

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ПЕЧЕРЯГА СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 618.32:611.013

**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ ПРИ АНОМАЛЬНОМУ РОЗМІЩЕННІ
ПЛІДНОГО ЯЙЦЯ В МАТЦІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів - 2017

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Кравченко Олена Вікторівна,
Вищий державний навчальний заклад
України «Буковинський державний
медичний університет» МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства,
гінекології та перинатології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, доцент
Шатилевич Катерина Леонідівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
доцент кафедри акушерства та гінекології

доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України,
Зелінський Олександр Олексійович,
Одеський національний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології №2

Захист дисертації відбудеться "___" _____ 2017 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий "___" _____ 2017 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04
кандидат медичних наук, доцент

А.І. Попович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Аномальне розміщення плаценти є однією з основних проблем сучасного акушерства. Дана патологія негативно впливає на показники материнської та перинатальної смертності (Ляховська Т.Ю., 2003, Зайцева Р.К., 2011, Шевченко Т.В., 2012, Коротких И.Н., 2014). Варіантом аномального розміщення плаценти є низька плацентація, яка характеризується розташуванням плаценти у нижньому сегменті матки на відстані до 70 мм від внутрішнього вічка без його перекриття (Протопопова Т.А., 2003, Медяникова И.В., 2007).

Частота низького розміщення хоріону/плаценти в першому триместрі гестації зустрічається до 40%, у другому – від 9 до 24% і в третьому - від 7,7 до 9 % випадків (Сидорова И.С., 2003, Минкин Р.И., 2008, Шевченко Т.В., 2012).

Основними симптомами ускладнень при низькій плацентації є кровотеча і підвищення скоротливої активності матки. Частота кровотеч в першому триместрі складає 25,4%, у другому - 10,4% і в третьому - 8,9%. Загроза переривання вагітності при низькій плацентації становить: в першому триместрі - 44,8%, у другому - 29,4% і в третьому - 19,4%. Частота передчасного пологорозрішення при аномальній плацентації коливається від 14,1% до 42,8%, а перинатальна смертність від 3,6‰ до 28,2‰ (Сидорова И.С. и соавт., 2003).

При аномальному розташуванні хоріону/плаценти тонка стінка нижнього сегменту матки не забезпечує необхідних умов для достатньої васкуляризації плацентарного ложа, повноцінної гестаційної перебудови міометральних сегментів спіральних артерій, що в свою чергу призводить до зниження кровопостачання плаценти і плода. Гіпоксемія, яка внаслідок цього розвивається, активізує скоротливу діяльність матки, носить на початкових етапах захисний характер, сприяючи переміщенню крові в міжворсинчастому просторі. В той же час, довготривале підвищення тонусу і збудливості матки може призвести до ішемії міометрію, порушення зв'язків хоріону з децидуальною оболонкою, а в подальшому – до патології матково-плацентарного кровотоку та відшарування хоріону. Дані зміни знижують також компенсаторно-приспосувальні можливості системи мати-плацента-плід, сприяють розвитку первинної плацентарної дисфункції (ПД), сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюючи ускладнений перебіг вагітності і пологів (Сидорова И.С. та співавт., 2003; Медяникова И.В., 2007; Зайцева Р.К., 2010).

В останні роки ряд авторів (Протопопова Т.А., 2003; Медяникова И.В., 2007; Зайцева Р.К., 2010; Шевченко Т.В., 2012) особливу увагу приділяли проблемі низької плацентації, а саме вивченню ризиків акушерської та перинатальної патології при передлежанні плаценти та варіантах її розташування, розглядали питання тактики ведення вагітності та пологів при аномальному розміщенні плаценти, визначали показники гемостазу і мікрореологічні властивості крові, гормональну функцію плаценти, матково-плацентарний кровообіг, а також роль у розвитку аномальної плацентації захворювань, що передаються статевим шляхом, починаючи лише з II триместру гестації.

Даних щодо ранньої діагностики ПД, вивчення системи гемостазу, гормональної та білоксинтезуючої функції хоріону, особливостей його

кровопостачання, становлення матково-плацентарного кровообігу в I триместрі в доступній літературі нами не знайдено. У зв'язку з викладеним вище, не викликає сумнівів доцільність вивчення критеріїв ранньої діагностики дисфункції хоріону/плаценти та розробка комплексу заходів спрямованих на профілактику та лікування виявлених порушень при аномальному розміщенні плаценти з ранніх термінів гестації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» "Розробка диференційованих методів діагностики та корекції структурно-функціональних уражень фетоплацентарної системи у жінок міста та сільської місцевості. Особливості адаптації новонароджених за умов перенесеної хронічної внутрішньоутробної гіпоксії", номер державної реєстрації: 0106U008375. Автор є співвиконавцем теми.

Мета і завдання дослідження. Мета даного дослідження – зниження перинатальної захворюваності та смертності шляхом розробки методу профілактики та лікування первинної плацентарної дисфункції у вагітних із низькою плацентацією.

При виконанні дослідження поставленні наступні задачі:

1. Провести клініко-статистичне дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок із низьким розміщенням плаценти.
2. Провести аналіз показників системи гемостазу, білків зони вагітності (трофобластичного β -1-глікопротеїну, α -2-мікроглобуліну фертильності) та гормонів (хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, естрадіолу, прогестерону) у сироватці крові жінок із низьким розташуванням хоріону.
3. Дослідити особливості кровоплину в маткових, спіральних артеріях та екстраембріональних структурах при розташуванні хоріону в нижніх відділах матки.
4. Визначити особливості морфологічної будови хоріону у вагітних із низькою плацентацією та провести імуногістохімічні дослідження гормонів та білків в хоріоні.
5. Розробити та впровадити заходи, які спрямовані на профілактику та лікування первинної плацентарної дисфункції при аномальному розміщенні плідного яйця в матці в першому триместрі гестації.
6. Оцінити ефективність запропонованого комплексу профілактики та лікування плацентарної дисфункції при низькій плацентації.

Об'єкт дослідження: вагітність із низьким розміщенням хоріону в I триместрі гестації.

Предмет дослідження: гормональна та білково-синтетична функція цитотрофобласта, система гемостазу, імуногістохімія та гістологія хоріонів, кровоплин в маткових, спіральних артеріях та екстраембріональних структурах.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, ультрасонографічні, доплерометричні, гістологічні, гістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доведено, що при аномальному розміщенні плаценти в I триместрі гестації відбуваються достовірні зміни в системі

гемостазу, білоксинтезуючій та гормональній функції хоріона, що створює високий ризик розвитку плацентарної дисфункції.

Показана роль порушень кровоплину в маткових, спіральних артеріях та в хоріоні в прогресуванні та розвитку плацентарної дисфункції при розташуванні плаценти в нижніх відділах матки.

Доповнено наукові дані щодо зміни гістологічної будови хоріону при його низькому розташуванні.

Заслуговує на увагу визначення діагностично-прогностичної цінності показників кровоплину в хоріоні та зміни його об'єму у формуванні плацентарної дисфункції при низькій плацентації.

Суттєвою науковою новизною характеризується розробка комплексу заходів профілактики та лікування плацентарної дисфункції у вагітних із низькою плацентацією.

Практичне значення одержаних результатів. Визначені критерії діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розташуванні хоріону. Доведена доцільність визначення показників системи гемостазу, гормонів та білків зони вагітності при низькій плацентації в I триместрі гестації.

Визначена діагностично-прогностична цінність дослідження кровоплину та об'єму хоріону у вагітних із низькою плацентацією.

На основі отриманих результатів розроблений, апробований та впроваджений в практику пологодопоміжних закладів комплекс профілактики та лікування ПД при низькій плацентації, що дозволило знизити частоту плацентарної дисфункції в 1,9 разів.

Основні положення роботи впроваджені у практику пологодопоміжних закладів м. Чернівці, Чернівецької, Хмельницької, Івано-Франківської та Одеської областей.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проведено аналіз і узагальнення джерел вітчизняної та іноземної літератури з визначеної проблеми, проведено комплексне обстеження та лікування пацієнток, накопичення та ведення первинної документації. Гормональні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові та доплерометричні дослідження виконані за участю здобувача. Статистична обробка та аналіз отриманих результатів, формулювання основних положень дисертації, висновків та практичних рекомендацій виконані автором особисто. Дисертантом обґрунтована та розроблена система ранньої діагностики та комплекс лікувально-профілактичних заходів первинної ПД у жінок із низьким розміщенням хоріону в першому триместрі, вивчена його ефективність, забезпечено впровадження його в практику та відображено в опублікованих працях.

Всі розділи дисертації, а також друковані праці написані здобувачем особисто (керівнику роботи належить ідея дослідження).

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи були представлені та обговоренні на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи» (м. Чернівці, 2011р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології» (м. Чернівці, 2014 р.); 96-97-й підсумковій науковій конференції професорсько-

викладацького персоналу ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, 2015, 2016 рр.); II міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених «Новітні тенденції в медицині та фармації» (м. Чернівці, 2015 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 2015 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Превентивна медицина: реалії та перспектива» (м. Чернівці, 2015 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (м. Тернопіль, 2016 р.); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Природничі читання» (м. Чернівці, 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових праць, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 – у виданні іноземної держави, 5 – у збірниках наукових праць, 6 тез доповідей. Видано 1 інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках комп'ютерним друком українською мовою і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури (296 джерел), із них – 185 кирилицею і 111 латиною. Робота ілюстрована 34 таблицями та 31 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На першому етапі дослідження з метою виявлення факторів ризику виникнення аномальної плацентації, аналізу перебігу вагітності та пологів за матеріалами Чернівецького міського клінічного пологового будинку №2 проведено ретроспективний аналіз 150 історій пологів та карт розвитку новонароджених у жінок із низькою плацентацією та 80 – у жінок із розташуванням плаценти у тілі та дні матки.

На другому етапі роботи нами лабораторно обстежено 50 вагітних із низьким розташуванням хоріону (основна група) та 50 вагітних із розташуванням хоріону в тілі та дні матки (контрольна група). Всі обстежені жінки основної групи були розділені на 2 підгрупи, в залежності від терміну гестації (25 жінок у терміні 5-8 тижнів гестації та 25 жінок у терміні 9-12 тижнів гестації). Відповідно до цих термінів поділена і контрольна група (25 жінок у терміні 5-8 тижнів гестації та 25 жінок у терміні 9-12 тижнів гестації).

Досліджувані групи були репрезентативні за віком, зросто-ваговими показниками та соціальною зайнятістю.

Вивчення соматичного статусу, об'єктивне загально-соматичне, клініко-лабораторне, акушерське обстеження проводили рутинними методами. Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили з використанням УЗД-апарату "Aloka-1400" із застосуванням трансабдомінального датчика з частотами 5,0 та 7,5 МГц за стандартною методикою та на УЗД – апараті «Voluson Expert 730» проводилася трьохмірна ехографія з метою отримання об'ємного зображення хоріону. Об'ємну реконструкцію хоріального кровотоку виконували в програмі VOCAL (Virtual Organ

Computer-Aided Analysis) з побудовою гістограми судинного компоненту в заданому об'ємі хоріальної тканини. Це дозволило автоматично розрахувати об'єм хоріону та показники об'ємного кровотоку з визначенням індексу васкуляризації, який відображує процентний вміст судинних елементів в заданому об'ємі хоріальної тканини та індексу кровоплину, який відображує кількість клітин крові, які транспортуються в момент дослідження, тобто інтенсивність кровотоку. Обстеження виконувались в 5-12 тижнів гестації. При дослідженні також визначали: розташування хоріона та плідного яйця в ранньому ембріональному періоді, визначення куприко-тім'яного розміру (КТР) плода та його відповідність гестаційному терміну. В ранні терміни гестації у вагітних проводилося доплерометричне обстеження в правій, лівій матковій та спіральних артеріях із урахуванням показників кровоплину. Оцінку кривих швидкостей кровоплину здійснювали шляхом визначення систоло-діастолічного співвідношення (СДС), пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР). СДС являє собою відношення максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей кровообігу ($СДС = A/D$), ПІ виражається відношенням різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровообігу ($ПІ = (A-D)/M$), ІР визначається відношенням різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровообігу ($ІР = (A-D)/A$), де А – максимальна систолічна швидкість кровообігу, Д – кінцева діастолічна швидкість кровообігу, М – середня швидкість кровообігу. При аналізі результатів доплерографії врахували рекомендації М.В. Медведєва та співавт. (1999), Л.И. Титченко и соавт. (2000).

Вивчали систему гемостазу за допомогою наборів реактивів науково-виробничої фірми “Simko-Ltd”, Львів.

Визначали гормони фетоплацентарного комплексу (прогестерон, естрадіол, плацентарний лактоген та хоріонічний гонадотропін (ХГ) та білки зони вагітності (α -2 мікроглобулін фертильності (АМГФ), трофобластичний β -1 глікопротеїн (ТБГ) методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням наступних наборів реактивів: „Естрадіол ИФА” виробництва ООО „Хема -Медика” (Москва), “Стероид ИФА-прогестерон”, Гонадотропин ИФА-ХГч виробництва «Алкор Био» (Санкт-Петербург), “ПЛЧ-ИФА” виробництва «DRG» (Німеччина), ТБГ-фертитест - М”, “АМГФ-фертитест-В” (виробник – фірма ДИА-М, Москва, Росія) на основі моноклональних антитіл до вказаних гормонів та білків за загальноприйнятими методиками.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження хоріонів здійснювалось у жінок після артифіційних абортів на базі гінекологічного відділення міського клінічного пологового будинку №2 м. Чернівці.

Для патоморфологічного дослідження частину матеріалу фіксували протягом 48 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 64°C. На мікротомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Після депарафінізації зрізів виконували забарвлення гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слинченко

(для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента строми), а також бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво для оцінки окислювальної модифікації білків.

Іншу частину матеріалу для збереження цілісності певних антигенів та реактивних груп фіксували протягом 22 годин у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого проводили прискорене зневоднювання у висхідній батареї спиртів та парафінову заливку при температурі 56°C.

На таких зрізах ставили імуногістохімічні реакції з моноклональними або поліклональними антитілами виробника Dako Cytomation (Denmark-USA) на гормони плаценти – ХГ, плацентарний лактоген, білок вагітності - ТБГ.

Ступінь окисної модифікації білків оцінювали за коефіцієнтом R/B — відношення інтенсивності забарвлення червоного (R) спектра, характерного для кислих білків, до інтенсивності забарвлення синього (B) спектра, характерного для основних білків.

ІІІ етап дослідження був присвячений оцінці ефективності застосування комплексу лікування та профілактики ПД при аномальній плацентації в І триместрі гестації. Основну групу склали 64 вагітних із низьким розташуванням хоріону, яким проводилася профілактика дисфункції плаценти з ранніх термінів гестації, контрольну - 55 жінок із низькою плацентацією, яким не проводилася профілактика плацентарної дисфункції з ранніх термінів гестації.

Вагітні основної групи приймали запропонований профілактичний комплекс, що включав: гестагени (лютеїна) в дозі по 50-100 мг два рази на день, екстракт гінкго білоба по 40 мг тричі на день, фолію – 1 табл. на день, біолектра по 1 табл. в день. Курс лікування негормональної терапії складав 12-14 днів і призначався, починаючи з 5-го – 8-го тижня вагітності, повторювався 2-3 рази в І половині вагітності з інтервалом 2-3 тижні. Гестагенотерапія проводилася до завершення періоду плацентації. Жінки з контрольної групи отримували тільки фолієву кислоту та вітамін Е (відповідно до наказу МОЗ України №417).

Отримані результати аналізували методом медичної статистики з використанням сучасних методів варіаційної статистики і стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excell зі стандартного пакету Microsoft Office XP.

Результати дослідження та їх обговорення. І етап дослідження. При аналізі вікового складу жінок обстежених груп виявлено, що в основній групі вік жінок понад 30 років має місце у 40,7% випадків, порівняно з 25,0% у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$), що узгоджується з даними літератури (Протопопова Т.А., 2003; Медяникова І.В., 2007; Зайцева Р.К., 2010 та інш.), які відзначають вищу ймовірність розташування плаценти в нижньому сегменті матки у старших за віком вагітних.

Проаналізувавши зросто-вагові показники в обох групах, встановлено, що достовірної різниці між параметрами у жінок із низьким розташуванням плаценти та контрольною групою немає. Середній зріст вагітних у основній групі склав $164,2 \pm 1,1$ см, у контрольній, відповідно, $161,9 \pm 1,4$ см. Розподіл жінок за масою також суттєво не відрізнявся.

Аналіз соціальної зайнятості вагітних показав, що у досліджених групах вона була приблизно однотиповою ($p > 0,05$). Тобто залежність між виникненням у жінок із низькою плацентацією та родом занять вагітних нами не просліджувалася.

Аналізуючи менструальну функцію можна зазначити, що початок менструацій у жінок після 14 років відмічався достовірно ($p < 0,05$) частіше у вагітних основної групи 22,7%, у порівнянні з контролем – у 8,8% випадків. Звертає на себе увагу те, що в основній групі становлення циклу до року відмічалось в 2,5 рази рідше, ніж в контролі, де цей показник становив 91,3%. Менструації тривалістю більше 5 днів у жінок із низькою плацентацією мали місце в 34,7%, у порівнянні із жінками з нормальним розміщенням плаценти – 15,0% ($p < 0,05$). Вони супроводжувалися значною крововтратою, що характеризує як гормональні зміни в організмі жінки, так і є однією із можливих причин порушень гемостазу, які під час гестаційного періоду призводять до виникнення ПД. Тривалість менструального циклу 28-30 днів виявлялась достовірно частіше ($p < 0,05$) в контрольній групі, ніж в основній, відповідно 88,8% і 76,0%, в той же час тривалість менструального циклу більше 30 днів у 2 рази частіше спостерігалась в основній групі вагітних ($p < 0,05$). Ці дані узгоджуються з останніми дослідженнями І.В. Медянниковой (2007), Т.В. Шевченко (2012), В.В. Колчиной (2014) та інш.

У жінок із аномальним розміщенням плаценти термін початку статевого життя встановлено з $17,9 \pm 1,2$ років, у порівнянні з жінками з нормальним розміщенням плаценти – $18,2 \pm 1,1$ роки ($p > 0,05$). Отримані нами дані дещо не узгоджуються з даними Т.В. Шевченко (2012), яка діагностувала початок статевого життя у жінок із низькою плацентацією з $16,7 \pm 0,3$ років.

Звертає на себе увагу висока частота обтяженого акушерського анамнезу у жінок із низькою плацентацією. Серед 150 вагітних із низькою плацентацією у 88 (58,7%) було 2 і більше артифіційних аборти, у контролі цей показник відповідно склав 32,5% вагітних ($p < 0,05$). За даними науковців, О.Б. Дубленникова (2002), Т.В. Шевченко (2012), запальні процеси, дистрофічні та атрофічні зміни слизової оболонки матки, які виникають після самовільних та артифіційних абортів, є сприяючими чинниками виникнення аномального розміщення плаценти, що цілком погоджено з нашими даними.

При аналізі паритету пологів достовірною була різниця у показниках паритету пологів, де двоє і більше пологів відповідно було: у 64,0% вагітних із низьким розміщенням плаценти і у 40,0% вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Повторновагітних у основній групі було достовірно більше ($p < 0,05$) – 77,3% у порівнянні з жінками з нормальною плацентацією – 63,8%. Виникнення низької плацентації у першовагітних за даними І.С. Сидоровой (2003) пов'язано із секреторною недостатністю слизової оболонки матки (генітальний інфантилізм, порушення функції яєчників тощо).

Гінекологічні захворювання в анамнезі відмічені у 64,0% жінок із низьким розташуванням плаценти та у 37,5% жінок із нормальним розташуванням плаценти, ($p < 0,05$). З них 39 пацієнток (26,0%) страждали на запальні захворювання додатків в основній групі у порівнянні з 14 (17,5%) – в контрольній групі, ($p < 0,05$). У 76 (50,7%) та 29 (36,3%) відповідно було діагностовано ерозію шийки матки, у 16

(10,7%) та 3 (3,8%) відмічалася міома матки ($p<0,05$). Т.А. Протопопова (2003) вказує, що гінекологічні захворювання при аномальній плацентації були виявлені у 54,6% вагітних, що підтверджується і отриманими нами даними. Достовірно вищим в основній групі був і показник порушення менструального циклу в анамнезі - у 25 (16,7%) жінок із низьким розташуванням плаценти та у 3 (3,8%) в контрольній групі ($p<0,001$), про що стверджують також І.В. Медяникова (2007), Т.В. Шевченко (2012).

У 36,0% вагітних із низькою плацентацією спостерігались часті гострі респіраторні захворювання в анамнезі, в групі контролю цей показник становив 17,5% ($p<0,05$). У переважної більшості вагітних основної групи (70,0%) в анамнезі були перенесені дитячі інфекції (кашлюк, кір, вітряна віспа). У вагітних контрольної групи дитячі інфекції в минулому спостерігалися у 47,5% ($p<0,05$). Нами не було знайдено даних в літературі щодо впливу дитячих інфекцій на виникнення аномальної плацентації та формування в подальшому ПД.

При аналізі екстрагенітальної патології ендокринні захворювання вагітних у основній групі зустрічались у 59,3% випадків, що достовірно частіше у порівнянні з контролем - 32,5% ($p<0,05$). Анемія також достовірно ($p<0,05$) частіше спостерігалась у вагітних із низьким розташуванням плаценти, відповідно 38,7 % та 23,8 %. Аналізуючи інші екстрагенітальні захворювання достовірної різниці у показниках нами не було виявлено.

Аналіз перебігу даної вагітності у жінок із низьким розташуванням плаценти показав, що у вагітних основної групи в I триместрі гестації достовірно частіше, в порівнянні з контролем, відмічався ранній токсикоз (34% проти 12,5% випадків), загроза переривання без кровотечі (46,7% проти 21,3% випадків), загроза переривання вагітності з кровотечею (28,7% проти 13,8% випадків) ($p<0,05$). В II триместрі відмічалася висока частота часткового відшарування плаценти в основній групі в порівнянні з групою контролю відповідно (14,7% проти 6,3% спостережень), загрози переривання вагітності без кровотечі (30,7% проти 17,5% спостережень), дистрес плода відмічався у 20,0% проти 10,0% вагітних, СЗРП – у 16,7% проти 6,3% вагітних, ПД – у 18,7% проти 10,0% вагітних ($p<0,05$). В III триместрі зростала кількість ускладнень з боку плода: дистрес плода під час вагітності мав місце у жінок основної групи в 35,3% проти 11,3% у групі контролю ($p<0,05$) та СЗРП – у 22,0% проти 10,0% жінок ($p<0,05$). На тлі низької плацентації майже в 2 рази частіше розвинулася ПД (відповідно, у 50,7% і 22,5% спостережень).

Вагітність завершилася передчасними пологамі у 24,0% в основній групі, а у контролі цей показник становив – 7,5% ($p<0,05$).

Аномалії пологової діяльності в 3 рази частіше спостерігалися у групі жінок із низьким прикріпленням плаценти, а саме – у 24,0% випадків ($p<0,05$).

Новонароджені від матерів із аномальним розміщенням плаценти оцінювались за шкалою Апгар у 8-10 балів у 56,0 % випадків, в контролі цей показник становив 83,8% ($p<0,05$), 8,0% немовлят народилися в асфіксії важкого ступеню, в контрольній групі дана категорія дітей була відсутня. Серед новонароджених основної групи, які народилися в асфіксії різного ступеню важкості, відбулося 6 (4,0%) випадків ранньої неонатальної смертності, в контрольній групі даного

ускладнення не було. Середня маса тіла дітей при народженні від матерів основної групи становила $2672,5 \pm 280,3$ г, тоді як у контролі цей показник дорівнював $3387,5 \pm 210,3$ ($p < 0,05$). Зменшувалася і довжина тіла новонароджених ($49,2 \pm 1,2$ см і $54,2 \pm 1,7$ см).

Таким чином, із вище вказаних даних можна зробити висновок, що групу ризику щодо аномальної плацентації складають жінки старше 30 років, з порушенням менструальної функції, обтяженим репродуктивним анамнезом (високий паритет пологів, самовільні викидні та артіфіційні аборти), гінекологічними та екстрагенітальними захворюваннями в анамнезі.

У жінок із аномальним розміщенням плаценти вагітність ускладнювалась високою частотою розвитку ПД, загрози переривання вагітності, СЗРП, передчасних пологів, передчасним відшаруванням плаценти, дистресом плода під час вагітності та в пологах, аномаліями пологової діяльності.

II етап дослідження. Високоінформативним діагностичним показником функціонального стану фетоплацентарної системи є гормонопродукуюча та білоксинтезуюча функції плаценти (Богданович Р.Н. и соавт., 2004; Сюдюкова Е.Г. и соавт., 2015; Gardner M.O. et al., 2011).

Проведені дослідження рівня гормонів у сироватці крові вагітних при низькій плацентації показали, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи була зниженою протягом всього I триместру. Зокрема, вміст даного гормону був нижчим порівняно з контролем на 7,2 % у 5-8 тижнів гестації ($p > 0,05$), і на 23,9% - у 9-12 тижнів ($p < 0,05$).

Вміст прогестерону у вагітних із низьким розміщенням плаценти, в середньому, був нижчим порівняно із контрольною групою на 10,9% у терміні 5-8 тижнів вагітності ($p < 0,05$) та на 21,0% у терміні 9-12 тижнів ($p < 0,05$).

Дослідження ХГ у вагітних із низькою плацентацією показало, що концентрація даного гормону була нижчою, ніж у вагітних із розташуванням хоріону у тілі та дні матки. Так, вміст ХГ в крові жінок основної групи складав $36990,0 \pm 210,0$ МО/л в 5-8 тижнів гестації, в контролі – $43270,0 \pm 226,0$ МО/л ($p < 0,05$); в 9-12 тижнів – $37194,0 \pm 395,0$ МО/л, в контролі – $54700,6 \pm 525,0$ МО/л ($p < 0,05$).

Аналізуючи гормональний статус вагітних основної групи, ми також встановили, що рівень плацентарного лактогену у плазмі крові вагітних у 9-12 тижнів гестації був вірогідно нижчим порівняно з контролем. Концентрація плацентарного лактогену в плазмі крові вагітних основної групи в 5-8 тижнів складала $0,10 \pm 0,014$ мг/л, у контролі - $0,13 \pm 0,017$ мг/л ($p > 0,05$); у терміні 9-12 тижнів – $1,16 \pm 0,04$ мг/л, у контролі - $1,38 \pm 0,024$ мг/л ($p < 0,05$).

Отримані дані узгоджуються з даними К.В. Шмагель та В.А. Черешнева (2003), відповідно до яких відмічалось зниження концентрації вказаних гормонів при ПД. Слід відмітити, що зміна концентрації лише одного гормону не завжди є ознакою ПД. Лише повторне визначення зменшення концентрації даного гормону, або зниження рівня не менше двох гормонів фетоплацентарної системи, порушення кореляції між рівнями плодових та плацентарних гормонів вказують на дисфункцію фетоплацентарної системи.

Надзвичайна діагностична роль у розвитку ПД належить і білкам зони вагітності. Для поглибленого вивчення функції децидуально-трофобластичної та фетоплацентарної системи у вагітних жінок із низькою плацентацією в І триместрі гестації, нами було досліджено в сироватці крові рівні білків зони вагітності - ТБГ та АМГФ.

Згідно даних літератури, ТБГ являється білком, що синтезується синцитіотрофобластом протягом всієї вагітності та є специфічним маркером плодової частини плаценти, вміст якого корелює з терміном вагітності; визначення його рівня дозволяє об'єктивно оцінювати функцію фетоплацентарної системи на всіх етапах розвитку вагітності (Шмагель К.В. и соавт., 2003, Богданович Р.Н. и соавт., 2005, Brizot M.L. et al., 2011, Gardner M.O. et al., 2011), а АМГФ синтезується в епітелії залоз ендометрію матки в лютеїнову фазу менструального циклу і в децидуальній тканині плаценти та відіграє важливу роль в імплантації ембріона, захищаючи його, як локальний імуносупресор (Болтовская М.Н. и соавт., 2000, Pedersen J.F. et al., 2012).

Визначено, що в терміні 5-8 тижнів вагітності відмічалось незначне зниження рівня ТБГ у групі із низькою плацентацією, але достовірної різниці не було виявлено ($p > 0,05$). У терміні 9-12 тижнів нами було встановлено суттєву різницю між концентраціями ТБГ у крові жінок основної та контрольної груп, а саме: середній рівень даного білку у вагітних із низьким розміщенням хоріону був у 2,28 рази нижчим, ніж у жінок із розміщенням хоріону в тілі та дні матки ($p < 0,05$). За даними И.В. Медянниковой (2007), Р.К. Зайцевої (2012) зниження даного показника починається з 16 тижнів вагітності та свідчить про ПД. Досліджень рівня ТБГ при аномальній плацентації в ранні терміни гестації в літературі нами не знайдено.

За даними літератури також зниження рівня ТБГ спостерігалось при завмерлій вагітності (Карлійчук Є.С., 2010), невиношуванні вагітності (Богданович Р.Н., 2004, Мамедалиева Н.М., 2011, Morita et al., 2005), затримці росту та розвитку плода (Ларина Е.Б., 2013, Gardner M.O. et al., 2011).

Рівень АМГФ в 5-8 тижнів гестації у вагітних із низькою плацентацією та у контролі не відрізнявся. Натомість у терміні 9-12 тижнів вагітності концентрація даного білку в основній групі була у 1,9 разів нижчою, порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$).

На основі отриманих результатів досліджень зроблений висновок, що зниження сироваткових рівнів основних гестаційних протеїнів (ТБГ та АМГФ) у вагітних із низькою плацентацією, а також відсутність нормального зростання концентрацій вказаних білків протягом першого триместру вагітності, свідчать про знижену білоксинтезуючу функцію децидуально-трофобластичного комплексу при аномальній плацентації, а також про утруднення запуску синтезуючих програм адаптації материнського організму, відповідальних за збереження плідного яйця.

Імуногістохімічні гормональні дослідження в хоріоні показали, що достовірні гормональні зміни починали з'являтися уже з 5-8 тижнів гестації при низькому розташуванні хоріона: знижувалась концентрація ХГ на 2,2%, плацентарного лактогену на 2,8% та ТБГ на 2,7% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). При визначенні рівня окислювальної модифікації білків у цитоплазмі трофобласта

хоріальних ворсинок, достовірної різниці величини коефіцієнта R/V у вагітних основної та контрольної груп виявлено не було.

У терміні вагітності 9-12 тижнів спостерігались більш суттєві гормонально-білкові зміни у трофобласті хоріона: в основній групі у порівнянні з контролем достовірно зменшувалась кількість ХГ на 6,3%, плацентарного лактогену на 10,9%, ТБГ - на 5,4% ($p < 0,05$), що на нашу думку свідчило про первинну функціональну недостатність матково-плацентарного комплексу. Також відмічалось достовірне ($p < 0,05$) зростання величини коефіцієнта R/V у вагітних в 9-12 тижнів гестації з низьким розміщенням хоріону, що підтверджувалось збільшенням вище вказаних показників. Викладене вище узгоджується із даними М.Н. Болтовської (2003), О.П. Шендерюка, І.С. Давиденка (2012), які констатували зміни даних показників при розвитку ПД.

Таким чином, при низькому розташуванні хоріону відмічається достовірне зниження концентрації ХГ, плацентарного лактогену та ТБГ у трофобласті хоріону. Дані показники починають достовірно знижуватися з 5-8 тижнів вагітності в тканині хоріона, у сироватці крові достовірна різниця в концентрації відповідних гормонів діагностується в 9-12 тижнів гестації. Останнє можна вважати одним із діагностичних критеріїв ризику розвитку ПД, реалізація якої відбувається при прогресуванні вагітності.

З метою ранньої діагностики порушень в системі гемостазу вивчалась система регуляції агрегантного стану крові, яка включає коагуляційний, тромбоцитарно-судинний гемостаз, протизсідуючу та фібринолітичну підсистеми. Отримані дані свідчили, що показники часу рекальцифікації (ЧР), який характеризує внутрішній шлях згортання крові, протромбінового часу (ПТЧ), що відображає активність III та VII факторів зсідання крові, та тромбінового часу (ТЧ), діагностична цінність якого полягає у визначенні стану фібриногенезу, вірогідно не відрізнялись у вагітних із низьким розміщенням хоріону та контрольній групі у терміні 5-8 тижнів гестації ($p > 0,05$). Такі ж тенденції стосувались і головного компоненту протизгортаючої системи – показника антитромбіну-III (АТ-III) (в основній групі - $84,25 \pm 2,52\%$ та контрольній - $85,23 \pm 2,61\%$, $p > 0,05$).

Показники ЧР та ПТЧ у жінок із низьким розміщенням хоріону в терміні 9-12 тижнів, були вірогідно нижчими порівняно із контрольними показниками ($p < 0,05$), що говорить про активацію внутрішнього шляху згортання крові при аномальному розміщенні хоріону. Показник ТЧ зростав у вагітних основної групи та був достовірно вищий у терміні 9-12 тижнів, ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Ми також спостерігали у вагітних із аномальним розміщенням хоріону в 9-12 тижнів гестації достовірне зниження в порівнянні з контролем ($p < 0,05$) активності головного компоненту протизсідуючої системи – АТ-III.

Виявлені нами зміни дозволяють зробити припущення, що у вагітних із низьким розміщенням хоріону в терміні 9-12 тижнів гестації спостерігається активація прокоагулянтних властивостей крові, які пов'язані з активацією внутрішнього шляху зсідання крові.

У вагітних при аномальному розміщенні плаценти дещо змінюється і судинно-тромбоцитарна ланка гемостазу, про що свідчить тенденція до зниження порівняно

із вагітними контрольної групи кількості тромбоцитів на 1 мл крові відповідно: $248,5 \pm 2,4$ тис/мл; $266,7 \pm 2,1$ тис/мл ($p > 0,05$). Аналогічні зміни при аномальному розміщенні плаценти, але починаючи з II триместру гестації, описують у своїх роботах Т.А. Протопопова (2003), И.В. Медяникова (2007).

Вище вказані зміни можна пояснити тим, що саме тромбоцитарна ланка системи гемостазу материнського організму здійснює регуляцію кровотоку в спіральних артеріолах. Недостатність надходження кисню в міжворсинчастий простір має пошкоджуючу дію на ендотелій судин ворсинчастого трофобласта, утворюються тромбоцитарні мікротромби, дефекти між ендотелієм судин і трофобластом заповнюються агрегатами тромбоцитів. Тобто утилізація основної маси тромбоцитів відбувається в хоріоні та зростає в процесі розвитку вагітності (Богданович Р.Н. и соавт., 2004; Веренина Н.К. и соавт., 2012; Brenner B., 2004).

При вивченні показників сумарної (ферментативної та неферментативної) фібринолітичної активності плазми не виявлено вірогідної різниці між основною та контрольною групами. Хагеман-залежний фібриноліз при низькому розміщенні хоріону і в 5-8 тиж, і в 9-12 тижнів гестації був прискореним у порівнянні зі здоровими вагітними ($p < 0,05$). Натомість, при вивченні потенційної активності плазміногену в 9-12 тижнів, відмічалось збільшення даного показника у основній групі ($p < 0,05$). У жінок із аномальним розміщенням хоріону порівняно з пацієнтками контрольної групи в даному терміні гестації було зазначено також зниження активності фібрин-стабілізуєчого XIII фактора Лакі-Лоранда, відповідно, $74,27 \pm 1,64\%$ та $80,56 \pm 1,93\%$ ($p < 0,05$). Як відомо, фібрин-стабілізуючий фактор, відіграє велику роль в агрегації та адгезії кров'яних пластинок в крові шляхом порушення утворення нерозчинного фібрину, що сприяє підвищенню кровоточивості.

Відповідно до результатів проведених досліджень була відмічена тенденція до зниження концентрації фібриногену у вагітних основної групи в 5-8 тижнів гестації ($p > 0,05$) та достовірне його зниження в 9-12 тижнів гестації ($p < 0,05$).

Проведені дослідження показали переважання коагуляційного потенціалу крові, паралельно з яким відбувається активація фібринолітичної системи у вагітних із низькою плацентацією. Як відомо, в умовах гіпофібриногенемії відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення, що може призвести до дефектів імплантації бластоцисти та порушення інвазії трофобласта (Вдовиченко Ю.П., Ткаченко А.В., 2002).

Таким чином, дослідження системи гемостазу при аномальному розміщенні хоріону показало наявність дисбалансу між інтенсивністю механізмів згортання крові та активністю фібринолітичних процесів. Останнє обумовлює зміни реологічної ситуації у міжворсинчастому просторі, виникнення гіпоксії у тканині плаценти та порушення її подальшого формування.

При вивченні морфологічної структури хоріону на гістологічних зрізах чітко виявлено зниження інтенсивності інвазії трофобласта в матково-плацентарній ділянці у групі вагітних із низьким розташуванням хоріону. Це проявляло себе зменшенням кількості клітин трофобласта, зокрема цитотрофобласта, низькою

присутністю інвазивного трофобласта в спіральних артеріях матки порівняно із контрольною групою.

При проведенні аналізу відсоткового співвідношення різних типів вільозних утворень у терміні гестації 5-8 тижнів у вагітних із низьким та нормальним розташуванням хоріону суттєвих змін не спостерігалось. Так, відсоток трофобластичних та вільозних відростків у основній та контрольній групах спостереження становив, відповідно, $10,4 \pm 0,22$ та $11,6 \pm 0,45$ ($p > 0,05$).

У терміні гестації 9-12 тижнів у ворсинчастому хоріоні в основній групі відмічені характерні зміни, які полягали у зменшенні відсотку трофобластичних і вільозних відростків у вагітних із низьким розташуванням хоріону на 32,6% в порівнянні із контрольною групою ($p < 0,05$).

Отже, перші вірогідні зміни у гістологічній будові хоріону виявляються вже у другій половині першого триместру, що є наслідком дефектів імплантації бластоцисти, порушення інвазії трофобласту і вказує на розлади процесів диференціювання вільозного дерева та формування повноцінної плацентарної тканини.

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця визначалася з 5 тижнів вагітності. З моменту визначення ембріона проводилося вимірювання КТР і зіставлення його значень з терміном гестації. В основній групі КТР, в середньому, відставав від очікуваних результатів на $5,2 \pm 0,2$ дні ($p < 0,05$).

За допомогою доплерометричних досліджень були отримані криві швидкостей кровотоку в правій та лівій маткових артеріях, спіральних артеріях, які транспортують кров безпосередньо до ворсинчастого хоріону.

Отримані дані показали помірне зростання індексів судинного опору кровоплину в маткових і спіральних артеріях у пацієток основної групи спостереження ще у 5-8 тиж вагітності, яке прогресувало у другій половині I триместру. Так, у 9-12 тиж гестації в основній та контрольній групах спостереження показники кровоплину становили: в маткових артеріях – СДС- $7,5 \pm 0,7$ та $5,8 \pm 0,5$, ІР- $0,93 \pm 0,07$ та $0,75 \pm 0,04$, ІІ- $1,7 \pm 0,18$ та $1,2 \pm 0,14$ (як для лівої маткової артерії); СДС- $8,2 \pm 0,8$ та $6,1 \pm 0,6$, ІР- $0,95 \pm 0,06$ та $0,79 \pm 0,05$, ІІ- $1,8 \pm 0,17$ та $1,3 \pm 0,15$ (як для правої маткової артерії); в спіральних артеріях - СДС- $3,1 \pm 0,4$ та $2,1 \pm 0,2$, ІР- $0,64 \pm 0,05$ та $0,5 \pm 0,04$, ІІ- $1,1 \pm 0,11$ та $0,82 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

Подібні зміни вказаних показників вказують на недостатню ефективність першої хвилі інвазії трофобласта, неповноцінну гестаційну трансформацію ендометріальних сегментів спіральних артерій, що слід розглядати як ранню несприятливу прогностичну ознаку виникнення ПД у жінок із низьким розташуванням хоріону.

Отже, порушення кровоплину в маткових та спіральних артеріях прогресують в динаміці вагітності, що призводить до поглиблення ПД та зростання рівня ускладнень вагітності.

З метою отримання об'ємного зображення хоріону всім пацієнткам також була проведена трьохмірна ехографія. З розвитком вагітності від 5 до 12 тижнів відбувалось поступове збільшення об'єму хоріона від $1,7$ до $72,9 \text{ см}^3$ у вагітних із

нормальним розміщенням хоріону та від 1,6 до 57,6 см³ у вагітних із аномальною плацентацією. В терміні вагітності 5-8 тижнів у основній групі середній об'єм хоріону склав $8,11 \pm 0,98$ см³, порівняно з контролем – $11,35 \pm 1,1$ см³ ($p < 0,05$). Наведені дані свідчать, що в основній групі спостерігався більш повільний темп приросту екстраембріональних структур вже з ранніх термінів гестації. У вагітних у 9-12 тижнів відмічались вже більш суттєві зміни. Так, середній об'єм хоріону у вагітних із низьким розміщенням хоріону становив $49,22 \pm 3,9$ см³, а у вагітних із нормальним розташуванням хоріону даний показник відповідав $69,20 \pm 4,5$ см³ ($p < 0,05$). Дані показники, безумовно, вказують на сповільнений розвиток хоріального дерева у вагітних із низькою плацентацією та відставання формування котиледонів.

У терміні гестації 5-8 тижнів відбувалось достовірне зниження індексу васкуляризації у вагітних із низькою плацентацією, порівняно з вагітними з нормальним розміщенням хоріону, відповідно, $15,6 \pm 0,36$ та $8,1 \pm 0,11$ ($p < 0,05$). Більш суттєві зміни даного показника (його зниження в 2,2 рази) мали місце у терміні гестації 9-12 тижнів. Отже, порушення кровоплину в хоріоні в першому триместрі вагітності є достовірною діагностичною складовою розвитку ПД з ранніх термінів гестації.

Індекс кровоплину в хоріоні в I триместрі вагітності поступово зростав до 12 тижнів вагітності в обох досліджуваних групах. Однак достовірної різниці в основній та контрольній групах як в період формування ворсин, так і в період формування котиледонів не виявлено (5-8 тижнів гестації – $35,9 \pm 1,2$ і $33,3 \pm 1,0$; в 9-12 тижнів – $44,3 \pm 3,0$ і $36,6 \pm 2,9$ відповідно, $p > 0,05$).

III етап дослідження. Базуючись на тому, що розлади гормонопродукуючої та білоксинтезуючої функцій трофобласту/плаценти, а також зсуви у системі гемостазу при аномальній плацентації відмічались саме з ранньої стадії гестації, був розроблений лікувально-профілактичний комплекс, дія якого спрямована на покращення вище означених змін та профілактику розвитку первинної ПД.

Ефективність проведеної терапії проявлялася в достовірному підвищенні концентрації прогестерону в крові вагітних основної групи ($121,36 \pm 3,61$ нмоль/л), порівняно із вагітними контрольної групи ($97,14 \pm 3,12$ нмоль/л) ($p < 0,05$). Рівень ХГ також достовірно різнився в основній та контрольній групах (відповідно: $49787,41 \pm 505,0$ МО/л та $39187,0 \pm 405,0$ МО/л). Вміст плацентарного лактогену збільшився на 16,9% у групі вагітних із низькою плацентацією, що отримували профілактику ПД, в порівнянні з контролем. Концентрація естрадіолу між групами достовірно не відрізнялася.

Слід зазначити, що рівні плацентарних білків в основній групі, де проводилася профілактика ПД при низькій плацентації також вірогідно зростали, порівняно з жінками контрольної групи, а саме: рівень ТБГ в 9-12 тижнів склав $342,45 \pm 10,12$ нг/мл проти $178,65 \pm 15,12$ нг/мл, відповідно ($p < 0,05$), а концентрація АМГФ в основній групі – $91,48 \pm 3,96$ нг/мл проти $64,78 \pm 5,24$ нг/мл у вагітних, яким не проводилася профілактика ПД при низькій плацентації ($p < 0,05$).

Також відмічається певне зниження загального коагуляційного потенціалу у жінок основної групи. Так, зокрема, середній ЧР вірогідно подовжувався, порівняно

з контрольною групою, жінки якої не отримували профілактику ПД (відповідно $97,66 \pm 1,01$ с та $93,54 \pm 1,25$ с, $p < 0,05$), як і ПТЧ (відповідно $20,15 \pm 0,45$ с проти $17,98 \pm 0,51$ с, $p < 0,05$). Достовірної різниці в показниках кількості тромбоцитів в основній та контрольній групах не виявлено ($p > 0,05$). Вище вказані зміни сприяють зменшенню в'язкості крові та покращенню кровопостачання трофобласту. Суттєвого впливу запропонованої нами терапії на фібринолітичну активність плазми крові відмічено не було.

Як показали результати доплерометричного дослідження в спіральних артеріях всі індекси резистентності (СДС - $3,4 \pm 0,5$, ІР - $0,7 \pm 0,08$, ПІ - $1,2 \pm 0,10$) у жінок, які не отримували профілактику ПД, були вищими в порівнянні з вагітними, які отримували комплекс профілактичних заходів ПД (СДС - $2,0 \pm 0,4$, ІР - $0,4 \pm 0,07$, ПІ - $0,8 \pm 0,08$; $p < 0,05$), що може свідчити про неповноцінну трансформацію стінок СА при ПД та порушення кровообігу плацентарного ложа, що формується у жінок, які не отримують адекватну гормональну підтримку.

При доплерометричному дослідженні в правій та лівій маткових артеріях в основній групі відмічається також зниження всіх індексів резистентності, достовірно СДС - $5,9 \pm 0,5$ та $5,8 \pm 0,5$; ПІ - $1,1 \pm 0,14$ та $1,2 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), ІР - $0,67 \pm 0,04$ та $0,70 \pm 0,05$ ($p > 0,05$) відповідно, у порівнянні з контрольною групою.

Аналіз показників об'єму хоріона показав, що в 9-12 тижнів гестації у жінок із низькою плацентацією, які отримували профілактичну терапію ПД, даний показник був значно вищим від показника контрольної групи вагітних ($62,0 \pm 4,1$ см³ і $48,1 \pm 3,8$ см³). Індекс васкуляризації також був вищим у вагітних основної групи в порівнянні з контрольною групою, відповідно: $17,8 \pm 0,38$ і $9,68 \pm 0,12$. Такі самі тенденції нами встановлені при визначенні індексу кровотоку, відповідно: $45,6 \pm 3,1$ та $35,1 \pm 2,8$.

Проведений аналіз показав, що частота ускладнень вагітності в основній групі, де проводилася профілактика ПД з ранніх термінів гестації, була значно меншою, ніж в групі контролю. А саме в І та ІІ триместрах загроза переривання вагітності з кровотечею зустрічалась в основній групі у 10,9% та 6,3%, а в контрольній – у 25,5% та 20,0% випадків; без кровотечі - у 29,7% та 14,1% проти 56,4% та 29,1% спостережень у контролі ($p < 0,05$).

У жінок основної групи сприятливіший перебіг вагітності відмічався і в ІІІ триместрі гестації: загроза передчасних пологів мала місце у 12,5% вагітних основної групи у порівнянні з контрольною групою, де даний показник становив 27,3%, передчасне відшарування низько розташованої плаценти у 6,3% проти 20,0% спостережень, ПД – у 18,8% проти 36,4% спостережень, СЗРП – у 4,7% проти 16,4% випадків та дистрес плода під час вагітності – у 7,8% проти 23,6% спостережень ($p < 0,05$).

За даними УЗД витончення плаценти виявлялося у вагітних, яким не проводилася профілактика ПД у 4,6 разів, гіперплазія - у 2,8 разів частіше порівняно із вагітними основної групи спостереження.

Ехографічні зміни структури плаценти (петрифікати, лакуни, кальцинати, кісти) мали місце у 17,2% вагітних основної групи проти 47,3% у контрольній групі. Характерним також було передчасне дозрівання плацентарної тканини: ІІІ ступінь

зрілості плаценти візуалізувався у 2,24 рази частіше у пацієток групи контролю, ніж в основній групі.

Останнє підтверджувалось даними патоморфологічного дослідження, відповідно до якого у переважної більшості пацієток контрольної групи витончення плаценти поєднувалось із зменшенням її площі, яка на 21% була меншою, ніж в основній групі ($p < 0,001$). При цьому маса плаценти в основній групі склала $452,2 \pm 22$ г, а в контрольній групі - $305,6 \pm 18$ г ($p < 0,05$). Тобто, дефіцит маси плацент від жінок, яким не проводилася профілактика ПД становить 32,4%.

Таким чином, за даними клініко-лабораторних, інструментальних, патогістологічних досліджень ПД була діагностована у 17 (26,6%) вагітних із низьким розміщенням хоріону, яким проводилася профілактика ПД з ранніх термінів та у 28 жінок (50,9%) у групі контролю ($p < 0,05$).

В основній групі терміновими пологами у пацієток із аномальною плацентацією вагітність завершилася у 60 (93,7%) пацієток, передчасними – у 4 (6,3%), в контрольній групі, відповідно, у 44 (80,0%) та у 11 (20,0%) випадків ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу значно менший відсоток оперативного розродження шляхом кесаревого розтину в основній групі, порівняно з контрольною групою: 12,5% і 20,0%, відповідно. В переважній більшості вагітним основної групи операцію кесаревого розтину проводили з приводу рубця на матці, клінічно вузького тазу та неправильного положення плода, порівняно з контрольною групою, де основними показами до оперативного втручання були дистрес плода та передчасне відшарування низько розташованої плаценти.

Аналіз стану новонароджених показав, що в основній групі спостереження живих дітей народилося 64 (100,0%), у контрольній групі - 53 (96,4%), (2 (3,6%) народилися мертвими).

У пацієток без профілактики ПД в асфіксії помірного ступеню народилось 5 (9,4%) новонароджених. В основній групі цей показник мав місце у 2 (3,1%) дітей. Важку асфіксію було діагностовано в контрольній групі у 2 дітей (3,8%). У пацієток основної групи дітей, народжених в асфіксії важкого ступеня не було.

Проведені дослідження показали ефективність запропонованої нами комплексної медикаментозної корекції ПД при аномальній плацентації, про що свідчить покращення матково-плацентарного кровоплину, гормональної та білоксинтетичної функцій плаценти в ранніх термінах гестації, що, в свою чергу, створює умови для подальшого неускладненого перебігу вагітності та пологів.

ВИСНОВКИ

1. На сьогоднішній день залишається актуальним питання аномального розміщення хоріону у вагітних, що може бути предиктором виникнення ускладнень вагітності з ранніх термінів гестації та в подальшому формування ПД. Розробка та впровадження лікувально-профілактичних заходів, які спрямовані на попередження виникнення первинної ПД при аномальному розміщенні хоріону, дозволили вирішити актуальне завдання сучасного акушерства щодо зниження перинатальної

захворюваності, смертності новонароджених та репродуктивних втрат в I триместрі гестації.

2. Перебіг вагітності при низькій плацентації ускладнюється в I триместрі загрозою переривання вагітності без кровотечі в 46,7%, з кровотечею – 28,7% випадків; в II та III триместрах загроза переривання вагітності діагностується в 30,7% та 22,0%, часткове відшарування плаценти - 14,7% та 11,3% випадків, відповідно; ПД розвивається у 18,7% та 50,7%, дистрес плода під час вагітності має місце у 20,0% та 35,3%, СЗРП в 16,7% та 22,0% спостережень; передчасні пологи відбулись у 24,0% вагітних.

3. Вагітні з низьким розташуванням хоріону в I триместрі складають високу групу ризику щодо розвитку первинної ПД, про що свідчить зниження в крові рівня прогестерону в 5-8 тижнів на 10,9%, в 9-12 тижнів – на 21%; зменшенням вмісту в крові гестаційних протеїнів у 9-12 тижнів гестації: ТБГ у 2,28 рази та АМГФ в 1,9 рази, порівняно із вагітними з нормальним розміщенням хоріону ($p < 0,05$).

4. Імуногістохімічні дослідження гормонів в хоріоні показали, що з 5-8 тижнів гестації при низькому розташуванні хоріону знижуються концентрації ХГ на 2,2%, плацентарного лактогену на 2,8 %, ТБГ на 2,7 %; у 9-12 тижнів гестації рівень ХГ зменшився на 6,3%, плацентарного лактогену на 10,9%, ТБГ - на 5,4% в порівняно з контрольною групою, що також підтверджує розвиток та прогресування первинної ПД.

5. При аномальному розміщенні хоріону у вагітних в I триместрі гестації відмічається дисбаланс в системі гемостазу, який проявляється змінами інтенсивності механізмів згортання крові та активності фібринолітичних процесів: знижується ПТЧ, ЧР, прискорюється Хагеман-залежний фібриноліз, підвищується потенційна активність плазміногену на тлі зменшення фібриногену ($p < 0,05$).

6. При доплерометрії спіральних артерій в 9-12 тижнів вагітності при низькій плацентації відмічається підвищення показників периферичного опору (СДС на 32,2%, ІР на 21,9%, ПІ на 25,5%) та зниження інтенсивності матково-хоріального кровообігу, що призводить до зменшення об'єму хоріону на 28,9% та його васкуляризації (зменшення індексу васкуляризації в 2,2 рази).

7. При гістологічному дослідженні хоріону у 9-12 тижнів гестації при аномальній плацентації виявлено зменшення трофобластичних і вільозних відростків на 32,6% порівняно із вагітними з нормальним розташуванням хоріону, що вказує на порушення диференціювання вільозного дерева та порушення функції плацентарної тканини.

8. Застосування при низькій плацентації в I триместрі гестації мікронізованого прогестерону в комплексі профілактичних заходів спрямованих на профілактику розвитку і прогресування ПД дозволяє знизити її частоту в 1,9 разів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітних із низьким розташуванням хоріону в ранні терміни гестації рекомендовано включати у групу високого ризику щодо розвитку ПД.

2. З метою діагностики та прогнозування розвитку ПД при низькому розташуванні хоріону вагітним в динаміці I триместру вагітності рекомендовано

проведення дослідження кровотоку в маткових і спіральних артеріях, визначення об'єму хоріону та стану його судинної системи.

3. Вагітним з порушенням кровотоку в хоріоні та змінами його об'єму більше ніж на 20% рекомендовано проведення терапії, спрямованої на профілактику розвитку чи прогресування ПД, яка включає мікронізований прогестерон по 50-100 мг два рази на добу до завершення періоду плацентації (16-18 тижнів), екстракт гінкго білоба по 40 мг тричі на добу, фолію по 1 табл. на добу, біолектру по 1 табл. в день протягом 12-14 днів, починаючи з 5-8 тижня гестації, з повторними курсами через 2-3 тижні (2-3 рази).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юзько С.В. Аналіз ускладнень гестаційного періоду при аномальному розташуванні плаценти / С.В. Юзько, О.В. Кравченко // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. – Вип. 18. – Київ-Луганськ, 2010. – С. 47-49. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

2. Юзько С.В. Імуногістохімічні дослідження гормонів та білка вагітності в трофобласті хоріальних ворсин у ранні терміни гестації при низькому розташуванні хоріона / С.В. Юзько, О.В. Кравченко // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. наук. праць. – Вип. 20. – Київ-Луганськ, 2010. – С. 77-81. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

3. Печеряга С.В. Особливості формування судинного компонента хоріона при невиношуванні в I триместрі гестації / О.В. Кравченко, С.В. Печеряга // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2015. - №1(15). – С.129-131. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

4. Печеряга С.В. Особливості загального коагуляційного потенціалу при низькій плацентації в I триместрі гестації / С.В. Печеряга // Буковинський медичний вісник. - 2015. - №2. – С.149-151. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

5. Печеряга С.В. Кількісна характеристика вільозних утворень у хоріоні при його низькому розташуванні у вагітних у ранні терміни гестації / О.В. Кравченко, С.В. Печеряга // Буковинський медичний вісник. - 2015. - Т.19, №3 (75). - С.82-84. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

6. Печеряга С.В. Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти / О.В. Кравченко, С.В. Печеряга // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2016. - №1(17). – С.74-76. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

7. Печеряга С.В. Особливості гормональних змін фетоплацентарного комплексу у вагітних із аномальною плацентацією в ранні терміни гестації / С.В. Печеряга // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. - Т.XV, №5 (56), Ч.2. — С. 60-62. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

8. Pecheryaga S.V. Hormonal changes of fetoplacental complex in women with abnormal placentation during early gestation / S.V. Pecherlydyaga // Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. – 2016. - №4. – Р. 52-53. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

9. Печеряга С.В. Характеристика загального коагуляційного потенціалу у вагітних з низьким розміщенням хоріону в І триместрі гестації / С.В. Печеряга // Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. - Чернівці. 2011. – С. 107-108. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

10. Печеряга С.В. Характеристика ускладнень вагітності у жінок з низькою плацентацією / С.В. Печеряга // Перинатальна охорона плода: проблеми, наслідки, перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Чернівці, 2011. – С. 108-109. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

11. Печеряга С.В. Зміни судинно-тромбоцитарного гомеостазу у вагітних в першому триместрі гестації при аномальній плацентації / С.В. Печеряга // Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2014. – С. 249-251. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

12. Печеряга С.В. Особливості стану новонароджених, що народилися у жінок з низьким розташуванням плаценти / С.В. Печеряга // Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Чернівці, 2014. – С. 160-163. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

13. Печеряга С.В. Фактори аномальної плацентації / С.В. Печеряга // Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Чернівці, 2014. – С. 163-165. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

14. Юзько С.В. Анализ особенностей течения беременности и родов при низком расположении плаценты / С.В. Юзько // Лечебное дело. Специальный выпуск. – 2009. — С. 98. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено тезу до друку).*

15. Печеряга С.В. Особенности менструальной функции у беременных с низким размещением плаценты / С.В. Печеряга, М.М. Гарига // «Хист»: матеріали VIII міжнародної медико-фармацевтичної конференції студентів і молодих вчених: тези доп. – 2011. - В.13. – С.170-171. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено тезу до друку).*

16. Печеряга Д.М. Перебіг вагітності та пологів у вагітних із аномальним розміщенням плаценти / Д.М. Печеряга, С.В. Печеряга // «Хист»: матеріали II Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених: тез. доп. – 2015. - В.17. – С.31. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено тезу до друку).*

17. Печеряга С.В. Стан гормонально-білкового обміну в трофобласті хоріальних ворсин у ранні терміни гестації при низькому розташуванні хоріону / С.В. Печеряга // Матер. 96-ї підсумк. наук. конф. професорсько-викладацького персоналу БДМУ: тези доп. - Чернівці, 2015. - С.171-172. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено тезу до друку).*

18. Печеряга С.В. Стан системи гемостазу при аномальній плацентації в ранні терміни гестації / С.В. Печеряга // Матер. 97-ї підсумк. наук. конф. професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»: тези доп. - Чернівці, 2016. - С.199-200. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено тезу до друку).*

19. Печеряга С.В. Оценка гормонального состояния фетоплацентарного комплекса при аномальной плацентации / С.В. Печеряга // Наука и здравоохранение. Специальный выпуск. – Казахстан, 2016. — С.144. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, статистичну обробку матеріалу, підбір літературних джерел, оформлено тезу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Печеряга С.В. Профілактика та лікування первинної плацентарної дисфункції при аномальному розміщенні плідного яйця в матці. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 2017 рік.

У роботі визначені критерії діагностики первинної плацентарної дисфункції при розташуванні хоріону в нижніх відділах матки. Доведена доцільність визначення показників системи гемостазу, гормонів та білків зони вагітності при низькій плацентації в I триместрі гестації. Визначена діагностично-прогностична цінність дослідження кровоплину та об'єму хоріону у вагітних із низькою плацентацією. На основі отриманих результатів розроблений, апробований та впроваджений в практику пологодопоміжних закладів комплекс профілактики та лікування плацентарної дисфункції при низькій плацентації.

Ключові слова: низька плацентація, плацентарна дисфункція, I триместр вагітності.

АННОТАЦИЯ

Печеряга С.В. Профилактика и лечение первичной плацентарной дисфункции при аномальном расположении плодного яйца в матке. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МОЗ Украины, 2017 год.

В диссертационной работе выделена группа риска возникновения аномальной плацентации: женщины старше 30 лет, с нарушением менструальной функции, отягощенным репродуктивным анамнезом (высокий паритет родов, самопроизвольные выкидыши и искусственные аборты), гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями в анамнезе. В работе также определены критерии диагностики первичной плацентарной дисфункции при расположении хориона в нижних отделах матки. Доказана целесообразность определения показателей системы гемостаза, гормонов и белков зоны беременности при низкой плацентации в I триместре гестации. Определена лечебно-прогностическая ценность исследования кровотока и объема хориона у беременных с низкой плацентацией. На основании полученных результатов разработан, апробирован и внедрен в практику родовспомогательных учреждений комплекс профилактики и лечения плацентарной дисфункции при низкой плацентации, что позволило провести коррекцию гормональной, белоксинтетической функций, системы гемостаза, улучшить доплерометрические показатели в маточных и спиральных артериях и значительно уменьшило частоту угрозы прерывания беременности, преждевременной отслойки плаценты, развитие дисфункции плаценты, дистресса плода и СЗРП, а также снизить уровень осложнений беременности, родов и асфиксий новорожденных.

Ключевые слова: низкая плацентация, плацентарная дисфункция, I триместр гестации.

ANNOTATION

S.V. Pecheryaga. Prevention and treatment of primary placental dysfunction with abnormal placement of a fertilized egg in the uterus. – Printed as a manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Medical Science in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. Lviv Danylo Halytsky Natinal Medical University, Ministry of Health of Ukraine, 2017.

The paper has identified the primary criteria for diagnosis of placental dysfunction at the location of chorionic in the lower uterus levels. The expediency of the determination of the hemostatic system, hormones and proteins of pregnancy area at low placentation in the first trimester of gestation. Has been proved the diagnostic-prognostic value of blood flow and chorion volume vesearches in pregnant with low placentation. Based on the results developed, tested and implemented in practice of maternity hospitals complex of prevention and treatment of placental dysfunction at low placentation.

Keywords: low placentation, placental dysfunction, I trimester of gestation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГФ –альфа-2-мікроглобулін фертильності

АТ-ІІІ – антитромбін ІІІ

ІР – індекс резистентності

КТР – куприково-тім'яний розмір

ПД – плацентарна дисфункція

ІІ – пульсаційний індекс

ПТЧ – протромбіновий час

СДС – систоло-діастолічне співвідношення

СЗРП – синдром затримки розвитку плоду

ТБГ – трофобластичний бета-1-глікопротеїн

ТЧ – тромбіновий час

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГ – хоріонічний гонадотропін

ЧР – час рекальцифікації