

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

ЯВОРСЬКИЙ ПАВЛО ВАЦЛАВОВИЧ

УДК 611-018,5: 572,7: 618,2/7:616-089,888:
618,5-089,888:618,36:618,2:618,214:616,14

**РАННЯ ДІАГНОСТИКА, ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ ТА
ПРОФІЛАКТИКА ПРЕЕКЛАМПСИ У ВАГІТНИХ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

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

Вінниця – 2008

Дисертацією є рукопис.

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

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК: доктор медичних наук, професор **Мазорчук Борис Федорович**, Вінницький національний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1.

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, професор **Коломійцева Антоніна Георгіївна**, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, головний співробітник відділення патології вагітності і пологів.

Захист відбудеться " __ " _____ 2009 року о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01. при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (210018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (210018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
д.мед.н., проф.



С. Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Відомо, що без вагітності прееклампсії не буває. Виникає питання, який механізм дії фетоплацентарного комплексу, що спричиняє прееклампсію, на материнський організм. Цьому питанню присвячена чисельна наукова література, починаючи з теорій та закінчуючи сучасними дослідженнями різного напрямку. (Жученко П.Г., 1968; Мазорчук Б.Ф., 2006; Гайструк Н.А., 2006). Однак, не дивлячись на чисельну літературу, роль плаценти в патогенезі прееклампсії до кінця не з'ясована. Частота прееклампсії коливається від 2,3–16,6 % і не має тенденції до зниження не дивлячись на вивчення етіології, патогенезу та розробку нових методів профілактики та лікування.

Незважаючи на велику кількість робіт у цій області (Воронин К.В., 2003; Козлова М.В., 2004; Коротква М.Е., 2004; Аксененко В.А., 2006; Sibai В.М., 2004; Schuf S., Mannschreck S., 2004) багато питань залишаються недостатньо вивченими та суперечливими. Така ситуація вимагає застосування патогенетичних обґрунтованих методів діагностики та профілактики (Walker J.J. et al., 2000; Ahmed A.S. et al., 2002; Сидорова И.С. с соавт., 2004; Ахмина Н.И., 2004; Канаяма Н., 2004; Салов И.А., 2006). Виключно актуальним є пошук шляхів виявлення гестаційної перебудови судин плацентарного ложа, профілактики формування високорезистентного кровоплину в басейні маткової артерії (Милованов А.П., 1999; Побединский Н.М., 2000; Шаповаленко С.А., 2001; Зарубина Е.Н., 2002; Щуревская О.Д., 2003).

Патогенетичного зв'язку наявності патоморфологічних, імуногістохімічних змін в плаценті з розвитком прееклампсії на сучасному етапі не вивчено.

Значення ролі інтерлейкінів для діагностики раннього виявлення прееклампсії вивчено недостатньо і вимагає поглибленого вивчення їх в даному напрямку.

Порушення плацентарного, зокрема кровотоку в спіральних судинах, міжворсинчатому просторі та у ворсинках хоріону створює умови виникнення плацентарної гіпертензії, як первинного етапу у розвитку прееклампсії вагітних.

Своєчасна діагностика і раціональна терапія основана на розумінні основних механізмів розвитку прееклампсії, визначення оптимальної тактики ведення вагітності, методу і терміну розродження дозволить значно знизити материнську і перинатальну захворюваність і смертність при даній патології. Про актуальність вивчення вказаних питань зазначається у резолюції XII з'їзду акушерів-гінекологів України (Донецьк, 2006), міжгалузевій комплексній програмі „Здоров'я нації" на 2002-2011 рр., затвердженій постановою Кабінету міністрів України (10.01.2002 р., №14).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках планової науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пи-

рогова за темою "Прогнозування, профілактика та лікування морфофункціональних порушень у жінок з ускладненим перебігом вагітності та обтяженим соматичним та гінекологічним анамнезом" (№ державної реєстрації: 0106U000258). Автор виконав фрагменти діагностики основних факторів, які сприяють виникненню прееклампсії, на основі аналізу результатів дослідження вагітних жінок та розробив рекомендації щодо раннього прогнозування даного ускладнення у жінок.

Мета роботи: Покращити діагностику та методи профілактики прееклампсії на основі дослідження закономірності змін судин у вагітних на ранніх стадіях плацентарної гіпертензії в системі мати – плацента – плід шляхом вивчення стану інтерлейкінів крові, доплерографічних, морфологічних, імуногістохімічних та функціональних параметрів судинного русла.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу вагітності з прееклампсією.
2. Вивчити стан плода та новонародженого у жінок з прееклампсією.
3. Вивчити стан плацентарно-плодового судинного русла при прееклампсії та його значення у виникненні плацентарної гіпертензії за даними доплерографії.
4. Дослідити особливості ультрамікроскопічних змін ендотеліоцитів судин плаценти в патогенезі прееклампсії.
5. Визначити рівень та значення інтерлейкінів крові у вагітних жінок в патогенезі прееклампсії.
6. З'ясувати імуногістохімічні зміни судин фетоплацентарного комплексу та ендометрію при прееклампсії.
7. Розробити сучасний метод профілактики прееклампсії та визначити його ефективність.

Об'єкт дослідження – прееклампсія вагітних.

Предмет дослідження – перебіг вагітності, стан плода та новонародженого, параметри системи фетоплацентарного судинного комплексу плацент жінок, вагітність у яких ускладнилася прееклампсією.

Методи дослідження: загальноклінічні, доплерометричні, імунологічні, біохімічні, морфологічні, ультрамікроскопічні, імуногістохімічні, статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше на основі комплексного клінічного, імунологічного, доплерометричного, імуногістохімічного, макро- та ультрамікроскопічного дослідження судин фетоплацентарного комплексу визначені нові дані, що до причин виникнення прееклампсії на ранніх стадіях. Одержані вперше ранні діагностичні визначення показників кровоплину в судинах системи мати –плацента –плід у вагітних з прееклампсією різних ступенів важкості і значення відносно можливої гіпоксії та плацентарної гіпертензії. Розроблено сучасний метод профілактики прееклампсії та визначена його ефективність.

Вперше дана характеристика рівнів інтерлейкінів крові у вагітних з преєклампсією та встановлено зв'язок між рівнем та ступенем важкості преєклампсії, їх прогностичне значення.

Визначенні ультраструктурні зміни ендотеліоцитів судин мікроциркуляторного русла фетоплацентарного комплексу при фізіологічному перебігу вагітності та при преєклампсії.

Вперше з'ясований імуноцитокіновий стан змін судин фетоплацентарного комплексу та ендометрію при преєклампсії.

Практичне значення одержаних результатів. 1. На підставі проведених досліджень удосконалено систему обстеження вагітних для ранньої діагностики преєклампсії.

2. Вдосконалено сучасні рекомендаційні підходи до ранньої доклінічної діагностики, розвитку преєклампсій на основі дослідження кровоплину в системі мати – плацента – плід та стану інтерлейкінів, ультрамікроскопічного та імуногістохімічного досліджень, що надає можливість ранньої корекції судинних розладів та зниження розвитку важких форм.

3. Визначено ранні доплерометричні ознаки порушень в судинах матково – плацентарно – плодового кровообігу при преєклампсії.

4. Визначена діагностична та прогностична цінність показників інтерлейкінів при преєклампсії.

5. Ультрамікроскопічні та імуногістохімічні зміни в плаценті є достовірними критеріями преєклампсії та базисними в діагностиці ступеню порушення в системі мати-плацента-плід.

6. З'ясовано взаємозв'язок імуноферментних, морфологічних, імуногістохімічних, клінічних та апаратних методів дослідження в патогенезі преєклампсії.

7. Доведена ефективність метода профілактики преєклампсії.

Впровадження результатів дослідження в практику. Комплекс діагностичних методів впроваджено в практичну медицину, зокрема використовується в обласному перинатальному центрі матері та дитини м. Житомир, акушерських відділеннях пологового будинку №1 м. Житомир, пологового будинку №1 м. Вінниця, Коростенській, Бердичівській ЦМЛ. Матеріали досліджень включені до лекційного курсу та практичних занять кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та інституту медсестринства м. Житомир.

Особистий внесок здобувача. Проведено інформаційно-патентний пошук і аналіз даних наукової літератури за темою дослідження, визначення завдань та вибір методів дослідження, виконано підбір пацієнток, проведено клінічне, ультразвукове, доплерометричне, імунологічне обстеження вагітних жінок з преєклампсією та жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Забір і підготовка біологічного матеріалу для імунологічного, макро- та ультрамікроскопічного

досліджень виконані безпосередньо автором або за його участю. Самостійно проведено статистичну обробку отриманих даних, аналіз і узагальнення лабораторних та інструментальних досліджень. Написано всі розділи дисертації, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовані та сформульовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові публікації та виступи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень доповідалися і обговорювалися на: XII з'їзді акушер-гінекологів України з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я у XX столітті» (Донецьк, 2006); X науково-практичній конференції (Вінниця, 2006); IX з'їзді Всеукраїнського Лікарського Товариства (Вінниця, 2007); V Міжрегіональній науково-практичній конференції (Житомир, 2007); VI Міжрегіональній науково-практичній конференції (Житомир, 2008); IV з'їзд спеціалістів соціальної медицини та організаторів охорони здоров'я України (Житомир, 2008).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у фахових науково – практичних та збірниках наукових праць, що входять до переліку ВАК України. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 4 тез в матеріалах наукових конференцій. Отримано один деклараційний патент.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 181 сторінці друкованого тексту. Обсяг основного тексту складає 145 сторінок та включає вступ, огляд літератури, розділ матеріали та методи дослідження, шість розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Список використаних джерел літератури охоплює 222 джерела (147 українських та російських і 75 зарубіжних авторів) та займає 26 сторінок. Робота ілюстрована 18 таблицями та 48 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилося 135 вагітних жінок з групи високого ризику розвитку прееклампсії, які на момент відбору виражених клінічних проявів не мали віком від 18 до 43 років. Середній вік склав $27,35 \pm 1,12$ років. У 109 з них в подальшому розвинулася прееклампсія різного ступеню важкості (основна група). 26 вагітних жінок з неускладненим перебігом вагітності та пологів склали контрольну групу. Основна група була розділена на групи, залежно від різного ступеню важкості прееклампсії: I група – прееклампсія легкого ступеню – 46 пацієток (42,20 %); II група – прееклампсія середнього ступеню важкості – 44 вагітних (40,36 %); III група – прееклампсія важкого ступеню – 19 жінок (17,43 %).

У процесі роботи проводили клініко-лабораторні і інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові з урахуванням числа тромбоцитів, клінічний аналіз сечі, визначення змісту цукру в крові і сечі, групи крові і Rh-фактора, визначення білків і їх фракцій в крові, креатинину, сечовини, білірубину, показників системи крові, що згортає, електрокардіограма, ультразвукові та доплерометричні, імунологічні, макро- та ультрамікроскопічні, імуногістохімічні, консультації терапевта, офтальмолога, ендокринолога, невропатолога.

Усі вагітні були піддані ультразвуковому і доплерометричному дослідженню за допомогою апарату "Aloka SSD-3500 та «Toshiba» моделі TA 510 AS (Японія). При цьому використовували кольорове доплерівське картування й імпульсну доплерометрію маткової артерії (МА), спіральної артерії (СА), артерії пуповини (АП), аорти (А) та середньої мозкової артерії (СМА) плоду, аорти плоду (АоП). При аналізі результатів доплерографії врахували рекомендації Маркіна Л.Б. та співавт. (1993), Титченко Л.И. і співавт. (2000), Thompson R. et al. (1988).

Стан периферичної гемодинаміки у вагітних жінок вивчали шляхом досліджень ендотелій залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією з використанням дуплексного сканування в режимі кольорового доплеровського картування. У ході дослідження оцінювали наступні кількісні параметри: систолічну швидкість кровотоку в ПА в стані спокою (v_1), систолічну швидкість кровотоку в ПА після декомпресії (v_2), діаметр ПА в стані спокою, до проведення проби (d_1), діаметр ПА через 60 секунд після декомпресії (d_2), приріст діаметру ПА - ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД).

З метою вивчення наявності плацентарної гіпертензії як первинної ланки розвитку прееклампсії у вагітних нами було проведено вимірювання тиску в вені пуповини у 24 вагітних жінок, з яких 18 жінок з прееклампсією різного ступеню та у 6 з фізіологічним перебігом вагітності.

З метою встановлення особливостей імунного статусу у вагітних та ранніх діагностичних критеріїв розвитку прееклампсії, визначення рівнів та значення при цьому інтерлейкінів ІЛ – 2, TNF – α , ІЛ – 10. Для визначення вмісту сироваткових інтерлейкінів ІЛ – 2, ІЛ – 10, та TNF – α були використані тест системи "ELISA", DIACLON (Франція). Дослідження проводились за методиками виробника.

Гістологічне дослідження проведено у 93 плацент, імуногістохімічне дослідження фрагментів плаценти у 12 жінок (по 3 з кожної групи) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном. В кожній групі спостережень проведено імуногістохімічне дослідження ендометрію для виявлення експресії антигену TNF – α , TGF – β та інтерлекіну – 4. Експресію тромбоспондину в тканині плаценти виявляли непрямим імуногістохімічним методом Clon HB 8432.

Статистичний аналіз одержаних даних виконувався на ПЕОМ класу Intel

Celeron 2,66 ГГц із застосуванням ліцензованих пакетів прикладних програм, розрахованих на обробку медико – біологічної інформації, зокрема «Microsoft Access 2003» та «Microsoft Excel 2003».

Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол № 12 від 3 вересня 2008 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

Для дослідження характеру змін судин плаценти, як основи виникнення преєклампсії вагітних на ранніх стадіях плацентарної гіпертензії в системі мати – плацента - плід у вагітних з преєклампсією шляхом вивчення стану інтерлейкінів крові, доплерографічних, морфологічних, імуногістохімічних та функціональних параметрів змін судинного русла під нашим спостереженням перебували 109 вагітних із преєклампсією та 26 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Середній вік обстежуваних складав $27,35 \pm 1,12$ роки. Дослідження проводилися в 18 – 24 та 30 – 34 тижні вагітності.

Вагітні жінки з преєклампсією склали: легкого ступеню – 42,20 %, середньої важкості – 40,36 %, важкої – 17,43 %. Серед вагітних, які страждали преєклампсією вперше вагітні становили $44,95 \pm 4,76$ %, а впершонароджуючі $62,22 \pm 4,17$ %. В 76,6% вагітних із преєклампсією відмічали в анамнезі наявність поєднання двох або трьох екстрагенітальних захворювань. Настання вагітності на фоні хронічної екстрагенітальної патології було в $71,55 \pm 4,32$ % жінок з преєклампсією. Серцево – судинну патологію мали $37,61 \pm 4,63$ %, хронічні захворювання сечовидільної системи у $42,20 \pm 4,73$ %, ендокринною патологією страждали $37,61 \pm 4,63$ %, захворюваннями дихальної системи $17,43 \pm 3,63$ %, анемією $23,85 \pm 4,08$ % жінок.

Структуру акушерської патології при преєклампсії складали: загроза переривання вагітності у $68,80 \pm 4,43$ % жінок, передчасне відходження навколоплідних вод з преєклампсією у $42,20 \pm 4,73$ %, передчасне відшарування плаценти у $13,76 \pm 3,29$ % , передлежання плаценти у $2,75 \pm 1,56$ % жінок, сідничне передлежання у $10,09 \pm 2,88$ % жінок з різними формами преєклампсії, рубець на матці у $5,50 \pm 2,18$ %. Гінетальна інфекція при даній вагітності спостерігалася у 59 ($43,70 \pm 4,26$ %) вагітних з преєклампсією. Оперативних втручань на додатках матки мало місце у 9 ($6,66 \pm 2,14$ %), безпліддя $6,66 \pm 2,14$ % у жінок. Надлишкову масу тіла на початку вагітності мали 47 ($43,11 \pm 4,74$ %) вагітних з преєклампсією. Підвищення АТ відмічено у 100 ($91,74 \pm 2,63$ %) випадків. Набряки спостерігали в переважній більшості випадків – 81 ($74,31 \pm 4,18$ %) жінки, протеїнурія – у $32,11 \pm 4,47$ % вагітних. Важливо, що раннє виникнення преєклампсії, яка виникла до 28 тижнів ми спостерігали у $12,84$ % вагітних, в терміни 28 – 32 тижнів – у $26,60$ %, в 32 – 34 тижнів – у $39,44$ %. При преєклампсії легкого ступеню передчасних пологів було 3 ($2,75 \pm 1,56$ %), при

середньому ступені – 5 ($4,58 \pm 2,00$ %), а при преєклампсії важкого ступеню – 9 ($8,25 \pm 2,63$ %), ($p < 0,05$). Передчасні пологи – 15,59 %, що достовірно більше, ніж з фізіологічним перебігом - 7,69 % ($p < 0,05$). В групі жінок з преєклампсією відмічали значне збільшення частоти передчасного відшарування плаценти або її низьке розташування. Частота даного ускладнення становила 13,76 %, що вище, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом 3,84 % в 3,58 рази. Шляхом операції кесаревого розтину було розроджено 37 ($33,94 \pm 4,53$ %) вагітних з преєклампсією в порівнянні з 2 ($7,69 \pm 5,22$ %) соматично здоровими вагітними ($p < 0,05$). Якщо при преєклампсії легкого ступеню частота кесаревого розтину була 10 ($27,02 \pm 7,30$ %), то при преєклампсії середнього та важкого ступеня вона становила, відповідно, 12 ($32,43 \pm 7,69$ %) та 15 ($40,54 \pm 8,07$ %) ($p < 0,05$). Затримка розвитку плоду (ЗРП) нами спостерігалася з проявами преєклампсії у 21 ($19,26 \pm 3,77$ %) жінок: із них при преєклампсії легкого ступеня ЗРП спостерігалася у $14,28 \pm 7,63$ % вагітних, при середньому – $38,09 \pm 10,59$ % і важкому перебігу преєклампсії – $47,61 \pm 10,89$ % вагітних ($p < 0,05$). Згідно з результатами наших досліджень загроза переривання вагітності відмічалась у 75 ($68,80 \pm 4,43$ %) жінок з преєклампсією.

Доношених дітей було $86,89 \pm 2,80$ %, недоношених – $13,10 \pm 2,80$ %. У 78 ($71,55 \pm 4,32$ %) дітей від матерів з преєклампсією мала місце різного ступеня асфіксія. Середній бал за шкалою Апгар новонароджених у групі з легким ступенем преєклампсії становив 6,45 балів, у групі з середнім ступенем – 6,0 балів, новонароджених з важким ступенем преєклампсії становив – 5,78 балів, а у жінок з фізіологічним перебігом становив – 6,7 балів. Середня маса плодів у групах вагітних легкого ступеня преєклампсії становила ($3348,0 \pm 142,1$) г, та ($3223,1 \text{ гр.} \pm 144,7$) г у групі середнього ступеня і ($2407,3. \pm 152,8$) г у групі з важким ступенем преєклампсії, у вагітних з фізіологічним перебігом відповідно становила 3506,4 г, середня довжина новонародженого – 52,96 см. Реанімаційних заходів після народження потребували 32 ($22,06 \pm 3,44$ %) дитини. З яких, 30 (93,75 %) народилися від жінок з різним ступенем преєклампсії: при важкому ступеню - 36,66 %, при середньому ступені важкості – 33,33 % і при легкому ступеню – 30,0 %. При фізіологічному перебігу вагітності – 6,25 %. Низький соціальний рівень відмічений в 57,77%, нераціональне харчування – в 36 % спостережень. Високі психоемоційні навантаження мали 48,14 % жінок.

При УЗ обстеженні жінок вагітність яких ускладнилась преєклампсією виявлено, що біпарієнтальний розмір голівки відповідно склав для легкого ступеню преєклампсії $81,89 \pm 0,61$ мм, для середнього ступеню преєклампсії – $81,17 \pm 0,58$ мм, та для преєклампсії з важким перебігом – $79,26 \pm 1,62$ мм. Довжина стегнової кістки склала відповідно $65,13 \pm 0,68$ мм, $64,57 \pm 0,60$ мм, $62,42 \pm 1,57$ мм, (легка, середня та важка ступінь преєклампсії). Середня частота серцевих скорочень плода мала показники: при легкій стадії преєклампсії $161,34 \pm 1,16$ ударів за хвилину, при преєклампсії середнього ступеня важкості $168,90 \pm$

1,40 ударів за хвилину та при важкому перебігу – $172,73 \pm 1,91$ ударів за хвилину.

Зміни дихальних рухів були зареєстровані у $79,81 \pm 3,84$ % вагітних з преєклампсією. Найбільш характерними були вкорочення епізодів дихальних рухів (менше 60 сек.) в $49,54 \pm 4,78$ % спостережень, довготривалі періоди апное в $6,42 \pm 2,34$ % вагітних. Зменшення тонуусу плода виявлено в $17,43 \pm 3,63$ % вагітних з преєклампсією. Неповне повернення розігнутих кінцівок до початкового стану згинання – 22 ($20,18 \pm 3,84$ %), розігнутий стан кінцівок та тулуба плода протягом всього дослідження -2 ($1,83 \pm 1,28$ %) вагітних.

У вагітних з фізіологічним перебігом в терміні 18 – 24 та 30 – 34 тижні нами визначені показники ІР в маткових артеріях (МА) $0,68 \pm 0,06$, $0,60 \pm 0,03$, СА – $1,50 \pm 0,04$, $1,48 \pm 0,04$, АП – $0,60 \pm 0,01$, $0,59 \pm 0,01$, АоП – $0,87 \pm 0,01$, $0,90 \pm 0,008$, СМА – $0,90 \pm 0,04$, $0,81 \pm 0,005$, відповідно. При преєклампсії важкого ступеню в даних структурах мали наступні показники:- МА – $1,14 \pm 0,01$, $1,30 \pm 0,06$, СА – $2,54 \pm 0,06$, $2,68 \pm 0,03$, АП – $1,14 \pm 0,03$, $1,34 \pm 0,03$ АоП – $0,91 \pm 0,04$, $0,87 \pm 0,08$, СМ – $0,88 \pm 0,07$, $0,92 \pm 0,06$, ($p < 0,05$) відповідно.

При порівнянні показників ІІ при фізіологічній вагітності ми отримали у МА – $0,53 \pm 0,05$, $0,50 \pm 0,04$: СА – $0,49 \pm 0,02$, $0,46 \pm 0,05$: АП – $0,87 \pm 0,04$, $0,85 \pm 0,01$: АоП – $1,36 \pm 0,02$, $1,30 \pm 0,01$; СМА – $1,40 \pm 0,05$, $1,36 \pm 0,04$, відповідно. При важкому перебігу преєклампсії дані показники мали тенденцію до зростання, і характеризувалися наступними показниками: МА – $1,14 \pm 0,02$, $1,40 \pm 0,07$: СА – $1,03 \pm 0,04$, $1,17 \pm 0,03$,: АП – $1,68 \pm 0,07$, $1,80 \pm 0,09$: АоП – $1,67 \pm 0,04$, $1,80 \pm 0,05$, СМА – $1,48 \pm 0,03$, $1,59 \pm 0,05$, ($p < 0,05$) відповідно.

Показники С/Д вірогідно значно різнилися між фізіологічним перебігом вагітності та преєклампсією. Так показники становили: в МА – $1,68 \pm 0,02$, $1,68 \pm 0,03$: СА – $1,53 \pm 0,01$, $1,50 \pm 0,04$: АП – $2,47 \pm 0,04$, $2,46 \pm 0,007$; АоП – $5,79 \pm 0,01$, $6,13 \pm 0,38$; СМА – $4,55 \pm 0,11$, $4,42 \pm 0,12$ при фізіологічному перебігу вагітності. При преєклампсії становили в МА – $2,87 \pm 0,06$, $3,06 \pm 0,01$; СА – $1,94 \pm 0,02$, $2,03 \pm 0,01$; АП – $3,24 \pm 0,17$, $3,46 \pm 0,01$; АоП – $5,51 \pm 0,04$, $6,0 \pm 0,06$; СМА – $4,83 \pm 0,02$, $4,84 \pm 0,10$, відповідно ($p < 0,05$). Зміна показників в бік підвищення периферичного судинного опору доказує наявність патологічних змін які починаються на матково-плацентарному рівні та призводять до зниження перфузії та можливої плацентарної гіпертензії з наступним виникненням синдрому преєклампсії. Окрім того, в $9,34$ % випадків виявлявся "нульовий" діастолічний кровоплин в артерії пуповини, який свідчив про важкість гемодинамічних порушень у системі фето-плацентарного та матково-плацентарного кровообігу. Початкові порушення артеріального кровотоку в терміні 18 – 24 тижні нами були виявлені в $70,14$ %.

Підтверджено достовірне підвищення ($p < 0,05$) показників периферичної резистентності в маткових і спіральних артеріях, артерії пуповини плода порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Порушення кровотоку в спіральних артеріях нами було зареєстровано на 14 – 15 днів раніше, ніж

порушення кровотоку в артерії пуповини.

Досліджуючи дисфункцію ендотелію периферичних судин нами проведено пробу з реактивною гіперемією у вагітних жінок. З розвитком та прогресуванням важкості преєклампсії дисфункція ендотелію поглиблювалася ще більше. Так зниження ЕЗВД в наших дослідженнях відмічено у вагітних раніше на 14-16 днів чим клінічний прояв самої преєклампсії і тому може слугувати самим раннім доклінічним маркером розвитку преєклампсії. Статистично високо достовірним відмічався показник ЕЗВД при фізіологічному перебігу та при різних стадіях преєклампсії ($p < 0,05$). Приріст діаметра плечової артерії при вагітності з фізіологічним перебігом становив у середньому $20,38 \pm 0,34$ %, тоді як при преєклампсії легкого, середнього та важкого ступеню відповідно $10,06 \pm 0,20$ %, $9,03 \pm 0,19$ % та $8,58 \pm 0,38$ %. Середня систолічна швидкість кровообігу при фізіологічній вагітності становила 1,21 м/с, а при преєклампсії важкого в ступеню склала 1,51 м/с ($p < 0,05$).

Нашими дослідженнями доведено, що невідповідність приросту діаметра плечової артерії після декомпресії при фізіологічному перебігу вагітності в 2,37 ($p < 0,05$) рази більша ніж при преєклампсії важкого ступеню.

На нашу думку неадекватні зміни швидкості кровотоку та діаметру плечової судини характеризують ендотеліальну дисфункцію судин при вагітності з преєклампсією яка, можливо, розвивається, як наступний етап змін в судинах плаценти та ворсинах хоріону в наслідок гіпоксії та плацентарної гіпертензії, що призводить до порушення балансу про- та протизапальних інтерлейкінів, загального зниження судинорозширюючої функції в результаті чого рефлекторно розвивається генералізований спазм судин, розвиток загальної гіпертензії та формування поліорганних ушкоджень.

Невідповідність ступеню зрілості плаценти гестаційному строку відмічено в $81,65 \pm 3,70$ % вагітних з преєклампсією, із них – в $54,12 \pm 4,77$ % виявлено випередження ступеню зрілості.

Аналіз змін показників інтерлейкінів при фізіологічній вагітності та вагітності ускладненій преєклампсією різного ступеню важкості, нами виявлено, що в терміні 18-24 тижні з преєклампсією легкого ступеню відмічалися значно вищі рівні прозапальних інтерлейкінів TNF- α – $64,83 \pm 3,32$ пкг/мл та ІЛ-2 $28,01 \pm 1,03$ пкг/мл, при преєклампсії середнього ступеню важкості рівні цих інтерлейкінів зростали: TNF- α - $120,16 \pm 5,85$ пкг/мл, ІЛ-2 - $36,55 \pm 1,08$ пкг/мл, а при преєклампсії з важким перебігом їх рівні достовірно зросли до TNF- α – $128,81 \pm 14,64$ пкг/мл, ІЛ-2 - $66,36 \pm 3,77$ пкг/мл ($p < 0,05$). Одночасно рівень протизапального інтерлейкіну ІЛ-10 зменшився з $23,66 \pm$ при преєклампсії легкого ступеня важкості до $11,25 \pm 0,54$ при важкому ступеню, ($p < 0,05$). Встановлено кореляційні зв'язки ($r = -0,68$) між рівнями про- та протизапальних інтерлейкінів та розвитком і діагностикою преєклампсії на ранніх стадіях її розвитку.

Зниження показників ІЛ – 10 у вагітних з преєклампсією важкого ступеню характеризує послаблення функціональної можливості супресорної ланки імунітету. На нашу думку ІЛ – 10 стримує розвиток преєклампсії. Нами встановлено значення в прогнозуванні розвитку преєклампсії рівня протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ – 10), чим вищий показник ІЛ – 10 в ранні терміни вагітності перебіг вагітності буде фізіологічним. При рівні ІЛ – 10 більше 25 – 30 пкг/мл у жінок в терміні 18 – 24 тижнів вагітності частота розвитку преєклампсії становила 10,09 %. При рівнях ІЛ – 10 менше 20 пкг/мл в термінах 18 – 24 тижнів вагітності у жінок значно зростав розвиток преєклампсії з важким перебігом, і складав до 78,94 %. Таким чином, чим нижчий рівень показника ІЛ – 10, тим важчий перебіг преєклампсії, ($p < 0,05$).

В першій половині вагітності рівень ІЛ-2 більше 25 пкг/мл, то у таких вагітних розвиток преєклампсії відмічався у 78 жінок (71,55 %). Слід зазначити, чим вищим є рівень ІЛ-2 в ранніх термінах, тим більший ризик розвитку важкого ступеню преєклампсії. При збільшенні показників ІЛ-2 (більше 30 пкг/мл) у 76,19 % вагітних розвивалася преєклампсія середнього та важкого ступеню. Коли рівень ІЛ-2 складав менше 20 пкг/мл в термінах вагітності 18-24 тижнів, то в 72 (53,33 %) випадків нами не відмічено розвиток преєклампсії. В вагітних жінок у яких рівень ІЛ-2 в ранніх термінах вагітності був вище 45 пкг/мл ми констатували розвиток преєклампсії з важким перебігом.

Згідно наших досліджень розвиток преєклампсії можна прогнозувати по рівню ФНП- α . Якщо показник TNF – α не перевищував 30 пкг/мл розвиток преєклампсії незначний (8,2%), при рівні TNF – α більше 50 пкг/мл важка преєклампсія в подальшому розвинулась в (84,21 %) випадків, преєклампсія середньої важкості – в 15,79 %.

Отримані нами дані про стан інтерлейкінів та їх зміни протягом вагітності дозволяють прогнозувати вірогідність виникнення преєклампсії на ранніх доклінічних стадіях її розвитку, що надає дає змогу своєчасної корекції для забезпечення нормального перебігу вагітності .

Підсумовуючи наші дослідження рівня інтерлейкінів слід відзначити, що при фізіологічному перебігу вагітності відмічається стійкий компенсуючий паритет між запальними та протизапальними інтерлейкінами. У випадках розвитку важкої преєклампсії відбувається зрив ланцюга гуморального імунітету.

Нами проведено вимірювання тиску в вені пуповини. При фізіологічному перебігу вагітності тиск в вені пуповини склав $9,66 \pm 0,60$ мм. рт. ст., при преєклампсії легкого та середнього ступеню важкості відповідно $16,18 \pm 0,56$ мм. рт. ст. та $24,68 \pm 0,42$ мм. рт. ст. Найбільші показники склали при преєклампсії з важким перебігом і становили $41,63 \pm 0,41$ мм. рт. ст., ($p < 0,05$).

Ми вважаємо, що обов'язковим обсягом діагностичних методів для вагітних з групи високого ризику по розвитку преєклампсії повинна стати доплерометрія

судин матково-плацентарного ложе з дослідженням біофізичного профілю плода та визначення рівня інтерлейкінів в терміні 18 – 24 та 30 – 34 тижні.

При морфологічному дослідженні спіральних артерій плацентарного ложа при преєклампсії нами виявлено, що в міжворсинчастому просторі реалізується в ушкодженнях цитоплазми синцитіотрофобласта, базального шару епітелію. Спостерігаються дистрофічні зміни в капілярних ендотеліоцитах, місцями їх загибелі й припинення функціонування капілярів. У спіральних артеріях плацентарного ложа відзначаються фібриноідний некроз стінки, загибель еластичних мембран і гладком'язових клітин, тромбоз, що призводить до зменшення кровопостачання ділянок плаценти. Відмічається звуження просвіту судин у ділянці з'єднання децидуальної оболонки й міометрію. Підвищення опору току крові у звужених спіральних артеріях призводило до зменшення обсягу материнської крові в міжворсинчастому просторі та гіпоксії. Застосування сучасного імуногістохімічного методу дозволило одночасно вивчати імунологічний стан, який сприяє змінам в спіральних артеріях та ендометрію.

Аналіз отриманих нами даних показав, що значно змінюється структурно-функціональна активність ендотеліоцитів. Відмічаються порушення структури клітин з розвитком початкового етапу апоптозу. Змінюються міжклітинні контакти, які вказують на високу проникливість судин. Появляються ознаки імунного запалення, про що свідчить надходження лімфоцитів, макрофагів і сегментоядерних лейкоцитів в інтерстиціальний простір ворсинок. Зменшення кількості фібриноїду, вказує на зростання судинної проникливості та розвиток запальної реакції. Обсяг міжворсинчастого простору не змінюється, але в ньому зростає обсяг фібриноїду й збільшується обсяг інфарктів. Дослідження плаценти дозволило виявити значне зростання обсягу патологічних змін в ній залежно від ступеню розвитку преєклампсії, особливо фібрину (більш ніж в 5 разів) і інфарктів (майже в 2 рази). Множинні інфаркти плаценти при преєклампсії складають основну частину ворсинчастого хоріону, причому даний показник корелює зі ступенем вираженості преєклампсії. Отже, материнська перфузія в міжворсинчастому просторі при преєклампсії нижче, ніж при нормальному перебігу вагітності. Підвищується загальна площа ворсинок з вираженим збільшенням кількості капілярів та утворення термінальних ворсин. Процеси, що відбуваються, можна розглядати як адаптивну властивість плацентарної тканини. В клітинах синцитіотрофобласту відмічається розвиток дистрофічних змін та виражених ознак апоптозу, що може бути і результатом гіпертензії в судинах плаценти. При преєклампсії важкого ступеню у ворсинчастому апараті плаценти спостерігаються глибокі структурні зміни незворотного характеру, процеси порушеного дозрівання ворсин, склероз строми. У синцитіотрофобласті на ділянках поряд з ядрами, що мали ознаки апоптозу, спостерігалось зникнення мікроросинок, ущільнення цитоплазми та появою осміофільних мембранних структур. Ендотеліоцити, ядра

яких мали ознаки початкового апоптозу, втрачали міжклітинні контакти і відокремлювались від неуражених клітин. Структурні зміни плацентарної тканини при преєклампсії відбуваються за рахунок порушення гемодинаміки в системі мати – плацента – плід.

Проведене нами імуногістохімічне дослідження плацент показало, що при преєклампсії змінюється цитокінсинтезуюча активність фетоплацентарного комплексу, вираженість якої залежить від ступеню важкості преєклампсії. Показник інтенсивності TNF – α при фізіологічній вагітності склав від 0 до 1 бала, розповсюдженість процесу коливався від 1,2 – 6,4 %. Рівень інтенсивності фактору трансформуючого росту TGF – β склав 0 – 1 бал. Показник розповсюдженості склав $(10,46 \pm 2,82)$ %. Рівень розповсюдженості IL – 4 становив $75,81 \pm 6,21$ %. Показник інтенсивності – 3 бали.

При преєклампсії легкого, середнього та важкого ступеню нами отримано рівень розповсюдженості TNF– α в ворсинах хоріону, відповідно $27,53 \pm 4,26$ %, $53,52 \pm 4,32$ % та $75,67 \pm 6,74$ %. Рівень інтенсивності TNF – α склав відповідно 1 бал, 2 та 3 бали. Відмічається збільшення експресії TGF – β ворсинах хоріону. Так рівень інтенсивності відповідно легкого, середнього та важкого ступеню преєклампсії склав : 1–2, 2–3, та 3 бали. Рівень розповсюдженості відповідно $21,56 \pm 3,80$ %, $34,31 \pm 6,26$ % та $78,47 \pm 6,15$ % Показник IL – 4 мав чітку тенденцію до значного зниження і при важкому ступені преєклампсії склав $7,63 \pm 1,24$ % ($p < 0,05$).

При преєклампсії нами відмічається зростання прозапального цитокіну (TNF– α) як за рівнем інтенсивності так і за рівнем розповсюдженості. Під впливом TNF – α зростає не лише активність запального процесу, але і процеси тромбофілії, так як TNF – α володіє протромбогеним ефектом. Таким чином, TNF– α при преєклампсії зростає як за інтенсивністю так і за розповсюдженістю, що вказує на більш глибокі зміни фетоплацентарного комплексу та ендометрію.

Отримані результати досліджень свідчать, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів в ендометрії і плаценті виявляється високий рівень експресії антигену IL – 4 – як фактора, що володіє імуносупресивною дією. Продукція Th-2 інтерлейкінів свідчить про низький рівень TNF – α і високий рівень IL – 4 та відсутність експресії TGF – β . Отримані результати вказують на зрілість плаценти та повноцінну функцію ендометрію, що підтверджує дані ультраструктурного дослідження.

При преєклампсії відмічається зменшення експресії антигену IL – 4. Недостатність IL – 4 в поєднанні з зростанням TNF – α , стимулює продукцію макрофагозапального протеїну, який зв'язуючись з моноцитами крові та Т-лімфоцитами сприяє зміні співвідношень Th 1 / Th 2 субпопуляцій індукції імунної відповіді в бік Th-1, тобто в бік антисупресорної, прозапальної реанжировки місцевої імунної системи. Зростання рівня експресії фактору трансформуючого

росту підтверджує незрілість паренхіматозностромальних елементів плаценти особливо в ділянці синцитіотрофобласту та спіральних судин. Останні мають незрілу структуру, в яких переважають гладком'язові клітини. Порушення гемодинаміки плацентарного кровотоку викликає плацентарну гіпертензію та підвищений опір децидуальних артеріальних судин, що може провокувати розвиток ендотеліальної відповіді з розвитком вазоспазму, зниження перфузії плаценти, мікротромбозів, дезінтеграції органної та периферичної судинної системи з вираженими фізіологічними порушеннями.

З метою профілактики та зменшення прогресування прееклампсії нами було застосовано прийом діпірідамола та глутаргіну у 25 вагітних які мали початкові судинні порушення кровообігу та зниження ЕЗВД при пробі з реактивною гіперемією, які були розділені на 2 підгрупи (перша 18 вагітних з легким перебігом та 7 вагітних з середнім перебігом прееклампсії) та 15 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). Дані препарати застосовували по схемі: діпірідамол по 50 мг 3 рази на добу за час до їди та глутаргін по 2 таблетки (0,75 мг) 3 рази на добу, незалежно від прийому їжі протягом 14 днів. Для контролю ефективності дії препаратів проведений доплерометричний контроль застосування діпірідамола та глутаргіну, що до судинних змін у даних вагітних через 14 днів. Нами відзначено після профілактики достовірне ($p < 0,05$) зниження показників систоло-діастолічного відношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу в МА, СП, АП, ($p < 0,05$), а також підвищення показників приросту діаметра плечової артерії при визначенні ЕЗВД у вагітних з проявами прееклампсії. Приріст діаметра плечової артерії достовірно збільшився при проведенні проби з реактивною гіперемією з 10,06 % до 17,21 % в першій підгрупі та з 9,03 % до 13,02 % в другій підгрупі ($p < 0,05$). Серед жінок які приймали даний препарат не виявлено розвитку важких форм прееклампсії, а навпаки відмічалася тенденція до зменшення клінічних проявів прееклампсії. Так з середнім ступенем прееклампсії у (71,42 %) відмічено регрес ступеня прееклампсії. Відмічено зниження АТ та набряків вагітних відповідно на (36,36 %) та (30 %), зниження частоти важких форм ускладнень на (28,67 %) крім того відмічено покращення внутрішньоутробного стану плоду (зниження на 26,43 % гіпотрофій плоду та 30,26 % гіпоксії).

Нами не виявлено передчасного відшарування плаценти та гострої плацентарної недостатності в жінок які приймали дані препарати. При ретроспективному аналізі змін в плацентах даних жінок ми виявили наступні морфологічні зміни: зменшення частоти порушень реології в плаценті, посилення активності периферичного цитотрофобласта, зменшення об'єму міжворсинчастого фібриноїду, склеєних ворсин, міжворсинчастих крововиливів, інфарктів і псевдоінфарктів плаценти; тромбозів міжворсинчастого простору плаценти, в стромі ворсин відмічений активний ангиогенез.

Отже, використання діпірідамола та глутаргіну в жінок з виявленими судинними змінами до клінічних проявів прееклампсії, нормалізація артеріального тиску, та покращення функції ендотелію, надають можливість ранньої корекції судинних порушень при прееклампсії і рекомендується в широку практику.

На нашу думку профілактику прееклампсії необхідно і можна починати з ранніх стадій вагітності: в терміні 12 – 14 тижнів; другий етап – 18 – 24 тижні; третій етап – 30 – 34 тижні під контролем доплерометрії.

На нашу думку, плацентарна гіпертензія у жінок з прееклампсією призводить до порушення маточно-плацентарного й внутрішньоплацентарного кровотоку і може розглядатися як первинна ланка розвитку прееклампсії. Зростання важкості плацентарної гіпертензії приводить до вираженої ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності. Все вищевказане свідчить про зрив основних компенсаторних механізмів фетоплацентарного комплексу, що не дозволяє плоду адекватно адаптуватися до прогресуючих морфофункціональних змін у плаценті та формуванням важкої затримки росту плода й важкої гіпоксії.

Таким чином, наше комплексне дослідження дозволяє покращити якість діагностики та профілактики початкових стадій прееклампсії, прогнозувати подальший плин вагітності й пологів, і проводити цілеспрямовану ранню корекцію та контролювати її ефективність. Результати наших досліджень показали високу інформативну діагностичну цінність комплексного вивчення, що пропонується, обумовлена значною роллю матково-плацентарно-плодового кровообігу у виникненні прееклампсії та ризиком розвитку її ускладнення.

ВИСНОВКИ

В дисертації теоретично узагальнено і вирішено наукове завдання щодо забезпечення поліпшення методів ранньої діагностики, причин розвитку та профілактики прееклампсії вагітних шляхом розробки комплексної оцінки судин матері, плаценти, стану плоду на основі визначення рівня інтерлейкінів, доплерометрії, ультрамікроскопічного, імуногістохімічного дослідження судин плаценти.

1. Встановлено, що у жінок з прееклампсією перебіг вагітності частіше ускладнюється загрозою переривання вагітності 68,80 %, передлежанням плаценти 2,75 % внутрішньоутробною затримкою розвитку плоду 19,26 %, передчасним відходженням навколоплідних вод 42,20 %, передчасним відшаруванням плаценти 13,76 %, передчасними пологами 15,59 %, що підвищує ризик розродження кесарським розтином 33,94 %.

2. При УЗ обстеженні жінок вагітність яких ускладнилась прееклампсією встановлено затримку розвитку плоду у 38,53 %, (біпарієнтальний розмір голівки відповідно склав для легкого ступеню прееклампсії 81,89 мм, для середнього – 81,17 мм. та для прееклампсії з важким перебігом – 79,26 мм при нормі 85,12 мм.

Довжина стегнової кістки склала відповідно 65,13 мм, 64,57 мм, 62,42 мм, (легка, середня та важка ступінь) при нормі 68,32 мм. У 71,55 % дітей діагностовано асфіксію. Середній бал за шкалою Апгар новонароджених у групі з легким ступенем преєклампсії становив 6,45 балів, у групі з середнім ступенем – 6,0 балів, з важким ступенем преєклампсії становив – 5,78 балів, у жінок з фізіологічним перебігом – 6,7 балів.

3. Доведено, у вагітних з преєклампсією порушення матково – плацентарно – плодового кровообігу в спіральних судинах матки та маткових артеріях (індекс резистентності більше – 1,50, С/Д – 1,53 та в маткових артеріях більше - 0,68, С/Д – 1,68) призводить до розвитку плацентарної гіпертензії.

4. Виявлено, морфологічні зміни ендотеліоцитів судин у плаценті та розвиток плацентарної недостатності внаслідок плацентарної гіпертензії і ендотеліальної дисфункції (дистрофічні зміни в капілярних ендотеліоцитах, фібріноідний некроз стінки ворсинок, загибель еластичних мембран і гладком'язових клітин, підвищення опору току крові у звужених артеріях ворсинок, лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація), що також є однією з основних ланок розладу матково – плацентарно – плодового кровообігу.

5. Встановлено зміни показників імунітету: ІЛ – 2, TNF – α які підвищуються з 18 – 24 тижнів при легкому ступені до 30 – 34 тижнів при важкому ступені відповідно (28,01 до 126,65 пгк/мл та 64,83 до 197,92 пгк/мл) та ІЛ – 10 знижується починаючи з 18 – 24 тижні (23,66 до 11,25 пгк/мл).

6. Доведено, також зміни ІЛ – 4, TNF- α , TGF – β в плаценті (зниження рівня розповсюдженості ІЛ – 4 з 75,8 % до 7,6 % та ріст рівня TNF – α з 6,4 % до 75,6 % та TGF – β з 10,4 % до 78,4 %).

7. Розроблено прогностичні критерії розвитку преєклампсії: ріст туморнекротичного фактору, запальних та зниження протизапальних інтерлейкінів у комбінації з підвищенням периферичного судинного опору в спіральних та маткових артеріях та виявленої дисфункції ендотелій залежної вазодилатації (ІЛ - 2 в крові у терміні 18 – 24 тижні вагітності більше ніж 30 пгк/мл в 71,55 % жінок, TNF- α більше 35 – 45 пгк/мл в 73,14 % та ІЛ – 10 менше 25 пгк/мл вираженість розвитку преєклампсії 71,55 % При рівні ІЛ – 2 вище 45 пгк/мл у 83,26 %, TNF- α більше 50 пгк/мл 84,21 %, ІЛ – 10 менше 20 пгк/мл частота виникнення важкої преєклампсії після 28 – 32 тижнів у жінок зростає у 78,94 %.) та зміни приросту діаметра плечової артерії (при легкому, середньому та важкому ступеню відповідно 10,06 %, 9,03 % та 8,58 % при нормі 20,38 %). Дані методи надають можливість використовувати їх в якості раннього діагностичного тесту та ранньої корекції, які необхідно проводити в 18 – 24 та контролем їх у 30 – 34 тижні.

8. Встановлено новий тест ранньої діагностики розвитку преєклампсії на основі високого судинного опору при доплерографії та підтвердження наявної плацентарної гіпертензії .

9. Для зниження розвитку преєклампсії розроблено медикаментозну профілактику діпірідамомом та глутаргіном. (Показники С/Д співвідношення в МА, СП, АП мають статистично достовірну тенденцію до зниження з 1,88 до 1,70, 1,74 до 1,70, 2,52 до 2,48; відповідно. Показник ІР 0,85 до 0,76, 2,54 до 1,74, 0,84 до 0,71; ІІ – 0,86 до 0,64, 1,03 до 0,56, 1,36 до 1,0, відповідно, ($p < 0,05$). Приріст діаметра плечової артерії з 10,06 % до 17,21 % в першій підгрупі та з 9,03 % до 13,02 % в другій підгрупі ($p < 0,05$).

10. Використання методів ранньої діагностики, прогнозування та профілактики преєклампсії знизило частоту важких форм ускладнень на (28,67 %) крім того сприяло покращенню внутрішньоутробного стану плоду (зниження на 26,43 % гіпотрофії плоду та на 29,26 % гіпоксії плоду).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ранньої діагностики преєклампсії доцільно в терміні 18-24 тижні у жінок групи високого ризику доцільно проводити пробу з реактивною гіперемією (проба з жгутом) для визначення функції ендотелію судин під контролем доплерографії. Зниження ЕЗВД менше 20% у вагітних відбувається раніше на 14–16 днів чим клінічний прояв самої преєклампсії.

2. Визначення рівня інтерлейкінів в терміні 18 – 24 у жінок з групи високого ризику ІІ-2 > 25пкг/мл, TNF > 50 пкг/мл, ІІ-10 < 20 пкг/мл надасть можливість за 12 – 14 днів передбачити розвиток цієї патології.

3. З 18 тижнів, з погляду на високу частоту порушень системного кровоплину при преєклампсії, для прогнозування розвитку ускладнень вагітним групи високого ризику необхідно проводити динамічне доплерометричне дослідження матково-плацентарного, плодового кровотоку з обов'язковим контролем в 30 – 34 тижні .

4. Профілактику преєклампсії необхідно і можна починати з ранніх стадій вагітності: в терміні 12 – 14 тижнів; другий етап – 18 – 24 тижні; третій етап – 30 – 34 тижні під контролем доплерометрії препаратами по схемі : діпірідамомол по 50 мг 3 рази на добу за годину до їди та глутаргін по 2 таблетки (0,75 мг) 3 рази на добу, незалежно від прийому їжі протягом 14 – 16 днів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жученко П. Г. Сучасні підходи до вивчення патогенезу пізніх гестозів вагітних / П. Г. Жученко, Б. Ф. Мазорчук, П. В. Яворський, А. В. Полторак, Г. В. Чайка // Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України. – 2006. – С. 286 – 288.(Дисертантом виконано відбір матеріалу для дослідження, дослідження

плацент, узагальнення результатів та оформлення статті).

2. Мазорчук Б. Ф. Особливості доплерівського дослідження плацентарного кровоплину при преєклампсії вагітних / Б. Ф. Мазорчук, Г. В. Чайка, П. В. Яворський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12(1). – С. 79 – 81. (Автором проведено обстеження вагітних, статистичну обробку, узагальнення результатів, підготував текст для друку).

3. Яворський П. В. Стан інтерлейкінів у вагітних як ранній діагностичний критерій преєклампсії / П. В. Яворський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – №12(2). – С. 372–374.

4. Яворський П. В. Імуноцитокінові особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок із преєклампсією / П. В. Яворський // Вісник морфології. – 2008. – №14(2). – С. 292 – 297.

5. Яворський П. В. Сучасні аспекти ранньої діагностики преєклампсії / П. В. Яворський // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – № 3 – 4(7 – 8) – С. 60 – 63.

6. Яворський П.В., Мазорчук Б.Ф. Спосіб визначення плацентарної гіпертензії у вагітних з преєклампсією. Деклараційний пат. України № 37471, МПК(2006) А61М25/00. Заявл. 07.07.2008; Опубл. 25.11.2008 – Бюл. Промислова власність. – 2008.– № 22. (Дисертантом особисто визначена мета наукової роботи, розроблено спосіб, проведено інструментальні дослідження, набрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, узагальнення результатів).

7. Яворський П. В. Стан ендотелію судин і плаценти при гестозі вагітних / П. В. Яворський : мат. ІХ з'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства «Українські Медичні Вісті». – 2007. – Т. 7. – С. 177.

8. Яворський П. В. Особливості доплеровського дослідження плацентарного кровоплину при преєклампсії вагітних / П. В. Яворський, Б. Ф. Мазорчук, Г. В. Чайка // Актуальні питання сімейної медицини : мат. V міжрег. наук.-практ. конф. – Житомир, 2007. – С. 218 – 223. (Автором проведено обстеження вагітних, статистичну обробку, узагальнення результатів, підготовку тексту для друку).

9. Мазорчук Б. Ф. Особливості перебігу пізнього гестозу у вагітних, що проживають в зоні посиленого радіологічного контролю / Б. Ф. Мазорчук, А. П. Дністрянська, П. В. Яворський, Г. В. Чайка : мат. обл. наук. – практ. конф. 2001–2006 рр. – Вінниця, 2006. – С. 88 – 89. (Дисертантом проведено аналіз та узагальнення результатів, оформлення статті).

10. Яворський П. В. Морфофункціональні зміни в плаценті як одна із основних причин виникнення преєклампсії / П. В. Яворський // Актуальні питання сімейної медицини : мат. VI міжрег. наук.-практ. конф. - Житомир, 2008. – С. 201–206.

АНОТАЦІЯ

Яворський П.В. Рання діагностика, причини розвитку та профілактика прееклампсії у вагітних.- Рукопис.

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

У роботі вперше на основі комплексного клінічного, імунологічного, доплерометричного, імуногістохімічного, макро- та ультрамікроскопічного дослідження судин фетоплацентарного комплексу визначені нові дані, що до причин виникнення прееклампсії на ранніх стадіях. Одержані діагностичні визначення показників кровоплину в судинах системи мати – плацента – плід у вагітних з прееклампсією різних ступенів важкості і значення відносно можливої гіпоксії та плацентарної гіпертензії.

Дана характеристика інтерлейкинів крові у вагітних при прееклампсії та встановлено зв'язок між змінами їх рівня та ступенем прееклампсії, їх прогностичне значення на ранньому до клінічному етапі розвитку прееклампсії.

Вдосконалено сучасні рекомендаційні підходи до ранньої діагностики, профілактики та розвитку прееклампсії на основі дослідження кровоплину в системі мати – плацента – плід, ендотелію судин та стану інтерлейкинів.

Ключові слова: плацентарна гіпертензія, доплерометрія, інтерлейкіни, матково-плацентарний кровообіг, прееклампсія.

АННОТАЦИЯ

Яворский П.В. Ранняя диагностика, причины развития и профилактика преэклампсии у беременных.- Рукопись.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины. - Винница, 2008.

В работе впервые на основе комплексного клинического, иммунологического, доплерометрического, иммуногистохимического, макро- и ультрамикроскопического исследования сосудов фетоплацентарного комплекса определены новые данные о причинах возникновения преэклампсии на ранних стадиях.

Получены диагностические определения показателей кровообращения в сосудах системы мать - плацента - плод у беременных с преэклампсией разных степеней тяжести и значение относительно плацентарной гипертензии.

Неадекватные изменения скорости кровотока и диаметра плечевых сосудов характеризует эндотелиальную дисфункцию, которая, возможно, развивается, как следующий этап изменений в сосудах плаценты и ворсинах хориона в следствие гипоксии и плацентной гипертензии, и приводит к нарушению баланса про-, - и противовоспалительных интерлейкинов, рефлекторно развивается

генерализованный спазм сосудов, развитие общей гипертензии и формирования полиорганых повреждений. Разработаны прогностические критерии развития преэклампсии: рост туморнекротического фактора, воспалительных и снижение противовоспалительных интерлейкинов в комбинации с повышением периферического сосудистого сопротивления в спиральных и маточных артериях и обнаруженной дисфункции эндотелий зависимой вазодилатации (IL -2 в крови в 18–24 недели больше 30 пкг/мл в 71,55 %, TNF- α больше 35–45 пкг/мл в 73,14 % та IL -10 меньше 25 пкг/мл вероятность развития преэклампсии 71,55 %. Уровень IL -2 больше 45 пкг/мл у 83,26 %, TNF- α больше 50 пкг/мл 84,21 %, IL -10 меньше 20 пкг/мл частота развития тяжелой преэклампсии после 28–32 недель до 78,94 %). Изменение увеличения диаметра плечевой артерии (легкая, средняя и тяжёлая преэклампсия, соответственно 10,06, 9,03 та 8,58 % при норме 20,38 %). Данные методы могут быть использованы для диагностики на раннем доклиническом этапе развития преэклампсии.

Доказано, изменение IL - 4, TNF- α , TGF- β в плаценте (снижение уровня распространенности IL-4 з 75,8 % до 7,6% и роста уровня TNF- α з 6,4% до 74% , TGF- β з 10,4% до 53,5 %).

Уменьшение экспрессии антигену IL - 4, который, как известно, владеет противовоспалительным эффектом. Недостаточность IL - 4 в сочетании с ростом TNF- α , стимулирует продукцию макрофагозапального протеину, который, связываясь с моноцитами крови и Т-лимфоцитами, способствует изменению соотношений Th 1 / Th 2 субпопуляций индукции иммунного ответа в сторону Th-1, то есть в сторону антисупрессорной, провоспалительной реанжировки местной иммунной системы.

Усовершенствованы современные рекомендательные подходы к ранней диагностике и профилактики развития преэклампсии.

Ключевые слова: плацентарная гипертензия, доплерометрия, интерлейкины, преэклампсия.

SUMMARY

Yavorsky P.V. Preeclampsia early detection, causes of behavior and prevention in pregnant women.- Manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medicine, in Speciality 14.01.01. -Obstetrics and Gynecology. Vinnytsya National Medical University named after M.I.Pyrogov, Ministry of Public Health of Ukraine.-Vinnytsya, 2008.

Based on the integrated clinical, immunological, dopplerometric, immunohistochemical, macro-and ultramicroscopic examination of the fetoplacental complex vessels, the thesis is the first attempt to present the new data related to the causes of preeclampsia onset at its early stages.

The diagnostic values of blood circulation indices in mother – placenta – fetus system vessels in pregnant women with preeclampsia of various degrees of severity as well as the values related to feasible hypoxia and placental hyper-tension are obtained.

The characteristics of blood interleukins in pregnant women with preeclampsia is given, the correlation relation between the interleukin change and preeclampsia degree is established, their prognostication values at the early pre-clinical stage of preeclampsia behavior are obtained.

The comparison of the ultrasonic, dopplerometric, morphological and immunological examination results made it possible to improve the up-to -date approaches to the early detection and prevention of complications in women suffering from the above obstetrical pathology.

Improved are also the up-to date recommendation approaches to the preeclampsia early detection, prevention and behaviour on the basis of examining blood circulation in the mother – placenta – fetus system and interleukin status.

Key words: placental hypertension, dopplerometry, interleukins, uterine and placental blood circulation, preeclampsia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

TNF- α	– туморнекротичний фактор
TGF- β	– фактор трансформуючого росту
САТ	– середній артеріальний тиск
ЕЗВД	– ендотелій залежна вазодилатація
ІЛ	– інтерлейкіни
ПА	– плечова артерія
С/Д	– систолодіастолічне відношення
ІР	– індекс резистентності
ПІ	– пульсаційний індекс
ПГ	– плацентарна гіпертензія

Підписано до друку 15.11.2008 р. Заовл. № 1056
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

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