

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із найпоширеніших ускладнень вагітності залишається дисфункція плаценти (ДП). За даними багатьох авторів, ця патологія трапляється в 17-35 % вагітних (Медведь В. І., 2012; Жук С. І., 2012; Запорожан В. М., 2008, 2010; Лапко П. В., 2012; Haider V. A. et al., 2013; Soares N. N. et al., 2010; Pasricha S. R., 2014). Цей патологічний стан призводить до розвитку гіпоксії, затримки росту плода і надалі впливає на результат вагітності та пологів. Крім того, ДП донедавна була основною причиною антенатальної загибелі плода (Барінова І. В. и соавт., 2013; Исмаилов С. И. и соавт., 2011). При загрозі переривання вагітності ДП спостерігається практично в усіх вагітних, при прееклампсії – у 30,3 %, при міомі матки – у 46 %, при артеріальній гіпертензії – у 45 %, при анемії та ізосерологічній несумісності крові матері і плода – у 32,2 %, при ожирінні – у 24 % вагітних (Радзинский В. Е., 2008; Маринчина І. І., 2009; Запорожан В. М., 2008, 2010; Маркін Л. Б. і співавт., 2012; Каспарова А. Э. и соавт., 2011; Amel I. E., 2013; Aharon A., Brenner V., 2013; Leach L. et al., 2009).

Дотепер у більшості жінок не вдається встановити дійсну причину виникнення ДП. На думку вітчизняних (Жук С. І., 2013; Нагорна В. Ф., 2011) і зарубіжних авторів (Радзинский В. Е., 2008; Doridot L., Méhats C., Vaiman D., 2012; Pisaneschi S. et al., 2013; Krause V. J. et al., 2013), в основі ДП лежить ендотеліальна дисфункція, яка зумовлена дефектами регуляції циклу оксиду азоту, які можуть бути генетично детермінованими.

Розробка та впровадження останніх наукових досягнень у сфері генетики та молекулярної медицини дозволяють використовувати новітні методи діагностики і ведення жінок в акушерській практиці. Сучасною наукою доведено також значення спадковості та генетичної схильності до розвитку акушерської патології (Запорожан В. М. і співавт., 2010; Баранов В. С. и соавт., 2010; Маричереда В. Г., 2012–2013).

Нерідко у вагітних з ДП наявні анемічні стани. За статистичними даними, залізодефіцитна анемія (ЗДА) посідає перше місце серед 38 найпоширеніших захворювань людини (Index Mundi, 2014). Поширеність ЗДА сягає близько 80–90 % усіх випадків анемії, що діагностуються у вагітних (Kumar K. J. et al., 2013). В Україні поширеність ЗДА у вагітних залишається високою, у 2003 р. на рівні 38,7 %, у 2013 р. – на рівні 25,2 % (МОЗ України, 2014). Латентний залізодефіцит до кінця вагітності розвивається у кожній другій жінки (Медведь В. І., 2012). Діагностується ЗДА на різних термінах вагітності і потребує корекції лікарськими препаратами заліза (Овчинникова О. В. и соавт., 2010; Серов В.Н. и соавт., 2011; Маркін Л. Б., 2012; Давидова Ю. В., Огородник А. А., 2013; Pasricha S. R., 2014; Cao C., O'Brien K., 2013).

Анемія вагітних (АВ) – одне з найчастіших ускладнень вагітності. Причому причини виникнення даного патологічного стану є різними: це особливості метаболізму та гемодинаміки, які притаманні фізіологічному перебігу вагітності, а також високий рівень естрогенів, наявність проявів преєклампсії у I триместрі з мальабсорбцією заліза, міді, кобальту, магнію, фосфору, необхідних для кровотворення; дефіцит піридоксину, ціанокобаламіну та фолієвої кислоти (Запорожан В. М. і співавт., 2008; Строило Н. Г., 2010; Кравчук В. М., 2010; Медведев Б. И. и соавт., 2012; Aigner E., 2014; Amel I. E., 2013; Haider V. A. et al., 2013).

При анеміях вагітних різного генезу часто виявляють зміни з боку плаценти у вигляді невідповідності терміну гестації, дегенеративно-дистрофічних змін тощо (Каліновська І. В., 2009; Давиденко І. С., 2010; Костюк В. М., 2010; Salomon C. et al., 2013). Крім того, у дітей народжених від матерів, що страждали впродовж вагітності на АВ, часто реєструються постнатальні наслідки у вигляді когнітивних та психо-емоційних порушень, порушень фізичного розвитку, загальних розладів адаптації (Gaillard R. et al., 2013; Salomon C. et al., 2013).

Незважаючи на чисельні наукові досягнення у вивченні причин і чинників, що впливають на розвиток ДП, не вирішеними залишаються низка питань, як теоретичних, так і практичних. З теоретичних позицій, важливим уявляється вивчення молекулярно-генетичних чинників, які впливають на адаптаційну здатність фетоплацентарного комплексу.

Все сказане вище диктує необхідність подальшого вивчення даної проблеми та впровадження функціонального методу діагностики, який передбачає визначення функціонального стану організму вагітної жінки і його адаптаційних можливостей, а також розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з ДП при анемії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом НДР «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (№ державної реєстрації 0112U008308) кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету.

Мета дослідження. Зменшити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з дисфункцією плаценти при анемії шляхом впровадження комплексу науковообґрунтованих заходів з урахуванням стану ферокінетики, адаптаційних резервів організму вагітної та плода.

Завдання дослідження:

1. Провести ретро- і проспективний аналіз перебігу вагітності у жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних в Одеському регіоні та

- визначити діагностичну і прогностичну значущість факторів ризику в розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних.
2. Дати оцінку змін показників обміну гемового заліза та гемостазу при фізіологічній вагітності й дисфункції плаценти при анемії вагітних.
 3. Провести динамічне спостереження стану регуляції судинного тонузу при фізіологічній вагітності та дисфункції плаценти при анемії вагітних за допомогою доплерометричної оцінки посткомпресійної реактивної вазодилатації.
 4. Оцінити стан фетоплацентарного комплексу при анемії вагітних шляхом оцінки кардіотокографії, ультразвукового дослідження, доплерометрії маткового та плодово-плацентарного кровотоку.
 5. Охарактеризувати гістологічні та імуногістохімічні зміни в плацентах жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних.
 6. Вивчити експресію генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA*, *PIGF* у вагітних з дисфункцією плаценти при анемії.
 7. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з дисфункцією плаценти при анемії й оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження. Дисфункція плаценти при анемії вагітних.

Предмет дослідження. Вплив анемії вагітних на стан фетоплацентарного комплексу та перинатальні наслідки.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, молекулярно-генетичні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено відомості про клінічні особливості перебігу вагітностей, пологів і післяпологового періоду у жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних.

Вперше вивчено експресію генів плацентарного фактора росту (*PIGF*) у вагітних з ДП при анемії, судинного фактора росту ендотелію (*VEGFA*); маркера клітинної та системної гіпоксії (*HIF1A*), маркера ендотеліальної дисфункції – нітроксидсинтази (*eNOS*). Вперше комплексно оцінено зміни в системі регуляції судинного тонузу у вагітних жінок з ДП при анемії залежно від експресії генів *eNOS*, *VEGFA*, *PIGF*.

Вперше були охарактеризовані гістологічні та імуногістохімічні зміни на підставі вивчення експресії судинного фактора росту ендотелію (*VEGF*) та ендотеліальної нітроксидсинтази (*eNOS*) в плацентах жінок з ДП при АВ.

Вперше науково обґрунтовано доцільність проведення неінвазивного моніторингу потікзалежної вазодилатації у вагітних з ДП при АВ.

На підставі проведеного дослідження створено оригінальний комплекс профілактичних і лікувально-діагностичних заходів щодо ДП при АВ, пов'язаних з механізмами генетичного впливу на адаптаційні можливості плодово-плацентарного комплексу. Вперше науково обґрунтований алгоритм

ведення вагітних з ДП при АВ для запобігання виникненню акушерських і перинатальних ускладнень. Науковий пріоритет закріплено у патенті України на винахід № 95120 МПК (2014) А61В 10/00. Заявка № u201407297, заявл. 01.07.2014, опубл. 10.12.2014, бюл. № 23.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано методи інструментального моніторингу (КТГ, УЗД, доплерометрії маткового та плодово-плацентарного кровотоку, доплерометричної оцінки посткомпресійної реактивної потікзалежної вазодилатації) індивідуалізованого вибору та раціонального ведення жінок з наявністю дисфункції плаценти при анемії вагітних, впровадження яких у практичну діяльність дозволило знизити частоту ускладнень під час вагітності та в пологах.

Одержані перинатальні результати (зниження частоти проявів гіпоксії плода при вагітності та при пологах, кількості перинатальних ускладнень) свідчать про доцільність диференційованого застосування медикаментозної корекції L-аргініном ендотеліальної дисфункції у жінок з ДП при анемії. Доведено діагностичну цінність застосування неінвазивного моніторингу потікзалежної вазодилатації у вагітних групи ризику.

Результати дослідження впроваджені у практику в пологових будинках № 2 (Київ), № 2 та № 7 (Одеса), відділенні внутрішньої патології вагітних і в лабораторії морфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (Київ), ТОВ «Фірма «ОПТИКОР» (Одеса). Впровадження підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто розроблена програма та методологія дослідження, проведений ретроспективний аналіз даних медичної документації, самостійно виконано клінічні дослідження і відбір біологічного матеріалу для імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження плацент. Особисто проведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовані висновки і практичні рекомендації, написані всі розділи дисертації.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались на XVII міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (Одеса, 2014), XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Київ, 2013), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 2013), XXII міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна медицина: актуальні питання» (Новосибірськ, 2013), на засіданнях та днях спеціаліста Одеського обласної філії асоціації акушерів-гінекологів (2011–2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 26 наукових робіт, у тому числі 22 статті у профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті у міжнародних виданнях, отримано патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 271 сторінці друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел складається з 316 найменувань (із них 166 латиницею). Дисертація містить 24 таблиці та 61 рисунок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Дослідження було проведене на базі пологового будинку № 2 (Одеса). На першому, ретроспективному етапі, проведено аналіз медичної документації із глибиною 5 років. Оцінювали дані річних звітів пологового будинку, обласного бюро медичної статистики, записи рандомізовано обраних історій пологів, які містили інформацію про вагітних з верифікованою анемією (шифр МКХ О99.0). Усього проаналізовано 500 історій пологів.

На проспективному етапі обстежено 200 вагітних відповідно до наказів МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторно-гінекологічної допомоги» та № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Загальну вибірку вагітних було розподілено тактм чином:

I група – 50 вагітних з АВ (без дисфункції плаценти), які одержували препарати заліза.

II група – 100 вагітних з дисфункцією плаценти при АВ, у тому числі:

IIА група – 50 вагітних з дисфункцією плаценти при АВ, які одержували препарати заліза та L-аргінін без урахування функціонального стану ендотелію.

IIВ група – 50 вагітних з дисфункцією плаценти при АВ, у яких було застосовано протягом вагітності удосконалений протокол з урахуванням функціонального стану ендотелію.

III (контрольну) групу утворили 50 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності без шкідливих звичок.

Критерії включення: термін гестації 18–38 тиж., субклінічне зниження рівня гемоглобіну (110–115 г/л) або верифікована ЗДА (рівень гемоглобіну менше 110 г/л), рівень феритину менше 15 нг/мл, порушення матково-плацентарного кровообігу (для II групи), зміни гравідограми, невідповідність кардіотокограми критеріям Доуза–Редмана (для II групи).

Були застосовані такі критерії виключення: анемія іншого генезу, ЗДА діагностована до вагітності, інші гематологічні захворювання, непереносимість препаратів заліза, багатоплідна вагітність, преєклампсія, передчасні пологи, попередні переливання крові.

Вік вагітних коливався від 20 до 35 років (усередньому $(27,3 \pm 1,4)$ року, більшість з них (66,7 %) перебували у зареєстрованому шлюбі, 63,3 % мали вищу освіту.

Додатково до загально клінічних методів обстеження проводили анкетування щодо споживання харчових продуктів з різним вмістом заліза (USDA-FDA, 2014).

Діагностику ДП проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, кардіотокографії, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії маткового та плодово-плацентарного кровотоку. При проведенні доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік з використанням імпульсної доплерометрії та кольорового доплерівського картування.

У всіх вагітних, що взяли участь у дослідженні, додатково оцінювали ендотеліальну функцію (ЕДФ) за допомогою дуплексного сканування плечової артерії лінійним датчиком високого розділення із використанням тестів з реактивною гіперемією. Використовували ехолокацію високого розділення і доплерографію плечової артерії, що проводилася за методом Celermajer D. S. et al. (1992) до і після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра.

Ступінь тяжкості ЗДА визначали за рекомендаціями ВООЗ (2005). Вміст гемоглобіну визначали уніфікованим геміглобінціанідним колориметричним методом. Венозний гематокрит визначали центрифугуванням крові в гепаринізованих капілярах. Транспортне залізо визначалося за методикою Ненгу. Залізов'язувальну здатність сироватки (ЗЗЗС) визначали за допомогою набору реагентів «Вектор-Бест». (Російська Федерація) Концентрацію феритину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (набори НЦ «ЕСМП», Російська Федерація).

Вміст загального білка в сироватці крові визначали уніфікованим методом за біуретовою реакцією, заснованою на здатності білків реагувати в лужному середовищі з сульфатом міді й утворювати сполуку, забарвлену у фіолетовий колір. Білкові фракції визначали колориметричним методом осадження сумішшю фосфатів за Олла – Макарді. Креатинін визначали за кольоровою реакцією Яффі згідно з методикою Попера, білірубін – за методикою Іендрашика, рівень катіонів натрію та калію – методом плазмової фотометрії (на апараті "Easylyte" фірми Medica Corp., США).

Макро- та мікроскопічному дослідженню було піддано плаценту, позаплацентарні оболонки і пуповину. Вивчення плаценти проводилося за методикою А. П. Милованова і А. І. Брусиловського (1986). Для мікроскопічного дослідження застосовували такі методи забарвлення: гематоксилін-еозин, пікрофуксин за Ван Гізон, за Шуєніновим, імпрегнація солями срібла за Футом, забарвлення за методами Косса і Хартом. Проводили гістохімічне дослідження на ДНК за Фельгеном, імуногістохімічне

дослідження мезенхімального фактора віментину, маркера клітинної проліферації Ki-67, рецепторів до естрогену та прогестерону за допомогою тест-систем (ДАКО, Данія). Імуногістохімічно визначали експресію судинного фактора росту ендотелію VEGF та ендотеліальної нітроксидсинтази eNOS у плацентах жінок (Thermo Scientific, Велика Британія) у розведенні 1:100.

Патологоанатомічне дослідження проводили на кафедрі патоморфології Одеського національного медичного університету (зав. кафедри д. мед. н., проф. Ситнікова В. О.) і в лабораторії морфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (керівник лабораторії д. мед. н., проф. Задорожна Т. Д.).

Виділення РНК проводили на базі Клініки репродуктивної медицини «Надія» зі зразків біоптату плаценти породілей з метою дослідження експресії генів *HIF1A* (OMIM 603348), *eNOS* (OMIM 163729), *VEGFA* (OMIM 192240) та *PIGF* (OMIM 600153) з використанням набору QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Німеччина, кат. № 52304) у відповідності до протоколу виробника для виділення нуклеїнових кислот з фрагментів тканин.

Характеристики виділеної РНК визначали з використанням NanoDrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, США) шляхом визначення показників A_{260}/A_{280} та A_{260}/A_{230} . Зворотна транскрипція проводилась з використанням набору High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США, Cat# 4368814) відповідно до рекомендацій виробника. Оцінка експресії генів проводилась з використанням пресинтезованих TaqMan® Gene Expression Assay (Applied Biosystems, США) методом відносної експресії. Використовували такі тест-системи для генів:

- *HIF1A* (OMIM 603348): Cat#4453320 - Hs00153153_m1;
- *eNOS* (OMIM 163729): Cat#4453320 - Hs01574659_m1;
- *VEGFA* (OMIM 192240): Cat# 4453320 - Hs00900055_m1;
- *PIGF* (OMIM 600153): Cat#4448892 - hCG1987697;
- *GAPDH* (OMIM 138400) – внутрішній контрольний ген: Cat# 4331182 - Hs99999905_m1.

Лікування вагітних з анемією проводили відповідно до клінічних протоколів, затверджених наказами МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. При виникненні проявів дистресу плода тактика ведення вагітної визначалася положеннями наказу МОЗ України № 900 від 27.12.06 р. Усі вагітні з верифікованою ЗДА одержували антианемічну терапію із застосуванням препаратів двовалентного заліза (заліза фумарат у дозі 100 мг на добу). Лікування проводили під контролем вмісту заліза в крові. При відновленні вмісту заліза та гемоглобіну продовжували лікування ще протягом 2 міс. для формування запасів заліза в депо.

У ПА підгрупі пацієнтки отримували L-аргінін внутрішньовенно у дозі по 100 мл 4,2 % розчину одноразово щодня протягом п'яти днів без урахування

ступеня ендотеліальної дисфункції та вираженості гемодинамічних порушень у структурах фетоплацентарного комплексу.

Вагітним ІВ групи з ендотеліальною дисфункцією при АВ призначали L-аргінін внутрішньовенно крапельно по 100 мл 4,2 % розчину щодня протягом тижня, надалі у вигляді сиропу перорально по 15 мл двічі на день протягом двох тижнів.

Контрольні дослідження клінічних ефектів (оцінка гравідограми, кардіотокографії, УЗД фетоплацентометрії, доплерометрії матково-плацентарного кровотоку) проводили через 14 та 30 днів після завершення терапії.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятих для медико-біологічних досліджень. Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості $p < 0,05$. Для формування таблиць спряженості використовували програмне забезпечення MS Excell 2010, для основних розрахунків – програму STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

На ретроспективному етапі дослідження встановлено, що частота АВ серед жінок обстежених у пологовому будинку № 2 (Одеса) з 2009 по 2013 р., зросла з 15,0 до 35,9 %, що суперечить загальнонаціональній тенденції до зниження частоти АВ, яка знаходилася, за даними Index Mundi (2014), на рівні 27,3 %. Натомість визначені рівні частоти АВ є близькими до країн, що межують з Одеською областю, – Молдовою (36,5 %) та Румунією (30,0 %). При цьому частота ускладнень у пологах становила від 18,0 (2009) до 20,0 % (2013) й корелювала із кількістю вагітних з анемією ($r=0,51$). У 22,4 % жінок прояви помірної анемії відзначалися вже на ранніх термінах вагітності.

На проспективному етапі дослідження встановлено, що у жінок з АВ порушення менструальної функції в анамнезі спостерігалися у 32,0 % випадків. Вік менархе обстежених жінок дорівнював ($12,1 \pm 0,2$) року.

У деяких вагітних відзначалися супровідні гінекологічні захворювання. Так, запальні процеси органів малого таза відзначені у 9 (6,0 %) випадках, захворювання шийки матки – у 5 (3,3 %), міома матки – у 8 (5,3 %), гіперпластичні процеси ендометрія – в одному (0,7 %) випадку. Невисока частота супровідної гінекологічної патології пояснюється тим, що серед обстежених жінок з АВ переважали першовагітні (60,0 %) при однаковому розподілі за клінічними підгрупами (28 (56,0 %) – у I групі, 62 (62,0 %) – у II групі). У 4,0 % жінок з АВ відзначалися в анамнезі спонтанні аборти, у 8,0 % – артифіціальні. У контрольній групі репродуктивний анамнез у вагітних не був обтяжений, переважали першовагітні – 66,7 % від загальної чисельності групи.

Серед екстрагенітальних захворювань у обстежених вагітних з АВ переважали хронічний пієлонефрит у стадії ремісії – 22 (14,7 %) випадки, ожиріння – 29 (19,3 %), хронічний холецистит – 5 (3,3 %), хронічний гастрит – 6 (4,0 %), хронічний тонзиліт – 9 (6,0 %), варикозна хвороба – 11 (7,3 %). Міопія високого ступеня виявлялася у 4 (2,7 %) жінок. У вагітних із дисфункцією плаценти при АВ (II клінічна група) спостерігалось зростання частоти мастопатій – 5 (5,0 %) випадків.

Деякі з обстежених вагітних перенесли хірургічні втручання: апендектомію – 2 (1,4 %), холецистектомію – 1 (0,7 %), тонзилектомію – 3 (2,0 %).

Аналіз акушерського анамнезу та результатів попередніх вагітностей показав, що у обстежених нами жінок з АВ часто відбувалися передчасні пологи (18,0 % у I групі, 24,0 % – у II групі), мимовільні аборти (12,0 % – у I групі, 22,0 % – у II групі). Протягом попередніх вагітностей прееклампсія легкого ступеня виникла у 4,0 % жінок I групи та у 6,0 % жінок II групи. Досить часто (28,7 %) у вагітних з анемією траплялося таке ускладнення, як аномалії пологової діяльності. Більшість з них належали до II клінічної групи (20,0 % відповідно). Багатоплідна вагітність в анамнезі обстежених вагітних з АВ визначалася у 1,3 %, післяпологові кровотечі – у 8,7 % випадків.

При аналізі перебігу вагітності часто спостерігалися загроза переривання вагітності (29,3 %), у тому числі 24 (16,7 %) – у I триместрі та загроза передчасних пологів у 13 (8,7 %) випадків – у II триместрі. Значно рідше загроза переривання вагітності відзначалася у III триместрі – 6 (4,0 %) випадків. При цьому розподіл вагітних із загрозою у клінічних групах був приблизно однаковий ($p > 0,05$).

Основними факторами ризику в розвитку ДП при АВ є аліментарний дефіцит (ВШ=2,19; 95 % ДІ 2,06–2,33), наявність ускладнень під час попередніх вагітностей та пологів (ВШ=2,53; 95 % ДІ 2,19–2,92), дефіцит маси тіла (ВШ=7,1; 95 % ДІ 3,30–15,22), а також куріння тютюнових виробів (ВШ=2,60; 95 % ДІ 1,30–25,81), ожиріння (ВШ=1,70; 95 % ДІ 1,02–18,7). Натомість, низький рівень соціального статусу (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,15–0,62) та вагітність поза шлюбом (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,24–0,39) не впливали на ризик виникнення ДП.

Вихідний рівень гемоглобіну у більшості (84,3 %) обстежених жінок був знижений нижче 110 г/л. Лише у 15,7 % випадках мали місце субклінічні прояви залізодефіциту у вигляді зниження показників трансферину та феритину нижче 1,0 і 10,0 нг/мл відповідно.

При оцінці аліментарного забезпечення вагітних з АВ встановлено, що споживання заліза в середньому становило $(19,7 \pm 0,4)$ мг на добу, при цьому у 36,7 % випадків споживання заліза з денним раціоном не перевищувало 12 мг на добу при RDA (recommended daily allowance) 25–30 мг на добу.

При оцінці гематологічних показників встановлено, що легкий ступінь ЗДА виявлявся у 102 (68,0 %) жінок, у решти 48 (32,0 %) вагітних реєстрували середній ступінь ЗДА, випадків більш тяжкого перебігу АВ не було. Суб'єктивні клінічні прояви були мінімальними, деякі пацієнтки скаржилися на слабкість, підвищену втомлюваність, задишку і серцебиття при фізичному навантаженні.

У більшості випадків (81,7 %) анемія була виявлена у I триместрі вагітності, у 17,3 % – у II триместрі. У 23 (15,3 %) вагітних із залізодефіцитом показники червоної крові були в межах фізіологічної норми на рівні субклінічних значень (110–115 г/л).

Подальші дослідження показали, що у значної частини жінок при ЗДА рівень заліза в сироватці крові відповідав референтним значенням. Початкове значення вмісту заліза в сироватці крові коливалося від 5,3 до 13,3 мкмоль/л ((9,7±0,9) мкмоль/л).

При оцінці вмісту заліза сироватки крові у вагітних визначено, що цей показник при легкому ступені ЗДА в середньому становив (11,4±0,4) мкмоль/л, а при середньому ступені ЗДА – (7,1±1,3) мкмоль/л. Відмінності за цим показником між клінічними групами були відсутні ($p>0,05$).

У вагітних, у яких при ЗДА розвинулися прояви ДП, середній вміст феритину дорівнював (13,3±0,3) нг/мл, а трансферину – (2,1±0,2) мкг/мл, а у вагітних I групи – (12,9±0,3) нг/мл та (2,2±0,2) мкг/мл відповідно. Таким чином, статистично значущі відмінності за вмістом основних маркерів залізодефіциту були відсутні ($p>0,05$). Слід зазначити, що при ЗДА середнього ступеня тяжкості вміст феритину не перевищував (6,4±0,5) нг/мл, а трансферину – (2,9±0,2) мкг/мл.

При оцінці ефективності терапії оцінювали динаміку маркерів ферокінетики. Застосована терапія, спрямована на корекцію дефіциту заліза, була ефективною в усіх групах дослідження. Концентрація феритину зросла з (12,2±1,2) до (16,1±1,1) нг/мл ($p<0,05$), що є порівнюваним зі значеннями, одержаними у контрольній групі, – (15,9±1,4) нг/мл, а вміст трансферину – з (2,0±0,1) до (2,2±0,1) мкг/мл ($p>0,05$); у контролі – (2,4±0,2) мкг/мл ($p>0,05$).

Вміст сироваткового заліза відповідно зріс з (11,3±0,3) до (15,2±0,4) мкг/мл; у контролі – (20,3±0,7) мкг/мл. Описані зміни були статистично значущими ($p<0,05$).

Крім того, важливим критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА була поява помірно вираженого ретикулоцитозу в периферичній крові та зростання концентрації гемоглобіну, починаючи з 5–7-го дня від початку призначення терапії.

Подальший аналіз показав, що після проведеного лікування в усіх групах спостереження нормалізувалися показники гемограми та значно зросла забезпеченість організму залізом. При цьому рівень гемоглобіну у вагітних у середньому сягав (119,6±1,4) г/л, що достовірно вище вихідних значень.

Описані зміни у ІВ групі супроводжувалися нормалізацією ендотеліальної функції, що ми пов'язуємо із застосуванням прекурсора оксиду азоту – L-аргініну.

При проведенні доплерографії на момент надходження у всіх вагітних ІІ групи виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях. При цьому у 90 % вагітних визначалося зниження діастолічного компонента, індекс резистентності (ІР) становив $0,722 \pm 0,005$, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало контрольні значення ($0,627 \pm 0,003$) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень.

У 10 (10,0 %) вагітних діагностовано одночасне достовірне збільшення ІР артерій пуповини до $0,815 \pm 0,009$ ($0,793 \pm 0,006$ за неускладненого перебігу гестаційного процесу; $p < 0,05$) і систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) – $3,58 \pm 0,05$ ($3,22 \pm 0,08$ за неускладненої вагітності; $p < 0,05$), що характерно для порушень кровотоку ІІ ступеня. Більш виражені гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу спостерігалися у тих жінок, які мали вищий ступінь дефіциту заліза ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

Під час доплерографічного дослідження маткового кровотоку встановлено, що після проведеного лікування у терміні вагітності 28–38 тиж. у 20 % пацієток ІА групи залишаються ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях у вигляді помірного зниження діастолічного компонента (ІР сягав $0,682 \pm 0,007$, що достовірно перевищувало 95-й перцентиль контрольних значень для даного терміну вагітності – $0,627 \pm 0,003$ ($p < 0,05$) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень.

Крім того, у 5 (10,0 %) вагітних ІА групи у терміні гестації 29–30 тиж. було діагностовано незначне збільшення ІР артерій пуповини до $0,811 \pm 0,009$ і С/Д – $3,62 \pm 0,06$, що характерно для порушень кровотоку ІІ ступеня. Таким чином, за відсутності диференційованої терапії навіть на тлі усунення залізодефіциту у частини жінок зберігалися явища гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровообігу.

Слід зазначити, що на попередньому етапі в усіх цих жінок були виявлені ознаки системної ендотеліальної дисфункції у вигляді низького рівня відповіді на механічне подразнення манжеткою тонометра при виконанні функціонального тесту із УЗД-контролем.

Загальна закономірність була такою: при нормалізації ферокінетики у вагітних покращувалися й показники матково-плацентарного кровотоку (табл. 1). Проте за наявності порушень синтезу оксиду азоту, які проявлялися розладом ендотелій-залежної дилатації у відповідь на механічний вплив та відновлення кровотоку на рівні компресованого проміжка плечової артерії, локальні порушення матково-плацентарного кровотоку виявилися більш стійкими.

Динаміка показників матково-плацентарного кровотоку в обстежених вагітних ($M \pm m$)

Група	Час обстеження	Показник		
		ІР	ІП	С/Д
І. ЗДА без ДП (n=50)	До лікування	0,722±0,005*	0,96±0,12*	3,58±0,05*
	Після лікування	0,638± 0,008	1,23±0,25	3,41±0,15
ІА. ДП при ЗДА (n=50)	До лікування	0,754±0,007*	0,99±0,09*	3,67±0,06*
	Після лікування	0,682±0,007*	1,01±0,09*	3,62±0,06*
ІВ. ДП при ЗДА (n=50)	До лікування	0,708±0,004*	1,03±0,13*	3,81±0,05*
	Після лікування	0,633±0,006	1,38±0,07	3,29±0,07
Контрольна (n=50)		0,627± 0,003	1,42±0,14	3,22±0,08

Примітка. * – відмінності з контролем є статистично значущими ($p < 0,05$).

При цьому застосування L-аргініну у неадекватній дозі без урахування особливостей функції ендотелію у лікуванні жінок при ЗДА, ускладненою ДП, не давало якихось переваг – рівень С/Д у таких вагітних знаходився на рівні $3,59 \pm 0,09$, тобто спостережувані відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$).

У ІВ групі, де залежно від вираженості ендотеліальної дисфункції проводилася диференційована корекція із застосуванням L-аргініну, а призначення препаратів заліза було прив'язано до конкретних вихідних параметрів ферокінетики, були одержані результати, що свідчили про доцільність подібного підходу у лікуванні вагітних із ЗДА. Так, показник С/Д знизився після диференційованого лікування до $3,29 \pm 0,07$, при ІР на рівні $0,633 \pm 0,006$ та ІП – $1,38 \pm 0,07$.

При аналізі клінічних наслідків проведеної терапії встановлено, що після курсу диференційованого застосування L-аргініну порушення матково-плацентарного кровотоку ІА ступеня реєструвалися у групі ІВ лише у двох (4,0 %) обстежених. Натомість, у ІА групі кількість вагітних з проявами порушень матково-плацентарного кровотоку ІБ ступеня становила 3 (6,0 %) особи, а з менш вираженими гемодинамічними розладами (ІА ступеня) – 7 (14,0 %). Описані відмінності є статистично значущими ($\chi^2 = 6,1$; $df = 1$; $p < 0,05$).

При оцінці функціонального стану ендотелію у обстежених вагітних встановлено, що середні значення артеріального тиску у них відповідали фізіологічній нормі, дорівнюючи (104,8±2,7) мм рт. ст. (систоличний АТ) та (64,5±2,5) мм рт. ст. (діастолічний АТ), значної асиметрії на лівій та правій руках у обстежених при офісному вимірюванні знайдено не було.

Як видно з наведених на рис. 1 даних, при доплерографічному УЗД основні відмінності ($p < 0,05$) спостерігалися на рівні змін діаметра плечової артерії у систолу та діастолу.

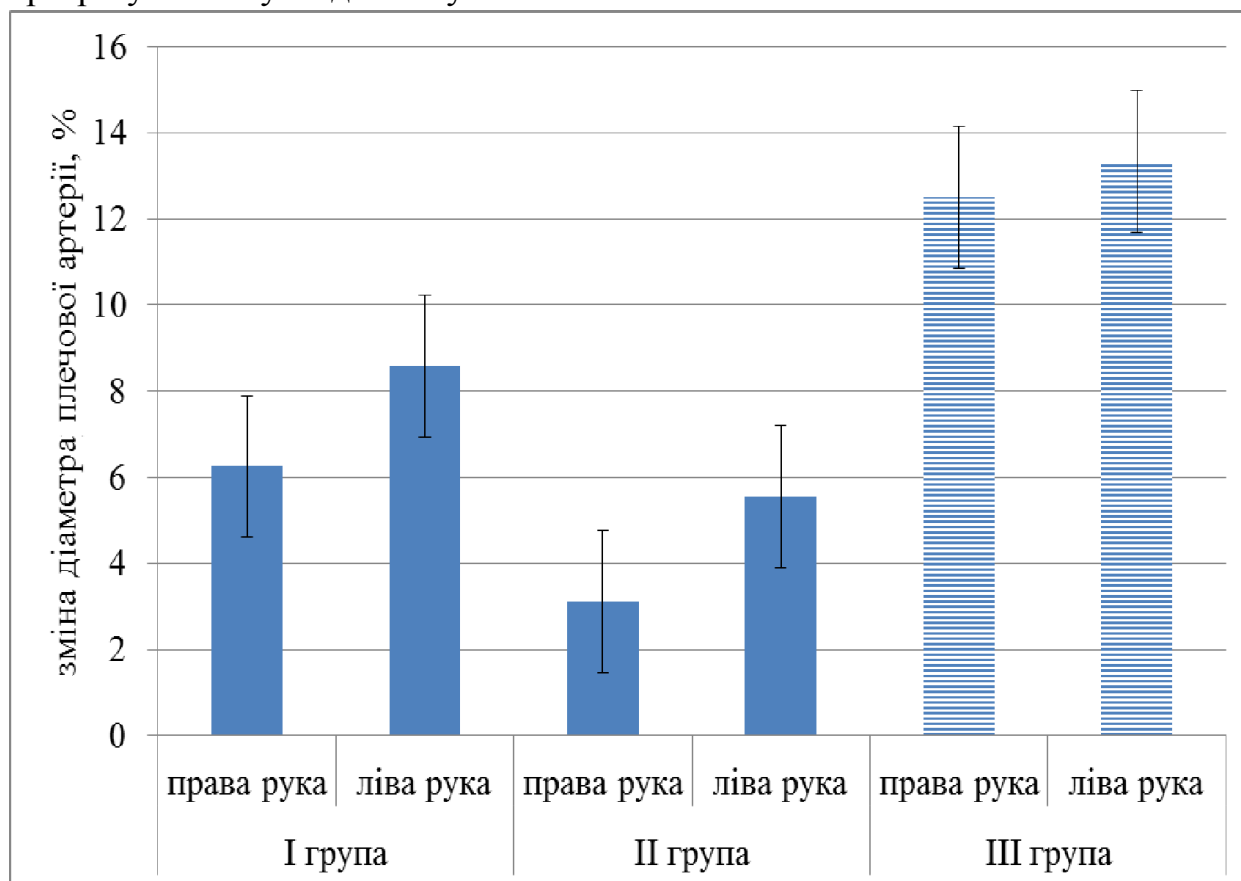


Рис. 1. Зміни діаметра плечової артерії після короткочасної механічної компресії

Така асиметрія пояснюється тим, що у переважної більшості вагітних з АВ (86,0 %), які взяли участь у дослідженні, спостерігалися прояви ендотеліальної дисфункції, при якій зміна діаметра плечової артерії не перевищувала 10 %. Натомість, випадків визначення ендотеліальної дисфункції серед вагітних контрольної групи не виявлено ($\chi^2=26,2$; $p < 0,05$), тобто при фізіологічній вагітності в нормально функціонуючому ендотелії зберігається рівновага між констрикторним і дилатуючим механізмами.

Щодо пікової лінійної швидкості кровотоку під час дослідження, то вона становила до проведення проби у I групі (110,0±5,0) мл/с (права рука) та (104,3±5,5) мл/с (ліва рука) й практично не змінилася після декомпресії (в середньому (110,6±5,0) та (102,6±3,2) мл/с відповідно). Подібна динаміка

спостерігалася й у вагітних II групи – до проведення проби показник пікової лінійної швидкості кровотоку дорівнював $(108,2 \pm 5,4)$ мл/м (права рука) та $(106,5 \pm 6,2)$ мл/с (ліва рука). Після проведеної проби значення для правої руки у цій групі становили $(110,1 \pm 4,8)$ мл/с, а для лівої руки – $(111,2 \pm 4,4)$ мл/с ($p > 0,05$). У контрольній групі вихідні значення даного показника були на рівні $(115,2 \pm 4,5)$ мл/с (права рука) та $(109,9 \pm 3,8)$ мл/с (ліва рука) зі зростанням після проведеного тесту відповідно до $(119,5 \pm 3,6)$ та $(116,6 \pm 3,4)$ мл/с.

Щодо динаміки показника середньої максимальної лінійної швидкості кровотоку, яка у I групі до початку дослідження дорівнювала $(36,4 \pm 4,0)$ мл/с (права рука) та $(40,2 \pm 3,8)$ мл/с (ліва рука), то після тесту цей показник змінився незначно – до $(34,5 \pm 4,1)$ та $(36,6 \pm 3,5)$ мл/с відповідно. У II групі цей показник на початку дослідження становив $(37,7 \pm 3,8)$ мл/с (права рука) та $(35,8 \pm 3,8)$ мл/с (ліва рука), а після тесту – $(41,1 \pm 2,9)$ та $(38,2 \pm 3,2)$ мл/с відповідно. У контрольній групі зміни середньої максимальної швидкості кровотоку були більш вираженими, що можна пояснити більш потужною потікзалежною посткомпресійною вазодилатацією – вихідні рівні для правої руки – $(39,1 \pm 2,4)$ мл/с, для лівої – $(41,2 \pm 2,8)$ мл/с, а після тесту – відповідно $(44,3 \pm 2,6)$ та $(46,2 \pm 2,3)$ мл/с ($p = 0,07$).

Малоінформативним виявився й ІР, який для I групи до проведення тесту в середньому дорівнював $0,82 \pm 0,03$ (права рука) та $0,81 \pm 0,03$ (ліва рука), а після тесту зменшився на правій руці до $0,80 \pm 0,03$, а на лівій – зріс до $0,83 \pm 0,03$ ($p > 0,05$). У II групі до проведення проби даний показник становив $0,81 \pm 0,03$ для правої руки та $0,82 \pm 0,02$ для лівої, а після тесту – $0,80 \pm 0,03$ та $0,83 \pm 0,03$ відповідно. У III групі показник до та після дорівнював $0,84 \pm 0,04$.

Високу варіабельність демонстрував індекс пульсації, який на початку дослідження становив у I групі $3,5 \pm 0,7$ (права рука) та $3,5 \pm 0,4$ (ліва рука), у II групі – $3,8 \pm 0,8$ (права рука) та $3,5 \pm 0,5$ (ліва рука), у III – $3,6 \pm 0,3$ (для лівої та правої руки). Після тесту у I та II групах відбулося незначне зниження індексу пульсації – до $2,6 \pm 0,4$, при цьому у III групі значення показника не перевищували $3,1 \pm 0,3$.

Найбільш цікавими виявилися дані щодо динаміки діаметра плечової артерії після проведеного тесту з дозованою компресією та відновленням кровотоку по декомпресованій ділянці артерії. У I групі зміни показника у систолу для правої руки сягали 6,3 %, а для лівої руки – 8,6 %. У II групі приріст діаметра відповідно становив 3,1 та 5,6 %, а у контрольній III групі – 12,5 та 13,3 %. Щодо змін показників у діастолу, то вони були менш виражені й у середньому дорівнювали $(7,6 \pm 0,3)$ %.

У I групі прояви ЕДФ були визначені у 37 (74,0 %) вагітних. Подальший аналіз показав, що у 92 (92,0 %) вагітних, зарахованих до II клінічної групи, були визначені прояви ендотеліальної дисфункції та ознаки ДП у вигляді змін графідограми і патологічної кардіотокограми, порушень матково-плацентарного

кровообігу і зниження бальної оцінки біофізичного профілю плода (БФПП). Таким чином, усього було виявлено 129 випадків ЕДФ, що відповідає 86,0 % від чисельності жінок з АВ. Розподіл вагітних різних груп залежно від результатів тесту на потікзалежну вазодилатацію наведений на рис. 2.

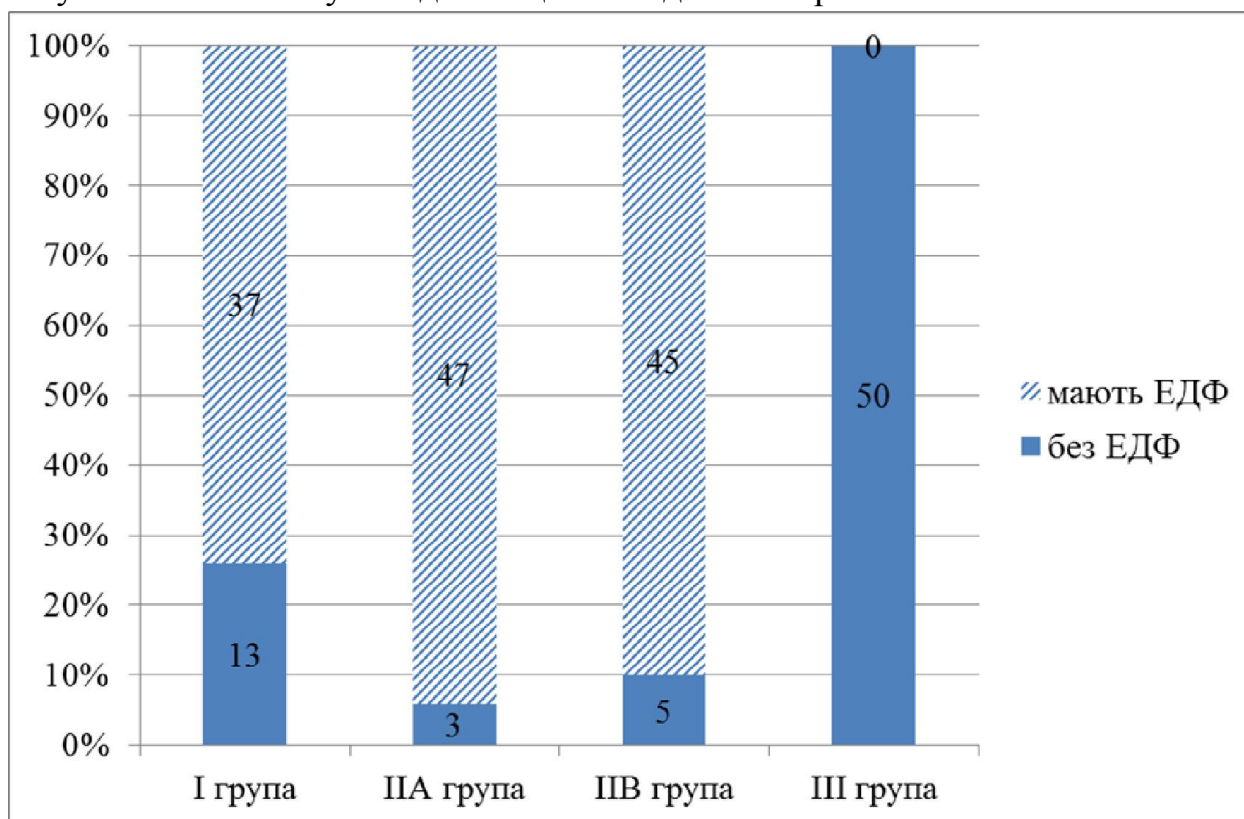


Рис. 2. Поширеність ендотеліальної дисфункції у обстежених жінок

З наведеного рис. 2 видно, що ендотеліальна дисфункція виявляється як у I, так і у II клінічній групі, причому спостерігаються статистично значущі відмінності між вагітними з АВ без ДП та тими, що мали прояви ДП при АВ ($\chi^2=7,44$; $p<0,05$).

Таким чином, лише 8,0 % вагітних з ДП не мали проявів ЕДФ.

При веденні вагітності у жінок із ЗДА спостерігалися зміни гравідограми у вигляді невідповідності терміну гестації, крім того, вагітні відзначали підвищену рухову активність плода.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок IIA групи встановлено, що прояви затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) відзначалися у 11 (22,0 %) випадках. Загроза переривання вагітності у групі IIA виникла протягом періоду спостереження у 15 (10,0 % від загальної чисельності вагітних з АВ або 30% від чисельності IIA групи) пацієнток, загроза передчасних пологів – у 12 (8,0 %) випадках. В окремих випадках траплялися ножне та сідничне передлежання.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок IIIB групи встановлено, що прояви ЗВУР відзначалися у 6 (12,0 %) випадках.

Найчастіше у жінок із ЗДА реєструвалася первинна слабкість пологової діяльності (19 випадків, або 38,0 %), якій, як правило, передував патологічний преліментарний період. Через природні статеві шляхи народили 88,0 % жінок I групи, а оперативне розродження було застосовано лише у 6 (12,0 %) вагітних.

На підставі аналізу, причин застосування кесаревого розтину у I групі встановлено, що оперативне розродження застосовували за такими показаннями: рубець на матці та відмова від вагінальних пологів – 3 (6,0 %) випадки, сполучення передчасного вилиття навколоплідних вод (ПРПО), клінічно вузького тазу та асинклітичного вставлення – 3 (6,0 %) випадку. Епізіотомію та перинеотомію виконували у 7 (14,0 %) осіб. У одній роділлі у третьому періоді пологів виникла атонічна кровотеча.

Пацієнтки ІА групи також народжували при доношених термінах вагітності, 22 (44,0 %) з яких – шляхом операції кесаревого розтину. У 7 (14,0 %) породілей показанням до кесаревого розтину був дистрес плода, в тому числі у 3 (6,0 %) – у I періоді пологів, та 4 (8,0 %) – антенатальний дистрес.

Іншими станами, що виявилися показаннями до оперативного розродження, були рубець на матці та відмова жінки від вагінальних пологів – 7 (14,0 %) випадків, поєднання ПРПО та ножного передлежання – 4 (8,0 %), змішане сідничне передлежання – у 2 (4,0 %) випадках. Клінічна невідповідність головки плода щодо таза матері була показанням для кесаревого розтину у 2 (4,0 %) випадках.

Ще у 2 (4,0 %) вагітних ІА групи з проявами гострого дистресу плода у II періоді пологів застосували вакуум-екстракцію. Випадків ускладнень при накладанні вакууму не було. Епізіо- та перинеотомію застосовували у 12 (24,0 %) випадках.

Третій період пологів ускладнився дефектом плаценти в одному випадку, інтимним прирощенням плаценти – ще в одному випадку.

Первинна слабкість пологової діяльності у вагітних ІВ групи зареєстрована лише у 2 (4,0 %) випадках. Слід відзначити, що пацієнтки ІВ групи також народжували при доношених термінах вагітності, однак 6 (12,0 %) з них були розроджені шляхом операції кесаревого розтину. Показаннями до оперативного розродження у цій групі були два рубці на матці (третій кесарів розтин) у одної жінки, а також змішане сідничне передлежання (1 випадок). Основним показанням до кесаревого розтину був антенатальний дистрес плода. На відміну від ІА групи, випадків інтранатального дистресу плода у ІВ групі не було. Таким чином, на тлі комплексної терапії ризик розвитку інтранатального дистресу плода суттєво знижувався.

Епізіо- та перинеотомію виконували у 14 (28,0 %) випадках. У третьому періоді пологів часткове інтимне прикріплення плаценти трапилося лише в одному випадку.

Наведені дані переконливо доводять, що у вагітних ПВ групи необхідність оперативного втручання при пологах виникала в 3,3 разу рідше, ніж у жінок ПА групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що середній рівень гемоглобіну після пологів у основній групі був порівнюваним з показниками у вагітних контрольної групи, що можна пояснити створенням адекватного запасу заліза в організмі.

При вивченні залежності перебігу пологового акту від наявності супровідної анемії та ДП було виявлено, що ускладнення перебігу пологового акту у ПА групі спостерігалися значно частіше (ВШ=1,6; ДІ 95 % 1,1–2,1).

Новонароджені у І групі народжувалися у задовільному стані, про що свідчить оцінка за шкалою Апгар – у середньому на 1-й хвилині ($8,1 \pm 0,1$) бала, на 5-й хвилині ($8,3 \pm 0,1$) бала. Середня маса новонароджених дорівнювала (3540 ± 50) г.

При оцінці стану новонароджених ПА групи на 1-й та 5-й хвилинах статистично значущих відмінностей у них не встановлено – відповідно ($7,5 \pm 0,1$) та ($7,9 \pm 0,2$) бала. Новонароджені ПА групи після операції кесаревого розтину за загальним станом відповідали оцінці за шкалою Апгар – на 1-й хвилині в середньому ($7,2 \pm 0,3$) бала, на 5-й хвилині - відповідно ($7,8 \pm 0,3$), решта новонароджених мали кращий загальний стан – у середньому ($8,1 \pm 0,2$) бала на 1-й хвилині та ($8,3 \pm 0,2$) бала – на 5-й хвилині. Середня маса новонароджених становила (3080 ± 60) г.

Усі новонароджені ПВ групи народилися в задовільному стані (з середньою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині ($8,1 \pm 0,2$) бала та на 5-й хвилині ($8,3 \pm 0,2$) бала. Втім, при розродженні шляхом кесаревого розтину загальний стан новонароджених відповідав в середньому лише ($7,3 \pm 0,6$) бала на 1-й хвилині та ($8,1 \pm 0,6$) бала на 5-й хвилині.

Середня маса новонароджених дорівнювала (3250 ± 55) г, тобто була значно вищою, ніж у ПА групі ($p < 0,05$).

Потребує пояснення більш низька оцінка за шкалою Апгар у ПА групі – ($7,5 \pm 0,1$) бала на 1 хвилині життя новонародженого. Зважаючи на те, що спостережувані відмінності за цим показником були статистично значущі, необхідно передбачити проведення післяпологової корекції залізодефіциту та контролю рівня гемоглобіну як у матері, так і у новонародженого. Це відповідає й рекомендаціям західних фахівців (Сао С. et al., 2013), які декларують необхідність мультидисциплінарного підходу у веденні породілей із АВ.

Абсолютна більшість вагітних контрольної (ІІІ) групи народжували через природні статеві шляхи. Однак 2 (4,0 %) жінки контрольної групи були розроджені шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з рекомендаціями суміжних спеціалістів щодо виключення другого періоду пологів (1 випадок) та у зв'язку з наявністю рубця на матці та відмовою жінки від вагінальних пологів (1 випадок). Слід зазначити, що у контрольній групі середня маса

новонароджених була вищою – (3760±45) г, а оцінка за шкалою Апгар становила (8,2±0,2) бала.

При аналізі перебігу вагітності та результатів пологів у всіх жінок, включених у дослідження, відзначено, що протягом усього періоду післяпологового спостереження ознак анемії не виявлено.

Дані, отримані при гістологічних дослідженнях плацент, підтвердили, що прояви ДП при ЗДА в основному спостерігаються у структурах хоріона у вигляді відносного варіанта незрілості за типом дисоційованого розвитку ворсин, для якої характерно нерівномірне дозрівання ворсин у суміжних ділянках плацентарної тканини.

Патологічні зміни визначалися також у межах окремих котиледонів, поруч з нормальними ворсинами, які відповідали терміну гестації. Зокрема, у зрізах траплялися осередки проміжних незрілих і ембріональних ворсин, але на тлі більшості ворсин, відповідних терміну гестації. Відзначається виражена проліферація цитотрофобласта і персистенція клітин Кащенко–Гофбауера. При ЗДА були виявлені виражені компенсаторні реакції у вигляді збільшення спеціалізованих термінальних ворсин, а також ангіоматозу ворсин.

Гістохімічне дослідження на ДНК за Фельгеном виявило збільшення ДНК позитивних клітин з ознаками апоптозу в ядрах децидуальних клітин і значне – в клітинах ворсин хоріона, що підтверджують показники апоптозного індексу (табл. 2).

При імуногістохімічному дослідженні мезенхімального фактора віментину виявлено виражену інтенсивність експресії останнього в базальній мембрані судин ворсинок з ангіогенезом на тлі зниження поширеності регенераторно-проліферативного маркера Ki-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок, що підтверджується зниженням показників проліферативного індексу, у порівнянні з групою контролю.

Таблиця 2

Показники апоптозного и проліферативного індексів у обстежених жінок (M±m, %)

Показник	Група					
	Контрольна група		ЗДА без ДП		ДП+ЗДА	
	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона
Апоптозний індекс	1,4±0,2	2,4±0,2	4,4±0,3*	14,5±1,3*	5,5±0,4*	9,2±0,9*
Проліферативний індекс	0,9±0,1	16,5±1,5	6,2±0,6*	3,4±0,3*	4,3±0,3*	2,3±0,2*

Примітка. * – відмінності з контролем є статистично значущими (p<0,05).

У пацієток із ЗДА було встановлено незначне зниження експресії рецепторів до естрогенів в децидуальних клітинах і клітинах ворсин хоріона (рис. 3). При цьому, наявність ДП суттєво не впливала на експресію рецепторів до естрогенів та прогестерону, однак спостерігалася чітка тенденція до зниження рівня експресії ER та PR у жінок з клінічно маніфестованою ДП, яка виникла при ЗДА.

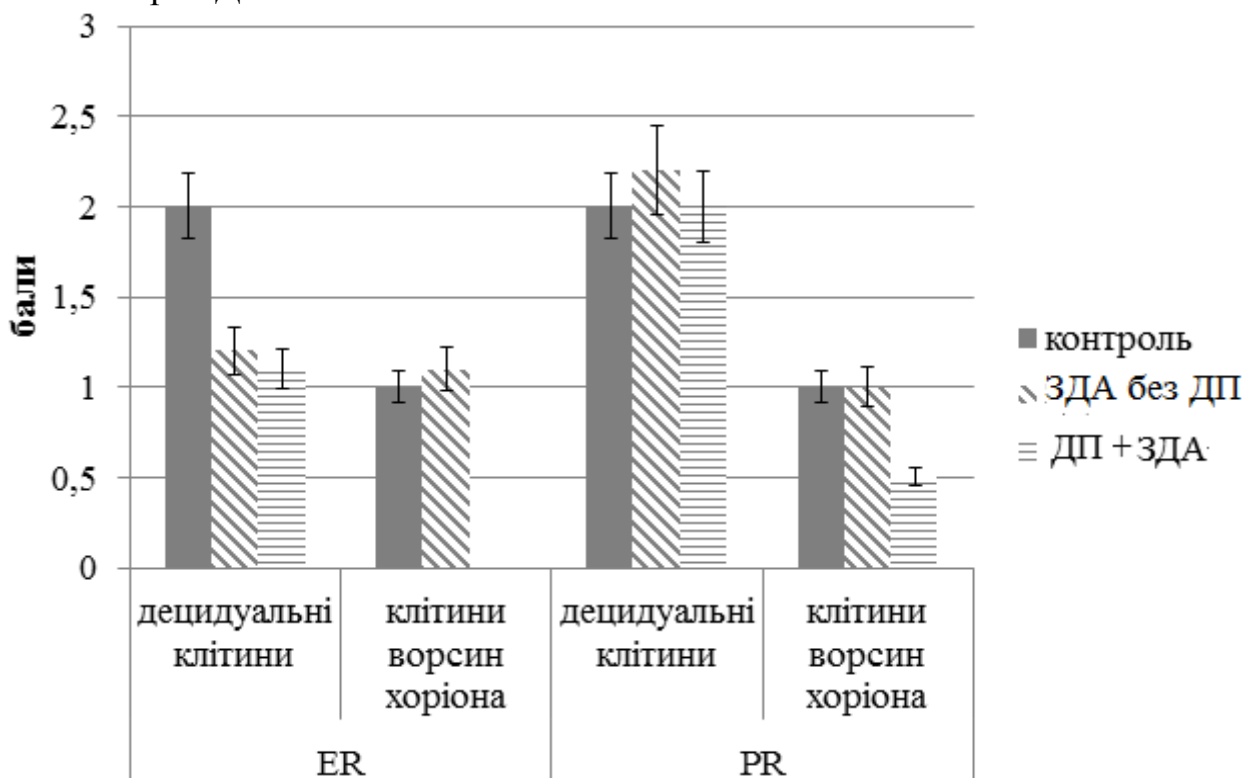


Рис. 3. Експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону

Оскільки в проліферації ендотеліоцитів найбільш істотну роль відіграє судинний фактор росту ендотелію (VEGF), було вивчено інтенсивність експресії цього фактора в структурах плацентарного бар'єру. Результати дослідження показали, що при ЗДА відзначено нерівномірне збільшення експресії даного фактора в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта, що свідчить про вираженість процесів компенсації у вигляді інтенсивного ангиогенезу.

Аналіз іммуногістохімічного дослідження eNOS в порівняльному аспекті показав, що експресія eNOS була виявлена у всіх плацентах жінок контрольної групи у цитоплазмі синцитію ворсинок всіх типів, а також нерівномірно в ендотелії фетальних капілярів і цитоплазмі ендотелію судин децидуальної оболонки.

У пацієток із ЗДА експресія eNOS у структурах плаценти була ідентичною такій у групі контролю, проте в частині ворсинок відзначалося нерівномірне зниження експресії в синцитії і майже не визначалося в ендотелії

капілярів фетальних судин, особливо термінальних та середнього калібру ворсинок (рис. 4).

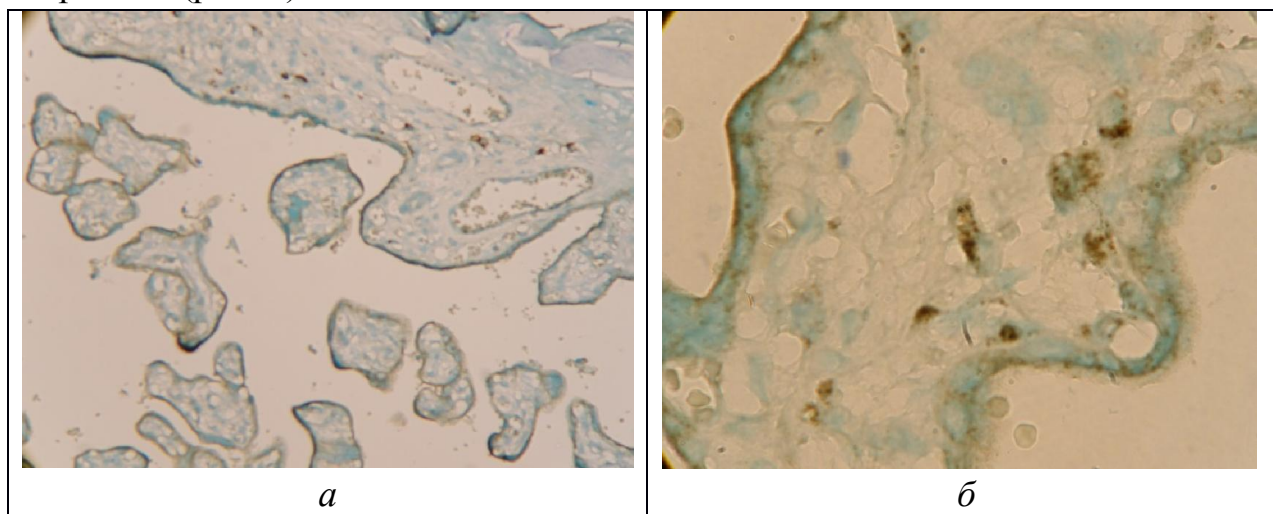


Рис. 4. Плацента жінки із ЗДА. Відсутність експресії eNOS в ендотелії капілярів у термінальних ворсинах (а) та у ворсинах середнього калібру (б). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до eNOS. Ок 10; Об. 10 (а); Ок 10; Об. 40 (б).

Під час аналізу генної мережі, відповідальної за адаптивні зміни в організмі вагітної, при сидеропенічному синдромі встановлено, що до її складу увійшли гени, які контролюють синтез індукцйбельних гіпоксією білків (родина *EGLN*), метаболізм ксенобіотиків (*ARNT*, *FLT*, *PLIN*), плацентарних факторів росту (*PIGF*), стан нітрергічних систем (*NOSTRIN*), енергетичного забезпечення функціонування клітин організму тощо. При цьому найбільш тісні функціональні зв'язки спостерігалися між генами *HIF1A*, *eNOS* та *VEGFA* (GeneMania, 2015).

При аналізі експресії гена *HIF1A* встановлено, що її мінімальні значення щодо вихідного рівня за контрольним геном за кожним зразком у контрольній групі дорівнювали $3,37 \cdot 10^3$, тимчасом як максимальне значення – $4,56 \cdot 10^5$. Натомість, у ПА групі діапазон коливань значень експресії відповідав $2,52 \cdot 10^2$ – $6,90 \cdot 10^7$, а у ПВ групі – від $4,94 \cdot 10^3$ до $5,78 \cdot 10^5$.

Таким чином, відносна експресія гена *HIF1A* у пацієток з ЗДА була значно вищою (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4), ніж у контрольній групі ($p < 0,001$). При цьому наявність ДП вочевидь, збільшувала експресію гена *HIF1A*, у порівнянні з контролем, у дещо меншій мірі (ВШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3; $p < 0,01$), що можна розцінювати як прояв адаптації до хронічної гіпоксії.

При аналізі експресії гена *VEGFA* були визначені певні відмінності між групами у вигляді суттєвого зростання показника у ПА та ПВ клінічних групах. Натомість, суттєвих відмінностей за експресією гена *PIGF* у вагітних з різним станом ферокінетики та гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» виявлено не було.

При аналізі експресії гена *eNOS* були визначені певні відмінності між

групами у вигляді зростання показника в 1,4 разу (ВШ=1,4; ДІ 95 % 1,1–1,8) у ПА клінічній групі та різкого зниження – у 10 разів у ПВ клінічній групі (ВШ=10,0; ДІ 95 % 8,8–11,2).

Таким чином, при аналізі експресії генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* встановлено (рис. 5), що найменш виражені зміни при ЗДА відбулися щодо експресії гена *PIGF*.

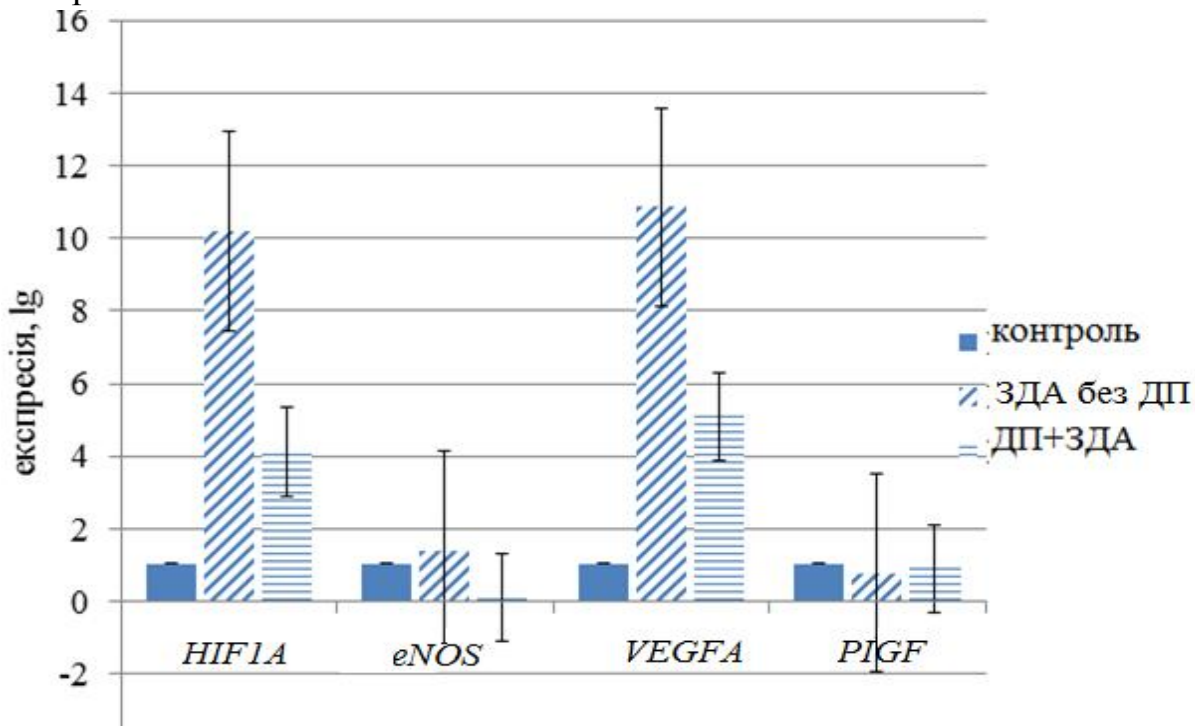


Рис. 5. Експресія генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* у обстежених пацієнток

Водночас, активність експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* різко збільшилася (відповідно у 10,2 та 10,9 разу), а експресія гена *eNOS* залежала від ступеня вираженості ДП – за наявності даного ускладнення експресія гена різко знижувалася.

Особливістю даного алгоритму є те, що поряд з призначенням специфічних біохімічних досліджень для з'ясування стану ферокінетики у вагітних з анемічними станами, починаючи з ранніх термінів гестації, проводиться оцінка стану функції ендотелію та моніторинг проявів ДП.

За наявності факторів ризику залізодефіциту у вагітної (нераціональне харчування, хронічна екстрагенітальна патологія, низька маса тіла, рівень освіти, куріння), а також у вагітних з субклінічними значеннями вмісту гемоглобіну (110–115 г/л) визначають рівень феритину.

При виявленні латентного залізодефіциту (субклінічні показники гемограми та вмісту сироваткового заліза при зниженому вмісті феритину та трансферину) проводиться нутриціологічна корекція забезпеченості організму вагітної залізом за допомогою вітамінно-мінеральних комплексів. Натомість,

при маніфестованій залізодефіцитній анемії рекомендують медикаментозну корекцію дефіциту заліза.

Вищевказане дає підстави запропонувати алгоритм клінічного ведення вагітних з ДП при АВ (рис. 6).

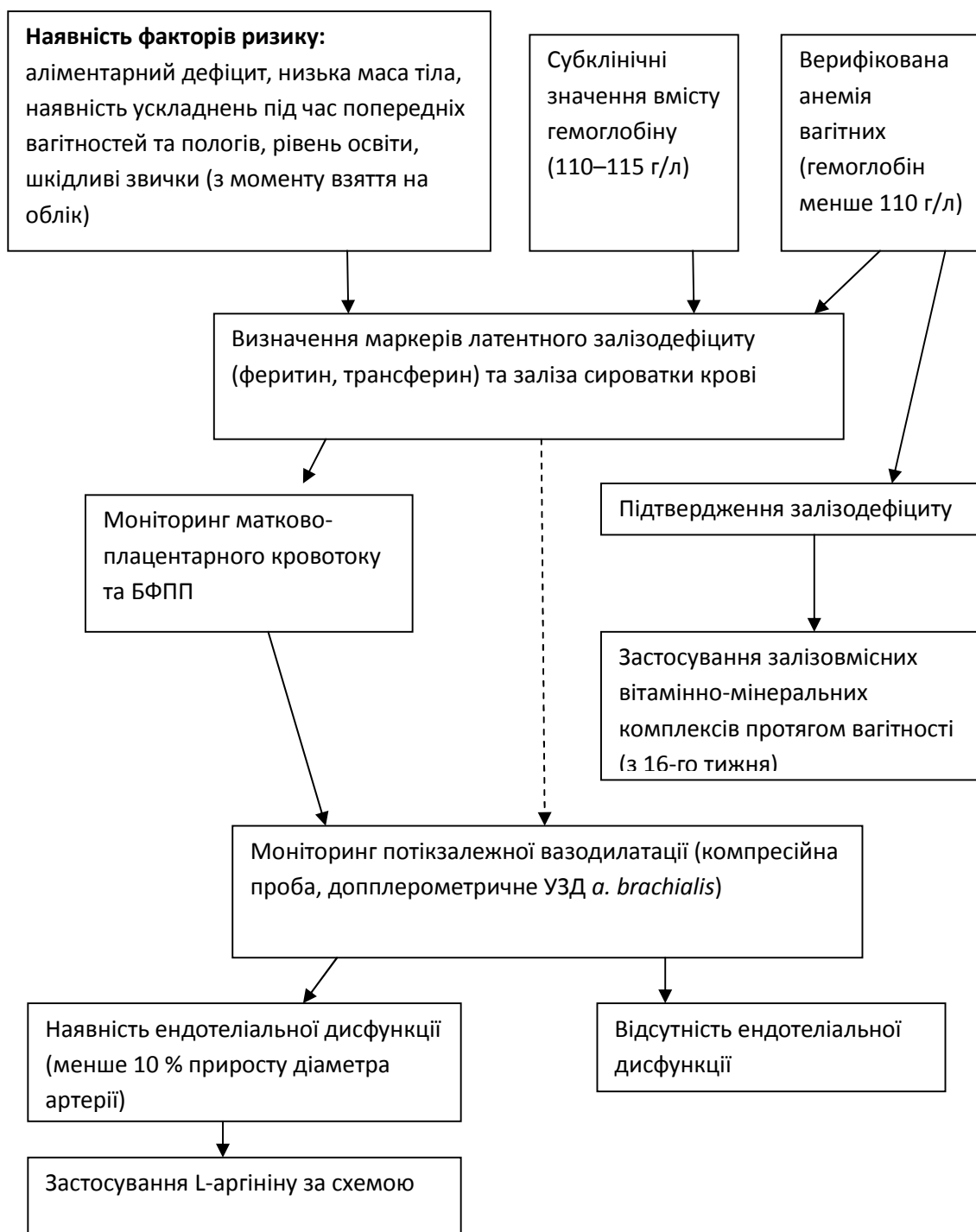


Рис. 6. Алгоритм клінічного ведення вагітних із дисфункцією плаценти при анемії вагітних

Замісна терапія прекурсором оксиду азоту проводиться диференційовано. За наявності маніфестованої ендотеліальної дисфункції, підтвердженої функціональними пробами, та при клінічно значущому погіршенні стану плода

(БФПП до 7 балів) L-аргінін вводять внутрішньовенно крапельно у дозі по 100 мл 4,2 % розчину щодня протягом тижня, надалі у вигляді сиропу перорально по 15 мл двічі на день протягом 2 тиж. Застосування терапії L-аргініном за відсутності ознак ендотеліальної дисфункції є недоцільним.

Розроблений комплекс профілактичних і лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з дисфункцією плаценти на тлі анемії дозволив знизити частоту проявів гіпоксії плода при вагітності та при пологах (ЗВР=0,16; ДІ 95 % 0,06–0,40), а також зменшити кількість перинатальних ускладнень (ЗВР=0,12; ДІ 95 % 0,01–1,0), що свідчить про доцільність впровадження даного алгоритму у клінічну практику.

ВИСНОВКИ

1. Бібліографічними та бібліометричними дослідженнями підтверджена висока актуальність науково-практичної проблеми зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію, шляхом впровадження комплексу науково-обґрунтованих заходів з урахуванням стану ферокінетики, адаптаційних резервів організму вагітної та плода.
2. Проведений ретро- і проспективний аналіз перебігу вагітності у жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних в Одеському регіоні показав, що частота анемії вагітних залишається високою (22,6 %) і корелює із частотою ускладнень у пологах ($r=0,51$). Основними факторами ризику в розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних є аліментарний дефіцит (ВШ=2,19; 95 % ДІ 2,06–2,33), наявність ускладнень під час попередніх вагітностей та пологів (ВШ=2,53; 95 % ДІ 2,19–2,92), дефіцит маси тіла (ВШ=7,1; 95 % ДІ 3,30–15,22), а також куріння тютюнових виробів (ВШ=2,60; 95 % ДІ 1,30–25,81), ожиріння (ВШ=1,70; 95 % ДІ 1,02–18,7).
3. При оцінці вмісту заліза сироватки у вагітних визначено, що цей показник у середньому становив ($11,4 \pm 0,4$) мкмоль/л. У вагітних, у яких при анемії розвинулися прояви дисфункції плаценти, залізодефіцит був більш виражений.
4. Розвиток дисфункції плаценти відбувається при залізодефіциті як легкого, так й середнього ступеня тяжкості. У більшості обстежених вагітних (86 %) мали місце прояви ендотеліальної дисфункції. Натомість, випадків визначення ендотеліальної дисфункції серед вагітних контрольної групи не було ($\chi^2=26,2$; $p<0,05$).
5. При проведенні доплерографії на момент надходження у всіх вагітних, в яких виникла залізодефіцитна анемія, в терміні вагітності 18–38 тиж. виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях. Більш

виражені гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу спостерігалися у тих жінок, які мали виражені клінічні маніфестації дефіциту заліза.

6. У вагітних з верифікованою протягом вагітності дисфункцією плаценти, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, виявляються явища незрілості плаценти за типом дисоційованого розвитку ворсин та зниження експресії eNOS в синцитії та ендотелії капілярів фетальних судин при одночасному зростанні експресії VEGF у стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.
7. Встановлено, що у вагітних при залізодефіцитній анемії активність експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* збільшується відповідно у 10,2 та 10,9 разу, а експресія гена *eNOS*, досягаючи мінімального рівня парадоксально знижується за наявності дисфункції плаценти.
8. Розроблений комплекс профілактичних, лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з залізодефіцитною анемією дозволив знизити частоту затримки внутрішньоутробного розвитку плода при вагітності та дистресу плода у пологах (ЗВР=0,16; ДІ 95 % 0,06–0,40), а також зменшити кількість перинатальних ускладнень (ЗВР=0,12; ДІ 95 % 0,01–1,0).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Прегравідарна підготовка має містити заходи з виявлення групи ризику щодо розвитку ДП при АВ, спрямовані на модифікацію способу життя (відмова від куріння, нормалізація харчування), а також виявлення латентного залізодефіциту та його своєчасна корекція з застосуванням вітамінно-мінеральних комплексів.

2. У вагітних з ДП при ЗДА медикаментозна корекція проявів ДП має здійснюватися лише за результатами дуплексного сканування *a. brachialis*. Таким вагітним призначають L-аргінін внутрішньовенно крапельно по 100 мл 4,2 % розчину протягом тижня, а далі у вигляді сиропу перорально по 15 мл двічі на день протягом 2 тиж. У всіх інших випадках обмежуються лише призначенням залізовмісних препаратів.

3. Контрольні дослідження із включенням оцінки гравідограми, даних кардіотокографії, БФПП і даних УЗД маткового та плодово-плацентарного кровотока мають проводитися через 14 та 30 днів після завершення лікування. При незадовільній клінічній динаміці та збереженні ознак ДП проводиться повторний курс терапії L-аргініном.

4. Корекція залізодефіциту у вагітних із ЗДА має проводитися диференційовано в залежності від ступеня тяжкості анемії. При ЗДА легкого ступеня проводять аліментарну корекцію споживання заліза за допомогою

вітамінно-мінеральних комплексів із вмістом органічних солей двовалентного заліза не менше 60 мг та інших антианемічних біологічно активних нутрієнтів у фізіологічних для вагітності дозуваннях.

5. При ЗДА середнього ступеня призначають пероральні препарати двовалентного заліза (сорбіфер або близький за властивостями) у стандартному дозуванні (по 1 таблетці двічі на день, за півгодини до вживання їжі).

6. Лікування ЗДА необхідно проводити під контролем вмісту заліза в крові. При відновленні вмісту заліза та рівня гемоглобіну продовжувати лікування ще протягом 2 міс. для формування запасів заліза в депо з подальшим контролем гематологічних показників і маркерів залізодефіциту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ПРАЦЬ

- 1) Анчева І. А. Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності та пологів / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Здоров'є жінчини. – 2015. – № 2 (98). – С. 797–74. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).*
- 2) Анчева І. А. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа / И. А. Анчева // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 46–49.
- 3) Анчева І. А. Адаптаційні резерви організму при вагітності, ускладненій латентним залізодефіцитом / І. А. Анчева // Здоров'є жінчини. – 2014. – № 10 (96). – С. 79–81.
- 4) Ancheva I. A. Invasive prenatal diagnosis tests in the practice of modern obstetrics: the perspectives of gene expression assessment / V. N. Zaporozhan, I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4(15). – P. 127–134. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).*
- 5) Анчева І. А. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидеропенічного синдрому / І. А. Анчева // Вісник морфології. – 2014. – № 2 (Т. 20). – С. 406–409.
- 6) Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості васкулярно-ендотеліального чинника росту (VEGF) в плаценті у жінок з дисфункцією плаценти та анемією / І. А. Анчева // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 4 (65). – С. 11–14.
- 7) Анчева І. А. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти при її дисфункції у жінок з анемією вагітних / І. А. Анчева // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 4. – С. 57–66.

- 8) Анчева І. А. Експресія нітроксидсинтази в плацентарній тканині при залізодефіцитній анемії / І. А. Анчева // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 10–12.
- 9) Анчева І. А. Генетична детермінація ангиогенезу при формуванні децидуальної тканини у вагітних з залізодефіцитною анемією / В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко, В. В. Євдокимова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, Вип. 4 (48). – С. 142–146. *(Здобувачу належить ідея статті, виконані клінічні дослідження, оформлення до друку).*
- 10) Анчева І. А. Експресія гену HIF1A у породіль, що страждали на дисфункцію плаценти на тлі залізодефіцитної анемії протягом вагітності / В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 5 (145). – С. 68–72. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, та статистичний аналіз одержаних даних, підготовка до друку).*
- 11) Анчева І. А. Вивчення рівня експресії гена epos у плацентарній тканині при залізодефіцитній анемії / І. А. Анчева // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 13–19.
- 12) Анчева І. А. Сучасні підходи до лікування дисфункції плаценти у хворих на залізодефіцитну анемію / І. А. Анчева, М. Ю. Голубенко // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1 (23). – С. 72–75. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, проведено статистичну обробку, сформульовані висновки).*
- 13) Анчева І. А. Комплексне лікування залізодефіцитної анемії вагітних на тлі дисфункції плаценти / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3 (45). – С. 43–47. *(Здобувач провів набір клінічного матеріалу, статистичний аналіз, підготував публікацію до друку).*
- 14) Анчева І. А. Генна мережа адаптивної відповіді на хронічну гіпоксію при залізодефіцитній анемії вагітних / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – Т. 1 (113). – С. 116–120. *(Здобувачем проведено аналіз генетичних мереж, клінічних даних, підбір літературних джерел, сформульовано висновки).*
- 15) Анчева І. А. Залізодефіцитна анемія у вагітних: проблеми стандартизації якості медичної допомоги / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Ліки України Плюс. – 2014. – № 3 (20). – С. 14–17. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації).*
- 16) Анчева І. А. Стан нітрегічних систем у вагітних, що страждають на залізо-дефіцитну анемію / І. А. Анчева // Здоров'я жінки. – 2014. – № 5 (91). – С. 86–88.

- 17) Анчева І. А. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції плаценти, асоційованої із залізо-дефіцитною анемією / І. А. Анчева // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 86–88.
- 18) Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази в плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії / І. А. Анчева, Т. Д. Задорожна // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 42–44. *(Здобувачем виконано клінічні дослідження, відібраний біологічний матеріал для подальшого імуногістохімічного дослідження, сформульовано висновки).*
- 19) Ancheva I. A. The role of endothelial dysfunction for pregnancy complications occurrence with asiderotic anemia in pregnant women / I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3 (11). – P. 377–380.
- 20) Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Том 2 (103). – С. 112–114.
- 21) Анчева И. А. Инструменты скрининга для выявления латентного железодефицита у беременных / И. А. Анчева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 6–10.
- 22) Анчева І. А. Ферокінетика при вагітності: роль аліментарного фактора / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 4 (73). – С. 57–59. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, статистичний аналіз даних, сформульовані висновки, оформлення до друку).*
- 23) Патент України № 95120 МПК (2014) А61В 10/00 Спосіб прогнозування дисфункції плаценти у вагітних з залізодефіцитною анемією / Запорожан В. М., Анчева І. А., Задорожна Т. Д. Заявник та правовласник: Одеський національний медичний університет. Заявка № u201407297, заявл. 01.07.2014, опубл. 10.12.2014, бюл. № 23. *(Здобувач провів патентний пошук, оформлення технічної частини, збір матеріалу, статистична обробка даних).*
- 24) Анчева И. А. Алиментарные факторы дефицита железа у женщин детородного возраста / И. А. Анчева // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія: XVII міжнародна науково-практичної конференції Одеса, 29–30 травня 2014 р.: тези доп. Одеса, «Поліграф» – 2014. – С. 4–5.
- 25) Анчева І. А. Результати моніторингу поширеності анемії вагітних / І. А. Анчева // XII з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) Київ, 5–7 вересня 2013 р.: тези доп. К., Українські медичні вісті. – 2013 – Т. 10, № 1–4 (76–79) – С. 85.

- 26) Анчева И. А. Организационные и экономические аспекты ведения беременной / И. А. Анчева // Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України: науково-практична конференція присвячена 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, Одеса, 6–7 грудня 2013 р.; тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2013. – С. 107–109.

АНОТАЦІЯ

Анчева І.А. Дисфункція плаценти при анемії вагітних: діагностика, ведення вагітності і профілактика. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної науково-практичної проблеми зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, що страждають на залізо-дефіцитну анемію шляхом впровадження комплексу науково-обґрунтованих заходів з урахуванням стану ферокінетики, адаптаційних резервів організму вагітної та плода. Проаналізовані основні чинники ризику розвитку ДП при анемії у вагітних, показаний зв'язок ДП та порушень потікзалежної вазодилатації. Досліджено фенотипові особливості морфології плаценти в залежності від експресії генів *eNOS*, *HIF1A* та *VEGFA* при залізодефіцитній анемії у вагітних. Розроблений та впроваджений у практику комплекс профілактичних та лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з залізодефіцитною анемією, що дозволило знизити частоту проявів гіпоксії плода при вагітності та при пологах, а також зменшити кількість перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, дисфункція плаценти, анемія, діагностика, лікування, прогнозування.

АННОТАЦИЯ

Анчева И.А. Дисфункция плаценты при анемии беременных: диагностика, ведение беременности и профилактика. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2015.

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование нового решения актуальной научно-практической проблемы снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у беременных, страдающих железодефицитной анемией путем внедрения комплекса научно-обоснованных

мероприятий с учетом состояния феррокинетики, адаптационных резервов организма беременной и плода.

Проведенный ретро- и проспективный анализ течения беременности у женщин с дисфункцией плаценты при анемии беременных в Одесском регионе показал, что частота анемии беременных остается высокой (22,6 %) и коррелирует с частотой осложнений в родах ($r = 0,51$). Основными факторами риска в развитии дисфункции плаценты при анемии беременных является алиментарный дефицит (ОШ=2,19; 95 % ДИ 2,06–2,33), наличие осложнений при предыдущих беременностях и родов (ОШ=2,53; 95 % ДИ 2,19–2,92), дефицит массы тела (ОШ=7,1; 95 % ДИ 3,30–15,22), а также курение табачных изделий (ОШ=2,60; 95 % ДИ 1,30–25,81), ожирение (ОШ=1,70; 95 % ДИ 1,02–18,7).

При оценке содержания железа сыворотки у беременных определено, что этот показатель в среднем составил ($11,4 \pm 0,4$) мкмоль/л. У беременных, у которых на фоне железодефицитной анемии развились проявления дисфункции плаценты, среднее содержание ферритина составлял ($13,3 \pm 0,3$) нг/мл, а трансферрина ($2,1 \pm 0,2$) мкг/мл, что значительно меньше значений в контрольной группе ($p < 0,05$).

Показано, что у большинства беременных (86 %) с ДП имели место проявления эндотелиальной дисфункции, при которой изменение диаметра плечевой артерии не превышала 10 %. В то же время, случаев определения эндотелиальной дисфункции среди беременных контрольной группы не было ($\chi^2 = 26,2$; $p < 0,05$). Установлено, что более выраженные гемодинамические нарушения маточно-плацентарного кровообращения наблюдалось у тех женщин, которые имели выраженные клинические манифестации дефицита железа.

Показано, что при дисфункции плаценты, возникшей на фоне железодефицитной анемии имеют место явления незрелости плаценты по типу диссоциированных развития ворсин и снижение экспрессии eNOS в синцитии и эндотелии капилляров фетальных сосудов, при одновременном росте экспрессии VEGF в стенке сосудов терминальных ворсин и клетках периферийного цитотрофобласта. При этом активность экспрессии генов *HIF1A* и *VEGFA* увеличивается, соответственно, в 10,2 и 10,9 раз и сопровождается парадоксальным снижением экспрессии гена *eNOS*, максимально выраженной при наличии дисфункции плаценты.

При выявлении латентного железодефицита (субклинические показатели гемограммы и содержания сывороточного железа при пониженном содержании ферритина и трансферрина) рекомендовано проводить нутрициологическую коррекцию обеспеченности организма беременной железом с помощью витаминно-минеральных комплексов. В свою очередь, при манифестированной

железодефицитной анемии рекомендуют медикаментозную коррекцию дефицита железа.

Заместительная терапия прекурсором оксида азота проводится дифференцированно. При наличии манифестированной эндотелиальной дисфункции, подтвержденной функциональными пробами, и при клинически значимом ухудшении состояния плода (БФПП до 7 баллов) L-аргинин вводят внутривенно капельно в дозе 100 мл 4,2 % раствора ежедневно в течение недели, в дальнейшем в виде сиропа внутрь по 15 мл дважды в день в течение двух недель. Применение терапии L-аргинином при отсутствии признаков эндотелиальной дисфункции является нецелесообразным.

Разработанный комплекс профилактических, лечебно-диагностических мероприятий по ведению беременности и родов у беременных с железодефицитной анемией позволил снизить частоту проявлений гипоксии плода при беременности и при родах (ЗВР= 0,16; ДИ 95 % 0,06–0,40), а также уменьшить количество перинатальных осложнений (ЗВР=0,12; ДИ 95 % 0,01–1,0).

Полученные перинатальные результаты (снижение частоты проявлений гипоксии плода при беременности и при родах, количества перинатальных осложнений) свидетельствуют о целесообразности дифференцированного применения медикаментозной коррекции L-аргинином эндотелиальной дисфункции у женщин с дисфункцией плаценты при анемии.

Ключевые слова: беременность, дисфункция плаценты, анемия, диагностика, лечение, прогнозирование.

SUMMARY

Ancheva I.A. Dysfunction of the placenta of pregnant women with anemia, diagnostics and prevention of pregnancy. – Manuscript.

Thesis for the degree of doctor of medical sciences, specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2015.

The thesis is devoted to solving actual scientific and practical problems of reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in pregnant women suffering from iron-deficiency anemia by implementing complex science-based measures considering the state of ferokinetics and adaptive reserves of pregnant women and the fetus. The main risk factors for development of placental dysfunction in pregnant females with anemia were analyzed, the association of placental dysfunction and disorder of blood flow velocity dependent vasodilation was shown. Phenotypic characteristics of placental morphology, depending on the expression of eNOS, HIF1A and VEGFA genes for iron deficiency anemia in pregnant women, was investigated. A set of preventive, therapeutic and diagnostic measures for the

management of pregnancy and delivery in pregnant women with iron deficiency anemia was designed and implemented into practice, which reduced the frequency of fetal hypoxia during pregnancy and childbirth, as well as reduced the number of perinatal complications.

Key words: pregnancy, placental dysfunction, anemia, diagnosis, treatment, prognosis.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АВ – анемія вагітних
БФПП – біофізичний профіль плодая
ВПГ – вірус простого герпесу
ВШ – відношення шансів
ГПЕ – гіперпластичні процеси ендометрію
ДІ – довірчий інтервал
ДП – дисфункція плаценти
Дпа – діаметр плечової артерії
ЕДА – епідуральна анестезія
ЕДФ – ендотеліальна дисфункція
ЕЗВ – ендотелій-залежна вазодилатація
ЗВР – зниження відносного ризику
ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку плода
ЗДА – залізодефіцитна анемія
ІП – індекс пульсації
ІР – індекс резистентності
ІФА – імуноферментний аналіз
ЛШК – лінійна швидкість кровотоку
ПРПО – передчасне вилиття навколоплідних вод
С/Д – систолічно-діастолічне співвідношення
УЗД – ультразвукове дослідження
ЦМВ – цитомегаловірус
ШМК – швидкість маткового кровотоку
- eNOS* – ендотеліальна нітроксидсинтаза
ER – рецептори до естрогенів
HIF1A – маркер клітинної і системної гіпоксії
IGF – інсуліноподібний чинник зростання
NO – оксид азоту
PIGF – плацентарний чинник росту
PR – рецептори до прогестерону
VEGFA – васкулярно-ендотеліальний фактор росту судин (vessel endothelial growth factor)

**Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний медичний університет**

АНЧЕВА ІРИНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.36-06:616.155.194]-056.7-07-08

**ДИСФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ:
ДІАГНОСТИКА, ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ І ПРОФІЛАКТИКА**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: академік НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Запорожан Валерій Миколайович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та
гінекології №1

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Маркін Леонід Борисович,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького МОЗ
України, завідувач кафедри акушерства та
гінекології
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Медведь Володимир Ісаакович,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і
гінекології НАМН України», завідувач
відділення внутрішньої патології вагітних
доктор медичних наук, професор
Жук Світлана Іванівна,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства, гінекології та
медицини плода

Захист дисертації відбудеться «10» червня 2015 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті за адресою: 65082 м.Одеса, Валіховський пров., 2

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету за адресою: 65082 м.Одеса, Валіховський пров., 3

Автореферат розісланий « » травня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
д. мед. н., професор

Т. В. Стоєва