

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ПАХАРЕНКО ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.36+616-005+618.232+618.36-001.8+618.33+616-085

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ
ЗАТРИМЦІ РОЗВИТКУ ПЛОДА ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2004

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ГУДИВОК ІВАН ІВАНОВИЧ,
Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету
післядипломної освіти

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ЖИЛЯЄВ МИКОЛА ІВАНОВИЧ,
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор
КОЛОМІЙЦЕВА АНТОНІНА ГЕОРГІЙВНА,
Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України,
завідувач відділення патології вагітності та пологів

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л.
Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та
перинатології

Захист дисертації відбудеться 5 січня 2005 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.02 у Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46000, м.Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м.Тернопіль, вул.Руська, 12).

Автореферат розісланий 3 грудня 2004 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук

О.Є.Стельмах

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В структурі перинатальної захворюваності і смертності суттєва доля належить хронічній плацентарній недостатності, в основі якої лежать порушення фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним і плодовим компонентами фетоплацентарної системи (О.С. Филиппов, Е.В. Карнаухова, 2003). В клінічній практиці хронічну плацентарну недостатність виявляють у кожній третій вагітній з групи високого ризику перинатальної патології, вона ускладнює перебіг вагітності при екстрагенітальній патології і акушерських ускладненнях у 30-100% випадків (А.Г. Коломійцева і співав., 2003; О.В. Макаров и соавт., 2002; Л.Б. Маркін, 2003) і призводить до затримки розвитку плода, його внутрішньоутробної гіпоксії або навіть загибелі на різних термінах гестації (В.М. Запорожан і співав., 1999; Г.М. Савельєва и соавт. 1999; В.Н. Серов, 2002; J. Hobbins, 1997).

На сьогодні відомо багато літературних джерел, які вказують на роль окисно-відновних процесів та певних метаболічних змін у порушенні мікроциркуляції в фетоплацентарному комплексі, якій надається провідне значення у розвитку хронічної плацентарної недостатності при затримці розвитку плода (Ю.С. Паращук і співавт., 2001; Г.К. Степанківська, М.А. Лизин, 2003). Але їх висвітлення з огляду на їх взаємозв'язок та з врахуванням прогресування патології є недостатнім. Залишаються невиясненими питання зміни імунного гомеостазу, зокрема ролі цитокінів, особливо у їх взаємозв'язку з окисно-антиоксидантними процесами, морфологічними змінами в плаценті та порушеннями гемодинаміки в системі “мати-плацента-плід”.

Одним з основних резервів зниження перинатальних втрат є ефективна корекція порушень фетоплацентарного комплексу, зокрема при хронічній плацентарній недостатності. Основними напрямками терапії даної патології згідно даних літератури є покращення гемодинаміки, зокрема мікроциркуляції в системі “мати-плацента-плід” та метаболічних процесів (О.В. Грищенко і співавт., 2001; Т.Н. Демина, С.А. Джеломанова, 2000, Е.Н. Зарубина и соавт., 2000; А.Г. Коломійцева и соавт., 1999; Д.Р. Шадлун, 2001; M. Mongelli, J. Gardosi, 2000). Для корекції імунологічних порушень, яким сьогодні надається одне з провідних значень в дезадаптаційних процесах в фетоплацентарному комплексі, перспективним видається використання нового антигомтоксичного препарату Коензим композитум (фірма Heel, Німеччина), який є поліфункціональним, не має тератогенного, мутагенного і ембріотоксичного впливу на плід, що сприяє все ширшому застосуванню його в акушерстві (Ю.П. Вдовиченко, А.В. Чернова, 2002; И.В. Тираспольський, 2001).

У доступній нам літературі спеціальних досліджень, в яких були б приведені результати комплексного вивчення змін морфофункціонального стану плаценти при хронічній плацентарній недостатності та затримці розвитку плода у взаємозв'язку з антиоксидантним і цитокіновим статусами вагітних та вплив на них препарату Коензим композитум в комплексному лікуванні

вищевказаної патології, нами не виявлено.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової комплексної наукової роботи Івано-Франківської державної медичної академії “Розробити і впровадити в практику охорони здоров'я ефективні методи прогнозування ускладнень, їх діагностику, профілактику і лікування вагітних з груп ризику (гестози вагітних, анемії, ризик внутрішньоутробного інфікування – пієлонефрити, вагіноз, багатовіддя) з метою зниження перинатальної і материнської смертності” (№ держреєстрації 0104U007539), у виконанні якої автором проведено дослідження стосовно обґрунтування корекції морфофункціональних змін плаценти шляхом застосування препарату Коензим композитум в комплексному лікуванні хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода, що викладено в матеріалах дисертації.

Мета дослідження. Знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень шляхом вивчення особливостей антиоксидантного і цитокінового статусу у їх взаємозв'язку з морфофункціональними змінами матково-плацентарного кровообігу у вагітних з хронічною плацентарною недостатністю та затримкою розвитку плода та розробки патогенетично обґрунтованої комплексної терапії і впровадження її в практику.

Задачі дослідження:

1. Оцінити характер та структуру ускладнень вагітності, пологів та утробного стану плода і виділити провідні чинники ризику хронічної плацентарної недостатності при різних ступенях затримки розвитку плода.

2. Вивчити особливості порушень показників окисно-антиоксидантного гомеостазу, цитокінового статусу, гемодинаміки фетоплацентарного комплексу та внутрішньоутробний стан плода у вагітних з хронічною плацентарною недостатністю при різних ступенях затримки розвитку плода.

3. Встановити вплив загальноприйнятої медикаментозної терапії на показники антиоксидантного захисту, перекисного окислення ліпідів і цитокінового статусу вагітних у взаємозв'язку з гістологічною та електронномікроскопічною структурою плаценти та порушеннями гемодинаміки в фетоплацентарному комплексі при хронічній плацентарній недостатності і різних ступенях затримки розвитку плода.

4. Обґрунтувати доцільність включення препарату Коензим композитум в комплекс медикаментозної терапії при лікуванні вагітних жінок з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода на основі вивчення та оцінки його впливу на показники окисно-антиоксидантного гомеостазу, цитокіновий статус вагітних, морфофункціональний стан фетоплацентарного комплексу при даній патології.

5. Оцінити безпосередні результати терапії вагітних з хронічною плацентарною

недостатністю в залежності від ступеня затримки розвитку плода при застосуванні в комплексі лікувальних заходів препарату Коензим композитум.

Об'єкт дослідження: хронічна плацентарна недостатність, затримка розвитку плода.

Предмет дослідження: плацентарна недостатність, перебіг вагітності і пологів, антиоксидантний захист, цитокіновий статус вагітних, затримка розвитку плода, внутрішньоутробний стан плода, антигомотоксична терапія.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексного клініко-параклінічного обстеження вагітних жінок з хронічною плацентарною недостатністю та затримкою розвитку плода встановлено взаємозв'язок між клінічним перебігом вагітності, змінами цитокінового статусу (дисбалансом про- і протизапальних цитокінів), порушенням рівноваги між процесами перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту (наростання рівня кінцевих сполук перекисного окислення ліпідів і виснаження резервів антиоксидантної ланки організму), функціональним станом фетоплацентарного комплексу з морфо- і електронномікроскопічними змінами плаценти та вираженими гемодинамічними змінами, які є провідною ланкою у прогресуванні тяжкості патології та супроводжуючих її перинатальних ускладнень.

Дістало подальший розвиток вивчення стану системи антиоксидантного захисту, перекисного окислення ліпідів та цитокінового профілю у взаємозв'язку з морфофункціональним станом фетоплацентарного комплексу у розвитку хронічної плацентарної недостатності в залежності від ступеня затримки розвитку плода.

Удосконалено комплекс терапевтичних заходів хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода з використанням препарату Коензим композитум, який покращує активність ферментних систем антиоксидантного захисту, цитокіновий статус вагітних, сприяє вираженій активації регенераторних процесів в плаценті та зниженню судинного опору в фетоплацентарному комплексі.

Вперше доведено позитивний вплив застосування Коензим композитум на безпосередні результати лікування вагітних жінок з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода та перинатальні наслідки.

Практичне значення одержаних результатів. Виділено основні чинники ризику виникнення хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода, а саме: вік першороділь до 18 років і після 30 років, хронічні запальні процеси жіночих статевих органів, розлади менструального циклу, фіброміома матки, аборти в анамнезі, перенесені операції на матці, трубах, яєчниках, загроза переривання вагітності, гестози.

Встановлено, що критеріями прогнозування порушення ступеня метаболічного гомеостазу у вагітних з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних і інструментальних параметрів, а також ефективності лікування, можуть слугувати наступні показники: гіперпродукція прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1, 6, фактору некрозу пухлин α) і зниження рівня протизапальних цитокінів (інтерлейкіну 4) в сироватці крові, вміст малонового діальдегіду сироватки крові, активність каталази крові, церулоплазміну та насиченість трансферину сироватки крові залізом.

Уперше запропоновано патогенетично доцільні терапевтичні заходи корекції виявлених порушень при хронічній плацентарній недостатності та затримці розвитку плода, що дозволили рекомендувати препарат Коензим композитум в комплекс медикаментозної терапії даної патології як ефективного засобу, який сприяє нормалізації показників антиоксидантного і цитокінового статусів, активізації регенераторних процесів в плаценті та зниженню опору судин фетоплацентарного комплексу і призводить до покращення утробного стану плода, перебігу пологів і зниженню перинатальної захворюваності.

Методика застосування препарату Коензим композитум в комплексному лікуванні вагітних з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода впроваджена в родопомічних закладах м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, мм. Вінниці, Дніпропетровська та Ужгорода. Результати наукових досліджень за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології лікувального факультету та факультету післядипломної освіти Івано-Франківської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є науковою працею здобувача. Автором здійснено організацію наукової роботи, обґрунтовано мету і задачі дослідження, проведено обстеження і лікування 170 вагітних, з них 140 – з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода. Обрано адекватні методи обстеження вагітних до і після лікування. Самостійно здійснено забір і підготовку матеріалу для морфологічного і електронномікроскопічного досліджень, проведено забір і підготовку крові для біохімічних аналізів і забезпечено їх виконання. Самостійно виконано імунологічні дослідження. Здобувачем зібрано і проаналізовано літературу за останні 10 років, виконано статистичну обробку, аналіз і узагальнення результатів власних досліджень з наступною публікацією їх в профільних виданнях.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення і результати досліджень дисертаційної роботи оприлюднені на: звітній науково-практичній конференції лікарів-інтернів (Івано-Франківськ, 2001); VII міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2003); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Мікроциркуляція в морфологічному і клінічному аспектах” (Івано-Франківськ, 2003); 58 науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної

медицини” (Київ, 2003); всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології” (Донецьк, 2004); Міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасного акушерства” (Тернопіль, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт: 8 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 – у матеріалах і тезах наукових конференцій і конгресу.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 192 сторінках. Її основна частина складає 126 сторінок. Робота складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (загальна кількість – 312, із них 200 – кирилицею, 112 – латиною) та додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 30 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач обстежено 140 вагітних жінок з верифікованим діагнозом хронічної плацентарної недостатності і затримки розвитку плода (з них 97 – з затримкою розвитку плода I ст., 43 – з затримкою розвитку плода II-III ст.) в III триместрі вагітності. Групу порівняння склали 30 вагітних жінок з нормотрофією плода.

Для вивчення характеру впливу комплексної терапії на перебіг хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода 75 вагітних жінок, з них 53 – з затримкою розвитку плода I ст. та 22 – з затримкою розвитку плода II-III ст., які становили контрольну групу, отримували загальноприйнятую в клініці комплексну медикаментозну терапію даної патології, яка включає: препарати, що викликають розширення судин фетоплацентарного комплексу (еуфілін, но-шпа, папаверин); дезагреганти (курантил, трентал); препарати, що нормалізують газообмін, трофіку і транспортну функцію плаценти (глюкоза, есенціале, аскорбінова кислота, кокарбоксілаза); препарати для покращення метаболічних процесів (рибоксин, токоферолу ацетат, оротат калію, хофітол, вітамінотерапія). Основну групу склали 65 жінок, з них 44 – з затримкою розвитку плода I ст. та 21 – з затримкою розвитку плода II-III ст. Лікування даної групи вагітних було доповнено препаратом Коензим композитум, який призначали при затримці розвитку плода I ст. в дозі 2,2 мл внутрішньом'язово 1 раз на три дні в кількості 5 ін'єкцій, при II-III ст. – 2,2 мл внутрішньом'язово через день в кількості 10 ін'єкцій.

Різниці за віком, паритетом, соматичній патології, частоті ускладнень в акушерському анамнезі між контрольною та основною групами не виявлено, в результаті чого клінічна характеристика груп дана нами в залежності від ступеня затримки розвитку плода.

Для оцінки стану фетоплацентарного комплексу проводили ультразвукове дослідження плода і плацентарного комплексу за допомогою діагностичного апарату “Aloka SSD-1700” (Японія) всім вагітним в терміні гестації 29-40 тижнів 3-4 рази. Відповідність біометричних показників нормативним та відставання росту плода визначали в тижнях вагітності згідно класифікації А.Н. Стрижакова (1986). Паралельно вивчали стан матково-плацентарного і плодового кровообігу за допомогою доплерометричного дослідження шляхом реєстрації кривих швидкостей кровотоку в матковій артерії, пупочній артерії, черевному відділі аорти плода та середній мозковій артерії плода на даному апараті з доплерівським блоком пульсуючої хвилі, використовуючи мультисекторний датчик з частотою 3,5 МГц.

Оцінку внутрішньоутробного стану плода здійснювали з врахуванням результатів ультразвукового дослідження та даних кардіомоніторного спостереження за допомогою апарату 8040А фірми “Hewlett Packard” (США), що складало основу біофізичного профілю плода.

Про стан системи антиоксидантного захисту судили за рівнем активності каталази крові (А.Н. Бах і співавт., 1956), активності церулоплазміну та насиченості трансферину сироватки крові залізом, які визначали за методиками Г.О. Бабенка (1962). Інтенсивність перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом в сироватці крові малонового діальдегіду (Е.Н. Коробейникова, 1988).

Рівень цитокінів (інтерлейкінів 1 β , 4, 6, фактору некрозу пухлин α) сироватки крові вагітних жінок визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) за допомогою наборів реагентів “ProCon IL-1 β ”, “ProCon IL-4”, “ProCon IL-6”, “ProCon TNF α ” (ООО “Протеиновый контур”, Росія).

Гістологічну будову плаценти породіль з хронічною плацентарною недостатністю та затримкою розвитку плода вивчали на серійних зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином; ультратонку структуру плаценти – шляхом електронної мікроскопії в електронних мікроскопах ЕМВ-100ЛМ і ЕЕМ-125к при збільшенні 6000-25000 разів.

Отримані цифрові дані піддавали статистичній обробці методом варіаційної статистики з визначенням достовірності отриманих результатів методом Стьюдента та коефіцієнта кореляції.

Результати досліджень та їх обговорення. Першороділлі становили переважну більшість вагітних у всіх групах. Серед них відсоток повторновагітних був значно більшим в групах жінок з затримкою розвитку плода, ніж в групі порівняння (6,6 %): при I ст. – в 1,5 рази, при II-III ст. – в 3,2 рази ($p < 0,05$).

Середній вік обстежених жінок був практично однаковим у всіх групах. Однак, 21,3 % жінок з затримкою розвитку плода I ст. та 22,6 % жінок з затримкою розвитку плода II-III ст. народили в критичному для перших пологів віці (до 18 і після 30 років), що є в 5 разів більше, ніж при нормотрофії плода (4,5 %).

Обтяжений гінекологічний анамнез встановлений більше, ніж у половини вагітних з затримкою розвитку плода (52,6 % вагітних з затримкою розвитку плода I ст. і 58,1 % - II-III ст. проти 16,7 % в групі порівняння). З них у переважній більшості відмічали поєднання 2-3 гінекологічних захворювань. Пізні настання менархе відмічено у 13,4 % вагітних з затримкою розвитку плода I ст. та 13,9 % - II-III ст., фіброміома матки – відповідно у 6,2 % та 7,0 %, операції на матці, маткових трубах та яєчниках – у 8,3 % та 9,3 %, розлади менструального циклу – у 10,0 % жінок групи порівняння, 14,4% жінки з затримкою розвитку плода I ст. та 16,3 % - II-III ст., хронічні запальні процеси жіночих статевих органів – відповідно у 10,0 %, 19,6 % і 32,6 %. Попередні вагітності закінчились абортами у жінок з затримкою розвитку плода I та II-III ст. в 2,3 і 3,0 рази частіше, ніж в групі порівняння.

Екстрагенітальну патологію мали 56,7 % вагітних з затримкою розвитку плода I ст. і 60,5 % вагітних з затримкою розвитку плода II-III ст. При цьому 2 і більше захворювання діагностовано приблизно 20,0 % жінок з даною патологією. В групі порівняння соматичні захворювання констатовано у 26,7 % вагітних. Захворювання серцево-судинної системи діагностовано у 10,0 % вагітних з нормотрофією плода, 24,7 % вагітних з затримкою розвитку плода I ст. і 16,3 % - з II-III ст.; патологію нирок – відповідно у 6,7 %, 17,5 % і 23,3 % жінок, ендокринні порушення – у 10,0 %, 14,4 % і 27,9 % вагітних.

Слід відмітити, що у 85,6 % жінок з затримкою розвитку плода I ст. і 95,4 % жінок з затримкою розвитку плода II-III ст. вагітність супроводжувалась різними ускладненнями, причому у однієї вагітної часто відмічали поєднання 2-4 ускладнень. Так, гестоз I половини вагітності у жінок з затримкою розвитку плода I ст. відмічали в 1,6 рази частіше, а з II-III ст. – в 1,8 рази, ніж в групі порівняння, загрозу переривання вагітності – відповідно в 1,4 і 2,0 рази, гестози II половини вагітності – в 4,4 і 5,3 рази. Преєклампсію середнього та важкого ступеня при затримці розвитку плода I і II-III ст. відмічено в 5,3 і 7,7 разів більше (17,5 % та 25,6 %), ніж при нормотрофії плода (3,3 %).

За даними біофізичного профілю у всіх вагітних з нормотрофією плода діагностовано задовільний стан плода. Сумарна середня оцінка біофізичного профілю плода в групі порівняння становила $(9,3 \pm 0,4)$ бали, при затримці розвитку плода I ст. – $(7,2 \pm 0,5)$, при II-III ст. – $(5,9 \pm 0,3)$ бали.

У групі порівняння всі пологи були терміновими і завершилися народженням живих доношених дітей з середньою масою (3353 ± 56) г, з них 86,7 % дітей народились без ознак асфіксії, 13,3% дітей – з асфіксією легкого ступеня.

91,8 % жінок з затримкою розвитку плода I ст. народили вчасно, 7,2 % – передчасно. У 83,7 % вагітних з затримкою розвитку плода II-III ст. пологи були терміновими, у 16,3 % – передчасними. Вагітність закінчилась шляхом операції кесарського розтину у 25,8 % та 34,9 %

вагітних жінок з затримкою розвитку плода I та II-III ст. відповідно.

При затримці розвитку плода I ст. без асфіксії народилось 53,6 % дітей, з асфіксією легкого ступеня – 43,3 % та 3,1 % – середнього ступеня важкості. При затримці розвитку плода II-III ст. ці показники становили відповідно 44,2 %, 46,5 % та 9,3 % новонароджених.

Таким чином, наведені дані свідчать, що хронічна плацентарна недостатність і затримка розвитку плода є мультифакторною патологією. Особлива роль в її розвитку відводиться порушенням репродуктивної системи, наявності екстрагенітальних захворювань, ускладненням гестації, що негативно впливають на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого, і диктують необхідність подальшого пошуку патогенетичних факторів, а також розробці нових методів лікування.

У результаті проведених досліджень встановлено, що активність каталази в крові вагітних на фоні хронічної плацентарної недостатності і затримки розвитку плода I ст. зростала порівняно з нормою ($10,80 \pm 0,71$ мг/мкл, $p < 0,05$). Прогресування хронічної плацентарної недостатності і наявність затримки розвитку плода II-III ст. супроводжувались зниженням її рівня до 62,7 % від нормального значення ($p < 0,001$). Рівень церулоплазміну сироватки крові вагітних при хронічній плацентарній недостатності та затримці розвитку плода ЗРП I ст. підвищувався в 1,4 рази в порівнянні з показником у здорових вагітних ($36,45 \pm 1,44$ ум.од., $p < 0,001$) Поступово, в результаті наростання тяжкості патології, настає виснаження захисних сил організму, і, як наслідок, - прогресуюче зниження активності ферменту в крові вагітних з затримкою розвитку плода II-III ст. до 80 % від фізіологічного показника ($p < 0,001$). У процесі прогресування затримки розвитку плода насиченість трансферину сироватки крові залізом у вагітних жінок з хронічною плацентарною недостатністю при затримці розвитку плода I ст. знижувалась з ($0,184 \pm 0,006$) ум.од. до ($0,164 \pm 0,003$) ум.од. ($p < 0,01$), проте, в подальшому, при затримці розвитку плода II-III ст. поступово зростала вище норми ($p < 0,01$).

При вивченні вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові вагітних встановлено його зростання з розвитком хронічної плацентарної недостатності і затримки розвитку плода I та II-III ст. відповідно в 1,4 рази ($p < 0,01$) та 1,8 разу ($p < 0,001$) порівняно з нормою ($2,89 \pm 0,26$ мкмоль/л), що є свідченням надмірної пероксидації ліпідів і як наслідку порушення мікроциркуляції в плаценті, ініціації явищ цитолізу компонентів плаценти. Кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів викликають пошкодження ендотелію судин, в тому числі і судинного русла плаценти, що сприяє збільшенню проникності судинної стінки і порушення мікроциркуляції в плаценті, що в кінцевому результаті призводить до генералізації цитокінового синтезу.

При вивченні рівнів прозапальних цитокінів сироватки крові вагітних відмічалось їх зростання порівняно з нормою з розвитком досліджуваної патології. Так, концентрація інтерлейкіну 1 β при затримці розвитку плода I ст. збільшувалась в 1,5 рази ($p < 0,05$), при II-III ст. –

в 2,1 рази ($p < 0,002$), інтерлейкіну 6 – відповідно в 1,7 рази ($p < 0,05$) і в 2,5 рази ($p < 0,002$), фактору некрозу пухлин α – в 1,6 рази ($p < 0,05$) і 3,0 рази ($p < 0,001$). Водночас, хронічна плацентарна недостатність і затримка розвитку плода супроводжуються дефіцитом рівня протизапального інтерлейкіну 4 в сироватці крові ($p < 0,05$).

Цитокіни здатні реалізувати синдром ендогенної дисфункції за рахунок активного впливу цитокінів на реакції системи гемостазу, діючи на ендотеліальні клітини судинної стінки. Крім того, самі ендотеліоцити продукують інтерлейкіни 1, 6, 8, фактор некрозу пухлин. Високі рівні прозапальних цитокінів є природною захисною реакцією імунної системи у відповідь на дію тих чи інших носіїв сторонньої генетичної інформації. Однак тривала ендогенна стимуляція ендотеліоцитів цими цитокінами призводить до їх надмірної продукції, і, як наслідок, – до відкладання їх на васкулярному ендотелії та наступної дисфункції останнього (В.В. Ветров, Г.К. Бутаев, 2003). В умовах пошкодження ендотелію відбувається переважання продукції тромбоксану і зменшення вироблення простацикліну та оксиду азоту, що призводить до стійкого судинного спазму та порушення мікроциркуляції (Г.М.Савельєва и соавт., 2000). На цьому фоні виникає ішемія клітин плаценти, яка призводить до активації системи комплементу, нейтрофілів, ендотелія і макрофагів. На фоні накопичення вільних радикалів, продуктів перекисного окислення ліпідів і зниження активності системи антиоксидантного захисту організму виникає ефект “подвійного удару”, коли відбувається генералізоване ураження ендотелію судин, їх спазм, ішемія плаценти, що ще в більшому ступені провокує патологічні зміни плаценти. Недостатність фетоплацентарного комплексу, яка виникає при цьому, призводить до хронічної гіпоксії плода і затримки його розвитку.

Виявлені нами стрімке наростання сполук вільнорадикального окислення ліпідів, прогресивне погіршення показників антиоксидантного захисту організму і порушення імунологічного балансу сприяють розвитку виражених гістологічних і електронномікроскопічних змін в плаценті породіль з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода. Навіть після курсу комплексної медикаментозної терапії в гістологічних препаратах плаценти спостерігали виражені дистрофічні і некротичні зміни та розлади кровообігу. При електронномікроскопічних дослідженнях плаценти багато структурних компонентів знаходились на різних стадіях некробіозу та сильно вираженої дистрофії. Лише в окремих ворсинах спостерігались пристосувально-компенсаторного характеру ознаки нормалізації ультратонкої структури.

Так, порушення мікроциркуляції у ворсинах проявлялись звуженням просвіту судин артеріального типу, потовщенням їх стінок за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів середньої оболонки і гіперплазії фібробластів, що формують адвентицію. Судини венозного типу розширені, з явищами стазу в них формених елементів крові. Капіляри у ворсинах займали переважно

центральне або субцентральне положення. Вищевказане разом із щільним розташуванням термінальних ворсин, посиленням відкладанням фібриноїду на їх поверхні, солей кальцію призводило до звуження міжворсинкового простору, що затруднювало кровообіг в ньому. Виникала тканинна гіпоксія, яка стимулювала синтез колагенових волокон, і, таким чином, розвиток склеротичних змін у ворсинах.

При електронномікроскопічних дослідженнях плацент породіль контрольної групи спостерігали виражені зміни мембранних органел синцитіотрофобласта – каналців ендоплазматичної сітки та мітохондрій – структур, що є найбільш реактивними цитоплазматичними органелами, які першими піддаються змінам при гіперфункції клітин або під дією патогенних факторів. Набряклість мітохондрій, дезорганізовані та лізовані крісти з порушенням їх функції на фоні зниження активності мітохондріальних ензимів призводили до розладів діяльності інших органел і зниження інтенсивності енергозалежних реакцій біологічного синтезу в плаценті. На початкових стадіях хронічної плацентарної недостатності відмічали гіперплазію агранулярної ендоплазматичної сітки, що відображало активацію функцій органа, а в подальшому дистрофічні зміни призводили до фрагментації і лізису гіперплазованих цистерн. Здебільшого гранулярна ендоплазматична сітка була нерівномірно розсіяна по цитоплазмі і мала вигляд цистерн, які утворювали вакуолеподібні порожнини. Кількість рибосом, з'язаних з їх мембранами, була різко зменшена. Це характеризує гіпореактивність органели, що позначається на синтезі плацентою гормонів і ферментів в умовах підвищеної потреби в них плоду при хронічній плацентарній недостатності і затримці його розвитку.

При дослідженні показників гемодинаміки встановлено зростання показників кривих швидкостей кровотоку в матковій, пупочній артеріях та черевному відділі аорти плода порівняно з нормою ($p < 0,05$) з розвитком хронічної плацентарної недостатності і затримки розвитку плода. Вкрай несприятливою ознакою для плода є зворотній або нульовий діастолічний кровоток в артерії пуповини. Такий стан ми відмічали у 7,2 % випадків при затримці розвитку плода I ст. і у 23,2 % - при II-III ст. Це призводить до подальших змін кровотоку в аорті плода і збільшення частоти порушення мозкового кровообігу.

При затримці розвитку плода I ст. ми виявляли відсутність достовірної різниці між показниками кровообігу в басейні середньої мозкової артерії плода і нормою ($p > 0,05$), що можна розглядати як компенсаторно-адаптивну реакцію, спрямовану на забезпечення нормального функціонування мозку плода за рахунок централізації кровообігу (І.С. Лук'янова і співав., 2003). При затримці розвитку плода II-III ст. констатовано достовірне підвищення систолодіастолічного співвідношення в середній мозковій артерії плода ($p < 0,01$). Слід відмітити, що в 11,6 % випадків при затримці розвитку плода II-III ст. ми відмічали зниження даного показника відносно норми, що є відображенням компенсаторної реакції кровообігу до життєво важливих органів для

підтримання нормального кровообігу головного мозку в умовах зниженої плацентарної перфузії.

Згідно класифікації гемодинамічних порушень за А.Н.Стрижаковим (1987) при затримці розвитку плода I ст. IA стадію кровоплину спостерігали у 8,2 % пацієток, IB – у 34,1 %, II – у 50,5 %, III – у 7,2 %; при II-III ст. відмічали в основному значні гемодинамічні зміни в системі мати-плацента-плід: II стадію – відмічали у 76,8 % випадках, а III – у 23,2 % вагітних.

При затримці розвитку плода II-III ст. значення систолодіастолічне співвідношення в артерії пуповини позитивно асоціювалось з рівнем інтерлейкіну 1 β ($r=+0,20$), інтерлейкіну 6 ($r=+0,45$) та фактором некрозу пухлин α ($r=+0,34$).

Після проведеного лікування в обох групах жінок з хронічною плацентарною недостатністю на фоні затримки розвитку плода відмічали зниження концентрації малонового діальдегіду сироватки крові. Однак, в основній групі вагітних, які додатково отримували препарат Коензим композитум, вміст малонового діальдегіду був достовірно нижчим, ніж у жінок контрольної групи ($p<0,05$).

На фоні лікування активність каталази крові вагітних жінок при затримці розвитку плода I ст. практично не змінилась в обох групах ($p>0,05$). При затримці розвитку плода II-III ст. цей показник збільшувався в контрольній групі вагітних в 1,4 рази ($p<0,01$), в основній – в 1,8 рази, досягаючи норми ($p<0,001$). Активність церулоплазміну сироватки крові вагітних з хронічною плацентарною недостатністю та затримкою розвитку плода I ст. після лікування недостовірно зростала в обох групах. У випадках затримки розвитку плода II-III ст. цей показник в контрольній групі вагітних на фоні лікування достовірно не змінився ($p>0,05$), а в основній - достовірно зростав ($p<0,05$), досягаючи при цьому нижньої межі норми. Насиченість трансферину сироватки крові залізом після лікування підвищувалась при затримці розвитку плода I ст. в обох групах ($p<0,01$) та знижувалась при затримці розвитку плода II-III ст. ($p<0,05$), але в усіх випадках була нижчою в основній групі порівняно з контрольною.

Таким чином, застосування препарату Коензим композитум в комплексі медикаментозної терапії вагітним з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода збільшує функціональну ємність антиоксидантного захисту організму порівняно з комплексною медикаментозною терапією, особливо при затримці розвитку плода II-III ст. Це супроводжувалось нормалізацією вмісту малонового діальдегіду сироватки крові вагітних після лікування, що достовірно було меншим від рівня показників контрольної групи вагітних і свідчить про здатність Коензим композитум нормалізувати співвідношення активності про- і антиоксидантної систем у вагітних з хронічною плацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода.

Загальноприйнята комплексна медикаментозна терапія не призвела до достовірного зниження рівня прозапальних цитокінів сироватки крові вагітних, а концентрація інтерлейкіну 4 після лікування практично не змінилась ($p>0,05$). В основній групі вагітних відмічали виражене

зниження вмісту прозапальних цитокінів на фоні лікування – концентрація інтерлейкіну 1 β достовірно знижувалась при затримці розвитку плода I ст. в 1,3 рази порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$), при II-III ст. – 1,4 рази ($p < 0,05$), інтерлейкіну 6 – відповідно в 1,2 ($p < 0,05$) та 1,5 рази ($p < 0,01$), фактору некрозу пухлин α – в 1,5 рази ($p < 0,05$) та 1,4 рази ($p < 0,01$); водночас рівень інтерлейкіну 4 зростав відповідно 1,4 рази ($p < 0,05$) та 1,5 рази ($p < 0,01$).

При вивченні морфологічної структури плаценти основної групи породіль встановлено, що в порівнянні з плацентами контрольної групи, площа некротично змінених ділянок і дистрофічних змін в плаценті була меншою. Гістологічна структура компонентів плаценти в третині випадків мала ознаки, притаманні нормальній будові органа. Відмічались добре розвинуті пристосувально-компенсаторні реакції – гіперплазія капілярів і їх периферичне розташування у ворсинах, збільшення кількості синцитіальних бруньок, синцитіокапілярних мембран, синусоїдів. На ультраструктурному рівні в цитоплазмі синцитіотрофобласта вже не виявляли вакуолоподібних електроннопрозорих структур, внутрішньоклітинні органели відносно рівномірно розподілялись по всій цитоплазмі і більшість з них мали близьку до нормальної будову. Гранулярна ендоплазматична сітка була представлена неширокими канальцями, мембрани яких густо вкриті рибосомами. Багато було вільних рибосом і полісом. На апікальній поверхні синцитіотрофобласта наявна велика кількість мікрворсинок, навіть їх розгалуження. В цитоплазмі наявні гранули глікогену, везикули, ліпосоми. Це свідчить про добре виражену секреторну функцію синцитіотрофобласта.

Вказані особливості структурної організації плаценти на фоні додаткового застосування препарату Коензим композитум свідчить про активацію регенераторних процесів в ній, що проявлялось чіткою тенденцією до нормалізації будови більшості її структурних компонентів, та, відповідно, створювало передумови для нормалізації її діяльності і виконання властивих для неї функцій.

При затримці розвитку плода I ст. резистентність судин фетоплацентарного комплексу (маткова артерія, артерія пуповини, черевний відділ аорти плода та середня мозкова артерія плода) після лікування була практично однаковою в обох групах. Однак, запропонована нами терапія спричинила більш виражене зниження судинного опору в вище вказаних судинах при наявності затримки розвитку плода II-III ст., ніж комплексна. Слід зазначити, що в контрольній групі вагітних позитивний ефект від лікування при затримці розвитку плода I ст. відмічено в 84,9% випадків, при II-III ст. – в 40,9 %, погіршення показників судинного опору – відповідно в 1,9 % і 18,2 %, кровоток в фетоплацентарному комплексі залишався практично без змін – в 13,2 % і 40,9 %. В основній групі при затримці розвитку плода I ст. позитивний ефект від лікування відмічено у переважної більшості випадків (93,2 %), в 6,8 % ефекту від лікування не відмічено; при II-III ст. у 66,7 % випадків спостерігався позитивний ефект на фоні лікування, погіршення показників

гемодинаміки - у 9,5 %, судинний опір залишався без змін у 23,8 % випадків.

Після лікування в контрольній групі вагітних загалом відмічено покращення внутрішньоутробного стану плода. За даними біофізичного профілю задовільний стан плода констатовано у 63,5 % жінок при I ст. затримки його розвитку і у 22,7 % - при II-III ст., сумнівний – відповідно у 36,5 % і 63,7 %, загрозливий – у 13,6 % при II-III ст. В основній групі вагітних з задовільний стан плода при затримці його розвитку I ст. діагностовано у 72,7 % випадків, при II-III ст. – у 38,1 %, сумнівний стан – відповідно у 27,3 % і 61,3 %. Незважаючи на проведене лікування в контрольній групі вагітних з затримкою розвитку плода I ст. в 1 випадку настала антенатальна смерть плода через декомпенсовану форму хронічної плацентарної недостатності.

90,6 % жінок контрольної групи з діагнозом під час вагітності затримкою розвитку плода I ст. народили вчасно, 9,4 % - передчасно, в основній групі – відповідно 95,5 % та 4,5% жінок; при II-III ст. – термінові пологи мали 77,3% жінок контрольної групи, передчасні – 22,7 %, в основній – відповідно 90,5 % та 9,5 %.

У контрольній групі раннє і передчасне відходження навколоплідних вод при затримці розвитку плода I ст. відмічено у 34,0 % жінок, при II-III ст. – 36,4 %. В основній групі ці показники склали відповідно 22,7 % та 38,1 %. Операцій кесарського розтину у жінок з затримкою розвитку плода I ст. проведено в 2,6 рази менше в основній групі, ніж в контрольній групі, при II-III ст. – в 1,9 рази.

Середні показники маси і росту немовлят основної групи жінок з діагнозом під час вагітності затримки розвитку плода I ст. становили відповідно (2999 ± 34) г і $(48,9 \pm 0,5)$ см, а при II-III ст. – (2544 ± 138) г та $(47,9 \pm 0,3)$ см. Середня маса новонароджених контрольної групи вагітних з затримкою розвитку плода I ст. становила (2777 ± 67) г, ріст – $(49,0 \pm 0,4)$ см, при II-III ст. – відповідно (2242 ± 86) г та $(46,0 \pm 0,5)$ см.

В основній групі у жінок з затримкою розвитку плода I ст. під час вагітності 75,0 % дітей народилось без асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 8-10 балів, що на 40,4 % більше, ніж в контрольній (34,6 %); 13,3 % – в асфіксії легкого ступеня, при II-III ст. – відповідно 71,4 % і 28,6 % новонароджених. В контрольній групі при затримці розвитку плода I ст. в асфіксії легкого ступеня народилось 59,6 % новонароджених, в асфіксії середнього ступеня – 5,8 %; при II-III ст. відповідно – 18,2 %, 63,6 % і 18,2 % дітей.

Патологія раннього неонатального періоду частіше зустрічалась у новонароджених контрольної групи. Так, гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи в контрольній групі діагностовано у 50,6 % дітей, що є в 3,6 рази більше, ніж в основній групі (13,9 %). У контрольній групі переважали гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи середнього і важкого ступеня (33,3 %), тоді як в основній – легкого ступеня (7,7 %). Синдром дихальних розладів в контрольній групі новонароджених діагностовано у 16,0 % новонароджених,

в основній – у 4,6 %. В обласну дитячу лікарню для подальшого лікування переведено майже третина новонароджених контрольної групи вагітних (28,0 %), а в основній групі – лише 6,2 %, всі які були в підгрупі вагітних з затримкою розвитку плода II-III ст.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і пропонується нове вирішення задачі лікування хронічної плацентарної недостатності в залежності від ступеня затримки розвитку плода, накопичення кінцевих сполук перекисного окислення ліпідів, активності антиоксидантної системи, цитокинового статусу організму вагітних, морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу шляхом включення в комплексну терапію цього виду патології препарату Коензим композитум, що дозволило знизити акушерські і перинатальні ускладнення.

1. Провідними чинниками ризику виникнення хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода є вік першороділь до 18 років і після 30 років ($16,4 \pm 3,1$ %), обтяжений гінекологічний анамнез (хронічні запальні процеси жіночих статевих органів ($23,6 \pm 3,6$ %), розлади менструального циклу ($15,0 \pm 3,0$ %), фіброміома матки ($6,4 \pm 2,1$ %), аборти в анамнезі ($25,0 \pm 3,7$ %), перенесені операції на матці, трубах, яєчниках ($8,6 \pm 2,4$ %)), ускладнення гестації (загроза переривання вагітності ($65,0 \pm 4,0$ %), гестози I ($21,4 \pm 3,5$ %) та II половин вагітності ($30,7 \pm 3,9$ %)), що зумовлює зростання відсотку оперативних родорозрішень ($28,6 \pm 3,8$ %).

2. Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з прогресуючою затримкою розвитку плода характеризується зниженням сумарної оцінки біофізичного профілю плода до ($5,9 \pm 0,6$) балів, що несприятливо впливає на перинатальні наслідки розродження і проявляється високим рівнем інтранатальної асфіксії ($49,3 \pm 4,2$ %), гіпоксичної енцефалопатії ($33,6 \pm 3,9$ %), а сумарні перинатальні втрати складають 7,1 %.

3. Зростання рівня малонового діальдегіду ($p < 0,01$), що зумовлено підсиленням процесів перекисного окислення ліпідів, та підвищення активності каталази крові на 30% ($p < 0,05$) та церулоплазміну сироватки крові на 40% ($p < 0,001$) порівняно з нормою при затримці розвитку плода I ст. сприяло активізації компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу, а зниження каталази крові на 37 % ($p < 0,001$) та церулоплазміну сироватки крові на 20% ($p < 0,001$) вказує на виснаження функціональних резервів з подальшим тяжким порушенням функції плаценти та розвитком затримки розвитку плода II-III ст.

4. У разі прогресування хронічної плацентарної недостатності відбувається значне наростання рівня прозапальних цитокінів сироватки крові, особливо при затримці розвитку плода II-III ст., а саме: вміст інтерлейкіну 1β збільшується в 2,1 рази ($p < 0,002$), інтерлейкіну 6 – в 2,5 рази ($p < 0,002$), фактору некрозу пухлин α – в 3,0 рази ($p < 0,001$) з паралельною суттєвою депресією синтезу протизапального інтерлейкіну 4 ($p < 0,05$), що може бути ведучим чинником у розвитку

синдрому ендотеліальної дисфункції та тканинного пошкодження плаценти.

5. Розвиток хронічної плацентарної недостатності супроводжується значними гемодинамічним змінами фетоплацентарного комплексу, які асоціюють зі ступенем тяжкості затримки розвитку плода і проявляються у збільшенні систоло-діастолічного співвідношення в матковій та пупочній артеріях, черевному відділі аорти плода ($p < 0,05$) та в середній мозковій артерії плода, особливо при затримці розвитку плода II-III ст. ($p < 0,01$). Критичний стан плода з наявністю нульових або від'ємних значень діастолічного компонента в артеріях пуповини констатовано у 7,2% випадків затримки його розвитку I ст. та 23,2 % - II-III ст.

6. Хронічна плацентарна недостатність і затримка розвитку плода супроводжуються розвитком і прогресивним наростанням дистрофічних, некробіотичних і некротичних змін в клітинах плаценти аж до повного руйнування цитоплазматичних органел, мітохондрій та ядер.

7. Загальноприйнята медикаментозна терапія хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода поряд з покращенням показників антиоксидантного захисту організму організму вагітних суттєво не впливає на рівень цитокінів і сприяє відносній нормалізації морфологічної структури плаценти тільки при затримці розвитку плода I ст. Включення препарату Коензим композитум в комплексну терапію вагітних з даною патологією нормалізує рівень показників антиоксидантного захисту організму, дисбаланс цитокінового статусу, сприяє активізації регенераторних процесів в плаценті, що проявляється покращенням гемодинамічних показників кровотоку в фетоплацентарному комплексі, особливо при тяжкому ступені затримки розвитку плода, та відновленням гістологічної і ультратонкої структури плаценти як є морфологічного субстрату регуляції порушених метаболічних процесів.

8. Запропонований комплекс лікування сприяє покращенню внутрішньоутробного стану плода, що супроводжується збільшенням кількості народження дітей без асфіксії при затримці розвитку плода I ст. – з $34,6 \pm 6,6$ % до $75,0 \pm 6,5$ % ($p < 0,001$), при II-III ст. – з $18,2 \pm 8,2$ % до $57,4 \pm 10,8$ % ($p < 0,01$); зменшенням гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи новонароджених з $50,6 \pm 5,8$ % до $13,9 \pm 4,3$ % ($p < 0,01$), а також зниженням відсотку оперативних пологорозрішень при затримці розвитку плода I ст. з $35,8 \pm 6,6$ % до $13,6 \pm 5,2$ % ($p < 0,01$), при II-III ст. – з $45,5 \pm 10,6$ % до $23,8 \pm 9,3$ % ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До групи підвищеного ризику розвитку хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода слід віднести вагітних жінок до 18 років і після 30 років, які народжують вперше, а також з обтяженим гінекологічним і акушерським анамнезом (наявність хронічних запальних процесів жіночих статевих органів, розладів менструального циклу, фіброміоми матки, абортів в анамнезі, перенесених операції на матці, трубах, яєчниках, ускладнень гестації - загрози

переривання вагітності, гестозів I та II половин вагітності).

2. Прогностичними критеріями розвитку та ступеня тяжкості хронічної плацентарної недостатності і затримки розвитку плода можуть слугувати наступні показники: збільшення концентрації малонового діальдегіду в сироватці крові, зниження активності каталази крові, церулоплазмину сироватки крові, підвищення насиченості трансферину сироватки крові залізом, зростання рівня інтерлейкінів 1 β , 6, фактору некрозу пухлин α .

3. В комплекс медикаментозної терапії хронічної плацентарної недостатності та затримки розвитку плода доцільно включати препарат Коензим композитум в залежності від ступеня затримки розвитку плода: при I ст. в дозі 2,2 мл внутрішньом'язово 1 раз в 3 дні в кількості 5 ін'єкцій, при II-III ст. – 2,2 мл внутрішньом'язово через день в кількості 10 ін'єкцій.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пахаренко Л.В. Гемомікроциркуляторне русло плаценти при хронічній плацентарній недостатності // Галицький лікарський вісник.- 2003.- №1.- С.86-87.

2. Пахаренко Л.В. Гістологічні і ультраструктурні зміни системи мікроциркуляції плаценти при хронічній плацентарній недостатності // Галицький лікарський вісник.- 2003.- №2.- С. 158-159.

3. Пахаренко Л.В. Вплив препарату Coenzyme compositum на цитокиновий статус в комплексному лікуванні вагітних з хронічною фетоплацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода // Вісник наукових досліджень.- 2003.- №4.- С.79-81.

4. Пахаренко Л.В. Застосування препарату Coenzyme compositum з метою корекції показників антиоксидантного захисту в комплексному лікуванні вагітних з хронічною фетоплацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія МЕДИЦИНА.- 2003.-Випуск 21.- С.247-250.

5. Пахаренко Л.В. Ефективність антигомотоксичної терапії в комплексному лікуванні вагітних з хронічною фетоплацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода // Галицький лікарський вісник.- 2004.- №1.- С. 77-79.

6. Пахаренко Л.В. Патогенетичні аспекти розвитку хронічної фетоплацентарної недостатності і затримки розвитку плода // Буковинський медичний вісник.- 2004.- №1.- С. 99-102.

7. Пахаренко Л.В. Зміни цитокинового статусу вагітних з хронічною фетоплацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода // Український медичний альманах.- 2004.- №1.- С. 126-127.

8. Пахаренко Л.В. Характеристика гемодинаміки в системі мати-плацента-плід в умовах хронічної фетоплацентарної недостатності і затримки розвитку плода // Вісник наукових

досліджень.- 2004.- №2.- С.74-75.

9. Пахаренко Л.В. Застосування препарату Coenzyme compositum в комплексному лікуванні хронічної плацентарної недостатності // Биологическая терапия.- 2003.- №3- С.14-17.

10. Пахаренко Л.В. Корекція антиоксидантних порушень і змін гемодинаміки в фетоплацентарному комплексі при хронічній плацентарній недостатності і затримці розвитку плода // Матеріали VI Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених.- Тернопіль, 2003.- С.100.

11. Пахаренко Л.В. Вивчення цитокінового статусу вагітних жінок з хронічною фетоплацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода // Тези 58 науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної медицини”.- Київ, 2003.- С.10.

12. Пахаренко Л.В. Зміни антиоксидантної системи захисту вагітних з хронічною фетоплацентарною недостатністю і затримкою розвитку плода // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології”.- Донецьк, 2004.- С.121.

АНОТАЦІЯ

Пахаренко Л.В. Патогенетичні аспекти хронічної плацентарної недостатності при затримці розвитку плода та методи їх корекції.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.- Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2004.

Дисертація присвячена зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з хронічною плацентарною недостатністю та затримкою розвитку плода. Встановлено взаємозв'язок між біохімічними, імунологічними, морфологічними та доплерометричними порушеннями та розвитком плацентарної недостатності, зокрема зростання процесів перекисного окислення ліпідів, зниження активності антиоксидантного захисту, дисбаланс цитокінового профілю відбувались на фоні виражених гістологічних і електронномікроскопічних змін в плаценті, що призводить до підвищення резистентності судин фетоплацентарного комплексу та погіршення внутрішньоутробного стану плода. Обґрунтовано доцільність застосування препарату Коензим композитум та розроблено і впроваджено лікувально патогенетичний комплекс корекції виявлених порушень, що дозволило знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у даної категорії вагітних.

Ключові слова: хронічна плацентарна недостатність, затримка розвитку плода, Коензим композитум, антиоксидантний захист, цитокіни, доплерометрія, плацента.

АННОТАЦИЯ

Пахаренко Л.В. Патогенетические аспекты хронической плацентарной недостаточности при задержке развития плода и методы их коррекции.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.- Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2004.

Диссертация посвящена снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью и задержкой развития плода. Установлено взаимосвязь между биохимическими, иммунологическими, морфологическими и доплерометрическими нарушениями и развитием данной патологии, а именно нарастание процессов перекисного окисления липидов, снижением активности антиоксидантной защиты, дисбаланс цитокинового профиля происходили на фоне выраженных гистологических и электронномикроскопических изменений в плаценте, что способствовало увеличению резистентности сосудов фетоплацентарного комплекса и ухудшению внутриутробного состояния плода. Научно обоснована целесообразность применения препарата Коензим композитум, разработано и внедрено лечебно патогенетический комплекс коррекции выявленных нарушений, что позволило снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений у данной категории беременных.

Для достижения цели и задач исследования обследовано 140 беременных женщин с верифицированным диагнозом хронической плацентарной недостаточности и задержки развития плода в III триместре беременности, из них 97 женщин с задержкой развития плода I ст., 43 – с задержкой развития плода II-III ст. В зависимости от методов лечения беременных поделили на две группы – контрольную (75 женщин), которая получала комплексную медикаментозную терапию данной патологии, и основную (65 женщин), в комплекс терапии которых кроме базисных препаратов дополнительно включили Коензим композитум в дозе 2,2 мл внутримышечно при задержке развития плода I ст. в количестве 5 инъекций 1 раз в 3 дня, при II-III ст. – в количестве 10 инъекций через день.

Проведенные клиничко-лабораторные исследования показали, что при наличии хронической плацентарной недостаточности и задержки развития плода отмечено существенное повышение активности системы перекисного окисления липидов ($p < 0,05$) на фоне угнетения активности ферментов антиоксидантной защиты ($p < 0,05$), дисбаланс цитокинового профиля беременных (гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов 1 β , 6, фактора некрозу опухолей α ($p < 0,01$) и снижение уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина 4 ($p < 0,05$)), что сопровождалось развитием морфологических изменений в плаценте, увеличением сопротивления сосудов

фетоплацентарной системы и ухудшением внутриутробного состояния плода.

На фоне комплексной медикаментозной терапии наступает снижение показателей перекисного окисления липидов, некоторое повышение активности ферментов антиоксидантной защиты, снижение резистентности сосудов фетоплацентарного комплекса, что, однако, не вполне достаточно при наличии задержки развития плода II-III ст. После лечения в данной группе беременных практически не отмечено нормализацию уровня цитокинов.

Комплексная терапия хронической плацентарной недостаточности и задержки развития плода с включением препарата Коензим композитум оказалась более эффективной, особенно при задержке развития плода II-III ст.: существенно снизился уровень перекисного окисления липидов, максимально приближаясь к урону здоровых беременных при одновременном увеличению функциональных резервов антиоксидантной защиты, концентрация цитокинов приближалась к уровню нормы, происходило восстановление морфологической и ультратонкой структуры плаценты, что позволило значительно снизить резистентность сосудов фетоплацентарного комплекса, улучшить внутриутробное состояние плода и, таким образом, улучшить непосредственные результаты лечения. На основе полученных нами данных имеются основания считать, что использование препарат Коензим композитум в комплексном лечении беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью и задержкой развития плода является одним из перспективных направлений для улучшения результатов их лечения.

Ключевые слова: хроническая плацентарная недостаточность, задержка развития плода, Коензим композитум, антиоксидантная защита, цитокины, доплерометрия, плацента.

ANNOTATION

Pakharenko L.V. Pathogenetic aspects of chronic placental insufficiency by fetal growth retardation and methods of its correction.- Manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology.- Ternopil State Medical University by I.Gorbachevsky, Ternopil, 2004.

The thesis is devoted to decrease of frequency of obstetric and perinatal complications in pregnant women with chronic placental insufficiency and fetal growth retardation. It was established the interrelation between biochemical, immunological, morphological and Doppler disorders - activation of lipid's peroxidation, depression of antioxidant defense, cytokine disbalance proceeded on the backgrounds of expressed histological and ultrastructural changes in placenta, that lead to rise of vessel resistance in fetoplacental complex and make intrauterine placental state worse. The effectiveness of Coenzyme compositum was proved. Medical-pathogenetic complex of correction of discovered disorders was developed and introduced. It allowed to reduce frequency of obstetric and perinatal complications in women with this pathology.

Key words: chronic placental insufficiency, fetal growth retardation, Coenzyme compositum, antioxidant defense, cytokines, Doppler study, placenta.