

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

**УХНАЛЬ ЛАРИСА ВІКТОРІВНА**

УДК 618.36 – 08 : 615.81

**РОЛЬ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ГЕМОДИНАМІКИ В СИСТЕМІ МАТИ-  
ПЛАЦЕНТА-ПЛІД В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ  
НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ**

**14.01.01 – АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Вінниця – 2007**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Ліхачов Володимир Костянтинович**, Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”, професор кафедри акушерства та гінекології.

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

доктор медичних наук **Жабченко Ірина Анатоліївна**, ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”, завідувача відділенням патології вагітності та пологів.

Захист дисертації відбудеться “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2008 року о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2007 року

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01  
доктор медичних наук, професор

**С.Д. Хіміч**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Фізіологічні та патологічні зміни гемодинаміки в організмі матері мають великий вплив на перебіг вагітності та розвиток плоду, діяльність його серцево-судинної системи і внутрішньоутробний стан в цілому (А.Г. Коломійцева, Л.В. Віденко, 2002; Е.М. Шифман, 2003). Плацентарна недостатність (ПН), та як її результат, дистрес і гіпотрофія плода, є одним із проявів патологічних змін центральної та матково-плацентарної гемодинаміки в організмі вагітних (А.П. Зильбер, Е.М. Шифман, 1997; Л.Б. Маркін, І.Є. Палига, 2005). Преєклампсія, яка характеризується розвитком гіповолемії, генералізованого судинного спазму та перфузійно-інфузійної недостатності, в тому числі в плаценті, сприяє виникненню плацентарної недостатності (А.Н. Стрижаков и соавт., 2003; Є.В. Дашкевич і співавт., 2004; О.М. Дзюба, 2006).

В Україні та за її межами широко вивчається проблема ПН, особливо її гемодинамічний аспект (І.С. Сидорова, І.О. Макаров, 2000; А.Г. Коломійцева и соавт, 2002; Н.А. Гайструк, 2007). Широко висвітлюються питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування цієї патології (Н.М.Рожковська, 1999; І.А. Жабченко, 2003; Ю.П. Вдовиченко и соавт, 2005; В.Є. Дашкевич і співав., 2006; А.Н.Гайструк и соавт., 2006). Разом з тим, ряд показників центральної та плацентарної гемодинаміки, а особливо їх взаємозв'язок, вивчені недостатньо, одержані відомості та інтерпретація виявлених змін часто неоднозначні та фрагментарні (І.Ю. Кузьміна і співав., 2000; А.А. Полянін, І.Ю. Коган, 2002; Е.М. Шифман, 2003); практично не досліджений вплив індукованого перерозподілу крові в організмі на стан центральної та матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних і роль в цих змінах атріального натрійуретичного пептиду (АНП). Все це обмежує як можливість цілісного розуміння процесів, що призводять до розвитку плацентарної недостатності, так і розробку ефективного і нешкідливого для здоров'я матері та плода лікування. Великою проблемою є також поліпрагмазія при лікуванні плацентарної недостатності.

І тому детальне, багатofакторне дослідження, направлене на вивчення взаємозв'язку центральної та плацентарної гемодинаміки, їх порушень при ПН, дослідження механізмів впливу індукованого перерозподілу крові в організмі вагітних на матково-плацентарний кровоток дозволить удосконалити патогенетично обґрунтоване лікування ПН та зменшити медикаментозне навантаження на вагітну та плід і, тим самим, знизити перинатальну захворюваність та смертність, що є актуальним як в клінічному, так і соціальному плані.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія" "Особливості гомеостазу внутрішнього середовища організму жінок з гінекологічними захворюваннями і вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією, вплив методів їх консервативного та оперативного лікування на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода і новонародженого" (№ державної реєстрації 0103U001314). Автором особисто проведено ретроспективний аналіз перебігу

вагітності, ускладненої ПН на фоні прееклампсії, вивчено параметри центральної гемодинаміки, матково-плацентарно-плодового кровотоку, функціональний стан плаценти і плода в залежності від ступеня тяжкості ПН. Розроблені і запропоновані нові методики визначення груп ризику виникнення та ступеня тяжкості даної патології; удосконалене комплексне лікування із застосуванням індукованого перерозподілу крові для покращення стану плода та новонародженого.

**Мета дослідження.** Знизити перинатальну захворюваність та смертність у вагітних з плацентарною недостатністю, що розвинулась на фоні прееклампсії, шляхом вивчення впливу порушень центральної гемодинаміки на матково-плацентарно-плодовий кровоток, функціонування плаценти та стан плода з відповідним удосконаленням патогенетичного лікування даної патології.

**Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз перебігу вагітності у жінок з ПН та прееклампсією для визначення факторів ризику виникнення даної патології.
2. Дослідити взаємозв'язок центральної та матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з плацентарною недостатністю, що розвинулась на фоні прееклампсії, та визначити патогенетичні механізми її розвитку.
3. Вивчити функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з плацентарною недостатністю.
4. Розробити критерії діагностики ступеня тяжкості ПН.
5. З'ясувати механізм впливу індукованого перерозподілу крові в організмі на матково-плацентарний кровоток у здорових вагітних та вагітних з плацентарною недостатністю, що страждають на прееклампсію.
6. Розробити спосіб комплексного лікування ПН у вагітних з прееклампсією із застосуванням індукованого перерозподілу крові в організмі та визначити його ефективність.

*Об'єкт дослідження* – стан гемодинаміки та фетоплацентарного комплексу у здорових вагітних та вагітних з плацентарною недостатністю, що розвинулась на фоні прееклампсії.

*Предмет дослідження* – гемодинамічні (центральна гемодинаміка, матково-плацентарно-плодовий кровоток) та функціональні (функціонування плаценти, внутрішньоутробний стан плода) зміни, що відбуваються в організмі вагітних при ПН, та оцінка ефективності її удосконаленого патогенетично обґрунтованого лікування із застосуванням індукованого перерозподілу крові в організмі.

*Методи дослідження* – клінічні, ехографічні (дослідження центральної гемодинаміки вагітних, фето- та плацентометрія, біофізичний профіль плода), доплерометричні (визначення матково-плацентарно-плодового кровотоку), кардіотокографічний (функціональний стан плода), імуноферментний аналіз рівня гормонів фетоплацентарного комплексу та АНП, математичні та статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Показаний тісний зв'язок між центральною та матково-плацентарною гемодинамікою у здорових і хворих на прееклампсію вагітних та негативний вплив порушень центральної гемодинаміки при прееклампсії на кровоток в системі мати-плацента-плід.

Вперше показана роль атріального натрійуретичного пептиду як гуморального фактора регуляції матково-плацентарного кровотоку завдяки його артеріолоділяційним властивостям.

Продемонстрований щільний з'язок між зниженням інтенсивності матково-плацентарного кровотоку та погіршенням функціональних можливостей плаценти і стану плода, причому обмеження перфузії плаценти передуює клінічним проявам ПН.

Розкриті механізми позитивного впливу індукованого перерозподілу крові в організмі вагітних на центральну та матково-плацентарно-плодову гемодинаміку.

Розроблений спосіб комплексного патогенетично обґрунтованого лікування ПН, що розвинулась на фоні преєклампсії, із застосуванням індукованого перерозподілу крові в організмі. Доведена ефективність запропонованого удосконаленого методу лікування ПН у вагітних із її компенсованою формою з поверненням показників як матково-плацентарно-плодового кровотоку, так і стану плода до таких у здорових вагітних та значного покращення цих показників при субкомпенсованій ПН, що дає можливість пролонгувати вагітність і зменшити кількість дострокових розроджень з відповідним зниженням перинатальних втрат.

Розроблені способи оцінки імовірності виникнення плацентарної недостатності, об'єктивні критерії визначення ступеня її тяжкості та немедикаментозного лікування даної патології.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблена шкала факторів ризику виникнення плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією, яка дозволяє за допомогою опитування вагітних та оцінки анамнестичних даних з високою точністю виявляти пацієнток з високим ризиком розвитку даної патології.

Створена багатфакторна шкала критеріїв визначення ступеня тяжкості ПН із урахуванням ультразвукової фето- і плацентометрії, інтенсивності кровотоку в системі мати-плацента-плід, гормонопродукуючої функції плаценти та стану внутрішньоутробного плода.

Об'єктивно доведена можливість ефективного лікування компенсованої форми плацентарної недостатності та визначені критерії можливості пролонгування вагітності при субкомпенсованій її формі. Запропонований ефективний та економічний спосіб компенсації гемодинамічних порушень у вагітних з плацентарною недостатністю за допомогою індукованого перерозподілу крові в організмі, завдяки чому вдалося зменшити медикаментозне навантаження на організм вагітної і плода.

За результатами проведених досліджень нами розроблений інтегрований чотирьохетапний лікувально-діагностичний комплекс заходів, спрямований на своєчасне виявлення та лікування ПН: за запропонованою нами бальною шкалою виявляють вагітних з преєклампсією, що мають високий ризик розвитку плацентарної недостатності; проводиться поглиблене клініко-лабораторне обстеження вагітних цієї групи і за допомогою встановлених нами критеріїв виявляється відсутність чи наявність ПН та ступінь її тяжкості; у вагітних з компенсованою та субкомпенсованою формою ПН проводиться комплексне лікування із застосуванням індукованого перерозподілу крові в організмі; після курсу лікування проводиться діагностика стану фетоплацентарного комплексу з подальшим визначенням можливості пролонгування даної вагітності. Ці

рекомендації впроваджені в роботу Полтавського міського клінічного пологового будинку, жіночих консультацій 2, 3, та 4-ої міських лікарень м. Полтави, Кременчуцького та Комсомольського міських пологових будинків, акушерсько-гінекологічних відділень Лубенської, Миргородської, Хорольської ЦРЛ Полтавської області. Теоретичні та практичні положення дисертації включені до програм навчання та лекційних курсів для студентів та лікарів-інтернів Вищого державного навчального закладу України “Українська медична стоматологічна академія”.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно проведені аналіз наукової літератури за темою роботи та інформаційно-патентний пошук. Здобувач особисто здійснювала індукований перерозподіл крові в організмі за допомогою пневматичних манжет, проводила забір крові у вагітних для імуноферментного аналізу гормонів фетоплацентарного комплексу і рівня АНП, кардіотокографічне дослідження серцевої діяльності плода, самостійно проводила статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантом обґрунтовано проведення етіопатогенетичного лікування ПН та проаналізована його ефективність. Розроблені і впроваджені в практику три нові методи, що удосконалюють діагностику та лікування ПН.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на Міжрегіональній науково-практичній конференції “Сучасні аспекти репродуктології, перинатальної медицини та кріобіології” (Харків, 2003); науково-практичних конференціях “Актуальні питання клінічної медицини” (Полтава, 2003, 2004); на XII з’їзді акушерів-гінекологів України (Донецьк, 2006), на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2007). Отриманий диплом III ступеню за участь у Міжнародній виставці престижних навчальних закладів “Сучасна освіта та кар’єра – 2003” в номінації “Інноваційний розвиток освіти та сучасні технології” за представлений “Спосіб лікування плацентарної недостатності у вагітних з пізнім гестозом із застосуванням перерозподілу крові в організмі”. Результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на засіданнях Полтавської обласної асоціації акушерів-гінекологів (Полтава 2004, 2005, 2006) і на засіданні апробаційної ради № 1 Вищого державного навчального закладу України “Українська медична стоматологічна академія (Полтава, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації надруковано 10 наукових робіт: 5 статей у фахових виданнях, затверджених ВАК України (з них 3 одноосібних), 3 статті і 2 тез в збірках наукових праць; отримані 2 патенти України на корисні моделі (у співавторстві) та зареєстроване авторське право на твір.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 182 сторінках друкованого тексту (з них 132 основного тексту) та включає вступ, огляд літератури, описання матеріалів та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел включає в себе 228 вітчизняних та російськомовних, а також 63 зарубіжних джерела. Робота ілюстрована 27 таблицями та 14 малюнками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Планування програми дослідження, формування клінічних груп було здійснено відповідно до сучасних вимог клінічної

епідеміології, за єдиними стандартами представлення результатів. Комісією з біоетики Вищого державного навчального закладу України “Українська медична стоматологічна академія” (протокол № 33 від 17.01.2006р.) встановлено, що проведені дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам та може бути використане в дисертаційному дослідженні.

Нами був проведений ретроспективний аналіз історій перебігу вагітності та пологів у 1171 жінки з преєклампсією, що народжували в Полтавському міському клінічному пологовому будинку в 2001 – 2005 роках, для виявлення факторів високого ризику розвитку плацентарної недостатності. Для цього були проаналізовані фактори атрибутивного ризику, що впливають на збільшення частоти ПН у вагітних з преєклампсією за допомогою розрахунків співвідношення шансів виникнення цього захворювання (В.В. Власов, 2001). Бальна система оцінки вагомості фактору ризику базувалась на округленому коефіцієнті співвідношення шансів виникнення ПН до шансів їх відсутності.

Лабораторними та інструментальними методами було обстежено 120 вагітних в III триместрі: 20 здорових вагітних і 100 вагітних з хронічною ПН на фоні преєклампсії (з компенсованою формою ПН – 42; з субкомпенсованою – 46; з декомпенсованою – 12 хворих).

Виявлений певний паралелізм між ступенем ПН та тяжкістю і тривалістю преєклампсії. Так, із 42 вагітних з компенсованою ПН у 27 (64,3%) мала місце преєклампсія легкого ступеня, у 15 (35,7%) – преєклампсія середнього ступеня тяжкості; із 46 вагітних з субкомпенсованою ПН – 11 вагітних (23,9%) були з преєклампсією легкого ступеня, 25 (54,4%) – з преєклампсією середнього ступеня тяжкості та 10 жінок (21,7%) мали поєднану преєклампсію на фоні хронічної артеріальної гіпертензії; декомпенсована ПН була виявлена у 12 жінок – переважно більшість з яких (7 випадків або 58,3%) склали вагітні з поєднаною преєклампсією на фоні хронічної артеріальної гіпертензії та 5 випадків (41,7%) – вагітні з преєклампсією середнього ступеня тяжкості.

Показники центральної гемодинаміки визначали: ОЦК за В.К. Ліхачовим (1981); загальний периферичний опір судин (ЗПОС) розраховували за Франком-Пуазейлем, показники роботи серця (УОК, ХОК, УІ, СІ) – ехокардіографічним методом (L. Teichholz et al., 1972; В.О. Бобров і співав., 1997).

Дослідження стану системи мати-плацента-плід проводили шляхом ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу на ультразвуковій цифровій системі PHILIPS HD3 з визначенням фетометричних показників; біофізичний профіль плода визначали за методикою А. Vintzileos et al.(1983); кольорове доплерометричне картування матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку виконували за допомогою ультразвукової цифрової системи LOGIQ 400 CL PRO Series з оцінкою кутово-незалежних індексів судинного опору (ICO): систоло-діастолічного відношення (СДВ), індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ); кардіотокографічне дослідження серцевої діяльності плода – за допомогою кардіомонітора типу feta Care фірми Kranzbuhler Medicinische Systeme (Німеччина) з оцінкою за шкалою W. Fisher et al. (1976) з визначенням базальної частоти серцевих скорочень, частоти та амплітуди миттєвих осциляцій, кількості і характеру акцелерацій і децелерацій.

Кількісне визначення плацентарного лактогену, естріолу та прогестерону в сироватці крові проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) сендвіч-типу з використанням наборів HPL ELISA KIT (DRG HPL EIA – 1283, США), Free ESTRIOLELISA (DRG Free Estriol EIA – 1612, США), “Стероїд ІФА- прогестерон” (Санкт-Петербург, Росія). Рівень атріального натрійуретичного пептиду в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу сендвіч-типу з використанням набору proANP (1-98) Biomedical Gruppe (Австрія).

Проводилася порівняльна оцінка ефективності двох 10-денних схем лікування ПН як в групі вагітних з компенсованою формою ПН, так і з субкомпенсованою формою захворювання: загальноприйняте лікування (ЗЛ) та удосконалене нами лікування (УЛ). Вагітним з декомпенсованою формою ПН тривале лікування не проводилось, тому що вони потребували термінового розродження найближчим часом після госпіталізації. Після лікування було обстежено 82 вагітних: 40 – з компенсованою та 42 – з субкомпенсованою формами ПН.

Загальноприйняте лікування ПН проводилося згідно Наказу МОЗ України № 620 та включало в себе: вазоактивні препарати (пентоксифілін або діпірідабол, інстенон, флебодіа), дезагреганти та антикоагулянти (аспірин, гепарин та його низькомолекулярні похідні), метаболічні препарати (вітамін В<sub>6</sub>, фолієва кислота, рибоксін, актовегін, мілдронат, полівітамінні препарати), інфузійну терапію (полііонні препарати, декстрини, похідні гідроксиетильованого крохмалю – рефортан чи стабізол – в об’ємі 200 – 400 мл 2 – 3 рази через 5 – 7 днів), мембраностабілізатори та антиоксиданти (вітамін А, Є, С, есенциале), плазмотрансфузія при гіпопротеїнемії, оксигенотерапія.

Удосконалене лікування включало в себе обмежену медикаментозну терапію (з вазоактивних препаратів – інстенон, флебодіа; з метаболічних препаратів – актовегін або мілдронат; 1–2 інфузії рефортану чи стабізолу в дозі 200 мл; оксигенотерапія) та десятиденний курс індукованого перерозподілу крові в організмі за допомогою пневматичних манжет з метою покращення плацентарної перфузії. Індукований перерозподіл крові в організмі проводили щоденно шляхом одногодинного стискання гомілок та стегон за допомогою пневматичних манжет тиском, що на 10-15мм.рт.ст. був нижчим ніж діастолічний тиск у даної жінки, в положенні її на лівому боці.

Лікування прееклампсії проводилось згідно Наказу МОЗ України № 676 “Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”.

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики на ПК “Asus F3Ke” із використанням статистичної програми “Microsoft Excel”, версія 7.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вагітних з плацентарною недостатністю, що розвинулася на фоні прееклампсії, виявлена прогресуюча гіповолемія ( $61,7 \pm 1,8$ ;  $55,3 \pm 2,0$  та  $50,4 \pm 3,7$  мл/кг відповідно при компенсованій, суб- і декомпенсованій ПН при показнику у здорових вагітних  $69,5 \pm 3,2$  мл/кг), яка призводить до зменшення венозного повернення крові серця з достовірним зниженням кінцевого діастолічного об’єму (КДО) лівого шлуночка серця. Так, при компенсованій ПН КДО лівого шлуночка достовірно зменшується з  $122,8 \pm 3,8$  мл (у здорових вагітних) до  $91,0 \pm 4,9$  мл; при субкомпенсованій та декомпенсованій



ПН цей показник складає  $74,4 \pm 3,4$  і  $68,3 \pm 4,0$  мл відповідно. Виявлений достовірний кореляційний зв'язок між зниженням ОЦК та падінням КДО у вагітних з суб- і декомпенсованою формами ПН ( $r = + 0,47$ ;  $P < 0,02$  та  $r = + 0,39$ ;  $P < 0,05$  відповідно). Це призводить до достовірного зменшення ударного і серцевого індексів (СІ –  $2,88 \pm 0,16$  л/хв/м<sup>2</sup>;  $2,39 \pm 0,14$  л/хв/м<sup>2</sup> та  $2,03 \pm 0,18$  л/хв/м<sup>2</sup> при компенсованій, суб- та декомпенсованій ПН відповідно при показнику у здорових вагітних  $3,68 \pm 0,21$  л/хв/м<sup>2</sup>).

В результаті відбувається компенсаторний артеріо- та артеріолоспазм, який призводить до підвищення ЗПОС ( $191,5 \pm 8,5$  кПа·с/л при компенсованій,  $246,9 \pm 12,1$  кПа·с/л при суб- та  $297,6 \pm 17,6$  кПа·с/л при декомпенсованій ПН порівняно із показником у здорових вагітних  $112,9 \pm 5,0$  кПа·с/л). Ці зміни достовірні у всіх групах обстежених ( $P < 0,001$ ). Корелятивна залежність між ОЦК та ЗПОС (при компенсованій ПН  $r = - 0,56$ ,  $P < 0,001$ ; при суб- і декомпенсованій ПН  $r = - 0,66$ ,  $P < 0,001$ ) свідчить про дію механізмів, що приводять ємність судинного русла у відповідність з кількістю циркулюючої крові шляхом змін ЗПОС.

У вагітних з ПН, викликаною прееклампсією, виявили достовірне зростання АНП. Так, концентрація АНП, що підвищилась у вагітних з компенсованою ПН до  $794,0 \pm 32,3$  фмоль/мл (у здорових вагітних –  $672,3 \pm 36,1$  фмоль/мл,  $P < 0,01$ ), зберігається приблизно на такому рівні і при суб- ( $808,5 \pm 37,7$  фмоль/мл) та декомпенсованій ПН ( $770,9 \pm 40,4$  фмоль/мл). Таке зростання рівня АНП у вагітних з прееклампсією, яке відбулось, незважаючи на наявність гіповолемії та зменшення КДО і серцевого викиду, знайшли і інші дослідники (А.П. Зильбер, 2000; Е.М. Шифман, 2003; В. Adam et al., 1998; Т. Minegishi et al., 1999). Ми вважаємо, що збільшення вмісту АНП у хворих на ПН, яка виникла на фоні прееклампсії, в певній мірі компенсує порушення перфузії життєво важливих органів завдяки його артеріолоділяційному впливу (Е.М. Шифман, 2003).

Отже, прогресуюча гіповолемія у вагітних з ПН, що розвинулась на фоні прееклампсії, зумовлює зменшення венозного притоку до серця. Це призводить до зниження кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка серця з відповідним падінням серцевого викиду, підвищенням загального периферичного опору судин та гіперперфузії органів і тканин, прояви якої в певній мірі компенсуються зростанням рівня АНП із його артеріолоділяційними властивостями.

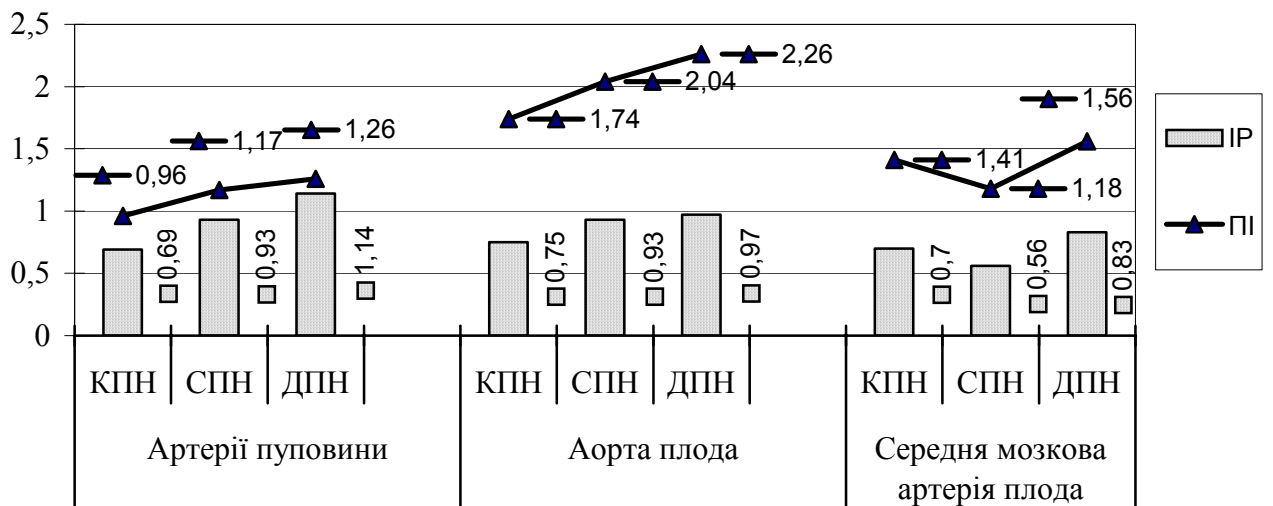
Виявлений тісний взаємозв'язок між показниками центральної гемодинаміки та матково-плацентарно-плодовим кровотоком у обстежених вагітних. Так, у групі з компенсованою ПН виявлене помірне зменшення інтенсивності матково-плацентарного кровотоку, про що свідчить збільшення індексів судинного опору в маткових артеріях, а саме СДВ з  $1,75 \pm 0,09$  у здорових вагітних до  $2,16 \pm 0,12$  у вагітних з компенсованою ПН ( $P < 0,02$ ); ІР та ІІ зростають з  $0,51 \pm 0,04$  та  $0,60 \pm 0,03$  у здорових вагітних до  $0,63 \pm 0,03$  та  $0,71 \pm 0,04$  у вагітних з компенсованою ПН відповідно (розбіжності достовірні). При цьому виявлені зворотні кореляційні зв'язки між зменшенням КДО лівого шлуночка серця та УОК, з одного боку, і зростанням у них СДВ в маткових артеріях, з другого боку ( $r = - 0,49$ ;  $P < 0,02$ ;  $r = - 0,53$ ;  $P < 0,01$ , відповідно), а також позитивний зв'язок між зростанням ЗПОС і СДВ в маткових артеріях ( $r = + 0,62$ ;  $P < 0,001$ ). Ці кореляції

вказують на причинний зв'язок між погіршенням показників центральної гемодинаміки та матково-плацентарного кровотоку в даній групі обстежених.

У вагітних з субкомпенсованою ПН спостерігається прогресуюче падіння кровотоку в маткових артеріях та значне зниження його в артеріях пуповини та аорті плода. Так, в маткових артеріях у вагітних з субкомпенсованою ПН СДВ становить  $2,87 \pm 0,14$ ; ІР  $0,77 \pm 0,05$ ; ПІ  $0,95 \pm 0,05$  порівняно з СДВ  $2,16 \pm 0,12$ ; ІР  $0,63 \pm 0,03$ ; ПІ  $0,71 \pm 0,04$  у вагітних з компенсованою ПН (всі розбіжності достовірні). Про роль погіршення показників центральної гемодинаміки в зниженні матково-плацентарного кровообігу в даній групі обстежених свідчить наявність достовірного кореляційного зв'язку між падінням УОК та зростанням ІР в маткових артеріях ( $r = -0,46$ ;  $P < 0,02$ ), між збільшенням ЗПОС та ростом СДВ в них ( $r = +0,54$ ;  $P < 0,01$ ).

В артеріях пуповини при субкомпенсованій ПН зросли значення ІР та ПІ в порівнянні із цими показниками у вагітних з компенсованою ПН (рис. 1). При підвищенні індексів судинного опору в аорті плода (рис. 1), що свідчить про зменшення в ній кровотоку (переважно за рахунок кінцевого діастолічного компоненту), відмічено достовірне зниження показників судинного опору в середній мозковій артерії плода, що вказує на компенсаторну централізацію кровообігу в організмі плодів у жінок з субкомпенсованою ПН.

При декомпенсованій ПН відмічається критичний стан кровотоку в маткових артеріях, артеріях пуповини та аорті плода (рис. 1). Разом з тим, в середній мозковій артерії відбувається збільшення індексів судинного опору порівняно із показниками у вагітних з субкомпенсованою ПН (розбіжності достовірні). Зростання ІСО у жінок з декомпенсованою формою ПН свідчить про зрив централізації кровообігу в організмі плодів у таких вагітних, що призводить до порушення кровопостачання життєво важливих органів, в тому числі і головного мозку.



**Рис. 1. Зміни плацентарно-плодового кровотоку при прогресуванні плацентарної недостатності**

КПН – компенсована ПН    СПН – субкомпенсована ПН

ДПН – декомпенсована ПН

Щільність кореляційного зв'язку між рівнем АНП та показниками індексів судинного опору маткових артерій у хворих підвищилась порівняно із здоровими

вагітними: коефіцієнт кореляції між концентрацією АНП та ІР в маткових судинах у вагітних з компенсованою формою ПН становив  $r = - 0,59$  ( $P < 0,01$ ), у вагітних з суб- та декомпенсованою формою ПН  $r = - 0,61$  ( $P < 0,01$ ) порівняно із показником у здорових вагітних  $r = - 0,46$  ( $P < 0,05$ ). Це може свідчити, що у вагітних з прееклампсією виникає особлива пріоритетність артеріолоділяційного ефекту АНП над його волюморегулюючими властивостями з метою підтримання адекватного матково-плацентарного кровотоку.

Отже, на початкових стадіях ПН страждає тільки матково-плацентарний кровоток, тоді як плодово-плацентарний кровоток залишається незмінним. По мірі прогресування захворювання закономірно погіршуються показники плодово-плацентарного кровотоку та функціональний стан плаценти, який ми оцінювали за її гормонопродукуючою функцією.

Рівні плацентарного лактогену, прогестерону та естріолу при компенсованій ПН мали лише тенденцію до зниження. При субкомпенсованій ПН відмічалось достовірне зменшення рівня всіх гормонів порівняно із показниками не тільки здорових вагітних, а і жінок із компенсованою ПН, а саме: плацентарний лактоген знизився до  $212,5 \pm 14,1$  нмоль/л, прогестерон до  $451,9 \pm 22,6$  нмоль/л, естріол – до  $74,9 \pm 3,7$  нмоль/л (у здорових вагітних –  $370,4 \pm 17,3$  нмоль/л,  $645,7 \pm 38,7$  нмоль/л та  $113,5 \pm 7,9$  нмоль/л відповідно). Декомпенсована ПН характеризується значним достовірним зниженням плацентарного лактогену ( $174,7 \pm 11,5$  нмоль/л або  $47,2\%$  від рівня у здорових вагітних), прогестерону ( $327,2 \pm 29,4$  нмоль/л або  $46,2\%$ ) та естріолу ( $52,4 \pm 4,1$  нмоль/л або  $51,7\%$  від рівня у здорових вагітних). На тяжкість стану внутрішньоутробного плода та його зв'язок з катастрофічними показниками плодового кровотоку при декомпенсованій формі ПН вказує високий ступінь кореляцій між ростом СДВ в мозкових артеріях плодів та критичним падінням рівня естріолу ( $r = - 0,62$ ;  $P < 0,001$ ).

Аналіз даних фетометрії демонструє у вагітних з суб- та, особливо, з декомпенсованою формою ПН затримку внутрішньоутробного розвитку плода за асиметричним типом. Констатовано зниження оцінки БПП у вагітних з компенсованою ПН до  $8,7 \pm 0,4$  бали (у здорових вагітних –  $10,9 \pm 1,0$  бали;  $P < 0,05$ ), у вагітних з субкомпенсованою ПН – до  $7,2 \pm 0,5$  бали ( $P < 0,001$ ) і у вагітних з декомпенсованою формою ПН – до  $5,6 \pm 0,4$  бали ( $P < 0,001$ ).

Середня оцінка КТГ за шкалою W. Fisher et al. (1976) при компенсованій ПН практично не відрізнялась від такої у здорових вагітних. При суб- і декомпенсованій формах ПН спостерігалось прогресуюче падіння бальної оцінки стану серцевої діяльності плода до  $6,0 \pm 0,3$  бали при суб- і  $5,1 \pm 0,4$  бали при декомпенсованій формах ПН ( $9,0 \pm 0,6$  бали у здорових вагітних).

Виходячи з виявленого нами механізму виникнення гіперперфузії плаценти у жінок з ПН, що розвинулась на фоні прееклампсії (зменшення ОЦК, КДО, серцевого викиду та підвищенням ЗПОС і спазмом матково-плацентарних артеріол та відповідним зниженням матково-плацентарного кровотоку), логічним є включення в комплекс лікування ПН засобів, що призводять до зростання ОЦК та венозного повернення крові із відповідним збільшенням серцевого викиду, а також підвищують рівень артеріоловазодилататора – АНП в плазмі крові. Сумісна дія цих

факторів сприятиме зменшенню ЗПОС і покращенню плацентарної перфузії. З цією метою в комплексному лікуванні вагітних з ПН ми використали індукований перерозподіл крові в організмі за допомогою пневматичних манжет.

Попередньо нами було проведено вивчення механізму впливу перерозподілу крові в організмі здорових вагітних на їх центральну гемодинаміку та матково-плацентарний кровоток для того, щоб впевнитись в можливості застосування цього методу в комплексному лікуванні жінок з ПН.

На висоті індукованого перерозподілу крові у здорових вагітних було виявлено достовірне збільшення ОЦК, УОК, ХОК і рівня АНП (із  $672,3 \pm 36,1$  фмоль/мл до  $1140,4 \pm 69,8$  фмоль/мл;  $P < 0,001$ ); зростання КДО достовірно корелює із збільшенням вмісту АНП в крові вагітних ( $r = + 0,59$ ;  $P < 0,01$ ). Показник ЗПОС знижується на 16,8 % ( $P_{\phi} < 0,01$ ) і після перерозподілу крові корелює з ростом концентрації АНП ( $r = - 0,42$ ;  $P < 0,05$ ). Констатоване також зростання матково-плацентарного кровотоку внаслідок індукованого перерозподілу крові в організмі.

Отже, проведені дослідження розкривають механізми позитивного впливу індукованого перерозподілу крові в організмі вагітних на інтенсивність матково-плацентарного кровотоку: зростає венозне повернення крові до серця і серцевий викид, збільшується рівень АНП, що сприяє зменшенню ЗПОС; це забезпечує зростання кровотоку практично в усіх органах, в тому числі і в плаценті. Отримані результати свідчать про можливість застосування індукованого перерозподілу крові в організмі вагітних як немедикаментозного методу в комплексному лікуванні ПН.

Досліджена ефективність застосування перерозподілу крові в організмі у вагітних з компенсованою та субкомпенсованою формами ПН, що приймали загальноприйняте і удосконалене лікування.

Після 10-денного курсу УЛ виявлене достовірне зростання ОЦК (компенсована ПН –  $68,2 \pm 2,7$  мл/кг після УЛ порівняно із  $61,7 \pm 1,8$  до лікування;  $P < 0,05$ ; субкомпенсована ПН –  $64,1 \pm 2,8$  після УЛ порівняно із  $55,3 \pm 2,0$  до лікування;  $P < 0,02$ ), тоді як після ЗЛ цей показник зростав недостовірно; відповідно знижується ЗПОС, який при застосуванні УЛ у вагітних з компенсованою ПН становив  $128,9 \pm 6,1$  кПа·с/л (при ЗЛ  $145,7 \pm 7,4$  кПа·с/л) порівняно із  $191,5 \pm 8,5$  кПа·с/л до лікування ( $P < 0,001$ ). Аналогічна динаміка змін ЗПОС після лікування спостерігається і у жінок з субкомпенсованою ПН. Іншим результатом дії індукованого перерозподілу крові в організмі вагітних з ПН, що розвинулась на фоні прееклампсії, є зростання ударного (при компенсованій ПН до  $37,1 \pm 2,3$  мл/м<sup>2</sup> при ЗЛ і  $40,8 \pm 2,6$  мл/м<sup>2</sup> при УЛ) та серцевого індексів ( $3,17 \pm 0,20$  л/хв/м<sup>2</sup> при ЗЛ і  $3,41 \pm 0,19$  л/хв/м<sup>2</sup> при УЛ) порівняно із  $33,7 \pm 3,1$  мл/м<sup>2</sup> та  $2,88 \pm 0,16$  л/хв/м<sup>2</sup> до лікування. З наведених даних видно, що при застосуванні індукованого перерозподілу крові у вагітних з ПН продуктивність роботи серця зростає не за рахунок включення механізмів ритмоінотропного ефекту, а за рахунок збільшення притоку крові до серця та реалізації закону Франка-Старлінга (Н.М. Шевченко, 2004; Дж. Дж. Тейлор, 2004).

Визначення рівня АНП в плазмі крові вагітних, які отримували УЛ, показало достовірне його зростання як при компенсованій, так і субкомпенсованій ПН порівняно із показниками до лікування (компенсована ПН –  $902,1 \pm 41,5$  фмоль/мл

проти  $794,0 \pm 32,3$  фмоль/мл до лікування;  $P < 0,05$ ; та субкомпенсована ПН –  $931,7 \pm 45,3$  фмоль/мл проти  $808,5 \pm 37,7$  фмоль/мл до лікування;  $P < 0,05$ ). При ЗЛ спостерігається тільки тенденція до зростання АНП у обстежених вагітних.

При дослідженні кровотоку в системі мати-плацента-плід було виявлено, що у жінок з компенсованою формою ПН після ЗЛ ІР в маткових артеріях мав лише тенденцію до зниження порівняно із таким до лікування, тоді як при УЛ цей показник достовірно знизився порівняно із таким до лікування і наблизився до показника у здорових вагітних (табл. 1). При субкомпенсованій ПН після ЗЛ ІР в маткових артеріях знижується, але залишається достовірно гіршим порівняно із таким у здорових вагітних, тоді як при УЛ величина ІР достовірно зменшується порівняно із таким до лікування. При субкомпенсованій ПН в артеріях пуповини ми не виявили достовірного покращення кровотоку при ЗЛ, тоді як при застосуванні удосконаленого лікування ІР в артеріях пуповини достовірно знизився порівняно не тільки із такими до лікування, а й з показником після ЗЛ (табл. 1).

Після УЛ жінок з субкомпенсованою ПН ми відмітили також покращення кровотоку в аорті плода, що підтверджується достовірним зниженням ІР проти такого до лікування, тоді як при ЗЛ цей показник покращився в значно меншому ступені. Щодо кровотоку в середній мозковій артерії, то при застосуванні УЛ він майже повністю відновлюється та наближається до показників у здорових вагітних; після ЗЛ ІР в середній мозковій артерії плода також знижується, що демонструє певне покращення кровотоку, але не в такій мірі, як при удосконаленому лікуванні (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив комплексного лікування вагітних з плацентарною недостатністю на матково-плацентарно-плодової кровоток**

Показники	Індекс резистентності			
	маткові артерії	артерії пуповини	аорта плода	середня мозкова артерія
Здорові вагітні n = 20	$0,51 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,05$	$0,70 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,04$
<b>Компенсована плацентарна недостатність</b>				
До лікування n = 42	$0,63 \pm 0,03$ $P_1 < 0,02$	$0,69 \pm 0,03$ $P_1 > 0,05$	$0,75 \pm 0,03$ $P_1 > 0,5$	$0,70 \pm 0,03$ $P_1 > 0,1$
Після ЗЛ n = 20	$0,60 \pm 0,04$ $P_1 > 0,1; P_2 > 0,5$	$0,67 \pm 0,06$ $P_1 > 0,1; P_2 > 0,5$	$0,73 \pm 0,05$ $P_{1,2} > 0,5$	$0,72 \pm 0,04$ $P_1 > 0,25; P_2 > 0,5$
Після УЛ n = 20	$0,53 \pm 0,04$ $P_1 > 0,5; P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,1$	$0,62 \pm 0,04$ $P_1 > 0,5; P_2 > 0,1$ $P_3 > 0,25$	$0,72 \pm 0,08$ $P_{1,2,3} > 0,5$	$0,75 \pm 0,03$ $P_{1,3} > 0,5$ $P_2 > 0,1$
<b>Субкомпенсована плацентарна недостатність</b>				
До лікування n = 46	$0,77 \pm 0,05$ $P_1 < 0,001$	$0,93 \pm 0,04$ $P_1 < 0,001$	$0,93 \pm 0,07$ $P_1 < 0,05$	$0,56 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001$
Після ЗЛ n = 24	$0,68 \pm 0,06$ $P_1 < 0,02; P_2 > 0,1$	$0,87 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001; P_2 > 0,1$	$0,82 \pm 0,06$ $P_1 > 0,25; P_2 > 0,1$	$0,67 \pm 0,05$ $P_1 > 0,1; P_2 > 0,05$
Після УЛ n = 18	$0,59 \pm 0,06$ $P_{1,3} > 0,25$ $P_2 < 0,05$	$0,71 \pm 0,04$ $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,002$	$0,74 \pm 0,05$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,25$	$0,73 \pm 0,04$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,25$

Примітки до таблиці 1:  $P_1$  – вірогідність розбіжностей з показниками у здорових вагітних;  
 $P_2$  – вірогідність розбіжностей з показниками у вагітних до лікування;  
 $P_3$  – вірогідність розбіжностей з показниками у вагітних, що отримували загальноприйняте лікування.

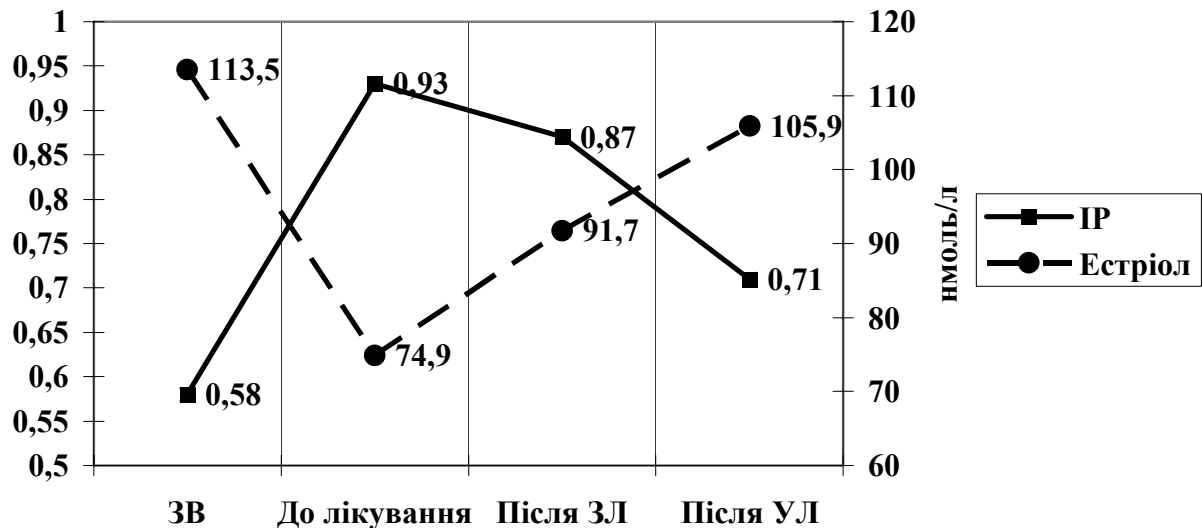
Отже, застосування УЛ із індукованим перерозподілом крові в організмі вагітних з ПН, яка розвинулась на фоні прееклампсії, забезпечило достовірне покращення як матково-плацентарної перфузії, так і плацентарно-плодового кровотоку. Таке лікування є патогенетично обґрунтованим, так як в результаті 10-денного курсу комплексної терапії із компресією нижніх кінцівок за допомогою пневматичних манжет у хворих вагітних відбувається збільшення венозного повернення крові до правих відділів серця, що, з одного боку, згідно закону Франка-Старлінга, веде до зростання ударного та хвилинного об'ємів крові, а з іншого боку, – до стимуляції барорецепторів правого передсердя із вивільненням атріального натрійуретичного пептиду з гранул секреторних кардіоміоцитів. Вплив артеріолоділятатора АНП сприяє зменшенню загального периферичного опору судин; зросла ємність судинного русла конгруентно заповнюється за рахунок збільшення ОЦК та серцевого викиду. Це сприяє покращенню матково-плацентарного кровотоку. Стабілізація ж плодової гемодинаміки відбувається вторинно, внаслідок поліпшення матково-плацентарного кровотоку, функціонального стану плаценти з відповідним покращенням живлення плода.

При дослідженні гормонопродукуючої функції фетоплацентарної системи у вагітних з компенсованою ПН виявлене достовірне підвищення рівня плацентарного лактогену в сироватці крові після проведеного УЛ ( $378 \pm 18,9$  нмоль/л порівняно із  $327,3 \pm 17,3$  нмоль/л у цих вагітних до лікування; у здорових вагітних –  $370,4 \pm 18,7$  нмоль/л). Після ЗЛ рівень плацентарного лактогену мав лише тенденцію до підвищення. Вміст прогестерону та естріолу в сироватці крові вагітних даної групи і до лікування залишався достатньо високим, тому після застосування обох схем лікування концентрація цих гормонів наблизилась до показника у здорових вагітних. При субкомпенсованій формі ПН після застосування УЛ рівень всіх досліджених гормонів достовірно зріс порівняно із показниками до лікування: плацентарний лактоген – до  $316,6 \pm 19,0$  нмоль/л (до лікування  $212,5 \pm 14,1$  нмоль/л;  $P < 0,001$ ), прогестерон – до  $590,5 \pm 37,1$  нмоль/л (до лікування  $451,8 \pm 22,8$  нмоль/л;  $P < 0,002$ ) та естріол – до  $105,9 \pm 5,8$  нмоль/л (до лікування  $74,9 \pm 3,7$  нмоль/л;  $P < 0,001$ ), а після ЗЛ концентрація цих гормонів в сироватці крові збільшилась в меншій мірі і склала  $285,1 \pm 15,1$  нмоль/л,  $512,3 \pm 29,5$  нмоль/л та  $91,7 \pm 4,5$  нмоль/л відповідно.

Біофізичний профіль плода у вагітних з компенсованою ПН після УЛ наблизився до такого у здорових вагітних, а після ЗЛ цей показник зріс до  $9,6 \pm 0,6$  бали, відстаючи від показника у здорових вагітних в середньому на 1,3 бали (у здорових –  $10,9 \pm 1,0$  бали). При субкомпенсованій ПН загальна сума балів після ЗЛ склала  $7,9 \pm 0,6$  бали порівняно із  $7,2 \pm 0,5$  бали до лікування ( $P > 0,25$ ), тоді як після УЛ вона достовірно підвищувалась і становила  $8,9 \pm 0,4$  бали ( $P < 0,01$ ).

Проведений порівняльний аналіз ефективності ЗЛ та УЛ дає нам право стверджувати, що запропоноване нами удосконалене лікування із застосуванням індукованого перерозподілу крові в організмі в більшій мірі, ніж ЗЛ, покращує центральний та матково-плацентарно-плодовий кровоток, гормонопродукуючу функцію плаценти та внутрішньоутробний стан плода (рис. 2). Підтвердженням впливу індукованих перерозподілом крові позитивних гемодинамічних змін на

функціонування плаценти та стан плода є наявність (після УЛ) достовірних кореляцій між зростанням КДО лівого шлуночка серця у вагітних з компенсованою ПН, з одного боку, і збільшенням концентрації плацентарного лактогену та прогестерону, з другого боку ( $r = + 0,44$ ;  $P < 0,02$ ;  $r = + 0,35$ ;  $P < 0,05$ ); між зростанням хвилинного об'єму крові та показником БПП ( $r = + 0,40$ ;  $P < 0,05$ ); між зниженням ІР в маткових артеріях та збільшенням концентрації естріолу в сироватці крові ( $r = - 0,47$ ;  $P < 0,01$ ). При субкомпенсованій ПН після УЛ знайдений кореляційний зв'язок між зменшенням показника ІР в маткових артеріях та покращенням стану плода за даними БПП ( $r = - 0,39$ ;  $P < 0,05$ ).



**Рис. 2. Взаємозв'язок плодово-плацентарної гемодинаміки, функціонального стану плаценти та внутрішньоутробного плода при лікуванні вагітних з субкомпенсованою ПН**

ІР – індекс резистентності в артеріях пуповини      ЗЛ – загальноприйняте лікування  
ЗВ – здорові вагітні      УЛ – удосконалене лікування

Застосування УЛ, окрім кращих результатів відносно функціонального стану плаценти і плода, знижує частоту дистресу плода в пологах в 1,5 рази, асфіксії новонароджених – в 1,7 рази і має незаперечну перевагу перед ЗЛ, оскільки дає змогу зменшити медикаментозне навантаження на вагітну і плід. Випадків перинатальної смертності в групі жінок, що отримували УЛ, не було зареєстровано, тоді як при застосуванні ЗЛ цей показник склав 21,7 %.

Виявлений позитивний вплив УЛ і на подальший розвиток дітей. Так, на 4-му місяці життя діти від матерів, лікованих УЛ, достовірно випереджали в прибавці маси тіла дітей від матерів, лікованих ЗЛ. Загальна захворюваність дітей, матерів яких лікували УЛ, була в 1,6 рази нижча, ніж дітей від матерів, лікованих ЗЛ.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено нове рішення актуальної задачі сучасного акушерства – підвищення ефективності лікування плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією. На підставі вивчення клінічного, гемодинамічного, гормонального статусів у таких вагітних удосконалені схеми діагностики та лікування плацентарної недостатності (із зменшенням медикаментозного

навантаження на вагітну і плід); це дозволило покращити функціональний стан плаценти і плода та знизити рівень перинатальних ускладнень.

**1.** Частота плацентарної недостатності серед жінок, які народжували в Полтавському міському клінічному пологовому будинку в 2001 – 2005 роках, становила 25,4%. Найвагомішими факторами, що сприяють розвитку плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією, за нашими даними, є соціальна неадаптованість та шкідливі звички жінок, перинатальні втрати в анамнезі, TORCH-інфікування організму жінок, екстрагенітальні захворювання (гломеруло- та пієлонефрит, тяжкі форми цукрового діабету), аномальне розташування плаценти.

**2.** Прогресуюче погіршення волемічних показників та роботи серця у обстежених вагітних з плацентарною недостатністю, що розвинулась на фоні преєклампсії (гіповолемія, зменшення венозного притоку крові до серця, падіння серцевого викиду), спричиняє підвищення загального периферичного опору судин та відповідне зменшення матково-плацентарного кровообігу (при компенсованій плацентарній недостатності – на 23,5%, при субкомпенсованій – на 50,9%, при декомпенсованій – на 60,8%). Збільшення вмісту атріального натрійуретичного пептиду в певній мірі компенсує порушення перфузії плаценти при даній патології ( $r = - 0,59$ ;  $P < 0,01$ ).

**3.** Наростання тяжкості плацентарної недостатності супроводжується прогресуючим погіршенням гормонопродуруючої функції плаценти, яка при декомпенсованій плацентарній недостатності сягає критичного рівня (концентрація плацентарного лактогену, прогестерону та естріолу при цьому становить відповідно 47,2%, 50,7% та 46,2% від рівня у здорових вагітних). Зниження рівня плацентарного лактогену тісно корелює з падінням серцевого викиду вагітної ( $r = 0,44$ ;  $P < 0,01$ ) та інтенсивністю матково-плацентарного кровотоку ( $r = 0,55$ ;  $P < 0,001$ ).

**4.** Стан внутрішньоутробного плода прогресуюче погіршується по мірі зменшення плацентарної перфузії (при декомпенсованій плацентарній недостатності падінню інтенсивності кровотоку в маткових артеріях на 60,7% відповідає зниження оцінки стану плода по W. Fisher et al. на 56,6%), що підтверджується наявністю кореляційної залежності між зменшенням показника біофізичного профілю плода та падінням інтенсивності кровотоку в маткових артеріях ( $r = 0,48$ ;  $P < 0,01$ ).

**5.** В діагностиці ступеня тяжкості плацентарної недостатності найчутливішими є зростання індексу резистентності в маткових артеріях та зниження рівнів плацентарного лактогену та естріолу, зміни яких передують ультразвуковим маркерам погіршення стану плода (біофізичний профіль плода та кардіотокографія). Розроблені нами критерії діагностики дозволяють достовірно визначити клінічну форму плацентарної недостатності.

**6.** Індукований перерозподіл крові в організмі здорових вагітних за допомогою пневматичних манжет призводить до зростання венозного повернення крові до серця та серцевого викиду на 22,4% ( $P_\phi < 0,005$ ), зниженню загального периферичного опору судин на 16,8% ( $P_\phi < 0,01$ ) із відповідною інтенсифікацією матково-плацентарного кровотоку на 18,3% ( $P_\phi < 0,01$ ) внаслідок рівноважного зростання ємності маткових судин і відповідного йому збільшення їх заповнення.



7. Застосування індукованого перерозподілу крові в організмі вагітних при лікуванні плацентарної недостатності (із зменшенням фармакологічного навантаження) порівняно із загальноприйнятим лікуванням, покращує венозне повернення крові до серця вагітних в середньому на 12,2% ( $P_{\phi} < 0,05$ ), перфузію плаценти – на 17,2% ( $P_{\phi} < 0,01$ ), продукцію естріолу – на 18,9% ( $P_{\phi} < 0,01$ ), плодово-плацентарний кровоток – на 18% ( $P_{\phi} < 0,01$ ) і показник біофізичного профілю плода – на 13,9 % ( $P_{\phi} < 0,02$ ).

8. Після впровадження удосконаленої нами патогенетичної терапії плацентарної недостатності частота дистресу плода під час пологів знизилася в 1,5 рази, асфіксії новонароджених – в 1,7 рази, перинатальна смертність не була зареєстрована (при загальноприйнятому лікуванні вона склала 21,7 ‰). Загальна захворюваність дітей (протягом перших шести місяців життя) зменшилась в 1,6 рази порівняно з дітьми від матерів, лікованих загальноприйнятим методом.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Розроблений комплекс заходів, спрямований на своєчасне виявлення та лікування плацентарної недостатності у вагітних з прееклампсією.

**I етап.** За запропонованою нами бальною шкалою виявляються вагітні з високим ризиком розвитку вторинної плацентарної недостатності

**II етап.** Проводиться поглиблене обстеження вагітних з прееклампсією, у яких виявлений високий ризик розвитку ПН і за допомогою встановлених нами критеріїв діагностується відсутність чи наявність ПН та ступінь її тяжкості (табл. 2).

Таблиця 2

**Критерії діагностики ступеня тяжкості хронічної плацентарної недостатності в III триместрі вагітності**

Діагностичні критерії		Здорові вагітні	Плацентарна недостатність		
			компенсована	субкомпенсована	Некомпенсована
1. Відповідність розмірів плода терміну вагітності (за даними ультразвукової фетометрії)		розміри плода відповідають терміну гестації	розміри плода відповідають терміну гестації або мають пограничні значення норми	відставання розвитку плода на 2 тижні (ЗВУР плода I ступеню), асиметрична гіпотрофія	відставання розвитку плода на 3-4 і більше тижнів, асиметрична або симетрична гіпотрофія
2. Ступінь зрілості плаценти за P. A. Grannum et al., 1979)		відповідає терміну вагітності	випередження ступеню зрілості плаценти на 1 позицію	випередження ступеню зрілості плаценти на 2 позиції	Випередження ступеню зрілості плаценти на 2 позиції
Індекс резистентності	3. Допплерометричні показники:				
	- маткові артерії	0,50 - 0,60	0,61 - 0,70	0,71 - 0,80	> 0,80
	- артерії пуповини	0,55 - 0,60	0,61 - 0,79	0,80 - 1,10	> 1,10
	- аорта плода	0,65 - 0,70	0,71 - 0,89	0,90 - 1,0	> 1,0
	- середня мозкова артерія	0,75 - 0,80	0,60 - 0,74	0,50 - 0,59	> 0,80
4. Гормони, нмоль/л плацентарний лактоген естріол		370 (339 - 425) 115 (105 - 139)	340 - 250 104 - 90	249 - 200 89 - 50	< 200 < 50
5. Кардіотокографія по W. Fisher (в балах)		9 - 10	7 - 8	5 - 6	4 і <
6. Біофізичний профіль плода по A.M. Vintzileos et al., 1983		10 - 12	8 - 9	6 - 7	5 і <

**III етап.** У вагітних з компенсованою та субкомпенсованою ПН проводиться 10-денне комплексне лікування із застосуванням індукованого перерозподілу крові в організмі, який проводиться щоденно шляхом одногодинного стискання гомілок та стегон за допомогою пневматичних манжет тиском, що на 10-15 мм.рт. ст. нижчий, ніж діастолічний тиск у даної жінки, в положенні її на лівому боці. При цьому зростають серцевий викид та концентрація артеріолоділятатора атріального натрійуретичного пептиду, що сприяє зниженню загального периферичного опору судин, в тому числі опору маткових артерій із відповідним збільшенням плацентарної перфузії та покращенням стану фетоплацентарного комплексу.

**IV етап.** Після курсу лікування в разі нормалізації плодового кровотоку (індекс резистентності аорти плода менший 0,70) при рівні естріолу в крові вагітної 105 нмоль/л і вище дану вагітність можна пролонгувати. У випадку, коли показник ІР в аорті плода перевищує 0,70, а концентрація естріолу в крові вагітних нижча за 105 нмоль/л, показане дострокове розродження даної вагітної в інтересах плода.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ухналь Л.В. Проблема фетоплацентарної недостатності в сучасному акушерстві // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2002. – Т. 2, Вип. 1. – С.10 – 13.
2. Ліхачов В.К., Ухналь Л.В. Вплив змін центральної гемодинаміки на матково-плацентарний та плодовий кровоток у вагітних з плацентарною недостатністю // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 97 – 100. (Здобувачем особисто проведена оцінка результатів дослідження центральної та матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, їх аналіз та статистична обробка, попередній виклад тексту).
3. Ухналь Л.В. Взаємозв'язок порушень матково-плацентарного кровотоку, функціонального стану плаценти, кровообігу плода та його внутрішньоутробного стану при вагітності, ускладненій плацентарною недостатністю // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 4 (додаток). – С. 182 – 185.
4. Ухналь Л.В. Застосування перерозподілу крові в організмі вагітних з плацентарною недостатністю для корекції у них порушень матково-плацентарно-плодового кровотоку // Здоров'є жінчини. – 2006. – № 3(27) – С. 26 – 29.
5. Ухналь Л.В., Ліхачов В.К. Зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з плацентарною недостатністю під дією комплексного лікування з використанням перерозподілу крові в організмі // Репродуктивное здоров'є жінчини. – 2006. – № 3 (28). – С. 103 – 106. (Особисто здобувачем проведені: забір матеріалу для дослідження гормонопродукуючої функції плаценти, запис кардіотокограми, оцінка біофізичного профілю плода до та після застосування удосконаленого лікування плацентарної недостатності із застосуванням перерозподілу крові).
6. Ліхачов В.К., Ухналь Л.В. Зміни центральної гемодинаміки та матково-плацентарного кровотоку у здорових вагітних в умовах перерозподілу крові в організмі // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2006. – С. 393 – 396. (Особисто здобувачем проводилися: індукований перерозподіл крові в організмі, оцінка показників центральної і плацентарної гемодинаміки, їх статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів).

7. Ліхачов В.К., Ухналь Л.В. Порівняльна характеристика клінічних результатів застосування медикаментозного та удосконаленого нами комплексного лікування плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією // Зб. наук. праць Асоціації акушерів гінекологів України. – Одеса, 2007. – С. 404 – 407. (Особисто здобувачем виконаний порівняльний аналіз двох схем лікування та попередній виклад тексту).
8. Критерії діагностики ступеню тяжкості плацентарної недостатності: Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 19132. Україна / Л.В. Ухналь. – № 19188; Заявл. 10.11.2006; Дата реєстрації 10.01.2007. – 2с.
9. Патент України на корисну модель № 21652, МПК (2006) А61В 5/00. Спосіб визначення ступеню тяжкості плацентарної недостатності / Л.В. Ухналь, В.К. Ліхачов. – № u 2006 11810; Заявл. 10.11.2006; Опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3. - 6с. (Особисто здобувачем розроблено ідею, проведена переважна частина клініко-лабораторного обстеження жінок, виконане клінічне впровадження способу та оцінка результатів).
10. Патент України на корисну модель № 21435, МПК (2006) А61Н9/00. Спосіб лікування плацентарної недостатності / Л.В. Ухналь, В.К. Ліхачов. - № u 2006 10402; Заявл. 02.10.2006; Опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3. – 6с. (Особисто здобувачем проведено клінічно-лабораторне обґрунтування використання індукованого перерозподілу крові в організмі жінок, статистична обробка одержаних результатів, клінічне впровадження способу).
11. Ухналь Л.В., Ліхачов В.К. Удосконалення лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних з пізнім гестозом з використанням немедикаментозного методу покращення плацентарного кровотоку // Сучасні аспекти репродуктології, перинатальної медицини та кріобіології: Зб. наук. праць. – Харків, 2003. – С. 227 – 231. (Здобувач самостійно провела порівняльний аналіз застосування загальноприйнятого та удосконаленого лікування плацентарної недостатності шляхом проведення і оцінки ультразвукових методів діагностики та стану дитини при народженні).
12. Ухналь Л.В. Корекція порушень плодово-плацентарного кровотоку у вагітних з фетоплацентарною недостатністю на фоні пізнього гестозу за допомогою комплексного лікування з використанням перерозподілу крові в організмі //Актуальні питання клінічної медицини: Науково-практична конференція лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів. Полтава, 12 травня 2003 р. – Полтава, 2003. – С.76 – 77.
13. Ухналь Л.В. Визначення факторів високого ризику розвитку фетоплацентарної недостатності у вагітних в III триместрі // Актуальні питання клінічної медицини: Науково-практична конференція лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів. Полтава, 9 червня 2004р. – Полтава, 2004. – С.57 – 58.

## АНОТАЦІЯ

**Ухналь Л.В. Роль корекції порушень гемодинаміки в системі мати-плацента-плід в комплексному лікуванні плацентарної недостатності у вагітних з преєклампсією. - 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, 2007.**

Проведений ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у 1171 жінки з преєклампсією і комплексно обстежено 100 вагітних з плацентарною

недостатністю (ПН), що розвинулась на фоні пре еклампсії та 20 здорових вагітних. Вивчені показники центральної та матково-плацентарно-плодової гемодинаміки, рівень гормонів фетоплацентарного комплексу і атріального натрійуретичного пептиду, стан плода.

Виявлено, що у обстежених вагітних прогресує гіповолемія з відповідним зменшенням серцевого викиду і гіперперфузією органів і тканин. Показний тісний взаємоз'язок між зниженням показників центральної гемодинаміки і матково-плацентарно-плодового кровотоку, функціонального стану плаценти і плода.

Порівняння медикаментозного лікування ПН і запропонованого нами комплексного лікування з використанням індукованого перерозподілу крові в організмі показало перевагу останнього: збільшується серцевий викид, перфузія плаценти, плодово-плацентарний кровоток, підвищується секреція гормонів фетоплацентарного комплексу, покращується стан плода; частота дистресу плода в пологах знизилася в 1,5 рази, асфіксії новонародженого – в 1,7 рази.

Ключові слова: плацентарна недостатність, гемодинаміка, гормони, стан плода, перерозподіл крові.

## АННОТАЦІЯ

**Ухналь Л.В. Роль коррекции нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод в комплексном лечении плацентарной недостаточности у беременных с преэклампсией. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий государственный медицинский университет им. М.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2007.**

Диссертация посвящена изучению влияния изменений центральной гемодинамики матери на маточно-плацентарно-плодовый кровоток, функциональное состояние плаценты и плода у беременных с плацентарной недостаточностью (ПН), возникшей на фоне преэклампсии, с соответствующим усовершенствованием патогенетического лечения данной патологии.

Обобщены данные течения беременности и родов у 1171 женщины с преэклампсией для выявления факторов атрибутивного риска развития ПН, которые сведены в бальную шкалу, позволяющую выделить беременных с высоким риском развития плацентарной недостаточности.

Проведено комплексное обследование 120 беременных в III триместре (20 здоровых беременных и 100 беременных с хронической плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии). Изучены показатели центральной и маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, гормоны фетоплацентарного комплекса и уровень атриального натрийуретического пептида, состояние плода.

Обнаружено, что у беременных с ПН, развившейся на фоне преэклампсии, прогрессирует гиповолемия с соответствующим уменьшением венозного притока к сердцу, падением сердечного выброса, повышением общего периферического сопротивления сосудов и гипоперфузии органов и тканей.

Выявлена тесная взаимосвязь между снижением показателей центральной гемодинамики и ухудшением маточно-плацентарно-плодового кровотока, функционального состояния плаценты и плода у обследованных беременных, причем тяжесть этих изменений связана с выраженностью ПН. Так, при компенсированной ПН обнаружено умеренное снижение интенсивности маточного кровотока при неизмененных его показателях в артериях пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода; уровень плацентарного лактогена, прогестерона и эстриола в плазме крови имело лишь тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми беременными.

При субкомпенсированной ПН обнаружено прогрессирующее ухудшение кровотока в маточных артериях и значительное его снижение в артериях пуповины и аорте плода; в средней мозговой артерии плода, наоборот, выявлено достоверное снижение величин индексов сосудистого сопротивления (ИСС), что указывает на компенсаторную централизацию кровообращения в организме плодов данной группы обследованных. Отмечено достоверное снижение всех изучаемых гормонов фетоплацентарного комплекса. Отчетливо снижалась оценка биофизического профиля плода (БПП) и средняя оценка кардиотокограммы.

При декомпенсированной ПН отмечается критическое состояние кровотока в маточных артериях, артериях пуповины и аорте плода. Возрастание ИСС в средней мозговой артерии плодов свидетельствует о срыве централизации кровообращения у них. Наблюдается критическое падение уровней гормонов фетоплацентарного комплекса (концентрация плацентарного лактогена составляет всего 47,2 %, прогестерона – 46,2%, эстриола – 51,7% по сравнению с их уровнями у здоровых беременных). Значительно снижается оценка БПП и кардиотокографии у плодов данной группы беременных.

Сравнение медикаментозного лечения ПН и предложенного нами комплексного лечения с использованием индуцированного перераспределения крови в организме (с помощью сдавливания голеней и бедер беременных женщин пневматическими манжетами), показано преимущество последнего. Усовершенствованное нами лечение в большей мере, чем медикаментозное, увеличивает венозный возврат крови к сердцу, сердечный выброс, перфузию плаценты, плодово-плацентарный кровоток, повышает выработку гормонов фетоплацентарного комплекса и улучшает состояние плода; при этом частота дистресса плода снизилась в 1,5 раза, асфиксия новорожденного – в 1,7 раза, общая заболеваемость детей (на протяжении первых 6 месяцев жизни) – в 1,6 раза по сравнению с детьми от матерей, леченных только медикаментозным методом.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, гемодинамика, гормоны, состояние плода, перераспределение крови.

## SUMMARY

**Ukhnal L.V. Role of the correction of haemodynamics violations in the mother - placenta - fetus system during the complex treatment of placental insufficiency of pregnant women with preeclampsia. - Manuscript.**

**Thesis for the scientific degree of a candidate of medicine by speciality 14.01.01 - obstetrics and gynaecology. – The Vinnitsya National Pyrogov's Medical University, Healthcare Ministry of Ukraine, Vinnitsya, 2007.**

The data about the proceeding of pregnancy and childbirth of 1171 women with preeclampsia and complex check-up of 120 pregnant women in the III trimester has been carried out placental insufficiency (PI) which appeared on the background of preeclampsia. The indexes of the central and the uterine-placental-fetal haemodynamics, the hormones of the fetoplacental complex, the level of the atrial natriuretic peptide and the state of the intrauterine fetus have been studied.

It has been discovered that the women have a progressing hypovolemia with corresponding reduction of the venous return of blood to the heart, fall of the cardiac ejection and the hypoperfusion of organs and tissues. The close connection between the reduction of indexes of the central haemodynamics and uterine-placental-fetal blood flow, functional state of placenta and fetus has been demonstrated.

The comparison of the medicamental treatment of PI and the complex treatment with the usage of the induced redistribution of blood in the organism suggested by us, demonstrated the superiority of the latter. The treatment improved by us increases the venous return of blood to the heart, the cardiac ejection, the perfusion of placenta, fetal-placental blood flow, the secretion of hormones of the fetoplacental complex and improves the state of fetus to a greater extent than the medicamental treatment, frequency of the fetal distress being reduced in 1,5 times, of the new-born child asphyxia - in 1,7 times.

Key words: placental insufficiency, haemodynamics, hormones, state of fetus, redistribution of blood.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АНП	– атріальний натрійуретичний пептид
БПП	– біофізичний профіль плода
ЗЛ	– загальноприйняте лікування
ЗПОС	– загальний периферичний опір судин
ІР	– індекс резистентності
ІСО	– індекси судинного опору
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПІ	– пульсаційний індекс
ПЛ	– плацентарний лактоген
ПН	– плацентарна недостатність
СДВ	– систолодіастолічне відношення
СІ	– серцевий індекс
УІ	– ударний індекс
УЛ	– удосконалене лікування
УОК	– ударний об'єм крові
ХОК	– хвилинний об'єм крові.