

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

**ПОЛІЩУК ІВАН ПОЛІКАРПОВИЧ**

*УДК: 616-085+616-084+616-06+618.3-008.6.*

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНИХ МЕТОДІВ  
ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

14.01.01 - акушерство та гінекологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Тернопіль – 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**ГУДИВОК Іван Іванович,**

Івано-Франківський державний медичний університет

МОЗ України, завідувач кафедри акушерства

та гінекології факультету післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **ГРИГОРЕНКО Петро Петрович,**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти.

доктор медичних наук, професор **БЕСЕДІН Віктор Миколайович,**

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства та гінекології №1.

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

Захист дисертації відбудеться 19 квітня 2006 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради  
Д 58.601.02 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
(46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 17 березня 2006 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент

Г.А. Павлишин

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Прееклампсія вагітних - це комплекс функціональної поліорганної та полісистемної недостатності, що виникає під час вагітності, одна з найскладніших проблем у сучасному акушерстві. У роботах Л.І. Іванюти (2000), В.І. Грищенко (2002), В.М. Запорожана (2002), В.В. Абрамченко (2005) вказується, що преєклампсія має місце в 11,0-25,6 % випадків вагітності та залишається найбільш небезпечним акушерським ускладненням. Незважаючи на наукові досягнення багатьох вчених колективів, які вивчали різні аспекти етіології, патогенезу, профілактики і лікування преєклампсії (Б.М. Венцківський та співавт., 2002 р., В.І. Грищенко та співавт., 2004 р., В.М. Запорожан та співавт., 2004 р., Е.М. Шифман и соавт., 2002 р.), вона залишається однією з головних причин перинатальної (18,4-46,5 %) і материнської (12,1-28,5 %) захворюваності та смертності. Все це визначає соціальну значимість цього захворювання.

На сьогодні існує близько 40 теорій етіології та патогенезу преєклампсії, проте залишаються дискусійними питання, які стосуються виникнення і формування функціональної поліорганної недостатності. Відомо багато літературних джерел, які вказують на провідну роль імунологічного дисбалансу та погіршення окисно-відновних процесів, що викликають порушення мікроциркуляції та гіпоксичні пошкодження органів і систем у вагітних із гестозами (В.М. Запорожан і співавт., 2004; В.В. Абрамченко, 2005). Проте, залишаються нез'ясованими питання зміни деяких ланок імунного гомеостазу, зокрема, ролі цитокінів, особливо у їх взаємозв'язку з окисно-антиоксидантними процесами, метаболічним ендотоксикозом та їх вплив на систему ендотелін – оксид азоту в патогенезі порушень гемодинаміки в органах і системах організму матері і плода.

Доведена роль гемодинамічних розладів, змін реологічних властивостей крові, які призводять до капіляротрофічної недостатності, дестабілізації мембран гепатоцитів та клітин інших органів, розвитку гіпоксії, ацидозу, хронічної гіпоксії і гіпотрофії плода та розвитку поліорганної недостатності (Е.М. Шифман и соавт., 2002; Г.Л. Громько, 2000). Але їх висвітлення та методика обстеження з огляду на їх взаємозв'язок із врахуванням прогресування патології є недостатньою. Складність та недостатність вивчення патогенезу преєклампсії вимагає проведення комплексних досліджень у плані виявлення нових внутрішніх механізмів розвитку цієї недуги.

Запропонована велика кількість методів комплексного лікування не завжди сприяє усуненню важких функціональних змін у вагітних із гестозами, необхідна подальша розробка і корекція їх фармакотерапії. Спеціальних досліджень, в яких були б наведені результати комплексного вивчення змін при преєклампсії у взаємозв'язку з системою ендотелін – оксид азоту, типом гемодинаміки, антиоксидантним і цитокіновим статусами, ступенем метаболічного ендотоксикозу вагітних та порушеннями гемодинаміки в системі "мати-плацента-плід" і впливу на них диференційованого використання глутаргіну, реосорбілакту та рефортану в комплексному лікуванні вищевказаної патології, нами не виявлено. Все вищевикладене і зумовило мету наших досліджень.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології медичного факультету Івано-Франківського державного медичного університету. Автором самостійно виконано обсяг досліджень, що увійшов до звіту "Розробити і впровадити в практику охорони здоров'я ефективні методи прогнозування ускладнень, їх діагностику, профілактику і лікування у вагітних з групи ризику (гестози вагітних, анемії, ризик внутрішньоутробного інфікування, пієлонефрит, вагіноз, багатовіддя) з метою зниження перинатальної і материнської смертності" (№ держреєстрації 0104U007539). Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією АМН та МОЗ України від 25.04.2003, протокол №3.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування вагітних із преєклампсією та обґрунтувати диференційоване застосування глутаргіну, реосорбілакту та рефортану в комплексному лікуванні для профілактики важких ускладнень гестозів.

**Завдання дослідження:** 1. Вивчити стан гемодинаміки і стан фетоплацентарного кровоплину у вагітних при преєклампсії різного ступеня важкості.

2. Оцінити ступінь порушення білкового, ліпідного, пігментного обмінів при різних ступенях важкості преєклампсії.

3. Провести аналіз показників судинно-тромбоцитарної та плазмо-коагуляційної ланок гемостазу.

4. Встановити закономірності виникнення патологічних порушень стану перекисного окислення ліпідів та активності антиоксидантного захисту.

5. Оцінити ступінь ендогенної інтоксикації в організмі вагітних із преєклампсією.

6. Вивчити стан гуморального та клітинного імунітету, цитокіновий статус у вагітних із преєклампсією.

7. Встановити закономірності взаємозв'язків у системі ендотелін – оксид азоту.

8. Розробити раціональні методи профілактики ускладнень преєклампсії.

*Об'єкт дослідження* - преєклампсія легкого, середнього та важкого ступенів у вагітних.

*Предмет дослідження* - загальноклінічне обстеження вагітних, роділь, новонароджених, характер гемодинаміки, біохімічний склад крові, показники гемостазу, внутрішньоутробний стан плода, матково-плацентарний кровоплин, функціональний стан печінки, стан системи антиоксидантного захисту, метаболічні зміни та стан системи ендотелін – оксид азоту в організмі вагітних з преєклампсією та динаміка цих змін при використанні комплексної патогенетично обґрунтованої терапії.

*Методи дослідження* - з метою визначення клінічного перебігу преєклампсії вагітних проведено загальноклінічні, лабораторно-біохімічні, імуно-флюоресцентні, інструментальні дослідження. Показники гуморального і клітинного імунітету визначали методом непрямой

імунофлюоресценції. Вміст цитокінів та ендотеліну-1 в плазмі крові визначали імуноферментним методом. Моніторингу варіабельності серцевого ритму та артеріального тиску, доплер-ЕХО-кардіографію проводили за загальноприйнятою методикою. Отриманий цифровий матеріал обробляли математично-статистичними методами.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено концепцію патогенезу прееклампсії вагітних із урахуванням типу гемодинаміки (гіперкінетичний та еукінетичний типи при прееклампсії I-II ст., гіпокінетичний при прееклампсії III ст.), які виникають у результаті цитокінового дисбалансу з підвищеною продукцією прозапальних (тумор-некротичний фактор альфа, інтерлейкін-2) та зі зниженою продукцією протизапальних (інтерлейкін-10) цитокінів, у взаємозв'язку з активацією процесів ліпопероксидації, виснаженням антиоксидантних резервів організму, прогресуванням ендотоксикозу, підвищенням вмісту ендотеліну, зниженням вмісту оксиду азоту в сироватці крові, що викликає зростання загального периферичного опору, збільшення серцевого індексу, а при важкому гестозі його зменшення, що і зумовлює гіперперфузію, гіпоксію, прогресування функціональної поліорганної та полісистемної недостатності.

Встановлено, що однією з патогенетичних ланок гестозу є виражений дисбаланс вегетативної регуляції, що полягає у переважанні симпатикотонічної регуляції над парасимпатикотонічною і зумовлює високі показники артеріального тиску і підвищення судинного тону у вечірній та нічний час доби.

Визначено, що зміни функціонального стану печінки проявляються підвищенням активності індикаторних та екскреційних ферментів із одночасним зниженням рівня секретійних ферментів, порушенням білкового, ліпідного обмінів та синтезу факторів згортання крові.

На основі розроблених об'єктивних критеріїв оцінки стану гемодинаміки, гемо- та гомеостазу у вагітних із прееклампсією запропоновано диференційоване доповнення базової терапії глутаргіном, реосорбілактом та рефортаном, що є запорукою запобігання розвитку функціональної поліорганної недостатності, важких ускладнень у вагітних та новонароджених.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано комплекс клінічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження, який дозволяє оцінити ступінь порушення основних ланок патогенетичного ланцюга при прееклампсії у вагітних, і може використовуватися у науковій роботі та клінічній практиці.

Доведена доцільність застосування корегуючої терапії з метою зниження дисбалансу імунної системи, метаболічного гомеостазу та основних гемодинамічних показників шляхом застосування у комплексній терапії препаратів широкої біологічної дії - глутаргіну, реосорбілакту та рефортану, які проявляють виражену клінічну ефективність, помітно зменшують кількість ускладнень під час вагітності, пологів, післяпологовому періоді. Випущено два інформаційні листи: "Спосіб комплексного лікування прееклампсії вагітних" № 14-05; "Методика диференційованого

застосування препаратів "Реосорбілакт" та "Рефортан" у комплексній терапії прееклампсії вагітних" № 20-05 (РДАСНТІ 76.29.48). Івано-Франківськ: ЦНТЕІ, 27.07.2005.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи акушерських відділень Івано-Франківського обласного перинатального центру та міського пологового будинку, Галицької, Коломийської ЦРЛ Івано-Франківської області; Волочиської, Дунаєвецької, Новоушицької, Камянець-Подільської ЦРЛ Хмельницької області.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Представлені в роботі матеріали одержані особисто автором. Огляд літературних джерел, відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, здійснення клінічного, імунологічного, біохімічного, інструментального обстеження хворих та лікування, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, формулювання висновків і практичних рекомендацій, апробація матеріалів дисертації та підготовка до друку наукових праць виконані автором самостійно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи оприлюднені на науковій конференції "Актуальні питання сучасного акушерства" (Тернопіль, 2005 р.), конгресі "Новини року в акушерстві та гінекології" (Тернопіль, 2005 р.),

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 друкованих праць (із них 6 у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, а 1 у матеріалах конференції).

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 210 сторінках машинописного тексту. Робота складається із вступу, 6 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел (загальна кількість – 317 найменувань), додатків, ілюстрована 48 таблицями та 3 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 57 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Проведений аналіз перебігу вагітності та пологів у 190 жінок у віці від 17 до 37 років із рівноцінним паритетом за віковим цензом та кількості пологів, котрі знаходились на лікуванні в обласному перинатальному центрі м. Івано-Франківська з приводу вагітності та прееклампсії. Контрольну групу склали 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Комісією з питань етики ІФДМУ (протокол № 9 від 27.12.05) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Вагітні з гестозом були розділені на групи в залежності від проведеної терапії таким чином: II групу (основну) – склали 115 вагітних із прееклампсією, які отримували диференційовану комплексну терапію (II група), доповнену гутаргіном (50 мл 4 % розчину на 150 мл 0,9 % натрію хлориду довенно, в поєднанні з прийомом 0,5 г по 2 табл. два рази протягом 5 днів та по 2 табл. 3 рази на добу 10-15 днів) та реосорбілактом (5-8 мл/кг на добу – 4-5 інфузій) при ПЕ - I-II ст., а вагітні з ПЕ - III ст. - глутаргіном (в тому ж дозуванні) та рефортаном (5 мл/кг на добу в режимі

низько швидкісної довенної інфузії 5 раз), у залежності від типу гемодинаміки одночасно з загальноприйнятою терапією, I групу (порівняльну) складала 45 вагітних з пізнім гестозом, які одержували загальноприйнятту терапію гестозів відповідно до методичних вказівок Міністерства охорони здоров'я України (2003, 2004).

Для оцінки стану системного та органного кровоплину у вагітних із прееклампсією досліджували: варіабельність серцевого ритму, застосовуючи систему добового моніторингу і аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP) PP-101/24, версія HRV15 фірми СОЛЬВЕЙГ (Україна); добовий моніторинг АТ за допомогою системи добового моніторингу артеріального тиску (СМАТ) «Солвейг - АВР-01» (Україна) через 15 хв вдень і 30 хв уночі; доплер-ЕХО-кардіографії з визначення глобальної систолічної функції лівого шлуночка та периферичної гемодинаміки апаратом "Aloka - SSD - 1700" виробництва Японії.

Ультразвукове дослідження плода і плацентарного комплексу за допомогою діагностичного апарату "Aloka SSD-1700" (Японія). Оцінку стану внутрішньоутробного плода здійснювали з врахуванням результатів ультразвукового дослідження та даних кардіомоніторного спостереження за допомогою апарату 8040А фірми "Hewlett Packard" (CU1A), що складало основу біофізичного профілю плода у версії Manning F. A. et al. (1985 р). Стан матково-плацентарного і плодового кровоплину вивчали за допомогою доплерометричного дослідження шляхом реєстрації кривих швидкостей кровоплину в матковій артерії, пуповинній артерії, черевному відділі аорти плода та середній мозковій артерії плода на цьому апараті з доплерівським блоком пульсуючої хвилі, використовуючи мультичастотний датчик із частотою 3,5 МГц.

Функціональний стан печінки оцінювали за такими даними: маркерів синдрому цитолізу (активність амінотрансфераз методом Райтмана-Френкеля,  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП) в сироватці крові уніфікованим методом із субстратом  $\gamma$ -глутаміл-п-нітроанлідом, активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) в сироватці крові - уніфікований метод визначення за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином - метод Севела-Товарека; холестази активність лужної фосфатази за допомогою наборів фірми "Lachema". Білковосинтезуючу функцію печінки оцінювали за кількістю загального білка сироватки крові біуретовою реакцією, альбуміну в сироватці крові - індикатором бромкрезоловим зеленим, а оцінку його властивостей флюоресцентним органічним барвником К-35 (НИИ ФХМ МЗРФ, Москва), фракцій глобуліну - турбідиметричним методом АТ "Реагент" Україна. Порушення пігментного обміну вивчали за динамікою загального білірубіну та його фракцій за методом Ендрашека. Оцінка ліпідного обміну визначалася вмістом холестерину в крові по Ільку, ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) в крові з використанням комерційних наборів фірми "Lachema".

Дослідження тромбоцитарно-судинної ланки системи гемостазу проводили шляхом

визначення: кількості тромбоцитів та їх функціональною активністю, за здатністю до агрегації під дією адреналіну аналізатором агрегації тромбоцитів AP 2110 (Солар Україна). Вивчення плазмово-коагуляційної ланки системи гемостазу - шляхом визначення: часу згортання крові за Лі-Уайтом; активований час рекальцифікації (АЧР) уніфікованим методом із додаванням каоліну; толерантність плазми до гепарину – методом Сігга; уніфікований метод визначення протромбінового часу; протромбіновий індекс - за методом Квіка, уніфікований додаванням до плазми тромбoplastину; активний частковий тромбoplastиновий час; кількість фібриногену методом зважування. Дослідження фібринолітичної і атикоагулянтної систем проводили за допомогою таких методів: визначення плазміногена із застосуванням хромогенного субстрату за З. Баркаганом; визначення антиплазміну в модифікації З. Баркаган, А. Мамот; Хагеман-залежний фактор – спектрометрично із застосуванням хромогенних субстратів; фібринолітичну активність плазми методом лізису еуглобулінів за Є. Ковальським в модифікації В. Балуди, З. Баркаган; вміст антитромбіну III за Марбет, Вінтерштайну, в модифікації Ю. Кацадзе, М. Котовщикової; визначення розчинних комплексів мономерного фібрину (РКМФ) з використанням паракоагуляційних тестів: етанолового за Г. Годал в модифікації В.Г. Личова та протамін-сульфатного за В. Ліпінські; фібриногену Б - методом Кайммайна, Лайонса в модифікації В.Балуди і співавт.

Стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у плазмі дієнових кон'югат (ДК) по Р1асег (1966) в модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) і рівнем кінцевого продукту ПОЛ - малонового диальдегіду (МДА) за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою, тест проводили в кислому середовищі за методикою Р.А. Тимирбулатова з сульфатом двовалентного заліза. Показники системи антиоксидантного захисту (АОСЗ) вивчали шляхом визначення активності церулоплазміну та насиченості трансферину залізом за методом Г.О. Бабенка(1956), активності супероксиддисмутази (СОД) - за методом Fridovich в модифікації О.П. Макаревич і співавт.(1983), каталази - за А.Н. Бахом і С. Зубковою (1956). Реєстрацію показників проводили на спектрофотометрі PV 1251С (Солар Україна).

Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за рівнем середньомолекулярних пептидів (СМП при  $\lambda = 254$  та  $\lambda = 280$  нм) в сироватці крові за методом Г.І. Габрієляна.

Визначення показників клітинного, гуморального імунітету та цитокінів у крові вагітних жінок: лімфоцитів та їх субпопуляцій у периферійній крові проводилось за методом непрямої імунофлюоресценції, імунорегуляторний індекс вираховували за співвідношенням CD4 до CD8 Т-клітин (Т-хелпери/Т-супресори); показників гуморальної ланки імунітету: рівня сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA - проводилось за допомогою імуноферментного методу реактивами „IgG, IgM, IgA – ИФА стрип” ОФД; циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) проводили фотометрично після осадження імунних комплексів поліетиленгліколем (DAC-SpectroMed S.R.L.



Молдова); титри цитокінів визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "Stat Fax 303 Plus" (США) за допомогою наборів реагентів "TNF- $\alpha$  та IL-2 ELISA test kit Diaclone" (Франція), "IL-10 Biogourse Europes S.A." (Амстердам, Голландія).

Із метою вивчення стану системи ендотелін - оксид азоту визначали рівень ендотеліну-1 імуноферментним методом із використанням набору реагентів Biomedica (Австрія), а про вміст оксиду азоту (NO) в сироватці крові та сечі свизначали за рівнем його продуктів метаболізму – сумарних нітритів (NO<sub>2</sub>) та нітратів (NO<sub>3</sub>) за методом Грисса (1989).

Проводили варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM 586 та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності з використанням t-критерію Стюдента, за допомогою пакету "Statistica".

**Результати досліджень та їх обговорення.** Для виконання поставленої мети та завдань під нашим спостереженням перебували 160 вагітних із прееклампсією та 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Середній вік обстежуваних складав  $22,2 \pm 1,5$  роки.

Виявлені основні особливості преморбідного фону обстежених жінок: першороділлі становили переважну більшість вагітних у всіх групах, у жінок із ПЕ спостерігали високий рівень порушення менструального циклу, запальних процесів репродуктивної системи та патологічних змін шийки матки, що в 6-7разів вищий ніж у ФВ.

У 76,6% вагітних із ПЕ відмічали в анамнезі наявність поєднання двох або трьох екстрагенітальних захворювань, серед яких найчастіше зустрічалися захворювання: серцево-судинної системи (27,1 %), ендокринопатії (24,2 %), шлунково-кишкового тракту (21,4 %), нирок (18,1 %), гепатобіліарної системи (15,1 %).

Згідно з нашими даними загроза переривання вагітності відмічалась у 18,7 % жінок, ранні гестози виявлено у 35,6 % обстежених, хронічна фетоплацентарна недостатність у 48,7 % вагітних, тоді як серед практично здорових вагітних не було виявлено цих ускладнень.

У 75,0 % вагітних із ПЕ відмічалась ознаки анемії, лейкоцитозу, прискорення ШОЕ, що свідчить про синдром ендогенної інтоксикації.

Величини сечовини і креатиніну визначалися в межах норми з чіткою тенденцією до верхніх меж у вагітних із ПЕ II ст., а у вагітних із ПЕ III ст. спостерігали за порогові значення обох показників. У 30,6 % обстежених вагітних виявлена гіпоізостенурія, а у 18,1 % жінок гіперстенурія, яка поєднувалась із значною протеїнурією понад 3 г/л в добовій сечі, що є свідченням порушення фільтраційно-концентраційної функції нирок.

Для отримання вірогідної інформації про внутрішньоутробний стан плода проводили доплерометричне дослідження судин фетоплацентарного комплексу. Аналіз результатів

досліджень свідчить про зростання показників кривих швидкостей кровоплину в матковій, пупкової артеріях та внутрішній сонній артерії плода при ПЕ( $p < 0,05$ ) порівняно з ФВ. У вагітних з ПЕ I ст. найчастішим варіантом була I А ст. важкості за А.Н.Стрижаковим (1987) гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід. Для вагітних з ПЕ II ст. характерно I Б та II ст. важкості гемодинамічних порушень матково-плацентарного і фетоплацентарного кровоплину. У вагітних з ПЕ III ст. найчастіше спостерігалось зниження матково-плацентарного, фетоплацентарного і мозкового кровоплину плода, що характерно для II Б ст. важкості гемодинамічних порушень. Окрім того, у 10,34 % випадків виявлявся "нульовий" діастолічний кровоплин в артерії пуповини, що свідчило про III ступінь важкості гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід.

Нами встановлено, що однією з патогенетичних ланок прогресування преєклампсії є виражений дисбаланс вегетативної регуляції, що полягає у переважанні симпатикотонічної регуляції діяльності серцево-судинної системи. Результати досліджень показали, що вагітні з ПЕ I-II ст. мають помірну симпатикотонію, котра у вагітних з ПЕ III ст. переростала у виражену симпатикотонію.

Табл. 1. Характеристика показників вегетативної регуляції у вагітних з ПЕ та ФВ ( $M \pm m$ )

Досліджувані показники	ФВ (n=30)	ПЕ I ст. (n=82)	ПЕ II ст. (n=49)	ПЕ III ст. (n=29)
LF, $cm^2$	871,2 $\pm$ 96,07	732,4 $\pm$ 69,03	621,1 $\pm$ 55,05*	422,3 $\pm$ 42,07**
VLF, $cm^2$	1618,0 $\pm$ 193,32	1483,1 $\pm$ 126,12	1367,2 $\pm$ 117,21*	1010,3 $\pm$ 78,15**
HF, $cm^2$	399,2 $\pm$ 68,12	338,4 $\pm$ 46,21	279,3 $\pm$ 29,19*	240,3 $\pm$ 25,14**
LF/HF	2,12 $\pm$ 0,161	2,16 $\pm$ 0,143	2,22 $\pm$ 0,132	1,75 $\pm$ 0,151**
ІБ	130,1 $\pm$ 14,21	134,2 $\pm$ 13,11	137,1 $\pm$ 11,51	192,3 $\pm$ 20,13**

Примітка: \* -  $p_1 < 0,05$ ; \*\* -  $p_2 < 0,01$  по відношенню до жінок з ФВ.

Дослідження механізмів формування варіабельності АТ також підтверджує провідну роль у цьому нервової регуляції, а саме вегетативної нервової системи з переважанням ланки симпатичної над парасимпатичною, а також вплив гуморальних вазоактивних факторів (ендотеліну, оксиду азоту). На підставі отриманих даних встановлено, що добовий індекс САТ у вагітних із важким ступенем преєклампсії (2,99 $\pm$ 0,23 %) в 3,8 рази менший, а ДАТ (1,35 $\pm$ 0,45 %) в 8,3 рази менший, ніж у ФВ ( $p < 0,05$ ). Ці зміни пов'язані з тим, що провідну роль у формуванні добового ритму АТ відіграють циркадні коливання функціональної активності ЦНС.

Як показав аналіз основних показників центральної та периферичної гемодинаміки, важкість ПЕ визначається ступенем гемодинамічних розладів, особливо в селективних змінах серцевого індексу (СІ) і загального периферичного опору судин (ЗПОС). При ПЕ I-II ст. виявили еу- та гіперкінетичний типи гемодинаміки, а у вагітних з ПЕ III ст. гіпокінетичний тип гемодинаміки (табл.2) .

При ПЕ вагітних виявили наявність цитолітичного, гепатодепресивного, холестатичного та мезенхімально-запального синдромів. При ПЕ I-II ст. показники біохімічних досліджень хоча і вірогідно відрізнялися від показників у ФВ, проте рідко перевищували порогові значення фізіологічної норми. У вагітних із важкою ПЕ виявлено, що загальний білок менший на 26,8 % ніж у жінок з ФВ, А/Г коефіцієнт становив 0,56 за рахунок гіперглобулінемії зі значним зростанням  $\gamma$ -фракції на 15,0 %, гіпоальбумінемії зі зменшенням ефективної концентрації альбуміну більш, ніж на 50,0 %, гіпербілірубінемії зі зростанням прямого білірубину на 4,0 %; гіперхолестеринемії зі зростанням показника ХС на 31,4 % при порівнянні з ФВ; зниження ЛПВГ близько 50,0 %, а ЛПНГ - на 33,7 %, та зростання ЛПДНГ на 39,9 %; зменшення індексу Рітца на 15,0 %; збільшенням рівня ЛДГ в 2,19 рази; збільшенням ГГТ в 6,4 рази; ЛФ на 31,8 %.

Табл. 2 Показники гемодинаміки у обстежуваних групах вагітних (M $\pm$ m)

Досліджувані показники	ФВ (n=30)	ПЕ I ст.(n=82)	ПЕ II ст. (n=49)	ПЕ III ст. (n=29)
ЧСС за 1 хв	76,5 $\pm$ 3,13	83,8 $\pm$ 2,42*	88,6 $\pm$ 4,12*	99,4 $\pm$ 5,23**
СІ, л/хв-м <sup>2</sup>	3,31 $\pm$ 0,122	3,72 $\pm$ 0,131*	3,99 $\pm$ 0,153**	2,45 $\pm$ 0,142**
Сер.АТ, мм рт.ст.	78,3 $\pm$ 2,14	103,6 $\pm$ 2,32**	115,9 $\pm$ 4,51***	125,8 $\pm$ 5,63***
ЗПОС, дин с см <sup>3</sup>	1630,1 $\pm$ 94,23	2079,2 $\pm$ 23,01**	2115 $\pm$ 24,13**	3925 $\pm$ 33,06***

Примітка: \* -  $p_1 < 0,05$ ; \*\* -  $p_2 < 0,01$ , \*\*\*-  $p_3 < 0,001$  по відношенню до жінок з ФВ.

Наявність гіперкоагуляції з виявленим позитивними тестами паракоагуляції свідчить про розвиток ДВЗ-синдром, причому ступінь його вираженості залежить від ступеня важкості ПЕ. Найбільш важкі порушення гемостазу виявлені у вагітних із прееклампсією важкого ступеня важкості. На фоні вираженої тромбоцитопенії 136,1 $\pm$ 4,23  $10^9$ /л ( $p < 0,01$ ) виявлено підвищення агрегаційної функції тромбоцитів 68,1 $\pm$ 3,24 % ( $p < 0,01$ ), зниження протромбінового індексу 79,4 $\pm$ 1,62 % ( $p < 0,01$ ), збільшення рівня фібриногену 6,4 $\pm$ 1,45г/л ( $p < 0,01$ ), скорочення тромбінового часу - 23,9 $\pm$ 2,01с ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з ФВ. Невпинно прогресує зниження в плазмі антитромбіну III 89,4 $\pm$ 6,13 % ( $p < 0,01$ ) та сумарна фібринолітична активність 74,0 $\pm$ 6,32 % ( $p < 0,01$ ), що також вказує на прогресування внутрішньосудинного згортання крові. Значно зростає вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів та продуктів фібринолізу. Виявлені гемостазіологічні розлади в крові призводять до уповільнення кровоплину в фетоплацентарному комплексі у всіх вагітних із ПЕ, викликають порушення гемодинаміки, мікроциркуляції і обмінних процесів в життєво важливих органах (нирок, печінки, мозку, плаценти, матки) і є причиною розвитку тромбо-геморагічних ускладнень та поліорганної недостатності в організмі.

У наших спостереженнях, як в абсолютних величинах, так і у відсотковому відношенні, сумарний показник Т-лімфоцитів практично не змінювався в динаміці спостереження. Але окремі їхні субпопуляції (Т-хелпери і Т-супресори) виявили досить чіткі різноспрямовані зміни в динаміці спостереження. У наших дослідженнях коефіцієнт CD4+/CD8+ виявляв тенденцію до

поступового підйому при ПЕ за рахунок зниження CD8+ при поступовому підвищенні CD4+ відносно ступеня важкості при досить значущому рівні обох ланок у ФВ ( $p < 0,05$ ).

Прееклампися спричиняє надмірну активацію гуморального імунітету, що проявлялось підвищеною концентрацією в крові хворих вагітних жінок Ig A, G, M та титрів циркулюючих імунних комплексів.

Вивчаючи динаміку змін показників прозапальних та протизапальних інтерлейкінів при фізіологічній вагітності та вагітності ускладненій преекламписею різного ступеня важкості, виявили, що у вагітних з ПЕ I ст. спостерігалися майже в 1,5 рази вищі рівні прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та ІЛ-2, при ПЕ II ст. рівні цих цитокінів зросли в 2 рази, а при ПЕ III ст. їх рівні зросли в 4 і 3,5 рази ( $p < 0,001$ ). У цей час рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 незначно зростав при ПЕ I-II ст. на 11,2 % та 45,7 %, а при ПЕ III ст. зменшувався на 46,8 % ( $p < 0,01$ ).

У групі вагітних з ПЕ I ст. вміст ET-1 в плазмі був вірогідно вищим на 14,0 %, при ПЕ II ст. на 21,9 % ( $p < 0,01$ ), ніж у жінок ФВ. Вірогідно вищий вміст стабільних метаболітів NO в порівнянні з цим показником у вагітних з ФВ ми спостерігали у жінок з ПЕ I-II ст. як в плазмі крові на 13,1 % і 19,6 % відповідно ( $p < 0,01$ ), так і в добовій сечі на 16,9 % і 48,8 % відповідно ( $p < 0,001$ ). У групі вагітних із ПЕ важкого ступеня концентрація ET-1 в плазмі була вірогідно вищою на 73,8 % ( $p < 0,001$ ), відносно жінок ФВ, у поєднанні з достовірно найнижчим вмістом стабільних метаболітів NO, як в плазмі крові на 19,4 % ( $p < 0,01$ ), так і в добовій сечі на 25,3 % ( $p < 0,001$ ), що і зумовлює найбільші прояви порушення мікроциркуляції, тканинну та циркуляторну гіпоксію, що в свою чергу зумовлювало найвищі значення АТ та прояви функціональної поліорганної недостатності.

Порушення метаболічних процесів, які відбуваються при гіпоксії, призводить до генерації його активних метаболітів і стимуляції процесів ліпопероксидації. Виявлено нами вірогідне збільшення МДА та ДК в сироватці крові вагітних з ПЕ ( $p < 0,001$ ), вірогідне збільшення концентрації ТФ ( $p < 0,01$ ) і ЦП ( $p < 0,01$ ) у вагітних з ПЕ I-II ст. та вірогідне зменшення концентрації ТФ ( $p < 0,01$ ) і ЦП ( $p < 0,01$ ) у вагітних з ПЕ III ст., при порівнянні із ФВ свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ та суттєве зниження антиокислювального резерву організму. На це вказує підвищення активності СОД та каталази ( $p < 0,05$ ) у вагітних з ПЕ I-II ст., зменшення активності цих ферментів у вагітних з ПЕ III ст. ( $p < 0,001$ ).

Дані про наростання ендогенної інтоксикації у вагітних із різними ступенями ПЕ заслуговують особливої уваги. Концентрація в плазмі крові МСМ (254-280 нм) при преекламписі вагітних ( $p < 0,01$ ) статистично вірогідно перевищувала вміст у порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності і відображала ступінь важкості ПЕ. Так, концентрація в плазмі МСМ (254-280 нм) в крові вагітних з ПЕ I ст. важкості збільшилася в 1,5 разів, з ПЕ II ст. в 2,5 разів, а у вагітних з ПЕ важкого ступеня рівень концентрації в плазмі МСМ (254-280 нм) збільшився в 3,3 разів при порівнянні з цим показником у вагітних з ФВ. Така сама залежність спостерігалася і для концентрації в сечі МСМ

(254-280 нм). Так, у вагітних з ПЕ I ст. вона збільшилася приблизно в 1,4 рази, при ПЕ II ст.-2,3 рази, але у вагітних із прееклампсією важкого ступеня рівень концентрації в сечі МСМ (254-280 нм) зменшився в 1,3 рази при порівнянні з цим показником у вагітних з ФВ.

Враховуючи виражені зміни гемодинаміки та гемостазу з метою зменшення проявів метаболічного синдрому та профілактики функціональної поліорганної та полісистемної недостатності, ми включили в комплексну терапію вагітних з ПЕ I-II ст. глутаргін і реосорбілакт, а у вагітних з ПЕ III ст. глутаргін та рефортан.

Під впливом запропонованого диференційованого доповнення до традиційної терапії відновлювався дисбаланс вегетативної регуляції шляхом посилення парасимпатичної ланки, що проявлялось відновленням LF/HF співвідношення, зростанням частоти дуже низькочастотного компонента (VLF) ( $p < 0,01$ ) та зменшенням індексу Баєвського ( $p < 0,01$ ). Традиційне лікування вірогідного впливу на ліквідацію проявів симпатикотонії не спричинило.

При аналізі показників САТ<sub>дн</sub> та ДАТ<sub>дн</sub> виявлено вірогідне їх зниження під впливом традиційної терапії ( $p < 0,05$ ). Тоді, коли під впливом доповненої диференційованої терапії відмічено позитивну динаміку „нічних" рівнів як САТ, так і ДАТ та більш вірогідне їх зниження ( $p < 0,001$ ) відносно жінок з ФВ. Зниження „нічних" значень АТ свідчить про нормалізацію гемодинаміки з збільшення тривалості антигіпертензивної дії застосованих середників протягом активного і пасивного періоду доби, за рахунок відновлення тонуусу парасимпатичної нервової системи.

Критерієм ефективності терапії є зниження ЗПОС та відновлення СІ, що вірогідно ( $p < 0,01$ ) виявлено у вагітних із ПЕ, при лікуванні в котрих використовували диференційоване доповнене лікування. Так в II групі вагітних СІ та ЗПОС після лікування наблизились до величин з ФВ, чого не спостерігали у вагітних котрі, отримували традиційну терапію.

Ферментативна активність секреторних та екскреторних ферментів печінки до і після проведеного лікування вказує на значне покращення функціонального стану печінки у вагітних, які в комплексі лікування ПЕ отримували диференційоване застосування глутаргіну, реосорбілакту, рефортану. Вірогідно знижувалась активність індикаторних ферментів у вагітних з прееклампсією I-II ступеня. Активність АлАт знижується на 29,1 %, АсАт - на 29,1 %,  $\gamma$ -ГТГ - на 32,0 %, ЛФ - на 41,4 %, ЛДГ - на 36,8 %. У вагітних з прееклампсією III ступеня., які отримували комплексну терапію, активність АлАт знижується на 47,6 %, АсАт — на 43,5 %,  $\gamma$ -ГТГ - на 55,4 %, ЛФ - на 37,1 % , активність ЛДГ зросла на 63,8 %. Традиційна терапія не мала вірогідного впливу на активність секреторних і екскреторних ферментів печінки. Отже, запропонована комплексна терапія призводить до зниження активності індикаторних ферментів сироватки крові вагітних з ПЕ, покращуючи функціональний стан печінки.

Препарати традиційної терапії вірогідного впливу на білковий обмін обстежуваних вагітних не чинили, а додаткове призначення препаратів глутаргін, реосорбілакт та рефортан зменшувало

наявний білковий дисбаланс. Так, після проведеної доповненої диференційованої терапії у вагітних з преєклампсією I-II ступеня вміст загальної кількості білка, альбуміну та ЕКА вірогідно збільшувався ( $p < 0,01$ ). Найбільш виражена динаміка збільшення кількості загального білка, альбуміну та ЕКА спостерігалася у вагітних з ПЕ важкого ступеня ( $p < 0,001$ ). Це, на нашу думку, призводить до покращення мікроциркуляції шляхом збільшення ОЦК внаслідок відновлення колоїдно-осмотичного тиску плазми, що в свою чергу призводить до зменшення проявів гіпоксії та відновлення функціонального стану печінки.

Досліджуючи обмін ліпідів, встановлено, що вміст ЛПВГ, ЛПНГ в обох групах визначався на низькому рівні. Істотно, що після проведеного диференційованого лікування ми спостерігали вірогідне підвищення цих показників у процесі лікування ( $p < 0,01$ ), а після стандартного лікування ці показники ліпідного обміну практично не змінювалися. Концентрації ХС та ЛПДНГ в плазмі крові у вагітних із ПЕ під впливом диференційованого доповнення глутаргіном, реосорбілактом та рефортаном достовірно знижувалися ( $p < 0,05$ ). У вагітних групи порівняння з традиційним лікуванням показники вмісту ХС і ЛПДНГ плазми крові впродовж всього періоду спостереження практично не змінювалися.

Одним із критеріїв ефективності поєднаної дії препаратів є збільшенням чисельності тромбоцитів внаслідок зменшенням їх здатності до агрегації ( $p < 0,01$ ). Гемостазіологічні зміни крові досить чітко показують, що у вагітних із ПЕ, котрі отримували доповнене диференційоване лікування, спостерігається зменшення активації системи гемостазу, включаючи всі III фази зсідання крові: у I фазі це відображається в скороченні активованого часу рекальцифікації ( $p < 0,01$ ), в II – підвищенням протромбінового індексу ( $p < 0,01$ ), в III скороченням тромбінового часу ( $p < 0,01$ ), зниженням рівня фібриногену і зменшенням вмісту фібрин-мономерних комплексів фібриногену ( $p < 0,01$ ), зростає кількість антитромбіну III ( $p < 0,01$ ) та підвищується сумарна фібринолітична активності ( $p < 0,01$ ).

Загалом покращення функціонального стану печінки під впливом диференційованого доповнення до традиційної терапії можна трактувати як покращення мікроциркуляції, ліквідації проявів гіпоксії та гепатопротекторного впливу запропонованих ліків.

Поєднане використання препаратів глутаргін, реосорбілакт та рефортан у комплексній корекції перебігу ПЕ вагітних мало вірогідний імуномодулюючий ефект, що проявлялось у збільшенні загального числа Т-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) та В-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Водночас, вказані лікувальні середники нормалізували популяційний склад Т-клітин, що проявлялось у збільшенні кількості хелперних CD4+-клітин на тлі помірного зменшення CD8+-клітин, що сприяло збільшенню коефіцієнта CD4+/CD8+ з наближенням значень показників до таких у ФВ ( $p < 0,05$ ).

При вивченні динаміки показників гуморальної ланки імунітету в процесі лікування вагітних жінок із ПЕ відмітили, що більш вірогідно змінювались рівні основних класів імуноглобулінів у

крові пацієнтів, які отримували глутаргін, реосорбілакт та рефортан. Це проявлялось у зменшенні концентрації IgA, IgG та IgM ( $p < 0,01$ ) при ПЕ всіх ступенів важкості. При використанні традиційної терапії імуномодуючого впливу не спостерігалось. Таким чином, під впливом доповненої диференційованої терапії спостерігали чітку тенденцію до відновлення клітинного та гуморального імунітету у вагітних із ПЕ.

Препарати традиційної терапії суттєвого впливу на рівні цитокінів у сироватці крові обстежуваних вагітних не чинили, а додаткове призначення препаратів глутаргін, реосорбілакт та рефортан нормалізувало наявний цитокіновий дисбаланс. Це проявлялось у зменшенні титрів сироваткових цитокінів TNF- $\alpha$  та ІЛ-2, які володіють вираженим прозапальним ефектом і збільшенні концентрації протизапального ІЛ-10. Так, у вагітних із ПЕ I та II ступеня, які склали основну групу, рівень TNF- $\alpha$  зменшилась в 1,3 та 1,5 рази відповідно ( $p < 0,01$ ), рівень ІЛ-2 зменшується в середньому в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ), а рівень ІЛ-10 збільшується в середньому в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). У вагітних із ПЕ III ступеня, в котрих виявляли зниження протизапального цитокіну ІЛ-10 на фоні найвищих значень прозапальних цитокінів, спостерігали його вірогідне збільшення в 1,7 рази ( $p < 0,001$ ) з наближенням цього значення до показників у ФВ, зменшення рівнів TNF- $\alpha$  в 1,7 рази ( $p < 0,001$ ) та ІЛ-2 в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ).

Вірогідне зменшення рівня ET-1 у вагітних з ПЕ ( $p < 0,01$ ) та підвищення стабільних метаболітів NO ( $p < 0,01$ ) під впливом диференційованої доповненої терапії є свідченням відновлення балансу протидіючих систем у регуляції тону судин. Доповнена диференційована терапія сприяла зменшенню активності ПОЛ в організмі вагітних. У той час, як рівень малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК) в сироватці крові в процесі лікування у групі хворих, які отримували традиційну терапію ПЕ, практично не змінювався ( $p > 0,05$ ), а при додатковому призначенні глутаргіну, реосорбілакту та рефортану ці показники вірогідно зменшилися ( $p < 0,01$ ), що свідчить, ймовірно, про потенціювання мембранопротекторного і дезінтоксикаційного ефектів досліджуваних препаратів.

Під впливом глутаргіну, реосорбілакту та рефортану відмічався позитивний вплив на активність антиоксидантних систем: активність церулоплазміну та насиченість трансферину сироватки крові залізом, активність СОД та каталази. Так, у вагітних з ПЕ I та II ст., які склали основну групу, активність ЦП зменшилась в 1,3 рази ( $p < 0,01$ ), насиченість ТФ залізом зменшується в 1,15 рази ( $p < 0,05$ ), активність СОД - в 1,3 рази ( $p < 0,01$ ), а активність каталази збільшилась у 1,3 рази ( $p < 0,01$ ). Вагітні з ПЕ III ст. основної групи мали вірогідне покращення досліджуваних показників: активність ЦП збільшилась на 25,7 % ( $p < 0,01$ ), насиченість ТФ залізом збільшилась на 51,3 % ( $p < 0,001$ ), активність СОД збільшилась на 45,1 % ( $p < 0,001$ ), а активність каталази збільшилась на 81,3 % ( $p < 0,001$ ). Тоді, коли у вагітних групи порівняння досліджувані показники мали не вірогідну або мало вірогідну тенденцію до покращення.

Після комплексного лікування вагітних із ПЕ із застосуванням глутаргіну, та реосорбілакту відмічено зменшення синдрому ендогенної інтоксикації, що проявилось вірогідним зниженням середньомолекулярних пептидів (СМП 254-280) у крові та в сечі ( $p < 0,01$ ). У вагітних з ПЕ III ст., які в комплексному лікуванні застосовували глутаргін та рефортан разом з препаратами базової терапії, спостерігали зменшення синдрому ендогенної інтоксикації на фоні відновлення діурезу зі зменшенням СМП 254-280 у плазмі крові та збільшенням їх в сечі ( $p < 0,01$ ). У вагітних групи порівняння досліджувані показники мали мало вірогідну тенденцію до покращення ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, додаткове диференційоване призначення глутаргіну, реосорбілакту та рефортану супроводжується стабілізацією антиоксидантного захисту, підвищує протекторну дію антиокислювачів і призводить до нормалізації показників ендогенної інтоксикації. Нормалізація показників ендогенної інтоксикації організму у вагітних із ПЕ в крові та сечі під впливом запропонованого нами лікування наводить на думку про можливість активації в організмі не тільки процесів виділення, утилізації та інактивації середньомолекулярних пептидів, а також зменшення їх продукції.

Використання комплексної диференційованої терапії дозволило знизити число ускладнень під час вагітності та пологів. Поряд із цим комплексна терапія зменшує терміни лікування в середньому в 1,5 рази і дозволяє пролонгувати вагітність. Важливо, що позитивна клінічна динаміка відзначалась вже на 2 добу від початку лікування, що не спостерігалось серед жінок групи порівняння.

Порівняльний аналіз перебігу вагітності і пологів у 45 вагітних із пізнім гестозом, які отримували традиційну терапію, і 115 вагітних, в комплексному лікуванні яких диференційовано використовували глутаргін, реосорбілакт, рефортан, показав більшу ефективність запропонованої схеми. Аномалії пологової діяльності у вагітних, котрі отримували комплексну терапію, зустрічались у 55,3 %, тоді як у вагітних, які отримували базисну терапію, у 68,0 %. Значно рідше у основній групі обстежених пологи ускладнювались загрозою гострої внутрішньоутробної гіпоксії плода. Так, у вагітних контрольної групи гіпоксія плода була виявлена у 30,6 %, а у вагітних основної групи - у 20,0 % випадків. Кількість новонароджених у стані асфіксії середнього і важкого ступеня у вагітних контрольної групи на 11,7 % перевищував рівень у вагітних основної групи, у однієї вагітної I групи з важким ступенем гестозу, що ускладнився відшаруванням нормально розміщеної плаценти, констатовано антенатальну загибель плода.

Аналіз отриманих результатів досліджень свідчить про позитивний вплив запропонованої комплексної терапії, з диференційованим застосуванням глутаргіну, реосорбілакту, рефортану на показники цитокінового профілю, рівнів ендотеліну та оксиду азоту, ПОЛ, АОСЗ, гемостазу, функціонального стану серцево-судинної системи, нирок і печінки, стану ФПК в порівнянні з традиційною схемою лікування прееклампсії, що дозволяє рекомендувати ці лікувальні препарати



в комплексну терапію пізнього гестозу. Застосування доповненої комплексної терапії вагітних із ПЕ дозволяє помітно зменшити кількість акушерських і перинатальних ускладнень як під час вагітності і пологів, так і в післяпологовому та неонатальному періодах.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення науково-практичного завдання – підвищення ефективності лікування вагітних з різними ступенями важкості преєклампсії на підставі обґрунтування диференційованого підходу до комплексної терапії з включенням глутаргіну, реосорбілакту та рефортану.

1. Вірогідні ознаки вираженого дисбалансу вегетативної регуляції діяльності серця виявляються при преєклампсії II ступеня важкості зміною величин частоти повільних хвиль першого порядку, частоти хвиль другого порядку та дихальних хвиль з подальшим зростанням їх величин та індексу Баєвського при преєклампсії III ст. важкості відносно фізіологічного перебігу вагітності, що свідчить про прогресуючу симпатикотонію, котра впливає на формування добового артеріального тиску у обстежених.

2. Важкість преєклампсії визначається ступенем гемодинамічних розладів серцевого індексу та загального периферичного опору в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності, що вірогідно ( $p < 0,01$ ) вказує на прогресуючу гіповолемію в організмі вагітних .

3. Преєклампсія вагітних супроводжується мезенхімально-запальним, холестичним, гепатодепресивним, цитолітичним синдромами. Індикаторною окрім загально визнаних змін, за результатами наших досліджень, слід вважати вірогідне зменшення ефективної концентрації альбуміну (від  $p < 0,05$  до  $0,001$ ) відносно фізіологічного перебігу вагітності.

4. При преєклампсії I і II ступеня важкості відмічається надмірна активація процесів перекисного окислення ліпідів та підвищення активності факторів системи антиоксидантного захисту, що свідчить про напруження антирадикальної системи захисту, а прогресивне зниження їх активності в 1,5-2,5 рази ( $p < 0,01$ ) при преєклампсії III ступеня зумовлює розвиток синдрому пероксидації, ендотоксикозу і сприяє розвитку хронічної форми ДВЗ-синдрому.

5 Високий відсоток перинатальних та материнських ускладнень у вагітних з III ступенем преєклампсії виникає в наслідок прогресуючого пригнічення клітинної та активізації гуморальної ланки імунної відповіді, цитокинового дисбалансу у бік збільшення прозапальних цитокінів ( $p < 0,001$ ) та зменшенням протизапального інтерлейкіну-10, котрі були взаємопов'язані з прогресуванням ендотоксикозу, підвищенням вмісту ендотеліну-1 та зниженням вмісту оксиду азоту в сироватці крові, що посилює гіперперфузію, гіпоксію і зумовлює прогресування функціональної поліорганної та полісистемної недостатності та викликає розвиток хронічної фетоплацентарної недостатності та затримку внутрішньоутробного розвитку плода.

6. Диференційоване використання в комплексному лікуванні вагітних з преєклампсією -

глутаргіну та реосорбілакту при гіперкінетичному та еукінетичному типах гемодинаміки, та глутаргіну та рефортану при гіпокінетичному типу гемодинаміки покращує клінічний перебіг прееклампсії завдяки їх впливу на різні ланки патогенезу захворювання, позитивно впливає на перебіг вагітності та пологів і дозволяє провести профілактику ускладнень у вагітних з прееклампсією.

7. Під впливом доповнення базової терапії глутаргіном та реосорбілактом при прееклампсії вагітних I-II ступеня спостерігалось зниження частоти кесаревих розтинів, індукованих пологів, зниження кількості народжених дітей в асфіксії, а середня маса новонароджених склала  $3398,3 \pm 85,1$  г при прееклампсії першого ступеня і  $3172,2 \pm 67,3$  г при прееклампсії II ступеня важкості, що перевищувала ці показники при традиційному лікуванні.

8. Застосування разом з традиційним лікуванням глутаргіну та рефортану у вагітних з важкою ступінню прееклампсії сприяє зменшенню частоти кесаревих розтинів, зниженню кількості народжених дітей в асфіксії, при збільшенні середньої маси новонароджених до  $2436,1 \pm 74,2$  г проти  $1945,2 \pm 57,4$  г, що на 20,2% перевищує ці показники при традиційному лікуванні.

#### РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО ТА ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Критеріями прогнозування ускладнень та діагностики важкого ступеню прееклампсії у вагітних, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних параметрів, можуть слугувати наступні методики: варіабельність серцевого ритму: частоти повільних хвиль першого порядку, частоти хвиль другого порядку та дихальних хвилі величина індексу Басвського; ЕХО-кардіодоплерометрія: серцевий індекс та загальний периферичний опір; ефективна концентрація альбуміну флюоресцентним тестом; рівнів тумор некротичного фактору- $\alpha$ , інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-10, ендотеліну-1 в сироватці крові.

2. Задля комплексного диференційованого впливу на показники активності системної запальної імунної відповіді, корекції дисбалансу в системі ендотелін-оксид азоту, відновлення функції серцево-судинної системи, нирок та печінки та впливу на фетоплацентарний комплекс при прееклампсії вагітних доцільно доповнювати стандартну терапію препаратами: при I та II ступені важкості прееклампсії з переважаючим гіперкінетичним та еукінетичним типом гемодинаміки - глутаргіном (50 мл 4 % на 150 мл 0,9 % натрію хлориду в поєднанні з прийомом 2 таб. в обід та ввечері 5 днів, з послідуєчим прийомом по 2 таб.  $\times 3$  рази протягом 15 днів), реосорбілактом внутрішньовенно крапельно в розрахунку 6-8 мл/кг на добу 5 днів, а у вагітних з прееклампсією III ст. важкості з переважаючим гіпокінетичним типом гемодинаміки - глутаргіном (50 мл 4 % 2 рази доведено на 150 мл 0,9 % натрію хлориду 5 днів з послідуєчим прийомом по 3 таб.  $\times 3$  рази протягом 15 днів), рефортаном (6 % у дозі 5 мл/кг в режимі низько швидкісної доведеної інфузії протягом 5 днів).

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

- 1.Поліщук І.П. Ультразвукова діагностика стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з преєклампсією// Галицький лікарський вісник. – 2004. - №4 - С. 56-60.
- 2.Поліщук І.П. Раціональна методика знеболення при термінованому пологорозрішенні у вагітних з преєклампсією// Галицький лікарський вісник. – 2005. - №1 - С.78-80.
- 3.Поліщук І.П. Досвід використання глутаргіну в комплексній терапії вагітних з преєклампсією// Галицький лікарський вісник. – 2005. - №2 - С.70-72.
- 4.Поліщук І.П. Кореляція показників ендогенної інтоксикації та гемостазу у вагітних з преєклампсією та шляхи їх корекції// Вісник наукових досліджень. – 2005. - №2. - С. 164-166.
- 5.Поліщук І.П. Стан деяких показників ліпідного обміну, перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у вагітних з преєклампсією // Галицький лікарський вісник. – 2005. - №3 - С.74-76.
- 6.Гудивок І.І., Поліщук І.П. Профілактика функціональної поліорганної недостатності у вагітних з преєклампсією// Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. –Київ, 2005. – С. 125-128. (здобувач здійснив підбір хворих, їх клініко лабораторне обстеження; сформулював актуальність наукової роботи; провів аналіз отриманих результатів, підготував працю до друку).
- 7.Гудивок І.І., Поліщук І.П. Комплексна оцінка стану серцево-судинної системи у вагітних з важкою преєклампсією// Вісник наукових досліджень. – 2005. - №4 - С.99. (здобувач здійснив підбір хворих, їх клініко лабораторне обстеження; сформулював актуальність наукової роботи; провів аналіз отриманих результатів, підготував наукову працю до друку).

## АНОТАЦІЯ

Поліщук І.П. Клінічно-патогенетичне обґрунтування раціональних методів профілактики ускладнень у вагітних з преєклампсією. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. - Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006.

Дисертація присвячена проблемі нових підходів до дослідження патогенезу преєклампсії. Встановлено взаємозв'язок між біохімічними, імунологічними порушеннями та типом гемодинаміки. Ендогенна інтоксикація внаслідок зростання процесів перекисного окислення ліпідів, зниження активності антиоксидантного захисту, що відбуваються на фоні дисбалансу клітинного, гуморального імунітету, змін цитокінового профілю та рівнів ендотеліну і оксиду азоту призводить до гіпоксичних ушкоджень до компенсаторної функціональної поліорганної та полісистемної недостатності. Запропоновано методи контролю за клінічним перебігом преєклампсії вагітних. Обґрунтовано доцільність диференційованого застосування глутаргіну, реосорбілакту та рефортану. Розроблено і впроваджено лікувально патогенетичний комплекс

корекції виявлених порушень, що дозволило знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у цієї категорії вагітних.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, глутаргін, реосорбілакт, рефортан.

## АННОТАЦІЯ

Полищук И.П. Клинико-патогенетическое обоснование рациональных методов профилактики осложнений у беременных с преэклампсией. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук за специальностью 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2006.

Диссертация посвящена проблеме новых подходов изучения патогенеза преэклампсии. Для достижения цели и задач исследования обследовано 190 беременных, которые были разделены на три группы. 30 женщин с физиологическим течением беременности группа контроля. I (основную) группу составили 115 беременных с поздним гестозом, которым кроме базисной терапии, назначали препараты глутаргин, реосорбилакт, рефортан, во II (сравнительную) группу вошло 45 беременных с преэклампсией, которые получали общепринятую терапию соответственно методическим рекомендациям МЗО Украины (2003, 2004 г).

Проведенные инструментальные и клинико-лабораторные иммуноферментные исследования показали, что у беременных с преэклампсией отмечено: существенное преобладание симпатикотонической регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы с изменениями систолической функции сердца и общего периферического сопротивления; наличие цитолитического, гепатодепрессивного, холестатического та мезенхимально-воспалительного синдромов, прогрессирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого сворачивания крови, увеличение количества атерогенных липидов, повышение активности перекисного окисления липидов (увеличение концентрации диеновых конъюгат и малонового диальдегида) на фоне угнетения ферментов системы антиоксидантной защиты организма (уменьшение активности церулоплазмينا, трансферина, каталазы, супероксиддисмутазы); дисбаланс гуморального, клеточного иммунитета и цитокинового статуса, изменения равновесия в системе эндотэлин – оксид азота и сопровождается синдромом эндогенной интоксикации. В следствии этих нарушений в организме беременных с преэклампсией формируется комплекс функциональной полиорганной и полисистемной недостаточности. Потому поздние гестозы беременных на протяжении многих лет являются одной из главных причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности.

Предложенное большое количество методов комплексного лечения не неудовлетворительно предупреждает осложнения у беременных с преэклампсией. Нами предложено дифференцированное дополнение к традиционной терапии с учетом типа гемодинамики. У

беременных с преэклампсией легкой и средней степени тяжести у которых преобладают эукинетический и гиперкинетический типы гемодинамики рекомендуем использовать глутаргин и реосорбилакт, а при третьей степени тяжести позднего гестоза с гипокинетический типом гемодинамики - глутаргин и рефортан.

Использование предложенного нами лечебного комплекса позволяет потенцировать волевические, гепатопротекторные, антиоксидантные и антигипоксантные свойства и положительно влиять на динамику изменений показателей перекисного окисление липидов, системы антиоксидантной защиты, восстановить парасимпатикотоническое воздействие вегетативной нервной системы в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, возобновить систолическую функции сердца и снизить общее периферического сопротивления, уменьшить последствия влияния гипоксии, улучшить функциональное состояние печени и гоморэологическое состояние крови, улучшает показатели биофизического профиля плода и улучшение показателей доплерометрического исследования сосудистой системы фетоплацентарного комплекса по сравнению с традиционной терапией. Значительно быстрее (на 2-3 дней) исчезали клинические проявления позднего гестоза. Своевременное применение предложенного лечебного комплекса благоприятно влияет на исход беременности, уменьшает сроки лечения в среднем в 1,5 разы, уменьшает количество осложнений и хирургических вмешательств, что является профилактикой тяжелых форм гестоза и развития полиорганной недостаточности. Таким образом, дифференцированное включение в лечебный комплекс глутаргина, реосорбилакта, рефортан является целесообразным при преэклампсии для профилактики возможных осложнений у беременных, родильниц и новорожденных.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, глутаргин, реосорбилакт, рефортан.

#### ANNOTATION

Polishchuk I.P. Clinical-pathogenetic a substantiation of rational methods of preventive maintenance of complications at pregnant women with preeclampsy. - the Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences behind a speciality 14.01.01 - obstetrics and gynecology. - the I.Ja. Gorbachevsky State Ternopil Medical University, Ternopil, 2006.

The dissertation is devoted to a problem of new approaches to pathogenesis of preeclampsie. The interrelation between biochemical, immunological infringements and type of hemodinamik is established. An endogenous intoxication owing to growth of processes lipid peroxide oxidation, depression in activity of antioxidant protection that occur on a background of cellular disbalance, gumoral immunity, changes of cytokine a structure and levels of endotelyn and oxide of nitrogen are resulted to hipostatetik damages of compensating functional polyorgan by those of polysystem insufficiency. The methods of control after clinical motion of preeclampsy of pregnant are offered. Expediency of the differentiated application

glutargin, reosorbealakt and refortan is proved. Medical pathogenetic complex of correction of the found out infringements is developed and introduced that has allowed to lower frequency obstetric and perynatal complications at the given category of pregnant women.

Key words: pregnancy, preeklampsy, glutargin, reosorbealakt, refortan.

### **СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АОСЗ - антиоксидантна система захисту
- БПП - біофізичний профіль плода
- ВНС - вегетативна нервова система
- ВРС - варіабельность ритму серця
- γ-ГТП - γ-глутамілтранспептидаза фермент
- ДК - дієнові кон'югати
- ЕРФ - ендотелійний релаксуючий фактор
- ЗПОС - загальний периферичний опір судин
- МДА - малоновий диальдегід
- МСМ - молекули середньої маси
- ПЕ – прееклампсія
- ПОЛ - перекисне окислення ліпідів
- САТ - середній артеріальний тиск
- СІ – серцевий індекс
- ТФ - трансферин
- ФВ – фізіологічно вагітні
- ФНП-α - фактор некрозу пухлини альфа
- УО – ударний об'єм
- ЦК - циркулюючі імунні комплекси
- ЦП – церулоплазмін

Підписано до друку 16.03.2006 р. Формат 60x84/16.Папір офсетний.

Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 125 прим. Зам. №15.

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського  
державного медичного університету.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єкта видавничої справи

ДК №1100 від 29.10.2002р.

76000 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.