

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ**

На правах рукопису

Піддубна Ірина Миколаївна

УДК 618.36-06:616.43:577.175.6(043.3)

**ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ В
АНАМНЕЗІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

**Науковий керівник
доктор медичних наук
професор Бойко В.І**

Суми –2014

ЗМІСТ

	Ст.
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури.....	8
1.1.Гіперандрогенія – етіо-патогенез, клініка, особливості.....	8
1.2.Сучасний погляд на проблему плацентарної дисфункції.....	17
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	28
2.1. Матеріали дослідження.....	28
2.2. Методи дослідження.....	30
РОЗДІЛ 3. Ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із гіперандрогенією в анамнезі.....	32
РОЗДІЛ 4. Клінічна характеристика обстежених пацієнток.....	37
РОЗДІЛ 5. Особливості функціонального стану ФПК та наслідки розродження у жінок із гіперандрогенією в анамнезі.....	41
5.1. Перебіг вагітності та пологів у досліджуваних жінок.....	41
5.2. Динаміка рівня гормонів та плацентарних білків у досліджуваних вагітних.....	48
5.3. Оцінка стану ФПК та плода за даними інструментальних методів дослідження.....	51
РОЗДІЛ 6. Ефективність профілактики та терапії ускладнень вагітності при гіперандрогенії в анамнезі.....	56
6.1. Особливості перебігу вагітності та пологів в жінок із ГА в анамнезі, залежно від проведеної терапії.....	56
6.2.Зміни стану ФПК за даними інструментальних методів дослідження.....	62
РОЗДІЛ 7. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	68
ВИСНОВКИ.....	76
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	78
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	79

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренорекотікотропний гормон

АП – артерія плода

ГА – гіперандрогенія

ГГАС – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система

ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат

ДРП – дихальні рухи плода

Ез – естріол

ЗРП – затримка розвитку плода

ІР – індекс резистентності

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

К – кортизол

КТГ – кардіотокографія

МА – маткові артерії

ОНВ – об'єм навколоплодових вод

ПГ – прогестерон

ПІ – пульсовий індекс

ПЛ – плацентарний лактоген

ПД – плацентарна дисфункція

ПН – плацентарна недостатність

РАП – рухова активність плода

СМА – середньомозкова артерія

СДВ/КШК – сістоло-діастолічне відношення кривих швидкостей кровотоку

СЗРП – синдром затримки розвитку плода

СП – структура плаценти

Т- тестостерон

ТП – тонус плода

УЗД - ультразвукове дослідження

17-ОП – 17-оксіпрогестерон

PP12 (ПАМГ-1) – плацентарний α 1 мікроглобулін

PP14 (АМГФ) – α 2 мікроглобулін фертильності

SP1 (ТБГ) – трофобластичний β -глікопротеїд

SSBG – тестостеронестрадіол зв'язуючий глобулін

ВСТУП

Актуальність теми.

Актуальною проблемою сучасного акушерства та гінекології є відновлення репродуктивної функції жінок із безпліддям, невиношуванням вагітності, ускладненнями гестаційного періоду та високим рівнем перинатальних втрат [1-3].

Серед причин патології репродуктивної функції жінок значна роль належить гіперандрогенії (ГА) – патологічному стану, який характеризується змінами в секретії андрогенів, порушенням їх метаболізму та зв'язуванню на периферії. Частота цієї патології серед жінок репродуктивного віку, досягла 15%, а серед пацієнток із порушеннями менструального циклу - 35-50% [4-5]. ГА вважають хворобою століття та пов'язують з підвищенням психічної та фізичної активності жінок, впливом стресових ситуацій [6-7].

До сьогоднішнього дня не досліджені патофізіологічні мотиви розвитку гестаційних ускладнень у жінок із ГА, не розроблені критерії прогнозування та, відповідно, профілактики, що унеможливило адекватне лікування в часі гестації. Ряд питань патогенезу розвитку ПД при ГА є відкритим питанням. Ці питання викликали поглиблений інтерес до теми, що нами вивчається.

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій по проблемі перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі, цілий ряд наукових завдань далекі від вирішення. На нашу думку, одним із таких завдань є зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі. Публікації в даному напрямку поодинокі, не систематизовані та мають фрагментарний характер, що не дозволяє достатньо ефективно вирішити це наукове завдання. Все це в сукупності свідчить про актуальність вибраної теми для проведення наукового дослідження, яке направлено на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок групи високого ризику.

Мета та задачі дослідження

Метою дослідження було зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі на підставі вивчення нових аспектів патогенезу розвитку ПД, а також розробка та впровадження удосконаленої лікувально-профілактичної методики.

Для реалізації поставленої мети були запропоновані такі задачі:

1. Провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі
2. Вивчити частоту, структуру та основні причини розвитку перинатальних ускладнень у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі.
3. Визначити динаміку рівня гормонів та плацентарних білків на протязі вагітності у жінок із ГА в анамнезі.
4. Оцінити особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу за даними інструментальних методів дослідження у вагітних із ГА в анамнезі.
5. Встановити нові аспекти патогенезу ПД на підставі вивчення взаємозв'язку між клінічними, ехографічними, кардіотокографічними, доплерометричними та ендокринологічними змінами на протязі гестації у жінок із ГА в анамнезі.
6. Розробити, впровадити та довести ефективність практичних рекомендацій щодо зниження частоти розвитку перинатальних ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі на підставі удосконалення методики корекції ПД.

Об'єкт дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі.

Предмет дослідження – ПД у жінок із ГА в анамнезі.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Проведено клініко-статистичні дослідження щодо вивчення частоти, структури та причин акушерської та перинатальної патології у вагітних із ГА в анамнезі. Встановлено вплив різних форм ГА на частоту та структуру перинатальних ускладнень у вагітних групи високого ризику.

Встановлений взаємозв'язок між клінічними, ехографічними, кардіотокографічними, доплерометричними та ендокринологічними змінами у вагітних із гіперандрогенією в анамнезі. Показано поєднання ультразвукових ознак, які характеризують розвиток ПД при ГА: неоднорідність структури, збільшення товщини, передчасне старіння, наявність кальцинатів та петрифікатів та появи ранніх гемодинамічних ознак, які характеризують розвиток порушення матково-плодово-плацентарного кровообігу різного степеню.

Отримані результати дозволили розширити дані про патогенез розвитку ПД та порушень в системі мати-плацента-плід у пацієнток з ГА в анамнезі. З'ясована роль гормональних показників та рівня плацентарних білків в розвитку ПД та затримці розвитку плода (ЗРП) у вагітних із ГА в анамнезі.

Практичне значення одержаних результатів

Виявлені основні методи спостереження за перебігом гестації у жінок із ГА в анамнезі на підставі динамічного контролю основних лабораторних та функціональних показників стану фетоплацентарного комплексу. Удосконалена тактика ведення вагітності цих жінок, спрямована на зниження частоти розвитку ПД.

Розроблено та впроваджено практичні рекомендації щодо зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі на підставі удосконаленої комплексної медикаментозної корекції.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: «ПЛАЦЕНТАРНА ДИСФУНКЦІЯ У ЖІНОК З ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ В АНАМНЕЗІ»

1.1 Гіперандрогенія – етіо-патогенез, клініка, особливості.

Гіперандрогенією у жінок називають патологічний стан, обумовлений дією надлишкової секреції або посиленою дією андрогенів на органи і тканини-мішені. Це одне з найпоширеніших гормональних порушень, що спостерігається в 5–15%, а за деякими даними до 30% жінок в популяції [1, 2, 3] і в 35–41 % пацієток, страждаючих безпліддям, обумовленим хронічною ановуляцією [4]. У зв'язку з цим проблема гіперандрогенії займає важливе місце в роботі лікарів різних спеціальностей – гінекологів, ендокринологів, дерматологів і представляє не лише медичну, але і соціальну проблему

Андрогени – стероїдні з'єднання, що володіють андрогенною і метаболічною активністю. Основними андрогенами, що синтезуються в організмі дорослої жінки, є дегідроепіандростерон (ДЕА) і його сульфат (ДЕА-с), андростендіон, андростендіол, тестостерон і 5 α -дігідротестостерон [5,6].

Андрогени підсилюють процеси синтезу білка в організмі і наростання м'язової тканини, беруть участь в дозріванні кісткової тканини, регуляції секреції гонадотропінів і синтезу ліпідів різної щільності, Р-ендорфінів, чинників зростання, інсуліну. Разом з анаболічним ефектом, андрогени регулюють лібідо і статеву потенцію, стимулюють функцію сальних залоз і волосяних фолікулів [7, 8, 9].

У фізіологічних концентраціях андрогени беруть участь в процесах утворення домінантного фолікула, сприяють зростанню фолікула, визначають процеси обволосіння, при високих концентраціях викликають атрезію фолікула. Зв'язуючись з рецепторами на «периферії», андрогени обумовлюють атрофічні процеси в ендометрії і міометрії, сприяють гіпоплазії матки, атрофії залозистої тканини молочної залози і пригніченню лактації [10, 11].

Центральна дія андрогенів, за даними авторів, включає пригнічення пульсуючої секреції ГН-РГ і ГТ за принципом зворотного зв'язку і пригнічення секреції ФСГ шляхом стимуляції інгібіну в клітинах гранульози. В результаті надлишкової дії андрогенів у жінок з'являються різного ступеня вираженості, симптоми андрогенізації: зростання волосся на обличчі і тілі за чоловічим типом (гірсутизм), поява на шкірі акне (*acne vulgaris*), себорея, випадання волосся на голові (андрогенна алопеція), зниження тембру голосу (барифонія), зміна статури (маскулінізація) з розширенням плечового поясу і звуженням об'єму стегон, гіпертрофія клітора – крайній ступінь маскулінізації [9, 10].

Гірсутизм може варіювати від легкого (над губою і на підборідді) до повного обволосіння за чоловічим типом (живіт, стегна, спина). Як правило, симптоми андрогенізації виникають і прогресують на тлі дефемінізації, яка виявляється аменореєю, безпліддям, атрофією молочних залоз, що значною мірою посилює соціально-психологічні, міжособові стосунки у більшості пацієнток, незрідка викликаючи тривогу, депресію і зниження якості життя. З порушенням секреції і метаболізму чоловічих статевих гормонів пов'язано 50–70% випадків аномалій менструального циклу, 60–74% ендокринного безпліддя і 21–32% невиношувань вагітності [11, 12].

Природними джерелами андрогенів у здорових жінок є яєчники, надниркові і периферичні тканини (жирова клітковина, шкіра, скелетні м'язи, головний мозок). Початковим з'єднанням для біосинтезу андрогенів, як і всіх стероїдних гормонів, служить холестерол, що потрапляє в організм людини з продуктами тваринного походження або синтезується в печінці.

Регуляція синтезу андрогенів здійснюється адренокортикотропним гормоном (АКТГ) в надниркових і ЛГ, ФСГ і внутрішньоаяєчковими чинниками зростання (інсуліноподібний чинник зростання (ІПЧЗ), епідермальний чинник зростання (ЕФЗ) і ін.) в яєчниках. Чинники зростання підсилюють синтез андрогенів під дією інсуліну і соматотропного гормону гіпофіза (СТГ), який зумовлює підвищену секрецію андрогенів при

гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, ожирінні, а також акромегалії, гіперпролактинемії, що супроводиться підвищенням СТГ [13, 14].

У наднирниках андрогени утворюються головним чином в клітинах сітчастої зони кори. У яєчниках – синтезуються клітками внутрішньої теки і строми. Периферичне взаємоперетворення яєчникових і наднирковозалозних андрогенів веде до трансформації низькоактивних андрогенів в активніші: з ДЕА і ДЕА-с в андростендіон і зрештою в тестостерон і дегідротестостерон [14].

Джерелом 50% всієї продукції андростендіону є яєчники. У периферичних тканинах андростендіон перетворюється на естрон. Підвищення рівня андростендіону в крові наголошується при синдромі полікістозних яєчників і в постменопаузальному віці.

Андрогени проявляють свою дію шляхом пов'язання із специфічними білками-рецепторами, які знаходяться в тканинах-мішенях. Будучи ліпофільними з'єднаннями, андрогени вільно проникають через біліпідні мембрани [17, 18].

У крові, як і всі стероїди – зв'язуються із специфічним білком. У здорових жінок 80% всього тестостерону пов'язано з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСГ), 19% – з альбуміном і 1% існує у вільній формі. Біологічно активним є вільний тестостерон. Пов'язання з білком захищає андрогени від передчасного руйнування і попереджає надлишкову андрогенізацію. Лише вільні стероїди здатні виходити з капілярів і проникати в клітини, де вони ініціюють біологічну відповідь і залучаються до різних метаболічних реакцій. У зв'язку з цим важливим чинником оцінки рівня циркулюючих андрогенів є глобулін, що зв'язує статеві стероїди (секс-стероїдзв'язуючий глобулін). ГЗСГ синтезується в печінці. На рівень ГЗСГ впливає багато чинників: його продукція посилюється під впливом естрогену, гормонів щитовидної залози і глюкокортикоїдів, гальмується андрогенами, інсуліном, СТГ [14, 15].

Причинами гіперандрогенії можуть бути порушення на будь-якому етапі обміну андрогенів – на етапі синтезу андрогенів в стероїдпродукуючих органах в результаті порушення центральної регуляції синтезу або причин усередині органів (дійсна гіперандрогенія); на етапі транспорту – зниження концентрації ГЗСГ при захворюваннях печінки, ожирінні, гіперінсулінемії тощо, а на етапі периферичної дії – посилення активності 5 α -редуктази, збільшенням кількості андрогенних рецепторів в тканинах-мішенях і підвищення чутливості рецепторів до нормальних концентрацій андрогенів (рецепторна гіперандрогенія) [16, 17, 18]. Крім того, гіперандрогенія може бути ятрогенною (на тлі прийому анаболічних стероїдів, препаратів андрогенних гормонів).

Дійсна гіперандрогенія може бути яєчникового або наднирковозалозного походження і мати функціональний або пухлинний генез. Наднирковозалозна ГА може бути обумовлена природженою дисфункцією кори надниркових (ПДКН), придбаною гіперплазією надниркових (синдром і хвороба Кушинга) або наявністю вірилізуючої пухлини або раку надниркових. Яєникова ГА – синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперплазією хілюсних клітин або вірилізуючими пухлинами яєчників (адренобластома, тека-клітинна, хілюсноклітинна пухлина) [18].

Наднирковозалозні форми гіперандрогенії автори умовно розділяють на первинні і вторинні. До первинних можна віднести гіперплазію і пухлини кори надниркових – синдром Іценко-Кушинга і природжену дисфункцію кори надниркових – адреногенітальний синдром (АГС) [19, 20].

Автори виділяють природжену (класичну), пубертатну, стерту (з пізнім початком) і латентну форми ПДКН [24, 25].

При природженій (класичній) формі АГС відбувається внутрішньоутробна вірилізація плода з формуванням зовнішніх статевих органів за чоловічим типом. Діагностуються класичної форми цієї патології, як правило, в ранньому віці і лікуються педіатрами [24]. Для акушерів-гінекологів

інтерес представляє диференціальна діагностика неklasичних форм ПДКН. Некласична ПДКН зустрічається при недостатності 21-гідроксилази (P450c21) (вірильна), 11-гідроксилази (P450c 11 в) (гіпертензивна), Зр-ол-дегідрогенази (сольвтрачаюча) [24].

Недостатністю ферменту 21-гідроксилази обумовлена переважна більшість випадків ПДКН (95%). Блок синтезу 21-гідроксилази може бути повним і частковим, що визначає клінічні прояви захворювання [25, 26]. При абсолютному блоці життя організму неможливе. Частковий блок 21-гідроксилази клінічно виявляється ознаками вірилізації і трактується як «вірильна» (або «проста» форма АГС без помітної глюкокортикоїдної і мінералокортикоїдної недостатності) [25].

Недостатність 11-гідроксилази складає близько 5% від загального числа випадків ПДКН [27]. Недостатність 11 β -гідроксилази (перетворення дезоксикортикостерону на кортикостерон) в організмі хворої призводить до істотного надлишку 11-дезоксикортикостерону, що володіє вираженими мінералокортикоїдними властивостями, унаслідок чого розвивається гіпертензія на тлі порушення водно-електролітного обміну [26, 27].

Частота ПДКН, обумовлена дефіцитом Зр-ол-дегідрогенази (в порівнянні з недостатністю 21-гідроксилази) останніми роками збільшується і за даними різних авторів досягає 11,4–23,0% [28].

Дефіцит Зр-ол-дегідрогенази (перетворення прегнонолону на Прогестерон) призводить до порушення синтезу кортизолу і Альдостерону на ранніх стадіях утворення, унаслідок чого розвивається картина втрати солі. За рахунок часткового утворення дегідроепіандростерону (ДГА), вірилізація організму дівчаток розвинена слабо [28].

Залежно від періоду життя жінки, в якому розвинулося захворювання, автори виділяють пубертатну і постпубертатну або стерту (з пізнім початком) неklasичні форми АГС [20].

При пубертатній формі АГС початок захворювання пов'язаний з початком статевої зрілості, коли відбувається вікова активізація функції надниркових – адренархе. Статеві органи у таких хворих розвинені правильно, проте мають місце передчасна статеві зрілість за чоловічим типом (швидке зростання кісток скелета з подальшим передчасним закриттям зон зростання), андроїдна статура. Наголошуються гірсутизм, акне, порушення менструального циклу, пізніше менархе [20].

Найбільш складна для діагностики так звана стерта форма АГС, або АГС з пізнім початком. При цій формі клінічна симптоматика захворювання може виявитися лише в репродуктивному віці, зазвичай провокуючим чинником є початок статевого життя, стрес, інфекція, вагітність. Клінічні прояви незначні. Такі хворі мають правильну статуру і будову статевих органів, можуть наголошуватися незначний гірсутизм, акне, себорея, порушення менструальної функції. Часто єдиним проявом захворювання може бути безпліддя або звичне невиношування вагітності [34, 35]. Стерта форма АГС є провідним чинником невиношування вагітності (30%) у жінок з гіперандрогенією [21].

Автори виділяють латентну форму АГС – гетерозиготне носійство мутації, при якому в генотипі пацієнтки є мутант і нормальний аллелі гена, що кодує 21-гідроксилазу (21-ОН). Наявність нормального гена повністю компенсує мутанта. У цих жінок відсутні клінічні прояви гіперандрогенії, нормальний менструальний цикл. Єдиним проявом захворювання може бути невиношування, мертвонародження або рання дитяча смертність і народження дітей з класичною формою АГС [22, 23].

Останні 2 форми АГС зустрічаються найчастіше в клініці безпліддя і представляють найбільшу складність при диференціальній діагностиці [24, 25].

Диференціальна діагностика наднирковозалозної ГА незрідка складна. Основними діагностичними критеріями наднирковозалозної гіперандрогенії є [17]: характерний анамнез (спадковість, пізніше менархе, порушення

менструальної функції, безпліддя, невиношування вагітності); специфічний морфотип із значним гірсутизмом, гіпоплазією статевих органів і молочних залоз, слабким розвитком підшкірно-жирового шару; результати обстеження (ановуляція, аменорея, неповноцінність лютеїнової фази циклу і ін.); раннє закриття зон зростання за даними рентгенологічного дослідження; лабораторні дані і результати проб.

Первинна наднирковозалозна гіперандрогенія, спостережувана при неklasичних формах природженої гіперплазії кори надниркових, зокрема – при недостатності 21-гідроксилази або 11 β -гідроксилази, може стати причиною вторинної яєчnikової гіперандрогенії. Надниркові секретують значні кількості андростендіону, який перетворюється на естрон. Естрон за принципом позитивного зворотного зв'язку стимулює секрецію ЛГ. В результаті розвивається синдром полікістозних яєчників [18].

Лабораторними критеріями первинної наднирковозалозної і вторинної яєчnikової гіперандрогенії є підвищені рівні тестостерону і андростендіону в сироватці. Для підтвердження діагнозу проводять коротку пробу з АКТГ. Через 30 і 60 мін вимірюють рівні 11-дезоксикортизолу і 17-гідроксипрогестерону в сироватці. Результати порівнюють з показниками, отриманими при обстеженні хворих з класичними і неklasичними формами недостатності 21-гідроксилази або 11 β -гідроксилази. При класичних формах недостатності 21-гідроксилази і 11 β -гідроксилази зазвичай спостерігається значне підвищення концентрації 17-гідроксипрогестерону або 11-дезоксикортизолу відповідно. При неklasичних формах рівні цих метаболітів підвищуються у меншій мірі [21, 22].

Причини гіперандрогенії яєчnikового походження автори виділяють наступні: гіпертекоз і андрогенсекретуючі пухлини яєчників, у тому числі гранульозоклітинні пухлини і лейоміома [19].

Для пухлини яєчників, як і для пухлини надниркових, характерні швидкий прогрес і виражена симптоматика [17, 8].

Лабораторно визначають базальні рівні гормонів: вміст загального і вільного тестостерону, андростендіону, дегідроепіандростерону сульфату, ЛГ, ФСГ і пролактину в сироватці. Кров беруть натщесерце. Оскільки рівні гормонів непостійні (особливо у хворих з яєчникомовою недостатністю), беруть 3 проби з інтервалом 30 хвил. і змішують їх. Визначають також вміст 17-кетостероїдів в сечі.

Рівні андростендіону і тестостерону, як правило, підвищені. Відношення ЛГ/ФСГ > 3. Рівень дегідроепіандростерону сульфату (андрогена, що секретується переважно наднирковими) нормальний. Вміст 17-кетостероїдів в сечі також в межах норми. Якщо вміст загального тестостерону > 200 нг %, слід запідозрити андрогенсекретуючу пухлину яєчників або надниркових. Рівень дегідроепіандростерону сульфату, що перевищує 800 мкг %, вказує на андрогенсекретуючу пухлину наднирників [9, 10].

Якщо за наявності симптомів гіперандрогенії не удалося виявити підвищення базальних рівнів андрогенів, проводять пробу з ХГ. При гіперандрогенії яєчникомового походження секреторна реакція яєчників на ХГ посилена. [11, 22].

Поєднання яєчникомової і наднирковозалозних форм має місце в 57 – 58% пацієток з ГА. Ця група пацієток найбільш неоднорідна за змістом гормонів і клінічним параметрам, причому серед жінок з ГА вона найбільш багаточисельна [7].

Найбільш поширений приклад поєднаною гіперандрогенії – вторинний СПКЯ на тлі стертих форм АТС [16, 27].

Труднощі встановлення причини гіперандрогенії пов'язані з тісним переплетенням функції яєчників, надниркових, гіпоталамуса і гіпофіза один з одним. Отже ушкодження будь-яких з цих відділів статевої системи жінки не може не надавати впливу на стан інших її ланок і у результаті – на функціональний стан репродуктивної системи в цілому [8, 9].

Гіперандрогенію змішаного генезу (яєчникова і наднирковозалозна) спостерігають у жінок з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією (гіпоталамічний синдром, нейрообмінно-ендокринний синдром).

Патогномонічними ознаками гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції служать зміни біоелектричної активності мозку, що виявляються при електроенцефалографії, які клінічно виявляються вегето-невротичними розладами і поліпітуїтарною дисфункцією (гіпофіза, яєчників (аж до СПКЯ), надниркових, щитовидної залози, підшлункової залози) у поєднанні з порушеннями жирового обміну і артеріальною гіпертензією, аж до формування метаболічного синдрому. Особливістю даної патології вважають активну участь в патогенезі змінних порушень кортизолу і інсуліну. Клінічна картина у хворих із змішаною формою гіперандрогенії включає симптоми, характерні для пацієнок з наднирковозалозною і з яєчниковою ГА. Характерний більш пізніше менархе (у 16-18 років). Порушення менструального циклу протікають за типом вторинної аменореї, рідше за олігоменореєю; вони виявляються з менархе; у репродуктивному віці має місце первинне безпліддя. У хворих з'являється надлишкове зростання волосся на обличчі, кінцівках, тулубі, який наголошується до або одночасно з періодом менархе і повільно прогресує в подальші роки. В частини хворих на обличчі, грудях і спині спостерігаються *acne vulgaris* і пігментні плями. Тип статури даного контингенту хворих наближається до інтерсексуального: високий зріст, довгі кінцівки, широкі плечі, вузький таз. Підшкірний жировий шар розвинений помірно і рівномірно, молочні залози часто недорозвинені, мають конічну форму. Зовнішні статеві органи розвинені правильно або декілька недорозвинені, клітор трохи збільшений. Піхва вузька, шийка матки конічної або субконічної форми; матка, як правило, менше норми. Яєчники збільшені, щільні, з характерною гладкою поверхнею, рухливі, безболісні. По тестах функціональної діагностики виявляються ановуляція і низька естрогенна насиченість. Вагітність у таких пацієнок настає рідко, як правило, мимоволі уривається в I триместрі. Між

вагітностями відзначають тривалі періоди безпліддя. На рентгенограмі і при ультразвуковому дослідженні органів малого тазу визначається матка з розмірами менше норми; яєчники збільшені. Рентгенограма черепа і турецького сідла в 2/3 хворих не виявляє патологічних змін; в третини наголошуються збільшення розмірів турецького сідла і остеопороз, на ЕЕГ – зміни, характерні для гіперандрогенії [10, 11].

Завданням практичного лікаря є не лише своєчасна діагностика гормональних порушень, але і оптимізація методів дії на найбільш вірогідні механізми розвитку гіперандрогенії. Також необхідно чітко визначити міру залученості кори надниркових в патологічний процес.

Аналіз особливостей етіо-патогенезу і клініки різних форм гіперандрогенії призводить до висновку, що вибір методів адекватного лікування виявляється далеко не простим завданням і вимагає подальшого вивчення.

1.2 Сучасний погляд на проблему плацентарної дисфункції.

Проблема перинатальних втрат дуже актуальна. Найчастішою причиною порушення стану плода під час вагітності, а також високого рівня перинатальної захворюваності і смертності є плацентарна дисфункція [38, 39].

На даному етапі розвитку акушерства плацентарну дисфункцію трактують як клінічний синдром, зумовлений морфофункціональними змінами в плаценті і порушеннями компенсаторно-приспосованих механізмів, які забезпечують функціональну повноцінність органу. Це є результатом реакції фетоплацентарної системи на патологію материнського, або плодового організмів.

Зміна адекватності функції плаценти, яка забезпечує взаємодію організмів матері і плода, впливає на нормальний перебіг вагітності і розвиток плода. Різним відхиленням в розвитку плода і новонародженого передують

функціональні і анатомічні порушення плаценти, які виявляються в нездатності цього органу підтримувати нормальний обмін між материнським і плодовим організмами, в слідство того, порушуються транспортна, трофічна, ендокринна і метаболічна функції плаценти [39].

Плацентарна дисфункція є однією з найважливіших проблем антенатальної охорони плода і складає в структурі причин перинатальної смертності від 20 до 45-50% [42].

На підставі великого клінічного матеріалу, багато вітчизняних і зарубіжних авторів свідчать про зростання дитячої смертності і перинатальної захворюваності при хронічному порушенні стану плода на фоні декомпенсованої плацентарної дисфункції в 8-10 разів. Важливим є те, що ці статистичні показники не мають помітної тенденції до зниження. За обчислюваними зарубіжними публікаціями, хронічна гіпоксія плода стала найчастішою причиною операційного розродження [43].

Зважаючи на поширеність і частоту плацентарної дисфункції (ПД), різноманітності етіологічних чинників і тяжкість ускладнень для плода, особливе значення має рання діагностика цієї патології [45].

Гістоморфологічні дослідження плаценти показали, що це - орган поліфункціональний, морфологічна організація якого запрограмована на одночасне виконання тими ж структурами різних функцій: транспортної, гормональної, імунологічного бар'єру і багато інших [46, 47].

Класифікація форм хронічної плацентарної дисфункції (ХПД) стала можлива на підставі даних морфологічного дослідження плацент. При різних формах патології вагітності по-різному порушуються процеси дозрівання і морфофункціонального розвитку хоріальних ворсин, який відображується на структурі фетоплацентарного бар'єру [44].

I. Рання ембріоплацентарна недостатність:

- бластопатії і патологія імплантації;
- рання патологія початкового гістогенезу зародка;

▪патологія органогенезу ембріона, у тому числі, спонтанні викидні і вагітність, яка завмерла, впродовж I триместра

II. Плацентарна дисфункція в II і III триместрах:

- гострі і підгострі форми;
- хронічні форми;
 - переважно матково-плацентарна ПД;
 - ізольована плацентарна форма ПД;
 - переважно фетоплацентарна форма ПД.

Одним з найбільш поширених і достовірних методів діагностики плацентарної дисфункції є ехографія [51]. Найважливішою перевагою методу, окрім інших, є можливість виявлення порушень як плацентарного комплексу, так і стану плода на передклінічному етапі.

Обов'язковим компонентом ехографічного дослідження є фетометрія, яка дозволяє встановити відповідність розмірів плода гестаційному терміну і діагностувати затримку розвитку плода. При первинній плацентарній дисфункції можливий розвиток симетричної її форми. При формуванні плацентарної дисфункції в другому або в третьому триместрах вагітності спостерігають асиметричну форму затримки внутрішньоутробного розвитку плода [52].

На підставі ехографії можливо дати функціональну оцінку стану фетоплацентарної системи [53]. Оскільки пристосовні реакції серцевого ритму плода, дихальних рухів і рухової активності залежать від адекватності і його життєзабезпечення, одним з показників функціонального стану фетоплацентарного комплексу є серцева діяльність плода. Для її оцінки проводяться поперечне сканування грудної клітини плода, реєстрацію частоти серцебиття і визначають характер серцевого ритму. Про наявність гіпоксії свідчить виявлення бради- або (рідше) тахікардії, а також поява поодиноких або періодичних екстрасистол [54].

За даними авторів, дихальні рухи плода є одним з найважливіших

чинників, які впливають на гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід, внаслідок чого вони дозволяють оцінити наявність і ступінь вираженості плацентарної дисфункції [55, 56].

Зниження частоти дихальних рухів, укорочення або відсутність їх епізодів, наявність патологічних форм вказують на гіпоксію плода і порушення його життєдіяльності. Оцінка рухової активності плода проводиться на підставі обчислення кількості її епізодів і характеру рухів тулубом і кінцівками. До проявів порушення стану плода відносять безладну рухову активність, зменшення кількості рухів або їх відсутність, а також наявність ізольованих рухів кінцівками [57, 58].

Важливим діагностичним показником стану фетоплацентарного комплексу вважають тонус плода. Зниження тонусу свідчить про виражену гіпоксію плода, що є у край несприятливою прогностичною ознакою, яка найчастіше свідчить про високий ризик перинатальної захворюваності і смертності [59, 40].

Ехографія дозволяє провести візуальне дослідження структури плаценти, виявити і оцінити її морфологічні зміни, в першу чергу – ступінь зрілості і відповідність цього параметра термінам вагітності, локалізацію, розміри, наявність або відсутність ознак змін дегенерацій і ін. в динаміці [41, 32].

Невідповідність ступеня зрілості плаценти гестаційному супроводиться високим ризиком розвитку перинатальних ускладнень.

Плацентарна форма ПД спостерігається в 22,6 % випадків, характеризується ізольованим пошкодженням плаценти. Етіологічними чинниками можуть бути інфаркти плаценти, плацентарний мозаїцизм, аномалії матки, багатоплідна вагітність, вплив ваблять також народження дітей з малою масою тіла або викидні в анамнезі.

Гістологічна зрілість ворсинкового дерева при фетоплацентарній формі ПД неоднорідна: у 38 % не відрізнялася від норми, в 23 % - виявлений варіант проміжних диференційованих ворсин, в 30 % - варіант хаотичних,

склерозованих ворсин, в 7 % - дисоційований розвиток котиледонів. Основна структурна ознака даної групи плацент – виражена тенденція до звуження просвіту в артеріях і артеріолах опорних ворсин за рахунок гіперплазії ендотеліоцитів з гіпертрофією гладком'язових клітин і довколишніх міофібробластів [38]. Як у судинах пуповини, так і в опорних ворсинах виявлена певна закономірність: чим менший просвіт артерій і артеріол, тим більша ектазія, супроводжуваних вен і венул при відносно звичайному об'ємі капілярного русла ворсин.

Надзвичайно коштовним діагностичним критерієм ПД вважають визначення основних показників гормональної функції плаценти, яка дозволяє значно раніше, ніж при КТГ-дослідженнях, виявити дисфункцію у фетоплацентарному комплексі і ознаки внутрішньоутробного страждання плода, тому що порушення гормональної функції плаценти, яка оцінюється зміною рівня продукованих нею гормонів, вважають в основі патогенезу різних ускладнень вагітності, не виключаючи плацентарну дисфункцію [39, 40].

На сьогодні визначені фізіологічна непостійність вмісту білкових гормонів плаценти – плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну, естріолу залежно від терміну вагітності, акушерської патології і екстрагенітальних захворювань [41, 42].

Дослідження секреції пролактину і інсуліноподібного чинника зростання-1, які продукує децидуальна оболонка, у вагітних з плацентарною дисфункцією та з затримкою розвитку плода, свідчать, що ці речовини впливають на зростання тканин. При затримці розвитку плода секреція цих гормонів істотно знижується (більше, ніж в три рази, порівняно з фізіологічним перебігом вагітності), причому рівні результатів достовірно корелювали між собою [43, 44].

Вже починаючи з першого триместра вагітності, стан плацентарної системи відтворює рівень плацентарного лактогену. Біологічна роль цього гормону полягає в регуляції вуглеводного і ліпідного обмінів, активізації

синтезу білка в організмі плода, чим в переважній кількості визначається його маса. У край низькі концентрації цього гормону виявлені напередодні загибелі плода [45, 46].

У пізніші терміни вагітності знижується концентрація плацентарного лактогену при ПД, яка веде до гіпоксії плода і затримки його внутрішньоутробного розвитку. Виявлена також залежність концентрації цього гормону від стадії розвитку плацентарної дисфункції (компенсована, субкомпенсована, декомпенсована) [47, 48].

Концентрація естріолу в крові більш показово характеризує стан фетоплацентарної системи. Визначення цього гормону високе інформаційно при хронічній гіпоксії плода і затримці внутрішньоутробного розвитку, оскільки виявлена пряма залежність між динамікою зниження концентрації естріолу і величиною маси новонародженого [49].

Комплексну оцінку функціонування фетоплацентарного комплексу відображує естроген [53]. Вони забезпечують зростання, дозрівання і овуляцію яйцеклітини, беруть участь в регуляції біосинтезу Прогестерону, впливають на імунокомпетентні клітини, підвищують рівень матково-плацентарного кровотоку і об'єм циркулюючої крові готують організм вагітної до пологів. Проте основним естрогеном при вагітності є естріол (Е3). Хоча він володіє низькою активністю, але оскільки виділяється в дуже великій кількості, то її дія найбільш виражена [54, 55].

З гормонів білкової природи в розвитку вагітності головне значення має плацентарний лактоген (ПЛ). Єдине джерело його синтезу - синцитіотрофобласт [67]. Основна біологічна роль ПЛ полягає в регуляції вуглеводного і ліпідного обмінів, посиленні синтезу білка в організмі плода, від чого до певної міри залежить його маса [29]. Гормон синтезується клітками трофобласта і по структурі схожий на гормон зростання. Його виявляють в крові матері вже на 5-6 тижні вагітності. У наступні тижні вагітності

концентрація ПЛ поступово підвищувалася, досягаючи максимуму до 39-40 тижня [68].

ПЛ секретується переважно у фетальний кровотік, який безпосередньо визначає темпи зростання плода в цей період [31]. У вагітних рівень ПЛ в крові знижувався залежно від функціонального стану синцитіотрофобласта на даний момент. Зниження синтезу ПЛ більш ніж на 20% було ранньою ознакою ПД у вікових первородящих [69]. Також встановлено, що зниження рівня ПЛ на 40 % вже в ранні терміни гестації служить сигналом порушення основної функції хоріону - забезпечення живлення і зростання плода, а більш ніж на 70% порівняно з нормальними показниками призводило до переривання вагітності [71].

Зниження рівнів Прогестерону (Пр), естрогену на 40-60 % при загрозі невиношування вагітності порівняно з фізіологічною вагітністю було показником гострої недостатності функціонування фетоплацентарної системи і ознакою загрози для життєдіяльності плода, а зниження на 70-80 % свідчило про внутрішньоутробну загибель плода [11].

Таким чином, розлади гормональної ланки відіграють ключову роль в розвитку ПД. Проте було б помилковим розглядати гормональні порушення окремо від інших складових патогенезу виникнення дисфункції плаценти.

Під час вагітності відбувається також синтез секреторних білків плаценти. За походженням їх розділяють на материнські, плацентарні і фетальні [12]. Серед них особливе значення мають наступні: плацентарний б1-мікроглобулін (ПАМГ, синонім PP-12, IGFBP) б2- мікроглобулін фертильності (АМГФ, синонім PP-14) і трофобластичний в1-гликопротеїн – ТБГ (pregnancy specific в1-glycoprotein) [16, 17]. ТБГ є специфічним маркером функції синцитіотрофобласта, АМГФ і ПАМГ синтезуються в материнській частині плаценти і є індикаторами функції децидуальної тканини [13, 15]

Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) є одним з основних процесів, що призводить до пошкодження мембран і відбувається при багатьох, якщо не при

всіх патологічних станах. Універсальним механізмом відповіді організму на зміну кисневого режиму є порушення процесів окислювального фосфорилювання, що, у свою чергу, сприяє оксигеназному шляху утилізації кисню і активації пероксидації ліпідів в клітці. ПОЛ пов'язано з приєднанням молекули кисню до органічного радикала (в даному випадку радикалу поліненасиченої жирної кислоти (ЖК)) з утворенням пероксидних і гідрпероксидних радикалів, внаслідок чого виникає процес ланцюгового (пероксидного) окислення речовин (жирних кислот), який порушує структурно функціональну організацію біологічних мембран [12]. Цьому протидіє, як правило, антиоксидантна система плазми крові, до складу якої входять такі з'єднання, як екстрацелюлярна супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, токоферолі, церулоплазмін [13].

За даними авторів у жінок з ХПД наголошується значне, в порівнянні з нормою, підвищення активності ПОЛ [16]. Показники малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, перекисного гемолізу еритроцитів зростають. Показники активності антиоксидантної системи знижуються, зокрема: супероксиддисмутази, ендogenous Токоферолу [27].

Деградація мембранних структур, як наслідок - різке порушення проникності мембран, призводить до погіршення транспортування крізь плаценту амінокислот і жирних кислот, які в нормі проходять крізь неї вільно [28].

Рядом дослідників [65, 60] встановлено, що в умовах хронічної ПД відбувається зменшення активності СОД і збільшення кількості дієнових кон'югатів (ДК), що свідчить про підвищення активності ПОЛ, при субкомпенсованій формі ФПД спостерігається достовірне зниження ТФ [57].

До однієї з потужних антиоксидантних систем належить глутатіонова система організму, яка захищає його від всілякого пероксиду [68]. Адекватне функціонування глутатіонової системи попереджає окислення білкових SH-груп шляхом детоксикації токсичних речовин за участю глутатіонпероксидази

і глутатіонредуктази. Підвищений рівень вільнорадикальних метаболітів в плазмі крові відносно стабільний впродовж фізіологічної вагітності. Цей феномен можна пояснити паралельним зростанням активності тканинних антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази (СОД), каталази, пероксидази і глутатіонпероксидази) у вагітних, який поза сумнівом, має адаптивну природу і є основним чинником стабілізації оксидантного стресу [29].

Відновлений глутатіон бере участь в регенерації фізіологічно активних речовин (антиоксидантів), які впливають на вміст окислювальних агентів [53]. СОД, поряд з каталазою і глутатіонпероксидазою, нейтралізує супероксиданіон-радикал і пероксид водню, які синтезуються в результаті втечі електрона з мітохондріального ланцюга [223].

Поряд з ПОЛ за умов гіпоксії проходить активація процесів окислювальної модифікації білків (ОМБ). Активні молекули кисню (АМК) викликають пряму фрагментацію білків і їх денатурацію, підвищують їх чутливість до протеолізу [53, 56].

Одним з найважливіших пускових механізмів розвитку плацентарної дисфункції дифузна перфузійна недостатність матково-плацентарного, плацентарного і плодового кровообігів [19]. Виходячи з цього, більшість сучасних досліджень для лікування плацентарної дисфункції і гестозу пропонують застосовувати антиагреганти і препарати, які покращують тканинний метаболізм [22].

У акушерській практиці широке застосування знайшли адреноміметики – які не лише зменшують механічну компресію судин матки в результаті зниження її тону, але і діють на величину серцевих викидів і судинне русло як матері, так і плода [13, 19].

У комплексній терапії плацентарної дисфункції важливе значення має корекція порушень ліпідного обміну і транспортної функції плаценти з

використанням таких препаратів як Токоферол, есенціале, ліпостабіл, солкосерил і так далі [47].

При плацентарній дисфункції широке застосування знайшли препарати з анаболічною дією [36].

Оскільки плацентарна дисфункція розвивається на тлі спазму матково-плацентарних судин, підвищення системи коагуляції, пошкодження клітин ендотелію і інших порушень в мікроциркуляційному руслі, які, по даними цих авторів, супроводяться порушенням балансу між продукцією простаноїду – простацикліну і тромбоксану, що в подальшому призводить до вазоконстрикції і агрегації тромбоцитів.

Багато авторів вважають за доцільне доповнити терапевтичний комплекс стимуляторами тканинного обміну антиоксидантами, антигіпоксантами засобами з метою усунення порушеної регуляції окислювально-відновних процесів в матково-плацентарному комплексі [22, 28]. Учені вважають, що основу ефективної і ранньої реабілітації функції плаценти, складає процес активації її ферментативно-синтетичної діяльності.

У комплекс лікування рекомендують залучати препарати, що коректують метаболічну терапію, основний напрям якої – нормалізація окислювально-відновних процесів і поліпшення енергозабезпечення клітин і тканин [29].

Метаболічна терапія залучає вживання препаратів – синергістів, субстратів кофакторів циклу Кребса [30].

Останніми роками широке застосування знайшла ензимотерапія, використання якої впливає на всілякі ланцюги метаболізму. Новим напрямом у вживанні ензимів є метод системної ензимотерапії (СЕТ), яка ґрунтується на комплексній дії на гомеостаз спеціально підібраними комбінаціями гідролітичних ферментів тваринного і рослинного походження [31].

Прогнозування можливих ускладнень, раціональна тактика моніторингу вагітності і вибір оптимальних методів розродження у жінок з плацентарною

дисфункцією є резервом подальшого зниження перинатальної захворюваності і смертності.

В результаті аналізу сучасної літератури можна дійти висновку про те, що всі як діагностичні, так і лікувально-профілактичні заходи починають застосовуватися в основному вже після формування стійкої плацентарної дисфункції.

У доступній нам літературі ми зустріли обмежену кількість інформації про аспекти ведення вагітності у жінок з плацентарною дисфункцією і гіперандрогенними станами в анамнезі. Приведені літературні дані дозволяють відобразити інтерес всіх фахівців до проблеми гіперандрогенії як такої до настання вагітності так і до особливостей перебігу вагітності у жінок з ГА в анамнезі.

Вивчення чинників впливу і механізмів розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з ГА в анамнезі є актуальним напрямом і дозволить зрештою поліпшити стан здоров'я новонароджених, істотно знизити частоту і тяжкість перинатальної патології в даній групі жінок.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження.

Для вирішення поставленої мети і задач дослідження проводилися в II етапи. На першому етапі проводився клініко-статистичний аналіз 200 історій пологів жінок із гіперандрогенією в анамнезі. На другому етапі ми провели клініко-лабораторну оцінку ефективності розроблених нами лікувально-профілактичних заходів та обстежили 60 жінок, які були поділені методом випадкового вибору на дві групи: I (порівняння) група - 30 вагітних із ГА в анамнезі проведених під час вагітності за загальноприйнятою методикою і II (основна) група – 30 вагітних із ГА в анамнезі, яким ми під час вагітності проводили комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на профілактику акушерських і перинатальних ускладнень.

Всім цим вагітним було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів обстеження. Контрольну групу склали 30 вагітних (КГ), які були розроджені через природні пологові шляхи без соматичної та гінекологічної патології.

Критерієм включення пацієток у дослідження була наявність ГА в анамнезі.

Використані для обстеження вагітних жінок методи є безпечними для матері і плода, достатньо інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних систем і систем материнсько-плодового комплексу. Обстеження всіх вагітних жінок проведено за однаковими методиками та з використанням одних и тих же апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого не інвазивного методу дослідження, на достовірність результатів обстеження.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи у вагітних II групи включали в себе, відповідно протоколів МОЗ України: гормональну корекцію (глюкокортикоїди та гестагени), вітамінотерапію (вітаміни С, Є, Р); антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти. При наявності істміко-цервікальної недостатності на шийку матки накладався циркулярний шов в терміні від 16-18 до 22-24 тижнів вагітності.

Відмінними рисами застосування запропонованого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів у вагітних III групи були: індивідуальний підбір використовуваних засобів лікування у залежності від генезу гіперандрогенії; поетапний підхід; послідовне використання додаткових препаратів з одночасним застосуванням лише 1-2(винятково за потребою 3). До комплексу профілактичних заходів включали: Тівортін, Хофітол та Ессенціале.

Тривалість і якість проведення лікувально-профілактичних заходів залежала від результатів додаткових методів дослідження: ехографії, доплерометрії, КТГ, БПП, оцінки ендокринологічного статусу, які динамічно використовувалися після 20 тижнів вагітності.

При виборі методу розродження особлива увага приділялась віку пацієнток, їх анамнезу (наявність безпліддя в анамнезі, мертвонародження), стану плода та готовності пологових шляхів. Програмовані пологи проводились тільки при готовності пологових шляхів та задовільному стані плода за показниками функціональної діагностики. Обов'язковим моментом являлась попередня амніотомія та динамічне кардіомоніторне спостереження. Найбільш адекватним методом знеболювання пологів, у вагітних із ГА в анамнезі, є перидуральна анестезія, яка дозволяє не тільки зняти больові відчуття, пов'язані зі скороченнями матки, і, тим самим, ліквідувати пологовий стрес, але і внаслідок блокади симпатичних нервових волокон, поліпшити регіонарний кровообіг в органах малого тазу та матки, нормалізувати матково-плацентарний кровообіг.

Особливості ведення пологів полягали в обмеженому застосуванні похідних окситоцину, використанні перидуральної анестезії, своєчасній епізіотомії та профілактиці гіпотонічної кровотечі.

2.2 Методи дослідження.

Загальноклінічні лабораторні методи дослідження включали аналіз крові й сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма. Всім вагітним проводили серологічне дослідження на наявність Hbs-антигену, ВІЛ-інфекції та сифілісу. Гематологічне обстеження включало клінічний аналіз периферичної крові з визначенням рівня гемоглобіну (НЬ), вмісту еритроцитів. Біохімічне дослідження крові включало визначення загального білка, сечовини, сечової кислоти, креатиніну.

Для проведення клінічних досліджень була складена ком'ютерна програма на основі програм "Office-XP". Це дозволило проаналізувати всі етапи проведеної наукової роботи.

Терміни обстеження: I триместр – 16-20 тижнів, II триместр – 28-32 тижня, III триместр – 37-39 тижня.

Оцінку гормонсинтезуючої функції ФПК проводили по дослідженню рівня ключових регуляторних гормонів системи мати-плацента-плід – естріолу (Е3), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ); тестостерону (Т); 17-оксіпрогестерону (17-ОП) та плацентарних білків: плацентарного α 1 мікроглобуліну (ПАМГ-1 або PP12); α 2 мікроглобуліну фертильності (АМГФ або PP14); тестостеронестрадіолзв'язуючого глобуліну (SSBG). Визначення гормонів та плацентарних білків імуноферментним методом.

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані з використанням ультразвукових апаратів "Aloka SSD-1800", в реальному масштабі часу, за допомогою конвекторного датчика з частотою 2-5 МГц.

Допплерометрію плацентарного та плодового кровообігу виконували з 28 тижнів гестації на апараті складного сканування, обладнаному дуплексним імпульсним блоком “Doppler-300” та датчиком з частотою 7МГц і частотним фільтром 100-150 Гц, при куті сканування 60°.

Оцінка ступеню гірсутизма проводили по шкалі Феррімана-Голлвея по бальній системі в 11 андрогензалежних областях із підрахунком «гірсутного числа», яке корелює з концентрацією вільного тестостерону та слугує наглядним клінічним маркером гіперандрогенії.

Обстеження новонародженого проводили за загальноприйнятій методиці лікарями-неонатологами. Після народження оцінювали новонародженого за шкалою Апгар та проводили антропометричні дослідження. Фізичний розвиток при народженні та впродовж першого року життя оцінювався за центильними таблицями та індексом масо-ростових відношень. Усім немовлятам проводили клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження згідно протоколів МОЗ України прийняте у педіатричній практиці.

Математичні методи дослідження були виконані згідно рекомендацій А.П.Мінцера та співавт. Наступним етапом була обробка даних – розрахунок за стандартною програмою. Достовірність відміни пари середніх обчислювалась за допомогою критерієв Стюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програми «Microsoft Excel 7.0».

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ
ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ
ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ В АНАМНЕЗІ

В результаті ретроспективного дослідження було визначено, що частота вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі складає 3,8%.

Число жінок, які народжували вперше серед вагітних із ГА в анамнезі дорівнювало 87,0%, а жінок, які народжували повторно – 13,0%. Тобто, ГА в анамнезі спостерігалась в 6,8 разів частіше у жінок, які народжували вперше.

Встановлено, що середній вік вагітних із ГА в анамнезі дорівнював $28,1 \pm 2,3$ роки. Кількість жінок, які народжували після 30 років вперше склала 46,5%, жінок до 18 років – 1,5%.

Перенесені гінекологічні захворювання у жінок, визначені при ретроспективному дослідженні, представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Гінекологічна патологія у жінок із ГА в анамнезі

Захворювання	Абс. число	%
Запальні захворювання жіночих статевих органів	48	24,0
Порушення менструальної функції	130	65,0
Самовільні аборти	49	24,5
Артифіційні аборти	27	13,5
Безпліддя	34	17,0
Ендометриоз	5	2,5

Обтяжений гінекологічний анамнез зустрічався у всіх 200 жінок із ГА в анамнезі (100,0%). Анамнестичні дані дозволили з'ясувати, що в 65,0% випадків мало місце порушення менструальної функції, яке проявлялося подовженням менструального циклу або затримками від 3 до 6 місяців по типу олігоменореї.

Виявлені ускладнення перебігу даної вагітності представлені в наступній таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Ускладнення вагітності у жінок із ГА в анамнезі

Ускладнення	Абс. число	%
Гестоз I половини вагітності	45	22,5
Прееклампсія	46	23,0
Анемія вагітних	73	36,5
Загроза переривання вагітності	175	87,5
ПД	119	59,5
ЗРП	64	32,0
Дистрес плода	57	28,5

Клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі дозволив виявити високу частоту наступної акушерської патології: гестозу, як I так і II половини вагітності (22,5% та 23,0%); анемії вагітних (36,5%), загрози переривання вагітності (87,5%); ПД (59,5%) та ЗРП (32,0%). Найбільш частим ускладненням вагітності у цих жінок виявлена нами загроза переривання вагітності, що співпадає з даними сучасної літератури. Наявність цієї патології найчастіше відмічено у жінок, які народжують вперше в другому та третьому триместрах вагітності. У вагітних, які народжують повторно, частота цього ускладнення по триместрам не відрізнялася. Особливістю перебігу

раннього гестозу був затяжний перебіг до 16 тижня вагітності. Гіпертензивні порушення II половини вагітності нами встановлені в 23,0% випадків і характеризувались прееклампсією легкого та середнього ступеню. Висока частота ПД та ЗРП, виявлена нами, співпадає з даними сучасної акушерської літератури.

Ускладнення перебігу пологів у жінок із ГА в анамнезі представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Ускладнення пологів та операції у жінок із ГА в анамнезі

Ускладнення	Абс.число	%
Передчасний розрив плодових оболонок	144	72,0
Кесарів розтин	95	47,5
Акушерські щипці	19	9,5
Епізіотомія	57	28,5
Перінеотомія	9	4,5
Розриви шийки матки	22	11,0
Розриви промежини	8	4,0
Ручне обстеження стінок порожнини матки	24	12,0

При аналізі перебігу пологового процесу у 72,0% роділь було встановлене передчасний розрив плодових оболонок. Гормонально-медикаментозна корекція пологової діяльності проводилась з використанням внутрішньовенного крапельного введення окситоцину (5 од) на тлі використання спазмолітичних препаратів та анальгетиків.

Через природні пологові шляхи пологи закінчилися у 52,5%, шляхом операції кесарів розтин у 47,5% жінок. Частота абдомінального розродження у жінок, які народжують вперше, склала 73,0%, повторно – 27,0%. Показаннями для проведення операції кесарів розтин були: дистрес плода у 71,5%, аномалії

пологової діяльності, що не піддавались консервативному лікуванню – у 10,0%, вузький таз (клінічний або анатомічний) – в 19,0% випадках.

Полосні або вихідні акушерські щипці були накладені у 9,5%. Показаннями для накладання акушерських щипців був гострий дистрес плода.

В головному передлежанні відбулися пологи у 95,5% жінок, в тазовому – у 4,5% роділь.

У 28,5% при прорізуванні голівки плода була виконана епізіотомія, у 4,5% – перинеотомія. Показанням до проведення даних операцій була загроза розриву промежини, гострий дистрес плода. Перевага частоти епізіотомії над перинеотомією обумовлено пріоритетом, що встановлений в нашій клініці.

Пологовий травматизм у матері відзначений в 15,0% випадків. Розриви промежини (переважно першого ступеню) зустрічались у 4,0% жінок, розриви шийки матки – у 11,0%.

У 12,0% жінок проводилось ручне обстеження стінок порожнини матки. Показанням до даного втручання були інтимне прикріплення плаценти, дефект дольки посліду, гіпотонічна кровотеча, контрольне обстеження стінок порожнини матки після використання акушерських щипців.

Загальна крововтрата в пологах склала 345 ± 84 мл, під час операції кесаревого розтину 793 ± 65 мл.

Післяпологовий період у 94,5% породіль перебігав без ускладнень. У 5,5% жінок відмічались наступні ускладнення пуерперального періоду: субінволюція матки – 3,0%, метроендометрит – у 1,5%, часткове розбіжності швів на передній черевній стінці – у 1,5% жінок.

Народилось 199 живих новонароджених, 1 пологи закінчилися інтранатальною загибеллю плодів. Причиною смерті були тяжка ПД та ЗРП важного ступеню. Середня маса новонароджених склала $3225,7 \pm 153,9$ г, зріст – $50,9 \pm 1,8$ см. В задовільному стані народилося 59,5% дітей, середньої тяжкості – 38,0%, в тяжкому – 2,5% новонароджених. В ранньому неонатальному періоді відзначалися синдром пригнічення ЦНС у 12,0%, аспіраційний синдром - у 9,5%

новонароджених.

Таким чином, результати ретроспективного дослідження перебігу пологів за 5-річний період показали, що частота гіперандрогенії в анамнезі при вагітності була значною і склала 3,8%.

На підставі проведеного клініко-статистичного аналізу були виявлені наступні фактори ризику виникнення ускладнень вагітності при ГА в анамнезі: екстрагенітальні та ендокринні захворювання (вегето-судинна дистонія, ожиріння, гіпертонічна хвороба, захворювання щитовидної залози), надмірне нервово-психічне напруження, негативні емоції, часті гострі та хронічні інфекційні й алергічні захворювання, інфантилізм, порушення менструальної функції, запальні захворювання жіночих статевих органів, самовільні аборти та безпліддя в анамнезі. Треба відзначити, що визначення факторів ризику розвитку ускладнень вагітності у жінок із ГА в анамнезі сприяє створенню груп вагітних високого ризику щодо розвитку цієї патології, що є базою для зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності.

Перебіг вагітності і пологів у жінок із ГА в анамнезі був ускладнений загрозою переривання вагітності, ПД, дистресом плода, аномаліями пологової діяльності, несвоєчасним виливом навколоплідної рідини, які обумовили високу частоту розродження шляхом кесарева розтину, використання акушерських щипців, епізіо- та перінеотомій. Відзначався великий відсоток пологового травматизму та незадовільного стану плода при народженні.

Таким чином, наявність ГА в анамнезі при вагітності призводить до значного зростання акушерських та перинатальних ускладнень з боку матері та плода, тому їх попередження є актуальною проблемою сучасного акушерства, а розробка нових методів лікувально-профілактичних заходів, направлених на попередження цих ускладнень.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК

Під нашим спостереженням знаходилось 90 жінок, із них 60 жінок, які були поділені методом випадкового вибору на дві групи: I (порівняння) група - 30 вагітних із ГА в анамнезі проведених під час вагітності за загальноприйнятою методикою і II (основна) група – 30 вагітних із ГА в анамнезі, яким ми під час вагітності проводили комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на профілактику акушерських і перинатальних ускладнень. Всім цим вагітним було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів обстеження. Контрольну групу склали 30 вагітних (КГ), яких було розроджено через природні пологові шляхи без соматичної та гінекологічної патології.

Вік обстежених коливався від 16 до 40 років, при цьому середній вік був однаковий у досліджуваних групах. Контрольну й основні групи складають жінки репродуктивного віку.

Аналізуючи акушерсько-гінекологічний анамнез у даної групи жінок, можна з упевненістю сказати про несприятливий вплив ГА на становлення репродуктивної функції (табл. 4.1). Фізіологічний початок менструальної функції спостерігався у вагітних КГ в 90,0% випадків, в той час як в I і в II групах цей показник був достовірно нижче – 26,7% і 23,3% ($p < 0,05$) відповідно. На нашу думку, ці дані свідчать про порушення статевого дозрівання у вагітних із ГА в анамнезі.

Аналіз становлення менструальної функції у досліджуваних групах показав високий рівень пізнього початку менархе пацієнток із ГА в анамнезі (КГ – 6,7 %; I група – 13,3 % і II група – 16,7 %; $p < 0,05$);

Менструальна функція у обстежених жінок (абс./%)

Показник	Групи жінок		
	контрольна n=30	I n=30	II n=30
Пізній початок менархе (після 16 років)	2(6,7%)	4(13,3%*)	5(16,7%*)
Альгоменорея	4(13,3%)	5(16,7%*)	4(13,3%)
Олігоменорея, виникаюча з менархе	1(3,3%)	12(40,0%*)	14(46,7%*)
ДМК	-	4(13,3%*)	5(16,7%*)
Гіпоменструальний синдром	1(3,3%)	5(16,7%*)	4(13,3%*)
Нормальна менстру- альна функція	27(90,0%)	8(26,7%*)	7(23,3%*)

Примітка. * - різниця достовірна по відношенню до КГ ($p < 0,05$).

значну частоту олігоменореї, яка виникає з менархе (КГ – 3,3%; I група – 40,0% і II група – 46,7%; $p < 0,05$); гіпоменструального синдрому (КГ – 3,3%; I група – 16, і II група – 13,3%; $p < 0,05$); дисфункціональних маткових кровотеч (тільки в I група – 13,3% і II група – 16,7%; $p < 0,05$) і альгоменореї (КГ – 13,3%; I група – 16,7% і II група – 13,3 %)). Тривалість менструального циклу в жінок із ГА склала від 20 до 35 днів, причому антепонуючий цикл (20-21 день) спостерігався у 10,0% у I групі та 13,3% - у II групі; нормопонуючий частіше (I група – 33,3% і II група – 36,6%) і переважав постпонуючий (I група – 56,7% і II група – 50,0%).

Аналіз результату попередніх вагітностей (табл.4.2) у всіх обстежених жінок свідчить про високу частоту акушерських і перинатальних ускладнень. Основними ускладненнями вагітностей в анамнезі були: невиношування (22,5%), внутрішньоутробне страждання плода (16,8%), передчасні пологи (5,6%).

Наслідки вагітностей у обстежених жінок (абс./%)

Показник	Групи жінок		
	контрольна n=30	I n=30	II n=30
Штучний аборт	11(33,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)
Мимовільний аборт	-	3(10,0%)	2(6,7%)
Вагітність, що не розвивається	-	1(3,3%)	2(6,7%)
Передчасні пологи	-	4(13,3%)	7(23,3%)
Термінові пологи	-	26(86,7%)	23(76,7%)

Слід зазначити дещо вищу частоту штучних абортів в основній групі в порівнянні з контролем (21,3% та 6,7%), а також мимовільних викиднів – 3 (3,3%) в основній групі, в групі порівняння їх не було. Позаматкова вагітність відмічена у 1 (3,3%) випадку основної групи. Перинатальних втрат не було.

Так, у жінок контрольної групи найчастіше (33,3%) вагітність закінчувалася штучним абортom. На відміну від цього, у жінок із ГА в анамнезі був високий рівень: мимовільних абортів (I група – 10,0% та II група – 6,7%); вагітності, що не розвивається, (I група – 3,3% та II група – 6,7%) та передчасних пологів (I група – 13,3% та II – 23,3%). Отримані результати наочно свідчать про наявність обтяженого репродуктивного анамнезу у жінок із ГА в анамнезі.

Аналіз анамнезу вагітних із ГА показав, що значна частка їх (66,7% та 63,3% відповідно по групам) мала обтяжену репродуктивну функцію. При цьому, найчастіше в анамнезі цих жінок (рис.4.1) зустрічалися: безпліддя (I група – 46,7% та II група – 46,7%); мимовільне переривання вагітності (I група

– 10,0% та II група – 6,7%); звичайне невиношування вагітності (I група – 6,7% та II група – 3,3 %) та вагітність, що не розвивається (I група – 3,3% і II група – 6,7% відповідно).

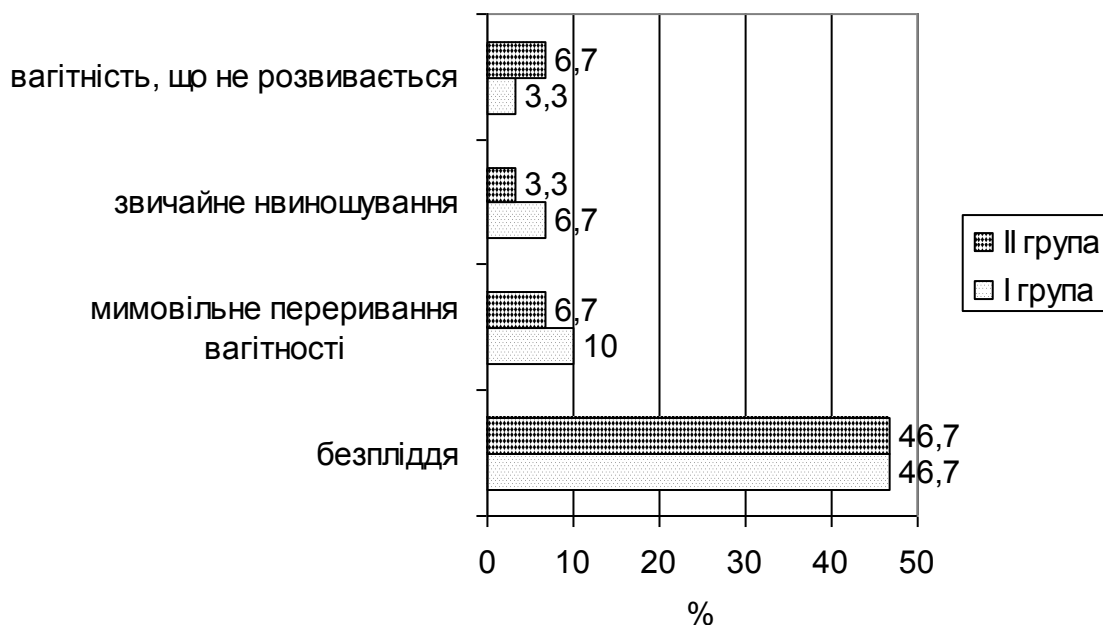


Рис. 4.1. Репродуктивна функція у жінок із ГА по групам (%).

Безпліддя I переважало над безпліддям II (63,3% і 36,7%). Середня тривалість безпліддя I склало $4,5 \pm 0,5$ роки; безпліддя II – $5,8 \pm 0,4$ років. Мінімальна тривалість безпліддя I склало 3 роки, безпліддя II - 5 років, а максимальна – 10 та 7 років відповідно.

Отримані результати обстеження диктують необхідність віднести пацієнок із ГА в анамнезі, до групи високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Ці дані свідчать про необхідність подальшого удосконалення заходів, направлених на антенатальну охорону плода та зниження частоти ускладнень з боку матері і плода у вагітних із ГА в анамнезі.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ТА НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ В АНАМНЕЗІ

5.1. Перебіг вагітності та пологів у жінок із ГА.

Був проведений порівняльний аналіз результатів вагітності, пологів і післяпологового періоду в 60 жінок. У I групу ввійшли 30 вагітних із ГА в анамнезі, які отримували загальноприйняте лікування. КГ склали 30 вагітних без ГА в анамнезі.

Як видно з наведених даних частота ускладнень набагато перевищувала показники групи контролю. При аналізі перебігу вагітності (табл.5.1) основним ускладненням I половини вагітності, у жінок із ГА в анамнезі, є загроза переривання вагітності (КГ – 6,6 %; I група – 33,3%; $p < 0,05$).

Таблиця 5.1

Перебіг I половини вагітності (абс.ч.; %)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	I (n=30)
Загроза переривання	2 (6,6%)	10 (33,3%)*
ЩН	-	5 (16,7%)*
Ранній гестоз	5 (16,7%)	6 (20,0%)
Гестаційна анемія	3 (10,0%)	7 (23,3%)
Загострення соматичної патології	-	4 (13,3%)*

Примітка * - показник достовірності відносно КГ ($p < 0,05$).

Треба відмітити, що в 16,7% випадків було діагностовано істміко-цервікальну недостатність в I групі вагітних ($p < 0,05$). Критичними термінами в першому триместрі були 7-8 тижнів вагітності. Практично всі випадки загрозового переривання вагітності в пацієток I групи припадали на цей термін гестації. Термін розвитку істміко-цервікальної недостатності припадав на 18-20.

Звертає на себе увагу і інші особливості перебігу I половини вагітності у жінок із ГА в анамнезі, а саме: підвищена частота раннього гестозу (КГ – 16,7%; I група – 20,0%); гестаційної анемії (КГ – 10,0 % проти 23,3% в I групі) та загострення соматичної патології (тільки в I групі – 13,3%).

Аналіз перебігу II половини вагітності у досліджуваних вагітних (табл.5.2) показав, що частота ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі, була достовірно вище в порівнянні з вагітними КГ. Так, необхідно відмітити високу частоту таких ускладнень, як гестаційна анемія (КГ – 16,7 % проти 53,3% в I групі; $p < 0,05$); ПД (КГ – 6,7 % проти 43,3% в I групі; $p < 0,05$);

Таблиця 5.2

Перебіг II половини вагітності (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	I (n=30)
Гестаційна анемія	5 (16,7%)	16 (53,3%)*
Прееклампсія	2 (6,7%)	9 (26,7%)*
Плацентарна недостатність	2 (6,7%)	13 (43,3%)*
Загроза передчасних пологів	1 (3,3%)	10 (33,3%)*
Загострення соматичної патології	-	5 (16,7%)

Примітка * - показник достовірності відносно КГ ($p < 0,05$).

загроза передчасних пологів (КГ – 3,3 % проти 33,3% в I групі; $p < 0,05$) та прееклампсія (КГ – 6,7 % проти 26,7% в I групі; $p < 0,05$). Треба відмітити, що загроза передчасних пологів, частіше розвивалася в 26-28 тижнів вагітності. Основними клінічними проявами плацентарної недостатності в I групі були затримка розвитку плода та дистрес плода.

При аналізі розвитку основних акушерських ускладнень по термінам вагітності (рис.5.1) нами встановлено, що спочатку в вагітних, із ГА в анамнезі розвивалася гестаційна анемія ($22,3 \pm 1,3$ тиж.), а потім прееклампсія ($24,1 \pm 1,6$ тиж.), а клінічні прояви плацентарної недостатності діагностувалися в $28,4 \pm 1,6$ тижнів.

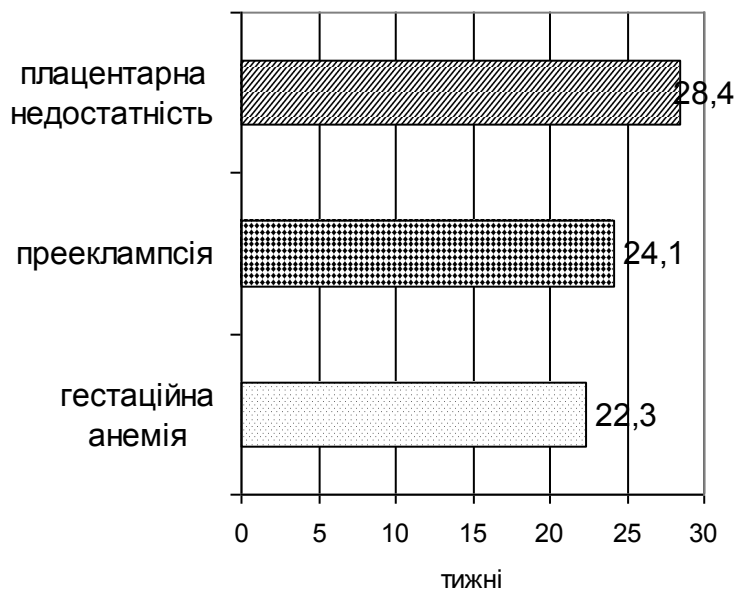


Рис.5.1. Акушерські ускладнення у вагітних I групи (тижні гестації).

Аналіз структури розродження вагітних I групи (рис.5.2) показав високий рівень передчасних пологів (23,3%), а також 1 випадок переношеної вагітності (3,3%), 73,4% жінок народили в строк.

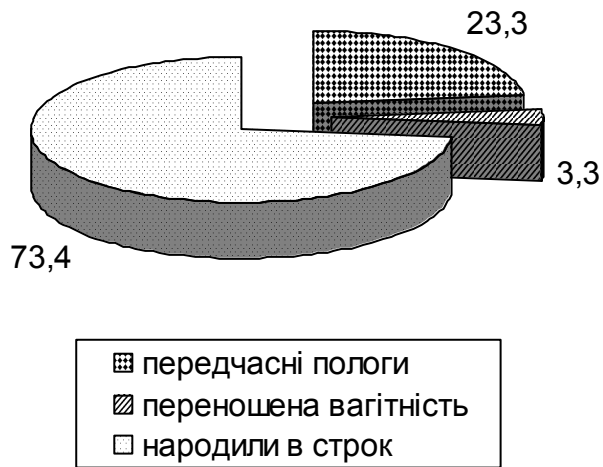


Рис. 5.2. Структура розродження вагітних I групи (%).

При вивченні причин передчасних пологів (рис.5.3) у вагітних I групи виявилось, що найчастіше вони починалися з передчасного розриву плодових оболонок (57,1%), причому у всіх цих пацієнток була проведена

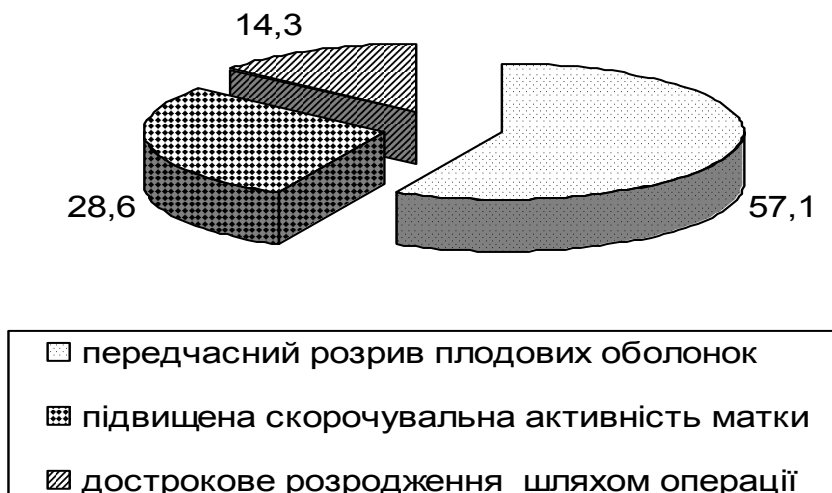


Рис. 5.3. Причини передчасних пологів у вагітних I групи (n=7).

хірургічна корекція істмікоцервікальної недостатності шляхом накладання циркулярного шва на шийку матки в терміні 16-18 тижнів вагітності. У 28,6% спостережень мала місце підвищена скорочувальна активність матки і тільки в одному випадку (14,3%) – дострокове розродження шляхом операції кесарева розтину в зв'язку з хронічним дистресом плода на тлі тяжкої плацентарної недостатності і затримки розвитку плода III ступеню.

Серед основних методів розродження (рис.5.4) варто вказати на високу частоту кесарева розтину, у кожної третьої вагітної із ГА в анамнезі (36,7%) була проведена ця операція, у 63,3% випадків пологи проведені через природні пологові шляхи.

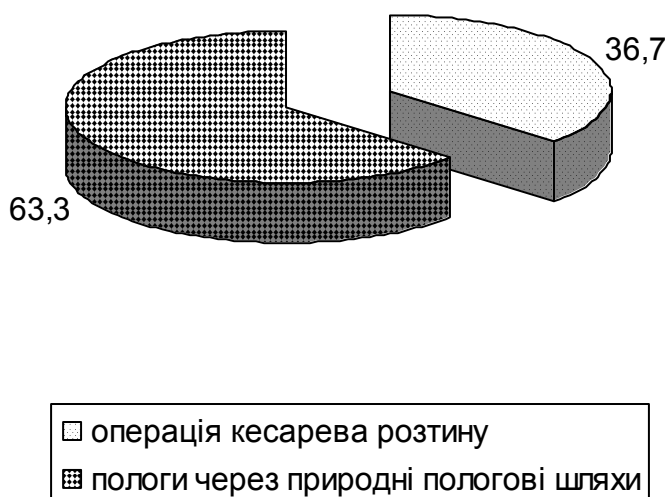


Рис.5.4. Методи розродження вагітних I групи (%).

В структурі показань до кесарева розтину (КР) переважали (рис.5.5) гострий дистрес плода на тлі ПН (36,3%) та неефективне лікування аномалій пологової діяльності (27,3%). В інших випадках мали місце тазове передлежання крупного плода (18,2%) та клінічно вузький таз (18,2%).

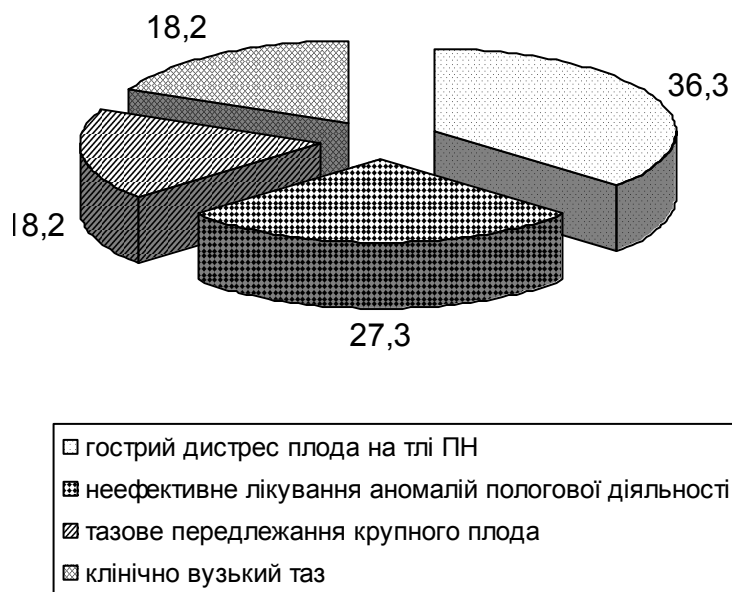


Рис. 5.5. Показання до КР у вагітних І групи (n=11).

Аналізуючи стан новонароджених від матерів із ГА в анамнезі (табл.5.3) необхідно відмітити, що в І групі жінок звертає на себе увагу достовірно високий рівень ЗРП (КГ – 3,3% проти 23,3% в І групі; $p < 0,05$);

Таблиця 5.3

Стан новонароджених (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	І (n=30)
1	2	3
Асфіксія новонароджених	2 (6,7%)	6 (20,0%)*
Затримка розвитку плода	1 (3,3%)	7 (23,3%)*
Внутрішньоутробне інфікування	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Задовільний стан	26 (86,7%)	16 (53,3%)*

Примітка * - показник достовірності відносно КГ ($p < 0,05$)

асфіксії новонародженого (КГ – 6,7 % проти 20,0% в I групі; $p < 0,05$). Частота задовільного стану новонародженого була значно вище в КГ ((КГ – 86,7% проти 53,3% в I групі; $p < 0,05$).

Перебіг раннього неонатального періоду (табл.5.4) у новонароджених, від жінок із ГА в анамнезі, характеризувався достовірно вищою частотою синдрому дихальних розладів (КГ – 3,3% проти 23,3% в I групі; $p < 0,05$),

Таблиця 5.4

Перебіг неонатального періоду (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	I (n=30)
Синдром дихальних розладів	1 (3,3%)	7 (23,3%)*
Постгіпоксична енцефалопатія	1 (3,3%)	4 (13,3%)*
Гіпербілірубінемія	-	1 (3,3%)
Геморагічний синдром	-	1 (3,3%)

Примітка * - показник достовірності відносно КГ ($p < 0,05$)

обумовлений недоношеністю, а також постгіпоксичною енцефалопатією (КГ – 3,3% проти 13,3% в I групі; $p < 0,05$). В одиноких випадках (по 3,3%) у новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, мали місце гіпербілірубінемія та геморагічний синдром. Перинатальні втрати у жінок із ГА в анамнезі, склали два випадки (67,6% - один випадок синдрому дихальних розладів на фоні глибокої недоношеності та другий - гостра асфіксія новонародженого з тяжкою формою затримки розвитку плода на тлі ПД).

Таким чином, проведений порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі, дозволив зробити висновок, що вагітність і

пологи у цих жінок протікають з високою частотою таких ускладнень, як загроза переривання вагітності (33,3%), гестаційна анемія (53,3%), передчасні пологи (33,3%), ПД (43,3%), затримка розвитку плода (23,3%).

5.2. Динаміка рівня гормонів та плацентарних білків у вагітних із ГА.

Серед провідних чинників, які забезпечують нормальний перебіг вагітності, ріст та розвиток плода, є гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід. Аналіз змін рівня плацентарних гормонів та специфічних білків, у вагітних із ГА в анамнезі, дозволить з'ясувати питання про роль цих показників у ранній діагностиці формування плацентарної недостатності та дозволить вчасно коригувати наявні порушення.

Аналізуючи динаміку рівня ПЛ (табл. 5.5) у жінок, ми відзначили

Таблиця 5.5

Динаміка рівня ПЛ у обстежених вагітних (нмоль/л)

Термін вагітності (тижні)	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	I (n=30)
16-20	127,5±11,5	39,3±4,2**
20-24	149,2±18,3	57,5±4,5*
24-28	182,4±12,6	126,1±5,6*
28-32	241,6±13,3	168,3±8,3*
32-36	265,5±11,5	179,3±13,5*
36-40	242,4±15,6	156,6±12,5*

Примітка - достовірність р відносно КГ: * < 0,05; ** < 0,01

лінійне підвищення цього гормону на протязі гестації з вищим значенням у 36 тижнів і наступним спадом до 40 тижнів вагітності. Однак, середній рівень цього гормону у вагітних І групи на протязі всього періоду спостереження був достовірно нижче рівня ПЛ, характерного для КГ. Так, найбільш виражені розбіжності між групами мали місце в 16-20 тижнів вагітності (КГ – $127,5 \pm 11,5$ нмоль/л проти $39,3 \pm 4,2$ нмоль/л в І групі–; $p < 0,01$), в наступні терміни вагітності розбіжності носили менш виражений характер ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки рівня Ез (табл.5.6)

Таблиця 5.6

Динаміка рівня Ез у обстежених вагітних (нмоль/л)

Термін вагітності (тижні)	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	І (n=30)
16-20	$29,6 \pm 2,8$	$19,7 \pm 5,2^*$
20-24	$40,6 \pm 3,4$	$20,2 \pm 9,2^*$
24-28	$49,3 \pm 3,4$	$28,9 \pm 4,3^*$
28-32	$60,7 \pm 4,7$	$36,1 \pm 3,2^*$
32-36	$79,6 \pm 5,6$	$50,7 \pm 4,6^*$
36-40	$99,2 \pm 6,4$	$71,6 \pm 6,6^*$

Достовірність р відносно КГ: * $< 0,05$; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$

свідчать про достовірне зниження вмісту Ез у І групі жінок в порівнянні з жінками КГ на протязі всіх термінів гестації, причому в однаковій мірі ($p < 0,05$). Така динаміка рівня Ез, свідчить про зниження власних резервних можливостей ФПК в жінок з ГА в анамнезі, на протязі всієї вагітності в порівнянні з вагітними КГ.

Аналіз рівня SP1, який є маркером плодової частини плаценти, показав що під час вагітності у жінок із ГА в анамнезі, спостерігалось достовірне зниження цього показника в порівнянні з жінками КГ. Загальна тенденція збільшення рівня SP1 по мірі прогресування вагітності зберігалася, але цифрові значення даного показника не досягали рівня, характерного для жінок КГ.

Рівень плацентарного α 1 мікроглобуліну (PP12) у вагітних КГ, протягом усього періоду спостереження, був монотонно низьким і коливався від 12 до 20 нг/мл з незначним зниженням по мірі прогресування вагітності. Концентрація PP12 у I групі вагітних була в межах 32,0-50,0 нг/мл у терміни від 22 до 40 тижнів вагітності. Таким чином, рівень PP12 в I групі в 2-3 рази перевищував показники КГ жінок. Динаміка рівня PP12 у вагітних із ГА в анамнезі, характеризувалася збільшенням концентрації білка 26-28, 34-36 тижнів вагітності і зменшенням його рівня в 32-34, 38-40 тижнів вагітності.

Динаміка PP14 протягом усього періоду спостереження в обох групах має тенденцію до зниження по мірі прогресування. Аналізуючи динаміку рівня К на протязі вагітності відзначається поступове прогресивне збільшення його вмісту зі збільшенням терміну гестації в обох досліджуваних групах. Проте рівень К в сироватці крові вагітних жінок із ГА в анамнезі був достовірно нижче ($p < 0,05$) протягом усього періоду гестації порівняно з вагітними КГ.

17-оксіпрогестерон (17-ОП) ще один наднирковий андроген, який синтезується в корі наднирників та в яєчниках. Наше дослідження показало, що зі збільшенням терміну вагітності, в обох досліджуваних групах, рівень 17-ОП зростає, а з 32 по 40 тиждень вагітності він був достовірно нижче у вагітних із ГА в анамнезі.

Тестостерон (Т) в організмі жінки присутній в незначній кількості, але при вагітності рівень його зростає природнім шляхом. Аналіз динаміки рівня Т у обстежених нами вагітних показав, що в обох групах спостерігається тенденція до прогресивного збільшення рівня Т в динаміці гестаційного

процесу. При вивченні порівняльних аспектів встановлено, що достовірні розбіжності між групами були відсутні тільки в 16-20 тижнів вагітності ($p > 0,05$), після 20 тижня вагітності спостерігається достовірне зниження рівня Т у вагітних із ГА в анамнезі, причому з однаковою закономірністю ($p < 0,05$).

За результатами нашого дослідження можливо зробити висновок, що у вагітних, із ГА в анамнезі, на протязі вагітності збільшення рівня PP 12, PP 14 та зниження рівня SP1 є маркером порушення матково-плацентарного кровообігу, ризику розвитку ЗРП, дистресу плода та народження дитини з низькою масою тіла.

5.3. Оцінка стану ФПК та плода за даними ехографічних методів дослідження.

Головна роль у прогнозуванні ризику акушерських та перинатальних ускладнень надається ультразвуковому дослідженню. Одним з важливих напрямків використання ультразвукового сканування в оцінці стану фето-плацентарної системи є фето- та плацентометрія, яка дозволяє визначити наявність патологічних змін в плаценті та в функціональному стані плода. При оцінці функціонального стану ФПК були вивчені основні ультразвукові функціональні показники в такі терміни вагітності: 16-20; 28-32 і 37-39 тижнів. Ці терміни були визначені у зв'язку з особливостями функціонального стану ФПК, що мають місце у вагітних високого ризику, що до розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, до яких відносяться і вагітні із ГА в анамнезі.

При оцінці функціонального стану ФПК в 16-20 тижнів вагітності у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі спостерігаються перші ознаки компенсованих порушень цієї системи.

Аналіз даних фето- та плацентометрії в 28-32 тижнів вагітності (табл. 5.7) у вагітних I групи, говорить про те, що частота асиметричної форми ЗРП зростає

до 16,7% і в 3,3% мала місце симетрична форма ЗРП; порушення серцевої діяльності плода зустрічалися в 10,0% спостережень, також як і субкомпенсовані форми порушень дихальних рухів плода, його рухової активності і тонусу (по 13,3-8,0 %).

Таблиця 5.7

Стан плода в 28-32 тижні (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	I (n=30)
Фетометрія плода		
ЗРП (асиметрична форма)	-	5 (16,7%)
ЗРП (симетрична форма)	-	1 (3,3%)
Серцева діяльність плода		
Брадикардія (<110 уд/хвил)	-	3 (10,0%)
Тахікардія (>160 уд/хвил)	-	1 (3,3%)
Дихальні рухи плода		
Субкомпенсовані	-	4 (13,3%)
Декомпенсовані	-	1 (3,3%)
Тонус плода		
Порушений	-	2 (6,7%)

Прогностично несприятливим є поява одиничних випадків декомпенсованої форми порушення дихальних рухів плода (3,3%) та його рухової активності (6,7%). У цих жінок відбулися передчасні пологи в 29-30 тижнів на тлі передчасного розриву плодових оболонок.

Матково-плацентарно-плодового кровообіг у обстежених вагітних характеризувалися достовірним посиленням кровообігу в артерії пуповини (АП) (СДВ КШК - до $5,3 \pm 0,4$ і ІР - до $1,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$) і в маткових артеріях (МА) (СДВ КШК - до $2,5 \pm 0,1$ і ІР - до $0,7 \pm 0,03$; $p < 0,05$) на фоні зниження

кровообігу в середньомозковій артерії плода (СМА) (СДВ КШК - до $4,8 \pm 0,3$ і ІР - до $0,4 \pm 0,01$; $p < 0,05$) (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Матково-плацентарний кровообіг у обстежених вагітних в 28-32 тижня

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=30)	I (n=30)
СДВ КШК АП	$3,8 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,4^*$
ІР АП	$0,7 \pm 0,09$	$1,3 \pm 0,1^*$
СДВ КШК СМА	$6,7 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,3^*$
ІР СМА	$0,8 \pm 0,02$	$0,4 \pm 0,01^*$
СДВ КШК МА	$1,8 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,1^*$
ІР МА	$0,4 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,03^*$

Достовірність р відносно КГ: * $< 0,05$

Зміни функціонального стану ФПК у вагітних із ГА в анамнезі в 28-32 тижнів носять більш виражений характер, що підтверджується збільшенням частоти асиметричної форми ЗРП, порушенням його дихальної і рухової активності; передчасним дозріванням плаценти, а також появою гемодинамічних порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу. Така клінічна картина потребує проведення адекватної корекції для профілактики розвитку подальших акушерських та перинатальних ускладнень.

Показники матково-плацентарного та плодового кровообігу наведені у таблиці 5.9. Аналіз результатів доплерометричного дослідження напередодні розродження, показав, що у вагітних, із ГА в анамнезі мають місце незначні порушення плодової гемодинаміки, про що свідчить достовірне збільшення швидкості кровообігу у венозній протоці - ($63,74 \pm 3,55$ см/с проти $38,55 \pm 1,954$

см/с, $p < 0,05$). Ці зміни являються компенсаторною реакцією, яка направлена на збільшення швидкості та кількості крові, що надходить до плода,

Таблиця 5.9

Матково-плацентарний кровообіг у обстежених вагітних в 37-39 тижнів

Досліджувана судина	Показник кровообігу	Групи жінок	
		I (n=30)	Контрольна (n=30)
МА	ПІ	1,515±0,052*	1,345±0,074
	ІР	0,722±0,032	0,649±0,036
	Наявність діастолічної вирізки, %	40*	20
Аркуатна артерія	ПІ	0,522±0,042	0,446±0,035
	ІР	0,359±0,037	0,302±0,021
Артерія плаценти	ПІ	0,496±0,064	0,467±0,024
	ІР	0,338±0,029	0,321±0,031
АП	ПІ	1,0967±0,049	0,895±0,026
	ІР	0,961±0,047	0,896±0,026
	S/D	2,622±0,045	2,573±0,022
Аорта плода	ПІ	1,602±0,054	1,502±0,086
	ІР	0,762±0,064	0,731±0,064
СМА	ПІ	1,466±0,051*	1,353±0,040
	ІР	0,784±0,025	0,722±0,032
	S/D	2,976±0,020	2,888±0,033
Венозна протока	Максимальна швидкість, м/с	63,74±3,55*	38,55±1,954
Плацентарний коефіцієнт		0,178±0,032	0,186±0,003

Примітка * – різниця достовірна відповідно КГ ($p < 0,05$).

а відповідно, і кисню та поживних речовин. Спостерігається підвищення пульсового індексу (ПІ) в маткових артеріях – ($1,515 \pm 0,052$ проти $1,345 \pm 0,074$, $p < 0,05$), та підвищення ПІ та ІР в мозкових артеріях – ($1,466 \pm 0,051$ проти $1,353 \pm 0,040$, $p < 0,0$; та $0,784 \pm 0,025$ проти $0,722 \pm 0,032$, $p < 0,05$), що свідчить про початок напруження компенсаторних реакцій. Плацентарний коефіцієнт (ПК) дещо знижений в I групі вагітних в порівнянні з показником КГ ($0,178 \pm 0,032$ проти $0,186 \pm 0,003$), що вказує на зниження плацентарної перфузії у цих вагітних, що, в свою чергу, призводить до збільшення значних порушень показників матково-плацентарного кровообігу та деяких змін у стані плода.

У вагітних із ГА в анамнезі розвивається хронічна плацентарна дисфункція та хронічний дистрес плода, що підтверджується нашими дослідженнями. При зростанні терміну вагітності в них відбувається пригнічення функціональної активності та компенсаторних можливостей фето-плацентарної системи, що супроводжується зниженням матково-плацентарно-плодового кровообігу. Проведені дослідження показали, що у вагітних I групи має місце достовірне збільшення швидкості кровообігу у венозній протоці в порівнянні з КГ. Оскільки дані показники змінюються в першу чергу, то їх можна вважати ранніми маркерами гіпоксичних уражень плода.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень вагітні із ГА в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень через негативний вплив початкової ендокринопатії на функціональний стан ФПК та плода.

РОЗДІЛ 6

КОРЕКЦІЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРАНДРОГЕНІЄЮ В АНАМНЕЗІ

Наші дані дослідження показали наявність порушень в ФПК, особливо в II половині вагітності, у жінок із ГА в анамнезі. Отримані дані стали основою для розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на усунення цих зрушень та покращення показників функціонального стану плода та ФПК у цих жінок.

Для спостереження за ефективністю та безпечністю запропонованої комплексної медикаментозної корекції у досліджуваних жінок поряд з загально-клінічним обстеженням, виконували УЗД з використанням доплерометрії матково-плацентарного та плодового кровообігу, КТГ спостереження, оцінку гормоно- та білковосинтезуючої функції ФПК в динаміці гестації. Тобто рівень клініко-функціонального та лабораторного спостереження в обох досліджуваних групах був однаковим. Але враховуючи прогностичні лабораторно-функціональні критерії ризику розвитку ПД у жінок із ГА в анамнезі ми вирішили доцільним в цьому розділі, для оцінки ефективності застосованої методики у жінок II групи, спиратись тільки на змінах в прогностичних ознаках в динаміці вагітності. Оцінюючи ефективність запропонованої лікувально-профілактичної методики необхідно відзначити відсутність алергічних реакцій і індивідуального несприйняття використовуваних лікарських препаратів.

6.1. Особливості перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок із ГА в анамнезі залежно від проведеної терапії

На основі аналізу перебігу та результатів гестаційного процесу у вагітних із ГА в анамнезі була встановлена висока частота загрози переривання

вагітності, передчасних пологів, ПД, ЗРП, асфіксії новонародженого (див. розд.5).

Згідно аналізу даних табл.6.1 у I половині вагітності достовірні розбіжності стосуються тільки груп вагітних із ГА в анамнезі до жінок КГ, що можна пояснити низькою частотою ускладнень перебігу вагітності до 20 тижня вагітності, а також початком використання запропонованої нами лікувально-профілактичної методики.

Таблиця 6.1

Перебіг I половини вагітності (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна (n=30)	I (n=30)	II (n=30)
Загроза переривання	2 (6,7%)	10 (33,3%)*	11 (36,7%)*
ЩН	-	5 (16,7%)*	5 (16,7%)*
Ранній гестоз	5 (16,7%)	6 (20,0%)	7 (23,3%)
Гестаційна анемія	3 (10,0%)	7 (23,3%)	6 (20,0%)
Загострення соматичної патології	-	4 (13,3%)*	6 (20,0%)*

Достовірність р відносно КГ: * < 0,05

Аналіз перебігу II половини вагітності (табл.6.2) показав, що нам удалося достовірно знизити частоту загрози передчасних пологів (I група – 33,3% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$); ПД (I група – 43,3% проти II група – 23,3%; $p < 0,05$) і прееклампсії (I група – 26,7% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$) при незміненому рівні частоти розвитку гестаційної анемії та загостренню соматичної патології. При цьому, по термінах розвитку основних акушерських ускладнень істотні розбіжності були відсутні.

Перебіг II половини вагітності (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна (n=30)	I (n=30)	II (n=30)
Гестаційна анемія	5 (16,7%)	16 (53,3%)	14 (46,7%)
Прееклампсія	2 (6,7%)	9 (26,7%)	4 (13,3%)*
ПД	2 (6,7%)	13 (43,3%)	6 (23,3%)*
Загроза передчасних пологів	1 (3,3%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)*
Загострення соматичної патології	-	5 (16,7%)	4 (13,3%)

Достовірність р відносно I групи: * < 0,05

Основним позитивним моментом застосування запропонованої нами лікувально-профілактичної методики є достовірне зниження частоти передчасних пологів (I група – 23,3% проти II група – 10,0%; $p < 0,05$) у жінок II групи та збільшення частоти пологів в строк (I група – 73,4% проти II група – 90,0%; $p < 0,05$). Випадків переносування вагітності у пацієток II групи не спостерігалося на відміну від одного випадку у жінки I групи (3,3%).

Треба відмітити, що основні причини недоношування по групах істотно не відрізнялися, але звертає на себе увагу перевага передчасного розриву плодових оболонок у пацієток I групи, які отримували загальноприйняті методи профілактики цього ускладнення (I група – 57,1% проти II група – 33,3%).

Порівняльний аналіз методів розродження вагітних із ГА в анамнезі (рис.6.1 і 6.2) показав достовірне зниження частоти абдомінального розродження. Пологи через природні статеві шляхи у вагітних I групи склали 63,3% випадків порівняно з 76,6% випадків у вагітних II групи.

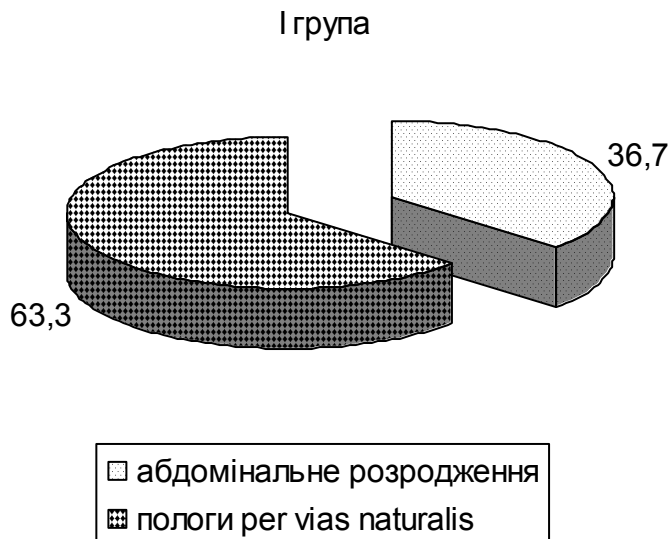


Рис.6.1. Методи розродження вагітних I груп (%).

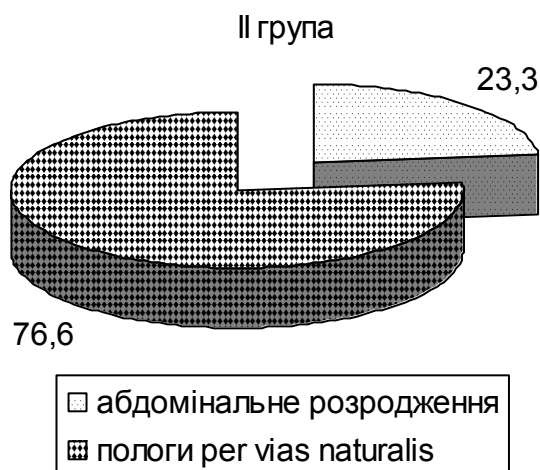


Рис.6.2. Методи розродження вагітних I та II груп (%).

Зниження частоти кесарева розтину (рис.6.3 і 6.4), за даними нашого дослідження, відбулося за рахунок достовірного зменшення таких показань, як гострий дистрес плода (I група – 36,3 % проти II група – 28,6%; $p < 0,05$) та неефективне лікування аномалій пологової діяльності



Рис. 6.3. Показання до КР у вагітних I (n=15) груп (%).



Рис. 6.4. Показання до КР у вагітних II груп (n=7).

(I група – 27,3% проти II група – 14,3%; $p < 0,05$). В інших випадках мали місце такі показання, як тазове передлежання крупного плода, клінічно вузький таз, соматична патологія (I група – 36,4% та II група – 57,1%).

Головним показником ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів застосованих при вагітності є перинатальні наслідки розродження. Згідно отриманих нами результатів (табл.6.3), ми спостерігали достовірне зниження частоти ЗРП (I група – 23,3% проти II група – 10,0%; $p < 0,05$),

Таблиця 6.3

Стан новонароджених (абс.ч.,%)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна (n=30)	I (n=30)	II (n=30)
ЗРП	1 (3,3%)	7 (23,3%)	3 (10,0%)*
Асфіксія новонароджених	2 (6,7%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)*
Внутрішньоутробне інфікування	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Задовільний стан	26 (86,7%)	16 (53,3%)	22 (73,3%)*

Достовірність p відносно I групи:* $< 0,05$

асфіксії новонароджених (I група – 20,0% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$) та достовірне збільшення частоти новонароджених, які народилися в задовільному (I група – 53,3% проти II група – 73,3%; $p < 0,05$).

Таким чином, можливо зробити висновок, що застосування розробленої нами лікувально-профілактичної методики на протязі вагітності у жінок, із ГА в анамнезі, з використанням запропонованих препаратів дозволяє істотно поліпшити акушерські і перинатальні наслідки розродження жінок групи високого ризику.

6.2. Зміни стану ФПК за даними ехографічних методів дослідження.

Для адекватної оцінки ефективності запропонованої нами профілактики та лікування порушення функціонального стану ФПК у вагітних із ГА в анамнезі, був використаний порівняльний методологічний підхід, оснований на визначені динамічних змін плацентографічних, фетометричних та доплерометричних показників у динаміці вагітності. Терміни обстеження жінок вибрані з урахуванням рекомендацій ряду авторів про оптимальну оцінку порушень в системі мати-плацента-плід.

Аналіз стану плода на 16-20 тижні вагітності показав, що були відсутні достовірні розбіжності між основними показниками функціонального стану плода в жінок обох досліджуваних груп, що пояснюється низьким рівнем порушення функціонального стану плода в обох групах на цьому терміні вагітності.

Аналогічна закономірність спостерігається і при аналізі показників стану плаценти і навколоплідних вод та в підсумковій оцінці стану ФПК. Так, як і в I групі жінок у вагітних II групи, при використанні запропонованої нами методики були відсутні достовірні розбіжності з боку основних гемодинамічних показників матково-плацентарно-плодового кровообігу.

Спостереження і аналіз показав, що на 28-30 тижні вагітності (табл.6.4) розбіжності між групами мали достовірні зміни. Завдяки використанню запропонованої нами методики вже в цей термін вагітності частота розвитку таких ускладнень, як асиметрична форма ЗРП (I група – 16,7% проти 10,0% в II групі; $p < 0,05$), порушення дихальної (I група – 13,3% проти 6,7% в II групі; $p < 0,05$), рухової активності плода (I група – 6,7% проти 3,3% в II групі; $p < 0,05$), а також змін його тонусу (I група – 6,7% проти 3,3% в II групі; $p < 0,05$).

Стан плода в 28-32 тижні (абс.ч., %)

Показник	Групи жінок		
	Контрольна (n=30)	I (n=30)	II (n=30)
Фетометрія плода			
ЗРП (асиметрична форма)	-	5 (16,7%)	3 (10,0%)*
ЗРП (симетрична форма)	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Серцева діяльність плода			
Брадикардія (<110 уд/хвил)	-	3 (10,0%)	1 (3,3%)
Тахікардія (>160 уд/хвил)	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Дихальні рухи плода			
Субкомпенсовані	-	4 (13,3%)	2 (6,7%)*
Декомпенсовані	-	1 (3,3%)	-
Тонус плода			
Порушений	-	2 (6,7%)	1 (3,3%)*

Примітка: * – різниця достовірна відносно I групи: * $p < 0,05$

Відповідно до порівняльного аналізу оцінки функціонального стану ФПК в 28-32 тижні вагітності, частота всіх форм ПД була достовірно нижче у вагітних, які використовували запропоновану нами методику. Так, рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав у вагітних II групи 93,3% порівняно з 83,3% випадків у пацієток I групи; субкомпенсовані зміни спостерігалися у 6,7% вагітних II групи порівняно з 10,0% випадків у пацієток I групи; декомпенсовані порушення ФПК мали місце в 6,7% випадків тільки у пацієток I групи.

Аналіз динаміки змін показників матково-плацентарного кровообігу в 28-32 тижня вагітності (табл.6.5) показав, що у вагітних II групи

**Матково-плацентарний кровообіг у обстежених вагітних
в 28-32 тижня**

Показник	Групи жінок		
	Контрольна (n=30)	I (n=30)	II (n=30)
СДВ КШК АП	3,8±0,2	5,3±0,4	4,6±0,2**
ІР АП	0,7±0,09	1,3±0,1	0,9±0,04**
СДВ КШК СМА	6,7±0,5	4,8±0,3	5,5±0,5*
ІР СМА	0,8±0,02	0,4±0,01	0,6±0,0*3
СДВ КШК МА	1,8±0,1	2,5±0,1	2,1±0,1**
ІР МА	0,4±0,02	0,7±0,03	0,6±0,02**

Примітка *– різниця достовірна відносно I групи: * p<0,05; ** < 0,01

на тлі застосування запропонованої нами методики, спостерігається достовірне зниження кровообігу в артерії пуповини (СДВ КШК АП - до 4,6±0,2 і ІР - до 0,9±0,04 проти СДВ КШК АП - 5,3±0,4 і ІР - 1,3±0,1; p<0,01) та в маткових артеріях (СДВ КШК МА - до 2,1±0,1 і ІР - до 0,6±0,02 проти СДВ КШК МА – 2,5±0,1 і ІР – 0,7±0,03; p<0,01) на фоні нормалізації кровообігу в середньомозковій артерії плода (СДВ КШК СМА - до 5,5±0,5 і ІР - до 0,6±0,03 проти СДВ КШК СМА- 4,8±0,3 і ІР - 0,4±0,01; p<0,05).

Аналіз даних УЗД в ці терміни вагітності продемонстрували (табл.6.6) достовірне зниження частоти передчасного дозрівання плаценти (I група – 23,3% проти 10,0% в II групі; p<0,05), розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору (I група – 23,3% проти 13,3% в II групі; p<0,05), збільшення товщини плаценти (I група – 20,0% проти 6,7% в II групі; p<0,05), Частота ЗРП, при використанні запропонованої методики у вагітних із ГА в

анамнезі, достовірно знизилась в 2,7 рази (І група – 26,7% проти 10,0% в ІІ групі; $p < 0,05$).

Таблиця 6.6

**Ультразвукова фето-плацентометрія обстежених вагітних в 37-39 тижнів
(абс.ч., %)**

Показник	Групи	
	І (n=30)	ІІ (n=30)
Збільшення товщини плаценти	8 (26,7%)	4 (13,3%)*
Зменшення товщини плаценти	6 (20,0%)	2 (6,7%)*
Розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору	7 (23,3%)	4 (13,3%)*
Передчасне «дозрівання» плаценти	7 (23,3%)	3 (10,0%)*
ЗРП	8 (26,7%)	3 (10,0%)*

Примітка. *– різниця достовірна відносно І групи.* $p < 0,05$

У якості підтвердження цих результатів варто привести дані матково-плацентарного кровообігу (табл.6.7) в 37-39 тижнів вагітності у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі.

УЗД в системі мати-плацента-плід продемонстрували наявність певних гемодинамічних змін в системі матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу у вагітних ІІ групи, порівняно з вагітними І групи. В групі вагітних з розробленою нами схемою комплексної медикаментозної корекції кут-незалежні індекси були достовірно нижче ($p < 0,01$), то серед вагітних зі стандартною схемою корекції ПД навпаки, спостерігалось підвищення ІР та ІІІ в МА, АІІ та в венозному протоці. Слід зауважити, що у вагітних із ГА в анамнезі ІІ групи в динаміці вагітності відбувалось поступове зменшення периферичного судинного опору мікроvasкулярної системи плаценти, що супроводжувалось збільшенням плацентарної гемоперфузії та

менш вираженим зниженням ПІ і ІР в аорті плода, порівняно з аналогічними показниками в МА та АП.

Таблиця 6.7

Матково-плацентарний кровообіг у обстежених вагітних в 37-39 тижнів

Досліджувана судина	Показник кровообігу	Групи	
		I (n=30)	II (n=30)
МА	ПІ	1,515±0,052	1,445±0,062**
	ІР	0,722±0,032	0,672±0,033**
	Наявність діастолічної вирізки, %	40,0	26,7**
Аркуатна артерія	ПІ	0,522±0,042	0,456±0,025
	ІР	0,359±0,037	0,322±0,012
Артерія плаценти	ПІ	0,496±0,064	0,477±0,012
	ІР	0,338±0,029	0,330±0,021
АП	ПІ	1,0967±0,049	0,985±0,024**
	ІР	0,961±0,047	0,906±0,022**
	S/D	2,622±0,045	2,443±0,024**
Аорта плода	ПІ	1,602±0,054	1,552±0,046
	ІР	0,762±0,064	0,741±0,044
СМА	ПІ	1,466±0,051	1,383±0,032
	ІР	0,784±0,025	0,722±0,032
	S/D	2,976±0,020	2,888±0,033
Венозна протока	Максимальна швидкість, м/с	63,74±3,55*	48,65±1,923**
Плацентарний коефіцієнт		0,178±0,032	0,183±0,021**

Примітка *– різниця достовірна відносно I групи: * p<0,05; ** < 0,01

Підтвердженням всього вище сказано і є загальна оцінка стану ФПК в 37-39 тижнів вагітності у жінок із ГА в анамнезі. Так, рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав у вагітних II групи 90,0% порівняно з 76,6% випадків у пацієток I групи; субкомпенсовані зміни спостерігалися у 10,0% вагітних II групи порівняно з 16,7% випадків у пацієток I групи; декомпенсовані порушення ФПК мали місце в 6,7% випадків тільки у пацієток I групи.

Вагітні із ГА в анамнезі складають групу високого ризику щодо розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, що розвиваються на фоні дисадаптації в системі мати-плацента-плід ендокринного генезу. А використання запропонованої нами методики позитивно вплинула на перебіг вагітності, пологів, стан плода та новонародженого. Частота ускладнень у таких вагітних помітно нижча, ніж у жінок, які отримували традиційне лікування ($p < 0,05$). Комплексне лікування забезпечує більшу витривалість плода до гіпоксії внаслідок зростання ефективності компенсаторно-приспосовних реакцій з боку матково-плацентарного кровообігу, що можна пояснити кращими умовами розвитку плода та меншим його пошкодженням в пологах у жінок, які отримували рекомендовану терапію, оцінка стану плода за даними кардіотокограм була вища, ніж в групі порівняння. Позитивний вплив рекомендованої терапії на стан плода визначався поступовим зниженням швидкості кровотоку у венозній протоці, індексів судинного опору ПІ та РІ – як в основному стовбурі маткової артерії, так і в артеріях пуповини. На фоні рекомендованої терапії відмічалось покращення гемодинамічних показників в системі мати-плацента-плід.

Таким чином, результати проведених досліджень підтвердили високу ефективність і доцільність вибраних нами препаратів для корекції ПД у вагітних із ГА в анамнезі.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На підставі проведеного клініко-статистичного аналізу було виявлено, що перебіг вагітності і пологів у жінок, із ГА в анамнезі, був ускладнений загрозою переривання вагітності (87,5%), ПД (60,0%), дистресом плода (28,5%), ЗРП (32,0%), аномаліями пологової діяльності (10,0%), несвоєчасним виливом навколоплідної рідини (72,0%), які обумовили високу частоту розродження шляхом кесарського розтину (47,5%), використання акушерських щипців (10,0%), епізіо- та перінеотомії (33,0%). Відзначався великий відсоток пологового травматизму та незадовільного стану плоду при народженні (21,5%). Наші дані щодо перебігу вагітності та пологів у вагітних із ГА в анамнезі збігаються з даними, наведеними в роботах інших авторів.

Результати проведених досліджень на II етапі свідчать, що вік обстежених коливався від 16 до 40 років, при цьому середній вік був однаковий у досліджуваних групах.

Питома вага перенесеної гінекологічної патології у обстежених нами вагітних була достатньо високою. При цьому найчастіше мали місце порушення менструального циклу (76,7% і 73,3% відповідно; $p < 0,05$). Звертає на себе увагу високий рівень безпліддя (I група – 26,7% і II група – 23,3%; $p < 0,05$); запальних захворювань матки і додатків (КГ – 3,3%; I група – 40,0% і II група – 46,7%; $p < 0,05$); полікістозу яєчників (I група – 20,0% і II група – 16,7%; $p < 0,05$). На високу долю порушення менструального циклу, наявність безпліддя та полікістозу яєчників в структурі гінекологічної патології у жінок із ГА в анамнезі, вказують і другі дослідники. Все це має негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції. Це причина порушень ранньої гестації, раннього розвитку ПД, загрози переривання вагітності. Тому таким жінкам необхідно проведення комплексу заходів з профілактики ускладнень поза вагітністю.

Як видно з одержаних нами результатів дослідження основним ускладненням I половини вагітності, у жінок із ГА в анамнезі, є загроза переривання вагітності (КГ – 6,6 %; I група – 33,3%; $p < 0,05$). Треба відмітити, що в 16,7% випадків було діагностовано істміко-цервікальну недостатність в I групі вагітних ($p < 0,05$). Критичними термінами в першому триместрі були 7-8 тижнів вагітності. Практично всі випадки загрозового переривання вагітності в пацієток I групи припадали на цей термін гестації. Термін розвитку істміко-цервікальної недостатності припадав на 18-20 тижнів. Звертає на себе увагу і інші особливості перебігу I половини вагітності у жінок із ГА в анамнезі, а саме: підвищена частота раннього гестозу (КГ – 16,7%; I група – 20,0%); гестаційної анемії (КГ – 10,0 % проти 23,3% в I групі) та загострення соматичної патології (тільки в I групі – 13,3%).

Аналізуючи перебіг II половини вагітності у досліджуваних вагітних треба відмітити, що частота ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі, була достовірно вище в порівнянні з вагітними КГ: гестаційна анемія (КГ – 16,7 % проти 53,3% в I групі; $p < 0,05$); ПД (КГ – 6,7 % проти 43,3% в I групі; $p < 0,05$); загроза передчасних пологів (КГ – 3,3 % проти 33,3% в I групі; $p < 0,05$) та преєклампсія (КГ – 6,7 % проти 26,7% в I групі; $p < 0,05$). Загроза передчасних пологів, частіше розвивалася в 26-28 тижнів. Основними клінічними проявами ПД в I групі були ЗРП та дистрес плода.

Аналізуючи терміни розвитку основних акушерських ускладнень нами встановлено, що спочатку в вагітних, із ГА в анамнезі розвивалася гестаційна анемія ($22,3 \pm 1,3$ тиж.), а потім преєклампсія ($24,1 \pm 1,6$ тиж.), а клінічні прояви ПД діагностувалися в $28,4 \pm 1,6$ тижнів.

Серед основних методів розродження варто вказати на високу частоту КР, у кожної третьої вагітної із ГА в анамнезі (36,7%) була проведена ця операція, у 63,3% випадків пологи проведені через природні пологові шляхи. В структурі показань до операції переважали гострий дистрес плода на тлі ПД

(36,3%) та неефективне лікування аномалій пологової діяльності (27,3%). В інших випадках мали місце тазове передлежання крупного плода (18,2%) та клінічно вузький таз (18,2%).

Аналізуючи стан новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, необхідно відмітити, що в І групі жінок звертає на себе увагу достовірно вища ЗРП (КГ – 3,3% проти 23,3% в І групі; $p < 0,05$); асфіксії новонародженого (КГ – 6,7 % проти 20,0% в І групі; $p < 0,05$). Частота задовільного стану новонародженого була значно вище в КГ ((КГ – 86,7% проти 53,3% в І групі; $p < 0,05$). Перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених, від жінок із ГА в анамнезі, характеризувався достовірно вищою частотою синдрому дихальних розладів (КГ – 3,3% проти 23,3% в І групі; $p < 0,05$), обумовлений недоношеністю, а також постгіпоксичною енцефалопатією (КГ – 3,3% проти 13,3% в І групі; $p < 0,05$). В одиноких випадках (по 3,3%) у новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, мали місце гіпербілірубінемія та геморагічний синдром. Перинатальні втрати у жінок із ГА в анамнезі, склали 66,7‰ (один випадок синдрому дихальних розладів на фоні глибокої недоношеності та гостра асфіксія новонародженого з тяжкою формою ЗРП на тлі ПД).

Таким чином, проведений порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі, дозволив зробити висновок, що вагітність і пологи у цих жінок протікають з високою частотою таких ускладнень, як загроза переривання вагітності (33,3%), гестаційна анемія (53,3%), передчасні пологи (33,3%), ПД (43,3%), ЗРП (23,3%), що обумовлює високу частоту абдомінального розродження (36,7%) у цих вагітних. Різноманіття клінічних проявів патологічного перебігу вагітності безсумнівно пов'язано з функціональним станом системи мати-плацента-плід.

Серед провідних чинників, які забезпечують нормальний перебіг вагітності, ріст та розвиток плода, є гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід. Своєчасна діагностика порушень в цій системі є однією із

складових вирішення проблеми – зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок групи високого перинатального ризику, до яких відносяться і вагітні із ГА в анамнезі.

Ендокринні зміни, що розвиваються в організмі вагітної, створюють основу гомеостазу, забезпечують мобілізацію численних пристосувальних реакцій, необхідних для фізіологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також для нормального антенатального розвитку плода і постнатальної адаптації новонародженого. Аналіз змін рівня плацентарних гормонів та специфічних білків, у вагітних із ГА в анамнезі, дозволить з'ясувати питання про роль цих показників у ранній діагностиці формування плацентарної недостатності та дозволить вчасно коригувати наявні порушення. Зниження рівня ПЛ порівняно з референтними значеннями для даного терміну вагітності - свідотство дисфункції плаценти. При зниженні на 50% від референтного рівня прогнозується загроза для плода, а при зниженні на 80% - його антенатальна загибель.

Аналізуючи динаміку рівня ПЛ на протязі прогресування вагітності, відзначається зростання його концентрації у I групі жінок, але в жодному випадку рівень ПЛ не досягав значення, характерного для даного терміну вагітності в КГ. На нашу думку, низький рівень ПЛ у I групі вагітних, свідчить про функціональну гормональну неповноцінність плаценти з ранніх термінів вагітності та вказує на раннє страждання плода у цих вагітних.

Аналіз динаміки рівня Ез свідчать про достовірне зниження вмісту Ез у I групі жінок в порівнянні з жінками КГ на протязі всіх термінів гестації, причому в однаковій мірі ($p < 0,05$). Така динаміка рівня Ез, свідчить про зниження власних резервних можливостей ФПК в жінок з ГА в анамнезі, на протязі всієї вагітності в порівнянні з вагітними КГ.

За результатами нашого дослідження можливо зробити висновок, що у вагітних, із ГА в анамнезі, на протязі вагітності збільшення рівня РР 12, РР 14

та зниження рівня SP1 є маркером порушення матково-плацентарного кровообігу, ризику розвитку ЗРП, дистресу плода та народження дитини з низькою масою тіла. Динамічне спостереження на протязі вагітності за рівнем гормонів і плацентарних білків, яке характеризує особливості гормонального стану ФПК та надниркових залоз, дозволило нам скласти цілісне уявлення про особливості ендокринних взаємовідносин у динаміці вагітності у жінок із ГА в анамнезі і встановити критерії, які дозволять оцінити функціональний стан ФПК і плода, спрогнозувати акушерські та перинатальні ускладнення у цих вагітних і оцінити ефективність проведеної терапії.

Головна роль у прогнозуванні ризику акушерських та перинатальних ускладнень надається ультразвуковому дослідженню. При оцінці функціонального стану ФПК були вивчені основні ультразвукові функціональні показники в такі терміни вагітності: 16-20; 28-32 і 37-39 тижнів. Ці терміни були визначені у зв'язку з особливостями функціонального стану ФПК, що мають місце у вагітних високого ризику, що до розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, до яких відносяться і вагітні із ГА в анамнезі.

При оцінці функціонального стану ФПК в 16-20 тижнів вагітності у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі спостерігаються перші ознаки компенсованих порушень цієї системи.

Аналіз даних фето- та плацентометрії в 28-32 тижнів вагітності у вагітних І групи, говорить про те, що частота асиметричної форми ЗРП зростає до 16,7% і в 3,3% мала місце симетрична форма ЗРП. Відповідно до загальної оцінки стану ФПК в 28-32 тижня вагітності рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав 83,3%; у 10,0% - спостерігалися субкомпенсовані зміни та в двох випадках (6,7%) – декомпенсовані. Матково-плацентарно-плодового кровообіг у обстежених вагітних характеризувалися достовірним посиленням кровообігу в артерії пуповини (АП) (СДВ КШК - до $5,3 \pm 0,4$ і ІР - до $1,3 \pm 0,1$; $p < 0,05$) і в маткових артеріях (МА) (СДВ КШК - до $2,5 \pm 0,1$ і ІР - до $0,7 \pm 0,03$;

$p < 0,05$) на фоні зниження кровообігу в середньомозковій артерії плода (СМА) (СДВ КШК - до $4,8 \pm 0,3$ і ІР - до $0,4 \pm 0,01$; $p < 0,05$). Зміни функціонального стану ФПК у вагітних із ГА в анамнезі в 28-32 тижнів носять більш виражений характер, що підтверджується збільшенням частоти асиметричної форми ЗРП, порушенням його дихальної і рухової активності, а також появою гемодинамічних порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу. Така клінічна картина потребує проведення адекватної корекції для профілактики розвитку подальших акушерських та перинатальних ускладнень.

Для вивчення та оцінки особливостей становлення матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у досліджуваних вагітних, проводили доплерографію, яка займає основне місце за своєю інформативністю та дозволяє виявляти гемодинамічні порушення функції плаценти ще на ранніх, доклінічних стадіях.

У вагітних із ГА в анамнезі розвивається ПД та хронічний дистрес плода, що підтверджується нашими дослідженнями. При зростанні терміну вагітності в них відбувається пригнічення функціональної активності та компенсаторних можливостей фето-плацентарної системи, що супроводжується зниженням матково-плацентарно-плодового кровообігу. Проведені дослідження показали, що у вагітних І групи має місце достовірне збільшення швидкості кровообігу у венозній протоці в порівнянні з КГ. Оскільки дані показники змінюються в першу чергу, то їх можна вважати ранніми маркерами гіпоксичних уражень плода. Як свідчать результати функціональних методів дослідження, зміни в системі мати-плацента-плід у вагітних із ГА в анамнезі, носять не тільки компенсований, але в ряді випадків суб- і декомпенсований характер.

Отримані дані стали основою для розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на усунення цих зрушень та покращення показників функціонального стану плода та ФПК у цих жінок. Оцінюючи ефективність запропонованої лікувально-профілактичної методики необхідно

відзначити відсутність алергічних реакцій і індивідуального несприйняття використовуваних лікарських препаратів.

Відповідно до порівняльного аналізу оцінки функціонального стану ФПК в 28-32 тижні вагітності, частота ПД була достовірно нижче у вагітних, які використовували запропоновану методику. Так, рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав у вагітних II групи 93,3% порівняно з 83,3% випадків у пацієток I групи; субкомпенсовані зміни спостерігалися у 6,7% вагітних II групи порівняно з 10,0% випадків у пацієток I групи; декомпенсовані порушення ФПК мали місце в 6,7% випадків тільки у пацієток I групи. Аналіз динаміки змін показників матково-плацентарного кровообігу в 28-32 тижня вагітності показав, що у вагітних II групи на тлі застосування запропонованої нами методики, спостерігається достовірне зниження кровообігу в артерії пуповини та в маткових артеріях на фоні нормалізації кровообігу в середньомозковій артерії плода .

Аналіз даних УЗД в ці терміни вагітності продемонстрували достовірне зниження частоти ЗРП, при використанні запропонованої методики у вагітних із ГА в анамнезі, в 2,7 рази (I група – 26,7% проти 10,0% в II групі; $p < 0,05$). Підтвердженням є загальна оцінка стану ФПК в 37-39 тижнів вагітності у жінок із ГА в анамнезі. Так, рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав у вагітних II групи 90,0% порівняно з 76,6% випадків у пацієток I групи; субкомпенсовані зміни спостерігалися у 10,0% вагітних II групи порівняно з 16,7% випадків у пацієток I групи; декомпенсовані порушення ФПК мали місце в 6,7% випадків тільки у пацієток I групи. Результати ехографічних методів дослідження свідчать, що запропонована нами методика дозволяє істотно знизити частоту різноманітних форм ПН, що підтверджують акушерські та перинатальні наслідки розродження цих жінок.

Порівняльний аналіз перебігу II половини вагітності показав, що нам удалося достовірно знизити частоту загрози передчасних пологів (I група

– 33,3% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$); ПН (I група – 43,3% проти II група – 23,3%; $p < 0,05$) і прееклампсії (I група – 26,7% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$) при незміненому рівні частоти розвитку гестаційної анемії та загостренню соматичної патології.

Основним позитивним моментом застосування запропонованої нами лікувально-профілактичної методики є достовірне зниження частоти передчасних пологів (I група – 23,3% проти II група – 10,0%; $p < 0,05$) у жінок II групи та збільшення частоти пологів в строк (I група – 73,4% проти II група – 90,0%; $p < 0,05$).

Згідно отриманих нами результатів, ми спостерігали достовірне зниження частоти ЗРП (I група – 23,3% проти II група – 10,0%; $p < 0,05$), асфіксії новонароджених (I група – 20,0% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$) та достовірне збільшення частоти новонароджених, які народилися в задовільному стані у жінок із ГА в анамнезі, які отримували запропоновану нами лікувально-профілактичну методику на протязі вагітності. Порівняльний аналіз перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, показав достовірне зниження частоти недоношування і на цьому тлі достовірне зниження синдрому дихальних розладів (I група – 23,3% проти II група – 13,3%; $p < 0,05$) та постгіпоксичної енцефалопатії (I група – 13,3% проти II група – 6,7%; $p < 0,05$).

Таким чином, результати проведеного дослідження підтвердили, що вагітні із ГА в анамнезі, складають групу високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, що розвиваються на фоні дисадаптації в системі мати-плацента-плід ендокринного генезу. Використання запропонованої нами методики дозволяє вчасно й ефективно коригувати виникаючі дисгормональні і дисметаболічні порушення, що в остаточному підсумку дозволяє знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі.

ВИСНОВКИ

1. Ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних із ГА в анамнезі, показав, що він був ускладнений загрозою переривання вагітності, ПД, дистресом плода), ЗРП, аномаліями пологової діяльності, несвоєчасним виливом навколоплідної рідини, які обумовили високу частоту розродження шляхом кесарського розтину .
2. Клінічний перебіг вагітності у досліджуваних нами вагітних із ГА в анамнезі, супроводжується високою частотою загрози переривання вагітності на тлі істміко-цервікальної недостатності . Після 20 тижнів вагітності значним рівнем гестаційної анемії; ПД; загрози передчасних пологів і прееклампсії.
3. Частота передчасних пологів у цих вагітних складає 23,3%, а серед основних причин частіше інших зустрічається передчасний розрив плодових оболонок (57,1%), у 28,6% спостережень мала місце підвищена скорочувальна активність матки і тільки в одному випадку (14,3%) – дострокове розродження шляхом операції кесарева розтину в зв'язку з хронічним дистресом плода на тлі ПД і ЗРП III ступеню.
4. Серед основних методів розродження варто вказати на високу частоту КР, у кожної третьої вагітної із ГА в анамнезі була проведена ця операція, В структурі показань до операції переважали гострий дистрес плода на тлі ПД та неефективне лікування аномалій пологової діяльності.
5. Перинатальні наслідки розродження у вагітних із ГА в анамнезі, характеризуються високою частотою ЗРП; асфіксії новонароджених, синдрому дихальних розладів, обумовлений недоношеністю, а також постгіпоксична енцефалопатія. Сумарні перинатальні втрати складають 66,7%.

6. Динаміка рівня гормонів та плацентарних білків на протязі вагітності у цих жінок показала, що ПН у них розвивається з 20 тижнів вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень: зниження вмісту плацентарного лактогену, естріолу і кортизолу на фоні одночасного збільшення концентрації плацентарних білків – плацентарного α -1 мікроглобуліну; α -2 мікроглобуліну фертильності і трофобластичного β -глікопротеїду; з 24 тижня достовірно зменшується рівень тестостерону, а після 32 тижнів – 17-оксипрогестерону і дегідроепіанандростерону-сульфату.
7. Особливості формування та функціональний стан ФПК за даними інструментальних методів дослідження у вагітних із ГА в анамнезі, показали, що зміни функціонального стану ФПК спостерігаються з 28 тижня вагітності і характеризуються високою частотою ЗРП; порушеннями серцевої діяльності плода; дихальних рухів плода; його рухової активності і тону. Субкомпенсовані порушення ФПК мають місце в 10,0% і декомпенсовані в 6,7%. Матково-плацентарно-плодового кровообіг у обстежених вагітних характеризувалися достовірним посиленням кровообігу в артерії пуповини і в маткових артеріях.
8. Використання запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів у вагітних із ГА в анамнезі, дозволило знизити частоту загрози передчасних пологів; ПД; прееклампсії; передчасних пологів; кесаревих розтинів; ЗРП; асфіксії новонароджених; синдрому дихальних розладів; постгіпоксичної енцефалопатії, а також попередити перинатальні втрати у цих жінок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні жінки із ГА в анамнезі, складають групу високого ризику щодо розвитку ПД.
2. Всім вагітним, із ГА в анамнезі, УЗД належить проводити в терміни 10-12 та 20- 22 тижні вагітності з визначенням локалізації та товщини плаценти, її ехоструктури, ступеню зрілості та структури шийки матки. При виявленні порушень слід проводити доплерометричне дослідження кривих швидкостей кровообігу в маткових та артеріях пуповини з метою ранньої діагностики плацентарної недостатності.
3. Для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у цих вагітних, необхідно використовувати додатково до загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів: Тівортін, Хофітол та при необхідності Ессенціфле.
4. З метою контролю за ефективністю проведених лікувально-профілактичних заходів крім функціональних методів дослідження (ехографія, КТГ, БПП, доплерометрія) необхідне визначення в сироватці крові з 20 тижнів вагітності рівень плацентарного лактогену, естріолу; кортизолу і плацентарних білків: плацентарного α -1 мікроглобуліну; α -2 мікроглобуліну фертильності і трофобластичного β -глікопротеїду; з 24 тижня – рівень тестостерону, а з 32 тижня – 17-оксипрогестерону і дегідроепіанандростерону-сульфату, як маркерів ефективності проведеної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гилязутдинов И. А. Неирозндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей: 2изд., испр. и доп. / Гилязутдинов И. А., Гилязутдинова З. Ш, Боголюбова И. М. – М. : МЕДпресс-информ. – 2008. – 432с.
2. Телунц А. В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин: 2-е изд. / Телунц А. В., Богданова Е. А. – М. : МЕДпресс. – 2006. – 96 с.
3. Резников А. Г. Инновации в гормональной терапии гиперандрогенно патологии у женщин / Резников А. Г. // Здоров'я України. – 2010. – № 22/1 (додатковий).
4. Нелидова Н. Э. Психическое здоровье беременных с гиперандрогенией / Нелидова Н. Э., Габитова Н. А., Гуткевич Е. В., Перчаткина О. Э., Семке В. Я., Агаркова Л.А. // Гинекология. – 2006. – №8. – С. 5–6, 11–13.
5. Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей / Гуркин Ю. А. – М. : МИА. – 2009. – 696 с.
6. Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология: 3-е изд. / Овсянникова Т. В., Прилепская В. И., Серов В. Н. – М. : МЕДпресс-информ. – 2008. – 528 с.
7. Глазкова О. Л. Клиническая гинекология. Учебное пособие / Глазкова О. Л., Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В. – М. : МИА. – 2009. – 616 с.
8. Сидорова И. С. Практическое руководство по клинической гинекологии: учеб. пособие / Сидорова И. С. – М. : МЕДпресс-информ. – 2006. – 448 с.
9. Манушарова Р. А. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей / Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. – М. : МИА. – 2008. – 280 с.
10. Соболева Е. Л. Гирсутизм: пособие для врачей / Э. К. Айламазян, Соболева Е. Л., Потин В. В., Тарасова М. А. – СПб.: Н-Л. – 2007. – 52 с.

11. Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. Руководство для врачей, 2-е изд., испр. и доп. / Геворкян М. А., Манухин И. Б., Тумилович Л. Г. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 280 с.
12. Качалина Т. С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №3, С.17–21.
13. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. 3-е изд., доп. / Вихляева Е. М. – М. : МИА. – 2006. – 784 с.
14. Тепляшина Е. А. Молекулярные маркеры гормонально-зависимого этапа фолликулогенеза при эндокринном бесплодии / Тепляшина Е. А., Екимова М. В., Пожиленкова Е. А., Салмина А. Б. Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 1. – С. 21–27.
15. Попова С. С. Синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть 1: оценка клинических показателей / Попова С. С. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 1. – С. 74–77.
16. Манухин И. Б. Клинические лекции по эндокринной гинекологии / Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. – М.: МИА. – 2001. – 247 с.
17. Гаспаров А. С. Гинекология. Учебник для студентов медицинских вузов / Гаспаров А. С., Кулаков В. И., Серов В. Н. – М. : МИА. – 2006. – 616 с.
18. Краснопольская К. В. Диагностика и терапия гиперандрогенных состояний в программах ЭКО (обзор литературы) – 2010. – № 8. – С. 25–30.
19. Голоусенко И. Ю. Лечение акне у женщин с различными формами гиперандрогении / Голоусенко И. Ю. // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 41–450.

20. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / Сидельникова В. М. – М. : МЕДпресс-информ. – 2007. – 352 с.
21. Дуринян Э. Р. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении / Дуринян Э. Р., Байбарина Г. В. // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 62–64.
22. Комаров Е. К. Состояние репродуктивной функции, местного и системного иммунитета у женщин с гиперандрогемией и полноценным овуляторным менструальным циклом / Комаров Е. К. // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 34–40.
23. Манухин И. Б. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с надпочечниковой гиперандрогенией / Манухин И. Б., Геворкян М. Л., Минкина Г. Н., Манухина Е. И. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т3. – №6. – с. 7–11.
24. Семенина Г. Б. Гиперандрогения и беременность: клинико-гормональные особенности диагностики неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников / Семенина Г. Б. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 14–20.
25. Al-Harithy R. N. Dehydroepiandrosterone sulfate level in women. Relationships with body mass index, insulin and glucose levels / Al-Harithy R.N. // Saudi Med J. – 2012. – Vol. 24, N8. – P. 837–841.
26. Волкова Н. И. Сравнительный анализ различных подходов к диагностике синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста / Волкова Н. И. // Эндокринология. – 2011. – № 6. – С. 24–30.
27. Zhou Z. Defining hyperandrogenaemia according to the free androgen index in Chinese women: A cross-sectional study / Zhou Z., Ni R., Hong Y., Li Y., Wang Y., Zhao X., Yang D. // Gyn & Women's Health. — 2012. – Vol. 12, N9. – P. 837–841.

28. Башмакова Н. В. Неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников в практике акушера-гинеколога / Башмакова Н. В., Дерябина Е. Г. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 14–18.
29. Попова С. С. Надпочечниковая форма синдрома поликистозных яичников: новый взгляд на старую проблему / Попова С. С. // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 81–83.
30. Прилепская В. Н. Клинические аспекты применения оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом / Прилепская В. Н., Шулятьева Н. Н. // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 2.
31. Манушарова Р. А. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей / Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. – М. : МИА. – 2008. – 280 с.
32. Nelson KB., Grether JK. Hyperandrogenic and newborns? // Pediatrics. – 2010. – Vol. 95. – P. 263–69.
33. Olsen J. Hyperandrogenia: a study based upon surveys in five European countries / J. Olsen, M. Koppers-Chinnow, A. Spinelli // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 66, N. 1. – P. 95–100.
34. Наджарян И. Г. Факторы риска акушерско-гинекологической патологии беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям / И. Г. Наджарян, Д. Ф. Костючек // Журнал акушерских и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, вып. 1. – С. 49–54.
35. Ситнікова В. О. Фактори ризику виникнення фетоплацентарної недостатності при гіпоксії плода в сполученні із затримкою його розвитку / В. О. Ситнікова // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2. – С. 143–145.
36. Паращук Ю. С. Клинико–гормональные параллели между нарушениями полового развития и менструальной функции в анамнезе и особенностями патологического течения беременности в будущем / Ю. С. Паращук, Л. Ю. Зобина // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-

- биологических наук и практического здравоохранения. – 2011. – Том 144, часть IV. – С. 291.
- 37.Чепка Ю. Л. Прогнозування фетоплацентарної недостатності та обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при ній : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / Ю. Л. Чепка. – К., 2003. – 18 с.
- 38.Бойчук А. В. Діагностика і корекція порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних після лікування неплідності / А. В. Бойчук // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 74–74.
- 39.Морфофункциональные особенности плаценты при гиперандрогении / Л. А. Агаркова, С. В. Логвинов, О. Г. Диш [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 6. – С. 16–19.
- 40.Пернаков С. Значення раннього скринінгу маркерів вагітності для прогнозу розвитку фетоплацентарної недостатності / С. Пернаков, Н. Князева, В. Мітюков // Вісник наукових досліджень. – 2004. – Т. 2. – С. 134–136.
- 41.Пирогова В. І. Патогенетичне обґрунтування корекції плацентарної недостатності у вагітних з ускладненим перебігом гестаційного процесу / В. І. Пирогова, І. І. Охабська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2011. – № 3. – С. 62–64.
- 42.Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики та лікування / В. Дашкевич, С. Янюта, Т. Коломійченко [та ін.] // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 22–25.
- 43.Чепка Ю. Л. Нові етіопатогенетичні аспекти фетоплацентарної недостатності / Ю. Л. Чепка // Український медичний часопис. – 2001. – № 6. – С. 108–111.
- 44.Морфофункциональные особенности плаценты при гиперандрогении / Л. А. Агаркова, С. В. Логвинов, О. Г. Диш [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 6. – С. 16–19.

45. Романенко Т. Г. Профилактика фетоплацентарной недостаточности у женщин с факторами риска / Т. Г. Романенко, Е. В. Форостяная // Репродуктивное здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 71–72.
46. Каліновська І. В. Стан показників перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у вагітних з плацентарною недостатністю / І. В. Каліновська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 100–102.
47. Современные подходы к лечению фетоплацентарной недостаточности / О. В. Грищенко, И. В. Лахно, С. А. Пак [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 32–34.
48. Вдовиченко Ю. П. Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі / Ю. П. Вдовиченко, А. В. Ткаченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія – 2012. – № 2 (390). – С. 78–85.
49. Ультразвуковые плацентарные факторы риска развития фетоплацентарной недостаточности // Пренатальная диагностика. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 237–239.
50. Poston L. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome—a review / L. Poston, M. T. Raijmakers // Placenta. – 2010. – Vol. 25. – P. 72–78.
51. Вербановська Н. В. Шляхи оптимізації ведення пологів при хронічній фетоплацентарній недостатності / Н. В. Вербановська, П. П. Григоренко // Вісник наукових досліджень – 2012. – Т. 2. – С. 136–137.
52. Пахаренко Л. В. Патогенетичні аспекти розвитку хронічної фетоплацентарної недостатності й затримки розвитку плода / Л. В. Пахаренко // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 99–102.
53. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод / А. П. Милованов. – М.: Медицина, 2007. – 448 с.

- 54.Чепка Ю.Л. Прогнозування фетоплацентарної недостатності на основі статистичного багатофакторного комп'ютерного аналізу / Ю. Л. Чепка // Український медичний часопис. – 2010. – № 1 (33). – С. 105–108.
- 55.Карасева Ю. В. Диагностика плацентарной дисфункции по психонейроиммунологическим показателям / Ю. В. Карасева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. IX, №4. – С. 7–9.
- 56.Маркери ультразвукової діагностики затримки росту плода на фоні фетоплацентарної недостатності у вагітних, зайнятих в хімічному виробництві / А. В. Бойчук, І. Нікітіна, В. Коптах [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1. – С. 30–33.
- 57.Бондаренко А. М. Автоматизована модифікація методу визначення альфа₁-інгібітору протеїназ і альфа₂-макроглобуліну у сироватці крові людини /А. М. Бондаренко // Лабораторна діагностика. – 2010. – № 1. – С. 46–50.
- 58.Застосування актовегіну в терапії гіпоксичних станів під час вагітності в неонатальному періоді / Резніченко Ю. Г., Резніченко Г. І., Потебня В. Ю. [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2008. – Том 144, часть IV. – С. 198–201.
- 59.Семенина Г. Б. Діагностична значимість визначення плацентарних білків для вивчення стану системи мати-плацента-плід у жінок з гіперандрогенією у другій половині вагітності / Г. Б. Семенина, В. М. Бесєдін, Р. Д. Коржинська // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4.– С. 43–44.
- 60.Маркін Л. Б. Диференційований підхід до корекції гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід при синдромі фетоплацентарної недостатності / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 1 (413). – С. 67–72.

- 61.Метод діагностики фетоплацентарної недостатності в жінок за екскрецією антипірину в умовах водно-сольового навантаження / В. М. Запорожан [та ін.] // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 5–8.
- 62.Маркін Л. Б. Вплив розладів гестаційної трансформації матково-плацентарного кровоплину на перебіг процесів “феталізації” плаценти : зб. наук. праць Асоціації акушерів–гінекологів України / Л. Б. Маркін, Л. Л. Ткачук. – К.: «Інтермед», 2008. – С. 26–29.
- 63.Филиппов О. С. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности / О. С. Филиппов, А. А. Казанцева // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 60–63.
- 64.Кудінова В. В. Прогнозування плацентарної недостатності під час планування вагітності на підставі вивчення чинників ризику щодо невиношування вагітності / В. В. Кудінова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 72–75.
- 65.Johns J. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage /J. Johns, S. Muttukrishna // *Reprod Biomed Online*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 413–421.
- 66.Стрижаков А. Н. Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, М. В. Рыбин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2006. – Т.5, №3. – С. 5–14.
- 67.Минцер С. П. Методы обработки медицинской информации / Минцер С. П., Уваров Б. Н., Власов В. В. – К.: Выща шк., 2007. – 271 с.
- 68.Назаренко Г.И. Лабораторные методы исследования в клинической медицине.-М.: Медицина.-2008.-323с.