

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

ЧЕЧУГА СЕРГІЙ БРОНІСЛАВОВИЧ



УДК 616-005.6:616-092:6182

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ
ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця – 2009

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант: Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Міщенко Валентина Павлівна**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №2;
- член-кореспондент АМН України, Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор **Венцківський Борис Михайлович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1;
- член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Маркін Леонід Борисович**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2.

Захист дисертації відбудеться « _____ » _____ 2009 року о _____ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2009р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор



С.Д.Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Невиношування вагітності залишається однією з найбільш важливих проблем в акушерстві та гінекології. Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу передчасного переривання вагітності, частота даної патології залишається високою та коливається в межах від 10 до 20-25% від їх загальної кількості (Чайка В.К., 2008, Коломійцева А.Г. 2007). Згідно останніх даних 15-20% клінічно діагностованих вагітностей закінчуються спонтанним перериванням, при цьому на перший триместр припадає до 78-80% випадків, а загрозою переривання ускладнюється перебіг вагітності майже у 40% жінок (Міщенко В.П., 2008).

Невіношування вагітності, як правило, є наслідком не одного, а декількох факторів, що діють одночасно чи послідовно. До основних відомих причин невіношування вагітності та самовільного її переривання відносять: генетичні фактори, ендокринні порушення, імунні фактори, вроджені та набуті захворювання статевих органів (міома матки, аномалії розвитку, тощо (Дьоміна Т.М., 2008, Маркін Л.Б., 2009).

В клінічній практиці протягом багатьох років у 45-50% жінок не вдавалося встановити справжню причину самовільного переривання вагітності. Ці пацієнтки склали групу так званого «нез'ясованого» невіношування. Однак відкриття в кінці ХХ сторіччя антифосфоліпідного синдрому та генетичних дефектів системи гемостазу дозволило вченим та клініцистам світу використовувати інші підходи до проблеми невіношування вагітності. Якщо раніше акушерські ускладнення розглядалися в основному як симптомо-комплекс та їх лікування носило симптоматичний характер, то на даному етапі розвитку сучасного акушерства інтенсивно вивчаються етіопатогенетичні аспекти розвитку ускладнень гестаційного періоду та розробляються принципи їх профілактики (Макацарія О.Д., Біцадзе В.О., 2008, Bellver J., Soares S. R., 2008).

Ретроспективні дослідження останніх років довели достатньо велику розповсюдженість серед жінок зі звичним невіношуванням вагітності генералізованих мікроангіопатій та тромбофілій, пов'язаних з гіпергомоцистеїнемією, яка має виражену токсичну дію на клітини ендотелію, викликає посилення агрегаційної активності тромбоцитів внаслідок зниження ендотелієм релаксуючого фактору та NO, індукцію тканинного фактора росту та стимуляцію проліферації гладко-м'язових клітин. В результаті дисбалансу у співвідношенні прокоагулянтних та антикоагулянтних механізмів, тромбофілії можуть призводити не тільки до розвитку тромбозів під час вагітності та в післяпологовому періоді, але і до різноманітних плацентарних судинних ускладнень, наслідком яких може бути порушення імплантації та розвитку зародка (Венцківський Б.М., Сенчук А.Я., 2009, Trabetti E., 2008).

Результати відомих на сьогоднішній день досліджень зв'язку гіпергомоцистеїнемії з тромбоутворенням та пов'язаним з ним перериванням вагітності достатньо суперечливі. Існує точка зору, що гіпергомоцистеїнемія реалізує свій патогенний ефект тільки при наявності інших спадкових чи набутих факторів ризику розвитку тромбозу та/або провокуючих факторів. Однак ряд авторів все ж таки розглядають гіпергомоцистеїнемію як незалежний фактор ризику, поєднання якого з іншими відомими факторами різко збільшують вірогідність розвитку тромбозу (Рожковська Н.М., Лінніков В.І., 2007, Kujovich J. L., 2008).

Вплив гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень на розвиток різноманітних ускладнень перебігу гестаційного періоду, зокрема невиношування вагітності, преєклампсії, передчасного відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода – питання, що залишаються надзвичайно актуальним в теперішній час, стали предметом вивчення в даній роботі.

Ретельне дослідження факторів ризику самовільного переривання вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії, аналіз перебігу вагітності, вивчення стану системи гемостазу дозволить більш раціонально підходити до діагностики, прогнозування, профілактики та лікування невиношування та попередити репродуктивні втрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова : «Прогнозування, профілактика та лікування морфофункціональних порушень у жінок з ускладненим перебігом вагітності та обтяженим соматичним та гінекологічним анамнезом» НДР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, номер держреєстрації 0106U000258.

Тема дисертації затверджена на засіданні експертної комісії АМН та МОЗ України «Акушерство і гінекологія» (протокол №4 від 14.10.2005 р.).

Мета дослідження: знизити рівень репродуктивних втрат у жінок шляхом оптимізації підходів до діагностики, прогнозування, профілактики та лікування невиношування вагітності, пов'язаного з гіпергомоцистеїнемією.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз архівної медичної документації жінок з репродуктивними втратами за 2004-2006 роки.
2. Вивчити рівень гомоцистеїну у жінок досліджуваних груп.
3. Вивчити особливості анамнезу, перебігу вагітності у жінок з невиношуванням на фоні гіпергомоцистеїнемії в рамках проспективного дослідження.
4. Вивчити рівень антифосфоліпідних антитіл у жінок досліджуваних груп.
5. Вивчити стан судинно-тромбоцитарної, плазмово-коагуляційної ланок системи гемостазу у жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії.

6. Вивчити рівень стероїдних гормонів у жінок досліджуваних груп.
7. Вивчити прогностичну значимість факторів ризику невиношування та репродуктивних втрат у вагітних на фоні гіпергомоцистеїнемії.
8. Розробити принципи патогенетично обґрунтованої профілактики та корекції невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією на етапі прегравідарної підготовки та під час гестаційного періоду.
9. Дослідити ефективність розробленого патогенетичного лікування вагітних з невиношуванням на фоні гіпергомоцистеїнемії за даними лабораторних та апаратних методів дослідження.
10. Розробити та впровадити в практичну охорону здоров'я моніторинг перебігу вагітності та пологів у жінок з невиношуванням на фоні гіпергомоцистеїнемії.

Об'єкт дослідження - невиношування вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження - клінічна характеристика, гормональний, імунний статус, стан системи гемостазу у жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії.

Методи дослідження: анкетно-анамнестичний, клінічний, біохімічний, імуноферментний, морфогістологічний, високочастотної ультрасонографії в поєднанні з пульсовим кольоровим доплерівським зображенням, метод математичного статистичного аналізу.

Наукова новизна дослідження. Вперше вивчено та доведено роль гіпергомоцистеїнемії в генезі невиношування вагітності та репродуктивних втрат - анембріонії, завмерлої вагітності, самовільного переривання вагітності. Встановлено, що зі збільшенням рівня гомоцистеїну в крові збільшується кількість ускладнень під час вагітності втричі, кількість репродуктивних втрат вдвічі.

Вперше визначено основні фактори ризику, а саме обтяжений особистий та сімейний тромботичний, соматичний та репродуктивний анамнез, за допомогою яких здійснювали прогнозування акушерських ускладнень у жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії та наслідків вагітності за допомогою математичної моделі.

Вперше комплексно оцінено зміни у системі гемостазу в поєднанні з гіпергомоцистеїнемією та доведено їх роль у виникненні акушерських ускладнень: невиношування, завмирання вагітності, прееклампсії, відшаруванні нормально розташованої плаценти.

Вперше патоморфологічно вивчено структурні зміни в плацентах жінок з гіпергомоцистеїнемією. Виявлені ультраструктурні та мікроструктурні зміни у вигляді ендотеліозу та тромбозу в судинах плаценти, плодових оболонках з набряком як стромі так і ендотелію судин, внаслідок їх підвищеної проникності - периваскулярні крововиливи.

Вперше, на основі проведеного дослідження, розроблено патогенетично обґрунтований комплекс корекції гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень у жінок з невиношуванням вагітності за допомогою фолієвої кислоти, вітамінів групи В, аспірину, низькомолекулярного гепарину сулодексиду та доведена його ефективність. Запропоновано та впроваджено моніторинг вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією для забезпечення попередження вад розвитку у плода (пренатальний скринінг I та II триместрів), нагляду за внутрішньоутробним станом плода протягом гестації, контролю рівня антифосфоліпідних антитіл, оцінкою наслідків вагітності.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження довели значну роль гіпергомоцистеїнемії в патогенезі розвитку невиношування вагітності. Одержані результати дослідження дозволили прогнозувати ймовірність фатальних ускладнень у жінок з невиношуванням на фоні гіпергомоцистеїнемії на основі вивчення репродуктивного анамнезу, стану соматичного здоров'я, способу життя та спадкових факторів та сформуванню диференційний підхід щодо ведення вагітності. Практичне значення проведеного дослідження полягає в розробці патогенетичної схеми корекції гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень, що дозволяє не тільки знизити репродуктивні втрати, але і профілакувати розвиток тромботичних ускладнень, як однієї з причин материнської захворюваності та смертності, завдяки нормалізації показників гемостазу. Визначення гіпергомоцистеїнемії на етапі планування та під час вагітності у жінок з невиношуванням є прогностично важливим, так як дозволяє в подальшому у зазначеного контингенту пацієнток проводити профілактику акушерських ускладнень та знизити рівень репродуктивних втрат.

Впровадження результатів дослідження в практику. Розроблена патогенетична схема корекції гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень у жінок з невиношуванням вагітності на етапі прегравідарної підготовки та під час гестаційного періоду рекомендується для широкого впровадження в практичну медицину. Результати дослідження по удосконаленню надання допомоги жінкам з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії висвітлені в наукових статтях, доповідях на з'їздах, конференціях, використанні в роботі акушерсько-гінекологічного корпусу міської лікарні «Центр матері та дитини», пологових будинках №1, 2 та обласної лікарні ім. М.І. Пирогова м. Вінниці, пологових будинках № 6, 7 м. Києва та у Хмельницькому перинатальному центрі. Отримані у роботі результати використовуються у навчальному процесі ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Національній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика у викладанні акушерства студентам, інтернам та лікарям.

Особистий внесок здобувача. Сумісно з науковим консультантом обрано тему, визначено мету та напрямки проведення досліджень. Автором особисто проаналізована наукова та патентно-інформаційна література з проблеми не

виношування вагітності, проведено інформаційний пошук. Дисертантом проведено анкетування та комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії. На основі отриманих результатів проведено лікування обстежених жінок з використанням запропонованої комплексної патогенетичної схеми корекції гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень, проведений порівняльний аналіз застосованих схем. Самостійно проведений набір і статистична обробка фактичного матеріалу, написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи та виступи.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження висвітлені на: науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2008), міжнародному конгресі «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2008), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя. Три десятиліття IVF» (Київ, 2008), науково-практичній конференції та пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України з міжнародною участю «Репродуктивна ендокринологія: перинатальні, акушерські, гінекологічні аспекти» (Дніпропетровськ, 2008), II Міжнародній науково-практичній конференції «Пренатальна діагностика і профілактика пренатального пошкодження плоду в умовах жіночої консультації» (Київ, 2008), II симпозиумі українського товариства перинатальної медицини «Проблема плацентарної дисфункції в сучасній перинатології. Перинатальний ультразвук» (Ужгород, 2009).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць. З них статей у фахових журналах – 19 (серед них одноосібних – 12), коротких повідомлень тез у збірках конференцій та журналах - 2. Отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель, опубліковано 2 інформаційних листа.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 330 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, п'ятьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 197 вітчизняних та російськомовних, а також 111 зарубіжних авторів. Робота ілюстрована 86 таблицями та 64 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На першому етапі виконання роботи було ретроспективно проаналізовано 700 історій хвороб та амбулаторних карток жінок з самовільними перериваннями вагітності, завмерлою вагітністю та

анембріонією з наступним вивченням факторів ризику репродуктивних втрат. На другому етапі дослідження проспективно проведено аналіз перебігу вагітності у 218 жінок з синдромом втрати плода. Клінічними критеріями включення жінок в дослідження були: один та більше самовільних викиднів в терміні вагітності 10 тижнів та більше (включно завмерлу вагітність); мертвонародження; рання неонатальна смертність як результат передчасних пологів, прееклампсії або плацентарної недостатності; три та більше самовільних викиднів на преембріонічній та ранній ембріонічній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні та гормональні причини невиношування; підвищена концентрація гомоцистеїну в плазмі крові.

Відповідно до мети та задач дослідження обстежених проспективно жінок було поділено на групи. Основну групу склали 218 жінок, з яких 74 пацієнтки були відібрані нами на етапі ретроспективного дослідження та обстежені на етапі планування вагітності, 144 жінки обстежені в I та II триместрі вагітності. Групу порівняння склали 90 пацієнток, з яких 60 вагітних в I та II триместрах з необтяженим акушерським анамнезом та перебігом гестаційного періоду та 30 невагітних жінок.

Для поглибленого вивчення факторів ризику невиношування вагітності, аналізу перебігу гестаційного періоду та пологів в роботі було використано спеціально розроблену анкету до якої, крім загальних відомостей, включено дані ретельного вивчення особистого та сімейного тромботичного, репродуктивного та акушерського анамнезу, стану менструальної та репродуктивної функції, гінекологічного та соматичного статусу, результати проведених клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Визначення кількості естрадіолу та прогестерону в сироватці проводилося у жінок досліджуваних груп шляхом кількісного визначення в сироватці крові за допомогою імунохімічної системи ACCESS. Тест ACCESS estradiol and progesterone базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США).

Визначення концентрації гомоцистеїну жінкам досліджуваних груп в плазмі крові проводилося імуноферментним методом з використанням реактивів Axis фірми Axis-Shiedler AS, Норвегія на приборі ANTOS 2020, США.

Вивчення системи гемостазу проводилося за допомогою дослідження її тромбоцитарної ланки (визначення кількості тромбоцитів та морфофункціональна оцінка їх внутрішньо судинної активації за методом А.С. Шитікової, визначення агрегаційної активності по візуальному мікрометоду за А.С. Шитікової в модифікації Г.Ф. Сумської, рефракція кров'яного згортка), плазмокоагуляційної ланки (час зсідання крові, АЧР, АЧТЧ, ПІ, концентрація фібриногену, коагуляцій на активність фактору VIII, концентрація Д-димеру, комплекс тромбін-антитромбін), фібрінолітичної активності крові та інгібіторів фібринолізу (час

лізісу еуглобулінової фракції плазми, фібрінолітичної активності цільної крові).

Для визначення концентрації антифосфоліпідних антитіл (АФА) (IgA, IgG, IgM) в плазмі крові використовували набори реагентів фірми DAI (США). Основний принцип методу – імуноферментний ELISA аналіз, який базується на принципі «сендвич», при використанні лункового формату.

Пренатальний скринінг наявності аномалій розвитку включав в себе біохімічний скринінг (апарат IMMULITE 1000,USA) I триместру вагітності в терміні 10 – 13 тижнів (вільна β – субодиниця ХГЧ і PAPP-A- зв'язаний з вагітністю плазмовий протеїн А), та біохімічний скринінг II триместру вагітності в терміні 16 – 18 тижнів (загальний ХГЧ, α -фетопротеїн, некон'югований естріол), а також ультразвуковий скринінг (апарат PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE). Розрахунок індивідуального ризику народження дитини з вадами розвитку проводився ліцензійною автоматизованою програмою PRISCA 4 (DPC, США).

Комплексне ультразвукове дослідження включало вивчення біофізичного профілю плода, доплерометричне дослідження кровотоку в артерії пуповини та середній мозковій артерії.

Морфологічне та гістологічне дослідження плацент проводили на органному, тканинному та клітинному рівнях.

Статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми « Statistica 6.0» з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Ст'юдента. Для побудови прогностичної математичної моделі для з'ясування впливу факторів ризику виникнення синдрому втрати плоду використано один з методів багатовимірного аналізу даних – логістичну регресію.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біотичним нормам (протокол № 9 від 6.05.09).

Результати дослідження

Згідно ретроспективного аналізу 700 історій хвороб середній вік жінок з невиношуванням вагітності склав $26,3 \pm 1,2$ роки, тобто переважна більшість пацієнток були активного репродуктивного віку, на який припадає найбільша кількість вагітностей.

Самовільне переривання вагітності відбулося в 389 (55,6%) випадків, з них в терміні 5-12 тижнів – 150 (21,4%), 13-20 тижнів – 147 (21%) та в терміні 21-26 тижнів - у 92 (13,2%) пацієнток. Замірання вагітності було діагностовано у 274 (39,1%) жінок, з них в терміні 5 – 12 тижнів – 153 (21,8%) випадків, 13 – 20 тижнів – 82 (11,7%) та в терміні 21 – 26 тижнів завмерла вагітність встановлена у 39 (5,6%) жінок, в 37 (5,3%) жінок в терміні вагітності 5-12 тижнів мала місце анембріонія. В 34 (4,9%) випадках в терміні від 13 до 26 тижнів за даними історій

хвороб самовільне переривання вагітності відбулося на фоні відходження навколоплідних вод, у 30 (4,3%) - в зв'язку через маткову кровотечу на фоні низької плацентації та передлежання плаценти, у 28 (4,0%) жінок діагностовано істміко-цервікальну недостатність, яка не підлягала корекції.

Для з'ясування можливих причин та факторів ризику репродуктивних втрат нами проведено ретельне вивчення гінекологічного та соматичного анамнезу жінок за даними історій хвороб.

Так, у 461 (65,8%) жінок за даними гінекологічного анамнезу був регулярний менструальний цикл, тривалістю $28,4 \pm 4,3$ доби, з помірною крововтратою та тривалістю менструації $4,2 \pm 2,2$ доби. При аналізі менструальної функції встановлено, що 239 (34,2%) жінка мала дисгормональні розлади, 367 (52,4%) жінок мали обтяжений гінекологічний анамнез, у вигляді запальної та ендокринної патології, доброякісних пухлин матки та додатків та анатомічних вад розвитку геніталій. Так, 157 (22,4%) жінок в анамнезі відмічали лікування з приводу хронічного запалення додатків матки, 102 (14,6%) пацієнтки мали кісти яєчників. Кольпіти, цервіцити та ерозії шийки діагностовано у 152 (21,7%) жінок. Лейоміома матки мала місце у 87 (12,4%) пацієнток, ендометріоз та синдром полікістозних яєчників мали місце у 81 (11,6%) та 79 (11,3%) жінок відповідно, наявність генітального інфантилізму в анамнезі констатовано у 51 (7,3%) жінка. Аномалії розвитку геніталій у вигляді сідлоподібної матки, перегородки в матці були у 34 (4,9%) жінок, штучне переривання вагітності мало місце у 102 (14,6%) пацієнток.

Вивчаючи соматичний анамнез жінок за даними історій хвороб, нами встановлено у 583 (83,3%) пацієнток супутню екстрагенітальну патологію наступної структури: захворювання серцево-судинної системи констатовано у 365 (52,1%) жінок, патологія шлунково-кишкового тракту зустрічалися в 305 (43,6%) випадків, обмінно-ендокринні порушення діагностовано в 353 (50,4%) випадках, серед яких переважно мало місце ожиріння різного ступеню – 283 (40,4%), анемію діагностовано у 323 (46,1%) жінок, захворювання дихальних шляхів встановлено 138 (19,6%) пацієнток.

Таким чином, узагальнюючи дані проведеного ретроспективного дослідження, аналізу менструальної функції, гінекологічного та соматичного анамнезу встановлено наступні причини репродуктивних втрат: 34,2 % – гормональні порушення, 22,4% - інфекційні чинники, 4,0% - істміко-цервікальна недостатність, 12,4% - лейоміома матки, 4,9 - аномалії розвитку статевих органів. Однак, у 22,1% випадків причина репродуктивних втрат за даними аналізу історій хвороб не була встановлена. Такі пацієнтки до теперішнього часу відносилися до групи неуточненої причини невиношування вагітності.

З позиції сучасного акушерства, яка включає в себе останні досягнення в галузі молекулярної медицини, біології та клінічної гемостазіології, не викликає сумнівів той факт, що успішне закінчення вагітності в більшості випадків

залежить від адекватного плацентарного кровообігу. Виходячи з цього, порушення в системі гемостазу тромбофілічного напрямку, як локальні (на рівні плаценти), так і системні (в організмі матері та плода), представляються можливим патогенетичним механізмом більшості акушерських ускладнень, в тому числі репродуктивних втрат.

Приймаючи до уваги сучасні дослідження значення гіпергомоцистеїнії в розвитку генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії, ми припустили, що розвиток синдрому втрати плода та акушерських ускладнень другої половини вагітності може бути пов'язаний саме з підвищеними концентраціями гомоцистеїну в плазмі крові. Тому, наступним етапом нашого дослідження було ретельне вивчення перебігу вагітності у 218 жінок з невиношуванням. В абсолютній кількості пацієнток було діагностовано гіпергомоцистеїнемію. Особливої уваги заслуговував стан менструальної функції, гінекологічний, соматичний та репродуктивний анамнез, а також особистий та сімейний тромботичний анамнез, а саме наявність у близьких родичів тромбозів, тромбоемболій, інфарктів, інсультів.

Середній вік жінок з обтяженим акушерським анамнезом становив $26,4 \pm 2,7$ років, що є статистично вірогідно більшим ($p < 0,05$) ніж у жінок групи порівняння ($21,4 \pm 1,9$ років). Цей факт ще раз підтверджує значення вікового фактору в розвитку синдрому втрати плода на фоні гіпергомоцистеїнемії, так як відомо, що рівень концентрації останнього з віком поступово зростає.

Вивчаючи анамнез життя жінок досліджуваних груп, ми звертали увагу на фактори, які опосередковано можуть призводити до підвищення рівня концентрації гомоцистеїну, а саме соціальна належність, умови праці, матеріальну забезпеченість та характер харчування, особливо акцентували увагу на зловживання кавою, тютюнопаління. Так, серед жінок основної групи з синдромом втрати плода на паління близько 10 цигарок в день вказували 135 (61,9%) жінок, вживання більше 6 чашок кави на добу – 105 (48,2%) жінок, харчування переважно білковою їжею – 159 (73%), в групі порівняння ці показники становили 14 (15,6%), 11 (12,2%) та 25 (27,8%) відповідно. За даними літератури, зловживання тютюнопалінням та кавовмішуючими напоями мають хоча і опосередкований, але суттєвий вплив на концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові, за рахунок не тільки зменшення вмісту вітамінів B_6 та B_{12} та фолієвої кислоти, але і внаслідок зниження активності печінкових ферментів, що приймають участь в процесах обміну гомоцистеїну. Дія нікотину та кофеїну пов'язана зі зниженням вмісту в крові піридоксальфосфату, що, в свою чергу, призводить до порушення транссульфування гомоцистеїну та підвищення його концентрації в крові.

При визначенні індексу маси тіла звернуло на себе увагу відносне збільшення його показників серед жінок основної групи. Так середній індекс маси тіла у невагітних жінок I підгрупи склав $26,4 \pm 1,2$, в той час як у невагітних жінок групи

порівняння цей показник був $22,8 \pm 0,8$. В II та II підгрупі жінок основної групи індекс маси тіла був $27,4 \pm 0,7$, у вагітних жінок групи порівняння – $25,3 \pm 0,9$.

При дослідженні соматичного статусу встановлено великий відсоток екстрагенітальної патології у жінок з синдромом втрати плода, а саме: захворювання серцево-судинної системи – 41,7% (гіпертонічна хвороба діагностовано в 39 (17,9%) випадках, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок в 43 (19,7%), у 9 (4,1%) жінок були тромбофлебіти в анамнезі); хронічний гастродуоденіт мав місце у 93 (42,6%) жінок, виразкова хвороба – у 41 (18,8%), жовчнокам'яна хвороба – у 18 (8,3%). 110 (50,4%) жінок основної групи мали ожиріння, гіпотиреоз зустрічався в 18 (8,3%) випадках, хронічний пієлонефрит діагностовано у 104 (47,7%) пацієнток та анемія у 142 (65,1%). В останні роки з'явилися численні дані, що вказують на гомоцистеїн як модифікований фактор ризику виникнення соматичних захворювань. До спільних принципів патогенезу, що властиві практично всім екстрагенітальним патологіям, відносять активацію вільно-радикальних процесів, розвиток оксидативного стресу, порушення структурно-функціональних властивостей мембран, ендотеліальну дисфункцію. Саме оксидативний стрес чинить вплив на метаболізм гомоцистеїну, в результаті чого підвищується концентрація останнього. Гіпергомоцистеїнемія в свою чергу підтримує надмірне окислення та виснаження плазменних антиоксидантів. Порушення ендотеліальної залежної вазодилатації, посилення тромбогенезу та коагуляції на фоні підвищеного рівня гомоцистеїну призводить та є фактором ризику виникнення захворювань серцево-судинної системи, значний відсоток яких діагностовано у жінок з синдромом втрати плода. Патологія органів сечовидільної системи та шлунково-кишкового тракту також може призводити до зростання рівня концентрації гомоцистеїну за рахунок порушення процесів його всмоктування та виведення, а також втрати організмом фолієвої кислоти та вітамінів групи B. Високий відсоток діагностованої анемії та ожиріння у жінок з синдромом втрати плода на фоні гіпергомоцистеїнемії свідчить про порушення обміну фолатів та ліпідів.

Обтяжений особистий тромботичний анамнез мав місце у 31 (14,2%) жінок з синдромом втрати плода, а сімейний був обтяжений в 67 (30,7%) випадках. При дослідженні сімейного тромботичного анамнезу встановлено наступну його структуру: епізоди тромбозу периферійних вен зустрічалися у близьких родичів 43 (19,7%) пацієнток, інфаркти міокарду – у 12 (5,5%), інсульти – у 7 (3,2%), випадки тромбоемболії - у 5 (2,3%) жінок. В групі порівняння тільки в 6 (6,6%) випадках у близьких родичів обстежених жінок встановлений обтяжений тромботичний анамнез: 3 (3,3%) випадки тромбозу периферійних вен, 2 (2,2%) випадки інфаркту міокарда та 1 (1,1%) – інсульту.

Аналізуючи перебіг попередніх вагітностей у жінок основної групи нами отримані наступні дані: I та більше самовільних викиднів та завмерлих вагітностей в анамнезі мали 129 (59,2%) пацієнток, загрозою переривання характеризувалися 87

(40%) попередніх вагітностей, при цьому в 65 (30%) випадках з кров'янистими виділеннями в ранніх термінах, плацентарну недостатність було діагностовано у 75 (34,4%) жінок, затримку внутрішньоутробного розвитку плода – у 52 (23,9%), вади розвитку плода – 10 (4,6%), передчасне відшарування плаценти мало місце в 27 (12,4%) випадках, передлежання плаценти та низьке її розташування – 90 (41,3%), різні ступені важкості преєклампсії були у 86 (39,4%) пацієнток. При вивченні особливостей перебігу попередніх пологів у жінок основної групи в 91 (41,7%) випадках був передчасний розрив навколоплідних оболонок, у 88 (40,4%) пацієнток мали місце аномалії пологової діяльності, у 31 (14,2%) – післяпологова кровотеча та у 45 (20,6%) – патологія прикріплення плаценти, в 58 (26,6%) випадках були передчасні пологи.

Абсолютна кількість жінок з синдромом втрати плода, що були включені в основну групу нашого дослідження, мали підвищену концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові та були обстежені нами на початковому етапі до призначення відповідного лікування (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація гомоцистеїну у жінок досліджуваних груп

Показник	Невагітні жінки		Вагітні жінки	
	Основна група (n=74)	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=144)	Група порівняння (n=60)
Гомоцистеїн, мкмоль/л	28,2 ± 3,4*	12,6 ± 1,2	26,4 ± 2,7*	9,7 ± 1,6

Примітка. * - основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Особливої уваги заслуговував аналіз рівня гомоцистеїну у жінок основної групи з такими ускладненнями перебігу вагітності як преєклампсія, передчасні пологи, затримка внутрішньоутробного розвитку плода та передчасне відшарування плаценти. Так, у жінок основної групи з легким ступенем преєклампсії гомоцистеїн дорівнював $16,8 \pm 3,5$ мкмоль/л, з середнім ступенем преєклампсії – $20,2 \pm 3,2$ мкмоль/л та з важким – $25,0 \pm 2,0$ мкмоль/л, що свідчить про достовірне збільшення концентрації гомоцистеїну відповідно ступеню важкості преєклампсії. Дослідження концентрації гомоцистеїну у жінок з передчасними пологами свідчать, що рівень гомоцистеїну корелював з терміном передчасних пологів: чим раніше відбувалися пологи, тим вище був рівень гомоцистеїну. Так, у жінок основної групи, у яких передчасні пологи відбулися в терміні 22-28 тижнів концентрація гомоцистеїну дорівнювала $21,3 \pm 0,5$ мкмоль/л, в терміні 29-31 тиждень – $19,2 \pm 1,3$ мкмоль/л та в терміні 32-34 тижні – $16,4 \pm 0,9$ мкмоль/л. При аналізі рівня гомоцистеїну у жінок з внутрішньоутробної затримкою розвитку плоду встановлено, що статистично

вірогідної різниці між концентрацією гомоцистеїну у вагітних з різним ступенем ЗВУР виявлено не було ($p > 0,05$). Хоча і спостерігалася тенденція до підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові зі збільшенням ступеню ЗВУР. Так, вагітні з I, II та III ступенем ЗВУР мали наступні концентрації гомоцистеїну в плазмі крові: $20,5 \pm 1,2$, $22,0 \pm 1,5$ та $23,6 \pm 1,4$ мкмоль/л відповідно.

Згідно даних вітчизняної та зарубіжної літератури в генезі синдрому втрати плода певну роль відіграють імунологічні чинники. На етапі формування основної групи з дослідження були виключені жінки з діагностованим антифосфоліпідним синдромом, однак, враховуючи можливість його маніфестації під час гестаційного періоду, всім жінкам досліджуваних груп був проведений скринінг на наявність антифосфоліпідних антитіл в плазмі крові на момент включення в дослідження та протягом вагітності. Так, при визначенні антитіл (Ig M, Ig G) до до β_2 -глікопротеїду I, кардіоліпіну, фосфатиділсерину, фосфатидилетаноламіну, фосфотидилової кислоти, фосфатидилгліцеролу та фосфотидилхоліну не встановлено статистично вірогідної різниці в концентрації вказаних антитіл у жінок основної групи та групи порівняння.

Для виключення або встановлення факту наявності прогестеронової недостатності жінки досліджуваних груп були обстежені на рівень концентрації прогестерону в плазмі крові, так як вже в процесі підготовки до імплантації під впливом прогестерону в ендометрії відбувається збільшення змісту інгібітору активатора плазміногену (PAI-I) тканинного чинника (TF) і зниження активаторів плазміногену тканинного і урокіназного типів. Окрім того, недостатній синтез прогестерону, як результат недостатності лютеїнової фази менструального циклу, призводить до неповноцінної секреторної трансформації ендометрію, порушенню імплантації заплідненої яйцеклітини, що клінічно проявляється спонтанним перериванням вагітності в I триместрі.

Після проведення обстеження встановлено, що у жінок з невиношуванням вагітності мало місце зниження показників концентрації прогестерону та естрадіолу в плазмі крові та ця різниця мала статистично вірогідне значення (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація прогестерону у жінок досліджуваних груп

Показник	Невагітні жінки		Вагітні жінки	
	Основна група (n=74)	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=144)	Група порівняння (n=60)
Прогестерон, нг/мл	$6,2 \pm 1,6^*$	$10,7 \pm 1,4$	$36,9 \pm 2,4^*$	$45,3 \pm 1,2$
Ест радіол, пг/мл	$131,2 \pm 15,6^*$	$182,7 \pm 13,4$	$796,7 \pm 92,1^*$	$1543,56 \pm 87,4$

Примітка. * - основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Для оцінки тромбофілічних порушень, спричинених гіпергомоцистеїнемією,

всім пацієнткам проводилося гемостазіологічне дослідження, що дозволяло визначати показання й протипоказання до проведення протитромботичної терапії (табл. 3).

Таблиця 3

Стан показників системи гемостазу у жінок досліджуваних груп

Показник	Основна група (n = 218)	Група порівняння (n = 60)
Кількість тромбоцитів 10 ⁹ /л	180,0±14,7*	254,0±13,2
Агрегація тромбоцитів з АДФ, %	140,5±9,7*	94,8±2,6
Час згортання крові, (хв.)	8,8±0,1*	7,4±0,4
АЧР, с	83,2±0,5*	60 ± 1,6
АЧТЧ, с	38,9 ± 0,3*	36 ± 0,1
Фібриноген, г/л	4,1 ± 0,1*	3,4 ± 0,1
Фібринолітична активність крові, %	5,3 ± 0,7*	7,0 ± 0,5
ТАТ (1х 10-6г/л)	2,95 ± 0,05*	2,66 ± 0,03
Д-Димер (мкг/мл)	0,93 ± 0,09*	0,48 ± 0,02

Примітка. * - основна група/група порівняння $p < 0,05$.

Результати аналізу тромбоцитарної ланки гемостазу свідчать, що у пацієнток з невиношуванням вагітності та гіпергомоцистеїнемією виявлене достовірне зниження в порівнянні зі здоровими жінками числа тромбоцитів у венозній крові. При цьому, на фоні тенденції до тромбоцитопенії у всіх пацієнток з гіпергомоцистеїнемією відзначалося статистично значиме підвищення функціональної активності кров'яних пластинок. Дослідження індукованої агрегаційної активності тромбоцитів також виявило статистично значиме відносно групою порівняння підвищення їхньої функціональної активності з усіма використовуваними агоністами, зокрема з АДФ. При аналізі плазмово-коагуляційної ланки гемостазу у жінок основної групи констатовано її активацію за даними глобальних загальнооцінюючих тестів (час згортання крові, АЧТЧ, АЧР, фібриноген), встановлено достовірне підвищення рівня молекулярних маркерів тромбофілії (комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ), Д-Димер) у крові жінок із синдромом втрати плода й наявністю гіпергомоцистеїнемії.

Для отримання об'єктивних результатів акушерського моніторингу жінок з груп високого ризику проведено розробку уніфікованого підходу до діагностичних процедур і оптимізації переліку клінічних показників, що потребують визначення, шляхом створення прогностичної математичної моделі, завданням якої було: з'ясування факторів, які впливають на шанси загибелі плода, оцінка відносного впливу кожного з них, розробка методу кількісного визначення ступеня ризику.

До рівняння логістичної регресії було введено шість незалежних змінних: концентрація гомоцистеїну (характеризує ступінь гіпергомоцистеїнемії), індекс

маси тіла (ІМТ) (характеризує ступінь надлишкової маси тіла), шкідливі звички (характеризує спосіб життя), кількість викиднів у анамнезі (характеризує репродуктивну функцію), обтяжений тромботичний анамнез у родичів (характеризує спадкову схильність), гіпертензивні розлади (характеризують глибину ендотеліальної дисфункції). Усі змінні впливають на ймовірність виникнення акушерських ускладнень різною мірою, однак, підвищення рівня гомоцистеїну ($EXP(B) = 1,04$), кількість викиднів в анамнезі ($EXP(B) = 1,46$), наявність тромботичного захворювання в анамнезі родичів ($EXP(B) = 1,55$), гіпертензивні розлади ($EXP(B) = 2,18$) та надмірна маса тіла ($EXP(B) = 1,02$) – збільшують ймовірність потрапити до групи, в котрій виникне стан загрозливий/критичний для плода. Збільшення значення фактора на «одиницю» змінює шанси виникнення акушерських ускладнень у $EXP(B)$ разів. При перевірці моделі на вихідному масиві (73 вагітних з гіпергомоцистеїнемією та 60 жінок групи порівняння) 72 % жінок, у яких не виникло очікуваних акушерських ускладнень, були класифіковані вірно (віднесені до групи відповідного ризику). У тих випадках, коли ускладнення мали місце, високий ризик був визначений моделлю у 76 % спостережень.

Проведене нами дослідження, довело значний ризик виникнення синдрому втрати плода у жінок з гіпергомоцистеїнемією. Саме виникнення мікротромбозів під час вагітності та в післяпологовому періоді в результаті дисбалансу у співвідношенні прокоагулянтних та антикоагулянтних механізмів на фоні підвищеної концентрації гомоцистеїну призводить до різноманітних плацентарних судинних ускладнень, наслідком яких може бути порушення імплантації та розвитку зародка, плацентарна дисфункція, затримка внутрішньоутробного розвитку плода з можливою його загибеллю, прееклампсія, передчасне відшарування та передлежання плаценти, акушерські кровотечі. В останні роки почали розглядатися та вивчатися нетромботичні ефекти тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень ще на етапі імплантації плідного яйця та в ранню ембріонічну фазу: імплантація, інвазія трофобласту та подальше функціонування плаценти є багатосходинковими процесами ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій з складною аутокринно-паракринною регуляцією, які об'єктивно порушуються при тромботичній тенденції на фоні гіпергомоцистеїнемії.

З метою зниження репродуктивних втрат нами розроблено патогенетичну схему профілактики та корекції невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією на етапі прегравідарної підготовки та під час гестаційного періоду, які представлені в таблиці 4.

Ефективність лікування ми контролювали за допомогою аналізу клінічного перебігу вагітності з моменту включення пацієнок в дослідження, пологів, контролю стану плода за допомогою доплерівського картування судин пуповини та середньої мозкової артерії плода.

Патогенетична схема профілактики та корекції невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією

Схема прегравідарної підготовки жінок з невиношуванням вагітності	Схема лікування не виношування вагітності в гестаційний період
<ul style="list-style-type: none"> • Фолієва кислота 4 мг на добу протягом фертильного циклу • Аспірін 75 мг на добу протягом фертильного циклу • Нейровітан 1 таб х 3 рази на добу протягом фертильного циклу 	<ul style="list-style-type: none"> • Фолієва кислота 4-8 мг на добу протягом всієї вагітності • Аспірін 75 мг на добу протягом всієї вагітності • Нейровітан 1 таб х 3 рази на добу протягом всієї вагітності • Сулодексид 600 LSO/ 2 мл в/м 1 р/добу 10-15 діб, далі per oss по 1 капсулі (250 LSO) 2 р/ добу протягом всієї вагітності

Структура ускладнень перебігу I половини вагітності представлена на рисунку 1.

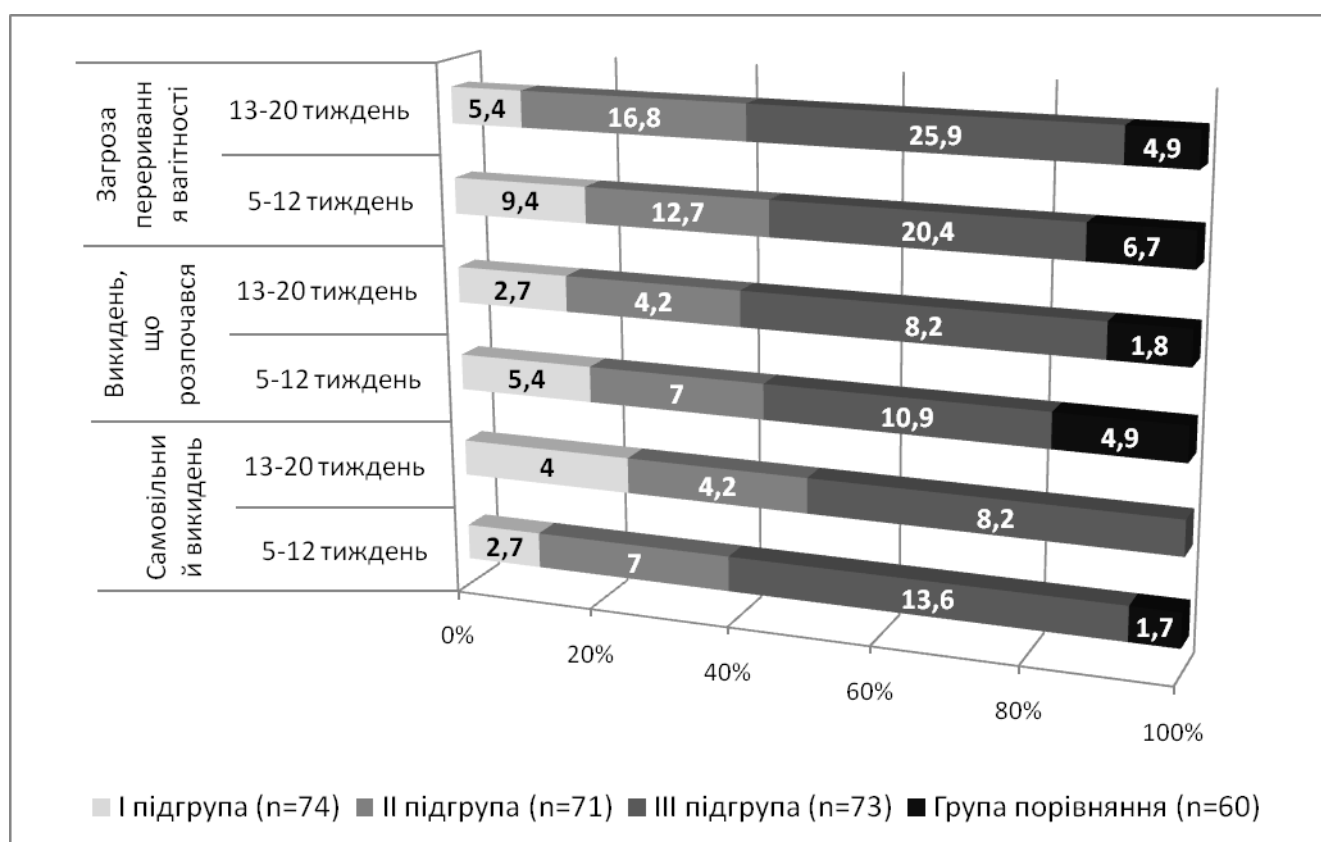


Рис. 1. Клінічний перебіг I половини вагітності у жінок досліджуваних груп.

Особливості перебігу II половини гестаційного періоду у жінок досліджуваних груп наведені на рисунку 2.

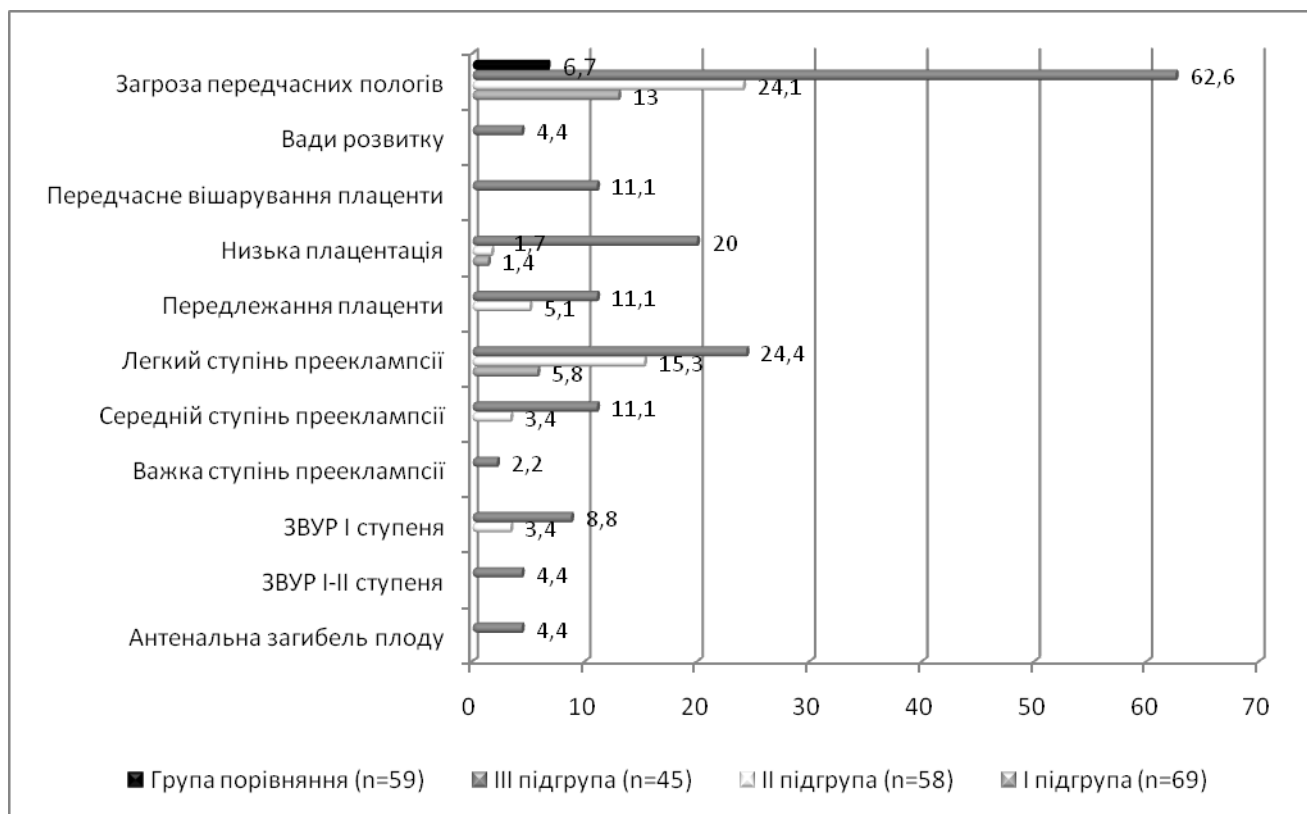


Рис. 2. Клінічний перебіг II половини вагітності у жінок досліджуваних груп.

Проводячи порівняльний аналіз перебігу вагітності за клінічними та ультразвуковими характеристиками у жінок виділених підгруп, встановлено наступні особливості: вагітність у жінок, які отримували тільки загальноприйняте лікування, спрямоване на збереження вагітності, в 2,5 рази характеризувалась ускладненнями гестаційного періоду в порівнянні з жінками, які отримували патогенетичну комплексну терапію тромбофілічних порушень на фоні гіпергомоцистеїнемії під час вагітності та в 5 раз частіше в порівнянні з жінками, які отримували ще і прегравідарну підготовку ($p < 0,05$).

Характерними ознаками порушення кровоплину в артеріях пуповини у жінок III підгрупи основної групи, які отримували загальноприйняте лікування невиношування вагітності, є зниження діастолічного компонента і підвищення індексів судинного опору (рис. 3). В середній мозковій артерії плода навпаки – зниження судинного опору в стадії компенсації кровообігу.

У жінок I підгрупи основної групи, які отримували прегравідарну підготовку в фертильному циклі та комплексну корекцію тромбофілічних порушень на фоні гіпергомоцистеїнемії під час вагітності, та у жінок II підгрупи основної групи, які отримували патогенетичне лікування тільки під час вагітності, показники

кровоплину в артерії пуповини та середній мозковій артерії плоду наближалися до показників здорових вагітних групи порівняння ($p>0,05$).

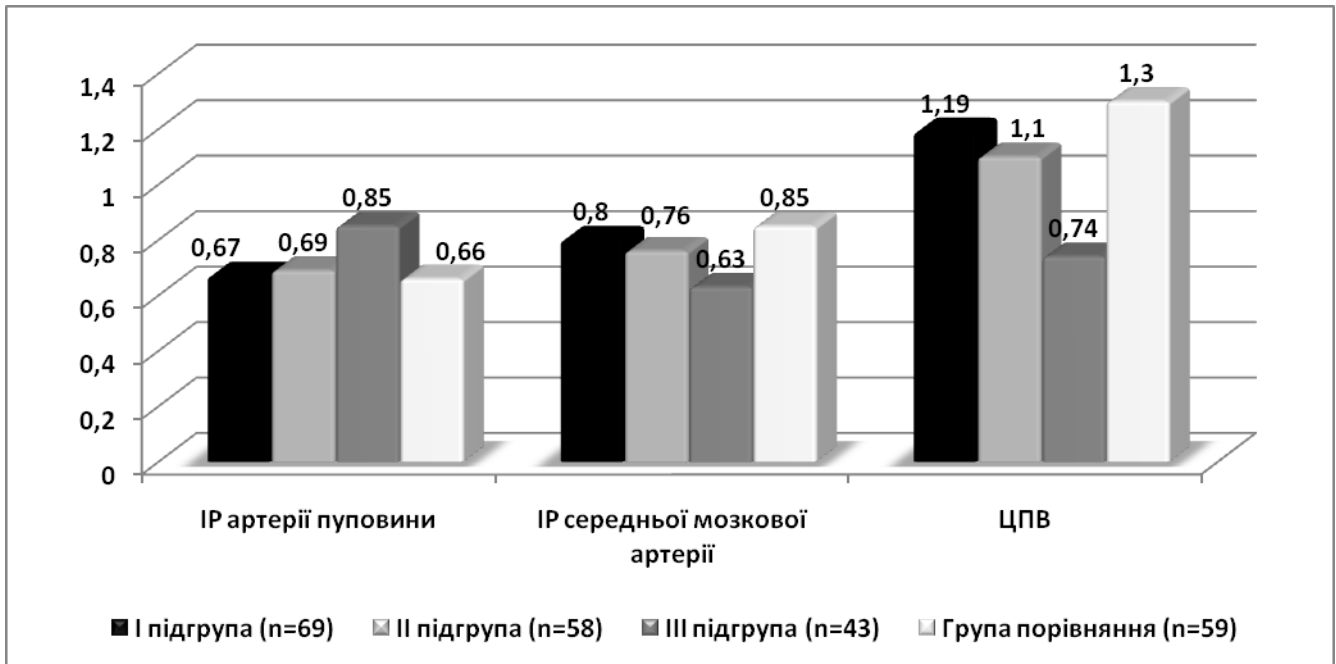


Рис. 3 Ефективність лікування за даними оцінки внутрішньоутробного стану плода при доплерометричному скануванні.

Відомо, що при фізіологічному перебігу вагітності, плацентарні судини перебувають у стані дилатації й не реагують на скорочуючі стимули. Ця обставина забезпечує рівномірне надходження кисню та поживних речовин до плода. Рефрактерність судин плаценти й системи кровообігу матері та плода в цілому до вазопресорів забезпечується за рахунок зростаючої продукції ендотеліальних факторів релаксації - простагліцину та оксиду азоту. Синергічна дія цих простаноїдів є основною умовою адаптації материнських судин до збільшення навантаження на кровообіг, забезпечує системну вазодилатацію в міру прогресування вагітності. В умовах гіпергомоцистеїнемії ініціюється оксидативний стрес, в результаті чого знижується біологічна активність оксиду азоту завдяки механізмам, в результаті яких збільшується продукція активних кисневих радикалів та порушується процес детоксикації перекисів з подальшим виникненням дисфункції ендотелію та вазоспазму.

У I підгрупі пацієток, які отримували прегравідарну підготовку з подальшим патогенетичним лікуванням тромбофілічних порушень на фоні гіпергомоцистеїнемії, пологи були терміновими в 61 (88,4%) випадків, передчасними – в 8 (11,6%), кесарським розтином вагітність в даній підгрупі завершилася в 12 (17,4%) випадках. В II підгрупі жінок, які отримували комплексне патогенетичне лікування коагулопатії на фоні гіпергомоцистеїнемії

тільки під час вагітності термінові пологи були зафіксовані в 49 (84,5%) випадках, передчасні – в 9 (15,5%), кесарський розтин було виконано у 11 (18,9%) жінок. В III групі пацієнток, які отримували загальноприйняте лікування, термінові пологами вагітність закінчилася у 32 (74,4 %) пацієнток, передчасними – у 11 (25,6%), кесарським розтином – у 10 (23,3 %). В групі порівняння термінові пологи відбулися у 55 (93,2%) жінок, передчасні - у 4 (6,8%), кесарський розтин виконаний 6 (10,2%) пацієнткам (рис. 4).

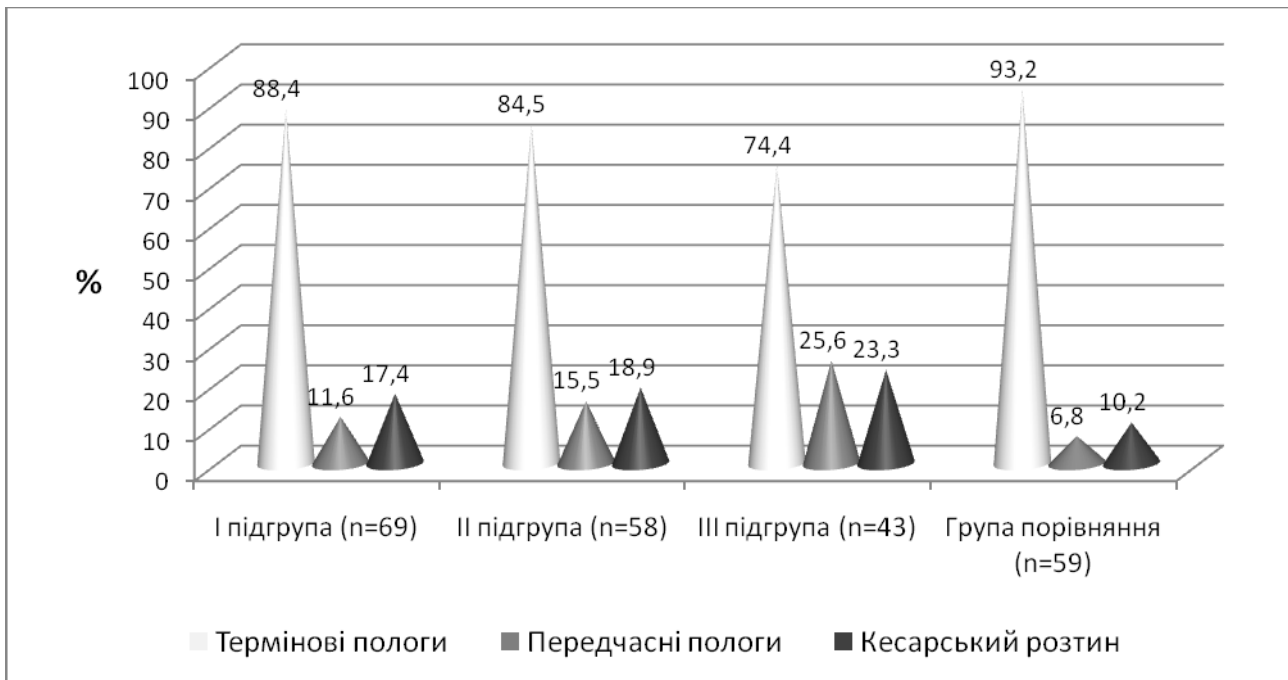


Рис. 4. Характеристика пологів у жінок досліджуваних груп.

Патоморфологічно вивчено структурні зміни в плацентах жінок з гіпергомоцистеїнемією, виявлені ультраструктурні та мікроструктурні зміни, які були у вигляді ендотеліозів та тромбозів в судинах плаценти, плодових оболонках з набряком як строми так і ендотелію судин, внаслідок їх підвищеної проникності - периваскулярні крововиливи.

Однією з основних характеристик ефективності запропонованого лікування в нашому дослідженні було визначення концентрації гомоцистеїну в сироватці крові у жінок виділених груп на фоні призначеного лікування через 2 тижні після початку терапії, в кожному триместрі, перед пологами та через 2 тижні після пологів (рис. 5).

Аналізуючи показники гомоцистеїну у жінок досліджуваних груп на фоні призначеного лікування можна констатувати, що найбільш виражене зниження концентрації гомоцистеїну протягом вагітності спостерігалось у жінок, які отримували запропонований нами комплекс корекції гомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень з фертильного циклу та протягом

всієї вагітності ($p < 0,05$).

Показники гомоцистеїну в даній підгрупі вагітних в III триместрі, перед пологами та після відповідала нормі. У жінок, які отримували запропонований комплекс тільки в період гестації, спостерігалось зниження рівня гомоцистеїну, але ці показники були статистично вірогідно вищими ($p < 0,05$), ніж у жінок I підгрупи, але достовірно нижчими ($p < 0,05$) порівняно з жінками III підгрупи основної групи, які отримували загальноприйняте лікування невиношування вагітності.

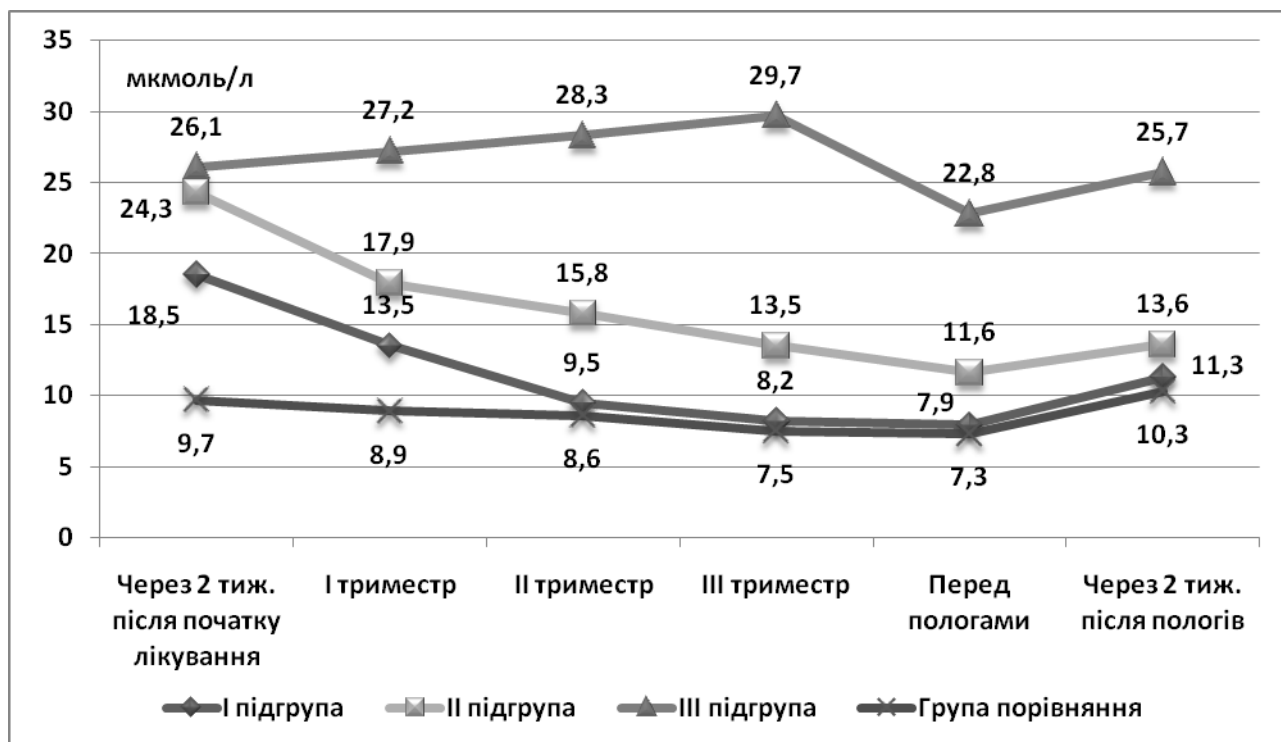


Рис. 5 Динаміка концентрації гомоцистеїну в різні терміни вагітності у жінок досліджуваних груп.

Отримані дані вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу на фоні отриманого лікування свідчать, що у вагітних жінок з синдромом втрати плода в анамнезі та гіпергомоцистеїнемією I та II підгрупи виявлено достовірне збільшення тромбоцитів під час всієї вагітності в порівнянні з групою вагітних, яка отримувала загальноприйняте лікування ($p < 0,05$). При цьому у всіх пацієнок I та II підгруп відзначалося статистично значиме зниження функціональної активності кров'яних пластинок, про що свідчило достовірне зниження показників числа активних форм тромбоцитів, числа тромбоцитів, залучених в агрегати й кількості малих тромбоцитарних агрегатів. Дослідження індукованої агрегаційної активності тромбоцитів також виявило у вагітних жінок, які отримували загальноприйняте лікування, статистично значиме підвищення в порівнянні із групою вагітних, яка отримувала розроблений нами комплекс лікування I та II підгруп, підвищення їх

функціональної активності з усіма використаними агоністами ($p < 0,05$). Виявлено достовірне підвищення рівня молекулярних маркерів тромбофілії (комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ), Д-Димер) у крові вагітних жінок, які отримували загальноприйняте лікування проти жінок групи порівняння та вагітних, що отримували розроблений нами комплекс лікування.

За даними літератури відомо, що гомоцистеїн токсично діє на ембріон та плід, що в подальшому може зумовити вади розвитку плода, а саме аненцефалію, яка призводить до стовідсоткової летальності, та незрощення кістково-мозкового каналу (spina bifida), яке викликає розвиток таких серйозних неврологічних проблем у дитини, як моніторний параліч, інвалідність і передчасна смерть. Для максимального звуження кола пацієнток, яким необхідні інвазивні методи пренатальної діагностики, забезпечення попередження вад розвитку плода, а також формування груп ризику з хромосомної патології в рамках моніторингу перебігу вагітності всім жінкам основної групи та групи порівняння проводилася пренатальна діагностика стану плода в I та II триместрі вагітності.

В групу високого ризику по розвитку трисомії 21 увійшло 6 жінок (2,7%) з основної групи (1 (1,4%) – з II підгрупи та 5 (6,8%) – з III підгрупи відповідно) та жодна з жінок групи порівняння. При обчисленні ризиків трисомії 18 серед досліджуваних жінок до групи високого ризику віднесено 3 жінок (1,3%) основної групи : 1(1,4%) та 2(2,7%) з II та III підгруп відповідно. У жінок групи порівняння вказаного ступеню ризику виявлено не було. Усім пацієнткам (9 жінок), що увійшли до групи високого ризику по розвитку вказаних патологій було рекомендовано консультацію акушера-гінеколога та генетика в НДІ ПАГ для в'яснення необхідності застосування інвазивних пренатальних методик (біопсія хоріона, плацентоцентез, кордоцентез). Одна з зазначених вагітностей перервалася самовільно в терміні 11 тижнів, 1 – завмерла в терміні 12 тижнів, 7 – було перервано за медичними показами (анембріонія) до 12 тижнів вагітності. 209 вагітним основної групи та 60 вагітним групи порівняння був проведений комплексний пренатальний скринінг II триместру вагітності в терміні 16-20 тижнів. До групи високого ризику трисомії 21 та трисомії 18 не увійшла жодна з жінок основної групи та групи порівняння. При обчисленні ризику дефекту нервової трубки до групи високого ризику віднесено 1 жінку (1,5%) з III підгрупи основної групи і жодну з жінок групи порівняння. Жінка прийняла рішення не проходити пренатальну інвазивну процедуру у зв'язку з існуючим (хоча й мінімальним) ризиком переривання вагітності. Отримані результати свідчать, що у групі жінок з гіпергомоцистеїнемією спостерігається вищий ризик розвитку вродженої та спадкової патології проти жінок групи порівняння. Отже, комплексна програма пренатальної діагностики дозволяє реально знизити частоту вродженої та генетичної патології і може бути рекомендована для широкого використання, особливо у жінок із синдромом втрати плода в анамнезі.

В результаті проведеного дослідження у жінок виділених груп встановлено наступну структуру репродуктивних втрат в залежності від отриманого лікування (рис. 6).

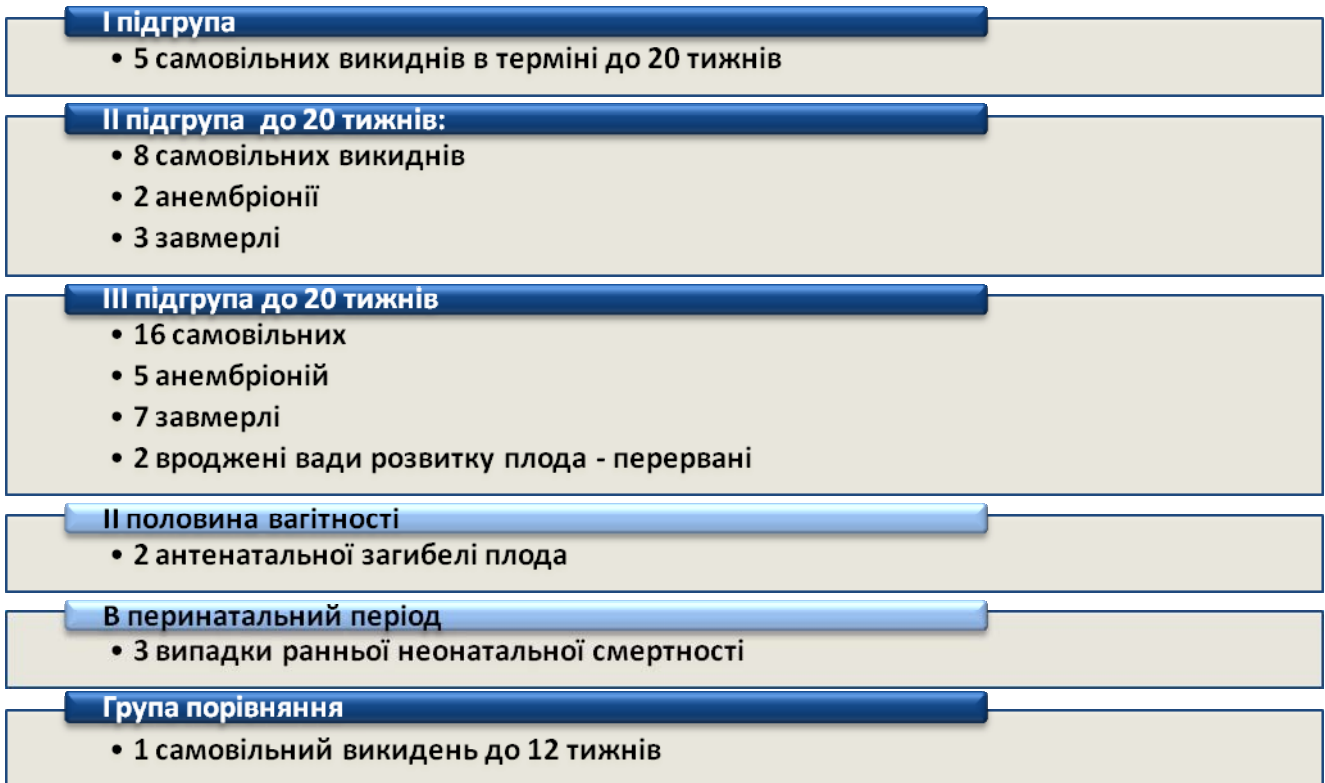


Рис. 6. Структура репродуктивних втрат.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження визначено новий напрямок в діагностиці, профілактиці та корекції невиношування вагітності, причиною якого є гіпергомоцистеїнемія. Завдяки розробленому комплексу патогенетичної терапії тромбофілічних порушень при гіпергомоцистеїнемії в рамках прегравідарної підготовки і лікування невиношування вагітності протягом гестаційного періоду, впровадженому моніторингу вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією для забезпечення попередження вад плода (пренатальний скринінг I та II триместру), контролю за його внутрішньоутробним станом, контролю рівня антифосфоліпідних антитіл та оцінки наслідків вагітності вдалося не тільки пролонгувати вагітність до позитивного її закінчення, але і попередити розвиток важких ускладнень гестаційного періоду та знизити рівень репродуктивних втрат.

ВИСНОВКИ

В дисертації представлено вирішення нової проблеми щодо зниження рівня репродуктивних втрат завдяки оптимізації підходів до діагностики, прогнозування, профілактики та лікування невиношування вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії.

Розроблено патогенетично обґрунтований комплекс корекції гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею ускладнень вагітності на етапі прегравідарної підготовки та протягом гестаційного періоду, впроваджено моніторинг вагітності.

1. Встановлено, що структуру репродуктивних втрат у жінок з невиношуванням вагітності за даними ретроспективного аналізу склали 55,6% самовільні викидні, 39,1% завмерлі вагітності, 5,3% анембріонії. Основними причинами невиношування вагітності були: гормональні порушення – 34,2%, інфекційні чинники – 22,4%, доброякісні пухлини міометрію – 12,4%, істміко-цервікальна недостатність – 4,0%, аномалії розвитку статевих органів – 4,9%, причини невиясненого генезу – 22,1%.

2. Встановлено, що рівень гомоцистеїну у жінок з невиношуванням вагітності в I та II триместрах становив $26,4 \pm 2,7$ мкмоль/л та $25,8 \pm 1,6$ мкмоль/л відповідно, що в 2,2 та 3 рази перевищував зазначені показники проти вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

3. У жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії в 76,2% випадках встановлено обтяжений соматичний анамнез, а саме: 41,7% - захворювання серцево-судинної системи, 69,7% - патологію шлунково-кишкового тракту, 58,7% - обмінно-ендокринні порушення, 62,4% - захворювання сечовивідної системи, 65,1% - анемію. В 14,2% випадках мав місце обтяжений особистий тромботичний анамнез та в 30,7% - обтяжений сімейний тромботичний анамнез. В 35,3% випадках у жінок з невиношуванням вагітності встановлено обтяжений сімейний репродуктивний анамнез (самовільні викидні та завмерлі вагітності, анембріонії, антенатальну загибель плода та мертвонародженість).

4. У жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії не встановлено достовірного збільшення рівня антифосфоліпідних антитіл, зокрема антитіл до β_2 -глікопротеїну I, кардіоліпіну, фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну (Ig M та IgG відповідно) проти жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

5. Доведено, що у жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії виникають ускладнення вагітності, які пов'язані з гіперкоагуляцією в системі гемостазу. Так, при дослідженні судинно-тромбоцитарної ланки встановлено зниження показників загальної кількості тромбоцитів в 1,5 рази, збільшення агрегаційної активності тромбоцитів з різними екзогенними агрегаційними агентами (АДФ, ристоміцин, колаген) в 1,5 рази, зниження числа інтактних форм тромбоцитів в 3,4 рази проти жінок групи порівняння. При дослідженні плазмово-коагуляційної ланки гемостазу встановлено подовження часу лізису еуглобулінових фракцій в 1,3 рази, збільшення рівня фібриногену в 1,2 рази та підвищення концентрації молекулярних маркерів тромбофілії (ТАТ та Д-димер) в 1,6 та 2,1 рази відповідно.

6. Встановлено пригнічення продукції стероїдних гормонів у жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії, про що свідчить рівень прогестерону і естрадіолу у жінок основної групи $6,2 \pm 1,6$ нг/мл та $131,2 \pm$

15,6 пг/мл відповідно проти $10,7 \pm 1,4$ нг/мл та $182,7 \pm 13,4$ пг/мл у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$).

7. Визначено прогностичну значущість факторів ризику не виношування та репродуктивних втрат, які введено до математичної моделі прогнозування акушерських ускладнень у жінок з гіпергомоцистеїнемією. Прогноз базується на таких факторах: рівень гомотистеїну (EXR (B) = 1,04), індекс маси тіла (EXR (B) = 1,02), наявність шкідливих звичок (EXR (B) = 1,23), кількість викиднів в анамнезі (EXR (B) = 1,46), наявність тромботичних ускладнень у найближчих родичів (EXR (B) = 1,55), гіпертензивні розлади (EXR (B) = 2,18).

У залежності від величини розрахованого ризику за допомогою моделі запропоновано заходи профілактики репродуктивних втрат для жінок з гіпергомоцистеїнемією.

8. Запропоновано патогенетично обґрунтований комплекс прегравідарної підготовки та лікування невиношування вагітності, який забезпечує зниження рівня гомотистеїну, нормалізацію показників системи гемостазу та гормонального профілю. При цьому використовували фолієву кислоту, аспірин та комплексний препарат вітамінів групи В протягом фертильного циклу з подальшим приєднанням препарату низькомолекулярного гепарину (сулодексид) протягом всієї вагітності та 2 тижні після пологів.

9. Доведено ефективність розробленого патогенетичного комплексу лікування зниженням клінічних проявів загрози переривання вагітності в 2,1 рази, преєклампсії – в 3,1 рази, затримки внутрішньоутробного розвитку плода – в 2,8 рази, передчасного відшарування плаценти – в 3,2 рази в порівнянні з жінками, які отримували загальноприйняте лікування.

Достовірно знижувалася концентрація гомотистеїну у жінок на фоні запропонованого комплексу лікування з фертильного циклу протягом вагітності в 2,2 рази в III триместрі, перед пологами та в післяпологовому періоді і відповідала нормативним показникам ($8,2 \pm 0,7$, $7,9 \pm 1,2$ та $11,3 \pm 0,2$ мкмоль/л).

Встановлено нормалізацію кількості тромбоцитів, зменшення їх агрегаційної активності з АДФ, ристоміцином та колагеном в 1,6 рази, збільшення числа інтактних форм тромбоцитів в 2,1 рази у вагітних з гіпергомоцистеїнемією на фоні запропонованого лікування. При дослідженні плазмово-коагуляційної ланки гемостазу у даних жінок діагностовано прискорення часу лізісу еуглобулінових фракцій в 1,2 рази, зменшення рівня фібриногену в 1,2 рази, підвищення фібрінолітичної активності плазми крові в 1,3 рази. Рівень молекулярних маркерів тромбофілії (ТАТ та Д-димер) достовірно зменшувався в 1,5 та 1,6 раз відповідно.

На фоні лікування відбувалась нормалізація гормонального статусу вагітних з гіпергомоцистеїнемією та покращувався кровоплин в системі мати-плід (показник церебро-плацентарного відношення при функціональній оцінці кровоплину в судинах пуповини та середній мозковій артерії з застосуванням

пульсового кольорового доплерівського сканування становив $1,43 \pm 0,02$, що відповідає показникам при фізіологічному перебігу вагітності – $1,46 \pm 0,06$).

10. Розроблено та впроваджено моніторинг перебігу вагітності у жінок з невиношуванням на фоні гіпергомоцистеїнемії, який здійснювався за допомогою пренатального скринінгу I та II триместрів, спостереженням за внутрішньоутробним станом плода за даними ультрасонографії у поєднанні з пульсовим кольоровим доплерівським картуванням та оцінкою наслідків вагітності. За даними моніторингу констатовано 2,7% випадків ризику по розвитку трисомії 21, 1,3% випадків ризику розвитку синдрому Едварса, 1,5% випадків розвитку дефекту нервової трубки плода. Комплексний моніторинг перебігу вагітності у жінок досліджуваних груп дозволив знизити рівень репродуктивних втрат в 7 разів (із розрахунку репродуктивних втрат у групі з загальноприйнятим лікуванням - 47,9% проти групи із запропонованим лікуванням авторами - 6,8%).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінки з репродуктивними втратами в анамнезі, а також першовагітні з обтяженим соматичним, сімейним тромботичним та репродуктивним анамнезом складають групу підвищеного ризику по невиношуванню вагітності та повинні підлягати скринінгу на гіпергомоцистеїнемію для оптимізації ведення даної та наступних вагітностей з подальшою акушерською тактикою в залежності від ймовірності виникнення ускладнень, що розрахована за допомогою прогностичної моделі.

Визначення ймовірності плодових втрат проводиться за формулою (1):

$$\begin{aligned} \text{Logit (стан, загрозливий для плода)} &= 0,04 * \\ &* (\text{концентрація гомоцистеїну}) + 0,02 * (\text{ІМТ}) + \\ &+ 0,44 * (\text{тромботичне захворювання у батьків}) + \\ &+ 0,78 * (\text{гіпертензивні стани}) + 0,21 * (\text{наявність шкідливих звичок}) + \\ &+ 0,38 * (\text{кількість викиднів}), \end{aligned} \quad (1)$$

де $\text{Logit} = \text{Log}_e (r/1-r)$,

r – ймовірність (ризик) виникнення ускладнення

1 – наявність фактора ризику

0 – відсутність фактора ризику

$$r (\text{ймовірність розвитку патології в \%}) = e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}}) * 100 \%$$

У залежності від ймовірності плодових втрат запропоновано акушерську тактику ведення вагітності.

**Акушерська тактика в залежності від ймовірності виникнення ускладнень,
що розрахована за допомогою прогностичної моделі**

Ймовірність плодових втрат та потенційно загрозливих станів згідно з моделлю	Висновок щодо ймовірності втрати плода, клінічна інтерпретація даних, рекомендовані заходи
<p align="center">< 39 %</p>	Помірний ризик втрати плода. Урахування інших можливих факторів впливу. Ведення вагітності згідно з існуючими протоколами.
<p align="center">40 % - 70 %</p>	Підвищений ризик втрати плода, за якого повинно бути забезпечене зменшення впливу значущих факторів (нормалізація маси тіла, стабілізація артеріального тиску, відмова від зловживань тютюном та кавою) та інших станів, що не ввійшли до прогностичної моделі. Рекомендовано дотримання дієти зі зменшеною кількістю метіоніну, контроль споживання та засвоєння фолатів і кобаламіну, уникнення введення лікарських засобів, котрі можуть підвищувати рівень гомоцистеїну (еуфілін, метформін). Динамічне спостереження за показниками функції нирок жінки, станом плаценти, коагулограмою, біофізичним профілем плода.
<p align="center">> 70 %</p>	Високий ризик втрати плода, окрім вищеперахованих тактичних кроків рекомендовано проводити медикаментозну профілактику, починаючи з передконцепційного періоду та протягом всієї вагітності, організувати консультації суміжних спеціалістів, клініко-лабораторне спостереження в динаміці з особливою увагою до системи зсідання крові.

2. Жінкам з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії необхідне проведення розширеної гемостазіограми для оцінки порушень в системі гемостазу, корекції дози та тривалості протитромботичної терапії.

3. Найбільш достовірними методами функціональної оцінки тромбофілії на фоні гіпергомоцистеїнемії є дослідження судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу (загальна кількість тромбоцитів, агрегаційна активності тромбоцитів) та молекулярних маркерів тромбінемії та фібринуотворення (комплекси ТАТ та Д-Димер).

4. У жінок з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії показана протитромботична терапія та корекція рівня концентрації гомоцистеїну в крові, що дозволяє не тільки пролонгувати вагітність, але і попередити розвиток таких ускладнень гестаційного періоду як прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, передчасні пологи та передчасне відшарування плаценти.

5. Жінкам з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії профілактика акушерських ускладнень повинна розпочинатися з фертильного циклу шляхом призначення фолієвої кислоти по 4 мг на добу, препарату «Нейровітан» по 1 таблетці 3 рази на добу та аспіріну в дозі 75 мг на добу.

6. Корекція гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень під час гестаційного періоду повинна проводитися шляхом призначення препарату Весел Дуе Ф (сулодексид) по 600 ЛО/2 мл в/м 1 раз на добу протягом 10 діб з моменту діагностування вагітності, в критичні терміни та при виникненні ускладнень перебігу вагітності в залежності від концентрації основних маркерів тромбофілії та гомоцистеїну з подальшим пероральним прийомом по 1 капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу протягом всієї вагітності та 2 тижнів після пологів, аспіріну в дозі 75 мг на добу протягом всієї вагітності, фолієвої кислоти по 4 мг на добу та препарату «Нейровітан» по 1 таблетці 3 рази на добу протягом всієї вагітності.

7. Клінічними критеріями ефективності терапії є усунення симптомів загрози переривання вагітності, позитивна динаміка доплерометрії матково-плацентарного кровотоку, відсутність репродуктивних втрат, прееклампсії, передчасного відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передчасних пологів, тромботичних ускладнень.

8. Лабораторними критеріями ефективності лікування вагітних з невиношуванням на фоні гіпергомоцистеїнемії є зниження концентрації гомоцистеїну, рівня маркерів тромбофілії (ТАТ та Д-димер), нормалізація функції тромбоцитів.

9. Жінки з невиношуванням вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії потребують моніторингу перебігу вагітності, що здійснюється шляхом пренатального скринінгу I та II триместру для попередження ризику розвитку вроджених вад плода, нагляду за внутрішньоутробним станом плода за даними ультрасонографії у поєднанні з пульсовим кольоровим доплерівським зображенням, контролю рівня антифосфоліпідних антитіл та оцінки наслідків вагітності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жук С. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения АФС и других тромбофилических состояний при беременности / С. И. Жук, С. Б. Чечуга, Т. В. Лобастова // Здоровье женщины. - 2006. - № 2 (26). - С. 57-62. *(Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку).*

2. Жук С. И. Корекція гіпергомоцистеїнемії у жінок зі звичним невиношуванням : зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України / С. И. Жук, С. Б. Чечуга. - 2006. - С. 735-739. *(Автором сформульовано актуальність наукової роботи, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).*

3. Жук С. И. Коррекция гипергомоцистеинемии у беременных с невынашиванием / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 4 (29). - С. 82-84. *(Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку).*

4. Чечуга С. Б. Тромбофілічна концепція патогенезу синдрому втрати плоду/ С. Б. Чечуга // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2007. – Т. 143, Ч. III. - С. 236-238.

5. Жук С. И. Актуальні питання і фармакотерапія невиношування вагітності при тромбофілічних розладах / С. И. Жук, С. Б. Чечуга, Т. В. Лобастова // Репродуктивное здоровье женщины. - 2007. - № 1(30). - С. 73-76. *(Дисертантом сформульовано актуальність наукової роботи, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).*

6. Чечуга С. Б. Ассоциация гипергомоцистеинемии с невынашиванием беременности / С. Б. Чечуга // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. - 2008.- Т. 144, Ч. III. - С. 269-272.

7. Чечуга С. Б. Клиническое значение выявления и лечения гипергомоцистеинемии у беременных с преэклампсией и привычным невынашиванием в анамнезе : зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика / Чечуга С. Б. - 2008. – Вип. 17, Кн. 4. - С.133-139.

8. Чечуга С. Б. Причинно-следственные взаимоотношения гипергомоцистеинемии и экстрагенитальной патологии у женщин с невынашиванием беременности / С. Б. Чечуга, С. И. Жук // Здоровье женщины. - 2008. - № 1 (33). - С. 57-61. *(Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку).*

9. Чечуга С. Б. Нові підходи до прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїніемії / С. Б. Чечуга // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008. - № 12 (2). - С. 429-431.

10. Жук С. И. Прегравідарна підготовка та патогенетична корекція невиношування вагітності в жінок із гіпергомоцистеїніемією та гестагенною недостатністю / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Здоровье женщины. - 2009. - № 1 (37). - С. 127-131. *(Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку).*

11. Чечуга С. Б. Стан матково-трофобластичного кровотоку при замерлій вагітності в ранніх термінах гестації на фоні гіпергомоцистеїніемії / С. Б. Чечуга //

Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2009. - № 13 (1). - С. 157-160.

12. Чечуга С. Б. Прогнозирование осложнений беременности у женщин с группы риска потери беременности по данным маркеров тромбофилии / С. Б. Чечуга // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2009. - №2. - С. 84-87.

13. Чечуга С. Б. Моніторинг виношування вагітності за допомогою доплерометричних показників у жінок з гіпергомоцистеїнемією / С. Б. Чечуга // Biomedical and biosocial anthropology. - 2009. - № 12. - С. 166-169.

14. Чечуга С. Б. Моніторинг показників гемостазу на фоні патогенетичної терапії у жінок з синдромом втрати плода при гіпергомоцистеїнемії / С. Б. Чечуга // Здоровье женщины. - 2009. - № 4 (40). - С. 128-132.

15. Чечуга С.Б. Прогнозування виникнення акушерських ускладнень у жінок з гіпергомоцистеїнемією / С. Б. Чечуга // Здоровье женщины. 2009.- № 5 (41) - С.96-99.

16. Чечуга С. Б. Причини репродуктивних втрат у жінок з невиношуванням вагітності в I та II триместрах / С. Б. Чечуга // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. - 2009. - Т. 145, Ч. II. - С. 307-309

17. Чечуга С.Б. Сучасні підходи до лікування невиношування вагітності при поєднанні тромбофілії та гормональної недостатності / С. Б. Чечуга // Ліки України. 2009.- №4 (130) - С. 118-121.

18. Чечуга С. Б. Акушерська патологія у жінок з невиношуванням вагітності / С. Б. Чечуга, Т. В. Лобастова // Вісник морфології. - 2009. - № 15(1). - С. 134-138. *(Особистий внесок автора – збір матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку).*

19. Чечуга С. Б. Пренатальна діагностика вродженої та спадкової патології в жінок із синдромом втрати плода на фоні патогенетичної корекції гіпергомоцистеїнемії / С. Б. Чечуга // Здоровье женщины. - 2009. - № 7 (43). - С. 94-97.

20. Пат. U 2008 10471 Україна, МПК (2009) А61К 31/00. Спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії / С. Б. Чечуга, С. І. Жук; заявник та патентовласник Вінниц. нац. мед. унів-т. - №38935; заявл. 18.08.2008; опубл. 26.01.2009, Бюл. №2. *(Особистий внесок автора – розроблено спосіб лікування, проведені клінічні спостереження, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження).*

21. Пат. U 2008 10472 Україна, МПК (2009) А61К 31/00. Спосіб лікування невиношування вагітності при гіпергомоцистеїнемії / С. Б. Чечуга, С. І. Жук; заявник та патентовласник Вінниц. нац. мед. унів-т. - №38936; заявл. 18.08.2008; опубл. 26.01.2009, Бюл. №2. *(Особистий внесок автора – розроблено спосіб*

лікування, проведені клінічні спостереження, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження).

22. Жук С. І. Патогенетичне лікування причинно-поєднаних форм невиношування вагітності / С. І. Жук, С. Б. Чечуга // Інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я, 2009. (*Особистий внесок автора – проведені клінічні спостереження, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, підготовка до друку*).

23. Жук С. І. Лікування невиношування вагітності при низькій плацентациї / С. І. Жук, С. Б. Чечуга // Інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я, 2009. (*Особистий внесок автора – проведені клінічні спостереження, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, підготовка до друку*).

24. Жук С. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности / С. И. Жук, С. Б. Чечуга // Жіночий лікар. - 2008. - № 5 (19). - С. 14-17. (*Особистий внесок автора – проведені клінічні спостереження, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, підготовка до друку*).

25. Чечуга С. Б. Диагностика и лечение тромбофиличных нарушений у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе / С. Б. Чечуга // Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя. Три десятиліття IVF : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. - 2008. - С. 52-53.

АНОТАЦІЯ

Чечуга С.Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія: Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2009.

Дисертація присвячена вирішенню науково-практичної проблеми щодо зниження рівня репродуктивних втрат шляхом оптимізації підходів до діагностики, прогнозування, профілактики та лікування невиношування вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії.

В результаті проведеного дослідження вивчено та доведено роль гіпергомоцистеїнемії в генезі анембріонії, замерлої вагітності, самовільного її переривання. Визначено основні фактори ризику виникнення синдрому втрати плода, які можуть обумовлювати розвиток акушерських ускладнень, мати прямий чи опосередкований зв'язок з гіпергомоцистеїнемією та її проявами, а також бути предикторами в прогнозуванні ускладнень гестаційного періоду та наслідків вагітності. В результаті дослідження системи гемостазу у жінок з невиношуванням вагітності встановлено активацію тромбоцитарної та плазмово-коагуляційної ланки гемостазу, достовірне підвищення рівня молекулярних маркерів тромбофілії (комплексів тромбін-

антитромбін (ТАТ), Д-Димер) в 1,6 та 2,1 рази відповідно. Доведено роль змін в системі гемостазу на фоні гіпергомоцистеїнемії у виникненні основних акушерських ускладнень. Розроблено патогенетичний комплекс корекції гіпергомоцистеїнемії та спричинених нею тромбофілічних порушень у жінок з невиношуванням вагітності за допомогою фолієвої кислоти, вітамінів групи В, аспірину, низькомолекулярного гепарину сулодексиду та доведена його ефективність. Запропоновано та впроваджено моніторинг вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією шляхом пренатального скринінгу I та II триместрів, нагляду за внутрішньоутробним станом плода протягом гестації, контролю рівня антифосфоліпідних антитіл, оцінкою наслідків вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, гіпергомоцистеїнемія, система гемостазу, моніторинг.

АННОТАЦІЯ

Чечуга С.Б. Прогнозирование и профилактика невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология: Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗО Украины, Винница, 2009.

Диссертация посвящена решению научно-практической проблемы, а именно снижению уровня репродуктивных потерь путем оптимизации подходов к диагностике, прогнозированию, профилактике и лечению невынашивания беременности на фоне гипергомоцистеинемии.

В результате проведенного исследования изучена и доказана роль гипергомоцистеинемии в генезе анэмбрионии, замершей беременности, самопроизвольного ее прерывания. Определены основные факторы риска синдрома потери плода: отягощенный соматический анамнез (заболевания сердечнососудистой системы – 42,1%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 51,3%, обменно-эндокринные нарушения – 58,3%, анемия – 65,1%), отягощенный личный (14,3%) тромботический и семейный (30,8%) анамнез, отягощенный семейный репродуктивный анамнез – 75,6%. Именно указанные факторы могут обуславливать склонность к возникновению акушерских осложнений, иметь прямую или опосредованную связь с гипергомоцистеинемией и ее проявлениями, а также быть предикторами в прогнозировании осложнений гестационного периода и исходов беременности, что использовалось для построения математической модели с последующей разработкой алгоритма действий в зависимости от величины полученного риска. Проанализирован уровень концентрации гомоцистеина у женщин с невынашиванием и такими осложнениями течения беременности, как преэклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода и преждевременная отслойка плаценты, доказана зависимость степени тяжести

указанных осложнений от степени гипергомоцистеинемии. Впервые изучены показатели системы гемостаза у женщин с невынашиванием беременности на фоне гипергомоцистеинемии: диагностирована активация сосудисто-тромбоцитарного звена за счет снижения общего количества тромбоцитов в 1,5 раз, увеличения агрегационной активности тромбоцитов в 1,5 раза, снижения интактный форм тромбоцитов в 3,4 раза. При исследовании плазменно-коагуляционного звена гемостаза установлено повышение концентрации молекулярных маркеров тромбофилии ТАТ и Д-Димер в 1,6 и 2,1 раза соответственно. Патоморфологически изучены структурные изменения в плацентах женщин с гипергомоцистеинемией, установлены ультраструктурные и микроструктурные нарушения в виде эндovasкулитов и тромбозов в сосудах плаценты, плодных оболочках с отеком как стромы, так и эндотелия сосудов вследствие их повышенной проницаемости – периваскулярные кровоизлияния. В результате проведенного исследования предложен комплекс прегравидарной подготовки и лечения невынашивания беременности, который предусматривает коррекцию гипергомоцистеинемии и тромбофилических нарушений препаратами фолиевой кислоты, витаминов группы В, аспирина на протяжении фертильного цикла с последующим приемом препарата сулодексида в период гестации. Эффективность разработанного патогенетического комплекса доказана снижением клинических проявлений угрозы прерывания беременности в 2,1 раз, преэклампсии – в 3,1 раза, преждевременной отслойки плаценты – в 3,2 раза, нормализацией показателей всех звеньев системы гемостаза, снижением концентрации гомоцистеина. Предложен мониторинг течения беременности у женщин с невынашиванием и гипергомоцистеинемией для обеспечения предупреждения пороков развития у плода при помощи пренатального скрининга I и II триместра беременности, контроля внутри-утробного состояния плода на протяжении всего периода гестации, уровня антифосфолипидных антител и оценки исходов беременности. В результате проведенного исследования доказано, что разработанная патогенетическая схема коррекции гипергомоцистеинемии и тромбофилических нарушений на этапе прегравидарной подготовки и на протяжении всего гестационного периода, а также мониторинг течения беременности у женщин с невынашиванием позволили снизить процент репродуктивных потерь в 7 раз.

Ключевые слова: невынашивание беременности, гипергомоцистеинемия, система гемостаза, мониторинг.

SUMMARY

Cechuha S.B. Prognosis and prophylaxis of miscarriages in women with hyperhomocysteinemia. – Manuscript.

Dissertation for receiving scientific degree of doctor of medical sciences in obstetrics and gynecology. – 14.01.01. – Vinnytsia National Medical University n.a. M.I. Pirohov, Health Care Ministry of Ukraine. – Vinnytsia, 2009.

The dissertation is dedicated to solving scientific problems for the reduction of reproductive losses by optimizing approaches towards diagnosis, prognosis, prevention and treatment of miscarriage accompanied with hyperhomocysteinemia. As a result of the study the role of hyperhomocysteinemia in the genesis of unembrionia, missed pregnancy and spontaneous abortion had been investigated and proven. The main risk factors of fetal loss syndrome that may influence susceptibility towards obstetric complications which have direct or indirect relation to hyperhomocysteinemia and its manifestations were detected. Namely they were: personal and family history of thromboses, aggravated somatic and reproductive histories, age, BMI, lifestyle, habits. Besides these factors were used as predictors regarding possible consequences of pregnancy.

As a result of the study in women with miscarriage the activation of platelet and plasma-coagulation levels of hemostasis accompanied by significant increasing of thrombophilia molecular markers (thrombin-antithrombin complexes (TAC), D-dimer) in 1,6 and 2,1 times respectively were discovered. The role of changes in the hemostatic system against a background of hyperhomocysteinemia in case of obstetric complications (miscarriage, placental abruption) was proved.

Complex pathogenetic correction of hyperhomocysteinemia and related thrombophylic disorders in women with miscarriage was developed with further proving of its efficacy. It included folic acid, vitamins B, aspirin, low molecular weight heparin, sulodexide. The monitoring system in women with hyperhomocysteinemia aiming to prevent fetal defects (prenatal screening of I and II trimesters) including supervision of fetal condition during gestation, control of antiphospholipid antibodies and assessment of possible risks was developed.

Keywords: miscarriage, hyperhomocysteinemia, hemostasis, monitoring.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АДФ	- аденинтрифосфат
АФА	- антифосфоліпідні антитіла
АФС	- антифосфоліпідний синдром
ЗВУР	- затримка внутрішньоутробного розвитку
АЧР	- активований час рекальцифікації
АЧТЧ	- активований частковий тромбопластиновий час
ІР	- індекс резистентності
ІМТ	- індекс маси тіла
РАІ-1	- інгібітор активатора плазміногену
ТАТ	- комплекс тромбін-антитромбін
ТФ	- тканинний фактор
ЦПВ	- церебро-плацентарне відношення

Підписано до друку 9.11.2009 р. Замовл. № 1450.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 1,1. Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

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

