

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

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

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

**Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Кравченко Олена Вікторівна**

Чернівці –2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1	
ПРОБЛЕМА АНОМАЛЬНОЇ ПЛАЦЕНТАЦІЇ В	
СУЧАСНОМУ АКУШЕРСТВІ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	11
1.1. Аномальна плацентація як фактор ризику плацентарної дисфункції.....	11
1.2. Оцінка стану матково-плацентарного комплексу при аномальному розміщенні плаценти в І триместрі гестації.....	14
1.3. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції пов'язані з аномальним розміщенням плацентив І триместрі гестації.....	33
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1.Матеріал дослідження.....	40
2.2.Методи дослідження.....	41
2.2.1.Біохімічні дослідження.....	41
2.2.1.1.Визначення показників гемограми та коагулометричні методи.....	41
2.2.1.2.Визначення білків зони вагітності у сироватці крові.....	43
2.2.2.Морфологічні дослідження.....	46
2.2.3.Ультразвукові дослідження.....	47
2.2.4.Статистичні методи обробки результатів.....	49
РОЗДІЛ 3	
АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ,	
ПОЛОГІВ І СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ВАГІТНИХ З	
АНОМАЛЬНИМ РОЗМІЩЕННЯМ ПЛАЦЕНТИ.....	51
РОЗДІЛ 4	
МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХОРІОНУТА	
ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОРМОНІВ І БІЛКА ВАГІТНОСТІ	
В ТРОФОБЛАСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИН У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ ПРИ	
НИЗЬКОМУ РОЗТАШУВАННІ ХОРІОНУ.....	60

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ ТА	
БІЛКІВ ЗОНИ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ НИЗЬКОЮ ПЛАЦЕНТАЦІЄЮ	
В І ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ.....	72
5.1. Характеристика змін концентрацій гормонів в сироватці крові	
обстежених жінок.....	72
5.2. Особливості динаміки сироваткових концентрацій білків зони вагітності.....	76

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ ВАГІТНИХ ІЗ НИЗЬКИМ	
РОЗМІЩЕННЯМ ХОРІОНУ В І ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ.....	79

РОЗДІЛ 7

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕКСТРАЕМБРІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР	
І МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ У ЖІНОК ПРИ	
АНОМАЛЬНОМУ РОЗМІЩЕННІ ХОРІОНА.....	86

РОЗДІЛ 8

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ	
ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ АНОМАЛЬНІЙ ПЛАЦЕНТАЦІЇ.....	98
8.1. Деякі показники гомеостазу у жінок із запропонованим комплексом	
профілактики плацентарної дисфункції при аномальній плацентації.....	101
8.2. Перебіг вагітності пологів та стану новонароджених у вагітних із	
запропонованим комплексом профілактики плацентарної дисфункції при	
аномальній плацентації.....	107

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ...	116
---	-----

ВИСНОВКИ	135
-----------------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	137
-------------------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	138
---	-----

ДОДАТКИ	173
----------------------	-----

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГФ –альфа-2-мікроглобулін фертильності
АРП – аномальне розміщення плаценти
АТ-III – антитромбін III
ІР – індекс резистентності
КДШ – кінцева діастолічна швидкість
КТР – куприково-тім'яний розмір
НФА – неферментативна фібринолітична активність
МА – маткові артерії
ПАМГ –плацентарний альфа-1-мікроглобулін
ПАП – потенційна активність плазміногену
ПД – плацентарна дисфункція
ПІ – протромбіновий індекс
ПСШ – пульсаційна систолічна швидкість
ПТЧ – протромбіновий час
ПШУЧ – пікова швидкість усереднена за часом
СА – спіральні артерії
СДС – систоло-діастолічне співвідношення
СДШ – середня діастолічна швидкість
СЗРП – синдром затримки розвитку плоду
СФА – сумарна фібринолітична активність
ТБГ – трофобластичний бета-1-глікопротеїн
ТЧ – тромбіновий час
УЗД – ультразвукове дослідження
ФФА – ферментативна фібринолітична активність
ХГ – хоріонічний гонадотропін
ЧР – час рекальцифікації
FІ-індекс кровотоку
Е₃ - вільний естріол
VІ – індекс васкуляризації

ВСТУП

Актуальність теми

Аномальне розміщення плаценти (АРП) являється однією з основних проблем сучасного акушерства. Дана патологія негативно впливає на показники материнської та перинатальної смертності [64, 84, 91, 104, 121, 179]. Варіантом АРП є низька плацентація, яка характеризується розташуванням плаценти у нижньому сегменті матки на відстані до 70 мм від внутрішнього вічка без його перекриття [115, 143].

Частотанизького розміщення хоріону/плаценти в першому триместрі гестації зустрічається від 9 до 24%, у другому – до 40% і в третьому - від 7,7 до 9% випадків [64, 115, 156, 227].

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 в нижніх відділах матки 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 тонуусу і збудливості матки може призвести до ішемії міометрію, порушенню зв'язків хоріону з децидуальною оболонкою, в подальшому – до патології матково-плацентарного кровотоку та відшарування хоріону. Дані зміни знижують також компенсаторно-пристосувальні 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 АРП, визначалися показники гемостазу і мікрореологічні властивості крові, гормональну функцію плаценти, матково-плацентарний кровообіг, а також роль у розвитку аномальної плацентації захворювань, що передаються статевим шляхом 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 АРП 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, шифр 01.21./3-967. 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 високі ризики розвитку плацентарної дисфункції.

Показана роль порушень кровоплину в маткових, спіральних артеріях і 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 плацентарної дисфункції при низькій плацентації, що дозволило знизити частоту плацентарної дисфункції в 1,9 разів.

Основні положення роботи впроваджені в 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 плацентарної дисфункції 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 роботи

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

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА АНОМАЛЬНОЇ ПЛАЦЕНТАЦІЇ В СУЧАСНОМУ АКУШЕРСТВІ (огляд літератури)

1.1. Аномальна плацентація як фактор ризику плацентарної дисфункції

Аntenатальна охорона плода і профілактика перинатальної смертності – одна із найважливіших проблем сучасної медицини. Не дивлячись на чисельні дослідження стану фетоплацентарного комплексу, а також вивчення питань фізіології і патології вагітності та періоду новонародженості, ця проблема залишається провідною в акушерстві, так як формує показник перинатальні захворюваності та смертності [11, 36, 90, 181, 253]. Особливе значення у формуванні ПД має розташування хоріону та плаценти у порожнині матки [31, 55, 104, 227, 252].

За даними літератури, АРП – відносно часта патологія. В І триместрі аномальна плацентації зустрічається у 9-30% випадків, до пологів частота передлежання плаценти коливається в межах 0,3-1,04%, низька плацентація – розміщення плаценти у нижньому сегменті матки, зустрічається у 9,1% вагітних [27, 64, 104, 156, 294].

Клініцисти уже давно звернули увагу на те, що із збільшенням терміну вагітності плацента при аномальному розташуванні переміщується від внутрішнього вічка шийки матки у напрямку дна матки. Це переміщення плаценти отримало назву “феномен міграції”. Дослідниками встановлено, що процес міграції плаценти відбувається у двох варіантах. При першому варіанті міграції при доношеній вагітності нижній край плаценти знаходиться на відстані менше ніж на 5 см від внутрішнього вічка шийки матки. Цей варіант рахується як неповна (незавершена) міграція плаценти (низьке розташування плаценти). При другому варіанті міграції плацента переміщується у верхні відділи матки (нижній край плаценти на 5 см вище внутрішнього вічка) в кінці вагітності. Цей варіант міграції плаценти позначається як повна (завершена) міграція. Аномалії плацентації частіше визначаються по задній стінці матки [29, 35, 93, 116, 142, 178,

179]. Т.А. Протопопова (2003), встановила фактори, які затримують процес міграції плаценти: локалізація плаценти по задній стінці матки (31,2%), щільне прикріплення і справжнє прирощення плаценти (10,9%), міома матки (6,3%), хронічні запальні процеси в матці (8,5%), аномалії розвитку матки (0,9%), захворювання, що передаються статевим шляхом (37,7%).

При АРП зміни гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, системі гемостазу, гормональної функції фетоплацентарного комплексу призводить в 61,8% випадків до розвитку ПД. Ступінь вираженості і частота її знаходяться в прямій залежності від варіанта АРП. Найбільший ризик виникнення ПД існує при незавершеному процесі міграції плаценти – низькому її розташуванню [142, 179].

Вченими сьогодні визначено фактори ризику виникнення АРП. За даними різних авторів [28, 35, 93, 99, 104, 115, 116, 142, 178, 179, 189, 252, 294] встановлена залежність між віком жінки і частотою первинно низької плацентації. Зокрема, АРП частіше зустрічається у вагітних в більш пізньому репродуктивному віці (старше 30 років). Аналогічний зв'язок прослідковується і у відношенні кількості пологів в анамнезі. АРП більш характерне для повторновагітних, ніж для першородячих. Також акушерський анамнез у жінок із низьким розташуванням плаценти частіше обтяжений перериванням вагітності, зокрема в 51,7% випадків - штучними абортами, в 16,9% - самовільними викиднями. Частота аномальної плацентації зростає у жінок, які в попередній вагітності мали АРП та рубці на матці як після кесарського розтину, так і консервативної міомектомії та перфорації матки. Описанні випадки впливу стресогенних факторів на виникнення аномальної плацентації.

При вивченні особливостей менструальної функції у вагітних із аномальною плацентацією було встановлено, що у 45,7% вагітних мало місце порушення менструального циклу, що проявлялося значними, болючими та нерегулярними місячними.

Т.А. Протопопова (2003), И.В. Медяникова (2007) та Р.К. Зайцева (2011) доводять, що аномальна плацентація зустрічається частіше у жінок із обтяженим гінекологічним анамнезом. Найбільше значення мають хронічні запальні

захворювання шийки матки, тіла матки і додатків, кольпіт, дисфункція яєчників, аномалії або недорозвиток матки, доброякісні пухлини матки [64, 115, 142]. Також наявність екстрагенітальної патології підвищує ризик аномальної плацентації, зокрема захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок. Внаслідок застійних явищ в органах малого тазу, в тому числі матці, порушується нідація плідного яйця, а саме запізнїла активація ферментативних процесів в трофобласті не дає можливості відбутися імплантації в ділянці дна матки. Інвазивна активність трофобласта констатується, коли плідне яйце опускається в нижні відділи матки, де і відбувається нідація.

В даний час доведено, що також однією із причин, яка призводить до аномальної плацентації є захворювання, що передаються статевим шляхом, зокрема, цитомегаловірус, вірус простого герпесу I і II типів, хламідії, уреоплазми, мікоплазми. АРП частіше також і у вагітних із кандидозами [28, 142].

При АРП тонка стінка нижнього сегменту матки не забезпечує необхідних умов для достатньої васкуляризації плацентарного ложа, гестаційної перебудови міометральних сегментів спіральних артерій, внаслідок чого спостерігається зниження артеріального кровопостачання плаценти і плода. Це призводить до обмеження газообміну та метаболізму у фетоплацентарному комплексі, порушенню процесу дозрівання плаценти, зниженню синтезу і дисбалансу гормонів плаценти і їх попередників материнського та плодового походження. Дані зміни знижують компенсаторно-пристосувальні можливості системи мати-плацента-плід, сприяють розвитку первинної ПД, сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюючи ускладнений перебіг вагітності та пологів [28, 35, 156, 188].

Одним із найчастіших ускладнень ПД на тлі низького розміщення плаценти являється загроза переривання вагітності, яка характеризується кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів, підвищенням ефективності скоротливої діяльності матки, а також відсутністю вираженої міграції при розміщенні плаценти по задній стінці [35, 142, 156, 179, 252]. Також у літературі зустрічаються повідомлення про те, що у жінок із низьким прикріпленням плаценти діагностується синдром затримки розвитку плода (СЗРП). Крім цього,

при локалізації плаценти в нижніх відділах матки збільшувалася кількість передчасних пологів, складаючи 38,46%, тоді як при розміщенні плаценти у верхніх відділах тіла матки частота передчасних пологів зустрічалася не більше ніж в 6% випадків [16, 18, 31, 38, 39, 91, 99, 142]. Серед ускладнень низької плацентациї слід також виділити передчасне відшарування АРП (36,1%), аномальну пологову діяльність (33,3%), дистрес плода (46,8%), інтранатальну загибель плода (17,2%). Частота кесарського розтину при даній патології складає 46,6%. Стан новонароджених корелює з варіантом АРП. Найбільш неблагоприємні наслідки у новонароджених спостерігаються при передлежанні плаценти і низькому її розміщенні. В структурі захворюваності новонароджених перше місце займають перинатальні ураження ЦНС [8, 18, 31, 34, 35, 84, 95, 142, 143, 179].

Таким чином, можна зробити висновок, що з місцем прикріплення плаценти в порожнині матки тісно пов'язані її функція, розвиток первинної ПД, перебіг та закінчення вагітності, що в свою чергу впливає на стан плода.

Не дивлячись на те, що багато науковців як нашої країни та за кордоном працюють над вирішенням даної проблеми, частота порушень в системі мати-плацента-плід при низькій плацентациї росте з року в рік і на сьогоднішній день досягає 60-80% [16, 18, 31, 34, 151, 252, 295]. Багато питань етіології, патогенезу, перебігу вагітності і пологів, стану плода і новонародженого при АРП залишаються до теперішнього часу не до кінця вивченими.

1.2. Оцінка стану матково-плацентарного комплексу при аномальній плацентациї в І триместрі гестації

Особливої актуальності в сучасному акушерстві набувають питання, пов'язані з оцінкою стану матково-плацентарного комплексу при АРП в І триместрі гестації. У зв'язку з цим значна увага дослідниками в останні роки надається пошуку і вивченню показників, які можуть бути використанні для раннього прогнозування ризику розвитку ПД, зокрема білкам зони вагітності або

плацентарним білкам (трофобластичному β -глікопротеїну, $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності, плацентарному $\alpha 1$ -мікроглобуліну).

Трофобластичний β -глікопротеїн (ТБГ) – білок, що синтезується синцитіотрофобластом протягом всієї вагітності. Він являється 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 [22-25, 45, 183, 190, 195].

ТБГ – глікопротеїн, який складається з єдиного поліпептидного ланцюга. Синтез його відбувається в клітинах синцитіотрофобласта, а локалізація в незрілій плаценті цитоплазми цитотрофобластів і синцитіотрофобластів хоріона [23-26, 159, 249, 259]. В зрілій плаценті ТБГ виявляється в залишковому трофобласті та у складі фібринових острівців, а також на зовнішній поверхні плазматичних мембран мікроворсинок.

Біологічна роль ТБГ і його функції при вагітності залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що в кровотоці жінки ТБГ починає виявлятися з 3- 4 тижня вагітності, що відповідає початку активного розвитку хоріону. Секреція його не має добового ритму, а період напіврозпаду складає 42 години. Концентрація ТБГ зростає відповідно росту маси плаценти в I-II триместрах вагітності. З III триместру вагітності, коли починається процес дозрівання плаценти, рівень ТБГ в крові матері стабілізується. В кінці вагітності плацента «старіє», що супроводжується поступовим зниженням синтезу ТБГ [22-24, 183, 195]. Різко падає його концентрація перед пологамі. В післяпологовому періоді вміст ТБГ через 30-40 год зменшується вдвічі, а через 16 діб після пологів повністю зникає. Тому науковці вважають, що кількісне визначення ТБГ дозволяє об'єктивно оцінити функцію фетоплацентарної системи на всіх етапах розвитку вагітності [22, 183].

Низькі темпи приросту ТБГ або відсутність його приросту в крові при прогресуванні вагітності свідчить про розвиток ПД [23, 24, 52].

ТБГ здатний виконувати різноманітні біологічні функції в організмі: пригнічувати і посилювати проліферацію клітин; приймати участь у процесах

міжклітинного впізнавання; контролювати процес розвитку і диференціювання; активувати і пригнічувати імунологічні реакції; зв'язуватися зі стероїдними гормонами, приймати участь в активації протизгортаючого потенціалу крові. Однак біологічна роль ТБГ і його функції при вагітності залишаються недостатньо вивченими [131, 166, 167, 183].

Однією із важливих функцій ТБГ являється транспорт іонів заліза, 17- β -естрадіола, естріола і кортизола.

Найпильнішої уваги заслуговує *імуномодулююча роль* ТБГ, оскільки імунологічні порушення під час вагітності - важлива ланка багатьох патологічних процесів, зокрема, у фетоплацентарному комплексі. Відомо, що синтез специфічних білків вагітності - один з механізмів розвитку імунологічної толерантності [106, 167].

Відомо, що при розвитку ПД під час вагітності порушується функція як материнської, так і плодової частини плаценти. Функціональні порушення в системі мати-плацента-плід починають виникати ще в ранньому ембріональному періоді. Це може призвести до переривання вагітності в малих термінах, самовільних викиднів та до завмерлої вагітності. Все це є раннім проявом децидуо-хоріальної недостатності [7, 19, 106, 137, 139, 156, 159, 181, 295].

Доведено, що низький рівень ТБГ з першого триместру (в 4-8 разів нижче норми) та відсутність вираженої динаміки його підвищення є прогностичною несприятливою ознакою ПД, при цьому зростає ризик її розвитку при низькій плацентації, відшаруванні хоріона, рецидивуючій загрозі переривання вагітності [106, 159, 174, 183, 197]. Тому, дослідження рівня ТБГ є актуальним у вирішенні проблеми ранньої діагностики ПД при АРП.

Вивчено, що низька продукція ТБГ ворсинками хоріону відображає зниження ендокринної функції плаценти [174, 187, 193]. Також низький рівень ТБГ порівняно з нормою є прогностично несприятливою ознакою при невиношуванні вагітності [106, 159, 174].

Сьогодні також вивчено роль ТБГ при гестозі [183], завмерлій вагітності [77], затримці розвитку і росту плода [97], антифосфоліпідному синдромі [2, 202,

270] та встановлено, що при даних патологіях також відмічається зниження рівня даного білка.

Дослідження Р.Н. Богдановича, И.В. Чикаловца и соавт. (2003) показують, що при цитомегаловірусній інфекції у жінок в ранні терміни вагітності рівень ТБГ зменшується в 4-8 разів. Таке зниження рівня ТБГ пов'язане з частковою загибеллю трофобласта внаслідок розмноження вірусу [24, 26, 166].

В роботах Р.К. Зайцевої (2011), проводилося дослідження рівня ТБГ при АРП в терміни 16-20 тижнів гестації, а також в III триместрі вагітності. Було виявлено підвищення рівня ТБГ в сироватці крові, це можна розглядати як варіант компенсаторної реакції [64].

Даних щодо ролі ТБГ при АРП у I триместрі гестації в сучасній літературі не знайдено.

α 2-мікроглобулін фертильності (АМГФ) – димерний глікопротеїн, який синтезується в епітелії залоз ендометрію матки в лютеїнові фазу менструального циклу і в децидуальній тканині плаценти [6, 7, 81, 177, 245, 246, 254, 284, 292].

Недивлячись на багаторічну історію дослідження білка, його біологічні функції до цих пір встановлені недостатньо. Відомо лише, що АМГФ володіє сильною імуносупресорною активністю. Можливо, він являється одним із факторів, що забезпечує локальне пригнічення імунної відповіді матері на ембріон, що розвивається [232, 245, 246].

Під час імплантації ембріона синтез АМГФ в децидуальній тканині в I триместрі досягає 4-10 % від загальної кількості секретуючого білка. Імуногістохімічне дослідження локалізації АМГФ під час вагітності показало, що найбільш інтенсивно зафарбовуються епітелій і вміст залоз *deciduaspongiosa* і *deciduacompracta* в I триместрі. По мірі прогресування вагітності кількість залоз в децидуальній тканині зменшується, інтенсивність зафарбовування зменшується, при чому не всі епітеліальні клітини містять АМГФ, що свідчить про зменшення продукції білка.

Особливо цікаво відмітити, що початок синтезу і секреції АМГФ в порожнину матки співпадає з часом попадання туди бластоцисти – 5-6-й день

після овуляції. Це підтверджує гіпотезу, згідно якої АМГФ відіграє важливу роль в імплантації ембріона, захищаючи, як локальний імуносупресор, полусингенний зародок, що розвивається від імунної відповіді материнського організму. Крім того, важливою функцією АМГФ на початку вагітності, коли плацента тільки формується і відсутня плацентарна циркуляція, може бути транспорт гідрофобних молекул, необхідних для ембріонального розвитку, із тканинного оточення.

Таким чином, процес підготовки ендометрію до імплантації та розвитку заплідненої яйцеклітини включає активацію синтезу імуносупресорного білка АМГФ, який можна розглядати як один із маркерів рецептивності репродуктивної тканини.

При настанні і нормальному перебігу вагітності вміст АМГФ в сироватці крові збільшується вдвічі кожні 2,5 дня і досягає максимуму на 4-6 тижні вагітності. Рівень АМГФ залишається високим до 12-16 тиж, потім починає зменшуватися, утворюючи плато після 24 тижнів. Зниження концентрації білка у II триместрі вагітності, можливо, обумовлене морфологічними змінами плаценти – прогресуючою децидуалізацією на фоні інволюції залоз *deciduaspongiosa* [6, 7, 254, 292]. В першому триместрі рівень АМГФ в сироватці крові матері перестає наростати або падає при загрозі невиношування вагітності до початку клінічних проявів.

На 9-ту добу в трофобластичному панцирі з'являються лакуни, куди в результаті ерозії мілких судин і капілярів поступає кров матері. Формування плодових судин плаценти починається у 10-ти денного зародка. Судинні зачатки, здатні до самостійного росту (ангіобластичні структури), виявляються на 13-15 добу після запліднення. Васкуляризація ворсин хоріона завершується в 8-10 тижнів, тобто одночасно з різким підвищенням вмісту АМГФ в амніотичній рідині. Співпадання термінів експресії АМГФ і встановлення судинного зв'язку між матір'ю і плодом дозволяє допустити участь АМГФ в ангіогенезі [6, 7, 52, 53, 254, 284].

Крім того, АМГФ секретується в порожнину амніона, досягаючи максимального вмісту в амніотичній рідині між 10-м і 14-м тижнями вагітності.

Слід відмітити, що виявлена висока кореляційна залежність між змінами вмісту хоріонічного гонадотропіну і АМГФ в сироватці крові в процесі розвитку вагітності. При зануренні ворсин хоріону в слизову оболонку матки їх клітини починають синтезувати хоріонічний гонадотропін, який індукує продукцію АМГФ в прилягаючій децидуальній тканині [255].

Враховуючи вище вказане, можна прийти до висновку, що ряд факторів свідчить про те, що порушення імплантації і/або плацентації, які ведуть до ранньої втрати вагітності, пов'язані з дефіцитом продукції АМГФ в ендометрії.

Білки, що продукуються децидуальною частиною плаценти, досліджено значно менше. Одним із основних секреторних білків децидуальних клітин являється плацентарний $\alpha 1$ -мікроглобулін (ПАМГ), який ідентичний по фізико-хімічним, імунохімічним і біологічним властивостям плацентарному протеїну 12 – PP12 [39, 49, 50, 51, 55]. Він синтезується в материнській частині плаценти і є індикатором функції децидуальної тканини. Встановлено, що основною функцією ПАМГ є регуляція мітогенної активності інсуліноподібних факторів росту. Доведено, що підвищення рівня ПАМГ – це ознака ПД [36, 50].

Децидуальна тканина секретує ПАМГ в амніотичну рідину, склад якої набуває суттєвих змін протягом усього терміну вагітності. Вміст ПАМГ в амніотичній рідині в I триместрі вагітності складає $166,2 \pm 28,3$, у II триместрі – $189,4 \pm 28,8$ і в III триместрі – $4,2 \pm 0,3$ г/л. Під час фізіологічного перебігу вагітності концентрація ПАМГ у сироватці крові зростає до максимуму на 19-20 тижнях. Протягом останніх місяців вагітності вміст цього білка в сироватці знову починає зростати [35, 38, 49].

За даними різних авторів [38, 49, 51], ПАМГ виявляється в амніотичній рідині починаючи з 10-го тижня вагітності, потім концентрація його доволі швидко наростає, досягаючи максимальних значень на 20-24 тижень, після чого знижується в 8-14 разів в останньому триместрі вагітності (найбільше різко рівень ПАМГ падає на 30-32 тиж).

Ми можемо зробити висновок, що функціональні зміни білка ПАМГ при ПД на фоні АРП не були вивчені.

При АРП був вивчений асоційований з вагітністю протеїн А (РААР-А) [192, 195, 221, 222, 254, 271]. За даними досліджень Р.К.Зайцевої (2011), вміст РААР-А у вагітних із аномальним розміщенням плаценти в ранні терміни гестації не відрізнявся від показників у вагітних з нормальним розміщенням хоріону. В більш пізні терміни гестації вміст РААР-А у жінок з АРП був нижчим, ніж в контрольній групі, але відмінності не були значними і достовірними ($p > 0,05$). У вагітних з АРП, у яких було діагностовано ПД (підтверджено даними фетометрії та при вивченні біофізичного профілю плода), вміст РААР-А був значно знижений, при цьому відмінності були статистично достовірними ($p < 0,05$). Тобто можна сказати, що зниження даного білка вказує на наявність ПД, яка призводить до метаболічних порушень і відхилень структурного характеру не тільки в пренатальному, але й в постнатальному онтогенезі [64].

Аналізуючи дослідження ряду авторів [91, 115, 179], було встановлено, що у вагітних з АРП значення РААР-А були підвищені з I триместру вагітності. Достовірно більшим був рівень РААР-А при низькому розміщенні плаценти ($p < 0,01$), що корелювало з клінічною картиною загрози вагітності у даного контингенту. Виявлений також кореляційний зв'язок між підвищенням рівня РААР-А в III триместрі вагітності при низькій плацентації ($p < 0,01$) і передлежанням плаценти ($p < 0,05$) з частотою СЗРП.

Асоційований з вагітністю альфа-2-глікопротеїн (α_2 -ГП) також був вивчений при АРП. Р.К. Зайцева (2011), вказує на високу концентрацію даного протеїну в I триместрі вагітності у жінок із низькою плацентацією, що відображує реактивність організму матері на підвищену антигенну атаку зі сторони плода, що розвивається в процесі міграції плаценти, і пов'язаного з цим порушення плацентарного бар'єру [64].

Серед різних біохімічних критеріїв, які використовуються у лабораторній практиці з метою діагностики патологічного стану матково-плацентарної системи, дослідженням гормонів належить особливе місце. Це пов'язано з тим, що гормони є універсальними регуляторами обмінних процесів, що лежать в основі нормального функціонування кожної клітини, тканини, органа й системи.

Порушення гормональної функції плаценти, які оцінюють за зміною рівня продукованих нею гормонів, лежать в основі патогенезу різноманітних акушерських ускладнень [1, 14, 19, 22, 45, 152, 167].

Гормони трофобласта хоріальних ворсин плаценти відіграють значну роль у процесах формування структур та функцій плода. Кількісна оцінка продукції плацентарних гормонів може слугувати важливим критерієм ПД [1, 14, 71, 74, 84, 172, 182, 196, 280].

Для діагностики хронічної ПД часто використовують визначення в організмі вагітної плацентарного лактогена [71, 73, 119, 120, 167, 182, 194]. В першій половині вагітності плацентарний лактоген секретується переважно у фетальний кровотік, що безпосередньо визначає темпи росту плода в цей період [73, 254, 255]. Продукція синцитіотрофобластичними клітинами плаценти білкового гормону особливо помітна в 5-6 тиж. вагітності, коли концентрація його в периферичній крові вагітної досягає 30-40 нг/моль. В пізні терміни вагітності головним продуцентом плацентарного лактогена являється синцитіотрофобласт хоріальних ворсин [49, 71, 187], який виконує багато специфічних і неспецифічних для плаценти функцій [49, 119, 172, 194, 212, 254].

Дослідження Т.С. Дивакової і співав. (2010), показують, що рівень плацентарного лактогену сироватки крові у вагітних із низьким розташуванням плаценти та у вагітних із фізіологічним розміщенням плаценти зростав з ранніх термінів II триместру до III триместру. Однак ступінь зростання ПЛ був нижчим ($p < 0,05$) при низькій плацентації в порівнянні з вагітними при нормальному розміщенні плаценти, що свідчило про наростання виснаження функції фетоплацентарної системи [56].

Як відомо, що яйцеклітина, яка ділиться, у період проходження по матковій трубці, ще до імплантації, секретує гормони, зокрема хоріонічний гонадотропін (ХГ). Визначення його у перші дні після овуляції свідчить про запліднення, що відбулося [1, 60, 196, 231, 248, 296].

Після імплантації заплідненої яйцеклітини трофобласта починає продукувати і секретувати ХГ у значних кількостях. Більша частина його

надходить у материнський кровотік. У межах 48 год після імплантації, тобто вже через 6-8 днів після овуляції можливо виявити у крові β -ХГ. Рівень його зростає кожні 2 дня, в середньому, в 2 рази і досягає максимального значення до 8-10 тижня, після чого концентрація ХГ в сироватці крові вагітної знижується і протягом другого триместру тримається на невисокому рівні [60, 128, 171, 196, 212].

Відомо, що ХГ у ранній термін вагітності, у період максимального вмісту в крові, стимулює синтез статевих стероїдних гормонів прогестерону й естрогенів у жовтому тілі яєчника, підтримуючи функціональну активність жовтого тіла.

При неповноцінній функції трофобласта порушуються процеси синтезу й секреції ХГ, у результаті чого зменшується його вміст у крові. Це викликає зниження синтезу естрогенів і прогестерону в жовтому тілі яєчника і в плаценті. Падіння рівня цих гормонів призводить до посилення скорочувальної активності міометрія й загрози переривання вагітності [60, 73, 128, 196, 224].

За даними И.П. Крохмаля, Г.А. Дзюби (2006), гіпосекреція ХГ в першій половині вагітності може бути розцінена як потенційний маркер СЗРП [87].

За даними И.В. Медянниковой (2007), Т.В. Шевченко (2012), С.А. Куріциної (2012), активний синтез β -ХГ у жінок із нормальним розміщенням плаценти спостерігався в I триместрі вагітності; потім рівень гормону знижувався і залишався постійним до кінця вагітності. Середні показники β -ХГ у пацієнток із АРП визначалися нижче контрольних ($p > 0,05$). Можливо, з I триместру низькі показники β -ХГ і обумовлюють порушення процесів імплантації [94, 115, 179].

Одним із основних гормонів, що продукуються під час вагітності, являється прогестерон. Роль трофобласта в синтезі прогестерону починає проявлятися з 5-го–6-го тижня вагітності. Прогестерон сироватки крові на 12-13 тижні гестації вже майже вироблений в синцитіотрофобласті, тоді як функція жовтого тіла згасає з остаточним виключенням ближче до 16-го тижня вагітності [47].

Під час вагітності прогестерон спільно з естрогенами: 1) сприяє росту та розвитку міометрія, його васкуляризації; 2) знижує збудливість матки шляхом нейтралізації впливу окситоцину; 3) стимулює ріст та розвиток молочних залоз; 4)

знижує тканинні імунні реакції, опосередковані через Т-лімфоцити [10, 47, 146, 170].

Зниження рівня прогестерону в сироватці крові вагітної в першому триместрі – прогностично несприятлива ознака, що свідчить про загрозу переривання вагітності. Зменшення концентрації прогестерону може бути результатом недостатності жовтого тіла, але в більшості випадків (особливо після 7-го тижня гестації) являється відображенням порушень функції трофобласта. Ендокринна недостатність трофобласта найчастіше є ознакою ПД і причиною розвитку клініки загрози переривання вагітності в першому триместрі [10, 47, 132, 153, 211, 250].

Оптимальна концентрація прогестерону в організмі являється важливим фактором, який визначає неускладнений розвиток вагітності. На сьогоднішній день доведено, що концентрація прогестерону в сироватці крові менше 45 нмоль/л являється достатньо достовірною ознакою загрози переривання вагітності у жінок, які спонтанно завагітніли [137]. У жінок, які зберегли вагітність на тлі загрози переривання, рівень гормону в динаміці все ж підвищується, а у хворих, у яких відбувся викидень, кількість гормону характеризувалася монотонно низькими цифрами [19, 77, 153, 181, 211].

Порівняльна оцінка показників прогестерону у вагітних із низьким розташуванням плаценти та підозрою на ПД і у вагітних з нормальним розміщенням плаценти без ПД свідчила про наявність низького рівня останнього у вагітних з низькою плацентацією в 1,3 раза тільки на початку II триместру і схожих рівнях на більш пізніх термінах гестації. При плацентарній недостатності, що виникає на фоні порушення дозрівання плаценти, як правило має місце падіння рівня прогестерону. При сповільненому дозріванні плаценти відбувається компенсаторне збільшення маси плаценти і, навпаки, підвищення продукції прогестерону [56], що мало місце в даному дослідженні.

Комплексну оцінку функціонування фетоплацентарного комплексу відображають естрогени [105]. Вони забезпечують ріст, дозрівання й овуляцію яйцеклітини, беруть участь у регуляції біосинтезу прогестерона, впливають на

імунокомпетентні клітини, підвищують рівень матково-плацентарного кровотоку і обсяг циркулюючої крові підготовлюють організм вагітної до пологів. Проте основним естрогеном при вагітності є естріол (E_3). Хоча він володіє низькою активністю, але так як виділяється в дуже великій кількості, то його дія найбільш виражена [62].

Місцем вироблення естріола є синцитіотрофобласт. Його продукція знаходиться в прямій залежності від стану матково-плацентарного кровообігу і наявності попередників, що виробляються в організмі матері і плода [167]. На початку вагітності, коли маса трофобласта невелика і продукція стероїдів в ньому недостатня, основна кількість естрогенів виробляється в наднирниках матері й жовтому тілі яєчника. При терміні вагітності 12-15 тижнів продукція естрогенів різко зростає й серед фракцій переважає E_3 [160]. Після 29 тижнів вагітності утворення E_3 відбувається переважно в плаценті [171]. Синтез E_3 , як і кортизола здійснюється при активній участі плода, тому на основі концентрацій цих гормонів в крові матері можна оцінювати стан плода [15].

У вагітних з ПД на тлі гіпер- та гіпотиреозу ряд науковців виявили зниження концентрації E_3 протягом всього періоду гестації у порівнянні з нормативними, особливо з 27-го тижня вагітності [62].

Встановлена висока інформативність зміни вмісту E_3 в діагностиці таких патологічних станів плода, як внутрішньоутробна гіпотрофія та дистрес плода [90, 91, 96]. Простежується пряма залежність між ступенем зниження рівня E_3 в крові вагітної та ступенем важкості стану дитини при народженні [86, 87]. Ряд авторів стверджує, що рівень даного гормону нижчий в групі жінок з ПД та наявністю страждання плода за даними кардіотокограми [68, 87, 96, 98].

В свою чергу, О.А. Пустотіна (2006) стверджує, що зниження концентрації E_3 спостерігається при ПД, при загрозі переривання вагітності, а найбільш воно виражене при поєднанні цих ускладнень один з одним й зі СЗРП плода.

Також науковцями [94, 115, 179] вивчався вміст E_3 при аномальній плацентації. Було встановлено, що концентрація E_3 уже в I триместрі вагітності була достовірно нижчою при передлежанні плаценти ($p < 0,05$) і низькому її

розташуванні ($p < 0,01$), при міграції плаценти – в 32-36 тижнів ($p < 0,05$), що побічно свідчить про дистрес плода і СЗРП.

Аналізуючи дослідження Т.С. Дивакової та співавт. (2010), виявлено, що рівень Е₃крові у вагітних із низькою плацентацією та підозрою на плацентарну дисфункцію на всіх термінах гестації був нижчим ($p < 0,05$), ніж у вагітних з фізіологічним розміщенням плаценти без ПД, що відображало падіння стероїд-синтетичної функції плаценти і печінки плода на фоні низької плацентації [56].

Роль же плацентарних гормонів при АРП сьогодні не визначена, а вивчення гормональної функції децидуо-трофобластичної системи в I триместрі гестації при низькій плацентації потребують подальшого дослідження.

В останні роки велика увага приділяється проблемі вивчення показників системи гемостазу як важливій ланці в розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду [20,30, 41, 75, 133, 152, 157, 276].

Багаточисленними дослідженнями встановлено, що процес гестації завжди відбувається на тлі гіперкоагуляції, а в III триместрі вона стає необхідним атрибутом довготривалої адаптації системи гемостазу, яка проявляється посиленням коагуляційного потенціалу, підвищенням рівня більшості факторів згортання крові, зниженням фібринолітичної активності і т. д. [5, 152, 157, 276, 288].

За даними И.А. Василенко, С.А. Гаспарян и соавт. (2006), рутинними гемостазіологічними дослідженнями було встановлено, що у вагітних в процесі гестації в плазмовому ланцюгу гемостазу порівняно із групою невагітних жінок були виявлені характерні зміни. Так по мірі розвитку фізіологічної вагітності при нормальній плацентації відмічалось достовірне збільшення рівня фібриногену з 12 тижня, яке до кінця спостереження перевищувало показники I триместру практично в 1,5 рази [57, 120]. Величина активного часткового тромбінового часу (АЧТЧ), яка характеризує внутрішній шлях згортання, знижується від $38,4 \pm 2,1$ в I триместрі до $32,2 \pm 2,6$ в III, що свідчить про підвищення сумарної активності XII, XI, X, VIII, II і V факторів згортання крові. Значення протромбінового

збільшувалися, відповідно підвищується активність факторів зовнішнього шляху (II, V, VII, X) [57].

В нормі в I триместрі у жінок з нормальним розташуванням плаценти у венозній крові не виявляються вірогідні відхилення в прокоагулянтній, тромбоцитарній, фібринолітичній ланках і ланці інгібіторів зсідання крові та фібринолізу. Тим не менше, загальна картина гемостазіологічного балансу у вагітних свідчить про початок активізації прокоагулянтних механізмів. Так, у кінці першого триместру активований частковий тромбопластиновий час (АПТЧ) складає $38,7 \pm 4,4$ с (у здорових невагітних – $40,1 \pm 4,1$ с), активований час рекальцифікації (ЧР) – $62,9 \pm 7,1$ с (у здорових невагітних – $67,0 \pm 6,0$ с), а протромбіновий індекс зростає до $87,8 \pm 3,9$ % (у невагітних – $83,7 \pm 4,5$ %). Це відбувається на тлі певного зниження рівня фібриногену порівняно з невагітними ($279,9 \pm 29,9$ мг% проти $308,0 \pm 39,0$ мг%) та незначного підвищення рівня плазміногену ($12,3 \pm 19,9$ мг% порівняно з $11,1 \pm 1,7$ мг% у невагітних). Крім того, відмічається активізація тромбоцитарно-судинного гемостазу: дещо збільшується кількість тромбоцитів ($49,3 \pm 6,8$ % проти $43,6 \pm 8,1$ % в контролі) та незначно зростає ретракція згортків крові ($48,1 \pm 4,9$ % у кінці I триместру поруч з $46,3 \pm 2,9$ % у невагітних). Всі окреслені тенденції набувають більшої вираженості в другому, а особливо в третьому триместрі [57, 67, 120].

Дослідження О.С. Аляутдиной и соавт. (1999) підтверджують вище вказане. Так, ними встановлено, що АПТЧ у вагітних із нормальним розміщенням плаценти в I триместрі скорочується в середньому до $35,8 \pm 2,4$ с (у здорових невагітних показник складає $41,5 \pm 3,8$ с), активований ЧР зменшується до $62,4 \pm 6,7$ с (у невагітних – $65,0 \pm 3,8$ с). З боку тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу також визначено, що кількість тромбоцитів в I триместрі зростає: в середньому до $289,4 \pm 18,2$ тис/мл (у невагітних $276,2 \pm 16,3$ тис/мл), та збільшується відсоток адгезивних тромбоцитів – до $48,8 \pm 2,4$ % (в групі порівняння – $45,2 \pm 5,1$ %) [5]. А.Ю. Щербаковим (2001) зазначається, що концентрація та активність тромбоцитів залежить від рівня статевих стероїдних гормонів. Крім того відбуваються зміни в плазміновій системі. Інтегральний компонент її активності –

фібриноліз – при фізіологічному перебігу вагітності пригнічується з кінця 3-го гестаційного місяця. В цей же термін зростає в крові вміст плазміногену та його інгібіторів. Натомість гальмується Хагеман-залежний та індукований стрептокіназою фібриноліз. Найшвидше, це зумовлено зростанням рівня фібриногенемії, оскільки плазмін лізує фібриноген дещо повільніше, ніж фібрин. Крім того, фібриноген сорбує вільний плазмін із рідкої фази крові [184].

Основний протизгортаючий фактор – антитромбін III (АТ-III). При фізіологічному перебігу вагітності при нормальній плацентації його активність не знижується аж до кінця II триместру [120], коли починає зростати співвідношення тромбін/антитромбін III і знижується рівень вільного АТ-III [68]. Активність АТ-III в першому триместрі зростає до $99,5 \pm 2,4\%$ порівняно з невагітними ($94,5 \pm 2,1\%$) на тлі певного зниження концентрації АТ-III: $0,325 \pm 0,022$ г/л, у групі порівняння – $0,312 \pm 0,025$ г/л [5].

В доступній літературі знайдені роботи ряду авторів [91, 115, 179], у яких вивчався стан гемостазу при АРП. Параметри гемостазу у жінок із аномальною плацентацією уже в II триместрі вагітності виявили тенденцію до порушення співвідношень коагуляційної та протизгортаючої його ланок. В III триместрі відмічені закономірні зміни показників системи гемостазу в сторону переваги коагуляційного потенціалу та активації фібринолітичної системи. Це вказує на наявність у пацієток з АРП хронічного ДВЗ – синдрому. Більш виражені зміни в системі гемостазу спостерігалися у жінок із передлежанням плаценти та низьким її розташуванням. Також відмічалася надмірна активація плазменної та тромбоцитарної ланок системи гемостазу, блокада фібринолізу.

Таким чином, фізіологічна адаптація системи гемостазу є унікальною особливістю вагітності. Етапність фізіологічних змін полягає у посиленні гіперактивності системи гемостазу по мірі прогресування вагітності, починаючи з I триместру, що є підготовкою організму до фізіологічної крововтрати в пологах. В той же час, провідну роль у підтримці балансу між згортаючими та протизгортаючими механізмами крові, починаючи з I триместру, відіграє

трофобласт, а в подальшому плацента, чиї порушення функції неминуче відбиваються на загальній картині гемостазу.

Проведений нами аналіз літературних даних показав, що вивчення особливостей системи гемостазу при АРП в І триместрі гестації проведено не було.

Найбільш оптимальним для виявлення ранніх реологічних ускладнень вагітності являється багатокомпонентне доплерографічне дослідження гемодинаміки міжворсинчастого простору та матки – кровоплину в маткових і спіральних артеріях, порушення в яких робляться первинною і універсальною ланкою при розвитку патології незалежно від етіологічних факторів [199, 200, 201, 203].

Інтенсивність матково-плацентарного кровоплину є основним визначальним фактором надходження кисню до плаценти. У разі неускладненого перебігу вагітності плацентарні судини перебувають у стані дилатації і не реагують на скорочувальні стимули, що забезпечує рівномірне надходження кисню та поживних речовин до плода. Процес плацентації починається із взаємодії цитотрофобласта з децидуальною тканиною ендометрія. За даними морфологічних досліджень [53, 61, 176, 217, 233], інвазія інтерстиційного цитотрофобласта починається з 16-18-го дня після імплантації плідного яйця. На 5-6 тижні перша хвиля інвазії цитотрофобласта сприяє розширенню і прориву спіральних артерій (СА) у міжворсинчастий простір, що забезпечує формування і розвиток матково-плацентарного кровоплину. На 16-18 тижні вагітності починається друга хвиля інвазії цитотрофобласта за рахунок міграції клітин внутрішньо судинного цитотрофобласта у глибину стінок міометральних сегментів СА, що трансформуються у матково-плацентарні судини. Це супроводжується руйнуванням еластом'язових компонентів судин із заміщенням їх фібриноїдом внаслідок чого плацентарні судини втрачають здатність до скорочення.

Якщо у процесі плацентації має місце недостатність інвазії цитотрофобласта у міометральні сегменти СА, судини зберігають ендотелій,

середню оболонку та еластичні мембрани. Збережена чутливість до вазоактивних речовин, а отже здатність до звуження, призводить до зменшення кровопостачання плаценти й ішемії ворсин. При недостатньому забезпеченні плацентарної тканини окисненою кров'ю у трофобласті порушується перебіг метаболічних процесів. При ушкодженні матково-плацентарних судин компенсаторні можливості плодової частини плаценти не задовольняють зростаючі енергетичні потреби плода. Таким чином, внаслідок порушення плацентарної перфузії створюються умови для сповільнення темпів росту та розвитку плода [9, 54, 61, 65, 80, 110, 176, 199, 233].

Візуалізація кровотоку в СА можлива уже з 6 тижнів вагітності.

Зниження судинного опору в маткових артеріях (МА) відбувається в терміни 12-13 і 20-22 тиж; в спіральних артеріях – в 8-10 і 13-14 тиж вагітності, що відображає завершення процесів інвазії трофобласта і гестаційних змін спіральних артерій (дегенерація мязового шару, гіпертрофія ендотеліальних клітин, фібриноїдний некроз кінцевих відділів), надалі кровоплин у цих судинах залишається стабільним до кінця вагітності [4, 54, 78, 206, 281]. Підвищення судинного опору у СА виникає раніше, ніж у МА є прогностично несприятливою ознакою у відношенні розвитку розладів стану функціональної системи мати-плацента-плід [58, 111].

Індекси судинного опору достовірно нижчі на боці прикріплення плаценти, що свідчить більш високу інтенсивність маткового кровоплину саме у цьому місці. Це пояснюється більш розвиненою периферійною сіткою МА на боці локалізації плаценти [112, 206, 208, 216, 227].

В літературі описані дослідження, які свідчать про розвиток первинної ПД внаслідок загрози переривання вагітності на ранніх термінах гестації. Багато вітчизняних та закордонних дослідників основним прогностичним критерієм результату вагітності та пологів при заазрозі невиношування вважають функціональний стан фетоплацентарного комплексу [211, 216].

На думку ряду науковців, збільшення пульсаційного індексу в маткових артеріях з 11 до 14 тижнів має чутливість 11-24% при народженні плодів масою

тіла менше 10 перцентиль і 16-27,8% для плодів із СЗРП, пологорозрішених в 32 тижні вагітності [213, 219, 290, 291]. Згідно результатів дослідження L. Pool et al. [220, 234], в групі пацієток із СЗРП в I триместрі відмічалася достовірне підвищення пульсаційного індексу в МА до 1,087 МоМ в порівнянні з групою контролю.

Особливу увагу привертають дослідження, які проведені L.T. Merce et al. (2009) [237], протягом першого триместру нормальної вагітності встановили значне збільшення плацентарного об'єму і індексів об'ємного кровотоку. Такі ж значення отримані Л.И. Титченко и соавт. (2003), Л.В. Теличко (2014), які зареєстрували, що при фізіологічному перебігу вагітності в I триместрі вагітності відбувається поступове збільшення об'єму тканини хоріона від 5,5 до 158 см³ до 13-того тижня гестації, при чому в період завершення формування ворсин наростання об'єму хоріона відбувається «стрибкоподібно», протягом 2-х тижнів (з 10 до 12-го) об'єм хоріона зростає практично в два рази (з 71,6 см³ в 10 тижнів до 158 см³ в 12 тижнів гестації). При дослідженнях, які проводилися в різноманітних ділянках хоріона: крайових і центральних ними встановлено, що в терміні до 11 тижнів гестації гетероморфізм кровотоку в хоріоні не виражений, а після 12 тижнів відмічалася підвищення індексу васкуляризації в центральній зоні плаценти [163, 165].

Також рядом авторів вивчалися судинні індекси: VI – індекс васкуляризації, який відображує процентний вміст судинних елементів в об'ємі плацентарної тканин, що цікавить та FI – індекс кровотоку, який відображує кількість клітин крові, які транспортуються в момент дослідження, тобто інтенсивність кровотоку. Ними встановлено, що індекс васкуляризації зростає поступово, досягаючи максимальних значень до 10 тижнів гестації при фізіологічній вагітності, потім дещо знижується. Індекс кровотоку протягом I триместру вагітності поступово збільшується. Також були проведені ультразвукові дослідження у вагітних з ознаками загрози переривання вагітності в I триместрі. Виявлено зміни розмірів і порушення кровотоку у хоріоні, що формується у всіх спостереженнях. Дані коливалися в межах: зменшення об'єму хоріона з 25 до 78%, індекс

васкуляризації з 45 до 70%. Зниження даних показників більше ніж на 55% не піддається повноцінній медикаментозній корекції і у всіх випадках призводить до патологічного протікання вагітності в пізні терміни [86, 164, 165, 169, 266].

Важливим фактором, який відіграє значну роль в перериванні вагітності, являється зменшення об'єму хоріона, що формується і зниження матково- (пре-) плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку за рахунок негативного впливу на данні процеси протизапальних цитокінів Th1. Зміни балансу цитокінів та ростових факторів в мікрооточенні ендотеліальних клітин лежить в основі патологічних порушень плацентації і гестації на різних термінах вагітності і передчасних пологів [165, 244, 265].

В.К. Чайка, Т.Н. Дьоміна і співв. (2012), також вивчали вище вказані показники, у вагітних з імунологічно обумовленою загрозою викидня в першому триместрі на фоні гіпопрогестеронемії в порівнянні з показниками у жінок з фізіологічним протіканням вагітності. При визначенні об'єму хоріона виявлено його достовірне зниження в основній групі в порівнянні з контролем. При вивченні індексу васкуляризації хоріона у вагітних із загрозою викидня виявлено достовірне його зниження в порівнянні з ідентичними показниками у вагітних з нормальним протіканням вагітності. Вище вказаними вченими також вивчався кровоплин в МА, де виявлено достовірне збільшення показників індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ) у вагітних із загрозою викидня в порівнянні з аналогічними показниками у жінок з нормальним протіканням вагітності (0,77; 1,66 та 0,61; 1,26 відповідно, $p < 0,05$) [175].

Науковці також вивчали індекси об'ємного кровотоку у вагітних пізнього репродуктивного віку. Проведений аналіз свідчить про достовірні відмінності значень даних індексів у вагітних пізнього та молодого репродуктивного віку. Порушення формування судинної сітки хоріона виражалось в достовірному ($p < 0,05$) зниженні показників індексу васкуляризації та індексу кровотоку [88].

Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко (2009), встановили відмінності показників кровотоку в маткових та спіральних артеріях при фізіологічному перебігу вагітності і при ускладненні її загрозою невиношування в 7-9 тижнів гестації. До

патологічних змін при загрозі невиношування вагітності в ранні терміни гестації і прогностичними критеріями формування ПД автори відносять: підвищення індексів резистентності в МА на стороні розміщення ворсинчастого хоріону порівняно з індексами резистентності в МА на протилежній стороні; високі показники індексів судинного опору (ІР, ІІ) в лівій МА в поєднанні з зниженням в ній швидкостей кровотоку; високі показники індексів судинного опору в СА ($\text{СДС} > 2,7$, $\text{ІР} > 0,6$, $\text{ІІ} > 1,2$) в поєднанні зі зниженням кровотоку в цих судинах [124].

З ціллю вивчення становлення фетоплацентарної системи А.Е. Каспаровою та спів. (2011) проведено дослідження гемодинаміки матки і плаценти у вагітних групи високого ризику по розвитку патології з I триместру гестації. При оцінці показників доплерометрії в МА при обстеженні в 12 тижнів вагітності в групі вагітних з комплексним профілактичним лікуванням ПД та групі вагітних без нього відмічені високі показники систоло-діастолічного співвідношення (СДС) $> 2,4$. Гемодинамічні порушення 1 ступеня виявилися з 16 тижнів вагітності у 19,36% і 36,37% відповідно. Гемодинамічні порушення 2 ступеня були виявлені тільки у пацієнток без профілактичного лікування (9,09%). В динаміці вагітності зниження показника СДС і покращення кровотоку в МА відмічено тільки в групі вагітних, які отримували лікування. Формування недостатності кровотоку також відмічено при дослідженні міжворсинчастого простору в 16 тижнів вагітності в групі без комплексного лікування. При проведенні трьохмірної доплерометрії в 12 тижнів вагітності при вивченні індексів васкуляризації та кровотоку відмічають зменшення об'єму капілярної крові в динаміці вагітності з можливим розвитком облітераційної ангіопатії при формуванні плаценти в обох групах. Комплекс профілактичних заходів, який був призначений пацієнткам при неблагоприємному формуванні плаценти, виявився ефективним по відношенню до наслідків вагітності [79].

Аналіз сучасної літератури показав, що трьохвимірна доплерометрія з вирахуванням показників об'ємного кровотоку показує закономірності формування судинного компонента хоріона в I триместрі вагітності і може

слугувати критерієм відбору пацієнток групи високого ризику щодо ускладнень перебігу I триместру гестації [262, 267, 268]. Профілактичні заходи у даного контингенту дозволять знизити показники материнської захворюваності та смертності, покращити перинатальні наслідки і суттєво скоротити економічні затрати на діагностику, лікування та реабілітацію новонароджених.

Нами знайдені дані доплерометричного дослідження в МА при АРП в II триместрі вагітності. Рядом авторів виявлено [91, 115, 179, 227], що при всіх варіантах АРП і СЗРП, починаючи з 26 тижнів вагітності, відмічаються порушення кровотоку в МА, які найбільш виражені при низькій плацентації ($p < 0,01$). Зниження діастолічного компоненту кровотоку в МА являється найбільш ранньою ознакою порушення матково-плацентарного кровообігу. Це зниження свідчить про збільшення периферичного опору судин.

Даних ж про доплерометричне дослідження в маткових та спіральних артеріях, дослідження об'єму і кровотоку в хоріоні при його низькому розташуванні в першому триместрі вагітності в доступній літературі немає.

1.3. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції пов'язані з аномальним розміщенням плаценти в I триместрі гестації

Не дивлячись на значні успіхи в області профілактики та лікування ПД, дана проблема не втрачає своєї актуальності і продовжує залишатися однією із найважливіших в сучасному акушерстві. Значення проблеми обумовлено в першу чергу зростанням частоти плацентарних порушень, що в свою чергу призводять до збільшення показників перинатальної захворюваності і смертності [9, 15, 30, 32, 40, 76, 138, 139, 141, 147, 152, 158, 176].

Завдяки розширенню діагностичних можливостей для виявлення порушень функції плаценти, а також у зв'язку з появою нових даних про механізми регуляції кровообігу в плаценті при фізіологічній вагітності з'явилася можливість внести деякі доповнення в питання патогенезу, профілактики та лікування ПД, зокрема в I триместрі гестації.

Первинна ПД виникає в період імплантації, раннього ембріогенезу та плацентації (тобто до 16 тиж вагітності) під впливом різноманітних факторів (генетичних, інфекційних, хімічних тощо), які в залежності від біологічної специфіки можуть впливати на статеві клітини батьків, розвиток зародка, формування трофобласта та плаценти. Доведена суттєва залежність між розвитком ПД та місцем розташування хоріону і плаценти матці в різні періоди вагітності [137, 139, 144, 152, 158, 176].

В залежності від того, в яких структурних одиницях плаценти первинно виникають патологічні зміни, розрізняють декілька основних механізмів патогенезу первинної ПД [9, 12, 13, 33, 126, 138, 139, 147, 152, 176]:

- недостатня інвазія трофобласта в децидуальну оболонку та відсутність гестаційних змін спіральних артерій;
- зменшення притоку крові в міжворсинчастий простір у результаті артеріальної гіпотензії у матері або спазму маткових судин при підвищенні артеріального тиску;
- утруднення венозного відтоку внаслідок тривалих маткових скорочень;
- порушення капілярного кровотоку у ворсинах хоріону;
- зміна реологічних і коагуляційних властивостей крові матері і плода;
- незрілість ворсинчастого дерева;
- ендотеліальна дисфункція;
- ендокринна дисфункція тощо.

Провідна роль у зниженні перинатальних втрат, які пов'язані з розвитком ПД належить профілактиці її виникнення на всіх етапах гестаційного періоду.

Основними напрямками профілактики та лікування ПД є:

1. Своєчасне виявлення факторів ризику виникнення цього ускладнення, що дозволяє зменшити вірогідність їх несприятливої дії на фетоплацентарну систему, а також проведення динамічного нагляду за пацієнтами групи ризику щодо виникнення даної патології;

2. Підвищення психологічної адаптації вагітних за участю психолога в групах вагітних із високим стресогенним навантаженням і низькою

стресостійкістю, своєчасне виявлення акушерських ускладнень та екстрагенітальних захворювань, госпіталізація цих вагітних для проведення стаціонарного лікування;

3. Призначення препаратів, які діють на периферичну та органну гемодинаміку з корекцією судинного тонуусу, реології і гемостазу материнського організму, поліпшення матково-плацентарного кровообігу;

4. Оптимізація метаболічних процесів [17, 30, 33, 46, 136, 137, 139, 141, 152, 154, 155, 161, 162, 176].

Корекція первинної ПД починає здійснюватися з ранніх термінів вагітності. Дослідженнями И.В. Игнатко (2006, 2008 рр.), було доведено, що вагітним високого перинатального ризику, а саме у віці старше 30 років, з гестозом і ПД при попередніх вагітностях, з рубцем на матці, з мертвонародженням в анамнезі, для профілактики ПД патогенетично обумовленим являється призначення Дюфастона в ранні терміни, а саме на етапах імплантації і анатомо-функціонального становлення плаценти. Дюфастон (дідрогестерон) – являє собою прогестаген, який викликає децидуальні перетворення ендометрія і готує його до імплантації, сприяє розвитку і росту міометрію, його васкуляризації, підтримує міометрій в нормотонусі шляхом нейтралізації дії окситоцину і зниження синтезу простагландинів. При прийомі Дюфастона з 7-го по 20-тий тиждень вдається добитися зниження частоти ПД у 2,13 рази [3, 10, 67-69, 211].

Багато авторів вважає, що лікування ПД неможливо проводити достатньо ефективно без застосування засобів, які усувають внутрішню судинну коагуляцію, знижують агрегацію тромбоцитів, поліпшують периферичний кровообіг і тканинну перфузію [46, 48, 59, 80, 85, 144, 147, 161]. Виходячи з цього ряд авторів [48, 85] доводять, що призначення вагітним Вобензиму по 5 табл. тричі на день протягом двох тижнів впливає на патогенетичні механізми виникнення плацентарної недостатності: ефективно обмежує підвищену активність судинно-тромбоцитарного гемостазу, сприяє нормалізації периферичного кровообігу. Оскільки порушення в системі гемостазу при ПД

з'являються вже в ранні терміни вагітності, доцільно проводити корекцію стану системи гемостазу, починаючи з 5 тижнів вагітності і проводити її до пологів.

Т.Г. Романенко і Е.В. Форостяная (2008), Ю.П. Вдовиченко и соавт. (2003), науково обґрунтували доцільність застосування нового вітчизняного препарату Кратал для профілактики перинатальної патології у жінок із факторами ризику (екстрагенітальна патологія, вік першородячої до 18 або після 30 років, безпліддя в анамнезі, нейроциркуляторна астенія, невиношування, різноманітні порушення менструального циклу в прегравідарному періоді) ПД. Він володіє м'якою кардіотонічною дією, антиангінальною, коронаролітичною і антиаритмічною активністю, проявляє антигіпоксичну та антиагрегантну дію. Починають призначати з 7-8 тижнів вагітності курсом не менше 30 днів. Повторний 30-денний курс проводять після 15 денної перерви. Кількість проведених курсів складає п'ять за весь гестаційний період [36, 152].

В даний час в клінічному акушерстві активно використовуються засоби метаболічної дії. Так як при ПД порушуються процеси утворення енергії в плаценті і в організмі плода, її запаси різко знижуються. Виникає каскад метаболічних порушень, які рахуються зворотніми на початкових стадіях. Тому використання метаболічних засобів при ПД базується на їх здатності підвищувати енергетичний статус клітин плаценти. Одним із найбільш ефективних регуляторів окислювальних процесів в умовах порушеного метаболізму і гіпоксії являється вітчизняний препарат кардонат. Рекомендується використання його, як з метою профілактики розвитку ПД по 1 капсулі 2 рази на добу в критичні терміни вагітності курсами тривалістю 2-4 тижні, так і з метою терапії ПД по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 30 днів, з послідуєчим переходом на профілактичну дозу в безперервному режимі до закінчення вагітності [66]. Із незамінних амінокислот використовують глютамінову кислоту по 0,5-1,0 г 3 рази на день протягом 30 днів і метионін по 0,5 г 3 рази на день протягом 10-12 днів [33, 42, 44, 63, 66]. Покращують білковосинтезуючу функцію плаценти, а також володіють вираженими антиоксидантними властивостями токоферолу ацетат (вітамін Е) і ессенціале. Токоферолу ацетат використовують по 100-150 мг/добу в/м курсами

по 7-14 днів або всередину в капсулах 3 рази в день протягом 10-14 днів. Есенціале нормалізує також і фосфоліпідний обмін, покращує мікроциркуляцію. Препарат вводять внутрішньовенно по 5 мл протягом 10 днів і одночасно всередину по 2 капсули 3 рази в день протягом 3-4 тижнів. Для корекції білкового обміну використовують нестероїдні анаболіки – калію оротат по 0,5 г 3 рази до їди протягом 10 днів, фолієву кислоту по 0,001 г 3-4 рази протягом 10 днів, рибоксин по 0,2 г 3 рази в день курсами по 4-6 тижнів. Для покращення дихальної і метаболічної функції плаценти показано призначення аскорбінової кислоти і вітамінів групи В [33, 67]. Вище вказані препарати використовують як в ранні, так і в пізні терміни вагітності.

Дослідження окремих авторів [37, 191], з метою профілактики та лікування ПД у вагітних із первинним невиношуванням в анамнезі необхідно проводити коригуючи терапію, спрямовану на зменшення наявних та запобігання подальшим імунологічним та коагуляційним розладам шляхом призначення малих доз аспіріну (80мг/добу, 30 діб), танакану (1 таб. (40 мг) тричі на добу, 10 діб) та гепарину (5000 ОД один раз в 3-4 доби, під шкіру або у вигляді внутрішньовенних інфузій в 200 мл 0,9% фізіологічного розчину хлориду натрію, 7-10 ін'єкцій) в «критичні терміни» гестації, починаючи з періоду хоральної інвазії та ранньої плацентації.

В даний час широко використовують немедикаментозні засоби, що застосовують для комплексу профілактики та лікування ПД, зокрема, застосування ентеральної оксигенації шляхом застосування продукту «Кисневий коктейль». Ентеральна оксигенація, будучи немедикаментозним і неінвазивним засобом, впливаючи на гомеостаз матково-плацентарного комплексу, впливає на патогенетичні механізми реалізації ПД: нівелюючи локальну гіпоксію, відновлює порушений клітинний метаболізм і ферментативну недостатність децидуальної тканини, запобігаючи розвитку дефектів васкуляризації та порушення дозрівання хоріона, і в результаті сприяє профілактиці дострокового переривання вагітності та розвитку ПД при її пролонгації. Отримані результати дають підставу

рекомендувати ентеральну оксигенацію «Кисневим коктейлем» в комплексному лікуванні ПД у ранні терміни гестації [105, 129].

Останніми роками значна увага надається препаратам, які нормалізують окислювально-антиоксидантний потенціал крові, зокрема, хофітолу – рослинному препарату, який також усуває спазм судин артеріального русла і знижує централізацію кровообігу у вагітних з ПД. Рекомендується застосовувати цей препарат по 1-2 таблетки тричі на добу протягом 14-21 доби в комплексній терапії ПД у терміни до 12 тижнів, 20-22 тижня, 30-32 тижні вагітності [173].

Також Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович та співавт.(2004); В.І. Пирогова, І.І. Охабська (2006) вказують на неефективне використання для корекції порушень у фетоплацентарній системі венотонічного та ангіопротекторного засобу флебодіа 600, що покращує венозний та лімфатичний відтік від матки та плаценти, відновлює трофіку тканин. Препарат застосовують по 600 мг двічі на добу внутрішньо [114, 138, 185].

Доведено, що однією з причин розвитку ПД являється недостатність оксиду азоту (NO), який є регулятором судинного тонуусу та інгібітором агрегації тромбоцитів [82, 100, 130, 144, 160, 164, 233, 251, 258]. Оскільки амінокислота аргінін являється єдиним ендогенним донатором NO-радикалу в організмі людини, то використання препаратів L-аргініну в терапії ПД є дуже перспективним [130]. Використання Тівортину (4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду) в дозі 100 мл внутрішньовенно крапельно один раз на добу курсом 5 днів для медикаментозної корекції ПД, має виражений вплив на стан судинного тонуусу як МА так і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки в системі мати-плацента-плід [164].

В літературі нами знайдено дані по профілактиці та лікуванню ПД при АРП, яка розпочинається з II триместру вагітності.

Т.А. Протопопова (1999), И.В. Медяникова (2007), Т.В. Шевченко (2012) на основі отриманих даних зробили висновок, що у жінок із аномальною плацентацією профілактику ПД (метаболична терапія) необхідно проводити з II

триместру вагітності по 4 тижні, повторними курсами з інтервалами в 1-2 тижні [115, 143, 179].

Т.С. Дивакова и соавт. (2010), провели лікування вагітних із ПД та низьким розміщенням плаценти, яке складається з 3 курсів терапії протягом 10 днів препаратами діавітол (антигіпоксична дія, покращує мікроциркуляцію тканин, стимулює репаративні і трофічні процеси) і діасплен (покращує метаболічну функцію плаценти антигіпоксична дія, стимулятор репаративних процесів, посилює дію діавітола), що дозволило покращити наслідки вагітностей та пологів за рахунок нормалізації матково-плацентарного кровообігу, нормалізації синтезу гормонів в плаценті та наднирниках плода в 19-20 тижнів, 27-28 та 32-33 тижні гестації [56].

В дослідженнях Р.К. Зайцевої (2011), профілактика ПД проводилася в залежності від типу регуляторних, метаболічних та гемодинамічних порушень в системі плацента-мати-плід. Використовувалися препарати, які володіли регуляторними властивостями на метаболічні процеси: енергетичні суміші (розчин глюкози, аскорбінова кислота, препарати групи В, кокарбоксилази гідрохлорид), оксигенотерапія (гіпербарична оксигенація, кисневі коктейлі), актовегін 200 мг в/в крапельно 1 раз на добу №10, потім по 200 мг на добу всередину 10 днів, янтарь-антитокс 0,5x2 р. - 2 тижні, потім 0,5x1 раз — 3 тижні, седативна терапія (валеріана, пустирник, легкі транквілізатори), антиоксиданти (α -токоферола ацетат). Даний комплекс лікування проводився з 18-22 тижнів гестації протягом 14 днів, потім оцінювався стан вагітної, за показами дослідження повторювалося в 32 тижні. При наявності скарг проводився іще один курс лікування [64].

Таким чином, слід відзначити, що не дивлячись на чисельні наукові дослідження по проблемі ПД [282], багато питань залишається до кінця не вирішеними. В першу чергу це стосується розробки критеріїв профілактики та лікування первинної ПД, що виникає в ранні терміни вагітності, зокрема, при низькому розташуванні хоріону.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» у гінекологічному та пологових відділеннях МКМУ «Клінічний пологовий будинок №2» м. Чернівці.

2.1. Матеріал дослідження

На першому етапі дослідження проведений клініко-статистичний аналіз 150 індивідуальних карт вагітної та породіллі у жінок із низьким розміщенням плаценти (основна група). Контрольну групу склали 80 вагітних із нормальним розміщенням плаценти (у дні та тілі матки), які були під диспансерним наглядом в ЖК №2 м. Чернівці за період з 2011-2014 рр.

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 в терміні 5-8 тижнів гестації та 25 жінок в 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.

На III етапі дослідження був проведений аналіз перебігу вагітності та результатів пологів у 119 жінок із низькою плацентацією. 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 гінкгобілоба 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. Гестогенотерапія проводилась до завершення періоду плацентації. Жінки з контрольної групи отримували тільки фолієву кислоту та вітамін Е (відповідно до наказу МОЗ України №417).

2.2. Методи дослідження

При проведенні досліджень нами були використані наступні методи: загальноклінічне та спеціальне акушерсько-гінекологічне обстеження, біохімічні дослідження (визначення білків зони вагітності та репродуктивних гормонів у сироватці крові вагітних), дослідження згортаючої та протизгортаючої системи крові (визначення показників гемограми та коагулометричні методи), ультразвукове дослідження (вивчення екстраембріональних структур, визначення об'єму хоріона та судинних індексів, доплерометричне дослідження маткових та спіральних артерій), морфологічні, гістохімічні та імуногістохімічні дослідження, статистичні методи обробки результатів.

2.2.1. Біохімічні дослідження

2.2.1.1. Визначення показників гемограми та коагулометричні методи.

При вивченні системи регуляції агрегатного стану крові, як стабілізатор, використовували 3,8% розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за кількістю тромбоцитів в 1 мл крові, згідно загальноприйнятих методик [118].

Про загальний коагуляційний потенціал крові свідчили дані часу рекальцифікації (ЧР), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ) досліджені за допомогою наборів реактивів науково-виробничої фірми “Simko-Ltd”, Львів.

Визначення ЧР плазми проводили за часом згортання тромбоцитарної плазми при додаванні оптимальної кількості хлориду кальцію. Дослідження ПТЧ – це визначення часу рекальцифікації плазми з додаванням тканьового тромбoplastину. В комплексі з фактором VII і Ca^{2+} він безпосередньо активує

фактор X, так, що результати тесту залежать від активності факторів VII, X та факторів, які залучаються до процесу згортання крові на етапах тромбіно- та фібриноутворення (факторів V, II, I). ПТЧ плазми визначали за допомогою уніфікованого методу за часом згортання плазми при додаванні тромбoplastину і хлориду кальцію [118].

ТЧ визначали за швидкістю згортання плазми при додаванні розчину тромбіну із стандартною активністю. Цей метод базується на властивості тромбіну індукувати перетворення фібриногену у фібрин без участі інших факторів згортання крові шляхом вивільнення з молекули фібриногену 2 фібринопептида А і 2 фібринопептида В. Це дозволяє оцінити кінцевий етап згортання крові, оскільки результати залежать тільки від концентрації фібриногену, його властивостей (структури) і наявності в крові інгібіторів протромбіну [118].

За допомогою реактиви фірми “Simko-Ltd”, (м.Львів) проводилось визначення фібринолітичної активності плазми крові, ферментативний та неферментативний фібриноліз в плазмі крові. Принцип методу дослідження сумарної фібринолітичної активності (СФА), ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) та неферментативної фібринолітичної активності (НФА) заснований на тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногена в присутності активаторів фібринолізу, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності е-амінокапронової кислоти (НФА) або без неї (СФА). Різниця між ними віддзеркалює стан ФФА [118].

В основу методу дослідження Хагеман-залежного фібринолізу покладено здатність активованого коаліном фактора XII перетворювати плазміноген в плазмін. Фібринолітичну активність визначали за швидкістю лізису еуглобулінового згортка плазми крові. За швидкістю лізису згортка визначали також і потенційну активність плазміногена [118].

Для визначення концентрації фібриногену до розбавленої цитратної плазми додавали розчин тромбіна і позначали час утворення фібринового згортка. При

надлишку тромбіна час утворення згортка залежав від концентрації фібриногену, яку визначали по каліброваній кривій, побудованій на білогарифмічному папері [118].

Визначення АТ-III в плазмі проводили шляхом інкубації розведеної цитратної плазми із стандартною кількістю тромбіна (частина тромбіну при цьому зв'язувалась з АТ-III), потім за часом згортання фібриногена визначали залишкову активність тромбіна. Для дослідження активності фактора XIII визначали час розчинності згортка плазми в розчині кислої щавлевокислої сечовини після інкубації плазми з монойодоцтовою кислотою, яка блокує активність фактора XIII. Час розчинності згортка залежав від активності фактора XIII в досліджуваній плазмі. В нормі лізис згортка проходить за 32 ± 3 сек., що відповідає 90-110% вмісту активності фактора XIII [118].

2.2.1.2. Визначення білків зони вагітності у сироватці крові

Визначення рівнів ТБГ і АМГФ проводилось за допомогою твердофазового імуноферментного аналізу з використанням тест-систем, “ТБГ-фертитест-М”, “АМГФ-фертитест-В” на основі моноклональних антитіл до вказаних білків (виробник – фірма ДИА-М, Москва, Росія). Всі тест-системи для визначення вказаних білків однотипні. Принцип їхньої дії такий. Кожна тест-система являє собою комплект реактивів для проведення “сендвіч”-варіанту твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА). Досліджувані зразки та стандарт вносять до лунок планшета, сенсibiliзованого моноклональним антитілом №1 до кожного білка відповідно. На наступному етапі до лунок вносять кон'югат моноклонального антитіла №2 з пероксидазою хрому. Кількість кон'югату, що зв'язався, виявляють за допомогою субстратного буфера, інтенсивність забарвлення якого пропорційна рівню досліджуваного білка у зразках. Зміну забарвлення реєструють фотометрично.

Кожна тест-система специфічна до свого білка. “ТБГ-фертитест-М” дозволяє визначати рівень ТБГ у кількості від 6,2 нг/мл, “АМГФ-фертитест-М” – рівень АМГФ у кількості від 1,5 нг/мл.

Методика проведення імуноферментного аналізу, згідно інструкцій до діагностичних наборів, наступна. Після приготування робочих розчинів до кожного із лункових стріпів вносять калібрувальний матеріал. Калібрувальний матеріал готується шляхом розбавлення стандартів кожного білка (ТБГ, АМГФ) із розводжувальним буфером у співвідношеннях, передбачених інструкцією до кожного набору. Після чого зразки сироватки крові вагітних, розведені залежно від терміну гестації, розносять автоматичною піпеткою по лунках планшета. Планшет закривають кришкою або фольгою та інкубують рівно 1 годину за температури 37⁰С. По закінченні інкубації планшет відмивають від компонентів, що не зв'язались (водою не менше ніж 5 разів). Наступним етапом є інкубація з кон'югатом досліджуваного білка. Кон'югат вносять в усі лунки, після чого процедури інкубації та відмивання повторюють. Далі до кожної лунки автоматичною піпеткою вносять по 100 мкл субстратної хромогенної суміші, яка входить до комплекту кожного набору. Інкубують 20 хвилин при кімнатній температурі у темному місці. Реакцію зупиняють додаванням до кожної лунки 50 мкл 1N розчину сірчаної кислоти. Облік результатів проводять шляхом вимірювання оптичної щільності зразків за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 450 нм. Для кількісної оцінки концентрації досліджуваного білка на міліметровому папері будують калібрувальну криву. По осі абсцис відкладають значення розведень стандартів білків, а по осі ординат – показники оптичної щільності. За калібрувальною кривою на основі середнього показника оптичної щільності кожного зразка визначають концентрацію досліджуваного білка.

Визначення гормонів (прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену та хоріонічного гонадотропіну) здійснювалось методом твердофазового імуноферментного аналізу. Використовувались наступні набори реактивів: „Естрадиол ИФА” виробництва ООО „Хема -Медика” (Москва), “Стероид ИФА-прогестерон”, Гонадотропин ИФА-ХГч виробництва Алкор Био (Санкт-Петербург), “ПЛЧ-ИФА” виробництва, DRG (Німеччина), на основі моноклональних антитіл до вказаних гормонів.

Для визначення рівня естрадіолу комірки мікропланшета, на поверхні яких адсорбовані специфічні анти-естрадіол-антитіла, вносять досліджуваний зразок і кон'югат- естрадіол-пероксидази. Естрадіол із зразка конкурує з кон'югованим антигеном за зв'язування з антитілами на поверхні комірки.

Після відмивання активність фермента, зв'язаного з поверхнею комірки мікропланшета, проявляється і вимірюється додаванням хромоген-субстратної суміші, стоп-розчину та фотометрією при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості антигену у зразках. Реакція проводиться наступним чином. У комірки мікропланшета вносять по 25 мкл калібрувальної проби, контрольної сироватки або досліджуваного зразка .

Потім додають по 200мкл розчину кон'югату (для чого розводять кон'югат в 50 разів на буфері ST208). Інкують 120хв при температурі 37°C. Після відмивання стрипів 5 разів відмивочним розчином, вносять у комірки 200мкл розчину субстрату R051Z та інкують ще 15хв при температурі 20-25°C. Додають у комірки 100 мкл стопреагенту (R050Z) та визначають оптичну щільність у комірках на фотометрі при довжині хвилі 450нм.

Всі інші тест-системи для визначення вказаних гормонів однотипні. Принцип їхньої дії такий: кожна тест-система є комплектом реактивів для проведення “сендвіч”-варіанту твердофазового імуноферментного аналізу. Досліджувані зразки та стандарт вносять до лунок планшета, сенсibilізованого моноклональним антитілом №1 відповідно до кожного гормону. На наступному етапі до лунок вносять кон'югат, моноклонального антитіла №2 з пероксидазою хрому. Кількість кон'югату, що зв'язався, виявляють за допомогою субстратного буфера, інтенсивність забарвлення якого пропорційна рівню досліджуваного гормону у зразках. Зміну забарвлення реєструють фотометрично.

Методика проведення імуноферментного аналізу, згідно інструкцій до діагностичних наборів наступна. Після приготування робочих розчинів до кожного з лункових стрипів вносять калібрувальний матеріал. Калібрувальний матеріал готують шляхом розбавлення стандартів кожного гормону (естрадіол, прогестерон, плацентарний лактогента та хоріонічний гонадотропін) з розводжувальним

буфером у співвідношеннях, передбачених інструкцією до кожного набору. Після чого зразки сироватки крові вагітних, розведені залежно від терміну гестації, вносять автоматичною піпеткою в лунки планшету. Планшет закривають кришкою або фольгою та інкубують рівно 1 годину за температури 37°. По закінченні інкубації планшет відмивають від компонентів, що не зв'язались (водою не менше ніж 5 разів). Наступним етапом є інкубація з кон'югатом досліджуваного гормону. Кон'югат вносять у всі лунки, після чого процедури інкубації та відмивання повторюють. Далі до кожної лунки автоматичною піпеткою вносять 100 мкл субстратної хромогенної суміші, яка входить до комплекту кожного набору. Інкубують 20 хвилин при кімнатній температурі у темному місці. Реакцію зупиняють додаванням до кожної лунки 100мкл стоп-реагента. Облік результатів проводять шляхом вимірювання оптичної щільності зразків за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 450 нм. Для кількісної оцінки концентрації досліджуваного гормону на міліметровому папері будують калібрувальну криву. По осі абсцис відкладають значення розведень стандартів гормонів, а по осі ординат – показники оптичної щільності. За калібрувальною кривою на основі середнього показника оптичної щільності кожного зразка визначають концентрацію досліджуваного гормону.

2.2.2. Морфологічні дослідження

Підготовку матеріалу до мікроскопічних досліджень здійснювали диференційовано – залежно від вимог конкретної методики. Частину матеріалу фіксували 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 санному 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 стромы), а також бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво для оцінки окислювальної модифікації білків [314].

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 – хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, а також на білок вагітності - SP1 (трофобластичний β -глікопротеїн)[49].

При постановці імуногістохімічних реакцій максимально дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю. За необхідності дофарбування ядер виконували гематоксиліном Майєра.

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та імуногістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ при використанні різних об'єтивів мікроскопа ЛЮМAM-P8 залежно від цілей аналізу. Потім цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми "Видео Тест – Размер 5.0" (ООО Видеотест, Россия) та комп'ютерної програми ColorPic (GraphicArtTools, 2004). Зокрема, підраховували кількість певних об'єктів, вимірювали денситометричні параметри (оптична щільність забарвлення – в умовних одиницях оптичної щільності). 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.

2.2.3. Ультразвукові дослідження

Усім пацієнткам основної і контрольної груп проведено від двох до трьох ультразвукових досліджень в масштабі реального часу. Ультразвукове сканування

виконували на апараті SONOACE 8000 "LIVEPRIME" з використання мікроконвексного датчика потужністю від 3,5 до 7,5 МГц. Для оцінки результатів ультразвукової фетометрії використовували дані А.Н. Стрижакова і М.В. Медведєва (1991). Затримку росту плода діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2 тижні і більше у порівнянні з гестаційними нормами. При цьому оцінювалися основні фетометричні показники (біпаріетальний розмір голівки при реєстрації лінії М-ехо, довжину стегна по максимальному поздовжньому перетині, окружність грудей на рівні серцевих стульчастих клапанів, живота на рівні нирок або місця прикріплення пуповини), стан внутрішніх органів плода, товщина, локалізація і ступінь зрілості плаценти, обсяг навколоплідних вод.

Про ступінь плаценти судили відповідно до класифікації Р.А. Grannum та співавт. (1979), у якій виділяється її чотири ступені. Відповідність ступеня зрілості і товщини плаценти гестаційній нормі проводили на підставі даних, отриманих Г.М. Савельєвою та співавт. (1991). За норму приймали плаценту: 0 ступінь – до 30 тижнів, I ступінь – 30-32 тижня, II – 34-36 тижнів, III – з 37-38 тижнів. Передчасну появу ознак зрілості плаценти розцінювали як прискорене її дозрівання. Товщину плаценти оцінювали з урахуванням даних про середні ультразвукові показники в III триместрі, при цьому враховували площу плаценти. Низьким вважали розташування плаценти, коли її край був менше ніж на 5 см у другому триместрі і на 7 см у третьому триместрі від внутрішнього вічка шийки матки.

З метою вивчення гемодинамічних процесів у системі мати-плацента-плід у пацієнток основної і контрольної груп в ранні терміни гестації проводили кольорове доплерівське картування й імпульсну доплерометрію маткової артерії (МА), спіральної артерії (СА). Оцінку кривих швидкостей кровоплину здійснювали шляхом визначення систоло-діастолічного співвідношення (СДС), пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР), а також пульсової систолічної швидкості (ПСШ), кінцевої діастолічної швидкості (КДШ), середньої діастолічної швидкості (СДШ), пікової швидкості усередненої за часом (ПШУЧ).

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 Л.Б. Маркіна та співавт. (1993), Л.И. Титченко и соавт. (2000), R. Thompson et al. (1988).

Також ультразвукові дослідження проводились із використанням УЗД апарату "Алока-1400" із застосуванням трансабдомінального та трансвагінального датчиків із частотами 5,0 та 7,5 МГц. Обстеження виконувались в 5-12 тижнів гестації. При дослідженні визначали: розташування хоріона та плідного яйця в ранньому ембріональному періоді, визначення куприко-тім'яного розміру (КТР) плода та його відповідність гестаційному терміну, оцінка розмірів та стану внутрішньоутробного плода.

На УЗД – апараті «Voluson Expert 730» проводилася трьохмірна ехографія з метою отримання об'ємного зображення хоріону. Об'ємну реконструкцію хоріального кровоплину 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 (VI) та індексу кровотоку (FI). В ранні терміни гестації у вагітних проводилося доплерометричне обстеження в правій, лівій матковій та спіральних артеріях із урахуванням показників кровотоку, визначали об'єм ворсинчастого хоріона та показники кровоплину в ньому.

2.2.4. Статистичні методи обробки результатів

Статистична значимість змін в клінічних дослідженнях нами визначалась за допомогою параметричних критеріїв Ст'юдента, оскільки у досліджуваних групах

був гаусівський розподіл. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Проводились розрахунки середньої арифметичної, стандартного відхилення та коефіцієнта вірогідності.

При статистичній обробці матеріалів використовувалась обчислювальна техніка з наступним програмним забезпеченням: Microsoft Excel зі стандартного пакету MicrosoftOffice XP. Обчислення відсоткових похибок у вибірках здійснювалось на програмованому мікрокалькуляторі МК-6.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ І СТАНУ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ВАГІТНИХ З АНОМАЛЬНИМ РОЗМІЩЕННЯМ ПЛАЦЕНТИ

Прогнозування перебігу вагітності, формування груп підвищеного ризику та своєчасне проведення лікувально-профілактичних заходів є основою попередження акушерських ускладнень. Однією з основних систем, відповідальних за формування умов необхідних для нормального розвитку плода, є фетоплацентарна система. З місцем прикріплення плаценти в порожнині матки тісно пов'язані її функція.

Тому дослідження перебігу вагітності і пологів в залежності від локалізації плаценти є актуальним завданням сучасного акушерства. З цією метою проведено клініко-статистичний аналіз 150 індивідуальних карт вагітної та породіллі у жінок із низьким розміщенням плаценти (основна група). Контрольну групу склали 80 вагітних із нормальним розміщенням плаценти (у дні та тілі матки), які були під диспансерним наглядом в ЖК №2 м. Чернівці.

Аналіз місць проживання вагітних груп дослідження показав, що 64,0% вагітних основної групи є мешканками міста, 36,0% жителями сільської місцевості ($p < 0,05$). В контрольній групі 35,0% вагітних проживали в місті та 65,0% проживали в сільській місцевості ($p < 0,05$).

Вік вагітних основної та контрольної груп коливався від 16 до 40 років. Дані про віковий склад вагітних подані в табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Розподіл вагітних із низькою плацентацією за віком, %

Групи обстежуваних		До 20 років	Від 21 до 25 років	Від 26 до 30 років	Від 31 до 35 років	36 і більше
Вагітні з низьким розміщенням хоріону/плаценти (n=150)	Абс.	15	33	41	43	18
	%	10,0	22,0*	27,3	28,7*	12,0
Вагітні контрольної групи (n=80)	Абс.	12	32	16	12	8
	%	15,0	40,0	20,0	15,0	10,0

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

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 ($p < 0,05$).

Аналізуючи соціальну зайнятість вагітних, ми відмітили, що у досліджених групах вона була приблизно однотипною: службовців – 52,7% і 48,8% робітниць було відповідно – 12,0% і 10,0%, домогосподарок – 24,0% і 31,3%, студентів – 11,3% і 10,0%, тобто $p > 0,05$.

Проаналізувавши вагові показники (див. табл. 3.2) в обох групах, нами встановлено, що достовірної різниці між параметрами маси 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 ($p > 0,05$).

Таблиця 3.2.

**Розподіл вагітних за ваговими показниками
($P \pm m$, %)**

Групи обстежених	До 65 кг	Від 65 до 74 кг	Від 75 до 85 кг	Більше 85 кг
Основна група (n=150)	20,7 $\pm$ 3,3	52,0 $\pm$ 4,1	18,6 $\pm$ 3,2	8,7 $\pm$ 2,3
Контрольна група (n=80)	23,75 $\pm$ 4,8	41,25 $\pm$ 5,5	28,75 $\pm$ 5,1	6,25 $\pm$ 2,7

Аналізуючи менструальний анамнез показано, що початок менструацій у жінок після 14 років відмічається достовірно ($p < 0,05$) частіше у вагітних основної групи – у 22,7%, у порівнянні з контролем – у 8,8% випадків.

При проведенні аналізу особливостей менструальної функції у обох групах вагітних звертає на себе увагу те, що в основній групі становлення циклу до року відмічається в 2,5 рази рідше, ніж в контролі, де цей показник становив 91,3%.

Менструації тривалістю більше 5 днів у вагітних із низькою плацентацією відмічаються в 34,7%, у порівнянні з контролем – 15,0% ($p < 0,05$). Тривалість менструального циклу 28-30 днів виявляється 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 спостерігається у основній групі вагітних ($p < 0,05$).

У жінок з АРП відмічався більш ранній початок статевого життя 17,9 $\pm$ 1,2, ніж в контрольній групі – 18,2 $\pm$ 1,1 роки.

Звертає на себе увагу висока частота обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із низьким розміщенням плаценти. З таблиці 3.3 видно, що серед 150 вагітних із низькою плацентацією у 88 (58,7%) було 2 і більше артифіційних аборти, у контролі цей показник відповідно склав 32,5% ($p < 0,05$) вагітних.

Таблиця 3.3.

Характеристика репродуктивного анамнезу у вагітних із аномальним розміщенням плаценти, %

Ускладнення вагітності та пологів	Основна група (n=150)		Контрольна група (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
Паритет пологів: I	54	36,0*	48	60,0
Паритет пологів: II	69	46,0*	25	31,3
Паритет пологів: >III	27	18,0*	7	8,8
Кількість штучних абортів: 1	35	23,3	11	13,8
Кількість штучних абортів: 2-3	66	44,0*	18	22,5
Кількість штучних абортів: >3	22	14,7	8	10,0
Кількість самовільних викиднів	69	46,0*	15	18,8

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю($p<0,05$)

Достовірною є 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 вагітними з нормальною плацентацією – 63,8%.

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%) страждала запальними захворюваннями 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 була ерозія шийки матки, у 16 (10,7%) та 3 (3,8%) відмічалася міома матки ($p<0,05$).

Порушення менструального циклу в анамнезі спостерігалися у 25 (16,7%) жінок із низьким розташуванням плаценти та у 3 (3,8%) в контрольній групі ($p<0,001$).

У 36,0% вагітних із низькою плацентацією спостерігали часті гострі респіраторні захворювання в анамнезі, в контролі цей показник становив 17,5% ($p<0,05$). У переважної більшості вагітних основної групи (70,0%) – були перенесені дитячі інфекції (кашлюк, кір, вітряна віспа). У вагітних контрольної групи дитячі інфекції в минулому спостерігалися у 47,5% ($p<0,05$).

Було проведено аналіз екстрагенітальних захворювань у вагітних основної та контрольної груп (див. табл.3.4).

Таблиця 3.4.

**Аналіз екстрагенітальних захворювань у вагітних
із низькою плацентацією, %**

Захворювання	Основна група (n=150)		Контрольна (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронічний пієлонефрит	32	21,3*	9	11,3
Захворювання ССС	32	21,3	11	13,8
Ендокринні захворювання	89	59,3*	26	32,5
Анемія	58	38,7*	19	23,8
Захворювання ШКТ	16	10,7	7	8,8
Вегетосудинні захворювання	36	24,0	15	18,8
Захворювання органів дихання	13	8,7	3	3,8

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю($p<0,05$)

З вище наведених даних, ми бачимо, що хронічний пієлонефрит, анемія вагітних та ендокринні захворювання достовірно ($p<0,05$) частіше спостерігаються у вагітних із низьким розташуванням плаценти.

Таблиця 3.5.

**Характеристика ускладнень вагітності у жінок із низькою
плацентацією, %**

Ускладнення вагітності	Основна група (n=150)		Контрольна група (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
I триместр				
Блювання під час вагітності	51	34,0*	10	12,5
Загрозливий аборт без кровотечі	70	46,7*	17	21,3
Загрозливий аборт з кровотечею	43	28,7*	11	13,8
II триместр				
Гестози II половини вагітності	28	18,7	11	11,3
Загроза переривання вагітності без кровотечі	46	30,7*	14	17,5
Часткове відшарування плаценти	22	14,7*	5	6,3
СЗРП	25	16,7*	5	6,3
Плацентарна дисфункція	28	18,7	8	10,0
III триместр				
Загроза передчасних пологів	33	22,0*	11	11,3
Передчасне відшарування плаценти	17	11,3*	3	3,8
Дистрес плода під час вагітності	53	35,3*	11	11,3
СЗРП	33	22,0*	8	10,0
Плацентарна дисфункція	76	50,7*	18	22,5

Примітка: * -статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю($p<0,05$)

Аналіз перебігу даної вагітності у жінок із низьким розташуванням плаценти показав, що у вагітних основної групи відмічалася достовірне, порівняно з контролем, збільшення частоти гестозів першої половини вагітності

($p<0,05$), загрози переривання вагітності без кровотечі та з кровотечею ($p<0,05$), часткового відшарування плаценти ($p<0,05$), зростає також кількість ускладнень з боку плода: дистрес ($p<0,05$) та СЗРП ($p<0,05$). Зокрема, гестози І половини вагітності майже в 3 рази частіше ускладнювали перебіг гестаційного періоду у жінок із низьким розташуванням плаценти порівняно з контролем. На фоні низької плацентації майже в 2 рази частіше розвивалася ПД (відповідно 50,7% і 22,5%).

Як видно з таблиці 3.6., вагітність завершилася передчасними пологамі у 24,0% у основній групі, а у контролі цей показник становив – 7,5% ($p<0,05$).

Таблиця 3.6.

**Частота ускладнень в пологах та післяпологовому періоді
при низькій плацентації, %**

Показник	Основна група (n=150)		Контрольна група (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
Пологи термінові	114	76,0	74	92,5
Пологи передчасні	36	24,0*	6	7,5
Передчасний розрив плодових оболонок	29	19,3*	7	8,8
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	9	6,0*	1	1,3
Аномалії пологової діяльності	36	24,0*	7	8,8
Дистрес плода в пологах	36	24,0*	7	8,8
Щільне прикріплення плаценти	22	14,7*		-
Кровотечі в послідовому та ранньому післяпологовому періодах	14	9,3	4	5,0
Ручна ревізія стінок порожнини матки	22	14,7*		-

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю($p<0,05$)

Передчасне відшарування плаценти діагностувалося частіше у вагітних основної групи у 6,0% проти 1,3% ($p<0,05$). Аномалії пологової діяльності значно частіше спостерігалися у групі жінок із низьким прикріпленням плаценти ($p<0,05$). Цей показник в 3 рази перевищував контрольний.

Частота застосування ручної ревізії порожнини матки спостерігалася лише в основній групі - 14,7%, в контролі даної маніпуляції не було ($p<0,05$). Показами до її проведення були, в основному, патологічне прикріплення плаценти та її дефекти, які зустрічалися в основній групі. Достовірно зростає при низькій плацентации і частота дистресу плода пологів.

Нами також був вивчений стан здоров'я новонароджених та їх фізичний розвиток.

Новонароджені від матерів із аномальним розміщенням плаценти оцінювалися по шкалі Апгар у 8-10 балів у 56,0% випадків, в контролі цей показник становить 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 різній ступені асфіксії відбулося 6 (4,0%) випадків ранньої неонатальної смертності, в контрольній групі даного ускладнення не було (див. табл.3.7).

Таблиця 3.7.

Характеристика стану новонароджених, %

Новонароджені від матерів		Задовільний стан	Помірна асфіксія	Асфіксія важкого ступеню
Основної групи (n=150)	Абс.	84	54	12
	%	56,0*	36,0*	8,0*
Контрольної групи (n=80)	Абс.	67	13	
	%	83,8	16,2	-

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю($p<0,05$)

За нашими даними в основній групі 24,0% народилися недоношеними, а в контрольній групі цей показник становить 7,5% ($p<0,05$).

Таблиця 3.8.

Розподіл маси плода при народженні в залежності від терміну гестації, г
($M\pm m$)

Досліджувані групи	Маса плода, г			
	22-27 тижнів	28-33 тижні	34-36 тижнів	37-40 тижнів
Основна група (n=150)	750,0 $\pm$ 115,4	1740,0 $\pm$ 96,1	2365,0 $\pm$ 54,6*	2980,0 $\pm$ 28,1*
Контрольна група (n=80)	-	-	3190,0 $\pm$ 24,6	3585,0 $\pm$ 21,2

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p<0,001$)

Як видно з таблиці 3.8. середня маса тіла дітей при народженні від матерів основної групи - 2672,5 $\pm$ 28,3 г, тоді як у контролі цей показник дорівнював 3387,5 $\pm$ 21,3 ($p<0,001$). Зменшувалася і довжина тіла новонароджених (49,2см $\pm$ 1,2 і 54,2 см $\pm$ 1,7).

Отже, такі фактори, як вік вагітної старше 30 років, тривалі та рясні менструації, гінекологічні захворювання, часті гострі респіраторні захворювання частіше зустрічалися в анамнезі у вагітних із аномальною плацентацією в порівнянні із вагітними з нормальним розташуванням плаценти. Це дозволяє віднести перераховані ознаки до числа факторів ризику виникнення аномального розміщення хоріону.

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. У 44,0 % випадків діти народилися в асфіксії різного ступеня важкості, серед них зареєстровано 4,0 % випадків ранньої неонатальної смертності.

РОЗДІЛ 4

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ГОРМОНАЛЬНО- БІЛКОВОГО ОБМІНУ В ТРОФОБЛАСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИН У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ ПРИ НИЗЬКОМУ РОЗТАШУВАННІ ХОРІОНУ

Для успішного перебігу вагітності надзвичайно важливими є етапи формування плаценти, її розвиток, становлення повноцінного матково-плацентарного кровообігу. Важливе значення має і місце розташування плаценти в порожнині матки, зокрема її низьке розташування. Дана проблема являє для нас інтерес з позиції розвитку при даній патології плацентарної недостатності з неблагоприємними наслідками для плода та новонародженого. Тому для кращого розуміння ускладнень, що виникають при аномальній плацентації, нам необхідно вивчити морфологічні особливості хоріону та децидуальної тканини при його низькому розташуванні та імуногістохімічними методами ефективно вивчити такі гормони трофобласта, як ХГ, плацентарний лактоген, а також білок вагітності трофобластичний β -глікопротеїн (SP1), які відіграють важливу роль у процесах формування структур та функцій плода.

При медичних абортах, виконаних в ранні терміни гестації, на гістологічних зрізах чітко видно, що у групі вагітних з низьким розташуванням хоріону (основна група) відмічається зниження інтенсивності інвазії трофобласта в матково-плацентарній ділянці. Це проявляє себе у першу чергу зменшенням кількості клітин трофобласта, зокрема цитотрофобласта. Окрім того, спостерігається низька присутність інвазивного трофобласта в СА матки порівняно із контрольною групою.

Для оцінки ступеня дозрівання хоріального дерева за класифікацією вільозних утворень за Беніршке та Кауфманом [194] в модифікації А.П. Милованова [119, 120] та І.С. Давиденка [50] в гістологічних препаратах знаходили наступні варіанти вільозних утворень хоріону: мезенхімальні, ембріональні, проміжні незрілі, стовбурові «ранні», трофобластичні та вільозні відростки.

1) *Мезенхімальні ворсинки*. Назва цих ворсинок пов'язана із примітивною будовою строми, яка містить лише поодинокі уривчасті колагенові волокна. Строма складається з основної речовини, мезенхімальних клітин. Іноді можна знайти поодинокі стромальні канали та клітини Гофбауера. Судини відсутні. Епітелій представлений цитотрофобластом та синцитіо-трофобластом. Цитотрофобласт може становити від 50% до 100% епітелію мезенхімальних ворсин.

2) *Ембріональні ворсинки*. Назва ворсин запропонована А.П. Миловановим, який, на відміну від попередніх дослідників, відділив їх від мезенхімальних ворсин. Назва ворсинок пов'язана із тим, що при фізіологічній вагітності ці ворсини виникають і домінують в ембріональний період онтогенезу, хоча їх присутність може бути відзначена до кінця гестації. Окрім збільшення розмірів, принциповою відмінністю ембріональних ворсин від мезенхімальних є утворення вузьких кровоносних капілярів. В ембріональний період ці капіляри містять ядерні форми еритроцитів. В ембріональних ворсинах у порівнянні з мезенхімальними збільшується питома вага синцитіотрофобласта, стромальних каналів, клітин Гофбауера.

3) *Проміжні незрілі ворсинки*. В цих ворсинках можна знайти той же самий перелік структурних елементів, що і в ембріональних ворсинах. Окрім менших розмірів та зміни форми ворсин до овальної, відмінністю є те, що суттєво міняється відсоткове співвідношення між структурними елементами. Зокрема, значно збільшується питома вага синцитіотрофобласта, стромальних каналів, клітин Гофбауера.

4) *Стовбурові ворсини*. Ці ворсинки, незважаючи на значне розмаїття розмірів та структури строми, тим не менше характеризуються низкою спільних ознак, головними серед яких є присутність судин артеріального та венозного типу. І.С. Давиденком застосовані назви: "ранні" та "пізні" стовбурові ворсини. "Ранні" стовбурові ворсини зустрічаються в ранні терміни гестації, морфологічно характеризуються незрілою стромою, що містить стромальні канали та клітини Гофбауера. Волокнистий компонент представлений в основному ретикулярними

волокнами. Артерії та вени або звичайної будови, або ж ще не мають сформованої м'язової оболонки, але все ж оточені чітким адвентицієм. Поверхня "ранніх" стовбурових ворсин вкрита цито- та синцитіотрофобластом. "Пізні" стовбурові ворсини не містять стромальних каналів та клітин Гофбауера. Волокнистий компонент представлений в основному колагеновими волокнами. Поверхня "пізніх" стовбурових ворсин вкрита синцитіотрофобластом або ж він заміщений шаром фібриноїду.

5) *Трофобластичні та вільозні відростки*. Ці утворення не є в прямому розумінні хоріальними ворсинками, але їх урахування є принципово важливим, адже вони є попередниками мезенхімальних та ембріональних хоріальних ворсинок – тобто джерелом росту масиву хоріального дерева. Трофобластичні відростки становлять собою ділянки однонаправлено проліферуючого цитотрофобласта в основному на проміжних незрілих хоріальних ворсинок або на стовбурових "ранніх" хоріальних ворсинок [117]. Ми спостерігали трофобластичні відростки також на мезенхімальних та іноді проміжних зрілих ХВ. Вільозні відростки утворюються при вrostанні строми хоріальних ворсинок у трофобластичний відросток. Ця строма здебільшого не містить судин, хоч бувають і винятки з цього правила. Найкраще виявляти трофобластичні та вільозні відростки з використанням маркерів клітинної проліферації (наприклад PCNA), адже у відростках відбуваються найбільш інтенсивні процеси розмноження клітин.

Якщо провести аналіз відсоткового співвідношення різних типів вільозних утворень у терміні гестації 5-8 тижнів у вагітних із низьким та нормальним розташуванням хоріону, то ми бачимо, що суттєвих змін у даному терміні вагітності не спостерігається. Лише у вагітних основної групи виявляється зниження відсотку трофобластичних та вільозних відростків у порівнянні з контролем, відповідно, $10,4 \pm 0,22$ та $11,6 \pm 0,45$ (див. табл. 4.1, рис. 4.1, 4.2).



Рис. 4.1. Аборт, основна група, 7 тижнів гестації. Зменшена кількість трофобластичних та вільозних відростків. Гематоксилін-еозин. Об.3,5^x. Ок.10^x.

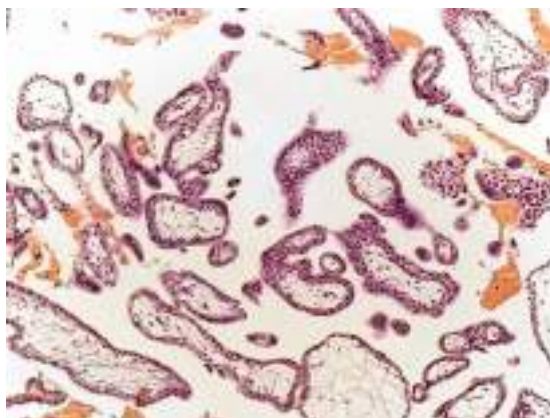


Рис.4.2. Аборт, контрол. група, 7 тижнів гестації. Переважає кількість трофобластичних та вільозних відростків. Гематоксилін-еозин. Об.3,5^x. Ок.10^x.

Таблиця 4.1.

Співвідношення різних типів вільозних утворень
у термін гестації 5-8 тижнів
($M \pm m$)

Типи вільозних утворень	Контрольна група (n=25)	Основна група (n=25)
Стовбурові "ранні" ворсинки	$1,5 \pm 0,12$	$1,7 \pm 0,18$
Трофобластичні та вільозні відростки	$11,6 \pm 0,45$	$10,4 \pm 0,22^*$
Мезенхімальні ворсинки	$20,3 \pm 0,61$	$20,6 \pm 0,23$
Ембріональні ворсинки	$60,0 \pm 1,39$	$60,5 \pm 1,58$
Проміжні незрілі ворсинки	$6,6 \pm 0,70$	$6,8 \pm 0,86$

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

Таблиця 4.2.

Співвідношення різних типів вільозних утворень
у термін гестації 9-12 тижнів
($M \pm m$)

Типи вільозних утворень	Контрольна група (n=25)	Основна група (n=25)
Стовбурові "ранні" ворсинки	$8,7 \pm 0,40$	$8,9 \pm 0,39$
Трофобластичні та вільозні відростки	$9,0 \pm 0,42$	$6,2 \pm 0,27^*$
Мезенхімальні ворсинки	$1,9 \pm 0,18$	$2,6 \pm 0,16$
Ембріональні ворсинки	$29,4 \pm 1,86$	$30,2 \pm 1,51$
Проміжні незрілі ворсинки	$50,6 \pm 1,98$	$52,1 \pm 1,73$

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

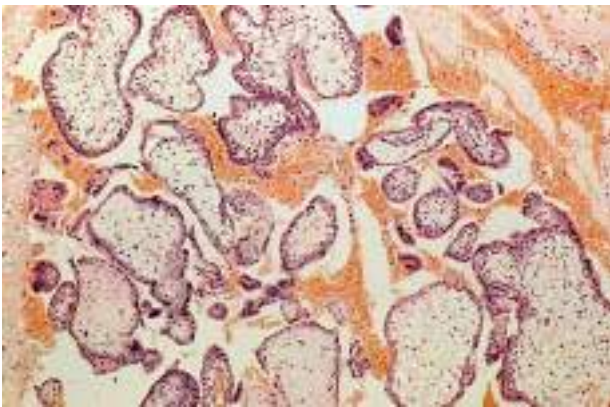


Рис. 4.3. Аборт, основна група, 11 тижнів гестації. Переважають проміжні незрілі та ембріональні ворсинки, відсоток вільозних та трофобластичних відростків зменшений. Гематоксилін-еозин. Об.3,5^x. Ок.10^x

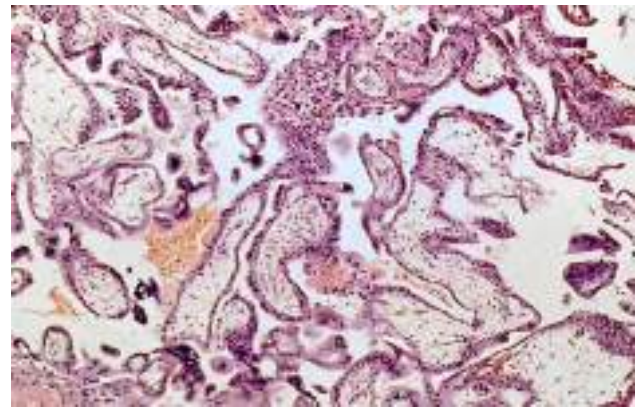


Рис.4.4. Аборт, контрольна група, 10 тижнів гестації. Переважають проміжні незрілі та ембріональні ворсинки, вільозні та трофобластичні відростки. Гематоксилін-еозин. Об.3,5^x. Ок.10^x.

У терміні гестації 9-12 тижнів у ворсинчастому хоріоні в основній групі відмічені характерні зміни, які полягають у наступному: при підрахунку

співвідношення різних типів вільозних утворень, виявлено зменшення відсотку трофобластичних і вільозних відростків. Як ми бачимо (див. табл. 4.2., рис. 4.3, 4.4), у вагітних із низьким розташуванням хоріону трофобластичні та вільозні відростки складають $6,2 \pm 0,27$, у порівнянні з контрольною групою, де даний показник на 32,6% більше. Це свідчить про зниження темпів утворення нових ворсинок і може пояснити малу масу плаценти, яка спостерігається в подальшому у жінок, які доносили вагітність. Аналіз отриманих даних вказує на те, що перші вірогідні зміни у вільозних утвореннях з'являються лише у 9-12 тижнів вагітності.

Місця вмісту гормонів ХГ, плацентарного лактогену та білка вагітності SP1 за результатами застосування імуногістохімічного методу ідентифікували за коричневим забарвленням, яке мало дрібногранулярний характер та поміж всіх структур хоріальних ворсин виявлялося лише виключно у цитотрофобласті та синцитіотрофобласті. За даними таблиці 4.3., ми бачимо, що з 5-8 тижнів гестації при низькому розташуванні хоріона починає дещо знижуватися концентрація ХГ на 2,2% (рис.4.7, 4.8), плацентарного лактогену на 2,8% (рис.4.5., 4.6) та білка SP1 на 2,7% (рис.4.9, 4.10) в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Також визначали рівень окислювальної модифікації білків у цитоплазмі трофобласта хоріальних ворсинок. Достовірної різниці величини коефіцієнта R/V у вагітних основної та контрольної груп не виявлено (див. рис.4.11, 4.12).

Таблиця 4.3.

Деякі імуногістохімічні та гістохімічні показники стану гормонально-білкового обміну в трофобласті хоріона в терміні гестації 5-8 тижнів

($M \pm m$) у.о.опт. густини

Показники	Контрольна група (n=25)	Основна група (n=25)
Оптична густина специфічного імуногістохімічного забарвлення на хоріонічний гонадотропін	$0,319 \pm 0,0021$	$0,312 \pm 0,0018^*$
Оптична густина специфічного імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген	$0,294 \pm 0,0024$	$0,286 \pm 0,0023^*$
Оптична густина специфічного імуногістохімічного забарвлення на білок SP1	$0,305 \pm 0,0022$	$0,297 \pm 0,0021^*$
Коефіцієнт R/B (тест на окислювальну модифікацію білків)	$0,98 \pm 0,12$	$1,01 \pm 0,13$

Примітка: *-статистично значима різниця між показниками в групах спостереження ($p < 0,05$)



Рис.4.5. Аборт, основна група, 5 тижнів гестації. Знижена інтенсивність позитивного забарвлення на плацентарний лактоген у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на плацентарний лактоген. Об.3,5^x. Ок.10^x.

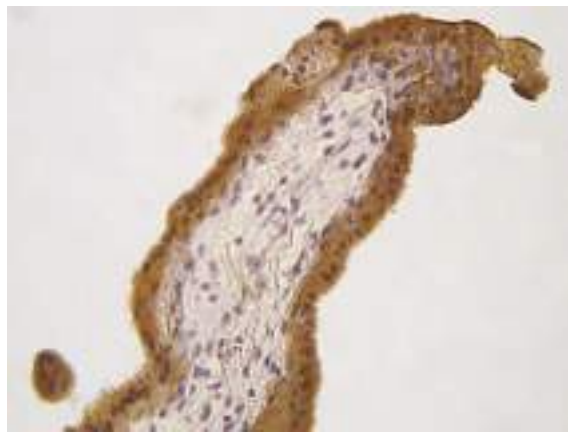


Рис.4.6. Аборт, контрольна група, 6 тижнів гестації. Інтенсивне позитивне забарвлення на плацентарний лактоген у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на плацентарний лактоген. Об.3,5^x. Ок.10^x.



Рис.4.7. Аборт, основна група, 7 тижнів гестації. Знижена інтенсивність позитивного забарвлення на хоріонічний гонадотропін у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на хоріонічний гонадотропін. Об.3,5^x. Ок.10^x.

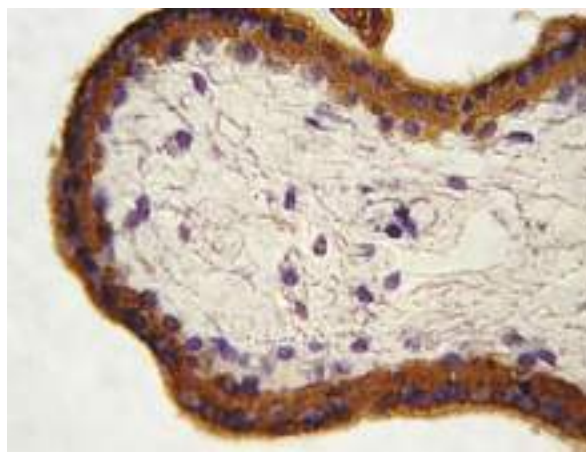


Рис.4.8. Аборт, контрольна група, 6 тижнів гестації. Інтенсивне позитивне забарвлення на хоріонічний гонадотропін у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на хоріонічний гонадотропін. Об.3,5^x. Ок.10^x.

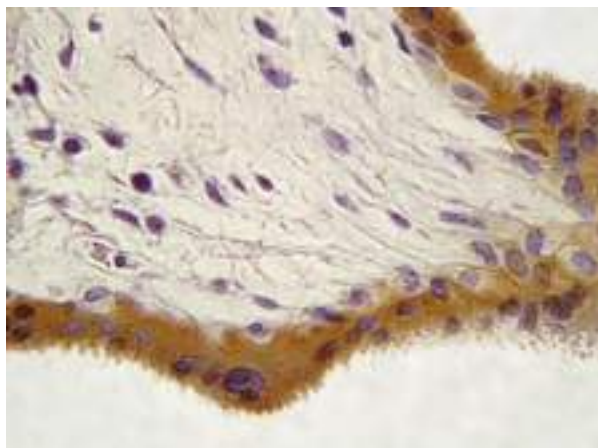


Рис.4.9. Аборт, основна група, 8 тижнів гестації. Дещо знижена інтенсивність позитивного забарвлення на білок SP1 у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на Об.3,5^x. Ок.10^x.

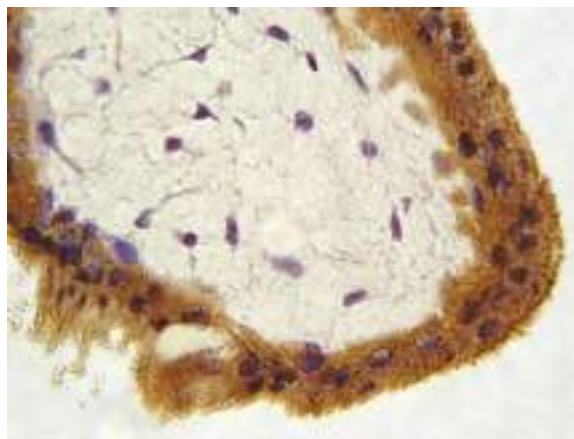


Рис.4.10. Аборт, контрольна група, 7 тижнів гестації. Інтенсивне позитивне забарвлення на білок SP1 у трофобласті хоріальних ворсинок. білок SP1. Імуногістохімічна методика білок SP1 Об.3,5^x. Ок.10^x.

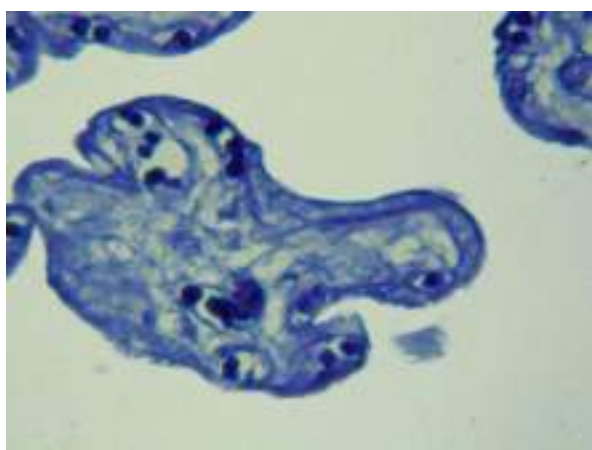


Рис.4.11. Аборт, основна група, 8 тижні гестації. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво(тест на окислювальну модифікацію білків). Об.3,5^x. Ок.10^x.

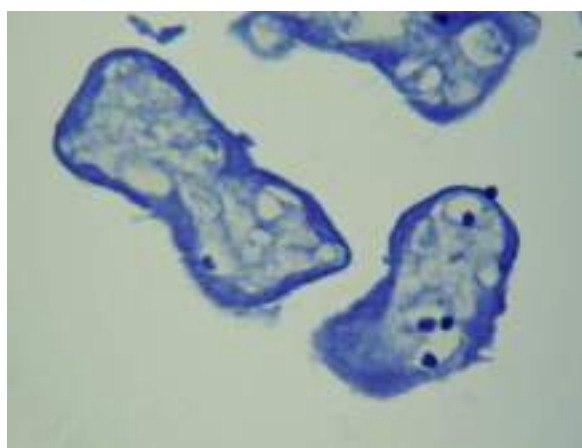


Рис.4.12. Аборт, контрол. група, 7 тижнів гестації. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво(тест на окислювальну модифікацію білків). Об.3,5^x. Ок.10^x.

Таблиця 4.4.

**Деякі імуногістохімічні та гістохімічні показники стану гормонально-білкового обміну в трофобласті хоріона в терміні гестації 9-12 тижнів
($M \pm m$) у.о.опт. густини**

Показники	Контрольна група (n=25)	Основна група (n=25)
Оптична густина специфічного імуногістохімічного забарвлення на хоріонічний гонадотропін	$0,335 \pm 0,0025$	$0,314 \pm 0,0024^*$
Оптична густина специфічного імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген	$0,319 \pm 0,0026$	$0,284 \pm 0,0029^*$
Оптична густина специфічного імуногістохімічного забарвлення на білок SP1	$0,315 \pm 0,0021$	$0,298 \pm 0,0028^*$
Коефіцієнт R/B (тест на окислювальну модифікацію білків)	$0,97 \pm 0,11$	$1,29 \pm 0,10^*$

Примітка: *-статистично значима різниця між показниками в групах спостереження ($p < 0,05$)



Рис.4.13. Аборт, основна група, 11 тижнів гестації. Знижена інтенсивність позитивного забарвлення на плацентарний лактоген у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на плацентарний лактоген. Об.3,5^x. Ок.10^x.

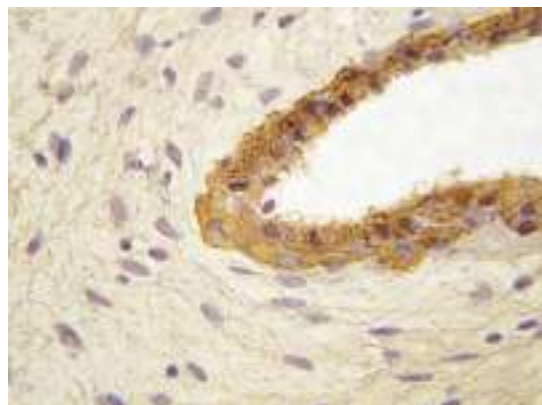


Рис.4.14. Аборт, контрольна група, 11 тижнів гестації. Інтенсивне позитивне забарвлення на плацентарний лактоген у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на плацентарний лактоген. Об.3,5^x. Ок.10^x.

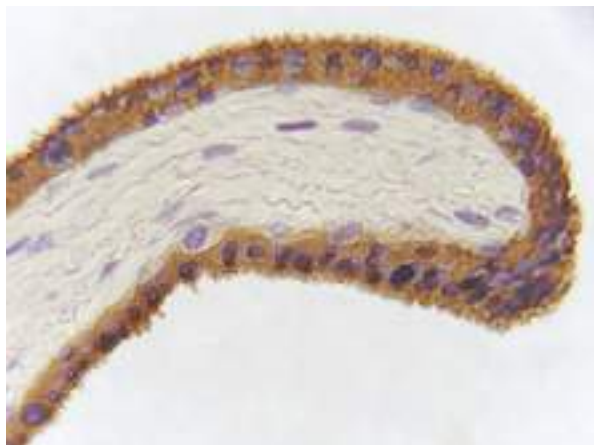


Рис.4.15. Аборт, основна група, 11 тижнів гестації. Знижена інтенсивність позитивного забарвлення на хоріонічний гонадотропін у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на хоріонічний гонадотропін. Об.3,5^x. Ок.10^x.

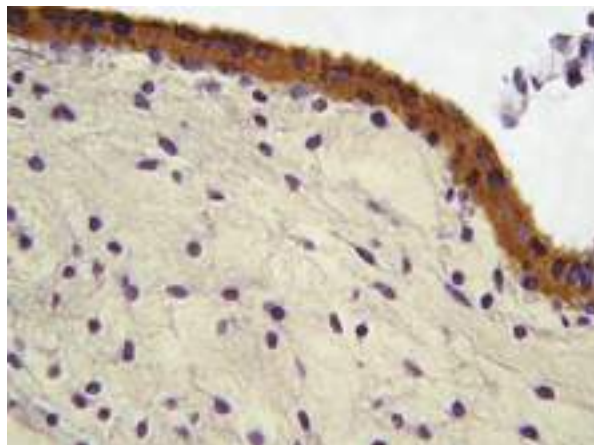


Рис.4.16. Аборт, контрольна група, 12 тижнів гестації. Інтенсивне позитивне забарвлення на хоріонічний гонадотропін у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на хоріонічний гонадотропін. Об.3,5^x. Ок.10^x.

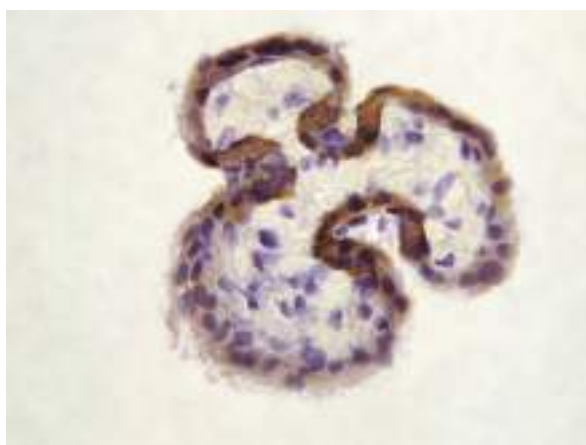


Рис.4.17. Аборт, основна група, 11 тижнів гестації. Деяко знижена інтенсивність позитивного забарвлення на білок SP1 у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика на білок SP1 Об.3,5^x. Ок.10^x.

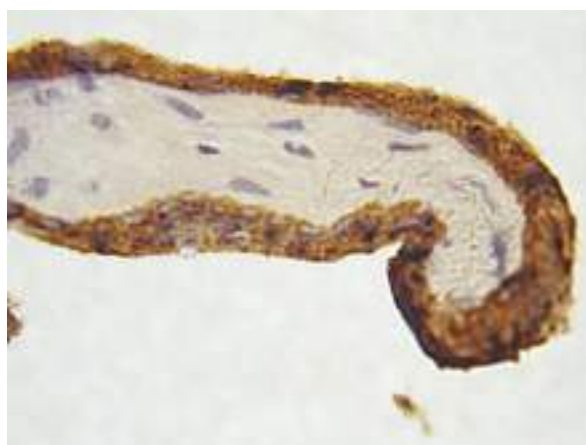


Рис.4.18. Аборт, контрольна група, 12 тижнів гестації. Інтенсивне позитивне забарвлення на білок SP1 у трофобласті хоріальних ворсинок. Імуногістохімічна методика білок SP1. Об.3,5^x. Ок.10^x.

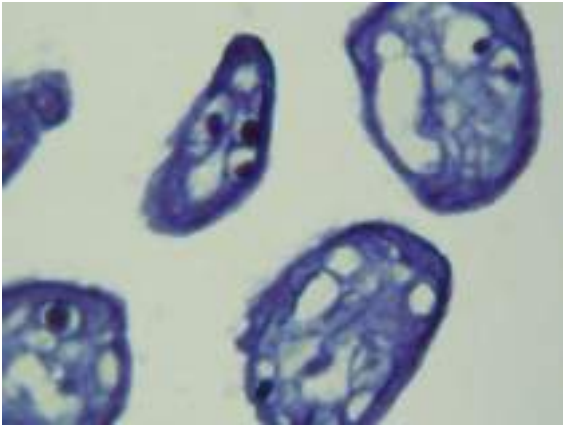


Рис.4.19. Аборт, основ. група, 10 тижні гестації. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво (тест на окислювальну модифікацію білків). Об.3,5^x. Ок.10^x.

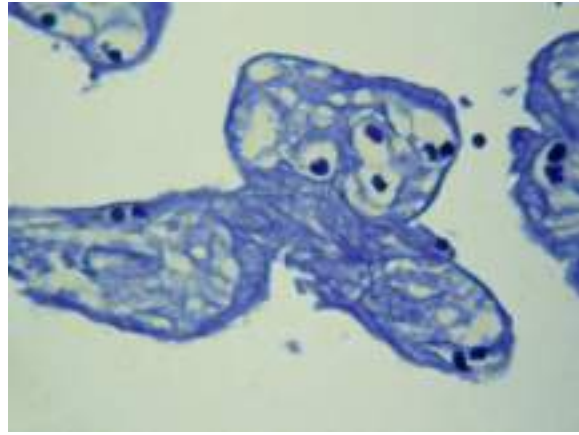


Рис.4.20. Аборт, контр. група, 11 тижнів гестації. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво (тест на окислювальну модифікацію білків). Об.3,5^x. Ок.10^x.

Аналізуючи дані таблиці 4.4, у терміні вагітності 9-12 тижнів гестації, бачимо, що спостерігаються більш суттєві гормонально-білкові зміни у трофобласті хоріона: у основній групі у порівнянні з контролем достовірно зменшується кількість ХГ на 6,3% (рис. 4.16, 4.17), плацентарного лактогену на 10,9% (рис. 4.13, 4.14), SP1 на 5,4% ($p < 0,05$) (рис. 4.18, 4.19), що свідчить про початок розвитку первинної ПД.

Слід зазначити, що відмічається достовірне ($p < 0,05$) зростання величини коефіцієнта R/B у вагітних в 9-12 тижнів гестації з низьким розміщенням хоріону, що підтверджується збільшенням вище вказаних показників (див. рис.4.19, 4.20).

Таким чином, у ворсинчастому хоріоні у вагітних із низьким розташуванням хоріону відмічені характерні зміни, які полягають у наступному: виявлено зменшення відсотку трофобластичних і вільозних відростків, товщини трофобластичного покрову хоріальних ворсин, а також відмічається зниження інтенсивності інвазії трофобласта в матково-плацентарній ділянці.

У ранні терміни гестації (5-12 тижнів) при низькому прикріпленні хоріону в нижньому сегменті матки відмічається початок формування первинної ПД, що підтверджується достовірним зниженням концентрації ХГ, плацентарного лактогену та трофобластичного β -глікопротеїну в трофобласті хоріону.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ГОРМОНІВ ТА БІЛКІВ ЗОНИ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ НИЗЬКОЮ ПЛАЦЕНТАЦІЄЮ В І ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ

5.1. Характеристика змін концентрацій гормонів в сироватці крові обстежених жінок

Важлива роль у розвитку вагітності в І триместрі належить функції плідного яйця та плацентарного комплексу в подальшому, який синтезує цілий ряд гормональних речовин як білкової, так і стероїдної природи. Характерною особливістю даної системи є її автономність стосовно материнської нейроендокринної системи [56, 238].

Порушення гормональної функції децидуально-трофобластичної та хоріонально-плацентарної системи, які оцінюються по зміні рівня гормонів, що продукуються ними, лежать в основі патогенезу різноманітних ускладнень вагітності, в тому числі і в розвитку первинної ПД [238].

Для оцінки розвитку вагітності має значення не абсолютна величина концентрації гормону, що визначається в той, чи інший термін вагітності, а зміна його концентрації (збільшення, чи зменшення) по мірі прогресування вагітності. Для оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу більш інформативними слід визнати одночасне визначення декількох гормонів, що продукуються.

З метою вивчення становлення гормональної функції плацентарної системи в процесі її формування протягом гестаційного процесу нами було визначено вміст гормонів: естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену та ХГ. Дослідження проводились у вагітних основної групи з низьким розміщенням хоріону. Контрольну групу складали вагітні з нормальним розташуванням хоріону в тілі та дні матки. Дослідження проводилося у термінах: 5-8 та 9-12 тижнів гестації.

Із отриманих даних видно, що вже в I триместрі вагітності є значна різниця концентрацій вивчених гормонів між вагітними з низьким розміщенням хоріону та вагітними з розташуванням хоріону в тілі та дні матки.

Нами виявлено, що концентрація естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи була достовірно зниженою у 9-12 тижнів гестації. 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 ($p<0,05$) (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Рівень естрадіолу в сироватці крові вагітних в I триместрі гестації, нмоль/л
($M\pm m$)

Групи	Термін вагітності 5-8 тиж.	Термін вагітності 9-12 тиж.
Основна група (n=25)	8,68 $\pm$ 0,68	9,01 $\pm$ 0,98*
Контрольна група(n=25)	9,36 $\pm$ 0,44	11,53 $\pm$ 0,34

Примітка: *- статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю($p<0,05$)

Таким чином, прослідкувавши динаміку змін рівня естрадіолу в крові вагітних видно, що в I триместрі гестації у жінок із низькою плацентацією відмічається суттєве зниження рівня естрадіолу в крові вагітних у 9-12 тижнів гестації. Це призводить в свою чергу до проявів клінічних ознак ранньої ПД вагітних основної групи у вигляді загрози переривання, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільних викиднів.

Дефіцит естрогенів у малих термінах гестації гальмує синтез і знижує активність ферментних систем, гальмує енергетичний обмін, накопичення глікогену та АТФ, підвищує скоротливу діяльність матки.

Аналізуючи гормональний статус вагітних в I триместрі гестації, ми також виявили, що вміст прогестерону у плазмі крові вагітних із низькою плацентацією був вірогідно нижчим протягом всього I триместру порівняно з контролем. Це

свідчить про недостатність гормональної функції децидуально-трофобластичного комплексу, що формується, ПД та зростання ускладнень вагітності (табл. 5.2). Відомо, що прогестерон є гормоном, який забезпечує збереження вагітності, сприяє гіперполяризуючій дії на мембрани клітин міометрія, гальмує скоротливу активність м'язів матки.

Таким чином, 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 ($p<0,05$).

Таблиця 5.2

**Рівень прогестерону в сироватці крові вагітних в I триместрі гестації,
нмоль/л ($M\pm m$)**

Групи	Термін вагітності 5-8 тиж.	Термін вагітності 9-12 тиж.
Основна група (n=25)	86,65±4,01*	93,76±3,80*
Контрольна група(n=25)	97,21±3,22	118,65±3,24

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p<0,05$)

З білкових гормонів плаценти ми визначали хоріонічний гонадотропін (ХГ) та плацентарний лактоген (ПЛ), які продукуються з ранніх термінів вагітності клітинами синцитіотрофобласта плаценти. У ранні терміни вагітності стероїдна функція жовтого тіла підтримується плацентарними гормонами - ХГ та ПЛ. При низькій плацентації, що веде до неповноцінної функції трофобласта, порушується процес синтезу та секреції ХГ, внаслідок чого зменшується його вміст у крові. При ще не сформованій плаценті, у ранні терміни гестації ХГ синтезується в епітелії ворсин синцитіотрофобласта та його транспорт орієнтований у бік міжворсинчастого простору - в матково-плацентарний кровотік. При низькому розміщенні хоріону на ранніх термінах гестації відсутні гестаційні зміни спіральних артерій, виникають важкі реологічні зсуви в міжворсинчастому просторі, утворюються, так звані, афункційні зони та псевдоінфаркти. Все це

призводить до різкого звуження просвіту судин та повної їх облітерації. Внаслідок описаних змін, знижується рівень ХГ у плазмі крові вагітних.

Це ми можемо спостерігати з даних рис. 5.1, де рівень ХГ у вагітних із низьким розміщенням хоріону був достовірно нижчим, ніж у вагітних із розташуванням хоріону у тілі та дні матки. Вміст хоріонічного гонадотропіну в крові жінок із низькою плацентацією в І триместрі 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 – $54700,55 \pm 525,0$ МО/л ($p < 0,05$).

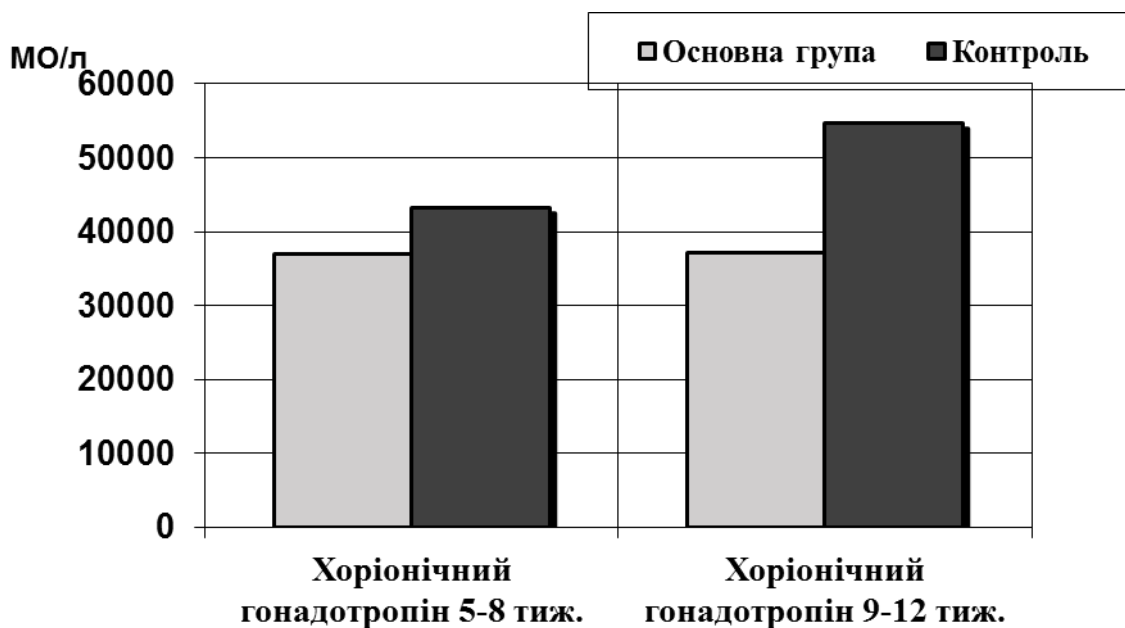


Рис. 5.1. Вміст хоріонічного гонадотропіну в плазмі крові вагітних із низькою плацентацією в І триместрі (МО/л)



Рис. 5.2. Вміст плацентарного лактогену плазмі крові вагітних із низькою плацентацією в І триместрі (мг/л)

Аналізуючи гормональний статус вагітних основної групи, ми виявили, що вміст ПЛ у плазмі крові вагітних у 9-12 тижнів вагітності був вірогідно нижчим порівняно з контролем. Концентрація ПЛ 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 – $1,16 \pm 0,040$ мг/л, у контролі $1,38 \pm 0,024$ мг/л ($p < 0,05$) (див. рис. 5.2), що призводить до зниження обмінних процесів в організмі матері та порушення транспортної функції плацентарного бар'єру. Це, в свою чергу проявляється загрозами самовільних викиднів, відшаруванням хоріону та в подальшому розвитку первинної ПД.

5.2. Особливості динаміки сироваткових концентрацій білків зони вагітності

Останнім часом виділено близько 40 речовин білкової структури, синтез яких пов'язаний з вагітністю, і які синтезуються структурами фетоплацентарного комплексу. Найбільш чутливими маркерами, що дозволяють судити про білковосинтезуючу функцію плаценти, є білки «зони вагітності»: ТБГ та АМГФ. Плацента, як біологічний бар'єр між матір'ю та плодом виконує роль одного з

джерел блокуючих факторів, забезпечуючих специфічну і неспецифічну супресію. У зв'язку з цим, вивчення динаміки зміни концентрації плацентарних білків при вагітності з низьким розміщенням хоріону в першому триместрі гестації, має велике значення з метою прогнозування та діагностики розвитку первинної ПД.

З метою поглибленого вивчення функції децидуально-трофобластичної та фетоплацентарної системи, у вагітних жінок із низькою плацентацією в I триместрі гестації, нами було досліджено в сироватці крові рівні білків зони вагітності, а саме: ТБГ та АМГФ. Дослідження проводилося в термінах: у 5-8 та в 9-12 тижнів гестації.

Таблиця 5.3

Рівні ТБГ у сироватці крові вагітних у I триместрі гестації, нг/мл ($M \pm m$)

Групи	Термін вагітності 5-8 тиж.	Термін вагітності 9-12 тиж.
Основна група (n=25)	155,54 $\pm$ 15,56	169,74 $\pm$ 14,57*
Контрольна група (n=25)	193,50 $\pm$ 12,60	386,32 $\pm$ 10,51

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

Нами відзначено, що в терміні 5-8 тижнів вагітності відмічалось незначне зниження рівня ТБГ у групі з низькою плацентацією, але достовірної різниці не було виявлено ($p > 0,05$). У терміні 9-12 тижнів нами було виявлено 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 ($p < 0,05$) (табл. 5.3). Зменшення даного показника можна аналізувати як початок розвитку первинної ПД.

Рівень АМГФ в 5-8 тижнів гестації у вагітних із низькою плацентацією та у контролі не відрізнявся ($p > 0,05$). Натомість у терміні 9-12 тижнів вагітності концентрація даного білку в основній групі була у 1,9 разів нижчою порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$) (табл.5.4). Це спричиняє розвиток клінічних

проявів ПД в ранніх термінах гестації, а саме: наявність явищ загрози переривання вагітності, кровомазань, часткових відшарувань хоріону.

Таблиця 5.4

Рівні АМГФ у сироватці крові вагітних у I триместрі гестації, нг/мл ($M \pm m$)

Групи	Термін вагітності 5-8 тиж.	Термін вагітності 9-12 тиж.
Основна група (n=25)	21,15 $\pm$ 2,36	68,15 $\pm$ 5,34*
Контрольна група (n=25)	23,67 $\pm$ 2,14	96,30 $\pm$ 4,04

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

На основі отриманих результатів досліджень нами зроблено висновок, що зниження, порівняно із контролем, сироваткових рівнів основних гестаційних протеїнів (ТБГ та АМГФ) у вагітних із низькою плацентацією, а також відсутність нормального зростання концентрацій вказаних білків протягом першого триместру у вагітних основної групи, свідчать, на нашу думку, про знижену білково-синтезуючу функцію децидуально-трофобластичного комплексу при аномальній плацентації, а також про утруднення запуску синтоксичних програм адаптації материнського організму, відповідальних за збереження плідного яйця.

Таким чином, вивчення плацентарних білків, гормонів у вагітних із низькою плацентацією дозволить прогнозувати розвиток ПД на більш ранніх термінах вагітності. Виявлення закономірностей білковосинтезуючої і гормонопродукуючої функції фетоплацентарного комплексу дасть можливість проводити об'єктивну оцінку розвитку ПД та дозволить вчасно проводити профілактику та лікування даної патології.

РОЗДІЛ 6

ХАРАКТЕРИСТИКА АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ ВАГІТНИХ ІЗ НИЗЬКИМ РОЗМІЩЕННЯМ ХОРІОНУ В І ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ

Для вирішення поставлених завдань у вагітних при низькому розміщенні хоріону в І триместрі вивчено характеристики системи регуляції агрегатного стану крові, яка включає коагуляційний, тромбоцитарно-судинний гемостаз, протизсідуючу та фібринолітичну підсистеми. Дослідження у жінок обстежених нами груп проводилося в динаміці: 5-8, 9-12 тижнів вагітності.

Загальний коагуляційний потенціал крові визначали за часом рекальцифікації (ЧР) плазми, протромбіновим часом (ПТЧ) та тромбіновим часом (ТЧ), а також антитромбін-III (АТ-III) (табл.6.1).

Таблиця 6.1.

Характеристика загального коагуляційного потенціалу у вагітних із низьким розміщенням хоріону в 5-8 тижнів гестації ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Жінки основної групи, n=25	Жінки контрольної групи, n=25
ЧР, сек	92,35±1,27	94,64±1,44
ПТЧ, сек	18,96±0,41	19,92±0,45
ТЧ, сек.	17,28±0,36	16,15±0,34
АТ- III, %	84,25±2,52	85,23±2,61

Отримані дані свідчать, що ЧР, який характеризує внутрішній шлях згортання крові, ПТЧ, що відображає активність III та VII факторів зсідання крові, та ТЧ, діагностична цінність якого полягає в визначенні стану фібриногенезу, вірогідно не відрізнялись у вагітних із низьким розміщенням хоріону та контрольній групі у терміні 5-8 тижнів гестації ($p > 0,05$). Це ж стосується і головного компоненту протизгортаючої системи – АТ-III.

Аналогічні дані для вагітних жінок із низьким розміщенням хоріону в 9-12 тижнів гестації наведені в табл.6.2.

Таблиця 6.2

Характеристика загального коагуляційного потенціалу у вагітних із низьким розміщенням хоріону в терміні 9-12 тижнів ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Жінки основної групи, n=25	Жінки контрольної групи, n=25
ЧР, сек.	94,46 $\pm$ 1,35*	98,94 $\pm$ 1,02
ПТЧ, сек.	18,46 $\pm$ 0,36*	22,56 $\pm$ 0,46
ТЧ, сек.	20,91 $\pm$ 0,86*	17,66 $\pm$ 0,36
АТ- III, %	83,69 $\pm$ 2,96	90,44 $\pm$ 1,71

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

Перш за все, звертає на себе увагу вірогідне, порівняно з контролем, зниження ЧР у вагітних із низьким розміщенням хоріону в I триместрі при $p < 0,05$ (рис.6.1).

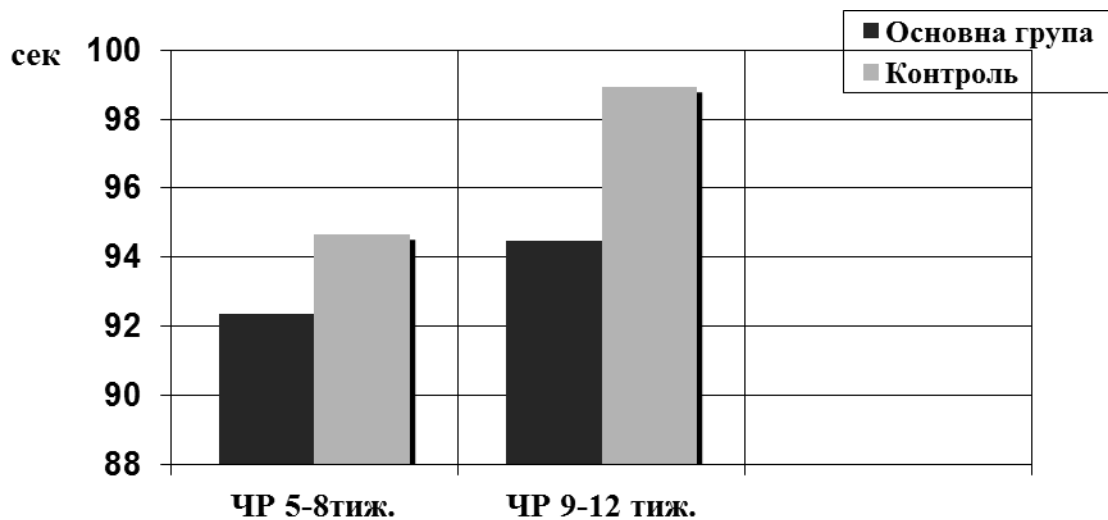


Рис. 6.1. Порівняльна характеристика часу рекальцифікації при низькому розміщенні хоріону в терміні 5-8 та 9-12 тижнів вагітності (сек.)

Показники ПТЧ у жінок, з низьким розміщенням хоріону терміні 9-12 тижнів, також вірогідно нижчі порівняно із здоровими вагітними ($p < 0,05$). Це говорить про активацію зовнішнього шляху згортання крові при аномальному розміщенні хоріону. Що стосується ТЧ, то він зростав у вагітних із низьким розміщенням хоріону і був достовірно вищий у терміні 9-12 тижнів, ніж в групі контролю ($p < 0,05$) (рис. 6.2).

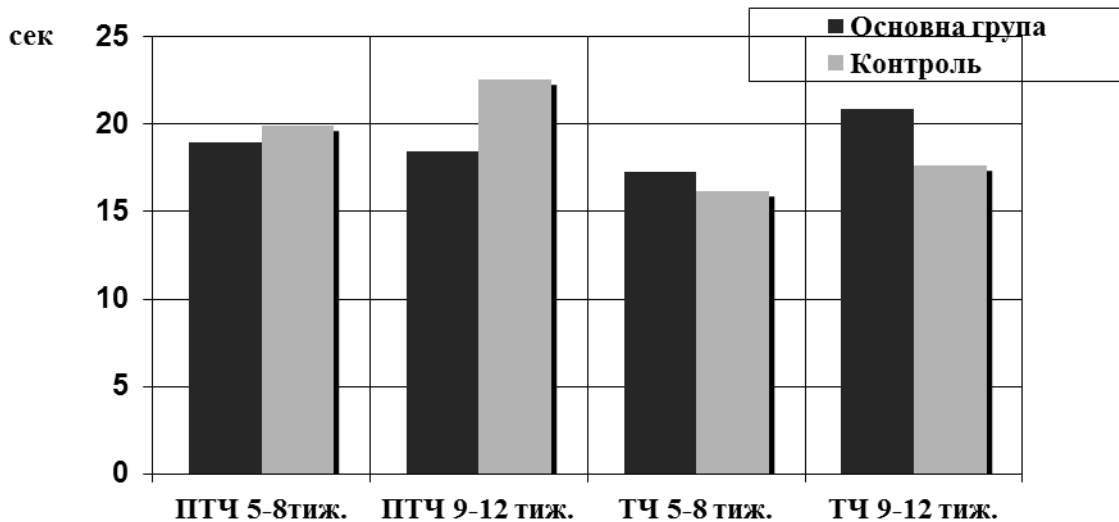


Рис. 6.2. Порівняльна характеристика показників загального коагуляційного потенціалу при низькому розміщенні хоріону в 5-8 та 9-12 тижнів (сек.)

Ми спостерігали у вагітних з аномальним розміщенням хоріону в 9-12 тижнів гестації також не достовірне зниження в порівнянні з контролем ($p > 0,05$) активності головного компоненту протизсідуючої системи – антитромбіну-III.

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

У вагітних при аномальному розміщенні плаценти у I триместрі гестації 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: в 5-8 тижнів $-261,2 \pm 3,16$ тис/мл та $272,67 \pm 2,9$ тис/мл; в 9-12 тижнів - $248,5 \pm 2,4$ тис/мл та $266,7 \pm 2,1$ тис/мл ($p > 0,05$).

Результати дослідження деяких показників активності фібринолітичної системи крові жінок із низьким розміщенням хоріону в терміні 5-8 тижнів вагітності, викладені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3

**Характеристика фібринолітичної системи крові у вагітних
із низьким розміщенням хоріону в терміні 5-8 тижнів гестації ($M \pm m$)**

Показники, що вивчалися	Жінки основної групи, n=25	Жінки контрольної групи, n=25
СФА, Е ₄₄₀ /мл/год	$1,32 \pm 0,06$	$1,39 \pm 0,03$
НФА, Е ₄₄₀ /мл/год	$0,56 \pm 0,021$	$0,59 \pm 0,03$
ФФА, Е ₄₄₀ /мл/год	$0,72 \pm 0,033$	$0,70 \pm 0,02$
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	$23,43 \pm 0,62^*$	$26,88 \pm 0,57$
Потенційна активність плазміногену, хв	$17,99 \pm 0,13$	$16,35 \pm 0,150$
Активність XIII фактору, %	$68,77 \pm 2,13$	$70,11 \pm 1,93$
Вміст фібриногену, г/л	$2,52 \pm 0,13$	$2,78 \pm 0,10$

Примітка: *- статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

З останньої видно, що відбувається вірогідне посилення Хагеман-залежного фібринолізу і одночасне прискорення лізису еуглобулінового згустка при дослідженні потенційної активності плазміногену ($p < 0,05$). Це говорить про достатнє насичення плазми крові основним фібринолітичним агентом – плазміногеном. За рахунок того, що підвищена активність фактора Хагемана,

який є головним плазменним активатором плазміногену, загальна фібринолітична активність крові також підвищується [39, 57, 64].

Дані про стан фібринолітичної системи у вагітних із низьким розміщенням хоріону у терміні 9-12 тижнів гестації, представлені у табл. 6.4.

Таблиця 6.4

**Характеристика фібринолітичної системи крові у вагітних
із низьким розміщенням хоріону в терміні 9-12 тижнів гестації ($M \pm m$)**

Показники, що вивчалися	Жінки основної групи, n=25	Жінки контрольної групи, n=25
СФА, Е ₄₄₀ /мл/год	1,20±0,051	1,25±0,07
НФА, Е ₄₄₀ /мл/год	0,55±0,022	0,59±0,03
ФФА, Е ₄₄₀ /мл/год	0,65±0,032	0,76±0,03
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	25,28±0,61*	28,56±0,71
Потенційна активність плазміногену, хв	17,98±0,14*	15,83±0,13*
Активність XIII фактору, %	74,27±1,64*	80,56±1,93
Вміст фібриногену, г/л	2,33±0,130*	3,1±0,12

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

Нами не виявлено вірогідної різниці між дослідною та контрольною групами у сумарній (ферментативній та неферментативній) фібринолітичній активності плазми. Хагеман-залежний фібриноліз низькому розміщенні хоріону в 9-12 тижнів гестації, залишався прискореним (порівняно зі здоровими вагітними), як і у 5-8 тижнів гестації ($p < 0,05$), (рис.6.3).

Натомість нами знайдено вірогідну різницю у часі лізису згустка при вивченні потенційної активності плазміногену (ПАП) між основною та контрольною групами в 9-12 тижнів, $p < 0,05$ (рис.6.4). У жінок із аномальним розміщенням хоріону було зазначено також зниження порівняно зі здоровими вагітними активності фібрин-стабілізуючого фактора XIII Лакі-Лоранда, $p < 0,05$ (рис.6.5).

При визначенні концентрації фібриногену виявлено його достовірне зниження у пацієток із низьким прикріпленням хоріону у 9-12 тижнів гестації у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Також відмічалася тенденція до зниження даного показника у вагітних в 5-8 тижнів гестації, хоча різниця показників фібриногену і не була достовірною ($p > 0,05$).

Таким чином можна зазначити, що фібринолітична активність сироватки крові у вагітних при низькому розміщенні хоріону дещо підвищується протягом першого триместру. Це відбувається за рахунок збільшення впливу плазменних активаторів фібринолізу (зокрема, фактору Хагемана) на тлі нормальної активності плазміногену. Як наслідок, фібринолітична система не реагує належним чином на зниження загального коагуляційного потенціалу крові у вагітних із низьким розміщенням хоріону.

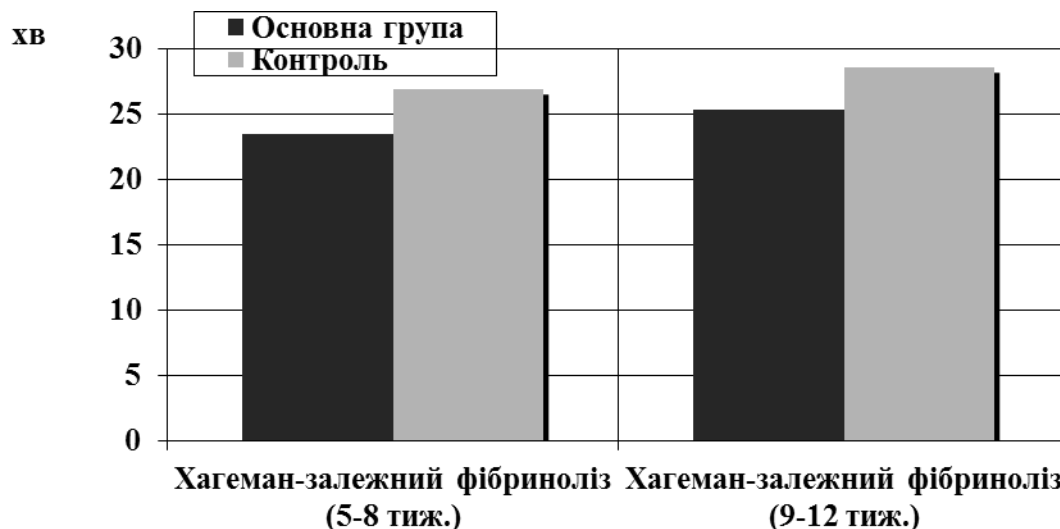


Рис. 6.3 Порівняльна характеристика змін Хагеман-залежного фібринолізу при низькому розміщенні хоріону в терміні 5-8 та 9-12 тижнів вагітності

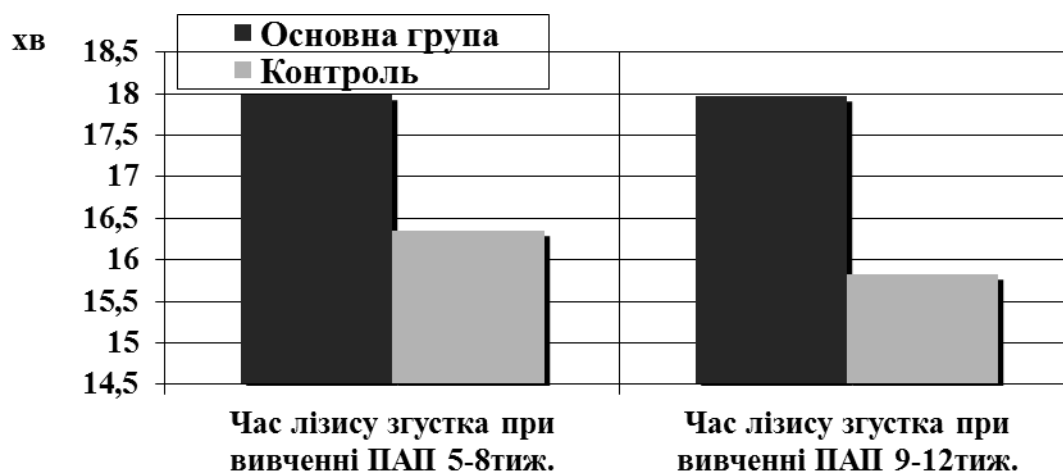


Рис. 6.4 Порівняльна характеристика часу лізису згустку при вивченні ПАП при низькому розміщенні хоріону в терміні 5-8 та 9-12 тижнів вагітності

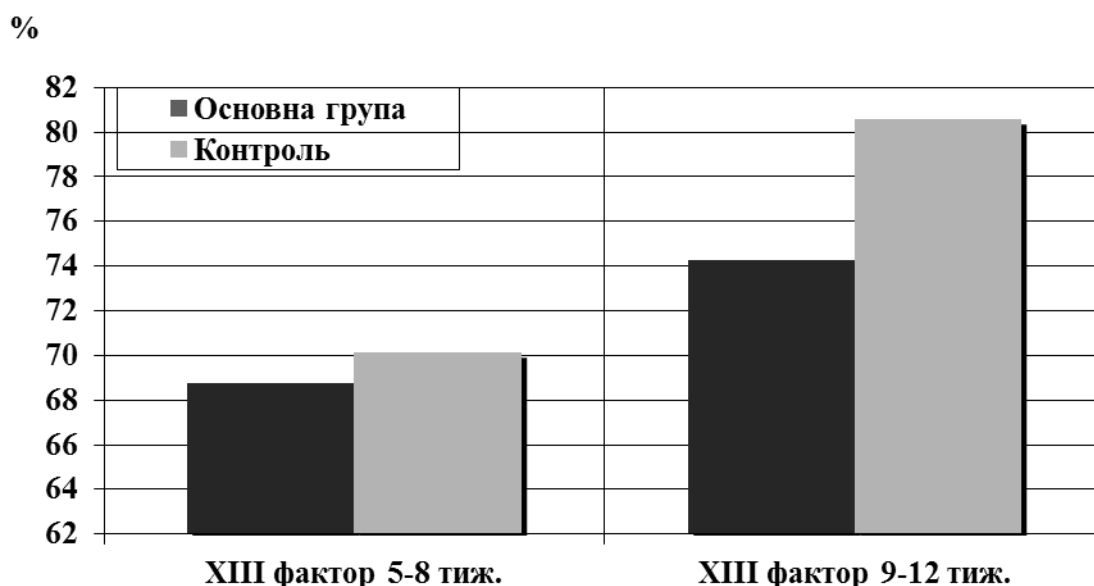


Рис. 6.5. Порівняльна характеристика змін активності XIII фактора при низькому розміщенні хоріону в терміні 5-8 та 9-12 тижнів вагітності

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 міжворсинчатому просторі, виникнення гіпоксії у тканині плаценти та порушення її подальшого формування. Безумовно, описані зміни потребують адекватної патогенетично обґрунтованої корекції.

РОЗДІЛ 7

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕКСТРАЕМБРІОНАЛЬНИХ СТРУКТУР І МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ У ЖІНОК ПРИ АНОМАЛЬНОМУ РОЗМІЩЕННІ ХОРІОНА

Адекватне функціонування системи мати-плацента-плід залежить в першу чергу від процесу імплантації плідного яйця, цитотрофобластичної інвазії, а також послідуєючої трансформації спіральних артерій. Результати дослідження, які виконані в останні роки, показали, що формування внутрішньоутробного страждання закладається в ранні терміни гестації, коли неблагополуччя в організмі жінки, стан ендометрію і міометрію обумовлюють неповноцінне формування ембріона, плода і позазародкових утворень: навколоплідного середовища, пуповини, плаценти, плацентарного ложа. Порушення формування судинної системи слизової матки супроводжується структурними змінами останньої; умови для імплантації плідного яйця значно знижуються. У зв'язку з цим важливим є неінвазивне дослідження ендометрію в період імплантації бластоцисти [242, 289]. Метод доплерометричного дослідження кровотоку у фетоплацентарній системі є безпечним, відносно простим і одночасно високоінформативним в оцінці її функціональних резервів [165, 241, 247].

Провідну роль в патогенезі ПД відіграють порушення матково-плацентарного кровообігу.

Постійність матково-плацентарного кровотоку, забезпечує гестаційна перебудова спіральних артерій. Фізіологічні зміни, яким піддаються спіральні артерії по мірі прогресування неускладненої вагітності, характеризуються еластолізмом, дегенерацією м'язевого шару і заміщенням м'язевої і еластичної оболонки фібриноідом з розширенням просвіту артерії.

Патологічні зміни в спіральних артеріях, які згідно сучасним уявленням, відіграють первинну роль в патогенезі розвитку ПД, проявляються відсутністю або неповними гестаційними змінами, а також функціональними порушеннями, які призводять до звуження їх просвіту. Недостатня активність хвилі ендovasкулярної інвазії периферичного цитотрофобласта призводить до того, що

вже на ранніх термінах вагітності знижується об'єм притікаючої до плаценти материнської крові. Додатковими факторами ризику зниження інтенсивності кровотоку по матково-плацентарним судинам виступають артеріальна гіпотензія, вади серця у вагітних і зниження скоротливої активності міокарда, низька локалізація плаценти. Сповільнення кровотоку в спіральних артеріях і міжворсинчастому просторі призводить до зниження газообміну між кров'ю матері та плода і лежить в основі СЗРП [274, 293].

Із впровадженням в перинатологію метода кольорового доплерівського картування була отримана реальна можливість візуалізації і реєстрації кровотоку в спіральних артеріях, що дозволяє неінвазивним шляхом визначити функціональну здатність цієї периферичної ланки маткового кровообігу і оцінити компенсаторні можливості плаценти [165, 275, 273, 277].

Основну групу нашого дослідження склали вагітні в терміни від 5 до 12 тижнів вагітності з низьким розташуванням хоріону. Контрольну групу склали вагітні тих самих термінів гестації з нормальним розташуванням хоріону. Дослідження проводилися в 5-8 та 9-12 тижнів вагітності.

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця визначалася з 5 тижнів вагітності. З моменту визначення ембріона проводилося вимірювання КТР (куприково-тім'яного розміру) і зіставлення його значень з терміном гестації. При динамічному ультразвуковому дослідженні нами відзначений адекватний приріст ембріометричних показників у відповідності з терміном гестації як в основній так і в контрольній групах.

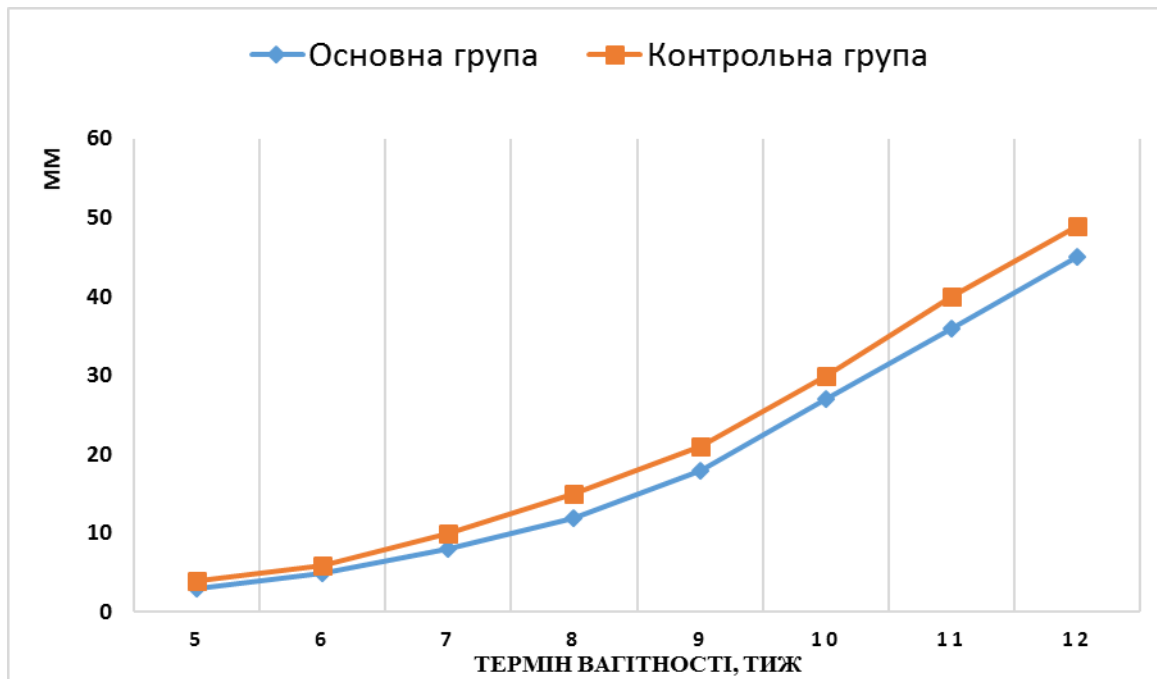


Рис. 7.1. Динаміка приросту куприково-тім'яного розміру

Як видно (рис.7.1), в основній групі КТР в основному відставав від очікуваних результатів на $5 \pm 0,2$ дні ($p < 0,05$).

Слідуючим показником, який ми вивчали, був об'єм плідного яйця. У контрольній групі об'єм плідного яйця відповідав параметрам фізіологічної вагітності. Що стосується основної групи, то у 76% (19) вагітних виявлені відхилення від норми в 9-12 тижнів вагітності, що проявлялося у зменшенні об'єму плідного яйця та одночасному зменшенні об'єму амніона (рис. 7.2).

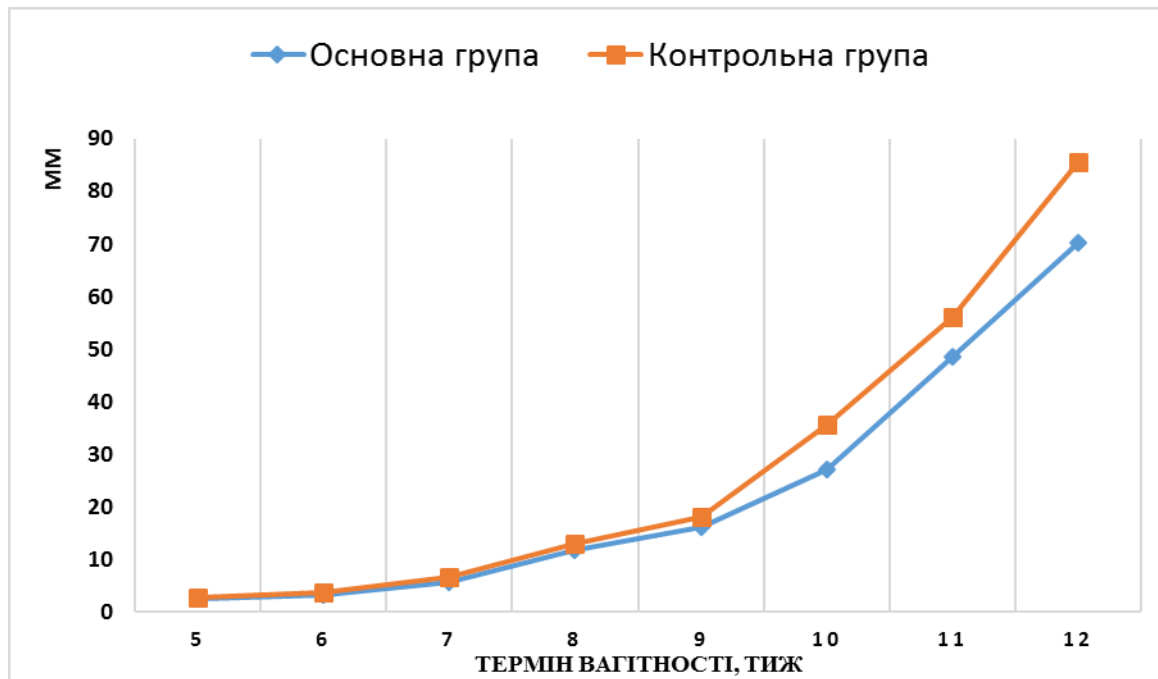


Рис. 7.2. Об'єм плідного яйця при низькій плацентації та нормальному розміщенні плаценти в I триместрі гестації, см³

Майже в усіх випадках зменшення об'єму плідного яйця супроводжується загрозою переривання вагітності, яка виявлялася при ультразвуковому обстеженні або проявлялася клінічно.

За допомогою доплерометричних досліджень були отримані спектри кривих швидкостей кровотоку в правій і лівій маткових артеріях (МА), спіральних артеріях (СА), які доставляють кров безпосередньо до ворсинчастого хоріону. Розраховувалися кут-незалежні індекси судинного опору: систоло-діастолічне співвідношення (СДС), пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР), а також пульсова систолічна швидкість (ПСШ), кінцева діастолічна швидкість (КДШ), середня діастолічна швидкість (СДШ), пікова швидкість усереднена за часом (ПШУЧ).

У вагітних контрольної групи в I триместрі вагітності доплерометричне дослідження виявило прогресивне формування низькорезистентного кровоплину в басейні маткових артерій. Це можна підтвердити даними літератури [9-11], які показують, що в нормі кровотік в МА у I триместрі гестації характеризується зниженням показників периферичного опору (СДС, ПІ, ІР).

Таблиця 7.1

Показники доплерометричного дослідження кровоплину в маткових та спіральних артеріях у 5-8 тижнів вагітності у жінок із низькою плацентацією, (M±m)

	Показники	Основна група (n=25)	Контрольна група (n=25)
Права маткова артерія	СДС	10,02±0,9	10,12±0,9
	ІР	0,98±0,06	0,94±0,05
	ПІ	1,65±0,14	1,36±0,13
	ПСШ, см/с	38,9±1,6*	49,1±2,1
	КДШ, см/с	6,0±0,7	7,5±0,8
	СДШ, см/с	5,6±0,6*	7,7±0,8
	ПШУЧ, см/с	13,9±1,0*	18,9±1,3
Ліва маткова артерія	СДС	10,95±1,0	9,87±0,9
	ІР	1,2±0,08*	0,95±0,06
	ПІ	1,8±0,18*	1,33±0,13
	ПСШ, см/с	44,9±1,7	50,2±2,2
	КДШ, см/с	5,4±0,6*	7,4±0,7
	СДШ, см/с	5,3±0,6*	7,2±0,7
	ПШУЧ, см/с	15,6±1,1	18,1±1,2
Спіральні артерії	СДС	3,9±0,3*	3,0±0,3
	ІР	0,71±0,04*	0,58±0,03
	ПІ	1,4±0,1*	1,1±0,08
	ПСШ, см/с	34,2±1,5	38,3±1,9
	КДШ, см/с	13,0±1,0	16,5±1,4
	СДШ, см/с	12,3±0,9	15,7±1,2
	ПШУЧ, см/с	19,5±1,2*	29,6±1,8

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю (p<0,05)

Отримані в наших дослідженнях дані (див. таб.7.1) показують, що зміни показників гемодинаміки (СДС, ІР, ПІ) в лівій МА у жінок із низьким розташуванням хоріону в 5-8 тижнів вагітності були більш виражені порівняно з контрольною групою. Напевно, це можна пояснити переважним розміщенням ворсинчастого хоріону на лівій стороні матки, що сприяло реєстрації більш високих значень індексів резистентності [281]. Аналізуючи швидкості кровотоку в МА, ми бачимо, що в правій МА пульсова систолічна швидкість та пікова швидкість усереднена за часом в основній групі була достовірно нижчою порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). В лівій же МА при низькій плацентації відмічається достовірне підвищення показників судинного опору (ІР, ПІ), а також достовірне зниження швидкостей кровотоку (КДШ, СДШ) у порівнянні з вагітними з нормальним розташуванням хоріону. Можливо, це потрібно розцінити як неблагоприємну прогностичну ознаку у зв'язку із зменшенням надходження крові в СА і далі, в міжворсинчастий простір.

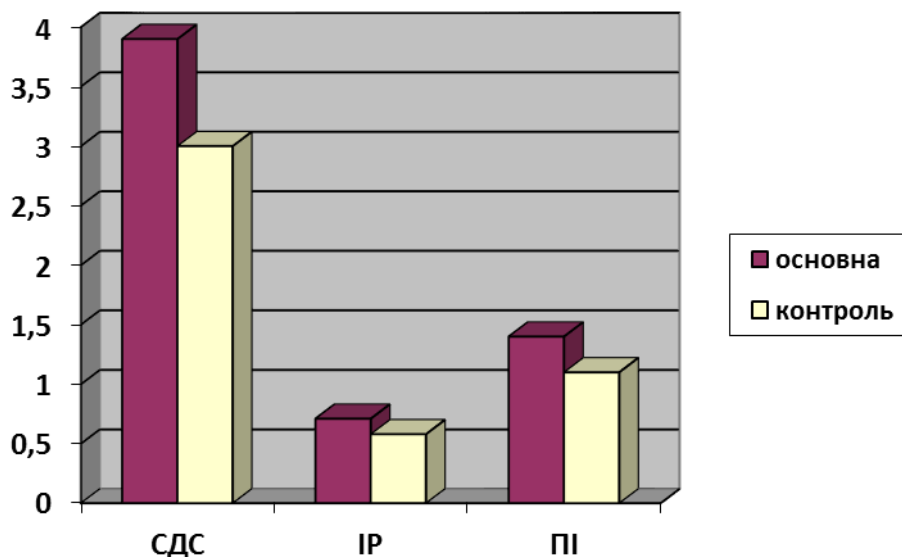


Рис. 7.1. Показники кровотоку в спіральних артеріях у 5-8 тиж. вагітності з низьким розташуванням хоріону

УСА всі індекси резистентності (СДС, ІР, ПІ) у вагітних із низьким розміщенням хоріону в 5-8 тижнів вагітності (див. таб. 7.1, рис. 7.1) були вищі, а швидкості кровотоку – нижчі порівняно із групою контролю (статистично

достовірною різницею ПШУЧ, $p < 0,05$). Це може свідчити про неповноцінну трансформацію стінок СА при аномальному розміщенні хоріона, розлади першої хвилі інвазії цитотрофобласту та порушене кровопостачання плацентарного ложа, що формується. В свою чергу це обумовлює ліміт матково-плацентарної перфузії, недостатність кровоплину у міжворсинчастому просторі, куди виливається кров із спіральних артерій, стазу крові в ньому та порушення процесу газообміну.

Відомо, що недостатній розвиток матково-плацентарної циркуляції може призвести до ПД, яка в подальшому проявляється низкою важких ускладнень вагітності [256]. Отже, виявлені зміни гемодинаміки в маткових і спіральних артеріях при низькому розміщенні хоріону можуть бути як факторами високого ризику щодо розвитку первинної ПД в подальшому.

Нами також були вивчені аналогічні доплерометричні показники в 9-12 тижнів гестації як при фізіологічній вагітності так і при низькому розташуванні хоріону. Дані дослідження кровоплину в маткових та спіральних артеріях наведені в таб.7.2.

Таблиця 7.2

Показники доплерометричного дослідження кровоплину в маткових та спіральних артеріях в 9-12 тижнів вагітності, (M $\pm$ m)

	Показники	Основна група (n=25)	Контрольна група (n=25)
Права маткова артерія	СДС	8,2 $\pm$ 0,8*	6,1 $\pm$ 0,6
	ІР	0,95 $\pm$ 0,06*	0,79 $\pm$ 0,05
	ПІ	1,8 $\pm$ 0,17*	1,3 $\pm$ 0,15
	ПСШ, см/с	62,3 $\pm$ 2,9*	76,2 $\pm$ 3,1
	КДШ, см/с	14,1 $\pm$ 0,9*	18,9 $\pm$ 1,2
	СДШ, см/с	14,5 $\pm$ 0,9*	18,5 $\pm$ 1,2
	ПШУЧ, см/с	30,9 $\pm$ 1,4*	38,8 $\pm$ 1,5
Ліва маткова артерія	СДС	7,5 $\pm$ 0,7*	5,8 $\pm$ 0,5
	ІР	0,93 $\pm$ 0,07*	0,75 $\pm$ 0,04
	ПІ	1,7 $\pm$ 0,18*	1,2 $\pm$ 0,14
	ПСШ, см/с	59,8 $\pm$ 2,3*	73,1 $\pm$ 2,8
	КДШ, см/с	13,6 $\pm$ 0,9	15,8 $\pm$ 1,0
	СДШ, см/с	10,9 $\pm$ 0,8*	16,2 $\pm$ 1,1
	ПШУЧ, см/с	24,3 $\pm$ 1,3*	32,5 $\pm$ 1,5
Спіральні артерії	СДС	3,1 $\pm$ 0,4*	2,1 $\pm$ 0,2
	ІР	0,64 $\pm$ 0,05*	0,5 $\pm$ 0,04
	ПІ	1,1 $\pm$ 0,11*	0,82 $\pm$ 0,07
	ПСШ, см/с	56,2 $\pm$ 1,7	60,4 $\pm$ 2,8
	КДШ, см/с	25,4 $\pm$ 1,4*	33,7 $\pm$ 1,5
	СДШ, см/с	24,2 $\pm$ 1,4*	34,4 $\pm$ 1,4
	ПШУЧ, см/с	38,1 $\pm$ 1,6*	56,3 $\pm$ 2,1

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю (p<0,05)

З даних таблиці видно, що високорезистентний кровоплин зберігається в правій і лівій МА в 9-12 тижнів гестації при низькій плацентації. При вивченні кровоплину в обох МА виявлено достовірне збільшення показників резистентності (СДС, ІР, ПІ) та достовірне зниження швидкостей кровотоку (ПСШ, КДШ, СДШ, ПШУЧ, см/с), у вагітних основної групи у порівнянні з аналогічними показниками у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). За даними Л.И. Титченко (2003), F. Groveto, R. Svirsky et al. (2014), ПІ маткових артерій відображає ступінь інвазії трофобласта в спіральні артерії [86, 165, 218, 224]. Отже, зростання даного показника може свідчити про початок формування первинної ПД у вагітних із АРП.

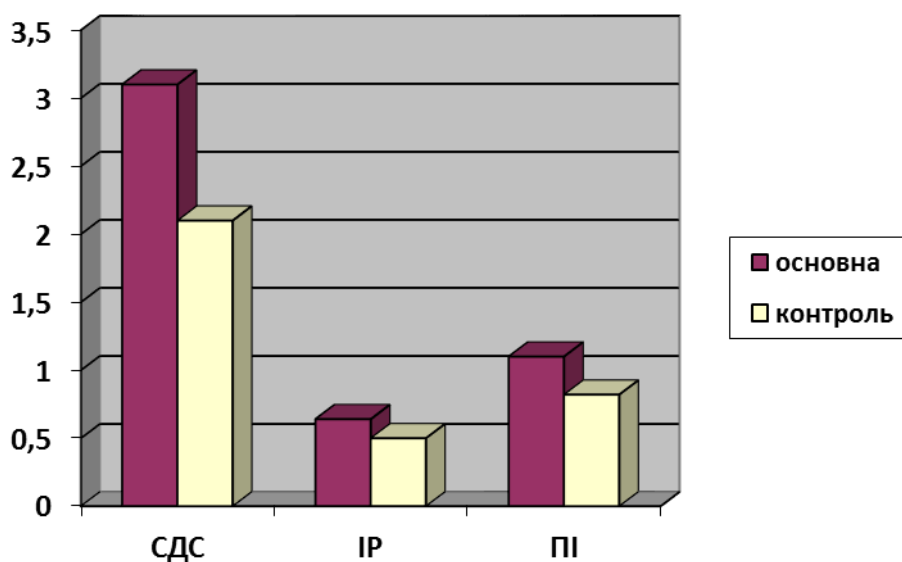


Рис. 7.2. Показники кровотоку в спіральних артеріях у 9-12тиж. вагітності з низьким розташуванням хоріону

При оцінці показників доплерометрії в СА при дослідженні в 9-12 тижнів вагітності в основній групі відмічені високі показники периферичного опору, що відповідно склали СДС - $3,1 \pm 0,4$; ІР $0,64 \pm 0,05$; ПІ $1,1 \pm 0,11$ у порівнянні з контролем $2,1 \pm 0,2$; $0,5 \pm 0,04$; $0,82 \pm 0,04$, відповідно ($p < 0,05$). Показники СДС на 32,2%, ІР на 21,9%, ПІ на 25,5% вищі у жінок із низькою плацентацією, порівняно з вагітними з нормальним розміщенням хоріону. Отже, ми бачимо, що має місце збереження високого преплацентарного опору плин крові після проходження

«піку» першої хвилі інвазії цитотрофобласту. Зниження швидкостей кровотоку найбільш суттєві у СА у 9-12 тижнів гестації, що проявляється достовірним зниженням ПСШ, КДШ, СДШ, ПШУЧ, у вагітних із низьким розміщенням хоріону порівняно із контрольною групою.

В СА показники судинного опору в основній та контрольній групах більш низькі порівняно з МА.

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

Всім пацієнткам також було проведена 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 (VI) та індексу кровотоку (FI) [205, 207, 214, 215, 229, 264, 267, 286, 287].

В результаті проведених досліджень виявлені закономірності формування судинного компонента хоріона при фізіологічній вагітності та вагітності з низьким розміщенням хоріону. Згідно періодам структурного формування хоріона дані проаналізовані окремо в періоді утворення ворсин (до 8 тижнів) і в періоді формування котиледонів (до 12 тижнів).

Трьохмірну реконструкцію хоріону вдалося отримати у 100% вагітних в I триместрі гестації, що дозволило провести аналіз гістограм.

З розвитком вагітності від 5 до 12 тижнів відбувається поступове збільшення об'єму хоріона від 1,7 до 72,9 см³ 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, $p < 0,05$ (див. рис. 7.3). Наведені дані показують, що в основній групі спостерігається більш

повільний темп приросту екстраембріональних структур вже з самих ранніх термінів гестації.

У вагітних в 9-12 тижнів відмічаються вже більш суттєві зміни, так середній об'єм хоріону у вагітних із низьким розміщенням хоріону становить $49,22 \pm 3,9 \text{ см}^3$, а у вагітних із нормальним розташуванням хоріону даний показник відповідає $69,20 \pm 4,5 \text{ см}^3$, $p < 0,05$, (див. рис. 5.3). Дані показники, безумовно, вказують на сповільнений розвиток хоріального дерева у вагітних із низькою плацентацією та відставанні у формуванні котиледонів.

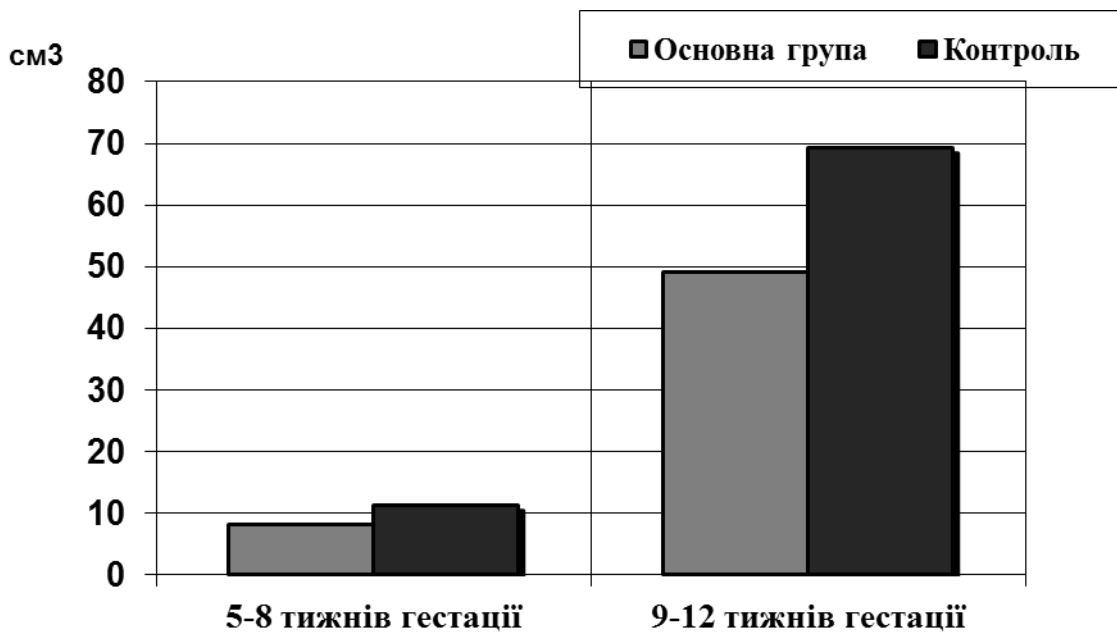


Рис. 7.3. Показники об'єму хоріону в досліджуваних групах у 5-12 тижнів гестації

Отримані дані щодо змін об'єму хоріону в динаміці гестації вказує, що вагітні з відповідною патологією повинні бути віднесені у групу високого ризику щодо розвитку ПД.

При вивченні VI, який відображає відсотковий вміст судинних елементів в певному об'ємі плацентарної тканини, ми спостерігали поступове його зростання в динаміці вагітності в обох групах. Однак, аналізуючи дані табл.7.3, ми бачимо, що в терміні гестації 5-8 тижнів відбувається достовірне зниження індексу васкуляризації у вагітних із низькою плацентацією, порівняно з вагітними з

нормальним розміщенням хоріону, відповідно $15,56 \pm 0,36$ та $8,11 \pm 0,11$ ($p < 0,05$).
Що також є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку первинної ПД.

Таблиця 7.3.

**Показники індексу васкуляризації (VI) в першому триместрі гестації,
($M \pm m$)**

Групи дослідження	Термін гестації 5-8 тижнів	Термін гестації 9-12 тижнів
Основна група (n=25)	$8,11 \pm 0,11^*$	$9,41 \pm 0,17^*$
Контрольна група (n=25)	$15,56 \pm 0,36$	$22,05 \pm 0,60$

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

У терміні гестації 9-12 тижнів відбуваються більш суттєві зміни даного показника, що ми бачимо з даних таблиці 5.3., де зниження VI спостерігається в 2,2 рази. Отже, порушення кровотоку в хоріоні є достовірною діагностичною складовою розвитку ПД з ранніх термінів гестації.

FI в хоріоні в I триместрі вагітності поступово збільшувався 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 – $35,86 \pm 1,2$ і $33,3 \pm 1,0$; в 9-12 тижнів – $44,32 \pm 3,0$ і $36,58 \pm 2,9$ відповідно, $p > 0,05$).

Таким чином, у вагітних із низькою плацентацією в I триместрі гестації відмічається достовірне зниження об'єму плідного яйця та амніона, об'єму хоріона та об'ємного кровотоку в ньому, а також порушення кровотоку в маткових та спіральних артеріях, що може свідчити про неадекватну гестаційну трансформацію спіральних артерій та високий ризик розвитку первинної ПД.

РОЗДІЛ 8

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ АНОМАЛЬНІЙ ПЛАЦЕНТАЦІЇ

Результати наших досліджень свідчать, що низька плацентація в малих термінах призводить до значних порушень гомеостазу у вагітних жінок. При цьому, зокрема, патологічні зміни стосуються синтезу гормонів та білків зони вагітності у децидуально-трофобластичному комплексі. При аномальній плацентації в I триместрі гестації змінюються як абсолютні концентрації гормонів, так і відбувається збільшення частоти патологічних реакцій гормональної адаптації.

Однак слід зазначити, що при низькому розміщенні хоріону патологічні зміни відбуваються не лише на рівні децидуально-трофобластичному комплексу. Так в системі гемостазу, нам вдалося виявити підвищення загального коагуляційного потенціалу крові та певну активацію тромбоцитарно-судинного гемостазу в порівнянні з вагітними з нормальним розміщенням хоріону,

Базуючись на тому, що розлади гормонопродукуючої та синтетичної функції трофобласту/плаценти, а також зсуви з боку тромбоцитарно-судинного гемостазу при аномальній плацентації відмічалися саме з ранньої стадії гестації, ми розробили лікувально-профілактичний комплекс, дія якого спрямована на покращення вище означених змін та профілактику розвитку первинної ПД.

Під нашим спостереженням було 119 вагітних із низьким розташуванням хоріону. Основна група - 64 вагітних із низьким розташуванням хоріону, яким проводилася профілактика дисфункції плаценти з ранніх термінів гестації розробленим нами комплексом медикаментозних засобів, друга група контрольна - 55 жінок із низькою плацентацією, яким не проводилася профілактика ПД з ранніх термінів гестації.

Запропонований комплекс включає в себе:

1. Гестагени (лютеїна). Призначали в дозі по 50-100 мг 2–3 рази на добу сублінгвально, з наступним переходом, після до обстеження, на вагінальні форми застосування по 100 мг 2 рази на добу. Препарат Лютеїна містить прогестерон,

ідентичний ендогенному, в невисоких дозах не має антигонадотропного ефекту, сприяє секреторній перебудові ендометрію та повноцінному формуванню плодово-хоріального кровоплину.

2. Екстракт гінкго білоба - рослинний препарат, активним компонентом якого є стандартизований екстракт гінкго білоба. Виявляє вплив на процеси обміну речовин у клітинах, реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, вазомоторні реакції кровоносних судин. Сприяє покращенню кровообігу, перешкоджає агрегації тромбоцитів, має проти набрякову та антиоксидантну дії.

Препарат призначався в капсулах по 40 мг тричі на день. Дія препарату спрямована на покращання периферійного кровообігу та кровопостачання трофобласту.

3. Фолію – 1 табл. на день зранку під час прийому їжі для профілактики вад розвитку плода. Одна таблетка містить фолієву кислоту — 400 мкг, калію йодид – 200 мкг. Кислота фолієва (вітамін В9) відноситься до вітамінів групи В. Частково синтезується в кишечнику, але основна частина її надходить з їжі. Бере участь у процесі утворення рибонуклеїнових і дезоксирибонуклеїнових кислот, бере активну участь у біосинтезі замінних амінокислот, а також незамінних - гліцину, метіоніну.

Забезпечує обмін білків, необхідних для формування тканин і органів, знижуючи ймовірність вад розвитку, і зменшуючи ризик недоношеності та гіпотрофії плоду. Приймає участь у процесах кровотворення та дозрівання мегалобластів, її недолік є головною причиною анемії при вагітності.

Регулює процеси утворення нервових тканин і мієліну нервових волокон у ембріона, тим самим попереджаючи розвиток дефектів нервової трубки.

Йод необхідний для повноцінного функціонування щитовидної залози, яка регулює дозрівання нервової тканини плоду. У період лактації дефіцит йоду спричиняє розвиток гіпогалакції. Щитовидна залоза плоду вже з кінця першого триместру вагітності починає виробляти гормони щитовидної залози, і єдиним джерелом йоду для неї є йод, циркулюючий в організмі матері. Внутрішньоутробна недостатня забезпеченість йодом призводить до мимовільних

викиднів і тяжким наслідком дефіциту йоду у плода та новонародженого, що проявляється уповільненням розвитку кісткової тканини, легенів, порушенням формування головного мозку і, пов'язане з ним, недостатній розвиток ЦНС, вади слуху, затримка психомоторного та розумового розвитку.

Після прийому всередину пік концентрації препарату в плазмі крові настає через 30-60 хв і далі протягом 3 хв 95 % препарату потрапляє в тканини. При пероральному прийомі добре всмоктується у травному тракті. Основний метаболізм відбувається в печінці. Елімінується з жовчю і сечею.

4. Біолектра (300 мг іонів магнію) – 1 табл. в день.

Оксид магнію в препараті Біолектра характеризується високою біодоступністю, дана молекула настільки мала і стабільна, що не потребує провідника для надходження в клітину. Магній – універсальний регулятор фізіологічних і біохімічних процесів в організмі людини. Магній, як головний метал життя, забезпечує синтез АТФ в організмі, гліколіз та мітохондріальне дихання, він є молекулярним стабілізатором ДНК і РНК рибосом, ключовим компонентом синтезу більше 100 білків вагітності. Також він володіє спазмолітичною, токолітичною (шляхом антагонізму з кальцієм), нейропротекторною та антигіпоксичною дією, нормалізує процеси тканинного дихання, відновлює функціональну активність ендотеліальних клітин, синтез і виділення ендотеліального фактора релаксації, поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, підтримує активність антиоксидантних систем організму, мембрано протекторних ефектів, метаболічних процесів.

Курс лікування негормональної терапії складав 12-14 днів і призначався, починаючи з 5-го – 8-го тижня, повторювався 2-3 рази в I половині вагітності з інтервалом 2-3 тижні. Жінки з контрольної групи отримували тільки фолієву кислоту та вітамін Е (відповідно до наказу МОЗ України №417).

Ультразвуковий контроль лікування проводився в скринінгові терміни (11-14 та 18-21 тижні вагітності) за умови відсутності клініки загрози викидня. При наявності клінічних ознак загрози викидня ультразвукове дослідження проводилося частіше.

При появі ознак переривання вагітності жінкам основної групи було рекомендовано: збільшити дозу лютеїни до 100 мг 2 рази на добу; при діагностиці відшарування хоріону - призначали гемостатичну терапію (транексам по 200-500 мг 2-3 рази на добу; дицинон 2,0 в/м або в таблетках).

8.1. Деякі показники гомеостазу у жінок із запропонованим комплексом профілактики плацентарної дисфункції при аномальній плацентації

У основній групі вагітних із профілактикою ПД при низькій плацентації нами досліджено стан синтетичної (за рівнями в крові білків вагітності) та гормональної функцій плацентарного комплексу, а також загальний коагуляційний потенціал, тромбоцитарно-судинний гемостаз та стан фібринолітичної системи крові, проведено доплерометричне дослідження кровотоку в маткових та СА, виміряно об'єм хоріону та розвиток його судинної системи. Проведено порівняння отриманих показників із результатами обстеження вагітних контрольної групи, що не отримувала профілактику ПД. Обстеження проводились в 9-12 тижнів гестації.

В основній групі, де проводилася профілактика ПД при низькій плацентації значно покращилися показники функції фетоплацентарного комплексу. Рекомендована терапія забезпечує зростання кількості гормонів, що є надто важливим, оскільки під їх впливом відбувається адаптивна перебудова обміну речовин вагітної, що необхідно для розвитку плода.

В табл. 8.1 викладено дані про рівні гормонів у крові вагітних із низькою плацентацією в I триместрі гестації.

Таблиця 8.1.

**Рівні репродуктивних гормонів у крові вагітних із низькою
плацентацією у 9-12 тижнів гестації (M±m)**

Показник	Основна група (n=64)	Контрольна група (n=55)
Хоріонічний гонадотропін, МО/л	49787,41±505,0*	39187,0±405,0
Прогестерон, нмоль/л	121,36±3,61*	97,14±3,12
Плацентарний лактоген, мг/л	1,42±0,028*	1,18±0,042
Естрадіол, нмоль/л	10,32±0,66	9,56±0,86

Примітка. *- $p < 0,05$ порівняно з групою з контролю

Концентрація прогестерону в крові вагітних, які отримували запропонований комплекс профілактичних заходів, була вірогідно більшою порівняно із вагітними, яким не проводилася профілактика ПД з ранніх термінів гестації ($p < 0,05$). Рівень ХГ також достовірно різнився в основній та контрольній групах. Вміст плацентарного лактогену збільшився на 16,9% у групі вагітних із низькою плацентацією, що отримувала профілактику ПД, в порівнянні з контролем. Концентрація естрадіолу між групами достовірно не відрізнялася.

Таблиця 8.2.

**Рівні білків вагітності у крові вагітних із низькою плацентацією
у 9-12 тижнів гестації (M±m)**

Показник	Основна група (n=64)	Контрольна група (n=55)
ТБГ, нг/мл	342,45±10,1*	178,65±15,12
АМГФ, нг/мл	91,48±3,96*	64,78±5,24

Примітка. *- $p < 0,05$ порівняно з групою з контролю

Вміст плацентарних білків у вагітних основної групи підвищується до рівня вагітних із нормальним розміщенням хоріону. Так, з табл. 8.2., відмічається достовірне збільшення концентрації ТБГ та АМГФ в основній групі, що отримували запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс, порівняно із контролем ($p<0,05$).

Нами також проведено дослідження загального коагуляційного потенціалу крові у вагітних відповідних груп (табл. 8.3).

Таблиця 8.3

Характеристика загального коагуляційного потенціалу крові вагітних із низькою плацентацією у 9-12 тижнів гестації ($M\pm m$)

Показник	Основна група (n=64)	Контрольна група (n=55)
ЧР, сек	97,66 $\pm$ 1,01*	93,54 $\pm$ 1,25
ПТЧ, сек	20,15 $\pm$ 0,45*	17,98 $\pm$ 0,51
ТЧ, сек	18,48 $\pm$ 0,35	19,99 $\pm$ 0,76
АТ-III	89,25 $\pm$ 4,22	82,14 $\pm$ 3,82

Примітка. *- $p<0,05$ порівняно з групою з контролю

У групі з профілактичним лікуванням ЧР, ПТЧ були вірогідно довшими, порівняно з групою контролю ($p<0,05$). Значимої різниці в показнику ТЧ та активності АТ-III виявлено не було.

Також було здійснено вивчення тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних обстежених груп. Достовірної різниці в показниках кількості тромбоцитів в основній та контрольній групах не виявлено ($p>0,05$). На нашу думку, це сприяє зменшенню в'язкості крові та покращенню кровопостачання трофобласту.

Показники активності фібринолітичної системи крові жінок обстежених груп представлені нами в таблиці 8.4.

Таблиця 8.4.

**Характеристика фібринолітичної системи крові вагітних
із низькою плацентацією у 9-12 тижнів гестації (M±m)**

Показник	Основна група (n=64)	Контрольна група (n=55)
СФА, Е ₄₄₀ /мл/год	1,29±0,07	1,23±0,05
НФА, Е ₄₄₀ /мл/год	0,60±0,03	0,56±0,02
ФФА, Е ₄₄₀ /мл/год	0,72±0,04	0,66±0,04
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	32,45±0,63*	27,54±0,98
Потенційна активність плазміногену, хв	16,83±0,18	17,12±0,17
Активність XIII фактору, %	78,46±1,73*	70,28±1,85
Вміст фібриногену, г/л	2,60±0,12	2,90±0,18

Примітка. *- $p < 0,05$ порівняно з групою з контролю

Таким чином, у вагітних основної групи із призначеним лікуванням, фібринолітична активність була дещо вищою, порівняно з контрольною групою, але достовірної різниці у показниках не виявлено. Натомість, відмічається уповільнення Хагеман-залежного фібринолізу та прискорення лізису еуглобулінового згортка і зростання активності XIII фактору. Слід зазначити, що у групі жінок, які отримували розроблену нами терапію, рівень фібриногену незначно зменшився, але достовірної різниці у показниках немає ($p > 0,05$).

Описані зміни в системі гемостазу говорять про покращення під впливом запропонованої терапії стану загального коагуляційного потенціалу. Усунення тенденції до гіперкоагуляції, на нашу думку, покращує реологічну ситуацію у

міжворсинковому просторі та зменшує гіпоксію тканини плаценти, що формується.

Також вагітним обстежуваних груп проводилося доплерометричне дослідження індексів резистентності та швидкостей кровоплину в маткових і спіральних артеріях.

Таблиця 8.5.

Показники доплерометричного дослідження кровоплину в маткових та спіральних артеріях в 9-12 тижнів вагітності, (M±m)

	Показники	Основна група (n=64)	Контрольна група (n=55)
Права маткова артерія	СДС	5,9±0,5*	7,4±0,6
	ІР	0,67±0,04	0,75±0,06
	ПІ	1,1±0,14*	1,7±0,16
	ПСШ, см/с	60,2±2,9	56,3±2,7
	КДШ, см/с	17,8±1,1*	13,6±0,9
	СДШ, см/с	16,8±1,2	14,6±0,9
	ПШУЧ, см/с	38,8±1,5*	30,9±1,4
Ліва маткова артерія	СДС	5,8±0,5*	7,5±0,6
	ІР	0,70±0,05	0,81±0,07
	ПІ	1,2±0,14*	1,7±0,18
	ПСШ, см/с	64,1±2,7	59,8±2,3
	КДШ, см/с	18,8±1,1*	13,5±0,9
	СДШ, см/с	13,2±1,0	10,9±0,8
	ПШУЧ, см/с	27,5±1,5	22,1±1,3
Спіральні артерії	СДС	2,0±0,4*	3,4±0,5
	ІР	0,4±0,07*	0,7±0,08
	ПІ	0,8±0,08*	1,2±0,10
	ПСШ, см/с	59,4±2,5	55,1±1,6
	КДШ, см/с	28,7±1,4	20,4±1,3
	СДШ, см/с	28,4±1,8	19,8±1,7
	ПШУЧ, см/с	46,2±2,5*	34,2±1,9

Примітка. *- p<0,05 порівняно з групою з контролю

При доплерометричному дослідженні в правій та лівій МА 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. Також підвищуються швидкості кровоплину, достовірна різниця у показниках КДШ - $17,8 \pm 1,1$ та ПШУЧ $30,5 \pm 1,5$ см/с (права МА), КДШ - $18,8 \pm 1,1$ см/с ПШУЧ - $27,5 \pm 1,5$ см/с (ліва МА), $p < 0,05$.

Як показали дослідження в СА всі індекси резистентності (СДС - $3,3 \pm 0,5$, ІР - $0,7 \pm 0,08$, ПІ - $1,2 \pm 0,10$) у жінок, які не отримували профілактику ПД, були вище в порівнянні з вагітними, які отримували комплекс профілактичних заходів ПД (СДС - $2,0 \pm 0,4$, ІР - $0,4 \pm 0,07$, ПІ - $0,8 \pm 0,08$; $p < 0,05$), а швидкості кровоплину – нижче в порівнянні з основною групою (статистична достовірна різниця ПШУЧ - $34,2 \pm 1,9$ та $46,2 \pm 2,5$, $p < 0,05$), що може свідчити про неповноцінну трансформацію стінок СА при ПД і порушення кровообігу плацентарного ложа, що формується у жінок, які не отримують адекватну гормональну підтримку.

Відомо, що неправильний розвиток матково-плацентарної циркуляції призводить до ПД і СЗРП.

Аналізуючи об'єм хоріона в 9-12 тижнів гестації у жінок із низькою плацентацією, які отримували профілактичну терапію ПД, можна зробити висновок, що даний показник був значно вищим і суттєво відрізнявся 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 $35,1 \pm 2,8$.

Отже, запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів при аномальній плацентації з I триместру гестації, дозволяє покращити матково-плацентарний кровообіг, підвищити гормональну та білоксинтезуючу функцію плаценти.

8.2. Перебіг вагітності пологів та стану новонароджених у вагітних із запропонованим комплексом профілактики плацентарної дисфункції при аномальній плацентації

Результати дослідження показали, що запропонована терапія у жінок групи ризику щодо виникнення ПД, є обґрунтованою та ефективною. Для оцінки ефективності запропонованої терапії у досліджуваних групах нами проаналізований перебіг вагітностей в ранні та пізні терміни гестації, а також ускладнення вагітностей та пологів.

Як видно з наведених даних в табл. 8.1, частота ускладнень вагітності в основній групі, де проводилася профілактика ПД з ранніх термінів гестації була значно меншою ніж в групі контролю. Основним ускладненням вагітності в I триместрі була загроза переривання з кровотечею та без кровотечі. А саме загроза переривання вагітності з кровотечею зустрічалась в основній групі 10,9%, в контрольній - 25,5% ($p<0,05$). Загроза втрати вагітності без кровотечі відповідно 29,7% і 56,4% ($p<0,05$).

В II триместрі гестації зберігалися ті самі тенденції (див. таб. 8.6). У жінок основної групи кращий перебіг вагітності відмічався і в III триместрі гестації: загроза передчасних пологів була у 12,5% вагітних основної групи у порівнянні з контрольною групою, де даний показник становив 27,3% ($p<0,05$), передчасне відшарування низько розташованої плаценти у 6,3% проти 20,0% ($p<0,05$), фетоплацентарна дисфункція - 18,8% проти 36,4% ($p<0,05$), СЗРП - 4,7% проти 16,4% ($p<0,05$) та дистрес плода під час вагітності - 7,8% проти 23,6% ($p<0,05$). М.А. Лизин (2002) в своїй роботі теж виявили зв'язок між низьким розташуванням плаценти та СЗРП під час вагітності.

Таблиця 8.6.

Характеристика ускладнень вагітності у обстежуваних жінок, %

Ускладнення	Основна група (n=64)		Контрольна група (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
І триместр				
Загрозливий аборт без кровотечі	19	29,7*	31	56,4
Загрозливий аборт з кровотечею	7	10,9*	14	25,5
Блювота вагітних	11	17,2	14	25,5
Анемія вагітних	3	4,7	3	5,5
Пієлонефрит вагітних	1	1,6	1	3,6
ІІ триместр				
Загроза переривання без кровотечі	9	14,1*	16	29,1
Загроза переривання з кровотечею	4	6,3*	11	20,0
Гестози ІІ половини вагітності	4	6,3	8	14,5
Анемія вагітних	6	9,4	8	14,5
Пієлонефрит вагітних	3	4,7	7	12,7
Плацентарна дисфункція	4	6,3*	11	20,0
ІІІ триместр				
Загроза передчасних пологів	8	12,5*	15	27,3
ПВНRP	4	6,3*	11	20,0
Гестози ІІ половини вагітності	14	21,9	11	20,0
Анемія вагітних	6	9,4	12	21,8
Пієлонефрит вагітних		3,1	3	5,5
Плацентарна дисфункція	12	18,8*	20	36,4
Дистрес плода під час вагітності	5	7,8*	13	23,6
Синдром затримки розвитку плода	3	4,7*	9	16,4

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

Аналізуючи дані табл. 8.7, ми бачимо, що в основній групі термінових пологів у пацієнток із аномальною плацентацією було 60 (93,7%), передчасних – 4 (6,3%), що у порівнянні з контрольною групою є достовірно нижчим ($p<0,05$), частота термінових пологів в контрольній групі складає 44 (80,0%), а передчасних пологів – 11 (20,0%).

У основній групі з профілактикою ПД у 4,4 рази рідше пологи були патологічними ($p<0,05$).

Таблиця 8.7

Наслідки пологів у жінок з АРП, %

Характеристика пологів	Основна група (n=64)		Контрольна група (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
Фізіологічні	60	93,7*	40	72,7
Патологічні	4	6,3*	15	27,3
Ускладнення вагітності: - аномалії пологової діяльності	4	6,3	7	12,7
- щільне прикріплення посліду	1	1,6±1,6	3	5,5
- ПВНРП		-	2	3,6
- гіпотонічна кровотеча		-	2	3,6
Термінові	60	93,7	44	80,0
Передчасні	4	6,3*	11	20,0

Примітка: * - статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p<0,05$)

Середня тривалість пологів в основній і контрольних групах достовірно не відрізнялася і склала у першородячих - 9,95 год і 8,21год та повторнородящих – 6,45 год і 6,28 год, відповідно.

Таблиця 8.8

Розподіл пологів в залежності від терміну гестації ($P \pm m$, %)

Досліджувані групи	22-27 тижнів	28-30 тижнів	31-33 тижні	34-36 тижнів	37-40 тижнів
Основна група (n=64)		-	3,1 $\pm$ 2,2	3,1 $\pm$ 2,2	93,8 $\pm$ 3,0
Контрольна група (n=55)		1,8 $\pm$ 1,8	5,5 $\pm$ 3,1	9,1 $\pm$ 3,9	83,6 $\pm$ 5,0

Був проведений аналіз пологів в залежності від терміну гестації (див. табл. 8.8). Встановлено, що у 1,8% випадків у пацієнток без профілактики ПД пологи відбулися у терміні 28-30 тижнів гестації, а у групі з профілактикою ПД передчасних пологів в даному терміні гестації не було. Найбільша кількість передчасних пологів була у терміні 34-36 тижнів вагітності у основній та контрольній групах (3,1% та 9,1%, відповідно).

Таблиця 8.9

**Характеристика показників УЗД плода та плаценти у вагітних
в 33 -37 тижнів гестації, %**

Показники УЗД	Основна група (n=64)		Контрольна група (n=55)	
	Абс.	%	Абс.	%
Синдром затримки розвитку плода	5	7,8*	12	21,8
Потоншення плаценти	6	9,4*	24	43,6
Потовщення плаценти	5	7,8*	12	21,8
II ступінь зрілості плаценти	50	78,1	28	50,9
III ступінь зрілості плаценти	14	21,9*	27	49,1
Низька плацентажія	5	7,8	9	16,4
Помірне багатоводдя	4	6,3	6	10,9
Помірне маловоддя	5	7,8*	15	27,3
Петрифікати, кальцинати, кісти	11	17,2*	26	47,3

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

Як видно з даних таблиці 8.9, в терміні 33-37 тижнів вагітності синдром затримки розвитку плода виявлено у 2,8 рази частіше порівняно з контрольною групою.

Товщина плаценти у жінок із дисфункцією плаценти також була суттєво зміненою. Потоншення плаценти у 4,6 разів, гіперплазія у 2,8 рази частіше виявлялися у вагітних, яким не проводилася профілактика ПД з ранніх термінів порівняно із вагітними основної групи.

При аналізі даних ультразвукового дослідження звертає на себе у 2,24 рази менша частота III ступеня зрілості плаценти у вагітних основної групи, порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток ПД.

Крім того лише у 17,2% вагітних основної групи за даними УЗД плацента мала змінену структуру (петрифікати, лакуни, кальцинати, кісти) проти 47,3% у контрольній групі ($p < 0,05$).

У вагітних із низькою плацентацією, що отримували комплекс запропонованого нами профілактичного лікування формування первинної ПД з ранніх термінів гестації у 59 (92,2%) вагітних відбулася міграція плаценти, а у вагітних без профілактики ПД міграція відбулася у 2,1 рази менше випадків - 9 (16,4%), тобто нижній край плаценти розташовувався нижче 7 см від внутрішнього зіву.

Таблиця 8.10

Показання до кесарського розтину при низькій плацентації, %

Показання	Основна група, n=64		Контрольна група, n=55	
	Абс.	%	Абс.	%
Рубець на матці	3	4,7	2	3,6
Лейоміома матки	1	1,6	2	3,6
Поперечне положення плода	1	1,6*	-	-
Клінічно вузький таз	2	3,1*	-	-
Дистрес плода в пологах	1	1,6*	4	7,3
ПВНРП	-	-	3	5,5

Примітка: *-статистично достовірні відмінності основної групи спостереження у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$)

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 (див. табл. 8.10) 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.

Крововтрата склала в середньому 600 мл. Під час операції кесарського розтину при АРП величина середньої крововтрати була вищою у жінок із низькою плацентацією без профілактики ПД, ніж у пацієток із запропонованим нами комплексом профілактики ПД та у пацієток контрольної групи.

Також був проведений аналіз стану новонароджених, що народилися в досліджуваних групах. Живих дітей у групі з профілактикою ПД народилося 64 (100,0%), у контрольній групі - 53 (96,4%) живих дітей та 2 (3,6%) дітей народилося мертвих. Найбільший відсоток недоношених дітей ($p < 0,05$) зустрічався у пацієток із низьким розташуванням плаценти без корекції ПД у порівнянні з основною групою (20,0% і 6,3% відповідно), що пояснюється найбільш високою частотою передчасних пологів в даній підгрупі.

Таблиця 8.11

**Показники маси тіла і зросту новонароджених у
матерів з АРП, ($M \pm m$)**

Групи	Доношені	
	Маса (г)	Зріст (см)
Основна група (n=64)	3300,6 $\pm$ 206,3	52,1 $\pm$ 3,2
Контрольна група (n=55)	2980,3 $\pm$ 214,5	49,2 $\pm$ 3,5

Як видно із таблиці 8.11, вагово-зростові показники новонароджених від матерів із низьким розташуванням плаценти без профілактики ПД нижчі, ніж у групі з профілактикою ПД, тобто середня маса доношених дітей у пацієток

основної групи на 302,3 г була вищою, в порівнянні з контролем, та зріст - на 2,9 см, відповідно, ($p>0,05$).

Перинатальна смертність новонароджених спостерігалася лише у жінок контрольної групи з низьким розташуванням плаценти без профілактики ПД. У даних роділь пологи були передчасними (28-33 тиж. вагітності), померлі діти мали синдром затримки розвитку плоду. Причиною смерті дітей були недоношеність, незрілість, важка асфіксія.

У пацієток без профілактики ПД в помірній асфіксії (4-5 балів за шкалою Апгар) народилися 5 (9,4%) новонароджених. В основній групі цей показник був 2 (3,1%) дітей. Важка асфіксія (3 бали) спостерігалася в контрольній групі у 2 дітей (3,8%). У задовільному стані, з оцінкою за шкалою Апгар 7-9 балів в даній групі, народилися всього 48 (87,3 %). У пацієток основної групи дітей народжених в асфіксії важкого ступеня не було, переважна більшість новонароджених 62 (95,4%) була оцінена за шкалою Апгар 7-9 балів.

Троє новонароджених із основної групи (4,7%) та семеро дітей (13,2%) із контрольної групи були переведені в обласну дитячу лікарню. Ще 5 дітей (9,4%), народжених матерями, які при низькій плацентації з ранніх термінів не отримували профілактики ПД, були переведені до обласної дитячої лікарні з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

Нами не відмічено випадків гнійно-септичних ускладнень післяпологового періоду в породіль досліджуваних нами груп.

При морфометричному дослідженні плацент ми встановили, що форма плацент в основній групі жінок істотно відрізнялась від такої у вагітних контрольної групи. Так, від жінок, яким не проводилася профілактика ПД значно рідше, ніж у основній групі, мали колоподібну форму ($p<0,001$) і достовірно частіше – овальну ($p<0,01$).

Отримані результати аналізу нами слід розглядати як доказ формування ПД на ранніх термінах гестації, оскільки форма плаценти є опосередкованим відображенням умов плацентації, яка завершується в I триместрі вагітності.

При проведенні вимірів ми встановили, що маса плаценти в основній групі склала $452,2 \pm 22,0$ г, в той час як в контролі даний показник в середньому склав $305,6 \pm 18,0$ г ($p < 0,05$). Тобто, дефіцит маси плацент від жінок, яким не проводилася профілактика ПД становить 32,4%.

Для плацент від жінок із низьким розташуванням хоріону, яким не проводилася профілактика ПД характерним було зниження товщини плаценти ($p < 0,001$). Поряд з тим у переважної більшості вагітних контрольної групи стоншення плаценти поєднувалось із зменшенням її площі, яка на 21 % була меншою, ніж у основній групі ($p < 0,05$).

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

Все вище означене створює умови для значного погіршення обміну речовин між кров'ю матері та плоду, пояснює клінічні ознаки ПД.

Проведені дослідження показали, що ефективність запропонованої нами комплексної медикаментозної корекції ПД при аномальній плацентації, що в свою чергу призвело до покращення перебігу вагітності та пологів і стало ефективним засобом профілактики СЗРП, дистресу плода та асфіксії новонароджених.

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аntenатальна охорона плода і профілактика перинатальної смертності – одна із найважливіших проблем сучасної медицини. Не дивлячись на чисельні дослідження стану фетоплацентарного комплексу, а також вивчення питань фізіології і патології вагітності та періоду новонародженості, ця проблема залишається провідною в акушерстві, так як формує показник перинатальні захворюваності та смертності [11, 36, 90, 181, 253]. Особливе значення у формуванні ПД має розташування хоріону та плаценти у порожнині матки [31, 55, 104, 227, 252].

За даними літератури, АРП – відносно часта патологія. В І триместрі аномальна плацентації зустрічається у 9-30% випадків, до пологів частота передлежання плаценти коливається в межах 0,3-1,04%, низька плацентація – розміщення плаценти у нижньому сегменті матки, зустрічається у 9,1% вагітних [27, 64, 104, 156].

Однак ця проблема являється не досить дослідженою. За літературними даними недостатньо вивчені причини, фактори ризику виникнення аномальної плацентації та в подальшому розвиток первинної ПД при даній патології. Відсутні дані щодо визначення показників гемостазу, змін гормональної та білкової функцій, особливості гістологічної будови хоріону при аномальному розміщенні хоріону в ранні терміни гестації. Також, в літературі майже не зустрічається повідомлень про виникнення первинної ПД при аномальному розміщенні хоріону, зокрема локалізації в нижньому сегменті матки (Хачапулідзе В.В., 2004, Anderson N.G., 2000).

З метою вище вказаного нами проведений клініко-статистичний аналіз 150 індивідуальних карт вагітної та породіллі у жінок із низьким розміщенням плаценти (основна група) та 80 вагітних із нормальним розміщенням плаценти у дні та тілі матки (контрольна група), які були під диспансерним наглядом в ЖК №2 м. Чернівці. 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 И.В., 2007; Зайцева Р.К., 2010 та інш.), які відзначають вищу ймовірність розташування плаценти в нижньому сегменті матки у старших за віком вагітних.

Проаналізувавши зростові-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.

Аналізуючи соціальну зайнятість вагітних, ми відмітили, що у досліджених групах вона була приблизно однотипною ($p>0,05$). Тобто залежність між виникненням у жінок низької плацентації та родом занять вагітних нами не просліджувалася.

Аналізуючи менструальну функцію можна зазначити, що початок менструацій у жінок після 14 років відмічається 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 відмічається в 2,5 рази рідше, ніж в контролі, де цей показник становив 91,3%. Менструації тривалістю більше 5 днів у жінок із низькою плацентацією відмічаються в 34,7%, у порівнянні із жінками з нормальним розміщенням плаценти – 15,0% ($p<0,05$), які супроводжуються значною крововтратою і характеризують 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 виявляється 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 спостерігається у основній групі вагітних ($p<0,05$). Ці дані узгоджуються з останніми дослідженнями И.В. Медяниковой (2007), Т.В. Шевченко (2012), В.В. Колчиной (2014) та інш.

У жінок із аномальним розміщенням плаценти термін початку статевого життя діагностовано 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 $16,7 \pm 0,26$ 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, являються сприяючими чинниками виникнення АРП, що цілком погоджено з нашими даними.

При аналізі паритету пологів достовірною є 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. Сидорової (2003) пов'язано з 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%) страждала запальними захворюваннями 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 була ерозія 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 контролі цей показник становив 17,5% ($p < 0,05$). У переважної більшості вагітних основної групи (70,0%) – були перенесені дитячі інфекції (кашлюк, кір, вітряна віспа). У вагітних контрольної групи дитячі інфекції в минулому спостерігалися у 47,5% ($p < 0,05$). Ми не знайшли 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 зустрічається у 59,3% випадків, що достовірно частіше у порівнянні з контролем - 32,5%. Анемія також достовірно ($p < 0,05$) частіше спостерігалася у вагітних із низьким розташуванням плаценти, відповідно 38,7% та 23,8%. Аналізуючи інші екстрагенітальні захворювання достовірної різниці у показниках нами не було виявлено. Т.А. Протопопова вказує на наявність у жінок із аномальною плацентацією екстрагенітальних захворювань (нейроциркуляторна дистонія, хронічний пієлонефрит, хронічний бронхіт, пневмонія та інші). Т.В. Шевченко (2012) вказує також на більшу частоту серцево-судинних захворювань та захворювань шлунково-кишкового тракту при аномальній плацентації.

Аналіз перебігу даної вагітності у жінок із низьким розташуванням плаценти показав, що у вагітних основної групи відмічалось достовірне, порівняно з контролем загрози переривання без кровотечі 46,7% проти 21,3% випадків ($p < 0,05$), загрози переривання вагітності з кровотечею 28,7% проти 13,8% випадків. В II триместрі відмічалася висока частота часткового відшарування плаценти в основній групі в порівнянні з групою контролю відповідно: 14,7% проти 6,3% спостережень ($p < 0,05$), загрози переривання вагітності без кровотечі 30,7% проти 17,5%, дистрес плода відмічався у 20,0% проти 10,0% вагітних ($p < 0,05$). В III триместрі зростала кількість ускладнень з

боку плода: дистрес плода під час вагітності 35,3% проти 11,3% у групі контролю ($p<0,05$) та СЗРП 22,0% проти 10,0% жінок ($p<0,05$). На тлі низької плацентації майже в 2 рази частіше розвивалася ПД (відповідно 50,7% і 22,5%).

Вагітність завершилася передчасними пологамі у 24,0% у 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 у 24,0% випадків ($p<0,05$). Т.В. Шевченко (2012) дає у своїх дослідженнях більший показник – 35,6% випадків.

Новонароджені від матерів із аномальним розміщенням плаценти оцінювалися по шкалі 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 різній ступені асфіксії 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 - $2672,5 \pm 28,3$ г, тоді як у контролі цей показник дорівнював $3387,5 \pm 21,3$ ($p<0,05$). Зменшувалася і довжина тіла новонароджених ($49,2 \text{ см} \pm 1,2$ і $54,2 \text{ см} \pm 1,7$). У літературі за даними різних авторів відмічаються аналогічні дані (Протопопова Т.А., 2003; Зайцева Р.К., 2010; Колчина В.В., 2014 та інш.).

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 артифіційні аборти в анамнезі), гінекологічними та екстрагенітальними захворюваннями в анамнезі.

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

Високоінформативним діагностичним показником функціонального стану фетоплацентарної системи є гормонопродукуюча та білковосинтезуюча 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 низьким розміщенням хоріону показало, що концентрація даного гормону була нижчою, ніж у вагітних із розташуванням хоріону у тілі та дні матки. Так, вміст ХГ в крові жінок із низькою плацентацією 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 [182].

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 [12, 45, 47, 49, 67, 146].

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 гестозі [183], завмерлій вагітності [77], затримці росту та розвитку плода [97].

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 можемо зробити висновок, що зниження, порівняно із контролем, сироваткових рівнів основних гестаційних протеїнів (ТБГ та АМГФ) у вагітних із низькою плацентацією, а також відсутність нормального зростання концентрацій вказаних білків протягом першого триместру у вагітних основної групи, свідчать, на нашу думку, про знижену білково-синтезуючу 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: знижується концентрація ХГ на 2,2%, плацентарного лактогену на 2,8 % та білка ТБГ на 2,7 % в порівнянні 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 не виявлено.

У терміні вагітності 9-12 тижнів спостерігаються більш суттєві гормонально-білкові зміни у трофобласті хоріона: в основній групі у порівнянні з контролем достовірно зменшується кількість ХГ на 6,3 %, плацентарного лактогену на 10,9 %, ТБГ на 5,4% ($p < 0,05$), що на нашу думку свідчить про початок розвитку первинної ПД. Також відмічається достовірне ($p < 0,05$) зростання величини коефіцієнта R/V у вагітних в 9-12 тижнів гестації з низьким розміщенням хоріону, що підтверджується збільшенням вище вказаних показників. Викладене вище узгоджується із даними М.Н. Болтовської (2003), О.П. Шендерюка, І.С. Давиденка (2012), які констатували зміни даного показника 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 вивчалася система регуляції агрегантного стану крові, яка включає коагуляційний, тромбоцитарно-судинний гемостаз, протизсідуючу та фібринолітичну підсистеми. Отримані дані свідчать, що показники ЧР, який характеризує внутрішній шлях згортання крові, ПТЧ, що відображає активність III та VII факторів зсідання крові, та 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 стосуються і головного компоненту протизгортаючої системи – показника 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, вірогідно нижчі 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.

Виявленні нами зміни дозволяють зробити припущення, що у вагітних із низьким розміщенням хоріону в терміні 9-12 тижнів гестації спостерігається активація прокоагулянтних механізмів 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; BrennerB., 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-стабілізуючого 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 видно, що у групі вагітних із низьким розташуванням хоріону відмічається зниження інтенсивності інвазії трофобласта в матково-плацентарній ділянці. Це проявляє себе у першу чергу зменшенням кількості клітин трофобласта, зокрема цитотрофобласта. Окрім того, спостерігається низька присутність інвазивного трофобласта в СА 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, ми бачимо, що суттєвих змін у даному терміні вагітності не спостерігається. Лише у вагітних основної групи виявляється тенденція до зниження відсотку трофобластичних та вільозних відростків у порівнянні з контролем, 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 полягають у наступному: при підрахунку співвідношення різних типів вільозних утворень, виявлено зменшення відсотку трофобластичних і вільозних відростків 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 основному відставав від очікуваних результатів на $5 \pm 0,2$ днів ($p < 0,05$).

У контрольній групі об'єм плідного яйця відповідав параметрам фізіологічної вагітності. Що стосується основної групи, то у 76% (19) вагітних виявлені відхилення від норми в 9-12 тижнів вагітності, що проявлялося у зменшенні об'єму плідного яйця та одночасному зменшенні об'єму амніона.

За допомогою доплерометричних досліджень були отримані спектри кривих швидкостей кровоплину в правій і лівій МА, СА, які доставляють кров безпосередньо до ворсинчастого хоріону.

Отримані дані показують, що зміни показників гемодинаміки (СДС, ІР, ПІ) в правій МА у жінок із низьким розташуванням хоріону в 5-8 тижнів вагітності не були виражені порівняно з контрольною групою. Напевно, це можна пояснити переважним розміщенням ворсинчастого хоріону на лівій стороні матки, що сприяло реєстрації більш високих значень індексів резистентності [279, 281]. Аналізуючи швидкості кровотоку в МА, ми бачимо, що в правій МА пульсова систолічна швидкість ($38,9 \pm 1,6$ см/с) та пікова швидкість усереднена за часом ($13,9 \pm 1,0$ см/с) в основній групі була достовірно нижчою порівняно з групою контролю ($p < 0,05$), відповідно: $49,1 \pm 2,1$ см/с; $18,9 \pm 1,3$ см/с. В лівій же МА при низькій плацентації відмічається достовірне підвищення показників судинного опору (ІР - $1,2 \pm 0,08$, ПІ - $1,8 \pm 0,18$), а також достовірне зниження швидкостей кровотоку (КДШ - $5,4 \pm 0,6$ см/с, СДШ - $5,3 \pm 0,6$ см/с) у порівнянні з вагітними з нормальним розташуванням хоріону (ІР - $0,95 \pm 0,06$, ПІ - $1,33 \pm 0,13$, КДШ - $7,4 \pm 0,7$ см/с, СДШ - $7,2 \pm 0,7$ см/с). Можливо, це потрібно розцінити як неблагоприємну прогностичну ознаку у зв'язку із зменшенням надходження крові в СА і далі, в міжворсинчастий простір.

В СА всі індекси резистентності (СДС - $3,9 \pm 0,3$, ІР - $3,0 \pm 0,3$, ПІ - $1,1 \pm 0,08$) у вагітних з низьким розміщенням хоріону в 5-8 тижнів вагітності були вищі у

порівнянні з контролем – СДС - $3,0 \pm 0,3$, ІР - $0,58 \pm 0,03$, ПІ - $1,1 \pm 0,08$, а швидкості кровоплину – нижчі порівняно із групою контролю (статистично достовірна різниця ПШУЧ, $p < 0,05$).

Високорезистентний кровоплин зберігається в правій і лівій маткових артеріях в 9-12 тижнів гестації при низькій плацентації. При вивченні кровоплину в обох МА виявлено достовірне збільшення показників резистентності (СДС - $8,2 \pm 0,8$, ІР - $0,95 \pm 0,06$, ПІ - $1,8 \pm 0,17$) та достовірне зниження швидкостей кровотоку (ПСШ - $62,3 \pm 2,9$, КДШ - $14,1 \pm 0,9$, СДШ - $14,5 \pm 0,9$, ПШУЧ - $30,9 \pm 1,4$ см/с), у вагітних основної групи у порівнянні з аналогічними показниками у вагітних контрольної групи - СДС - $6,1 \pm 0,6$, ІР - $0,79 \pm 0,05$, ПІ - $1,3 \pm 0,15$, ПСШ - $76,2 \pm 3,1$ см/с, КДШ - $18,9 \pm 1,2$ см/с, СДШ - $18,5 \pm 1,2$ см/с, ПШУЧ - $38,8 \pm 1,5$ см/с, ($p < 0,05$).

При оцінці показників доплерометрії в СА при дослідженні в 9-12 тижнів вагітності в основній групі відмічені високі показники периферичного опору, що відповідно склали СДС - $3,1 \pm 0,4$; ІР $0,64 \pm 0,05$; ПІ - $1,1 \pm 0,11$ у порівнянні з контролем $2,1 \pm 0,2$; $0,5 \pm 0,04$; $0,82 \pm 0,04$, відповідно ($p > 0,05$). Показники СДС на 32,2%, ІР на 21,9%, ПІ на 25,5% вищі у жінок із низькою плацентацією, порівняно з вагітними з нормальним розміщенням хоріону. Зниження швидкостей кровоплину найбільш суттєві у СА у 9-12 тижнів гестації, що проявляється достовірним зниженням ПСШ - $48,2 \pm 1,7$ см/с, КДШ - $25,4 \pm 1,4$ см/с, СДШ - $24,2 \pm 1,4$ см/с, ПШУЧ - $38,1 \pm 1,6$ см/с, у вагітних із низьким розміщенням хоріону порівняно із контрольною групою – ПСШ - $60,4 \pm 2,8$ см/с, КДШ - $33,7 \pm 1,5$ см/с, СДШ - $34,4 \pm 1,4$ см/с, ПШУЧ - $56,3 \pm 2,1$ см/с, ($p > 0,05$). В СА показники судинного опору в основній та контрольній групах більш низькі порівняно з МА.

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

Отже, порушення кровоплину в маткових та спіральних артеріях прогресує 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 [278, 286, 287]. З розвитком вагітності від 5 до 12 тижнів відбувалось поступове збільшення об'єму хоріона від 1,7 до 72,9 см³ 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 відбувається достовірне зниження індексу васкуляризації у вагітних із низькою плацентацією, порівняно з вагітними з нормальним розміщенням хоріону, відповідно $15,6 \pm 0,36$ та $8,11 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Що також є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку первинної ПД.

У терміні гестації 9-12 тижнів відбуваються більш суттєві зміни даного показника, його зниження VI відбувається в 2,2 рази. Отже, порушення кровотоку в хоріоні є достовірною діагностичною складовою розвитку ПД з ранніх термінів гестації.

Індекс кровоплину (FI) в хоріоні в I триместрі вагітності поступово збільшувався 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, $p > 0,05$).

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

Під нашим спостереженням було 119 вагітних із низьким розташуванням хоріону. Основна група - 64 вагітних із низьким розташуванням хоріону, яким проводилася профілактика дисфункції плаценти з ранніх термінів гестації, друга група контрольна - 55 жінок із низькою плацентацією, яким не проводилася профілактика ПД 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, екстрактгінкгобілоба 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 по 16 тиждів вагітності. Курс повторювався 2-3 рази з інтервалом 2-3 тижні. Гестогенотерапія проводилася до завершення періоду плацентації. Жінки з контрольної групи отримували тільки фолієву кислоту та вітамін Е (відповідно до наказу МОЗ України №417).

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 отримувала 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 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 – $91,48 \pm 3,96$ 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 при $p < 0,05$), 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 СА 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 вище в порівнянні з вагітними, які отримували комплекс профілактичних заходів ПД (СДС - $2,0 \pm 0,4$, ІР - $0,4 \pm 0,07$, ПІ - $0,8 \pm 0,08$; $p < 0,05$), а швидкості кровотоку – нижче в порівнянні з основною групою (статистична достовірна різниця ПШУЧ - $34,2 \pm 1,9$ та $46,2 \pm 2,5$ см/с, $p < 0,05$), 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 МА 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. Також підвищуються швидкості кровотоку, достовірна різниця у показниках КДШ - $17,8 \pm 1,1$ та ПШУЧ - $30,5 \pm 1,5$ см/с (права МА), КДШ - $18,8 \pm 1,1$ см/с, ПШУЧ - $27,5 \pm 1,5$ см/с (ліва МА), $p < 0,05$.

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 і від показника контрольної групи вагітних ($62,0 \pm 4,1 \text{ см}^3$ і $48,1 \pm 3,8 \text{ см}^3$). 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 загроза переривання вагітності з кровотечею зустрічалась в основній групі 10,9%, в контрольній - 25,5% ($p < 0,05$). Загроза переривання вагітності без кровотечі відповідно 29,7% і 56,4% ($p < 0,05$).

В II триместрі гестації зберігалися ті самі тенденції. У жінок основної групи кращий перебіг вагітності відмічався і в III триместрі гестації: загроза передчасних пологів була у 12,5% вагітних основної групи у порівнянні з контрольною групою, де даний показник становив 27,3% ($p < 0,05$), передчасне відшарування низько розташованої плаценти у 6,3% проти 20,0% ($p < 0,05$), фетоплацентарна дисфункції - 18,8% проти 36,4% ($p < 0,05$), СЗРП - 4,7% проти 16,4% ($p < 0,05$) та дистрес плода під час вагітності - 7,8% проти 23,6% ($p < 0,05$).

В основній групі термінових пологів у пацієнток із аномальною плацентацією було 60 (93,7%), передчасних – 4 (6,3%), що у порівнянні з контрольною групою є достовірно нижчим ($p < 0,05$), частота термінових пологів в контрольній групі складає 44 (80,0%), а передчасних пологів – 11 (20,0%).

У основній групі з профілактикою ПД у 4,4 рази рідше пологи були патологічними ($p < 0,05$).

Встановлено, що у 1,8% випадків у пацієнток без профілактики ПД пологи відбулися у терміні 28-30 тижнів гестації, а у групі з профілактикою плацентарної дисфункції передчасних пологів в даному терміні гестації не було. Найбільша кількість передчасних пологів була у терміні 34-36 тижнів вагітності у основній та контрольній групах (3,1% та 9,1%), відповідно.

В терміні 33-37 тижнів вагітності СЗРП виявлено у 2,4 рази частіше порівняно з контрольною групою.

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: III ступінь зрілості плаценти візуалізувався у 2,24 рази частіше у пацієнток групи контролю, ніж в основній групі.

Останнє підтверджувалось даними патоморфологічного дослідження, відповідно до якого у переважній більшості пацієнток 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 проводилась профілактика ПД з ранніх термінів та у 28 жінок (50,9%) у групі контролю ($p < 0,05$).

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.

Проаналізувавши стан новонароджених, що народилися в досліджуваних групах виявили, що живих дітей у групі з профілактикою ПД народилося 64 (100,0%), у контрольній групі - 53 (96,4%) живих дітей та 2 (3,6%) дітей народилося мертвих. Найбільший відсоток недоношених дітей ($p < 0,05$)

зустрічався у пацієнток із низьким розташуванням плаценти без корекції ПД у порівнянні з основною групою (20,0% і 6,3% відповідно), що пояснюється найбільш високою частотою передчасних пологів у даній підгрупі.

У пацієнток без профілактики ПД в помірній асфіксії (4-5 балів за шкалою Апгар) народилися 5 (9,4%) новонароджених. В основній групі цей показник був 2 (3,1%) дітей. Важка асфіксія (3 бали) спостерігалася в контрольній групі у 2 дітей (3,8%). У задовільному стані, з оцінкою за шкалою Апгар 7-9 балів в даній групі, народилися всього 48 (87,3 %). У пацієнток основної групи дітей, народжених в асфіксії важкого ступеня, не було. Переважна більшість новонароджених 62 (95,4%) була оцінена за шкалою Апгар 7-9 балів. Троє новонароджених із основної групи (4,7%) та семеро дітей (13,2%) із контрольної групи були переведені в обласну дитячу лікарню. Ще 5 дітей (49,4%), народжених матерями, які при низькій плацентації з ранніх термінів не отримували профілактики ПД, були переведені до обласної дитячої лікарні з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

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 І 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абельская И.С. Гормональный и иммунный статусы беременных при плацентарной недостаточности / И.С. Абельская, Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2013. - №3 (27). - С. 15-28.
2. Агаджанова А.А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома при невынашивании беременности / А.А. Агаджанова // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 2013. – №2. – С. 40-45.
3. Агонист прогестерона дидрогестерон (дюфастон) как препарат для лечения угрожающего аборта / М.А. Репина, Н.Е. Лебедева, Л.П. Жданюк [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. XLIX, вып. 1. – С. 36-38.
4. Аллахвердов Ю.А. Ультразвуковая диагностика. Атлас: учебно-практическое пособие / Ю.А. Аллахвердов. – Ростов-на-Дону. – 2013. – 324с.
5. Аляутдина О.С. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбгеморрагических осложнений / О.С. Аляутдина, Л.Н. Смирнова, С.Г. Броменская //Акушерство и гинекология. – 1999. - №2. – С.18-22.
6. Альфа-2-микроглобулин фертильности (гликоделин-S) как возможный фактор антиспермального иммунитета / Е. Калашникова, С. Кокаровцева, М. Маршицкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2004. – Т.10, №5. – С.37-41.
7. Альфа-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия / М.Н. Болтовская, Г.Д. Попов, Е.А. Калинина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2000. – Т.6, №6. – С.6-11.
8. Аномалии расположения плаценты: акушерские и перинатальные аспекты / В.С. Горин, Р.К. Зайцева, Е.С. Серебренникова [и др.] // Российский вестник акушер-гинеколога. - 2010.– №6. – С.26-31.

9. Анчева И.А. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденций современного акушерства (обзор литературы) / И.А. Анчева // Буковинський медичний вісник. – 2016. - Т. 20, № 1 (77). - С.196-199.
10. Аншина М.Б. Дефицит прогестерона, способы его оценки и коррекции с помощью препарата дюфастон (клиническая лекция) /М.Б. Аншина, Р.А. Нерсисян // Проблемы репродукции. – 2003. – Т.9, №4. – С.23-26.
11. Аржанова О.Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: учебн. пособие / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева, Т.Г. Ковалева – СПб.: Нордмед-Издат, 2012. – 32 с.
12. Артюшенко В.В. Роль ангіогенних факторів росту у виникненні плацентарної дисфункції та затримці розвитку плода / В.В. Артюшенко // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1 (23). – С. 76-80.
13. Бабаева Г.И. Возможные причины и прогностические критерии развития плацентарной недостаточности / Г.И. Бабаева // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2013. - Т. 8, № 2. - С. 97-100.
14. Баграмян Э.Р. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса / Э.Р. Баграмян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7. – С. 10-13.
15. Баринаева И.В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного / И.В. Баринаева, Ю.Б. Котов // Росс. вестн. акуш.- гинекол. – 2013. – № 4. – С. 22-26.
16. Безнощенко Г.Б. Организация скрининга в перинатальном периоде у женщин с низким прикреплением плаценты / Г.Б. Безнощенко // Омский научный вестник. – 2004. - №3. – С.164-165.
17. Белокриницкая Т.Я. Факторы риска и пути профилактики хронической фетоплацентарной недостаточности / Т.Я. Белокриницкая,

- Н.А. Федосеева, О.В. Турков // Актуальные проблемы медицинской практики. – 2006. – С.16-18.
18. Белоусова Е.П. Осложнения беременности и родов при аномалиях расположения плаценты / Е.П. Белоусова // Материалы 8-го Всероссийского, научного форума «Мать и дитя» (Москва, 3-6 октября 2006 г.).- М., 2006. - С.37-38.
 19. Бербець А.М. Значення деяких показників гомеостазу в розвитку дисфункції плаценти у жінок із загрозою невиношування у ранні терміни гестації / А.М. Бербець // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. - 2011.- Т. I, №2. - С.78-82.
 20. Бесєдін В.М. Зміни системи гемостазу вагітних з антифосфоліпідним синдромом в динаміці / В.М. Бесєдін // Вісник наукових досліджень. – 2006. - №2. – С.37-39.
 21. Бичуль О.К. Роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности / О.К. Бичуль // Российский медицинский журнал. – 2008. - №3. – С.18-21.
 22. Богданович Р.Н. Взаимосвязь гормональной активности с трофобластическим β 1-гликопротеином при беременности / Р.Н. Богданович, Н.Ф. Кушнерова // Физиология человека. – 2005. - Т.31, №2. –С.103-107.
 23. Богданович Р.Н. Значение определения гормонов фетоплацентарной системы и трофобластического β -гликопротеина у беременных с угрозой невынашивания для диагностики плацентарной недостаточности / Р.Н. Богданович, Т.А. Берестовая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т.5, №6. – С.3-6.
 24. Богданович Р.Н. Методические подходы к определению трофобластического β -гликопротеина / Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. - №3. – С.9-11.
 25. Богданович Р.Н. Синтез трофобластического β 1-гликопротеина при наличии аутоантител у беременных женщин / Р.Н. Богданович,

- И.В. Чикаловец, Н. Бандур // Медицинская иммунология. – 2005. – Т.7, №1. – С.85-88.
26. Богданович Р.Н. Система гемостаза и трофобластический β -1 гликопротеин при невынашивании беременности / Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т.50, В.2. – С.198-203.
27. Бойко В.І. Тактика ведення вагітності за наявності аномальної плацентації / В.І. Бойко, Т.В. Шевченко // Здоровье женщины. - 2012. - № 4. - С. 116-117.
28. Бойко В.И. Аномальное расположение плаценты: причины и особенности течения беременности / В.И. Бойко, Т.В. Шевченко //Зб. наук. пр. співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2011. – Вип. 20, кн. 4, ч.1. – С.15-19.
29. Бойко В.И. Миграция аномально расположенной плаценты – как фактор риска гестационных осложнений / В.И. Бойко, Т.В. Шевченко //Зб. наук. пр. співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2011. – Вип. 20, кн. 4, ч.2. – С.22-26.
30. Бойчук А.В. Діагностика і корекція порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних після лікування неплідності / А.В. Бойчук // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 2. – С. 74–84
31. Бондарчук В.П. Перебіг пологів та післяпологового періоду у вагітних залежно від місця розміщення плаценти на стінці матки / В.П. Бондарчук, Л.І. Салюк // Вісник наукових досліджень. – 2003. - №1. – С.123-124.
32. Бурлев В.А. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности (обзор литературы) / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, В.Л. Тютюнник // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 7-11.
33. Бычков В.И. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности / В.И. Бычков, Е.Е. Образцова // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 6-11.

34. Вдовиченко Ю.П. Акушерські аспекти аномальної плацентації / Ю.П. Вдовиченко, С.А. Курицина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2011. - Т. 73, № 2. - С. 60-63.
35. Вдовиченко Ю.П. Диагностика и профилактика перинатальной патологии при аномальной плацентации / Ю.П. Вдовиченко, С.А. Курицина, Н.О. Урсаки // Здоровье женщины. – 2014. - №2 (88). – С.157-159.
36. Вдовиченко Ю.П. Коррекция фетоплацентарной недостаточности у женщин с нейроциркуляторной астенией с использованием препарата Кратал / Ю.П. Вдовиченко, Д.Р. Шадлун, Ахмад Алтурк // Репродуктивное здоровье женщины. - 2003. - №1. – С.29-31.
37. Вдовиченко Ю.П. Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Ткаченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2 (390). – С.78–85.
38. Вегетативный дисбаланс, течение беременности и родов при аномалиях расположения плаценты / В.С. Горин, Р.К. Зайцева, Е.С. Серебренникова [и др.] // Матер. IV Регионального научного форума «Мать и дитя», 28-30 июня Екатеринбург. - 2010.- С.80-81.
39. Вегетативный дисбаланс, течение беременности и родов при низкой плацентации / Р.К. Зайцева, В.С. Горин, Е.С. Серебренникова [и др.] // Матер. XI Всеросс. научн. форума Мать и дитя. - 2010. - С.71-72.
40. Вербановська Н.В. Шляхи оптимізації ведення пологів при хронічній фетоплацентарній недостатності / Н.В. Вербановська, П.П. Григоренко // Вісник наукових досліджень – 2012. – Т. 2. – С. 136–137.
41. Виговська Я.І. Система гемостазу (лекція) / Я.І. Виговська //Український журнал гематології та трансфузіології. – 2003. - №5. – С.53-59.
42. Владимирова Н.Ю. Опыт комплексной диагностики и лечения плацентарной недостаточности / Н.Ю. Владимирова, И.А. Баглай // Медицинская помощь. – 2004. - №5. – С.27-30.

43. Влияние вегетативного дисбаланса на течение беременности, родов при аномалиях расположения плаценты / В.С. Горин, Е.С. Серебренникова, Р.К. Зайцева [и др.] // Вест. перинат., акушер. и гинеколог. - 2007. - В. XIV. - С.145-151.
44. Возможности и перспективы фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности / С.В. Новикова, В.А. Туманова, А.В. Микаелян [и др.] // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. - 2008. - №4. - С.6-8.
45. Гайструк Н.А. Використання мілдронату для корекції фетоплацентарної недостатності у вагітних із гіпертензивним синдромом / Н.А. Гайструк // Ліки України. - 2003. - №6. - С.29-30.
46. Гайструк Н.А. Прогнозування плацентарної недостатності у вагітних з артеріальною гіпертензією / Н.А. Гайструк, А.Н. Гайструк, А.В. Мельник // Здоровье женщины. - 2006. - №3(27). - С.16-18.
47. Гопчук О.М. Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці / О.М. Гопчук // Здоровье женщины. - 2016. - №2(108). - С.36-41.
48. Грищенко О.В. Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі / О.В. Грищенко, І.В. Лахно, А.Є. Ткачов. - Харків: Торнадо, 2012. - 42 с.
49. Давиденко И.С. Иммуногистохимия плацентарного лактогена с помощью компьютерной микроденситометрии в синцитиотрофобласте плаценты беременных с железодефицитной анемией / И.С. Давиденко, Т.Д. Задорожная // Здоровье женщины. - 2005. - №2 (22). - С.35-38.
50. Давиденко І.С. Мікроскопічна анатомія хоріального дерева в залежності від періоду гестації та ступеня тяжкості анемії у вагітних / І.С. Давиденко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2002. - Т.1, №1. - С.13-16.
51. Давиденко І.С. Морфологічна характеристика структур матково-плацентарної ділянки в різні терміни гестації при залізодефіцитній анемії у

- вагітних / І.С. Давиденко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т.4, №3. – С.49-53.
52. Двуліт М.П. Визначення білків плаценти для діагностики та прогнозування плацентарної недостатності у вагітних з артеріальною гіпертензією / М.П. Двуліт // Вісник наукових досліджень. – 2006. - №2. – С.31-32.
53. Децидуализация эндометрия как фактор, регулирующий цитотрофобластическую инвазию в течение I триместра беременности / А.П. Милованов, Т.В. Фокина, Н.А. Старосветская [и др.] // Архив патологии. – 2007. – Т.69, №5. – С.31-34.
54. Дзюба О.М. Плацентарна недостатність у вагітних із захворюваннями серцево-судинної систем (особливості розвитку, ультразвукові та гемодинамічні ознаки) / О.М. Дзюба // Здоровье женщины. – 2015. – №2 (98). – С.79-83.
55. Дивакова Т.С. Количественная характеристика церулоплазмينا крови у беременных с низкой плацентацией / Т.С. Дивакова, Е.И. Лобан // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. - № 1. - С.30-33.
56. Дивакова Т.С. Особенности уровня стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты / Т.С. Дивакова, Е.И. Лобан, Л.В. Пленина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2010. -Т.9, № 2. - С.92-96.
57. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом течении беременности / И. Василенко, С. Гаспарян, И. Антонова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т.5, №4. – С.5-12.
58. Доротенко А.Ю. Ультразвуковые плацентарные факторы риска развития фетоплацентарной недостаточности / А.Ю. Доротенко // Пренатальная диагностика. – 2005. – Т.4, №3. – С.237-239.

59. Дуболазов В.Д. Профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией / В.Д. Дуболазов // Здоровье женщины. – 2006. - №2(26). – С.31-36.
60. Екимова И.В. Хорионический гонадотропин и его свободная бета-субъединица при беременности / И.В. Екимова, Е.А. Гончарова // Проблемы репродукции. – 2007. – Т.13, №1. – С.96-98.
61. Жук С.І. Плацентарна дисфункція та натуропатичні методи її лікування / С.І. Жук, Н.О. Данкович, Е.Ш. Абляєва // Здоровье женщины. – 2012. – № 2. – С. 96-99.
62. Заболотна М.Л. Пролактин, хоріонічний гонадотропін, кортизон та простагландин Е2 в крові вагітних з галактореєю при невиношуванні / М.Л. Заболотна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. - №1. – С.89-91.
63. Зайналова С.А. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. - Т. 9, № 2. - 2014. - С. 15-23.
64. Зайцева Р.К. Оптимизация ведения беременности у женщин с аномалиями расположения плаценты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Уфа. – 2011. – 26с.
65. Запорожан В.М. Плацентарна недостатність та її вплив на плід / В.М. Запорожан, Л.І. Даниленко, Р.Ф. Макулькін // Одеський мед. журнал. – 2009. – № 4. – С. 82-84.
66. Застосування кардонату в терапії фетоплацентарної недостатності у вагітних з невиношуванням / В.П. Квашенко, І.Т. Говоруха, М.В. Шаталова [и др.] // Медична хімія. – 2002. – Т.4, №1. – С.5-8.
67. Игнатко И.В. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / И.В. Игнатко, А.И. Давыдов, М.В. Рыбин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т.5, №6. – С.68-74.

68. Игнатко И.В. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных высокого перинатального риска / И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т.6, №5. – С.11-18.
69. Игнатко И.В. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом / И.В. Игнатко, Г.Г. Гониянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7, №6. – С.25-32.
70. Использование актовегина в комплексной терапии гестоза и плацентарной недостаточности / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Е.В. Карпова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2008. - № 16. - С.16-19.
71. Іванський І.Д. Кореляція між концентрацією плацентарного лактогену та білка у трофобласті хоріальних ворсин залежно від дефіциту заліза у вагітних / І.Д. Іванський, І.С. Давиденко // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, №3. – С.34-37.
72. Каліновська І.В. Динаміка рівня трофобластичного $\beta 1$ -глікопротеїну за різних форм фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді / І.В. Каліновська // Патологія. – 2006. – Т.3, №1. – С.51-52.
73. Каліновська І.В. Дослідження гормонального статусу вагітних при різних формах фетоплацентарної недостатності в ранньому ембріональному періоді / І.В. Каліновська // Вісник наукових досліджень. – 2006. - №2. – С.5-6.
74. Каліновська І.В. Плацентарна недостатність: патогенез, рання діагностика, тактика ведення вагітності та розродження / І.В. Каліновська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №5. – С. 42-46.
75. Канева Ф.М. Показатели антикоагулянтной системы у женщин с невынашиванием беременности / Ф.М. Канева, А.Л. Фролов, А.Ж. Гильманов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. - №9. – С.52.

76. Карасева Ю.В. Диагностика плацентарной дисфункции по психонейроиммунологическим показателям / Ю.В. Карасева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. IX, №4. – С. 7–9.
77. Карлійчук Є.С. Особливості динаміки вмісту деяких гормонів і білків зони вагітності у трофобласті ворсинчастого хоріону при викидні, що не відбувся, в I триместрі гестації / Є.С. Карлійчук, І.С. Давиденко, О.О. Карлійчук // Патологія. - 2011. - Т. 8, № 1. - С.64-68.
78. Карсаева В.В. Материнско-плодовые корреляции гемодинамики при фетоплацентарной недостаточности / В.В. Карсаева, Ю.В. Рец // Сиб. мед. журнал. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 114-115.
79. Каспарова А.Э. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска / А.Э. Каспарова, Л.А. Мордовина, Л.В. Сус [и др.] // Лечащий врач. – 2011. - №11. – С.25-30.
80. Качалина Т.С. Антиоксидантная терапия плацентарной недостаточности при гестозе / Т.С. Качалина, Н.В. Лебедева, Л.Н. Ильина // Практическая медицина. - 2010. - № 4 (43). - С.98-99.
81. Кашеева Т.К. Биохимический скрининг маркерных белков в сыворотке крови беременных (лекция) / Т.К. Кашеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. - №2. – С.25-32.
82. Климов В.А. Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности / В.А. Климов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7, №4. – С.25-28.
83. Коротких И.Н. Низкая плацентация в ранние сроки гестации: особенности течения родов и состояния новорожденного / И.Н. Коротких, В.В. Колчина, Л.В. Азарова // Врач-аспирант. – 2014. – Т.64., № 3.1. – С. 192-195.

84. Костюк В.М. Гормонсинтезуюча активність та окисна модифікація білків периферійного цитотрофобласта та плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / В.М. Костюк // Морфологія. – 2013. – Т.7, №1. – С.49-53.
85. Крамаренко О.П. Застосування системної ензимотерапії у комплексному лікуванні та ранній профілактиці фетоплацентарної недостатності / О.П. Крамаренко // Фармацевтичний журнал. – 2002. - №1. – С.81-85.
86. Краснопольский В.И. Возможности прогнозирования осложнений беременности при доплерометрии в I триместре гестации / В.И. Краснопольский, В.А. Туманова, Л.И. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. - №3. – С.5-9.
87. Крохмаль И.П. Значение уровня хорионического гонадотропина в материнской сыворотке крови для диагностики задержки развития плода / И.П. Крохмаль, Г. Дзюба, С. Манищенков // Український медичний альманах. – 2006. – Т.9, №1. – С.69-71.
88. Крюкова Н.И. Особенности формирования фетоплацентарного комплекса у беременных позднего репродуктивного возраста / Н.И. Крюкова, В.А. Кулавский, А.А. Крюков // Фундаментальные исследования. - №7. – 2012. – С.359-361.
89. Кудінова В.В. Прогнозування плацентарної недостатності з ранніх термінів вагітності із застосуванням системи штучного інтелекту / В.В. Кудінова // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №4. – С.92-94.
90. Кузьмина И.Ю. Современные методы терапии фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода / И.Ю. Кузьмина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №3 (32). – С.60-64.
91. Курицина С.А. Аномальное расположение плаценты как фактор риска акушерской патологии / С.А. Курицина // Зб. наук. праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики», Київ – Луганськ, 2012. - В. 24. – С. 44-53.

92. Курицина С.А. Морфологические особенности фетоплацентарного комплекса при аномально расположенной плаценте / С.А. Курицина // Здоровье женщины. - 2013. - № 5. - С. 97-99.
93. Курицина С.А. Факторы риска и варианты миграции аномально расположенной плаценты / С.А. Курицина // Здоровье женщины. - 2011. - № 2. - С. 177-178.
94. Курицина С.А. Эндокринологические особенности фетоплацентарного комплекса при аномально расположенной плаценте / С.А. Курицина // Здоровье женщины. - 2012. - № 7. - С. 97-98.
95. Курицина С.А. Перинатальні наслідки розродження при аномально розташованій плаценті / С.А. Курицина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2013. – Т. 77, № 5. - С. 61-64.
96. Лапицкий Д.А. Влияние вегетативного дисбаланса на течение беременности и родов при низкой плацентации / Д.А. Лапицкий, В.С. Горин, Е.С. Серебренникова / Матер. 1-го регион. науч. форума «Мать и дитя». –Казань, 2007. – С.124-125.
97. Ларина Е.Б. Синдром задержки роста плода: клинимо-морфологические аспекты / Е.Б. Ларина, Н.Н. Мамедов, Н.А. Нефедова // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2013. – Т 12, № 1. – С. 22-27.
98. Летучих А.А. Беременность и роды при плацентарной недостаточности / А.А. Летучих, Т.В. Бокарева, Л.Н. Крайс // Вопросы охраны материнства и детства. – 2008. – №11. – С. 79.
99. Лизин М.А. Залежність затримки розвитку плода під час вагітності від локалізації плаценти / А.М. Лизин // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. - №1. – С.81-82.
100. Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратов. науч.-мед. ж. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52-59.

101. Ліхачов В.К. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в умовах плацентарної недостатності (огляд літератури) / В.К. Ліхачов, Ю.В. Петренко // Проблемы, достижения и перспективы медико-биологических наук и практического здравоохранения.— Симферополь, 2009. – Т.145, ч.ІІІ. – С.151-155.
102. Лубяная С.С. Фетоплацентарная недостаточность: Метод. реком. / С.С. Лубяная, И.В. Чибисова. – Луганск, 2011. – 31с.
103. Ляличкина Н.А. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте / Н.А. Ляличкина, Л.П. Пешев, Л.П. Щукина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - № 6. - С.76-79.
104. Ляховська Т.Ю. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з різним розміщенням плаценти / Т.Ю. Ляховська //Укр. медичний альманах. – 2003. - Т.6, №3. – С.103-105.
105. Макаров О.В. Применение озонотерапии в комплексе профилактики и лечения плацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Л.В. Попова // Акушерство и гинекология. – 2002. - №2. – С.48-52.
106. Мамедалиева Н.М. Значение определения ТБГ для ранней диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с привычным невынашиванием / Н.М. Мамедалиева Т.И. Калафати, В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2011. – №11. – С.21-24.
107. Манасова Г.С. Нові аспекти патогенетичних механізмів фетоплацентарної недостатності / Г.С. Манасова, А.І. Гоженко, О.О. Зелінський // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 4 (54). – С. 53-55.
108. Маринчина І.М. Особливості внутрішньоутробного стану плода та плацентарного комплексу у вагітних із плацентарною формою дисфункції плаценти / І.М. Маринчина // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, №3. – С.52-54.

109. Маркери ультразвукової діагностики затримки росту плода на фоні фетоплацентарної недостатності у вагітних, зайнятих в хімічному виробництві / А.В. Бойчук, І. Нікітіна, В. Коптах [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1. – С.30–33.
110. Маркін Л.Б. Біофізичний моніторинг системи мати-плацента-плід / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Медицинские аспекты здоровья женщины. - №6 (9). – 2007. – С.6-12.
111. Маркін Л.Б. Диференційований підхід до корекції гемодинамічних порушень у системі мати-плацента-плід при синдромі фетоплацентарної недостатності / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. - №1. – С. 67-72.
112. Маркін Л.Б. Доплерометрія в акушерстві: гемодинамічні особливості функціональної системи мати-плацента-плід / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович, Н.Е. Надоршина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №1 (30). – С.36-39.
113. Маркін Л.Б. Значення кількісної оцінки стану матково-плацентарно-плодового кровообігу у прогнозуванні наслідків вагітності та пологів / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекол. – 2011. – Т.73, № 3. – С.91-99.
114. Маркін Л.Б. Лікування плацентарної недостатності з використанням венотонічного та ангіопротекторного засобу флебодіа / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилович, О.В. Шахова // Практична медицина. – 2004. –Т.Х, №3. – С.8-11.
115. Медянникова И.В., Безнощенко Г.Б. Особенности течения беременности и родов при аномалиях плацентации / И.В. Медянникова, Г.Б. Безнощенко // Вестн. Кузбас. науч. центра. - 2007. - № 4. - С.86-87.
116. Медянникова И.В. Особенности течения беременности и родов при аномалиях плацентации // Вестник Кузбасского научного центра: Материалы 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Кемерово, 2007. - № 4. - С.86-89.

117. Мельник О.О. Скринінгові методи дослідження системи гемостазу / О.О. Мельник // Лабораторна діагностика. – 2002. - №2. – С.40-45.
118. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков, Л.М. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]. - М.: Медицина, 1987. – 324 с.
119. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод /А.П. Милованов. – М.: Медицина, 2007. – 448 с.
120. Милованов А.П. Функциональная морфология и механизмы регуляции плодово-плацентарного кровообращения // Вестн. Рос. Ассоциации акуш.-гин. – 1999. - №2. – С.15-17.
121. Минкин Р.И. Влияние аномалий расположения плаценты на течение беременности исход родов / Р.И. Минкин, Э.Р. Минкина, А.З. Юнусова // Медицинский альманах. – 2008. –№5. – С.63-65.
122. Минкина Э.Р. Низкая плацентация как фактор риска при беременности / Э.Р. Минкина // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2008. - № 3. - С.104.
123. Минцер А.П. Статистические методы исследования в клинической медицине / А.П. Минцер // Практическая медицина. – 2011. - №12. – С.3-9.
124. Можейко Л.Ф. Новые возможности ультразвуковой диагностики угрозы невынашивания беременности и плацентарной недостаточности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. - №2 (2). – С.43-55.
125. Можейко Л.Ф. Современные подходы к ультразвуковой диагностике плацентарной недостаточности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко, А.Н. Чуканов // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2015. - №6 (42). - С.87-99.
126. Можейко Л.Ф. Факторы риска развития плацентарной недостаточности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Медицинский журнал. – 2013. - №2. – С.98-100.

127. Нагорна В.Ф. Діагностика плацентарної недостатності методом лазерної кореляції спектроскопії / В.Ф. Нагорна, В.Г. Марічереда, Т.І. Пермінова // Одеський медичний журнал. – 2006. – №2 (94). – С.65-70.
128. Николаева Ю.А. Взаимосвязь пролиферативного статуса цитотрофобласта с уровнем хорионического гонадотропина и патологией развития плаценты / Ю.А. Николаева, Т. Кузнецова, В. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, В.1. – С.129-140.
129. Ніцович І.Р. Озонотерапія в комплексному лікуванні та профілактиці фетоплацентарної недостатності у вагітних групи високого ризику / І.Р. Ніцович // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т.8, №1. – С.93-95.
130. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции в использовании L-аргинина / С.С. Лубяная, И.В. Стрижакова, С.Н. Манищенков [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. - №5 (29). – С.113-121.
131. Определение трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина у женщин во время и в период беременности, в послеабортный период и в семенной плазме мужчин / Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, О. Беликова [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2005. - №1. – С.22-25.
132. Осипова Н.А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности / Н.А. Осипова // Гинекология. – 2014. - №3. – С.14-17.
133. Особенности состояния гемостаза у женщин с невынашиванием беременности / Ф.М. Канева, А.Л. Фролов, В.Г. Ахметова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. - №8. – С.37-41.
134. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных при аномалиях расположения плаценты / Е.С. Серебренникова, А.Н. Флейшман, Л.Г. Баженова [и др.] // Медицина в Кузбассе. - №1. – 2006. – С.54-56.
135. Паращук Ю.С. Ведення вагітності та пологів при фетоплацентарній недостатності / Ю.С. Паращук, О.В. Грищенко, И.В. Лахно. – Харьков: Торнадо, 2011. – 116 с.

136. Пахаренко Л.В. Ефективність антигомотоксичної терапії в комплексному лікуванні вагітних з хронічною фетоплацентарною недостатністю із затримкою розвитку плода / Л.В. Пахаренко // Галицький лікарський вісник. – 2004. - №1. – С.77-79.
137. Пирогова В.И. Гестагены при привычном невынашивании беременности / В.И. Пирогова, С.А. Шурпак // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т.1, №2. – С.154-158.
138. Пирогова В.І. Патогенетичне обґрунтування корекції плацентарної недостатності у вагітних з ускладненим перебігом гестаційного процесу / В.І. Пирогова, І.І. Охабська // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №3 (28). – С.140-142.
139. Плацентарная дисфункция на фоне эндокринной патологии / А.Ю. Щербаков, И.А. Тихая, В.Ю. Щербаков [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2012. - №3. – С.50-53.
140. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности / В.Н. Серов, В.М. Сидельникова, А.А. Агоджанова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2006. - №16. – С.938-939.
141. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики / А.Л. Унанян, С.Э. Аракелов, Л.С. Полонская [и др.] // Consilium Medicum. - 2015. - Т. 17, № 6. - С.37-40.
142. Протопопова Т.А. Риск акушерской и перинатальной патологии при миграции плаценты / Т.А. Протопопова // Российский медицинский журнал. – 2003. - №3. – С.26-32.
143. Протопопова Т.А. Тактика ведения беременных и принципы родоразрешения при предлежании и миграции плаценты / Т.А. Протопопова // Российский медицинский журнал. – 2003. - №5. – С.48-50.
144. Радзинский В.Е. Плацентарная недостаточность при гестозе / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 11-16.

145. Ранняя диагностика фетоплацентарной недостаточности при аномалиях расположения плаценты / Е.С. Серебренникова, В.С. Горин, Я.С. Кравец [и др.] // Материалы 36-го конгресса Международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза. - М., 2004. - С. 216-217.
146. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение / А.Г. Резников // Лікування та діагностика. – 2013. – №1. – С. 59-64.
147. Резніченко Ю.Г. Хронічна плацентарна недостатність / Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко.– Запоріжжя, 2011.– 143с.
148. Рец Ю.В. Гормонально-гистиометрические корреляции при хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Рец // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7, №1. – С.12-15.
149. Рец Ю.В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Рец // Акушерство и гинекология. – 2008. - №5. – С.28-31.
150. Риск развития плацентарной недостаточности при беременности, осложненной невынашиванием / И.В. Захарова, Е.Б. Чабанова, О.А. Федоренко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2010. – Т.25, №4, в.2. - С.130-132.
151. Романенко Т.Г. Профилактика фетоплацентарной недостаточности у женщин с факторами риска / Т.Г. Романенко, Е.В. Форостяная // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 4. – С.71–72.
152. Рыбалка А.Н. Плацентарная дисфункция и перинатальные потери / А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т.2., №3-4 (7-8). – С.50-54.
153. Сенчук А.Я. Оценка клинической и лабораторной эффективности трансвагинально введенного микронизированного прогестерона при угрозе самопроизвольного выкидыша / А.Я. Сенчук, Б.М. Венцковский,

- В.Д. Мельничук // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2011. - №1. – С.12-22.
154. Серов В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Здоровье женщины. – 2010. – № 3. – С.109-112.
 155. Серов В.Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Русский медицинский журнал. - 2010. - Т.18, № 4. - С.157-161.
 156. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты / И.С. Сидорова, И.О. Макаров – М.: Знание, 2010. – 126с.
 157. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью / А. Стрижаков, А. Макацария, И. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т.6, №3. – С.5-12.
 158. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции / И.А. Жабченко, А.Г. Цыпкун, А.М. Жицкий [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. - Т.14, №3, Ч.1(55). - С.81-88.
 159. Содержание трофобластического β -1 гликопротеина в сыворотке крови при беременности, наступившей естественным путем, и при беременности, наступившей после программы искусственной инсеминации / В.Питько, А.Ткачев, О. Логинова [и др.] //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. - №4. – С.116-117.
 160. Соловйова Н.В. Фізико-хімічна оцінка можливості використання оксиду азоту у якості ефективного регулятора багатьох патологій в організмі людини / Н.В. Соловйова // Актуал. пробл. сучас. мед. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С.223-225.
 161. Стрижаков А.Н. Ранняя профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии /

- А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4, №3. – С.7-13.
162. Сучасний погляд на профілактику плацентарної недостатності у жінок з ожирінням / В.О. Товстановська, Т.В. Цапенко, В.О. Ткаліч [та інш.] // Здоровье женщины. – 2008. - №3(35). – С.120-123.
163. Теличко Л.В. Современные аспекты диагностики плацентарной дисфункции при многоплодной беременности / Л.В. Теличко // Здоровье женщины. №1. – 2014. – С.81-83.
164. Тивортин в терапии плацентарной дисфункции / Н.С. Луценко, И.А. Евтерева, Л.Р. Гераскина [и др.] // Здоровье женщины. – 2011. - №10 (66). – С.32-33.
165. Титченко Л.И. Трехмерная реконструкция в I триместре беременности / Л.И. Титченко, М.А. Чечнева, Н.В. Жукова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. - №5. – С.16-20.
166. Трофобластический β -1 гликопротеин в пренатальной диагностике и онкологии / Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, С.В. Мороз [и др.]// Новости «Вектор-Бест» Информ. бюллетень. – 2003. - №4 (30). – С.10-13.
167. Трофобластический бета-1-гликопротеин, плацентарный лактоген и свободный эстриол в диагностике хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии / Е.Г. Сюдюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков [и др.] // Врач-аспирант. – 2015. - Т.69, №2-1. - С.124-131.
168. Фармаколазерная профилактика перинатальных осложнений фетоплацентарной недостаточности / О.А. Васильева, А.В. Картелишев, В.Ф. Коколина [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №1. – С.119-126.
169. Хламидийная инфекция, как причина плацентарной недостаточности у беременных / В.В. Подольский, Вл.В. Подольский, Я.А. Сопко [и др.] // Здоровье женщины. – 2008. - №4(36). – С.173-177.
170. Хомяк Н.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся

- во время беременности / Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур, Е.В. Хомяк // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – №2 (88). – С.28-35.
171. Хорионический гонадотропин и редукция эмбрионов / В.А.Бахарев, Н.А. Каретникова, М.Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – Т.13, №1. – С.68-71.
 172. Хорошун В.В. Кількісне імуногістохімічне дослідження вмісту плацентарного лактогену в синцитіотрофобласті плаценти при зниженому вмісті загального білка в крові матері / В.В. Хорошун, І.С. Давиденко // «Хист» Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2006. – В.8. – С.232.
 173. Хофитол в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности при сердечно-сосудистой патологии у беременных / Р.И. Стрюк, Н.Л. Травникова, Л.Н. Павлова [и др.] // Медицинская помощь. – 2003. - №2. – С.33-35.
 174. Чайка В.К. Визначення трофобластичного β_1 -глікопротеїну як метод прогнозування закінчення вагітності у жінок, котрі страждають на звичне невиношування вагітності / В.К. Чайка, Т.М. Дьоміна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. - №1. – С.79-80.
 175. Чайка В.К. Особенности объемного кровотока хориона и доплерометрические характеристики кровотока в маточных артериях у беременных с угрозой прерывания в первом триместре на фоне гипопрогестеронемии / В.К. Чайка, Т.Н. Дьоміна, И.И. Воронова, О.Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. - №1., Т.17. – С.45-49.
 176. Черняк М.М. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом / М.М. Черняк, О.О. Корчинська // Проблеми клінічної педіатрії. – 2015. - №4 (30). – С.42-48.
 177. Шевченко О.П. Иммунохимическое изучение $\alpha 2$ -микроглобулина фертильности при различных формах бесплодия у женщин /

- О.П. Шевченко, Д.Д. Петрунин, Т.Я. Пшеничникова //Акушерство и гинекология. – 1982. - №8. – С.18-20.
178. Шевченко Т.В. Ведение беременности и родов при аномальной плацентации / Т.В. Шевченко //36. наук. пр. співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика: тезиси докладов 4-го междунар. симп. «Перинатальная медицина – безопасное материнство», (Харьков, 2-3 июня 2011 г.) – К., 2011. – Вип. 20, кн. 4, ч.1. – С.193-194.
 179. Шевченко Тетяна Володимирівна. Тактика ведення вагітності і пологів при аномальній плацентації : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 К., 2012. -18 с.
 180. Шендерюк О.П. Деякі гістохімічні властивості білків трофобласта та ендотелію хоріальних ворсинок плаценти при запаленні посліду / О.П. Шендерюк, І.С. Давиденко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т.16, №4 (64). – С.181-184.
 181. Шлемкевич А.М. Дослідження факторів ризику виникнення фетоплацентарної недостатності у вагітних з різними формами неплідності / А.М. Шлемкевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. - №3. – С.78-81.
 182. Шмагель К.В. Плацентарный лактоген: функции, клиническое значение / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев // Акушерство и гинекология. – 2003. - №3. – С.9-12.
 183. Шмагель К.В. Трофобластический β 1-гликопротеин: биологическая роль и клиническое значение в акушерстве / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев //Акушерство и гинекология. – 2003. - №6. – С.6-9.
 184. Щербаков А.Ю. Плацентарная дисфункция на фоне эндокринной патологии / А.Ю. Щербакова, И.А. Тихая, В.Ю. Щербаков [и др.] // Междунар. мед. журнал. – 2012. – № 3. – С.22-24.
 185. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью / Л.С. Логутова, В.А. Петрухин,

- К.Н. Ахвледиани [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т.7, №2. – С.45-50.
186. Alfievic Z. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis / Z. Alfievic , J.P. Neilson // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 172. – P.1379–1387.
 187. Angiotensin II induces human placental lactogen and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein secretion via an angiotensin AT1 receptor / M.K. Kalenga, M. de Gasparo, K. Thomas [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2012, Jul. 15. – Vol. 268, № 2. – P.231–236.
 188. Aoki R. Recent molecular approaches to elucidate the mechanism of embryo implantation: trophinin, bystin, tastin, as molecules involved in initial attachment of blasto cysts to the uterus in human / R. Aoki, M. Fukuda // Semin. Reprod. Med. – 2013. – Vol. 18, №3. – P.265-271.
 189. Arck P. Stress and embryo implantation / P. Arck // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris) – 2014. – № 33 (1 Pt 2). – P.40–42.
 190. Arthur I.D. Variations in concentrations of the major endometrial secretory proteins (placental protein 14 and insulin-like growth factor binding protein-1) in assisted conception regimes / I.D. Arthur, F.W. Anthony, T. Chard // Hum Reprod. – 2011, March. – Vol.10, №3. – P.664–667.
 191. Bar J. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study / J. Bar, M. Hod, J. Pardo // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol.9, №4. – P.262–265.
 192. Barrett S.L. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes / S.L. Barrett, C. Bower, N.C. Hadlow // Prenat Diagn. - 2008. - Jan. - Vol.10. - № 1. - P.28-35.
 193. Baumann C.K. Placental protein 14 and pregnancy-specific beta1-glycoprotein in women with suppressed, normal and stimulated follicular maturation / C.K. Baumann, N.A. Bersinger // Gynecol Endocrinol. – 2012, Aug. – Vol.12, №4. – P.231–241.

194. Benirschke K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke. P. Kaufmann // 4th ed. - 2000. - New York: Springer. - 974p.
195. Bersinger N.A. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies / N.A. Bersinger, M.L. Brizot, A. Johnson // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2013, Nov. – Vol.101, №11. – P.970–974.
196. Borowski D. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free beta subunit of human chorionic gonadotropin (beta hCG) levels and sonographic assesement of fetal nuchal translucency (NT) in singleton pregnancies between 11 and 14 weeks of gestation-Polish multi-centre research / D. Borowski, B.Czuba // Ginekol Pol. - 2007. - May. - Vol.78. - №5. - P.384-387.
197. Brizot M.L. Maternal serum protein-1 (SP1) and fetal chromosomal abnormalities at 10 – 13 weeks' gestation / M.L. Brizot, N.A. Bersinger, G. Xydias // Early Hum. Dev. – 2011, Aug. – № 43(1). – P.31–36.
198. Burstein E. Three-dimensional placental volume measurements between 11 and 13 weeks' gestation / E. Burstein, E. Sheiner, R. HersHKovitz // Am. J. Perinatol. – 2009. - №26. – P.169–171.
199. Campbell S. Doppler ultrasound of the Uteroplacental circulation in the early prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation / S.Campbell, W. Kurdi, K. Harrington // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol.6. – P.29.
200. Campbell S. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow / S. Campbell, D. Griffin, J. Pearce // Lancet. – 2011. – №2. – P.675–677.
201. Campbell S. Placental vasculature as visualized by 3D power Doppler angiography and 3D colour Doppler imaging / S. Campbell // Ultras. Obstet. Gynecol. - 2007. - №30. – P.917–20.
202. Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies or not? The role of beta 2 glycoprotein 1 in autoantibody-mediated pregnancy loss / L.W. Chamley //J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol.36, №1–2. – P.123–142.

203. Choong S. Ultrasound prediction / S. Choong, L. Rombauts, A. Ugoni // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol.22, №6. – P.571–577.
204. Choy M.Y. The phagocytic activity of human first trimester extravillous trophoblast / M. Choy, I. Manyonda // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol.13. – P.2941–2949.
205. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume innormal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler / M. Pomorski, M. Zimmer, J. Florjanski [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. - №285. – P.331–7.
206. Comparative study of transabdominal and transvaginal uterine artery doppler pulsatility indices at 11–13 + 6 weeks / W. Plasencia, M.A. Barber, E.E. Alvarez [et al.] // *Hypertension in Pregnancy.* – 2011. - vol.30, №4. - P.414–420.
207. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods / P.M. Nowak, L.M. Nardoza, E. AraujoJúnior [et al.] // *Placenta.* – 2008. - №29. – P.241–245.
208. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks / J. Lefebvre, S. Demers, E. Bujold [et al.] // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2012. - vol.40, №3. - P.288–292.
209. Copel J.A. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology / J.A. Copel, K.L. Reed. – N.Y.: Raven Press, 2012. – 469p.
210. Correlation between the Doppler velocimetry findings of the uterine arteries between the first and second trimesters of pregnancy / A.W. Liao, J. Toyama, V. Costa [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bros.* – 2009. – V. 55. – P.197–200.
211. Current role of progesterone therapy in the prevention of spontaneous abortion and in the treatment of threatened abortion / L. Marzetti, T. Boni, M. Fazzio [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2010. – Vol.52, N 12. – P.515-519.

212. Differential increase in the maternal serum concentrations of the placental proteins human chorionic gonadotrophin, pregnancy-specific beta 1-glycoprotein, human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein-A during the first half of normal pregnancy, elucidated by means of a mathematical model / S. Sorensen, G. Momsen, S. Ruge [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011, Feb. – Vol. 10, № 2. – P.453–458.
213. Doppler at 11-14 weeks diagnosis in obstetrics and gynecology / A.M. Martin, R. Bindra, K. Nikolaides [et al.] // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2008. – Feb, 31 (2). – P.171-176.
214. Estimation of placental volume by three-dimensional ultrasonography with the XI VOCAL method in the first gestation trimester / P.M. Nowak, L.M.M. Nardoza, E.A. Junior [et al.] // *Radiol. Bras.* - 2010. - №43(2). – P.81-84.
215. Evaluation of Placental Volume at 7–10+6 Weeks of Pregnancy by 3D-Sonography / L.M.M. Nardoza, P.M. Nowak, E. Araujo [et al.] // *Placenta.* – July, 2009. – Vol. 30, № 7. – P.585–589.
216. Evaluation on first trimester pregnancy in cases of threatened abortion by means of doppler sonography / P. Sieroszewski, J. Suzin, G. Bemaschek [et al.] // *Ultraschall. Med.* - 2001. - Vol.22, N5. - P.208-212.
217. Factors affecting fertilization : endometrial placental protein 14 reduces the capacity of human spermatozoa to bind to the human zona pellucid / S. Oehninger, C. Coddington, G. Hodgen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011, Feb. – Vol.63, №2. – P.377–383.
218. First trimester markers of preeclampsia in twins: maternal mean arterial pressure and uterine artery Doppler pulsatility index / R. Svirsky, S. Yagel, I. Ben-Ami [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* – 2014. - vol.349, №10. - P.956–960.
219. First- trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels / G. Rizzo, A. Capponi,

- M.E. Pietrolucci [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2009, Dec. - 28(12). – P.1615-1622.
220. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L.C.Y. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz [et al.] // Hypertension. – 2009. – V.53, №5. – P.812-818.
 221. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester / K. Spencer, N.J. Cowans, I. Chefetz [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol.- 2007, Feb. - №29(2). – P.128-34.
 222. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia / A.O. Odibo, Y. Zhong, K.R. Goetzinger [et al.] // Placenta. – 2011. - vol.32, №3. - P.598–602.
 223. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L.C.Y. Poon, N.A. Kametas, N. Maiz [et al.] // Hypertension. – 2009. - vol.53, №5. - P. 812–818.
 224. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler / F. Crovetto, F. Crispi, E. Scazzocchio [et al.] // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2014. - vol.43, №1. - P.34–40.
 225. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women / L. Velauthar, M.N. Plana, M. Kalidindi [et al.] // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. – 2014. -vol.43, №5. - P.500–507.
 226. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm preeclampsia / K. Melchiorre, B. Wormald, K. Leslie [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. - №32. – P.133–137.
 227. Fokin E.I. Doppler Ultrasound Waveforms and Morfology of the placenta in Cases of Low Localization / E.I Fokin // European association of Gynaecologists and Obstetricians. - 6-th Meeting, 1991, June 5-8. - P.23.
 228. Gardner M.O. Maternal serum concentrations of human placental lactogen, estradiol and pregnancy specific beta 1-glycoprotein and fetal growth

- retardation / M.O. Gardner, R.L. Goldenberg, S.P. Cliver // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* –2011. – №165. – P.56–58.
229. Grannum P.A. Ultrasound examination of the placenta / P.A. Grannum // *Clin. Obstet. Gynaecol.*– 1983. - Vol.10, №3. – P.459-473.
230. Gris J.C. Antiphospholipid antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study / J.C. Gris, T.V. Perneger, I. Quere // *Blood.* - 2003. - Vol.102. №10. - P.3504-3513.
231. Harrison R.F. Treatment of habitual abortion with human chorionic gonadotropin: Results of open and placebocontrolled studies / R.F. Harrison // *Europ. J. Obstetr. Gynecol.* – 2012. – Vol.20, №3. – P.159-168.
232. Hausermann H.M. Regulation of the glycosylated beta-lactoglobulin homolog, glycodein [placental protein 14: (PP14)] in the baboon (*Papio anubis*) uterus / H.M. Hausermann, K.M. Donnelly, S.C. Bell // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* –2011, Apr. – Vol.83, №4. – P.1226–1233.
233. Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of nitric oxide / J.N. Bulmer, H. Kelly, E. Duffie [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2012, Apr. – Vol.154, №4. – P. 1105–1114.
234. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks / L.C.Y. Poon, I. Staboulidou, N. Maiz [et al.] // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2009. - vol.34, №2. - P.142–148.
235. Immunohistochemical localization of two endometrial proteins in the early days of human pregnancy / J. Hustin, E. Philippe, B. Teisner [et al.] // *Placenta.* – 2012, Oct. – Vol.15, №7.– P.701–708.
236. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women / M. Kadyrov, G. Kosanke, G. Kingdom [et al.] // *Lancet.* – 2011, Nov. – Vol.352, №9142. – P.1747–1749.
237. Intervillous and uteroplacental circulation in normal early pregnancy and early pregnancy loss assessed by 3-dimensional power Doppler angiography /

- L.T. Merce, M.J. Barco, J.I. Alcazar [et al.] // Amer. J. of Obstet. and Gynecol. – 2009, Mar.- №200(3). – P.315.
238. Johns J. Maternal serum hormone concentrations for prediction of adverse outcome in threatened miscarriage / J.Johns, S.Muttukrishna // Reprod Biomed Online. – 2007, Oct. - Vol.15, №4. - P.413-421.
239. Jouppilla P. Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intrauterine hematoma in threatened abortion / P. Jouppilla // J. Clin. Ultrasound. – 2005. – Vol.13, №2. – P.107-111.
240. Kaminopetros P. Doppler study of uterine artery blood flow: comparison of findings in the first and second trimesters of pregnancy / P. Kaminopetros, M.T. Higueros, K.H. Nickolaides // Fet. Diagn. Ther. – 2005. – Vol.6. – P.58-64.
241. Khalil A. How to record uterine artery Doppler in the first trimester / A.Khalil, K.H. Nicolaides // Ultrasound in Obstetr. and Gynecol. – 2013. - vol.42, №4. - P.478–479.
242. Kofinas A.G. The effect of placental location on uterine flow velocity waveforms / A.G. Kofinas, M. Pentry, F.C. Greiss // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 2010. – Vol.159, №6. – P.1504-1508.
243. Kovacs P. Comparison of serum and follicular fluid hormone levels with recombinant and urinary human chorionic gonadotropin during in vitro fertilization / P.Kovacs, T.Kovacs // Fertil Steril. – 2008, Jan. - Vol.3. - P.50-67.
244. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod. Med. – 2011. – Vol.29 (3). – P.187-196.
245. Maternal plasma concentrations of insulin – like growth factor binding protein-1 and placental protein 14 in multifetal pregnancies before and after fetal reduction / A. Abbas, M. Johnson, T. Chard [et al.] // Hum. Reprod. – 2010, Jan. – Vol.10, №1. – P.207–210.
246. Miettinen T. Serum placental protein 14 concentrations are similar in the first trimester pregnancies of women after pituitary down-regulation with a

- gonadotrophin-releasing hormone agonist and normal cycles with frozen embryo transfers / T. Miettinen, A. Tiitinen, R. Koistinen // *Hum Reprod.* – 2011, Dec. – Vol.9, №12. – P.2429–2431.
247. Mihiu C.M. Contribution of 3D power Doppler ultrasound to the evaluation of placental circulation in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia / C.M. Mihiu, T. Drugan, D. Mihiu // *J. Perinat. Med.* – 2012. - №40. -359 – P.64.
248. Miller-Lindholm A. K. Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta / A.K. Miller-Lindholm, C.J. LaBenz, J. Ramey // *Endocrinology.* – 2012. – Vol.138, №12. – P.5459–5465.
249. Morita H. Pregnancy specific beta1 glycoprotein (SP-1) /H.Morita, T. Maruo // *Nippon Rinsho.* – 2005, Aug. - Vol.63, №8. – P.733-735.
250. Neerhof M.G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M.G. Neerhof, L.G. Thaete // *Seminars in perinatology.* – Vol.32, №3. – 2008. – P.201–205.
251. Nitric oxide induces vascular endothelial growth factor expression in the rat placenta in vivo and in vitro / H. Abe, W. Ishikawa, T. Kushima [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2013. – Vol.77 (5). – P.971-976.
252. Norwitz E.R. Implantation and the survival of early pregnancy / E.R. Norwitz, D. Schust, S. Fisher // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.345, №19. – P.1400–1408.
253. Ornoy A. The role of the placenta in the maintenance of normal pregnancy / A. Ornoy // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2011. – Vol.2, №11. – P.838–840.
254. Pedersen J.F. Serum levels of hPL, PAPP-A and PP14 in patients with early pregnancy bleeding and subchorionic hemorrhage / J.F. Pedersen, S. Ruge, S. Sorensen // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012, Jan.– Vol.74, №1. – P.30–32.
255. Pedersen J.F. Serum levels of human placental lactogen, pregnancyassociated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy / J.F. Pedersen, S. Sorensen, L. Molsted-

- Pedersen // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012, Feb.– Vol.77, №2. – P.155–158.
256. Perinatal outcome of IUGR fetuses evaluated by umbilical artery Doppler flow / P. Calda, Z. Zizka, D. Doudova, J. [et al.] // *Fetal. Invest.* – 2011. – Vol.3, №3. – P.183–227.
 257. Peshev L.P. Risk Factors and Uterine Artery Doppler in the Prediction of Placental Insufficiency in the First Trimester of Pregnancy / L.P. Peshev, N.A. Lyalichkina, G.V. Fominova // *Am. J. of Medic. Scienc. and Medic.* – 2013. - №1.4. – P.69-74.
 258. Petukhov V.S. Iron deficiency and endothelial dysfunction as risk factors and diagnostic markers of placental insufficiency / V.S. Petukhov, S.N. Zanko // *Bulletin of Vitebsk state medical University.* – 2011. - №10 (3). – P.55-64.
 259. Phillips R.J. Regulation of expression of the chorionic gonadotropin luteinizing hormone receptor gene in the human myometrium: involvement of specificity protein-1 (Sp1), Sp3, Sp4, Sp-like proteins, and histone deacetylases / R.J. Phillips, A.J. Tyson-Capper Ne Pollard // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005, Jun. - Vol.90, №6. - P.3479-3490.
 260. Placenta accreta in the first trimester of pregnancy: sonographic findings / H.S. Wong, J. Zuccollo, J. Tait [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2009. - №37. – P.100–103.
 261. Placental growth factor in the first trimester: relationship with maternal factors and placental Doppler studies / T. Kasdaglis, G. Aberdeen, O. Turan [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2010. - №35. - P.280-285.
 262. Placental morphologic features and chorionic surface vasculature at term are highly correlated with 3-dimensional sonographic measurements at 11 to 14 weeks / N. Schwartz, D. Mandel, O. Shlakhter [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2011. - №30. – P.1171–8.
 263. Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: The generation R study / R. Gaillard, E. A. Steegers, H. Tiemeier [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol.128 (20). – P.2202-2210.

264. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation / M. Odeh, E. Ophir, O. [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2011. - №31. - P.367–71.
265. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes / A.O. Odibo, K.R. Goetzinger, K.M. Huster [et al.] // *Placenta.* – 2011. - №32. – P.230–4.
266. Placental volume and vascularization flow indices by 3D power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11–14 weeks of pregnancy / A.B. Yigiter, Z.N. Kavak, B. Durukan [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2011. - №39. – P.137–41.
267. Placental volume in twin and triplet pregnancies measured by three-dimensional ultrasound at 11+0 to 13+6 weeks of gestation / P. Wegrzyn, C. Fabi, A. Peralta [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. - №27. – P.647–651.
268. Placental volume measured by three-dimensional ultrasound at 11 to 13+6 weeks of gestation: relation to chromosomal defects / P. Wegrzyn, C. Faro, O. Falcon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2005. - №26. – P.28–32.
269. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks / G. Karagiannis, R. Akolekar, R. Sarquis [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2011. - vol.29, №2. - P.148–154.
270. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy / A.L. Clark, D.W. Branch // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol.93, №3. – P.41-43.
271. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): measurement by highly sensitive and specific enzyme immunoassay, importance of first-trimester serum determinations, and stability studies / N.A. Bersinger, P. Marguerat, G. Pescia [et al.] // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2011. – Vol.7, №6. – P.17.
272. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11-th and 14-th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil /

- J.A.G. Alves, B.Y.D.C. Silva, P.C.P.D. Revista // Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. – 2013. - Vol.35, №8. – P.789-792.
273. Reference ranges for Doppler assessment of uterine artery resistance and pulsatility indices in dichorionic twin pregnancies / A. Geipel, F. Hennemann, R. Fimmers [et al.] // Ultrasound in Obstetr. and Gynecol. – 2011. - vol.37, №6. - P.663–667.
274. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gomez, J.M. Martinez, F. Figueras [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynec. – 2008. – vol.32. – P. 128-132.
275. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation / O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández [et al.] // Ultrasound in Obstet. and Gynecol. - 2008. - vol.32, № 2. - P.128–132.
276. Regan L. Thrombophilia and pregnancy loss / L. Regan, R. Rai // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol.55, №1–2. – P.163–180.
277. Reproducibility of 3-dimensional sonographic measurements of fetal and placental volume at gestational ages of 11–18 weeks / K. Deurloo, M. Spreeuwenberg, M. Rekoert-Hollander [et al.] // J. Clin. Ultrasound. – 2007. - №35. – P.125–132.
278. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency / E. Bujold, M. Effendi, M. Girard [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2009. - №31. – P.144–8.
279. Reproducibility of placental volume and vasculature indices obtained by 3-dimensional power Doppler sonography / K.M. Huster, K. Haas, J. Schoenborn [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2010. - №29. – P.911–6.
280. Schindler A.E. First trimester endocrinology : consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure / A.E. Schindler // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol.18, №1. – P.51–57.

281. Screening for placenta accreta at 11–14 weeks of gestation / J.J. Stirnemann, E. Mousty, G. Chalouhi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. - vol. 205. – P.547- 6.
282. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? / S.L. Costa, L. Proctor, J.M. Dodd [et al.] – *Placenta.* – 2008. - Vol.29, №12. - P.1034–1040.
283. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome / O. Gómez, F. Figueras, J.M. Martínez [et al.] // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2006. - vol.28, №6. - P.802–808.
284. Stimulation of human endometrial epithelial cell interleukin 6 production by interleukin 1 and placental protein 14 / S.M. Laird, E. Tuckerman, T.C. Li [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012, Jul. – Vol.9, №7. – P.1339–1343.
285. This three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the evaluation of placental perfusion in normal and growth restricted pregnancy / C. Guiot, P. Gaglioti, M. Oberto [et al.] // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2009. - №31 (2). – P.171.
286. Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders / P.E. Almeida, C.F.S. Paula, J.A. Duarte Bonini Campos [et al.] // *J. Ultrasound Med.* - 2014. - №33. – P.483–91.
287. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta / T. Hata, H. Tanaka, J. Noguchi [et al.] // *Placenta.* – 2011. - №32. – P.105-115.
288. Uchikova E.H. Changes in haemostasis during normal pregnancy / E.H. Uchikova, I. Ledjev // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – №1(119). –P.185-8.
289. Ultrasound detection of placenta accreta in the first trimester of pregnancy / Fatemeh Rahimi-Sharbaf, Ashraf Jamal, Elaheh Mesdaghinia [et al.] // *Iran. J. Reprod. Med.* – 2014. - № 2(6). – P.421–426.

290. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia / W. Plasencia, N. Maiz, L. Poon [et al.] // *Ultrasound in Obstet. and Gynecol.* – 2008. - vol.32, №2. - P.138–146.
291. Uterine artery pulsatility index assessment at 11–13 weeks' gestation / G. Ridding, P.J. Schluter, J.A. Hyett [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2014. - vol.36. - P.299–304.
292. Value of serum placental protein 14 determination in differential diagnosis of abnormal early pregnancy /T. Romer, W. Straube, M. Meisel [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2011, Sep. – Vol.55, №9. – P.490–492.
293. Warrander L.K. Identifying placental dysfunction in women with reduced fetal movements can be used to predict patients at increased risk of pregnancy complications / L.K. Warrander, A.E.P. Heazell // *Medical hypotheses.* – 2011. - Vol.76. - P.17–20.
294. Wu S. Abnormal placentation: twenty-year analysis / S. Wu, M. Kocherginsky, J.U. Kocherginsky // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. - №192. – P.1458–1461.
295. Zhong Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction / Y. Zhong, M. Tuuli, A.O. Odibo // *Prenatal Diagnosis.* – 2010. - Vol.30, №4. - P.293–308.
296. Zygmunt M. HCG increases trophoblast migration in vitro via the insulin-like growth factor – II / mannose-6 phosphate receptor / M. Zygmunt, T. McKinnon, F. Herr // *Mol. Hum. Reprod.* – 2005. - №11. – P.261-267.

ДОДАТОК А

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 МНМУ «Канікулярний
 пологовий будинок №2»
 Курман А.В.
 « 23 » 08 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти.
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, професор Кравченко О.В., асистент Печеряга С.В.
3. Джерело інформація: Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - №1. - 2016. - С. 74-76.
4. Де і коли впроваджено: *МНМУ «Канікулярний пологовий будинок №2» м. Чернівці*
5. Термін впровадження: *4.08.16 - 22.08.16*
6. Загальна кількість спостережень: 46
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Показники	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
Зниження частоти:		
- загрози переривання вагітності	у 2,1 рази	у 2,1 рази
- загрози передчасних пологів	у 3,9 разів	у 3,5 рази
- ПВНРП	у 2,3 рази	у 2,4 рази
- плацентарної дисфункції	у 2,8 разів	у 2,5 рази
- СЗРП	у 2,8 разів	у 2,7 рази
- дистресу плода	у 3 рази	у 3,0 рази
- асфіксії новонароджених	у 3,5 разів	у 3,2 рази

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

« 23 » 08 2016 р.

Відповідальний за впровадження

С.В. Печеряга *О.В. Кравченко*
 підпис, ПІБ посада

ДОДАТОК Б



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

ОДКМУ «Клінічний

пологовий будинок №2»

Курішні А.В.

«16» 12 2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розміщенні плаценти при самовільних викиднях в першому триместрі гестації
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, асистент Печеряга С.В., професор Кравченко О.В.
3. Джерело інформація: інформаційний лист: №389 – 2014. Випуск 29 з проблеми «Акушерство та гінекологія». - Київ, 2014.
4. Де і коли впроваджено: м. Вижичі, пос. Буковий 2 м. Чернівці
5. Термін впровадження: 4.05.15 – 18.12.15
6. Загальна кількість спостережень: 40
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плацентажі в 1,5 рази	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плацентажі в 1,5 рази

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«16» 12 2015р.

Відповідальний за впровадження

Сурішні А.В. *Зав. кафедр. ВДНЗ*
 підпис, ПІБ посада

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Снятинської ЦРЛ
Крокош В.М.

2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти.
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, професор Кравченко О.В., асистент Печеряга С.В.
3. Джерело інформація: Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - №1. - 2016. - С. 74-76.
4. Де і коли впроваджено: *гін. Водняк. Снятинської ЦРЛ*
5. Термін впровадження: 15.03.2016-30.08.2016 рр. *Діагно-прогно-ст.*
6. Загальна кількість спостережень: 42
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Показники	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
Зниження частоти:		
- загрози переривання вагітності	у 2,1 рази	у 2 рази
- загрози передчасних пологів	у 3,9 разів	у 3,4 рази
- ПВНРП	у 2,3 рази	у 2,5 рази
- плацентарної дисфункції	у 2,8 разів	у 2,2 рази
- СЗРП	у 2,8 разів	у 2,5 рази
- дистресу плода	у 3 рази	у 3,5 рази
- асфіксії новонароджених	у 3,5 разів	у 3,3 рази

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«30» 08 2016 р.

Відповідальний за впровадження

Док. Водняк
посада
Тарасівчук Р.Г.
відпос. ППБ

ДОДАТОК Г



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник підприємства, в якому
проведено впровадження

«23» 11 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розміщенні плаценти при самовільних викиднях в першому триместрі гестації
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, асистент Печеряга С.В., професор Кравченко О.В.
3. Джерело інформації: інформаційний лист: №389 – 2014. Випуск 29 з проблеми «Акушерство та гінекологія». - Київ, 2014.
4. Де і коли впроваджено: м.м. Вд. Ротмисловської ЦРЛ
5. Термін впровадження: 01.02.2015-20.11.2015 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 52
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плаценталії в 1,5 разів	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плаценталії в 1,7 разів

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«23» 11 2015 р.

Відповідальний за впровадження

Ротмисловська С.В.
м.м. Вд. Ротмисловської ЦРЛ
 підпис, ПІБ

ДОДАТОК Д

ЗАТВЕРДЖУЮ
Керівник підприємства, в якому
проведено впровадження
«20» 12 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розміщенні плаценти при самовільних викиднях в першому триместрі гестації
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, асистент Печеряга С.В., професор Кравченко О.В.
3. Джерело інформація: інформаційний лист: №389 – 2014. Випуск 29 з проблеми «Акушерство та гінекологія». - Київ, 2014.
4. Де і коли впроваджено: с.п. від Поліклініки "УРА"
5. Термін впровадження: 01.02.2015-20.12.2015 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 42
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плаценталії в 1,5 рази	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плаценталії в 1,6 рази

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«20» 12 2015 р.

Відповідальний за впровадження

Директор Поліклініки "УРА" Печеряга С.В. Вигіденко
підпис, ПІБ

ДОДАТОК Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Кам'янець-Подільського ЦРЛ

Шевчук В.І.

«4» 12 2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розміщенні плаценти при самовільних викиднях в першому триместрі гестації.
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, асистент Печеряга С.В., професор Кравченко О.В.
3. Джерело інформація: інформаційний лист: №389 – 2014. Випуск 29 з проблеми «Акушерство та гінекологія». – Київ, 2014.
4. Де і коли введено: Кам'янець-Подільський ЦРЛ 1.06.15-
5. Термін впровадження: 1.06.15 – 7.12.15
6. Загальна кількість спостережень: 47
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плацентації в 1,5 рази	Зниження частоти самовільних викиднів при низькій плацентації в 1,6 рази

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«4» 12 2015р.

Відповідальний за впровадження

Відповідальний за впровадження
Печеряга С.В.
 підпис, ПІБ

посада

ДОДАТОК Є


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор Багатoproфiльного медичного
 центру (Університетська клініка №1) ОНМедУ
 _____ Данильченко Л.І.
 « 22 » 03 2016 р.
 М. Одеса, пров. Валіховський, 3

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розміщенні плаценти при самовільних викиднях в першому триместрі гестації
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, асистент Печеряга С.В., професор Кравченко О.В.
3. Джерело інформація: інформаційний лист: №389 – 2014. Випуск 29 з проблеми «Акушерство та гінекологія». - Київ, 2014.
4. Де і коли впроваджено: Багатoproфiльний медичний центр (Університетська клініка №1) ОНМедУ; 01.08.2015-21.03.2016 рр.
5. Термін впровадження: 01.08.2015-21.03.2016 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 45
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
	62%	70%

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

« 22 » 03 2016 р.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. гінекологічним відділенням
 БМЦ (УК №1) ОНМедУ



Танцюра О.М.

ДОДАТОК Ж

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Снятинської ЦРЛ
Крокош В.М.

« 31 » 05 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб діагностики первинної плацентарної дисфункції при низькому розміщенні плаценти при самовільних викиднях в першому триместрі гестації
2. Ким запропонований: ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства гінекології та перинатології, Театральна площа, 2, асистент Печеряга С.В., професор Кравченко О.В.
3. Джерело інформація: інформаційний лист: №389 – 2014. Випуск 29 з проблеми «Акушерство та гінекологія». - Київ, 2014.
4. Де і коли впроваджено: г.м. Вижниця, Снятинської ЦРЛ
15.01.16 – 30.05.16
5. Термін впровадження: 15.01.2016-30.05.2016 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 37
7. Результати й ефективність застосування методу: відповідає наведеним даним.

Ефективність впровадження	За даними установи розробника	За даними установи, що впроваджує
	61%	68%

8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

« 31 » 05 2016 р.

Відповідальний за впровадження

Лав. Вижницька
підпис, ПІБ

Печеряга С.В.
підпис, ПІБ