

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В усьому світі проблема невиношування вагітності вивчається достатньо широко. Впроваджуються в практику різні методи патогенетичної терапії, але проблема залишається актуальною, рівень патології складає від 5 до 20% і спостерігається високий рівень перинатальних ускладнень (Писарева С.П., 1996, Венцківський Б.М., Венцківська І.Б., 1997, Гойда Н.Г., 1998, Сидельникова В.М., 1999). Велику роль при цьому відіграє дисфункція фетоплацентарної системи і розвиток фетоплацентарної недостатності (Сидорова І.С., Макаров І.О., 2000).

Фетоплацентарна недостатність – ключова проблема сучасного акушерства і неонатології (Степанковская Г.К. и соавт., 1999, Сидельникова В.М., 1999, Радзинский В.Е. и соавт., 1999, Жук С.І. та співавт., 2001, Гайструк А.Н. та співавт., 2001). За даними Савельевой Г.М. и соавт. (1991), майже у кожної другої вагітної з невиношуванням розвивається ФПН. Проблему невиношування вагітності слід вирішувати з позицій виявлення групи ризику розвитку ФПН та застосування адекватних лікувально-профілактичних заходів корекції порушень системи мати-плацента-плід (Маркін Л.Б, Флут В.В., 1999). Високий рівень перинатальних порушень при вагітності, ускладненій ФПН і невиношуванням, диктує необхідність подальшого поглибленого вивчення проблеми (Сидельникова В.М., 1999, Дьоміна Т.М., 1999).

Не дивлячись на досягнуті успіхи, у жінок з невиношуванням вагітності недостатньо вивчено стан ФПК на патогенетичному рівні (Сидорова І.С., Макаров І.О., 2000, Бурлев В.А. и соавт., 2001). На думку Радзинского В.Е. и Ордянца І.М. (1999), в патогенезі ФПН вирішальна роль належить молекулярним і клітинним порушенням плацентарного гомеостазу, але дані про особливості молекулярних і клітинних механізмів плацентарного гомеостазу і адаптаційно-гомеостатичних реакцій плаценти нечисленні і різні: недостатньо вивчені регуляторні механізми, які забезпечують ріст, структуру і функціонування всього ФПК.

Крім того, до теперішнього часу пошук нових методів ранньої діагностики і прогнозування хронічної плацентарної недостатності та порушень стану плода продовжує залишатись одним з пріоритетних напрямків сучасного акушерства (Фёдорова М.В., 1997, Дьоміна Т.М., 1999, Сидорова І.С., Макаров І.О., 2000). У цьому аспекті надзвичайно важливими є профілактика доклінічних форм ФПН у вагітних з невиношуванням і своєчасна корекція патології з урахуванням патогенезу та функціонального стану ФПК (Дьоміна Т.М., 1997, Архіпкіна Л.В. та співавт., 1997, Лунгол В.Н., Веропотвелян П.М. и соавт., 1997).

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

Дисертаційна робота є фрагментом наукової теми кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України «Вивчення функціонального стану та адаптаційних можливостей системи мати-плацента-плід при акушерській та екстрагенітальній патології з подальшим прогнозуванням перебігу вагітності та пологів», № державної реєстрації 0101U007215.

Мета дослідження - знизити частоту порушень стану плода та плацентарної недостатності при невиношуванні вагітності шляхом вивчення механізмів її розвитку на органному, тканинному і клітинному рівнях та удосконалення методів профілактики і патогенетичної терапії.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз причин виникнення плацентарної недостатності та порушень стану плода при невиношуванні вагітності з метою виявлення найбільш суттєвих чинників, а також виявити особливості перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого, процесів адаптації новонароджених в ранньому неонатальному періоді у жінок з невиношуванням вагітності і плацентарною недостатністю (клініко-статистична розробка).

2. Дослідити функціональний стан плода при невиношуванні вагітності за допомогою ультразвукового та кардіомоніторного досліджень.

3. Вивчити гормональний профіль в системі мати-плацента-плід та визначити типи гормональної адаптації фетоплацентарного комплексу у жінок з невиношуванням вагітності.

4. Визначити рівень специфічних білків вагітності (ПАМГ-1), циклічного нуклеотиду (ц-АМФ) та інсуліноподібного фактору росту 2 (IGF-2) в крові вагітних з даною патологією і оцінити їх інформативність в діагностиці плацентарної недостатності та порушень стану плода.

5. Визначити морфо-функціональні особливості плаценти при невиношуванні вагітності і провести клініко-морфологічні паралелі зі станом новонародженого під час пологів і перебігом раннього неонатального періоду.

6. Вивчити доклінічні ознаки формування фетоплацентарної недостатності у жінок з невиношуванням вагітності і розробити критерії її діагностики.

7. Розробити, показати його ефективність та впровадити в практику патогенетично обґрунтований метод профілактики і лікування плацентарної недостатності та порушень стану плода при невиношуванні вагітності.

Об'єкт дослідження: система мати-плацента-плід при невиношуванні вагітності, фетоплацентарна недостатність.

Предмет дослідження: гормональна, білоксинтезуюча, бар'єрна, трофічна функції фетоплацентарного комплексу, адаптаційно-резервні можливості плода і

новонародженого, морфо-функціональні особливості плаценти.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (твердофазний імуноферментний аналіз), апаратні (ультразвукове, кардіомоніторне дослідження), морфологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в комплексному вивченні стану фетоплацентарного комплексу при невиношуванні вагітності на органному, тканинному і клітинному рівнях. Дисертантом вперше вивчено вміст у плазмі крові жінок з фетоплацентарною недостатністю ц-АМФ, при невиношуванні вагітності і ФПН - IGF-2, визначені типи гормональної адаптації ФПК при невиношуванні вагітності, що має прогностичне значення.

На основі результатів комплексної оцінки стану системи мати-плацента-плід розроблені критерії доклінічної діагностики ФПН у жінок з невиношуванням вагітності та впроваджено в практику спосіб патогенетичної корекції порушень ФПС при невиношуванні із застосуванням препаратів інстенону та АТФ-лонгу на фоні базової терапії.

Практичне значення отриманих результатів визначається розробкою критеріїв доклінічної діагностики ФПН - рівня гормонів, специфічних білків вагітності (ПАМГ-1), циклічних нуклеотидів (ц-АМФ) і факторів росту (IGF-2) у жінок з невиношуванням вагітності.

Результати проведених досліджень дали можливість розробити і запропонувати для практики спосіб корекції порушень ФПК при невиношуванні вагітності із застосуванням інстенону і АТФ-лонгу на фоні базової терапії, який дозволив підвищити ефективність лікування хронічної ФПН, зменшити перинатальну патологію.

Основні результати дослідження використовуються в практичній роботі пологових будинків № 1, 2 м. Вінниці, Вінницької обласної лікарні ім. М.І. Пирогова, Центру матері та дитини. Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі у студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, лікарів акушерів-гінекологів на кафедрах акушерства та гінекології № 1 та № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Дисертантом самостійно виконано пошук і проведено аналіз літературних даних і патентної інформації за темою дослідження, визначено мету та завдання дослідження. Автором здійснено клініко-епідеміологічний ретро- і проспективний аналізи перебігу вагітності і пологів у вагітних з ФПН при невиношуванні вагітності, розроблено анкету-опитувальник та проведено анкетування вагітних. Автор самостійно провела формування груп вагітних, первинну обробку та аналіз отриманих результатів, статистичний аналіз

результатів дослідження. Дисертант приймала участь в проведенні інструментальних досліджень вагітних та лікуванні запропонованими методами.

Аналіз і заключення по отриманим результатам, які дозволили сформулювати наукові положення і зробити висновки даної роботи, є особистим внеском дисертанта в розробку проблеми профілактики і лікування плацентарної недостатності та порушень стану плода у жінок з невиношуванням вагітності. Автором запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень, включених до дисертації, висвітлено на з'їзді акушерів-гінекологів України (Київ, 2001), на VIII-й університетській науково-практичній конференції молодих учених та фахівців Вінницького державного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Вінниця, 2002), на науково-практичних конференціях акушерів-гінекологів України (Тернопіль, 2002, 2003).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт (з них 5 – у виданнях, затверджених ВАК України, в т.ч. 4 статті в центральних медичних журналах, 1 – у збірнику наукових праць), 2 – в матеріалах і тезах конференцій, оформлено 1 винахід і зареєстровано 1 нововведення.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках основного тексту. Список літератури, додатки та ілюстративний матеріал займають 94 сторінки. Робота складається з вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (382 роботи, з них 227 – вітчизняних та російськомовних авторів і 55 – іноземних авторів) та двох додатків. Робота ілюстрована 52 таблицями і 24 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань застосовували ретроспективний аналіз, анкетування і комплексне динамічне обстеження вагітних.

За 1997-2001 р.р. проведено ретроспективний аналіз 359 індивідуальних карт вагітних і породілей, які включали дані від початку до завершення вагітності, карт УЗ-дослідження, історій пологів та історій розвитку новонародженого. Спостереження проводили протягом всієї вагітності із зазначенням результатів вагітності для матері та новонародженого. Вагітні були розділені на три групи: в I групу увійшло 96 жінок з загрозою переривання вагітності (26,7%); в II групу - 207 з загрозою переривання вагітності і ФПН (57,7%); в III групу (контрольну) - 56 жінок з фізіологічним перебігом

вагітності (15,6%). Додатково при передчасних пологах було вивчено стан 89 новонароджених і особливості перебігу раннього неонатального періоду.

115 вагітним (85 – з загрозою передчасних пологів, в т.ч. 60 - з ознаками ФПН, і 30 – з фізіологічним перебігом вагітності) в термінах гестації 27-37 тиж проведена комплексна оцінка системи мати-плацента-плід, яка включала загально-клінічне обстеження, дані суб'єктивної оцінки жінкою рухової активності плода (ТРП), оцінку функціонального стану плода за даними апаратних методів дослідження (кардіомоніторне дослідження і визначення БФПП за допомогою УЗД), гормональної адаптації ФПК, вивчення рівня специфічних протеїнів вагітності, циклічних нуклеотидів та факторів росту в крові вагітних, а також морфо-функціональних особливостей плаценти. Для поглибленого вивчення факторів ризику була розроблена анкета, за допомогою якої було проведено анкетування 105 вагітних.

При народженні дитини проводили оцінку стану за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хв, оцінку ступеня вираженості дихальної недостатності недоношеного новонародженого за шкалою Сільвермана, оцінку фізичного розвитку новонародженого і відповідність гестаційному терміну за допомогою центильних оціночних таблиць (Шабалов Н.П., 1997, Хитров М.В. и др., 1999).

Враховували індекс масо-зростових співвідношень (Ponderal Index – ПІ) за формулою (Железнов Б.И. и соавт., 1988):

$$ПІ = \frac{\text{маса тіла, г}}{(\text{довжина тіла, см})^3} \times 100.$$

У 32 вагітних з фетоплацентарною недостатністю і невиношуванням використовували тест суб'єктивної оцінки вагітною рухової активності плода ТРП „Рахуй до 10”.

Оцінку БФПП проводили за даними фетометрії, антенатальної кардіотокографії, дослідження тонуусу, дихальної і рухової активності плода, ультразвукової плацентометрії, визначення об'єму амніотичної рідини за запропонованою Сидоровой И.С. (2000) шкалою визначення стану ФПС під час вагітності. Визначення БФПП проводили трансабдомінальним скануванням за допомогою ультразвукового портативного сканера «Aloka SSD-500» (Toshiba, Японія) з датчиком 3,5 МГц.

Кардіомоніторне дослідження проводили аналізатором АУСП1-01 виробництва ТОО УНІКОС (Росія), починаючи з 28 тижнів вагітності, з оцінкою інтегративного показника стану плода.

Кількісне визначення ХСМТ, Е₃, Кр, ПАМГ-1, IGF-2 в сироватці венозної крові проводилось методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA), сендвіч-типу з використанням наборів Placental Lactogen Diagnostic Kit (BCM-Diagnostics, США), Ultra-Sensitive Unconjugated Estriol (Diagnostic Systems Labora-

tories, США), «Стероид ИФА-кортизол» (Санкт-Петербург, Росія), тест-системи ПАМГ-1-Фертитест-М (ДИА-М, Москва, Росія), ИФА-набору для визначення IGF-2 без екстракції (Diagnostic System Laboratories, США). Концентрацію ц-АМФ в плазмі крові 39 вагітних з загрозою передчасних пологів і 20 з фізіологічним перебігом вагітності визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору ИФА-АФ-цАМФ (ДИА-М, Москва, Росія). Вимірювання оптичної щільності проводили на імуноферментному фотометрі Multiskan EX виробництва фірми Labsystems (Хельсинки, Фінляндія).

Застосували спосіб оцінки гормонального стану ФПС (Савельєва Г.М. и соавт., 1991, Зяблицев С.В. и соавт., 1995, Романенко Т.Г., 1999), завдяки якому можливо виділити чотири типи гормональних реакцій ФПК: нормальний тип, стан напруження, нестійкості і виснаження.

Проведено морфологічне дослідження 20 плацент жінок з загрозою передчасних пологів, у яких при клінічному обстеженні діагностовано ФПН. Отримані результати порівнювали з групою контролю, яка складала 9 плацент від здорових вагітних, що народили дітей з оцінкою 8-10 балів за шкалою Апгар. Морфометрію проводили на органному, тканинному і клітинному рівнях.

Комплекс лікувально-профілактичних заходів при ФПН і загрозі передчасних пологів базувався на загальноприйнятих принципах і відрізнявся від загальновідомого тим, що додатково застосовувались препарати інстенон і АТФ-лонг. Під спостереженням знаходилось 85 вагітних з загрозою передчасних пологів і ФПН, які в залежності від характеру терапії були розділені на 2 групи: I група - 40 вагітних, яким призначали традиційне лікування, II група - 45 вагітних, яким призначався запропонований комплекс. Вибір препаратів визначався тим, що їх вплив спрямований на первинні, глибинні механізми ураження ФПК: на нормалізацію і оптимізацію функцій (метаболізму) плаценти на клітинному та субклітинному рівнях (АТФ-лонг), а також покращення стану внутрішньоутробного плода і новонародженого за умов вже розвинутої ФПН (інстенон як антигіпоксанти).

Отримані дані математично оброблені з використанням інтегрованої системи для комплексного статистичного аналізу та обробки даних в середовищі Windows "Statistica" Ver. 5.0 (вир-цтва StatSoft® Inc., USA).

Результати дослідження та їх обговорення. За даними власних спостережень і ретроспективного аналізу середній вік вагітних склав $24,7 \pm 2,9$ роки, кожна четверта жінка з загрозою переривання вагітності була в юному або пізньому репродуктивному віці, кожна друга - з надмірною масою тіла або з її дефіцитом.

За даними анкетування із соціальних факторів мали вагу сімейна невлаштованість або погані взаємовідношення в сім'ї (16,7%), шкідливі умови

на виробництві (25%), наявність стресової ситуації (48,8%), мала тривалість сну (10,1%). За соціальним складом переважали жінки-службовці і домогосподарки (68,2%), серед жінок з загрозою переривання вагітності відмічався високий відсоток учнів і студентів (17,1%). Мали вагу такі фактори, як віддаленість житла від місця роботи (навчання) (49,1%) та матеріальна забезпеченість сім'ї (незадовільна - у 20% жінок з загрозою невиношування і у 43,3% - з ФПН).

Негативно впливали на перебіг вагітності шкідливі звички: кількість жінок з загрозою переривання вагітності, які вживали алкоголь до і під час вагітності, складала 41,6%, курили 38,4% вагітних (мало значення і пасивне тютюнопаління – 59,1%).

Питома вага у розвитку невиношування вагітності і ФПН належала ендокринним порушенням, які проявлялись високою частотою раннього настання менархе (37,2%), порушеннями оваріо-менструального циклу (альгодисменорея – у 16% жінок з загрозою переривання вагітності і у 33,3% з ФПН, олігоменорея - 41,7%).

Обтяжений акушерський анамнез мав місце у кожній другій вагітній з загрозою невиношування вагітності (40-55%). Відмічено значну кількість штучних (28,2%) і самовільних абортів (18,9%), передчасних пологів (26,8%) і випадків мертвородження (4,3%) в анамнезі. Жінки, що народжують вперше, склали 2/3 загальної кількості вагітних. Виявлена залежність частоти виникнення ФПН і невиношування вагітності від паритету пологів. Так, зазначена патологія зустрічалась достовірно частіше (в порівнянні з контролем) у повторновагітних і тих, хто багато народжує.

У кожній другій жінки в анамнезі зустрічались гінекологічні захворювання, в структурі яких провідне місце займали запальні захворювання матки і придатків (23,3%), кольпіти (62,7%), які у 14,7% поєднувались з патологією шийки матки. У 84,9% вагітних з загрозою переривання вагітності виявлялась екстрагенітальна патологія, серед якої суттєву роль відігравали серцево-судинні захворювання (гіпотонія – 17,7%, гіпертонічна хвороба – 10,3%, вроджені і ревматичні вади серця – 6,7%) і захворювання нирок (11,7%). Відмічалась висока частота дитячих інфекційних захворювань (43,6%), а також дифузного нетоксичного зобу (21,2%).

У 26,4% жінок основної групи ФПН виникла на тлі пізнього гестозу, у 54,9% – помірної анемії вагітних. Домінуюче положення в клінічній картині займали ознаки загрози переривання вагітності.

У жінок з загрозою переривання вагітності виникають виражені зміни в органних, тканинних, клітинних і молекулярних механізмах гомеостазу плаценти, що свідчить про розвиток ФПН, яку слід розглядати як один із патогенетичних механізмів невиношування вагітності. Так, із 303 вагітних з

загрозою переривання у 207 (68,3%) за допомогою клінічних, лабораторних і апаратних методів дослідження була діагностована хронічна ФПН: до 32 тиж у 38,8% вагітних, в 32-36 тиж – у 48,2%, після 36 тиж – у 12,9% пацієток.

Найбільш частими симптомами загрози передчасних пологів були переймоподібні болі внизу живота (91,5%) і підвищений тонус матки, який визначався пальпаторно. Клінічна картина хронічної ФПН проявлялась в порушеннях основних функцій плаценти. Про зміни дихальної функції плаценти свідчили симптоми гіпоксії плода, які клінічно проявлялись змінами РАП, що відчувала сама вагітна (ТРП), і підтверджувались даними апаратних методів дослідження стану плода. У 28,1% жінок з загрозою переривання вагітності і ФПН виявлявся “розмашистий” тип ТРП, при якому в 2-2,5 рази частіше, ніж при “компактному”, спостерігались патологічні зміни БФПП, ознаки внутрішньоутробного страждання плода за даними кардіомоніторного дослідження, асфіксії новонародженого, симптоми дизадаптації та гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС.

За даними ретроспективного аналізу зміни синтетичної функції плаценти проявлялись ЗВУР (в основному асиметрична форма - у кожній 4-ої жінки з загрозою переривання вагітності при доношеній вагітності і у кожній 2-ої - при недоношеній), хронічною гіпоксією плода (за даними апаратних методів: у 12,5% з загрозою переривання і 51,2% з ознаками ФПН), а також патологією скоротливої активності матки під час вагітності і в пологах (тривала загроза переривання вагітності - 31,6%, передчасні пологи – 19,5%, аномалії пологової діяльності – 23,4%). Відображенням порушень захисної функції плаценти було внутрішньоутробне інфікування плода і хоріонамніоніт (9,8%). На фоні розладів видільної функції плаценти у 26,7% вагітних відмічалась патологічна кількість навколоплодових вод (в основному – багатоводдя), причому при ФПН в 1,5 рази частіше, ніж при відсутності ознак ФПН.

При ретроспективному аналізі встановлено, що у роділь з загрозою переривання вагітності частота ускладнень в пологах (несвоєчасне відходження навколоплодових вод - 25,5%, аномалії скорочувальної діяльності матки – 23,4%, передчасне відшарування плаценти – 3,1%) була достовірно вищою порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Кровотечі в ранньому післяпологовому періоді, обумовлені дефектом частки посліду, виникали у кожній 5-ої роділлі з ФПН (20,3%), пологовий травматизм - у кожній 3-ої (37,2%), при цьому переважали розриви піхви та шийки матки. Гіпоксія плода в пологах спостерігалась у 15,6% роділь з загрозою переривання вагітності і 32,4% з ФПН, асфіксія новонародженого – у 24,9%. Загроза переривання вагітності була підставою для оперативного розродження в 11,1% випадків. Ручне обстеження і інструментальна ревізія порожнини матки виконувались у 29,4% роділь.

Відмічено досить високу частоту (13,5%) післяпологових септичних ускладнень (субінволюцій матки і ендоміометритів), що пояснюється високою частотою дефектів часточок посліду і щільного прикріплення плаценти.

Патологічні зміни в ФПС при невиношуванні вагітності знайшли своє відображення в стані новонароджених. З нормальними масо-зростовими показниками народилось 3/4 новонароджених, інші - з ознаками ЗВУР. В групі вагітних з ФПН середня маса тіла ($2985,7 \pm 38,4$ г) та зріст новонароджених ($50,6 \pm 1,1$ см) були достовірно меншими, ніж в групі контролю.

При вивченні антропометричних даних за пондераловим індексом (ПІ) виявлено серйозні дисоційовані порушення у розвитку плода. Так, при ранньому розвитку хронічної ФПН у плодів частіше відмічався пропорційний розвиток при низькій масі тіла, і показники ПІ, як правило, не відрізнялись від норми. При пізньому розвитку ФПН мало місце значне відставання маси тіла і ПІ мав низькі значення. Зниження ПІ відмічено майже у кожній 2-ої вагітної (43,4%) з загрозою переривання вагітності, при цьому майже у всіх випадках величина ПІ знаходилась на нижній межі “адаптивної” норми.

Народились в асфіксії 32,7% новонароджених від жінок, вагітність яких ускладнилась ФПН (із них легкого ступеня – 16,4%, середнього – 12,5% і важкого ступеня - 3,8%) (ретроспективні дані). Середня оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар в групі вагітних з загрозою невиношування і ознаками ФПН ($6,25 \pm 0,8$) була вірогідно меншою, ніж в групі контролю ($8,85 \pm 0,9$).

За даними ретроспективного аналізу карт новонароджених, у дітей від жінок з загрозою переривання вагітності в 8,4 рази частіше, ніж в контролі, зустрічалась перинатальна патологія, в структурі якої перше місце займала ЗВУР плода (23,9%), друге місце – перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (11,2%), третє місце розділили кон’югаційна жовтяниця (9%), внутрішньоутробне інфікування (9%), ателектази легень (9%). У 12,5% новонароджених від матерів з загрозою переривання вагітності були виявлені ознаки морфо-функціональної незрілості.

У 68,9% новонароджених від жінок з загрозою переривання вагітності перебіг раннього неонатального періоду характеризувався клінічними проявами порушень процесів адаптації: втрата початкової маси тіла приймала патологічний характер, сягаючи в окремих випадках (6,7% дітей) 14-16%, відновлення її відбувалось повільніше (у 25,7% дітей з ФПН відмічалось пізне відновлення маси тіла, крім того, відновлення маси тіла на момент виписки взагалі не відбулось у 30,7% недоношених новонароджених з ФПН), у 13,3% новонароджених з ФПН відмічалось пізне відпадиння пуповинного залишку. Кожна 3-я дитина (а при передчасних пологах – 54,5%) при хронічній ФПН,

потребувала проведення реанімаційних заходів при народженні і/або переводу на другий етап догляду, при цьому діти з масою тіла, яка відповідала гестаційному віку, - в 24,5% спостережень, з масою тіла менше 2500 г - в 100%. При передчасних пологах оцінка дихальної недостатності новонародженого за шкалою Сільвермана-Андерсена з ознаками ФПН була достовірно вищою. Частота ускладненого перебігу раннього неонатального періоду при ФПН була вищою, а самі ускладнення значно важчі.

Після проведення клініко-статистичного аналізу факторів ризику розвитку фетоплацентарної недостатності та перинатальних наслідків у жінок з загрозою переривання вагітності стало цілком очевидно, що проблема фетоплацентарної недостатності при невиношуванні вагітності потребує подальшої розробки. Для одержання найбільш повної інформації про форму, характер, ступінь важкості ФПН і вираженості компенсаторно-приспосувальних реакцій ФПК у жінок з невиношуванням вагітності проведено комплексне обстеження 115 вагітних в термінах гестації 27-37 тиж, яке включало оцінку стану плода за даними функціональних методів дослідження, дослідження гормональної, білок-синтезуючої функції плаценти, факторів росту і циклічних нуклеотидів.

При оцінці БФПП порушення СДП (нестабільна ЧСС і тахікардія, а також їх поєднання) спостерігались в 2 рази, патологічні зміни ДРП – в 3,5 рази, порушення РАП (в основному - підвищення) – в 3 рази частіше при загрозі переривання вагітності і ФПН, ніж при відсутності ознак ФПН. При ФПН відмічалось зменшення кількості епізодів РАП, яке вказує на важкий стан плода і є загрозовою прогностичною ознакою. Зниження тонуусу плода виявлено у 10,1% вагітних з ФПН, що свідчить про декомпенсацію ФПС і виражене страждання плода.

При ФПН відмічалась латералізація плаценти: плацента достовірно частіше локалізувалась на передній стінці матки (54,6%), ніж на задній. Характерним для ФПН і загрози переривання вагітності була доволі значна частота (13,5%) низького прикріплення або передлежання плаценти. У кожній 5-ої жінки (27,1%) з загрозою переривання вагітності і у кожній 3-ої (41,1%) при наявності ознак ФПН зареєстровано потовщення плаценти. При ФПН в 5,3% випадків спостерігалась гіпоплазія плаценти.

Ступінь зрілості плаценти відповідав терміну гестації лише у 68,8% вагітних з загрозою переривання і у 39,1% вагітних з ознаками ФПН, в інших випадках відмічалось передчасне дозрівання (27% і 57% відповідно) або відставання (4,2 і 3,9% відповідно) ступеня зрілості плаценти. Сприятливе закінчення вагітності для плода і новонародженого відмічалось при передчасному дозріванні плаценти, що можна пояснити достатнім об'ємом компенсаторних реакцій в плаценті, і несприятливі наслідки - при відставанні

дозрівання плаценти (у 100% плодів виявлено порушення з боку основних параметрів БФПП, асфіксія мала місце у 3/4 новонароджених).

У 54,6% жінок з загрозою переривання вагітності мало місце поєднання випередження ступеня зрілості плаценти на 1 позицію з патологічними включеннями в плаценті і/або з розширенням судин плаценти. При ФПН переважали такі патологічні ознаки, як гіпертрофія (41,1%) або гіпоплазія (3,9%) плаценти, передчасне дозрівання плаценти (57%) і деструктивні зміни в ній (80,2%), серед яких виявлялись транзиторні та деструктивні зміни. В контрольній групі лише в 3,6% спостереженнях знайдено транзиторні патологічні зміни плаценти.

При оцінці стану ФПС з використанням шкали Сидоровой І.С. (2000) встановлено, що у жінок з невиношуванням вагітності переважно виявлялись ознаки компенсованої або субкомпенсованої форми ФПН. Декомпенсована форма мала місце в поодиноких спостереженнях. Середня оцінка БФПП у жінок з загрозою переривання вагітності статистично не відрізнялась від контрольної групи, що підтверджує достатні компенсаторно-приспосувальні можливості ФПК. В ранньому неонатальному періоді ризик виникнення гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС підвищувався при наявності ехографічних ознак субкомпенсованої форми ФПН. Декомпенсована форма ФПН передувала розвитку тяжкого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

При кардіомоніторному дослідженні у жінок з загрозою переривання вагітності середній базальний ритм плода не відрізнявся від контрольної. Лише в 9,5% спостереженнях була виявлена помірна (160-180 уд/хв) тахікардія. У 1/3 жінок (35,7%) з загрозою переривання вагітності відмічено достовірне зниження амплітуди миттєвих осциляцій з одночасним зростанням їх частоти, зниження кількості акцелерацій на 42,6%, зниження їх амплітуди на 20,9%. Децелерації спостерігались з частотою 77%. Відмічено зростання кількості повільних і швидких децелерацій, зростання їх амплітуди, що свідчить про пригнічення реактивності ССС плода при невиношуванні вагітності, особливо при ФПН. У 43,3% вагітних з загрозою переривання і 53,3% з ознаками ФПН при оцінці стану плода за ПСП відмічені початкові і виражені порушення реактивності ССС плода. Відмічалась значна кількість виражених порушень реактивності ССС плода (13,3% і 9,3% відповідно), а також критичний стан плода (2,7% - при наявності ознак ФПН).

Точність діагностики порушення стану плода при кардіомоніторному дослідженні складала 88%. Самопочуття новонароджених в ранньому неонатальному періоді відповідало прогнозу, отриманому при кардіомоніторному дослідженні.

Особливої уваги заслуговують дані про гормональні зміни та їх прогностичне значення, які визначають гормональну адаптацію ФПК у жінок з загрозою передчасних пологів і відіграють суттєву роль в патогенезі ФПН. Розвиток фізіологічної вагітності супроводжувався прогресивним збільшенням секреції ХСМТ, E_3 , Кр. Так, рівень ХСМТ протягом фізіологічного перебігу вагітності зріс в 1,5 рази. Концентрація Кр в III триместрі зросла майже в 2 рази.

У вагітних з загрозою передчасних пологів спостерігалось значне зниження концентрації ХСМТ (в 1,5-2 рази), а при гіпоксії плода - майже в 3 рази. Особливо низькі концентрації гормону (зниження в 3,9-6 разів) спостерігались при ЗВУР плода в терміни вагітності 27-30 тиж. Рівень ХСМТ корелював з розмірами плаценти і масою плода ($r=+0,58\pm 0,04$), з ПСП при кардіомоніторному дослідженні ($r=-0,19\pm 0,04$), оцінкою новонародженого за шкалою Апгар ($r=-0,18\pm 0,03$). Відмічено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ХСМТ і E_3 ($r=+0,3\pm 0,1$), між рівнем E_3 і Кр ($r=+0,23\pm 0,05$).

У 23,5% вагітних з загрозою передчасних пологів спостерігалось значуще підвищення (в 1,6-4 рази) сироваткової концентрації E_3 , що вказує на напруження компенсаторних реакцій ФПС. Тривале напруження призводило до виснаження адаптаційних можливостей ФПС і, як наслідок цього, у 72,9% вагітних основної групи спостерігалось достовірне зниження (в 2-3,9 рази) концентрації E_3 , що пояснюється формуванням хронічної ФПН. Найбільш показове зниження E_3 (в 3-4 рази) спостерігалось в 27-32 тиж. Виявлена залежність між зниженням рівня E_3 в крові вагітних і ступенем тяжкості стану дитини при народженні. Так, зниження рівня E_3 більше ніж на 50% виявилось показником загрозливого стану плода, який вказував на виражені гіпоксичні зсуви в його організмі: гіпоксія плода виявлена в 47% випадків, асфіксія новонародженого - в 12,9%, ЗВУР - в 9,4%, тяжкі ураження ЦНС гіпоксично-ішемічного генезу - в 4,7% і морфо-функціональна незрілість - в 3,5%. Зниження секреції і екскреції E_3 відбувалось до появи клінічних ознак гіпоксії плода і може вважатись прогностичним критерієм розвитку ФПН. Лише у 3,5% жінок з загрозою передчасних пологів концентрація Кр відповідала показникам певних термінів гестації. У 32,9% вагітних рівень гормону був підвищеним в 1,3-1,9 рази. У 63,5% вагітних відмічалось зниження концентрації Кр (в 1,3-4,4 рази). Несприятливим для плода і новонародженого виявилось зниження рівня Кр на 50%, яке супроводжувалось гіпоксією плода в 60%, ЗВУР - в 9,4%, перинатальним ураженням ЦНС - в 7,1% випадків (при підвищенні рівня Кр гіпоксія плода легкого і середнього ступеня зустрічалась в 21,2%, ЗВУР плода в 4,7% випадків).

При проведенні індивідуального аналізу гормональної функції ФПК у вагітних досліджуваних груп виявлено чотири типи адаптаційних реакцій (табл.

1). Вперше були визначені типи гормональної адаптації ФПК у жінок з загрозою передчасних пологів.

Таблиця 1

**Гормональний профіль фетоплацентарного комплексу
в терміні гестації 27-37 тиж, абс (%)**

Групи обстежених вагітних	Гормональна функція плаценти			
	нормальна	напруження	нестійкість	виснаження
Вагітні з загрозою передчасних пологів (n=85)	-	7 (8,2%)	34 (40%)**	44 (51,8%***)
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності (n=30)	24 (80%)	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)

Примітка: ** - вірогідна різниця ($p < 0,01$) у порівнянні з контрольною групою; *** - вірогідна різниця ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою.

Напруження, нестійкість і виснаження гормональної функції ФПС, які є патологічними типами адаптації плода, свідчать про різні етапи розвитку порушень його стану. Напруження (гормональна гіперфункція) є одним з механізмів адаптаційного захисту, спрямованих на збереження внутрішнього гомеостазу (Зяблицев С.В. и соавт., 1995).

Дис- або гіпофункція, які є проявами ФПН, спостерігались у 91,8% вагітних з загрозою передчасних пологів, у яких відбувалось функціональне напруження, перенапруження і зрив захисно-приспосовних і функціональних можливостей організму плода (Сидорова И.С. и соавт., 1998), що проявлялось вираженою гормональною недостатністю. Переважним типом гормональної адаптації ФПК у жінок з загрозою передчасних пологів була гіпофункція (варіант виснаження), яка виявлена у 51,8% вагітних основної групи. При цьому зниження рівня одного із гормонів ФПК більше ніж на 50% було ознакою загрозового стану плода, на 70-80% - ознакою тяжкого стану плода. Дис- і гіпофункція у 1/3 вагітних спостерігались в терміні 27-28 тиж, який відповідає «розцвіту» гормональної функції плаценти, що дає підстави відносити вагітних з загрозою передчасних пологів до групи ризику розвитку первинної ФПН.

При фізіологічній вагітності максимальна концентрація ПАМГ-1 в III триместрі не перевищувала 40 нг/мл. При зарозі передчасних пологів лише у 24-35% вагітних вміст ПАМГ-1 відповідав показникам певних термінів фізіологічної вагітності, у решти був зареєстрований підйом концентрації білка від 44,1 до 147,9 нг/мл, а при наявності ФПН навіть і до 182,8 нг/мл, що в 2-5 разів перевищувало вміст білка при неускладненій вагітності. Отримані результати показали безсумнівний зв'язок між рівнем плацентарних білків

(ПАМГ-1) в сироватці крові і станом ФПК та завершенням вагітності. Так, кореляційний аналіз показав, що вміст ПАМГ-1 в значній мірі відображав рівень гормонів ФПК: E_3 ($r=-0,41\pm 0,01$) і Kp ($r=-0,53\pm 0,06$), корелював із станом плода і новонародженого ($r=+0,48\pm 0,2$), ПСП при кардіомоніторному дослідженні ($r=+0,26\pm 0,07$). Найвищий рівень ПАМГ-1 (147,9-182,8 нг/мл) відмічено при внутрішньоутробній гіпоксії, ЗВУР плода і тяжкій асфіксії новонародженого. Підвищений рівень ПАМГ-1 в сироватці крові вагітних є клінічно значимим біохімічним маркером неблагополучного розвитку плода і може використовуватись для оцінки функції плаценти і стану плода.

У вагітних з загрозою передчасних пологів встановлено порушення адаптаційних реакцій плаценти на тканинному рівні, яке проявлялось змінами рівня ц-АМФ в плазмі крові. Відмічено підвищення його рівня в 2,3-4,5 рази порівняно з фізіологічною вагітністю, що свідчить про стимуляцію і максимальне напруження адаптаційно-гомеостатичних механізмів клітин плаценти і стресовий стан плода. Особливо високі концентрації ц-АМФ відмічені при загрозі передчасних пологів і ФПН (в 6 разів). Знайдена кореляція між рівнем ц-АМФ і рівнем досліджуваних гормонів ФПК, а також з неблагоприємним закінченням пологів для плода і новонародженого: E_3 ($r=+0,64\pm 0,1$), ХСМТ ($r=+0,24\pm 0,07$) і Kp ($r=+0,34\pm 0,04$), рівень ц-АМФ в плазмі крові вагітних був достовірно вищий при гіпоксії плода. Встановлено, що при вагітності, ускладненій загрозою передчасних пологів і ФПН рівень ц-АМФ в плазмі крові від 69,5 до 84,3 рМ/мл прогнозує несприятливе закінчення вагітності для плода і новонародженого.

При фізіологічному перебігу вагітності наприкінці II триместру спостерігався підйом рівня IGF-2, який досягав піку ($545,4\pm 26,3$ нг/мл) в III триместрі, після 34 тиж вагітності спостерігалось деяке зниження рівня IGF-2. У вагітних з загрозою передчасних пологів рівень досліджуваного фактору росту залишався різко підвищеним (в 3-3,5 рази) протягом всього періоду гестації. Відмічена тісна кореляція ($r=+0,68$) між рівнем IGF-2 і масою тіла новонароджених, що свідчить про його вплив на формування маси тіла плода. Встановлена висока кореляція між значенням III і рівнем IGF-2 ($r=+0,72$), що також вказує на його суттєву роль в формуванні розмірів плода. Зміни рівня IGF-2 є раннім прогностичним маркером, який характеризує початкові ознаки порушень в ФПК, що виникають задовго до клінічної маніфестації хронічної ФПН. Визначення змін продукції IGF-2, починаючи з ранніх термінів вагітності, сприяє ранній діагностиці ФПН, дозволяє прогнозувати її виникнення і своєчасно розпочинати профілактичні заходи та патогенетично обгрунтовану терапію метаболічних і гемодинамічних порушень при ФПН.

Проведені дослідження свідчать про значні порушення стану ФПК у вагітних з невиношуванням, що позначається на рівні специфічних білків, циклічних нуклеотидів та факторів росту, які можуть служити скринінговим методом прогнозування та доклінічної діагностики ФПН. Існує тісна кореляційна залежність між рівнем гормонів, станом плода та вивченими маркерами. З метою об'єктивної оцінки стану ФПС при невиношуванні вагітності доцільно використовувати комплексну оцінку з визначенням БФПП, кардіомоніторного дослідження, визначення рівня гормонів, концентрації специфічних білків вагітності (ПАМГ-1), циклічних нуклеотидів (ц-АМФ) та факторів росту (IGF-2), за допомогою чого можна скласти цілісне уявлення про характер патологічних процесів, які відбуваються в ФПК.

У всіх випадках діагноз хронічної ФПН був підтверджений при морфологічному дослідженні посліду. Морфологічне вивчення плаценти встановило виражену плацентарну недостатність у жінок з невиношуванням вагітності, яка проявлялась інволютивно-дистрофічними процесами і циркуляторними розладами та патологічним дозріванням плаценти (ранній – 65% і дисоційований розвиток - 35%). Дані про гемодинамічні порушення, дистрофічні та проліферативні процеси в тканині посліду у жінок з загрозою передчасних пологів і контрольної групи представлені в табл. 2.

Гістологічні зміни плаценти при зарозі передчасних пологів свідчили про розвиток вторинної відносної ФПН, яка є проявом дизадаптації плаценти при розладах метаболізму, коли процесу виснаження компенсаторно-присосовних реакцій на клітинному і тканинному рівнях передують компенсаторні процеси на молекулярному рівні. Досліджено компенсаторно-присосовні реакції на тканинному рівні і їх топографія при різних формах відносної ФПН. При невиношуванні вагітності і ФПН компенсаторно-присосовні реакції були найбільш виражені в парацентральных та крайових відділах плаценти, тоді як у центральних визначались судинні розлади у вигляді інтервільозного стазу і тромбозу.

Проведено співставлення виявлених патологічних змін в плаценті зі станом новонародженого та перебігом раннього неонатального періоду. Так, при народженні дітей з оцінкою за шкалою Апгар 7-8 балів в периферичній частині плаценти відмічались виражені компенсаторні зміни; 6-7 балів - в плаценті розвивалась відносна незрілість синцитіотрофобласта, переважали дистрофічні зміни, набряк, зменшувалась кількість васкуляризованих і спеціалізованих ворсинок, тобто процеси, які порушують транспортну функцію плаценти. В плацентах новонароджених з оцінкою за шкалою Апгар 5-6 балів переважали деструктивно-склеротичні процеси. Порушення мозкового кровообігу гіпоксичного характеру в ранньому неонатальному періоді розвинулось у 30%

новонароджених з ФПН. Описані клініко-морфологічні паралелі свідчать про значення змін в плаценті для прогнозування післянатального розвитку дітей.

Таблиця 2

Гемодинамічні порушення, дистрофічні та проліферативні процеси в тканині послідів жінок основної і контрольної груп

Види порушень	Посліди жінок контрольної групи (n=9)	Посліди жінок з загрозою передчасних пологів (n=20)
<i>Пуговина</i>		
Набряк вартонова студня	1 (11,1%)	20 (100%)**
Екстравазати	-	1 (5%)
Периваскулярні крововиливи	-	1 (5%)
<i>Оболонки</i>		
Набряк тканин	2 (22,2%)	17 (85%)*
Вогнищева нейтрофільна або лімфоцитарна інфільтрація	-	6 (30%)
Відкладення фібрину в децидуальній пластинці	-	2 (10%)
<i>Плацента</i>		
Фіброз строми поодиноких стовбурових ворсин	-	5 (25%)
Ангіоматоз	1 (11,1%)	13 (65%)*
Фібриноїдний некроз поодиноких термінальних ворсин	2 (22,2%)	13 (65%)*
Дилятація судин стовбурових ворсин	3 (33,3%)	18 (90%)*
Проліферація синцитіотрофобласту з утворенням синцитіальних бруньок	2 (22,2%)	15 (75%)*
Вогнищеві скупчення фібриноїду в міжворсинчастому просторі	1 (11,1%)	11 (55%)*
Вогнища фібриноїдного некрозу в міжворсинчастому просторі	-	2 (10%)
Звуження міжворсинчастого простору	-	1 (5%)
Кальцинати в міжворсинчастому просторі	-	3 (15%)
Крововиливи в міжворсинчастий простір	1 (11,1%)	16 (80%)**
Кальцинати в паренхімі плаценти	-	2 (10%)
Дрібні або великі вогнища інфарктів в паренхімі плаценти	-	2 (10%)
Вогнища фібриноїдного некрозу в децидуальній пластинці	-	5 (25%)

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

Не дивлячись на існування різноманітних схем лікування хронічної ФПН, в наш час триває пошук більш ефективних методів лікування і профілактики цієї патології (Зіміна І.Л. 1996). Патогенетично обґрунтований спосіб корекції порушень ФПС із застосуванням інстенону та АТФ-лонгу на фоні базової терапії дозволив знизити прояви ФПН, покращити стан внутрішньоутробного плода і покращити адаптацію новонародженого до умов позаутробного існування у жінок з загрозою передчасних пологів.

Застосування запропонованого комплексу сприяло більш ранньому досягненню клінічного ефекту у 77,8% вагітних, ніж при використанні тільки симптоматичної терапії (70%). В обох групах при контрольному УЗД (на 9-ту добу) зникав гіпертонус міометрію, нормалізувалися певні показники БФПП (СДП - ритм серцевих скорочень, ДРП – частота, форма ДРП, відбувалось зменшення кількості епізодів ДРП, РАП), при чому в групі вагітних, які отримували запропонований комплекс, достовірно у більшій кількості пацієнток. Не було встановлено впливу проведеної терапії на тонус плода, мабуть тому, що центр регуляції цієї функції дозріває раніше інших, тому і пізніше всіх відновлюється і його порушення являються ознакою декомпенсації ФПС (Сидорова І.С., Макаров І.О., 2000). Серед маркерів стабільності ФПС (структура плаценти, фетометричні показники, об'єм навколоплідних вод) не відмічалось суттєвих змін. Із цих показників відбулась нормалізація об'єму навколоплідної рідини лише у 4,4% вагітних, які застосовували інстенон і АТФ-лонг, і 2,5% вагітних, що отримували загальноприйнятую терапію. Зазначені зміни параметрів БФПП призводили до підвищення його сумарної оцінки: компенсована ФПН відмічалась лише у 20% вагітних, які отримували загальноприйнятую терапію, і 13,3%, які отримували запропонований комплекс (проти 55% і 60% до лікування), субкомпенсована – у 5% і 2,2% відповідно (15% і 15,5% відповідно).

За даними кардіомоніторного дослідження при лікуванні інстеноном та АТФ-лонгом здоровий стан плода визначався у 88,9% вагітних, проти 72,5%, що отримували загальноприйнятую терапію. Початкові порушення стану плода мали місце у 22,5% вагітних, яким застосовували загальноприйнятий комплекс лікування, на відміну від 11,1%, яким застосовували інстенон і АТФ-лонг. Виражені порушення стану плода було діагностовано у 5% вагітних, які отримували загальноприйняте лікування. Позитивні зміни стану плода при кардіомоніторному дослідженні після проведеного лікування свідчили про задовільний стан адаптаційних механізмів плода. Після проведеного лікування спостерігався “компактний” тип ТРП, “розмашистий” - лише у 4,4% вагітних, що приймали інстенон і АТФ-лонг (проти 15% вагітних, що отримували загальноприйнятую терапію).

В обох групах відмічалась чітка тенденція до нормалізації рівня гормонів ФПК (збільшення рівня ХСМТ на 65%, збільшення E_3 на 53-62% або зниження на 40-54%, збільшення Кр на 19-22% або зниження на 20-24%). Застосування комплексної терапії з інстеноном і АТФ-лонгом призводило до вираженого збільшення рівня гормонів в порівнянні з загальноприйнятою терапією, що пояснюється посиленням енергозабезпечення і інтенсифікацією метаболізму в плаценті.

Загальноприйнята терапія значно не впливала на вміст плацентарних білків в сироватці крові. Однак, при включенні інстенону і АТФ-лонгу в комплекс лікувальних заходів, відбувалось більш виражене зниження рівня ПАМГ-1 (на 35%) порівняно з жінками, які отримували загальноприйняте лікування (на 28%), що відображає відновлення бар'єрної та білоксинтезуючої функції плаценти у відповідь на проведену терапію. У вагітних, що отримували загальноприйняте лікування, відмічалась тенденція до нормалізації концентрації ц-АМФ, але його вміст в плазмі крові був достовірно вищим в порівнянні з групою контролю. В основній групі рівень ц-АМФ на 7-8-му добу лікування досяг фізіологічних концентрацій.

У 37,8% пацієток, які отримували запропоноване лікування (проти 30% групи порівняння), відмічена тенденція до позитивної динаміки перебігу хронічної ФПН (позитивні зміни показників БФПП, реактивності ССС плода за даними кардіомоніторного дослідження). Стабілізації стану плода вдалося досягнути у 40% вагітних (проти 35% вагітних, що отримували традиційне лікування). Разом з тим у кожній п'ятій вагітній, яка отримувала інстенон і АТФ-лонг, і у кожній четвертій в групі з загальноприйнятою терапією відбувалось прогресування хронічної ФПН.

Аналіз результатів завершення вагітності показав більш сприятливе закінчення вагітності у жінок, що застосовували запропонований комплекс лікування: у всіх випадках відбулись своєчасні пологи (передчасні пологи - у 7,5%, дострокове розродження - у 7,5% пацієток, які отримували загальноприйняте лікування). Частота оперативного розродження у вагітних, що отримували запропонований комплекс лікування була нижчою на 26%, ніж у тих, що отримували загальноприйняте лікування.

В групі вагітних, що отримували запропонований комплекс, 91,1% дітей (проти 77,5% в групі традиційного лікування) народились в задовільному стані (оцінка за шкалою Апгар 8-10 балів). Середній термін розродження і середня маса тіла новонароджених у вагітних, які отримували запропонований комплекс, були достовірно вищими, ніж в групі вагітних, яким застосовували загальноприйнятую терапію. Аналогічні дані були отримані при порівнянні частоти низької оцінки новонароджених за шкалою Апгар і переводів новонароджених в спеціалізовані стаціонари для другого етапу догляду.

Отримані дані вказують на патогенетично обґрунтоване застосування запропонованого способу в комплексній терапії ФПН. Застосування інстенону та АТФ-лонгу в комплексній базовій патогенетичній терапії хронічної ФПН дозволяє проводити цілеспрямовану корекцію адаптаційно-гомеостатичних механізмів ФПК, значно підвищує ефективність лікування, зменшує частоту ускладнень вагітності і пологів для матері і плода, дозволяє покращити перинатальні наслідки (знизити перинатальну патологію плода на 33,6% - удвічі частоту гіпоксії плода та асфіксії новонародженого) за рахунок нормалізації і оптимізації метаболізму на клітинному та субклітинному рівнях.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані про стан фетоплацентарного комплексу при невиношуванні вагітності на молекулярному, тканинному і клітинному рівнях, розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів, застосування якого сприяло покращенню стану ФПК та зниженню перинатальної патології.

1. При невиношуванні вагітності у 68,3% жінок має місце розвиток фетоплацентарної недостатності, в патогенезі якої вирішальна роль належить молекулярним та клітинним порушенням плацентарного гомеостазу. При розвитку фетоплацентарної недостатності і загрози переривання вагітності спостерігається висока частота передчасних пологів (26%), ускладнений перебіг пологів (80,7%), високі показники внутрішньоутробної гіпоксії (51,2%) та затримки внутрішньоутробного розвитку плода (26%), гіпоксії плода в пологах (32,4%), асфіксії новонароджених (27,1%), порушень процесів адаптації в ранньому неонатальному періоді (72,4%) і високий рівень перинатальної захворюваності.

2. Фетоплацентарна недостатність проявляється змінами біофізичного профілю плода і його компенсаторно-приспосовних реакцій на момент дослідження (нестабільна ЧСС 16,7%, тахікардія 5%, збільшення кількості епізодів 25% і порушення форми дихальних рухів (рухи типу gasps) 10%, підвищена рухова активність 10%, зниження тонуусу плода 3,3%, локалізація плаценти на передній стінці матки 54,6%, порушення структури плаценти: передчасне старіння – 55% і відставання 5%, патологічні включення в плаценті 80,2%, ЗВУР плода 16,9%, помірне багатоводдя 31,7%). Кардіомоніторне дослідження показує перехід трофічної недостатності функції плаценти в дихальну, яка проявляється прогресуючою гіпоксією плода.

3. Порушення стану фетоплацентарного комплексу проявляються зміною, в основному зниженням, рівнів естріолу, хоріонічного соматомаотропіну, кортизолу (в 2-4 рази). Особливо низькі концентрації гормонів (зниження в 3-6 разів) спостерігаються при затримці внутрішньоутробного розвитку плода в 27-32 тиж. У вагітних з загрозою передчасних пологів переважними типами

гормональної адаптації ФПК (91,8%) є нестійкість гормональної функції (дисфункція) або виснаження (гіпофункція), які вважаються проявами вираженої ФПН.

4. Загроза передчасних пологів супроводжується підвищенням концентрації плацентарного α_1 -мікроглобуліну в периферичній крові в 2-5 разів (від 44,1 до 147,9 нг/мл; при фізіологічній вагітності - не більше 40 нг/мл), що тісно пов'язано з порушеннями в плаценті, клінічними і лабораторними ознаками страждання плода і новонародженого. Найбільш високі концентрації білка (до 182,8 нг/мл) визначаються при внутрішньоутробній гіпоксії, ЗВУР плода і тяжкій асфіксії новонародженого. В III триместрі рівень ц-АМФ від 69,5 до 84,3 рМ/мл прогнозує несприятливе завершення вагітності для плода і новонародженого. При невиношуванні вагітності рівень IGF-2 різко підвищений (в 3-3,5 рази) і тісно корелює з масою тіла новонароджених і пондераловим індексом, що свідчить про його вплив на формування маси і розмірів плода.

5. Хронічна плацентарна недостатність при невиношуванні вагітності характеризується патологічною незрілістю плаценти, яка проявляється дисоційованим розвитком, наявністю інволютивно-дистрофічних змін (звуження міжворсинчастого простору 20%, кровиливи в міжворсинчастий простір 80%, фіброзування строми стовбурових ворсин 25%, фібриноїдний некроз ворсин 65%, ангіоматоз 65%, дилатація і повнокрів'я судин ворсин 90%) та циркуляторних розладів (інтервільозний стаз і тромбоз).

6. Показники вмісту плацентарних білків (ПАМГ-1), факторів росту (IGF-2) та циклічних нуклеотидів (ц-АМФ) в крові вагітних є клінічно значимими біохімічними маркерами неблагополучного розвитку плода і можуть бути використані в якості критерію прогнозу завершення вагітності, для своєчасної діагностики порушень стану ФПС і контролю за ефективністю лікування у жінок з невиношуванням вагітності.

7. Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних з невиношуванням із застосуванням препаратів інстенону та АТФ-лонгу на фоні базової терапії з метою покращення стану ФПК. Впровадження розробленого комплексу сприяло підвищенню вірогідності успішного закінчення вагітності і в 77,8% випадків призводило до відсутності прогресування порушень в системі мати-плацента-плід (знижена перинатальна патологія плода на 33,6%, збільшений середній термін розродження і середня маса тіла новонароджених за рахунок нормалізації і оптимізації метаболізму на клітинному та субклітинному рівнях).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гайструк А.Н., Супрунова Т.В., Михальчук М.А. Особливості показників фетоплацентарної системи і стан новонароджених при передчасних

пологах //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ, "Фенікс". - 2001. – С. 129-132 (дисертант виконала збір матеріалу, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

2. Гайструк А.Н., Супрунова Т.В., Михальчук М.А., Балабуєва С.В. Гормональна адаптація фетоплацентарного комплексу у жінок із загрозою переривання вагітності //Вісник наукових досліджень. – 2002. - № 2. – С. 149-151 (дисертант виконала збір матеріалу, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

3. Супрунова Т.В. Показники біофізичного профілю і реактивності серцево-судинної системи плода при невиношуванні вагітності в поєднанні з фетоплацентарною недостатністю //Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2002. - № 2. – С. 507-510 (дисертант виконала збір матеріалу та провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

4. Супрунова Т.В., Михальчук М.А. Морфо-функціональні особливості плаценти при зарозі переривання вагітності //Вісник морфології. – 2002. - № 2. – С. 200-201 (дисертант виконала збір матеріалу, провела статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

5. Супрунова Т.В. Характеристика стану фетоплацентарного комплексу та корекція його порушень при невиношуванні вагітності //Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2003. - № 1/1. – С. 91-93 (дисертант виконала збір матеріалу, впроваджувала, оцінювала ефективність загальновідомого і запропонованого методів корекції ФПН та провела статистичну обробку матеріалу).

6. Супрунова Т.В. Значення визначення вмісту специфічних білків вагітності, ц-АМФ та інсуліноподібного фактору росту 2 для діагностики фетоплацентарної недостатності при невиношуванні вагітності //Вісник наукових досліджень. – 2003. - № 1. – С. 189 (дисертант виконала збір матеріалу та провела статистичну обробку).

7. Патент України 55182А. МПК: А61К31/00. Спосіб застосування інстенону та АТФ-лонгу в комплексному лікуванні порушень фетоплацентарного комплексу у жінок з невиношуванням вагітності /Гайструк А.Н., Супрунова Т.В. – Опубл. 17.03.2003. – Бюл. № 3. – 2 с. (дисертант провела патентний пошук, аналіз літературних джерел, особисто впроваджувала лікувальний комплекс та оцінювала ефективність лікування).

8. Нововведення Реєстр. № 157/19/03. Застосування інстенону та АТФ-лонгу в комплексному лікуванні порушень фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням вагітності /Гайструк А.Н., Супрунова Т.В. – Реєстр галузевих нововведень. – Київ, 2003. – Вип. 18-19. – С. 109 (дисертант особисто впроваджувала лікувальний комплекс і оцінювала ефективність лікування).

9. Супрунова Т.В. Роль специфічних білків вагітності при зарозі

переривання вагітності в поєднанні з фетоплацентарною недостатністю //Тези доповідей VIII-ої університетської науково-практичної конференції молодих учених та фахівців, Вінниця, 17 травня 2002.–С. 7 (дисертант виконала збір матеріалу та провела статистичну обробку).

АНОТАЦІЯ

Супрунова Т.В. Стан фетоплацентарного комплексу та корекція його порушень при невиношуванні вагітності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2003.

Дисертацію присвячено комплексному вивченню стану системи мати-плацента-плід при невиношуванні вагітності на органному, тканинному та клітинному рівнях. В роботі проведено аналіз причин виникнення ФПН і невиношування вагітності, виявлені особливості перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого, процесів адаптації новонародженого в ранньому неонатальному періоді, вивчено функціональний стан плода за допомогою кардіомоніторного дослідження і визначення біофізичного профілю плода. Визначені морфо-функціональні особливості плацент при невиношуванні вагітності і проведено клініко-морфологічні паралелі зі станом новонароджених в пологах і перебігом раннього неонатального періоду.

У роботі вперше визначені типи гормональної адаптації фетоплацентарного комплексу у жінок з невиношуванням вагітності. Виявлено значні порушення стану ФПК у вагітних з невиношуванням, які позначаються на рівні специфічних білків, циклічних нуклеотидів та факторів росту. Доведено, що існує тісна кореляційна залежність між рівнем гормонів, станом плода та вивченими маркерами. Розроблено критерії доклінічної діагностики ФПН у жінок з невиношуванням вагітності. Розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я патогенетично обґрунтований спосіб корекції ФПН при невиношуванні вагітності із застосуванням інстенону та АТФ-лонгу.

Ключові слова: невиношування вагітності, фетоплацентарна система, фетоплацентарна недостатність, маркери доклінічної діагностики, патогенетична корекція ФПН.

АННОТАЦІЯ

Супрунова Т.В. Состояние фетоплацентарного комплекса и коррекция его нарушений при невынашивании беременности. – Рукопись.

Дисертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология – Винницкий

национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2003.

Дисертация посвящена комплексному изучению состояния системы мать-плацента-плод при невынашивании беременности на органном, тканевом и клеточном уровнях. В работе проведено анализ причин возникновения фетоплацентарной недостаточности и невынашивания беременности, выявлено особенности течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного, процессов адаптации новорожденного в раннем неонатальном периоде, изучено функциональное состояние плода с помощью кардиомониторного исследования и определения биофизического профиля плода.

В работе впервые определены типы гормональной адаптации фетоплацентарного комплекса у женщин с невынашиванием беременности. Установлено, что преобладающими типами гормональной адаптации были гипофункция (вариант истощения) – у 51,8% и дисфункция – у 40% пациенток.

Выявлены значительные нарушения состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с невынашиванием, которые сказываются на уровне специфических белков, циклических нуклеотидов и факторов роста. Доказано, что существует тесная корреляционная зависимость между уровнем гормонов, состоянием плода и изученными маркерами. Разработаны критерии доклинической диагностики ФПН у женщин с невынашиванием беременности. Установлена несомненная связь между уровнем ПАМГ-1 в сыворотке крови и состоянием ФПК и окончанием беременности. Установлено, что уровень ц-АМФ в плазме крови от 69,5 до 84,3 рМ/мл прогнозирует неблагоприятное завершение беременности для плода и новорожденного. Изменения уровня IGF-2 являются ранним прогностическим маркером, который характеризует начальные признаки нарушений в ФПК, возникающие задолго до клинической манифестации хронической ФПН.

Определены морфо-функциональные особенности плацент при невынашивании беременности и проведено клинико-морфологические параллели с состоянием новорожденных в родах и течением раннего неонатального периода, свидетельствующие о значении изменений в плаценте для прогнозирования постнатального развития детей. Морфологически плацентарная недостаточность при невынашивании беременности характеризовалась патологической незрелостью плаценты, проявляющейся диссоциированным развитием, наличием инволютивно-дистрофических изменений и циркуляторных расстройств и патологическим дозреванием плаценты (раннее – 65% и диссоциированное развитие – 35%). В работе исследованы компенсаторно-приспособительные реакции на тканевом уровне и их топография.

Разработан и внедрён в практику охраны здоровья патогенетически обоснованный способ коррекции ФПН при невынашивании беременности с

применением инстенона и АТФ-лонга, который позволил снизить проявления ФПН (вдвое частоту гипоксии плода и асфиксии новорожденного), улучшить состояние внутриутробного плода и адаптацию новорожденного к условиям внеутробного существования за счёт нормализации и оптимизации метаболизма на клеточном и субклеточном уровнях.

Ключевые слова: невынашивание беременности, фетоплацентарная система, фетоплацентарная недостаточность, маркеры доклинической диагностики, патогенетическая коррекция ФПН.

SUMMARY

Suprunova T.V. Condition of fetoplacental complex and correction of its abnormalities at threat of pregnancy interruption. – Manuscript.

The dissertation submitted for a Candidate to Doctor's of Medicine degree in speciality 14.01.01 – Gynecology and Obstetrics - Vinnitsa Pirogov National Medical University, Vinnitsa, 2003.

The dissertation is devoted to complex investigation of system “pregnant – placenta – fetus” condition at the threat of pregnancy interruption on the organ, tissue and cellular levels. Causes of fetoplacental insufficiency and of threat of pregnancy interruption are analyzed in the work. Some features of pregnancy and delivery are revealed as well as these of condition of a fetus and a newborn, of newborn adaptation process in the early neonatal period. Functional condition of fetus has been investigated with cardiomonitoring technique and fetus biophysical profiles are determined. The morpho-functional features of placentas at the threat of pregnancy interruption are designated as well as some clinical and morphological parallels with newborn status in delivery and early neonatal period.

For the first time types of hormonal adaptation of fetoplacental complex in women with the threat of pregnancy interruption are determined. Serious abnormalities of FPC in pregnant with the threat of pregnancy interruption have been revealed, that correlate with the level of specific proteins, cyclic nucleotides and growth factors. It is proved that there is close correlation of hormone level and fetus status with the markers that have been analyzed. Criteria of preclinical diagnostic of fetoplacental insufficiency in women with the threat of pregnancy interruption are worked out. Pathogenetically based method of correction of fetoplacental insufficiency at the threat of pregnancy interruption with instenon and ATP-long application is elaborated.

Keywords: threat of pregnancy interruption, fetoplacental system, fetoplacental insufficiency, markers of preclinical diagnostic, pathogenetic correction of fetoplacental insufficiency.

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

СУПРУНОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.35: 618.39-029.3: 618.5-089-888

**СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО
ПОРУШЕНЬ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Вінниця – 2004

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Гайструк Анатолій Никифорович,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Юзько Олександр Михайлович,
Буковинська державна медична академія МОЗ
України, завідувач кафедри акушерства і гінекології
з курсом дитячої та підліткової гінекології

доктор медичних наук, професор
Коломійцева Антоніна Георгіївна,
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН
України, завідувача відділенням патології вагітності і
пологів

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2004 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2004 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, доцент

М.І. Покидько

ПЕРЕЛІК НАВЕДЕНИХ В АВТОРЕФЕРАТІ СКОРОЧЕНЬ

БФПП – біофізичний профіль плода

ДРП – дихальні рухи плода

ЗВУР плода – затримка внутрішньоутробного розвитку плода

IGF-2 – інсуліноподібний фактор росту 2

E₃ - естріол

Кр - кортизол

ПАМГ-1 – плацентарний α_1 -мікроглобулін

ПІ – пондераловий індекс

ПСП – показник стану плода

РАП – рухова активність плода

СДП – серцева діяльність плода

ТРП – тест рухів плода

ФПС – фетоплацентарна система

ФПН – фетоплацентарна недостатність

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ХСМТ – хоріонічний соматомаотропін

ц-АМФ – циклічний аденозин-3',5'-монофосфат

ЧСС – частота серцевих скорочень

Підписано до друку 13.11.2003 р. Замовл. № 1084
Формат 60x90/16. Умовн. друк. арк. 0,9. Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова
м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.