,3%) в порівнянні з передчасним розродженням (11,4%). Використано сучасну технологію кесаревого розтину та розроблено превентивну профілактику ранньої і пізньої гіпотонії матки, при появі коагулопатичної кровотечі впроваджено комплекс лікувальних заходів, що дало можливість запобігти материнській летальності.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, кесарів розтин, гіпотонічні маткові кровотечі, патогенез, діагностика, лікування.

АННОТАЦИЯ

**Богачов Э.И. Прогноз и профилактика маточных кровотечений у женщин с пре-
эклампсией при оперативном родоразрешении.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2008.

Диссертация посвящена проблеме патогенеза развития гипотонических маточных кровотечений у родильниц с преэклампсией после кесарева сечения, особенностям диагно-

стических критериев и рационального выбора, анатомически обоснованного метода кесарева сечения в нижнем сегменте, с минимизацией шовного материала, сокращения времени операции и кровопотери, рациональному выбору патогенетически обоснованного комплекса превентивной профилактики гипотонии матки при появлении коагулопатического кровотечения. Внедрен комплекс лечебных мероприятий с учетом изменений иммуноцитокиновых взаимоотношений, гистологических и ультраструктурных изменений в миометрии и сосудистой системе, развивающегося прогрессирующего дистресса плода с выраженной фетоплацентарной недостаточностью, с нарушением гомеостаза и гемостаза.

Проведено клинико-статистическое обследование 282 беременных, родоразрешенных абдоминально. Из них 64 случая преэклампсии средней тяжести и 104 с тяжелой преэклампсией, 114 – контрольной группы. Исследования включали изучения клеточного и гуморального иммунитета до и после родоразрешения, цитокинового профиля, гисто- и ультраструктурные изменения миометрия, сосудистой системы матки и плаценты, состояние красной крови и ОЦК, ОЦП, ОЦЭ, показателей сосудисто-тромбоцитарного и прокоагулянтного гемостаза.

Установлено, что у беременных и родильниц с преэклампсией наблюдается угнетение клеточного иммунитета. У родильниц с тяжелой преэклампсией прогрессирует явление аутоиммунной агрессии с увеличением абсолютных показателей $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, резкое увеличение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β (в 2,78 и 4,43 раза), ИЛ-2 (в 2,78 и 4,43 раза), ИЛ-6 (в 8,53 и 11,49 раз) и ФНО- α (в 3,51 и 5,6 раз). У беременных с тяжелой преэклампсией между показателями клеточного иммунитета и интерлейкинами превалирует корреляционная связь в клеточном звене, что усиливает явление эндотоксикоза.

Гистологическое исследование миометрия нижнего сегмента матки показало нарушение микроциркуляции с повреждением капиллярных сосудов. В просвете сосудов фибринные тромбы и некроз среднего и наружного слоев стенок. В миометрии межмышечный отек, периваскулярные кровоизлияния, в миоцитах явления альтерации. При ультраструктурном исследовании наблюдается деструктивное изменение миоцитов, в гемокапиллярах сужение просвета, вакуолизация цитоплазмы, деструкция органелл, ядра с инвагинацией кариолемы в эндотелиоцитах (эндотелиоз). Отмечается повреждение коллагеновых волокон, фибробластов с деструкцией ядерной субстанции. Нарушается структура коллагенового матрикса в сосудах миометрия с дефицитом гидростатического давления и отеком интерстициального пространства. Наблюдается выраженная фетоплацентарная недостаточность с прогрессированием дистресса плода, СЗРП, нарушение показателей красной крови и ОЦК. В системе гемостаза наблюдается тромбопения, прогрессирующий хронический ДВС-синдром с явлениями гиперкоагуляции. Время свертывания цельной крови возрастает на 18,9% и 30,16%, АЧТЧ укорачивается на 17,4% и 30,7%. После родоразрешения на протяжении 5-7 суток наблюдается регресс ДВС-синдрома.

Показано высокий лечебный эффект рефортана у беременных с преэклампсией, наступает нормализация микроциркуляции и эффект гемодиллюции. У рожениц с нарушением гемостаза рефортан противопоказан, с большим эффектом показано применение гелофузина, так как он не влияет на показатели гемостаза и адекватно восстанавливает ОЦК. Разработанный комплекс профилактических и лечебных мероприятий позволил предупредить материнскую летальность.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, кесарево сечение, гипотонические маточные кровотечения, патогенез, диагностика, лечение.

SUMMARY

Bogachov E.I. The prognosis and prophylaxis uterine bleedings at women with preeclampsia at operative delivery. – Manuscript.

The thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. Vinnitsa National Medical University named after N.I.Pirogov, Ukraine, Vinnitsa, 2008.

The thesis is dedicated to studying the pathogenetic mechanisms of a hypotonia of a uterus at women with preeclampsia at operative delivery.

It is taped, that at pregnant women with a preeclampsia depressing cellular immunodefence against the expressed inflammatory response of the cytokines bound to autoimmune responses and appearances of an endotoxiosis is observed. It is erected histological and electron microscopic examinations dystrophic modifications both in unstriated fibers of a myometrium, and in devices of a connective tissue with vascular disorders (endotheliosis). The structure of a collagen matrix with decrease of magnitude of hydrostatic pressure in a myometrium vessel with an edema of interstitial space is broken. The distress of a fetus against of a fetoplacental insufficiency with disturbance of a homeostasis and a hemostasis as progressive the DIC-syndrome (disseminated intravascular clotting syndrome) with appearances of a hypercoagulation is shaped. It is proved, that the hypotension of a uterus at parturient women after cesarean delivery is observed in 1,75 times more often at term pregnancy (20,3 %) in comparison with premature birth (11,4 %). The contemporary method of cesarean delivery is used and preventive prophylaxis of an early and late hypotonia of a uterus is developed, at presence coagulopathy bleedings the complex of medical actions that has enabled is implanted to notify a maternal mortality.

Key words: pregnancy, preeclampsia, cesarean delivery, hypotonic bleeding of a uterus, pathogenesis, diagnostics, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

АЧТЧ – активований частковий тромбіновий час

ПІ – пульсацій індекс

ІР – індекс резистентності

С/Д – систоло-діастолічне співвідношення

ЦПВ – церебро-плацентарне відношення

САТ – систолічний артеріальний тиск

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

CD – кластери диференційовки

CD3⁺ – Т-лімфоцити

CD4⁺ – Т-лімфоцити хелпери/індуктори

CD8⁺ – Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини

CD16⁺ – натуральні кілери

CD22⁺ – В-клітини

ІРІ – імунорегуляторний індекс

IgA – імуноглобулін А

IgM – імуноглобулін М

IgG – імуноглобулін G

ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β

ІЛ-2 – інтерлейкін-2

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α

ІЛ-4 – інтерлейкін-4

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

КТГ – кардіотокографія