

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

СНІЖКО Тетяна Богданівна

УДК 616-085+616-084+616-06+618.3-008.6

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ТЕРАПІЇ ПІЗНІХ ГЕСТОЗІВ

14. 01. 01 – акушерство і гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата медичних наук

Львів - 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківській державній медичній академії МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Гудивок Іван Іванович, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор Беседін Віктор Миколайович, Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор Зелінський Олександр Олексійович, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри перинатальної медицини, дитячої та підліткової гінекології

Провідна установа:

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться “12 ” квітня 2003 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 35.600.04 при Львівському державному медичному університеті імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського державного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових стрільців, 6)

Автореферат розісланий “12 ” березня 2003 року

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради,
кандидат
А.І. Попович

медичних

наук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пізній гестоз (ПГ) належить до числа найбільш розповсюджених та грізних ускладнень вагітності та пологів і супроводжується розвитком поліорганної недостатності, яка обумовлює високу материнську, перинатальну захворюваність та смертність (В.І.Грищенко, 1988; А.П.Зільбер і співавт., 1997). Частота даної патології вагітності коливається від 10% до 20% (А.Г.Коломійцева, 1999; В.І.Кулаков, 1998). За даними вітчизняних і зарубіжних авторів на протязі останніх 10 років відмічається зростання частоти гестозу з 13,8% до 20,6% за рахунок тяжких форм (Г.М.Савельєва і співавт., 1998, М.А.Репіна 1998; Х.С.Валенберг, 1998; S.A.Friedman, 1991; R.S.Goodlin, 1991). Перинатальна захворюваність та смертність при пізніх гестозах вагітних складає відповідно 12,1% і 56,0%, а материнська летальність коливається в межах від 1,2 до 21,3% (В.М. Венцковский, 1997; М.М.Ганич, 1994; О.Г.Флорова, 1991).

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених діагностиці, лікуванню та профілактиці гестозів, залишаються дискусійними питання, які стосуються виявлення пускового механізму формування поліорганної недостатності (ПОН) і, що особливо важливо, верифікації ранніх критеріїв пошкодження функції органа чи системи з формуванням прогнозу розвитку синдрому ПОН і проведення превентивної адекватної терапії (Л.В. Василенко і співавт., 1999; Л.І.Іванюта, 2000).

Всі стадії розвитку ПГ супроводжуються вираженими змінами метаболізму в організмі матері, що проявляється порушенням ліпідного спектру сироватки крові та клітинних мембран, змінами активності ряду ферментів, які беруть участь в тканинному диханні. В зв'язку з цим, в останні роки приділяється велика увага вивченню біохімічних механізмів метаболічних порушень при даній акушерській патології (С.А.Іванченко, 1999; С.О. Бурмистров і співавт., 1997).

Провідне місце в регуляції метаболічного гомеостазу належить печінці (Х.Х.Мансуров, 1985; А.Ф. Блюгер і співавт., 1984). Як орган, який регулює всі види обміну, печінка також відіграє головну роль в адаптаційних процесах (А.С. Бодюль, 1985; М.А.Репіна, 1988). Розвиток HELLP – синдрому, який супроводжує важкий перебіг гестозу від 4 до 12% випадків і характеризується високою материнською (до 75%) та перинатальною (79 на 1000) смертністю, вказує на декомпенсацію функціонального стану печінки (М.А. Репіна і співавт., 1998; Е.М. Шифман, 1994; В.М.Sibai, 1990). В зв'язку з цим в акушерстві питання ранньої діагностики порушення стану печінки набувають особливої актуальності. Сучасні уявлення про тонкі патогенетичні механізми розвитку ушкодження печінки при пізньому гестозі неповні, іноді суперечливі (М.С. Абдурахманінов і співавт., 1990, А.Н. Гайструк і співавт., 2000). У зв'язку з досягненнями останніх років у вивченні патологічних проявів

пreekлампсії (ПЕ) наголошується на важливості таких патогенетичних ланок, як інтенсифікація вільнорадикального окислення та антиоксидантна недостатність, гемодинамічні порушення, зміни реологічних властивостей формених елементів крові і, як наслідок, капіляротрофічна недостатність та дестабілізація мембран гепатоцитів (Г.К.Степанківська, 2000; І.Т.Говоруха, 1995; П.П. Григоренко і співавт., 1997; L.Weinstein, 1985).

Як показав аналіз наукових робіт по проблемі гестозу, необхідна подальша розробка і корекція фармакотерапії. Потребує більш повного вивчення питання про застосування комплексу препаратів з патогенетичним трактуванням природи метаболічних порушень при лікуванні пізніх гестозів. Враховуючи вищесказане, можна думати, що найбільш ефективним і раціональним буде введення в комплексну терапію гестозів препаратів, які володіють одночасно антиокси-дантною і гепатопротекторною дією (Н.А.Цубанова, 1998; К.Б.Акунц, 1983). Вище наведені обґрунтування послужили передумовою проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології медичного факультету Івано-Франківської державної медичної академії МОЗ України і є фрагментом комплексної теми "Розробити і впровадити в практику охорони здоров'я ефективні методи прогнозування ускладнень, їх діагностику, профілактику і лікування у вагітних з групи ризику (гестози вагітних, анемії, ризик внутрішньоутробного інфікування, пієлонефрит, вагіноз, багато-воддя) з метою зниження перинатальної і материнської смертності (ВН 01.01/084.01).

Мета і задачі дослідження. На основі комплексного обстеження вагітних з пreekлампсією встановити критерії прогнозування клінічного перебігу пізнього гестозу з врахуванням ушкодження функціонального стану печінки, фетопла-центарного комплексу, метаболічних змін організму вагітних та розробити патогенетично обґрунтоване лікування з метою профілактики тяжких ускладнень.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Вивчити активність деяких ферментів та спектру фракцій сироваткового білка як важливих показників функціонального стану печінки при пreekлампсії вагітних та встановити їх зв'язок зі змінами системи гемостазу.

2. Вивчити стан процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у вагітних з пізнім гестозом.

3. Встановити зміни вмісту деяких мікроелементів та активність зв'язаних з ними металоферментів крові.

4. Визначити стан фетоплацентарного комплексу при пізньому гестозі у взаємозв'язку зі зміною її гормонопродукуючої функції та важкості утробного стану плода.

5. Встановити ефективність запропонованої терапії з використанням ербісолу, ліпіну та матерни в порівнянні з традиційними методами лікування пізнього гестозу.

6. Виходячи з отриманих даних, встановити критерії прогнозування клінічного перебігу пізніх гестозів, ураження гепатоцитів та розвитку поліорганної недостатності.

Об'єкт дослідження – вагітні жінки з преєклампсією легкого, середнього та важкого ступеня.

Предмет дослідження – функціональний стан печінки, внутрішньоутробний стан плода, стан системи антиоксидантного захисту, метаболічні зміни в організмі вагітних з преєклампсією та динаміка цих змін при використанні комплексної патогенетично обгрунтованої терапії.

Методи дослідження. Загально-клінічне і фізикальне обстеження; ультразвукове дослідження стану плаценти та плода; біохімічні дослідження: визначення спектру фракцій сироваткового білка, активності деяких ферментів печінки, показників системи згортання крові, показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту крові, вмісту мікроелементів Cu, Zn, Fe, Mn в сироватці крові.

Наукова новизна досліджень. Вперше у вагітних з пізнім гестозом проведено комплексне вивчення функціонального стану печінки на підставі вивчення активності секретійних, інкреційних і екскреційних ферментів печінки та змін спектру фракцій сироваткового білка та встановлено взаємозв'язок змін системи гемостазу з порушенням функції печінки.

Вперше проведено оцінку змін вмісту мікроелементів: заліза, цинку, міді, марганцю та активність церулоплазміну, каталази та насичення трансферину залізом і роль печінки в збалансуванні мікроелементного складу крові.

Вперше встановлена роль функціонального стану печінки в патогенезі ускладнень пізнього гестозу та розроблено критерії прогнозування важкості перебігу пізнього гестозу і заходи профілактики дисфункції гепатоцитів, розвитку HELLP-синдрому та поліорганної недостатності.

Вперше запропонована та отримала подальший розвиток комплексна терапія пізнього гестозу з використанням гепатопротектора – ербісолу, антигіпоксанта – ліпіну та вітаміно-мінерального комплексу – матерни.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень встановлено порушення функціональної здатності гепатоцитів у вагітних з пізнім гестозом, доповнено групи ризику по розвитку акушерських ускладнень у вагітних, що досліджувалися, розроблено заходи профілактики дисфункції гепатоцитів, HELLP-синдрому та поліорганної недостатності. Розроблений і впроваджений в роботу охорони здоров'я патогенетично обгрунтований метод лікування вагітних з

пізнім гестозом з приміненням ліпосомального препарату – ліпіну, гепатопротектора – ербісолу та вітаміно-мінерального комплексу – матерни, що сприяло поліпшенню загального стану жінок і дозволило скоротити терміни лікування, зменшити кількість меди-каментозних середників, пролонгувати вагітність до необхідного терміну гестації, знизити показники перинатальної захворюваності та смертності. Результати досліджень впроваджено в лікувальний процес обласного перинатального центру, міського пологового будинку міста Івано-Франківська та лікувальних закладів області. Матеріали дисертацій використовуються на лекціях і практичних заняттях зі студентами IV, VI курсу та інтернами на кафедрі акушерства та гінекології Івано-Франківської державної медичної академії, а також на переривистих курсах акушер-гінекологів м. Івано-Франківська і області.

Особистий внесок здобувача. Автору належить вибір теми, визначення адекватної мети і завдань дослідження, методологічних основ її виконання, розробка основних теоретичних і практичних положень і висновків дисертаційної роботи. Дисертантом самостійно обстежено 95% вагітних з пізніми гестозами, проведено функціональні дослідження, клінічні спостереження, підготовка матеріалу біологічних рідин для визначення показників ПОЛ, ферментів антиоксидантного захисту, ферментів печінки, гормонів фетоплацентарного комплексу, показників системи гемостазу та інших біохімічних досліджень. Особисто проаналізовано отримані результати, зроблено їх статистичну обробку, самостійно проведено вибір препаратів запропонованого терапевтичного комплексу та розроблено схеми їх використання.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на Пленумах Асоціації акушер-гінекологів України (Ужгород, 1999; Івано-Франківськ, 2000), на XI з'їзді акушер-гінекологів України (Київ, 2001), на наукових конференціях молодих учених - медиків Прикарпаття (2002), на засіданнях наукового товариства акушер-гінекологів міста і області (1999, 2001).

Публікації. За матеріалами дисертації видано 7 друкованих праць, з них 4 статті в фахових виданнях, рекомендованих ВАК України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 187 сторінках машинописного тексту. Її основна частина займає 136 сторінок. Робота складається із вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (загальна кількість – 302, із них 251 – кирилицею, 51 – латиною); ілюстрована 38 таблицями та 3 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань обстежено 160 вагітних в терміні гестації 29-41 тижні, які були розділені на 3 групи. I групу (контрольну) склали 20 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, II групу (порівняльну) - 75 вагітних з ПЕ, які одержували загальноприйнятну терапію гестозів, III групу (основну) – 65 вагітних з ПЕ, які отримували ціленаправлену корегуючу терапію з включенням ербісолу, ліпіну, матерни. Ербісол для ін'єкцій при преєклампсії легкого та середнього ступеня вводили по 2 мл щоденно внутрішньом'язево на протязі 5 - 10 днів. Ліпін – по 10-15 мг/кг, розчинений в 50 - 100 мл фізіологічного розчину, вводили внутрішньовенно: при преєклампсії легкого ступеня 1 раз на добу 3 -5 днів, при преєклампсії середнього ступеня 1-2 рази на добу 5 - 8 днів. Матерну призначали по 1 таблетці всередину 1 раз в день після їди на протязі всього часу перебування жінки в стаціонарі. Вагітним та породіллям, вагітність яких супроводжувалась клінічними симптомами преєклампсії тяжкого ступеня, ербісол та ліпін вводили двічі на добу до і після пологорозрішення до покращення стану жінки та досліджуваних лабораторних та біохімічних показників.

За ступенем тяжкості гестозу жінки II і III груп були розподілені таким чином: ПЕ легкого ступеня була у 80 вагітних, ПЕ середнього ступеня – у 40 жінок і ПЕ тяжкого ступеня – у 20 вагітних.

З метою вивчення певних патогенетичних механізмів розвитку пізнього гестозу, функціонального стану печінки, стану фетоплацентарного комплексу при даній патології ми, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних методів, використовували біохімічні тести, які дозволяли оцінити стан гомеостазу на внутрішньоклітинному рівні.

Для оцінки білковостворюючої функції печінки досліджували вміст загального білка по біуретовій реакції і його фракцій в крові з приміненням системи для електрофорезу на плівках із ацетата целюлози. Функціональний стан печінки оцінювали за активністю деяких ферментів сироватки крові. Синтетичну функцію печінки вивчали шляхом визначення активності секретійного ферменту - холінестерази (ХЕ) уніфікованим методом за гідролізом ацетилхоліну. З метою визначення активності трансаміназ використовували уніфікований динітро-фенілгідразинний метод Райтмана-Френкеля, орнітилкарбомойлтрансферази (ОКТ) - калориметричний метод Райхарда в модифікації Мореті, g-глутаміл-транспептидази (ГГТП) - уніфікований метод з субстратом g-глутаміл-n-нітроанлідом, карбоангідрази - за В.П.Вендтом, лактатдегідрогенази (ЛДГ) - уніфікований метод визначення за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном (метод Севела-Товарека), лужної фосфатази - уніфікований метод за гідролізом n-нітрофенілфосфату.

Дослідження тромбоцитарно-судинної ланки системи гемостазу проводили на основі вивчення функціональної здатності тромбоцитів, зокрема здатністю їх до агрегації, використовуючи аналізатор “Laborscale Analyser Psl-I” (“Medicor”, Угорщина). Дослідження плазмово-коагуляційної ланки гемостазу проводили за допомогою наступних методів: активований час рекальцифікації (АЧР) уніфікований методом з додаванням каоліну, протромбіновий індекс по методу Квіка уніфікований додаванням до плазми тромбoplastина, активність фібринстабілізуючого фактору XIII за В.П.Балуді та співавт. (1965), фібринолітичну активність крові за Н.А Жуковою, С.С.Хничовин; вміст антитромбіну III за стандартною методикою та продукти деградації фібриногену (ПДФ) за тестом склеювання стафілококів за Nanninga Guest (1967), визначення розчинних комплексів мономерного фібрину (РКМФ) з використанням паракоагуляційних тестів: етанолового за R.Godal et al (1971) в модифікації В.Г.Личова (1975) та протамін-сульфатного за Lipinsky-Worowski (1968). Метод визначення фактора Віллебранда за Евансом і Аустеном у модифікації О.А. Цигульової, А.Г.Архипова, К.М.Бишевського. Крім того, ми проводили визначення часу згортання крові Lee-White (1913), кількість фібриногену за Р.А. Рутбергом (1961), гемоглобіну (Hb) - по Салі, гематокриту (Ht) - по модифікації І.Тодорова (1984).

Стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом в плазмі дієнових кон'югат (ДК) по Placer (1966) в модифікації В.Б.Гаврилова і співавт. (1983) і рівнем кінцевого продукту ПОЛ – малонового диальдегіду (МДА) за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою з послідуєчим кількісним визначенням забарвленого продукту спектрофотометрично (Knigh I.A. et al., 1988). Показники системи антиоксидантного захисту (АОСЗ) вивчали шляхом визначення активності церулоплазміну та насиченості трансферину залізом за методом Г.О.Бабенко, активності супероксиддисмутази (СОД) за методом Fridovich (Макаревич О.П. і співавт., 1983), каталази – за А.Н.Бахом і С.Зубковою.

Для визначення концентрації мікроелементів використовували один з найсучасніших методів – атомно-абсорбційну спектрофотометрію.

Концентрацію гормонів фетоплацентарного комплексу (естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену) оцінювали імуноферментним методом, використовуючи імуноферментний набір “Estriol, VedaLab” (VedaLab, США), імуноферментну тест-систему для визначення плацентарного лактогену “Пл- ОКО-ТЕСТ” (Росія), набір реагентів “Стероид ИФА – прогестерон” (ЗАО “Алкор Био”, Росія). Ехографічне дослідження плода і плаценти проводили на апараті “Aloka – SSD – 500” виробництво Японії в реальному масштабі часу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM 586 з використанням стандартного пакету програми “Statistica 5.0%”.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Базуючись на результатах нашого дослідження, необхідно відмітити зростання частоти атиповості перебігу преєклампсії. Так, лише у 26,4% жінок була виявлена класична тріада Цангемейстера, характерна для преєклампсії, у 63,3% спостерігалось поєднання двох симптомів, у 10,0% захворювання було моносимптомним. Відносно низькі показники артеріального тиску в 62,0% вагітних з ПЕ тяжкого ступеня призводили до недооцінки ступеня тяжкості преєклампсії.

Численні ускладнення вагітності (загроза переривання 15,3%, фето-плацентарна недостатність 69,3%), пологів (аномалії пологових сил 74,5%, несвоєчасне відходження навколоплодових вод 37,9%, оперативне родорозрішення 25,7%, гіпотонічні кровотечі 10%) та післяпологового періоду (субінволюція матки 24,2%, ендометрит 8,5%) в жінок з ПЕ визначили необхідність виявлення патофізіологічних чинників розвитку виявлених порушень на підставі проведення біохімічних, інструментальних, імуноферментних досліджень.

Досліджуючи стан плода за допомогою УЗД, у 18,7% жінок з ПЕ легкого, у 30,0% жінок з ПЕ середнього та у 65,0% жінок з ПЕ тяжкого ступеня діагностовано затримку розвитку плода. Кардіомоніторне дослідження при пізніх гестозах в більшості випадках показало наявність хронічної антенатальної гіпоксії плода, яка найбільш виражена при тяжких формах ПЕ. При преєклампсії легкого ступеня хронічна гіпоксія плоду діагностована у 12,0%, середнього ступеня – 45,0%, тяжкого ступеня – 86,0% жінок.

Результати проведених біохімічних досліджень у вагітних з ПЕ свідчили про порушення функціонального стану печінки, що проявлялось у зниженні її синтетичної функції. Так, у вагітних з ПЕ виявлено порушення білковосинтезуючої функції печінки у вигляді гіпопротеїнемії, гіпоальбумінемії, диспротеїнемії, що найбільш виражено у вагітних з тяжким гестозом. У жінок з преєклампсією середнього і тяжкого ступеня вміст загального білка становив відповідно $63,2 \pm 5,4$ і $51,6 \pm 4,2$ г/л, а кількість альбумінів – $51,7 \pm 0,3\%$ і $44,6 \pm 0,4\%$.

Найбільш інформативно на пошкодження паренхіми печінки вказувала активність гепатоспецифічних ферментів (табл.1).

У вагітних з ПЕ легкого ступеня активність ферментів знаходилась в межах норми, хоча і мала тенденцію до зростання, а у вагітних з ПЕ середнього і тяжкого ступеня відмічали зниження активності секреторних та зростання активності індикаторних та екскреторних ферментів. Зниження активності ХЕ у 30,0% вагітних з ПЕ середнього ступеня і у 75,0% жінок з ПЕ тяжкого ступеня свідчить про гепатоцелюлярні пошкодження і відображає пригнічення протеосинтетичної функції печінки. Показово на порушення структури гепатоцита вказує підвищення активності індикаторних ферментів. Активність амінотрансфераз була підвищена в 56,0% жінок з ПЕ середнього ступеня та в

82,0% вагітних з ПЕ тяжкого ступеня; ОКТ - у 62,0% вагітних з ПЕ середнього ступеня, перевищуючи показники норми в 2,4 рази, та у 87,0% вагітних при тяжкій ПЕ, перевищуючи показники норми в 4 рази; аргінази - у 45,0% вагітних з тривалим перебігом гестозу, у 63,0% вагітних з ПЕ середнього ступеня і у 84,0% вагітних з тяжкою ПЕ; ГГТП – у 22% жінок з ПЕ середнього ступеня та в 56%

Таблиця 1

Активність сироваткових ферментів у вагітних при пізньому гестозі (M±m)

Досліджувані показники	Фізіологічна вагітність (n=20)	Вагітні з преєклампсією		
		Легкого ступеня (n=80)	середнього ступеня (n=40)	Тяжкого Ступеня (n=20)
Секреторні ферменти печінки				
ХЕ, ммоль/год · л	270±44	298±23	184±12*	103±11*
Індикаторні ферменти печінки				
АлАТ, ммоль/год · л	0,26±0,03	0,54±0,14*	0,71±0,09*	1,21±0,12*
АсАТ, ммоль/год · л	0,15±0,06	0,29±0,12	0,47±0,04*	0,69±0,13*
ОКТ, мкг/мл	0,9±0,2	1,4±0,1	2,2±0,2*	5,6±0,3*
ГГТП, ммоль/год · л	1,86±0,25	2,44±0,19*	2,98±0,18*	6,4±0,12*
СДГ, ммоль/год · л	0,012±0,004	0,018±0,006	0,026±0,009	0,058±0,008*
ЛДГ, ммоль/год · л	2,4±0,3	3,6±0,3*	4,8±0,2*	0,71±0,05*
· ЛДГ ₁ ,%	23,8±4,2	25,8±2,3	11,2±3,1*	15,3±4,4*
· ЛДГ ₂ ,%	28,5±3,4	24,8±2,6	21,8±3,4	16,5±3,4*
· ЛДГ ₃ ,%	23,8±2,2	22,2±1,9	24,7±2,7	17,4±4,2*
· ЛДГ ₄ ,%	11,5±2,1	12,1±3,2	15,8±1,2*	18,2±2,5*
· ЛДГ ₅ ,%	12,4±2,1	15,1±4,1	26,5±2,2*	32,6±2,5*
Аргіназа, ммоль/год · л	0,14±0,03	0,22±0,04	0,28±0,02*	0,44±0,05*
Екскреторні ферменти печінки				
Лужна фосфатаза, ммоль/год · л	0,65±0,22	0,98±0,34	1,23±0,22*	2,65±0,23*

Примітка. * розбіжності між аналогічними показниками у жінок з фізіологічною вагітністю та вагітністю, що ускладнилась преєклампсією статистично вірогідні ($p < 0,05$).

Примітка. * - розбіжності між аналогічними показниками у жінок з нормальною вагітністю та вагітністю, що ускладнилась преєклампсією статистично вірогідні ($p < 0,05$).

вагітних з преєклампсією тяжкого ступеня, перевищуючи показники норми в 3,45 рази; СДГ - 62% вагітних з ПЕ тяжкого ступеня, перевищуючи показники норми в 3,8 рази. Гамма-глутамінтранспептидаза та аргіназа відносяться як до мембранозалежних ферментів, так і до клітино-специфічних. Поява їх у сироватці у незначних кількостях свідчить про ураження гепатоцитів, а значне зростання даних ферментів в сироватці майже завжди свідчить про некроз печінкових клітин.

Зміна активності ЛДГ має свої особливості. Так, при ПЕ легкого і середнього ступеня тяжкості відмічено збільшення активності даного ферменту, в той час як при тяжкій ПЕ наступає виражене зниження активності даного ферменту. При тяжких формах преєклампсії зниження активності ЛДГ свідчить про зменшення інтенсивності гліколізу внаслідок виснаження адаптаційних сил механізмів організму матері.

У вагітних з ПГ, плід яких загинув внутрішньоутробно, виявлені високі показники активності аргінази і низькі - холінестерази. Очевидно визначення активності даних ферментів в комплексі з іншими методами дослідження може бути використане для діагностики стану плода.

При вивченні гемостазіологічних показників крові (табл.2) встановлено, що найбільш тяжкі порушення гемостазу виявлені у вагітних з преєклампсією тяжкого ступеня. На тлі вираженої тромбоцитопенії виявлено підвищення агрегаційної функції тромбоцитів, зниження протромбінового індексу, зниження рівня фібриногену. Невпинно прогресує зниження в плазмі основного фізіологічного антикоагулянта – антитромбіна III внаслідок його використання на нейтралізацію активованих факторів згортання крові та зниження його синтезу в печінці. Тяжкі порушення гемостазу у вагітних з преєклампсією III ступеня важкості призводять до прогресування ДВЗ-синдрому і зумовлені порушенням функціональної здатності гепатоцита щодо синтезу факторів протромбінового комплексу, фібриногену, антитромбіну III.

Вивчаючи стан ПОЛ у крові вагітних жінок з пізнім гестозом ми виявили, що посилення процесів переокислення ліпідів знаходиться в прямій залежності від ступеня тяжкості патологічного процесу. Так, вміст МД та ДК в крові вагітних з ПЕ легкого ступеня збільшився в 1,3 рази, у вагітних з ПЕ середнього ступеня - в 1,9 та в 2,15 рази відповідно, у вагітних з ПЕ тяжкого ступеня рівень МД збільшився в 2,3 рази, а ДК – в 4,5 рази у порівнянні з цими показниками у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Відмічене посилення процесів ліпопероксидації супроводжувалося змінами в системі антиоксидантного захисту у вагітних досліджуваних груп (табл.3).

Як показали наші дослідження, у вагітних з ПЕ легкого ступеня зростає активність АОСЗ, що проявляється підвищенням активності церулоплазміну в 1,2 рази, зростанням насиченості трансферину залізом в 1,08 рази, СОД в 1,18 рази в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності.

Таблиця 2

Показники системи гемостазу у вагітних з преєклампсією (M±m)

Досліджувані показники	Фізіологічна вагітність (n=20)	Вагітні з преєклампсією		
		легкого ступеня (n=80)	середнього ступеня (n=40)	Тяжкого ступеня (n=20)
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	182,9±6,6	171,3±4,3	164,5±4,5	148,5±6,2*
Індекс агрегації тромбоцитів, %	35,75±2,78	54,64±4,29*	66,42±3,64*	69,43±3,42*
Протромбіновий індекс, %	89,6 ±4,5	107,6±5,2*	116,3±4,2*	86,7±6,3
Активованій час рекальцифікації, сек	60,8±3,4	49,6±3,7*	42,4±2,9*	40,3±4,6*
Тромбіновий час, сек	14,2±0,3	16,6±0,8	18,5±0,4*	25,9±1,2*
Фібриноген, г/л	3,82±0,18	4,64±0,15*	5,26±0,16*	2,92±0,13*
Хагеман-залежний лізис, хв.	19,6±0,8	14,8±0,9	32,9±4,3*	18,2±0,7
Антитромбін III, %	81,4±4,2	72,8±3,2	59,5±2,1*	43,4±3,2*
ПДФ, %	5	40	60	65
Етаноловий тест, %	5	30	70	76
Протамін-сульфатний, %	-	20	55	58
Час Лі-Уайта, сек	429,5±6,3	312,6±3,2*	224,3±2,8*	412,6±4,3*
Ht, л/л	34,5±0,9	37,8±0,8*	44,5±1,2*	28,8±1,5*
Фактор Віллебранда, %	89,4±3,8	97,9±2,6	116,4±4,8*	149,2±6,5*

Примітка. * достовірність відмінностей (p<0,05) по відношенню до даних у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Зменшення активності каталази в 1,2 рази у вагітних з преєклампсією легкого ступеня в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності вказує на порушення ферментативної ланки АОСЗ. З прогресуванням пізнього гестозу спостерігалось поступове зниження активності АОС. Так, при ПЕ середнього ступеня тяжкості активність церулоплазміну в 1,5 рази, насиченість трансферину залізом

Таблиця 3

Стан активності антиокислювальної системи захисту крові у вагітних з пізнім гестозом (M±m)

Показники	Фізіологічна вагітність (n=20)	Преєклампсія легкого ступеня (n=80)	Преєклампсія середнього ступеня (n=40)	Преєклампсія тяжкого ступеня (n=20)
Церулоплазмін, ум. од.	29,83±2,32*	36,54±2,42**	19,28±1,94**	14,52±1,65**
Трансферину ум. од.	0,228±0,07	0,248±0,04**	0,144±0,09**	0,112±0,08**
ЦП/ТФ	130,8	147,3	133,3	129,6
Супероксиддисмутаза, Е/мг білка	0,234±0,13*	0,278±0,12**	0,132±0,11**	0,106±0,09**
Каталаза, мг H ₂ O ₂ /мл	22,42±0,92*	18,23±0,81**	12,85±1,45**	6,24±0,54**

Примітка. * достовірність відмінностей (p<0,05) по відношенню до даних у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

в 1,6 рази, активність СОД в 1,7 рази, каталази в 1,9 рази були нищими, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Інтенсивність вивчених параметрів АОСЗ зазнавала значних змін при тяжкому ступені пізнього гестозу: так, активність церулоплазміну зменшилась в 2,05 рази, насиченість трансферину залізом знизилась в 2,03 рази, активність СОД - в 2,2 рази, активність каталази - в 3,6 рази в порівнянні із контрольною групою.

Зниження антиокислювального резерву організму вагітних з пізніми гестозами зумовлене недостатнім синтезом ферментів антиоксидантної системи захисту печінкою внаслідок гіпоксичного її ураження. Зрив антиоксидантного захисту зумовлює розвиток синдрому пероксидації, що

характеризується посиленням ушкодженням клітинних мембран, інактивацією і трансформацією ферментативних систем, що в свою чергу, призводить до розладу окисно-відновних процесів з розвитком гіпоксії в організмі матері та плода.

Значна роль в процесах адаптації організму вагітних жінок до нових умов існування належить мікроелементам (МЕ): цинку, залізу, міді і марганцю. Нами встановлено, що між концентрацією МЕ у крові і ступенем тяжкості пізнього гестозу існує пряма залежність. Чим тяжчий ступінь пізнього гестозу, тим нижча концентрація МЕ в крові. Так, рівень цинку в цільній крові при ПЕ середнього ступеня був нижчий від показника контрольної групи на 41,0%, а при ПЕ тяжкого ступеня – на 59,0%, концентрація заліза при ПЕ тяжкого ступеня на 45,0%, міді - на 75,0%, марганцю – на 70,0% нижче ніж у жінок із фізіологічно перебігаючою вагітністю. Встановлено, що у вагітних, які народили гіпотрофічних ново-народжених (з масою тіла менше 2700 г) виявлена найбільш низька концентрація цинку та міді в крові. Дефіцит життєво-важливих мікроелементів призводить до дисфункції активності металоферментів: церулоплазміну, трансферину, вугільної ангідрази, супероксиддисмутази і до порушення окисно-відновних процесів і тканинного дихання.

Проведені нами дослідження гормонального статусу вагітних з ПЕ виявили суттєві порушення секреції гормонів фетоплацентарного комплексу. У вагітних жінок з ПЕ легкого ступеня зростала концентрація плацентарного лактогену на 15-19%, дещо знижувалась концентрація естріолу у порівнянні з контрольною групою, що вказує на напруження гормональної функції ФПС. При ПЕ середнього ступеня концентрація плацентарного лактогену та прогестерону зменшувались більше ніж на 30,0%, естріолу більше ніж на 50,0% у порівнянні з контрольною групою, що вказує на виснаження гормональної функції ФПС і розвиток фетоплацентарної недостатності та прогресування хронічної гіпоксії плода. При ПЕ тяжкого ступеня у 11 вагітних концентрація всіх гормонів достовірно і прогресивно зменшувалась, тільки у 4 вагітних концентрація цих гормонів значно підвищувалась. Певну роль у цьому відіграє сповільнення процесів інактивації гормонів в печінці, функціональна активність якої знижена і прогресивно порушується в міру прогресування ПЕ.

Враховуючи виявлені нами зміни функціонального стану печінки, гемостазіологічні розлади, дисбаланс мікроелементів, порушення в системі ПОЛ-АОСЗ та порушення гормональної функції ФПС вважаємо, що патогенетично є доцільним призначення у комплексі лікування прееклампсії гепатопротектора ербісолу, антигіпоксанта та антиоксиданта – ліпіну та вітаміно-мінерального комплексу – матерни.

Під впливом комплексного лікування значно покращилась білковосинтезуюча функція печінки. У вагітних з ПЕ середнього та тяжкого ступеня, які отримували комплексне лікування, кількість загального білка збільшилась на 11,4% і на 19,9% ($p < 0,001$), а альбуміну - на 13,8% і на

25,5% ($p < 0,001$) відповідно, тоді, як у вагітних з преєклампсією середнього та важкого ступеня, що отримували базисну терапію, кількість загального білка збільшилась лише на 6,1% і на 6,9% ($p < 0,05$), а вміст альбуміну – на 2,3% і на 10,5% ($p > 0,05$) відповідно.

Використання ербісолу та ліпіну в комплексній терапії преєклампсії значно покращує функціональний стан печінки, що проявляється в зниженні активності індикаторних ферментів. Так, у вагітних з преєклампсією середнього ступеня активність АлАт знизилась на 29,1% ($p < 0,001$), АсАт – на 29,1% ($p < 0,001$), ОКТ – на 38,1% ($p < 0,001$), ГГТГ – на 32,0% ($p < 0,001$), аргінази на 38,0% ($p < 0,001$), а у вагітних із преєклампсією важкого ступеня активність АлАт знизилась на 47,6% ($p < 0,001$), АсАт – на 43,5% ($p < 0,001$), ОКТ – на 62,5% ($p < 0,001$), ГГТГ – на 55,4% ($p < 0,001$), аргінази на 52,2% ($p < 0,001$).

Активність ХЕ у вагітних з ПЕ порівняльної групи під впливом базисної терапії змінювалась незначно. У вагітних з ПЕ середнього ступеня вона зросла лише на 1,6% ($p > 0,05$), а у вагітних з ПЕ важкого ступеня вона зросла на 24,0% ($p < 0,05$) і на 50,4% була нижчою, ніж у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Застосування комплексної терапії у вагітних з ПЕ дозволяє нормалізувати ферментативну активність ХЕ, що вказує на покращення синтетичної функції печінки. Так, активність холінестерази у вагітних із ПЕ середнього ступеня зроста-ла на 30,7% ($p < 0,001$) і на 3,4% була нижчою, ніж у вагітних із фізіологічним пере-бігом вагітності, а у вагітних з ПЕ важкого ступеня ХЕ зростала на 54,6% ($p < 0,001$) і на 13,0% була нижчою, ніж у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

Зміни активності ЛФ у порівняльній групі були несуттєвими. Так, у вагітних з ПЕ легкого ступеня активність ЛФ знижується на 3,0% ($p > 0,05$), у вагітних з ПЕ середнього ступеня – на 5,0% ($p < 0,05$), а у вагітних з ПЕ важкого ступеня – на 5,5% ($p < 0,05$). Достовірно знижувалась активність лужної фосфатази у вагітних основної групи. У вагітних з ПЕ легкого ступеня активність ЛФ знижується на 30,0% ($p < 0,001$), у вагітних з ПЕ середнього ступеня - на 42,0% ($p < 0,001$), у вагітних з ПЕ важкого ступеня на 66,5% ($p < 0,001$).

Комплексна терапія істотно змінила стан коагуляційного гемостазу у вагітних з преєклампсією (табл.4). Так, у вагітних основної групи з преєклампсією важкого ступеня зростав протромбіновий індекс, вкорочувався активований парціальний тромбoplastиновий час на 36,0% та тромбіновий час на 23,5%, зростала кількість фібриногену на 40,5%, збільшувався рівень основного антикоагулянта - анти-тромбіну III ($p < 0,001$). Це свідчить про позитивний вплив запропонованої терапії на функціональний стан печінки, в результаті чого відбувається стимуляція синтезу в ній VII, II, IX, XI, X факторів згортання крові в порівнянні з традиційною терапією.

Відмічено суттєвий вплив запропонованої терапії на процеси ПОЛ. Після традиційного лікування рівень ДК і МДА в плазмі крові вагітних з ПЕ середнього ступеня знижувався всього в 1,2 рази, а при тяжкій формі гестозу не змінювався, залишаючись на тих самих рівнях, як і до лікування.

Таблиця 4

Динаміка показників системи гемостазу у вагітних з преєклампсією легкого ступеня після проведеного лікування ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Порівняльна група (n=44)		Основна група (n=36)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Преєклампсія легкого ступеня				
Протромбіновий індекс, %	106,5±5,3	101,6±6,2	108,2±6,2	92,4±3,4*
Активованій час рекальцифікації, сек	49,9±4,5	51,6±5,7	49,1±3,8	57,9±2,7*
Тромбіновий час, сек	16,6±0,8	15,9±0,3	16,4±1,1	11,9±1,2*
Фібриноген, г/л	4,37±0,14	4,29±0,32	4,64±0,13	3,92±0,25*
Антитромбін III, %	72,8±3,2	74,6±3,2	71,9±2,4	79,2±1,4*
Преєклампсія середнього ступеня				
Протромбіновий індекс, %	116,5±4,3	111,6±4,2	118,2±6,8	101,4±4,4*
Активованій час рекальцифікації, сек	44,1±4,5	46,6±5,7	42,1±3,8	55,9±2,7*
Тромбіновий час, сек	18,6±0,8	16,9±0,3*	19,4±1,1	12,6±1,2*
Фібриноген, г/л	5,07±0,14	4,98±0,32*	5,26±0,13	4,02±0,25**
Антитромбін III, %	60,8±3,2	64,9±3,1	59,1±2,8	76,7±2,2**
Преєклампсія тяжкого ступеня				
Протромбіновий індекс, %	86,5±4,8	86,6±4,2	85,2±4,2	91,4±4,4
Активованій час	68,6±2,5	63,6±3,2	69,1±3,8	59,6±2,7*

рекальцифікації , сек				
Тромбіновий час, сек	23,6±0,8	21,9±0,3	26,4±1,1	16,9±1,2*
Фібриноген, г/л	3,03±0,4	3,19±0,32	2,94±0,31	3,84±0,34*
Антитромбін III, %	44,8±3,2	55,9±2,8*	419,1±3,7	69,2±2,5**

Примітки: 1.* - $p < 0,05$ вірогідність різниці показників до і після лікування.

2. ** - $p < 0,001$ вірогідність різниці показників до і після лікування.

Після проведеної комплексної терапії величина цих показників у вагітних з ПЕ середнього ступеня достовірно зменшилась в 1,7 і в 3,6 рази відповідно, а при ПЕ тяжкого ступеня рівень МДА і ДК знижувався в 2,6 і в 3,3 рази відповідно. В процесі застосування комплексної терапії виявлені істотні зміни в системі антиоксидантного захисту організму (табл.5.).

Таблиця 5

Динаміка показників системи антиоксидантного захисту у вагітних з пізнім гестозом в процесі лікування ($M \pm m$)

Досліджувані Показники	Порівняльна група (n=75)		Основна група (n=65)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вагітні з преєклампсією легкого ступеня				
Церулоплазмін, ум.од.	35,67±1,22	31,97±1,14*	36,15±1,43	30,02±1,31*
Трансферин, ум.од.	0,246±0,07	0,238±0,05	0,249±0,04	0,219±0,08*
Супероксид-дисмутаза, Е/мг	0,275±0,023	0,252±0,025	0,279±0,014	0,239±0,012*
Каталаза, мг H ₂ O ₂ /мл	18,13±1,2	18,9±0,9	18,29±1,3	22,4±1,1*
Вагітні з преєклампсією середнього ступеня				
Церулоплазмін, ум.од.	19,28±0,9	20,45±0,9	18,32±0,8	21,5±0,9*
Трансферин, ум.од.	0,146±0,06	0,158±0,04	0,144±0,04	0,189±0,05**
Супероксид-дисмутаза, Е/мг	0,130±0,036	0,156±0,012	0,131±0,032	0,216±0,009**
Каталаза, мг H ₂ O ₂ /мл	12,08±1,22	16,05±1,14*	12,01±1,32	18,05±1,21**
Вагітні з преєклампсією тяжкого ступеня				
Церулоплазмін, ум.од.	14,54±1,4	16,79±1,32	14,50±1,23	19,95±1,64*
Трансферин, ум.од.	0,113±0,035	0,137±0,023*	0,111±0,024	0,172±0,012**
Супероксид-дисмутаза, Е/мг	0,105±0,011	0,132±0,012*	0,107±0,012	0,198±0,019**
Каталаза, мг H ₂ O ₂ /мл	6,15±1,32	9,25±1,13*	6,34±1,28	11,16±1,24**

Примітки:

- 1.* - $p < 0,05$ вірогідність різниці показників до і після лікування.
2. ** - $p < 0,001$ вірогідність різниці показників до і після лікування.

У вагітних з ПЕ середнього ступеня активність ЦП збільшилась на 17,4% ($p < 0,05$), насиченість ТФ залізом зростає на 21,2% ($p < 0,001$), активність СОД - на 40,4% ($p < 0,01$), а активність каталази збільшилась на 50,3% ($p < 0,01$). У вагітних з ПЕ тяжкого ступеня активність ЦП збільшилась на 37,7% ($p < 0,001$), насиченість ТФ залізом збільшилась на 35,5% ($p < 0,001$), активність СОД - на 46,0% ($p < 0,001$), а активність каталази - на 77,2% ($p < 0,001$). Проведена традиційна терапія несуттєво впливає на показники ПОЛ та АОСЗ.

У вагітних з ПЕ, які склали порівняльну групу, вміст МЕ достовірно не змінювався. Проведена комплексна терапія призводила до значного збільшення вмісту мікроелементів. Так, у вагітних із преєклампсією легкого ступеня вміст заліза збільшився на 6,5% ($p < 0,05$), вміст міді зменшився на 12,7% ($p < 0,05$), цинку збільшився на 17,8% ($p < 0,05$), марганцю збільшився на 19,2% ($p < 0,001$); у вагітних преєклампсією середнього ступеня вміст заліза збільшився на 14,5%, міді - на 45,7%, цинку - на 26,8%, марганцю - на 48% ($p < 0,001$); у вагітних з преєклампсією тяжкого ступеня вміст заліза збільшився на 36,5% ($p < 0,001$), міді - на 68,5% ($p < 0,001$), цинку - на 54,1% ($p < 0,001$), марганцю - на 67,8% ($p < 0,001$).

Отже, під впливом лікування вагітних з преєклампсією запропонованою схемою, яка включає ліпін, ербісол і матерну, практично нормалізувався рівень мікроелементів, що призводить до стабілізації металоферментів, які відіграють важливу роль в тканинному диханні.

Порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у 75 вагітних з ПГ, які отримували традиційну терапію, і у 65 вагітних, в комплексному лікуванні яких використовували ліпін, ербісол і матерну, показав велику ефективність запропонованої терапії.

На підставі проведеного аналізу клінічної ефективності запропонованого лікувального комплексу виявлений його суттєвий вплив на перебіг вагітності та пологів у жінок з пізніми гестозами, що підтверджувалось покращенням самопочуття, ліквідацією астено-вегетативного синдрому, нормалізацією клініко-лабораторних показників. Важливо, що позитивна клінічна динаміка відзначалась на 4-6 днів раніше, ніж у жінок групи співставлення. Покращення клінічних показників спостерігалось у 73,3% вагітних з преєклампсією, які отримували традиційну терапію, і у 83,0% жінок, які отримували комплексну терапію ПЕ. Запропонована комплексна терапія ПЕ зменшила терміни лікування в середньому в 1,5 рази. У вагітних основної групи кількість індукованих пологів становила 38 %, а у вагітних порівняльної групи - 36%. Неефективність

лікування преєклампсії у 18,6% випадках було причиною ургентного кесаревого розтину у вагітних порівняльної групи та у 12% випадках у вагітних основної групи. Аномалії пологової діяльності у вагітних, котрі отримували комплексну терапію, зустрічались у 55,3%, тоді як у вагітних, які отримували базисну терапію у 68%.

Кількість новонароджених в асфіксії середнього та тяжкого ступеня у вагітних порівняльної групи на 11,7% вища, ніж у вагітних основної групи. Важливо, що у вагітних основної групи значно покращився стан плода, що проявлялось в зменшенні відсотку хронічної гіпоксії плода з 58,6% до 14,6%, і підвищенні до 70,0% ефективності лікування ЗВУР - плода проти 20,0% у вагітних, які отримували традиційну терапію.

Таким чином, використання рекомендованого нами комплексу з засто-суванням ліпіну, ербісолу та матерни сприятливо впливає на перебіг вагітності та пологів у жінок з пізнім гестозом, про що свідчать покращення загального стану вагітних, суттєве зменшення чисельних ускладнень вагітності та підвищення показників біофізичного профілю плода, а також нормалізація лабораторних показників функції печінки, корекція біохімічних та мікроциркуляторних порушень.

ВИСНОВКИ

У дисертації на основі комплексного обстеження вагітних з пізнім гестозом встановлено прогресуюче порушення функціонального стану печінки, фетоплацентарного комплексу та метаболічних розладів в залежності від ступеня важкості преєклампсії, які лежать в основі розвитку ДВЗ-синдрому, HELLP-синдрому та поліорганної недостатності, удосконалено комплексну терапію для профілактики можливих ускладнень в організмі матері та їх новонароджених.

1. У вагітних з преєклампсією середнього та тяжкого ступеня підвищується активність індикаторних ферментів: амінотрансфераз, сорбітолдегідрогенази, лактатдегідрогенази, орнітинкарбомойлтрансферази, аргінази, гамма-глутамат-транспептидази, помітно знижується активність секреторних ферментів: холінестерази, церулоплазміну та підвищується активність екскреторних ферментів, що свідчить про порушення функції гепатоцитів і являється критеріями тяжкості перебігу гестозів. З прогресуванням тяжкості преєклампсії відбувається порушення білково-синтезуючої функції печінки (наростає гіпо- та диспротеїнемія), а також зменшується синтез факторів згортання крові, особливо антитромбіну III.

2. Дані, отримані при визначенні процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту свідчать, що у вагітних з преєклампсією посилення процесів ліпопероксидації (збільшення дієнових кон'югат в 1,3 - 4,5 рази та малонового диальдегіду в 1,3 - 2,3 рази) супроводжується зниженням активності антиоксидантної системи захисту (зниженням активності

церулоплазміну в 1,5 - 2,05 рази, насиченості трансферину залізом в 1,6 – 2,03 рази, каталази в 1,9 - 3,6 рази, СОД в 1,7 – 2,2 рази) і знаходяться в прямій залежності від ступеня тяжкості пізнього гестозу.

3. У вагітних з преєклампсією встановлено порушення обміну життєво-необхідних мікроелементів: зниження вмісту цинку в крові на 41 - 59%, заліза на 26 - 45%, міді на 50 - 75% і марганцю на 21,5 - 70% та дисфункцію металоферментів, які знаходяться в прямій залежності від ступеня тяжкості пізнього гестозу і можуть бути критеріями прогнозування перебігу гестозу.

4. У переважній більшості жінок з пізніми гестозами встановлено порушення функціонального стану фетоплацентарної системи, про що свідчать достовірне зниження вмісту гормонів плаценти (плацентарного лактогену, естріолу і прогестерону), наявність затримки внутрішньоутробного розвитку плода відповідно у 18,7%, 30,0% та 65,0% жінок та виявлена хронічна утробна гіпоксія плода відповідно у 12,0%, 45,0% і 86,0% обстежених вагітних з преєклампсією легкого, середнього і важкого ступеня.

5. Визначення активності секреторних, інкреторних та індикаторних ферментів печінки, показників системи ПОЛ –АОСЗ, вмісту мікроелементів в сироватці крові вагітних із пізніми гестозами можуть бути об'єктивними критеріями визначення ступеня тяжкості гестозу, порушення функціонального стану печінки і стану плода при преєклампсії.

6. Використання рекомендованого нами лікувального комплексу з включенням ліпіну, ербісолу і матерни позитивно впливає на динаміку змін показників перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту, обмін біометалів, активність металоферментів, гемостаз, функціональний стан печінки та фетоплацентарного комплексу, суттєво зменшує розвиток фетопла-центарної недостатності (у 1,6 рази), покращує показники біофізичного профілю плода (в 3,1 рази) в порівнянні з традиційною терапією.

7. Своєчасне застосування запропонованого лікувального комплексу у вагітних з преєклампсією легкого ступеня сприятливо впливає на перебіг вагітності, зменшує терміни лікування в середньому в 1,5 рази, зменшує кількість ускладнень і хірургічних втручань під час пологів, що являється профілактикою тяжких форм гестозу та розвитку поліорганної недостатності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У вагітних з преєклампсією необхідне проведення комплексу клініко-лабораторних досліджень, що включає визначення функціонального стану печінки, процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту, мікроелементного складу крові, ультразвукове, гормональне дослідження фетоплацентарної системи з метою профілактики, виявлення та своєчасної корекції акушерських

ускладнень, а також, для визначення ступеня важкості гестозу і контролю за ефективністю застосованої терапії

2. Для діагностики функціонального стану печінки при пізньому гестозі необхідно включити визначення активності секреторних (ХЕ) та деяких індикаторних ферментів печінки (ГГТП, ЛДГ, аргінази) в сироватці крові; для оцінки розвитку плода та прогнозування його затримки рекомендуємо визначати активність холінестерази та аргінази, рівень мікроелементів: міді, цинку, заліза, марганцю в сироватці крові.

3. З метою покращення функціонального стану печінки, фетоплацентарної гемоперфузії, процесів пероксидації ліпідів, підвищення активності ферментозалежної системи захисту, покращення реологічних властивостей крові і нормалізації обміну мікроелементів при лікуванні вагітних з пізніми гестозами, рекомендовано включати в комплексну терапію гепатопротектор – ербісол, ліпосомальний препарат – ліпін та вітаміно-мінеральний комплекс –матерну. При прееклампсії легкого та середнього ступеня ербісол для ін'єкцій вводити по 2 мл щоденно внутрішньом'язево на протязі 5 - 10 днів, ліпін – по 10-15 мг/кг, розчинений в 50-100 мл фізіологічного розчину, щоденно внутрішньовенно 1-2 рази на добу 5 - 8 днів, матерну по 1 таблетці всередину 1 раз в день 10-14 днів. Вагітним та породіллям, вагітність яких супроводжувалась клінічними симптомами прееклампсії тяжкого ступеня, ербісол та ліпін вводили двічі на добу до і після пологорозрішення до покращення стану жінки та досліджуваних лабораторних і біохімічних показників.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сніжко Т.Б. Обмін мікроелементів в організмі вагітних жінок при пізньому гестозі // Галицький лікарський вісник. – 2002. - №1. – С.85-87.

2. Сніжко Т.Б. Комплексна оцінка функції фетоплацентарної системи у вагітних з прееклампсією // Буковинський медичний вісник. – 2002. - №1. – С. 185-188.

3. Сніжко Т.Б. Активність деяких металоферментів, зв'язаних з мікро-елементами, при пізньому гестозі // Вісник наукових досліджень. - Тернопіль. – 2002. - №2. – С.100-102.

4. Сніжко Т.Б. Активність деяких ферментів в сироватці крові і функціональний стан печінки у вагітних з пізніми гестозами // Галицький лікарський вісник. – 2002. - №2.- С.78-80.

5. Сніжко Т.Б. Доцільність впровадження ербісолу в схему лікування прееклампсії // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.– Київ, 2001. – С.579-582.

6. Сніжко Т.Б., Геник Н.І., Лісовська Н.В. Функціональний стан печінки при пізніх гестозах // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2000. – С. 250-253.

7. Макарьчук О.М., Музичук М.П., Прудніков М.І., Вакалюк І.В., Сніжко Т.Б. Діагностика, критерії прогнозування та профілактика післяопераційних тромбоеморагічних ускладнень // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 1999. – С.112-114.

АНОТАЦІЯ

Сніжко Т.Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування терапії пізніх гестозів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія.

Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2003.

Дисертаційна робота присвячена вивченню деяких ланок патогенезу, клініки, діагностики та лікування пізнього гестозу. За допомогою клініко-біохімічних, гормональних та інструментальних методів дослідження визначено комплексну оцінку функціонального стану печінки та фетоплацентарної системи у вагітних з пізнім гестозом. Доведено порушення функціонального стану печінки, реологічних властивостей крові, виснаження антиоксидантої системи захисту, зниження рівня мікроелементів, наявність гормонального дисбалансу, погіршення стану плода.

На підставі проведеного клініко-параклінічного обстеження встановлено критерії визначення ступеня тяжкості гестозу, доведено провідну роль порушення функціонального стану печінки в патогенезі розвитку ускладнень, обґрунтовано методи комплексного лікування вагітних з пізнім гестозом з використанням ербісолу, ліпіну та матерни, які підвищують ефективність лікування хворих і зменшують ускладнення вагітності, родів, післяродового періоду та стану плода і новонародженого.

Ключові слова: вагітність, пізні гестози, функціональний стан печінки, ербісол, ліпін, матерна.

АННОТАЦИЯ

Снижко Т.Б. Клинико-биохимическое обоснование лечения поздних гестозов. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Львовский государственный медицинский институт имени Данила Галицкого, Львов, 2003.

Диссертационная работа посвящена изучению некоторых вопросов патогенеза, клиники, диагностики и лечения поздних гестозов. Для достижения цели и задач исследования обследовано 160 беременных, которые были разделены на три группы. В I (контрольную) группу внесено 20 женщин с физиологическим течением беременности. Во II (сравнительную) группу вошло 75 беременных с поздним гестозом, которые получали общепринятую терапию гестозов соответственно методическим рекомендациям МОЗ Украины. III (основную) группу составили 65 беременных с поздним гестозом, которым кроме базисной терапии, назначали препараты ербисол, липин и матерну.

Проведены исследования функционального состояния печени: секреторной, инкреторной, экскреторной функции; системы гемостаза; уровень микро-элементов; перекисного окисления липидов (ПОЛ), системы антиоксидантной защиты; функциональное состояние фетоплацентарного комплекса и внутри-утробного развития плода.

В работе определено, что клиническая манифестация у женщин с поздним гестозом сопровождается присоединением акушерских осложнений: угрозы прерывания беременности (15,3%), фетоплацентарной недостаточности (69,3%), аномалий родовой деятельности (74,5%), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (10%), гипотонических кровотечений (10%).

Доказано ухудшение состояния плода: утробная гипоксия плода была у 12,0% беременных с ПЕ легкой степени, у 45,0% женщин с ПЕ средней степени, у 86,0% беременных с ПЕ тяжелой степени. У 18,7% беременных с ПЕ легкой, у 30,0% женщин с ПЕ средней и у 65,0% беременных с ПЕ тяжелой степени диагностировано задержку развития плода.

Проведенные клинико-лабораторные исследования показали, что у беременных с тяжелыми формами позднего гестоза отмечено существенное повышение активности системы ПОЛ (увеличение концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) на фоне угнетения ферментов АОСЗ организма (уменьшение активности церулоплазмينا, трансферина, каталазы, супероксиддисмутазы), снижение концентрации микроэлементов: меди, железа, цинка, марганца; дисфункция металоферментов крови; гормональная дисфункция фетоплацентарной системы. Установлено нарушение синтетической функции печени: снижение концентрации общего белка и альбуминов, снижение активности секреторных ферментов: холинэстеразы, церулоплазмينا, трансферина, факторов свертывания крови, антитромбина III. На основании изучения индикаторных ферментов крови: аминотрансфераз, аргиназы, орнитилкарбамойлтрансферазы, сорбитолдегидрогеназы, гамма-глутамилтранспептидазы доказано нарушение клеточной мембраны гепатоцита.

Использование рекомендованного нами лечебного комплекса с включением эрбисола, липина и матерны, которые имеют гепатопротекторные, анти-оксидантные и антигипоксантные свойства, положительно влияет на динамику изменений показателей перекисного окисления липидов, системы антиоксидантной защиты, обмен биометаллов, активность металоферментов, функциональное состояние печени и фетоплацентарного комплекса, улучшает показатели биофизического профиля плода по сравнению с традиционной терапией. Значительно быстрее (на 3-5 дней) исчезали клинические проявления позднего гестоза. Своевременное применение предложенного лечебного комплекса беременным с преэклампсией благоприятно влияет на ход беременности, уменьшает сроки лечения в среднем в 1,5 раза, уменьшает количество осложнений и хирургических вмешательств во

время родов, что является профилактикой тяжелых форм гестоза и развития полиорганной недостаточности. Таким образом, включение в лечебный комплекс эрбисола, липина и матерны является целесообразным при позднем гестозе для профилактики возможных осложнений у беременных, родильниц, новорожденных.

Ключевые слова: беременность, поздние гестозы, функциональное состояние печени, эрбисол, липин, матерна.

ANNOTATION

Snizhko T. Cliniko-patogenetic basis therapies gestosis. - Manuscript.

Thesis for scientific degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Lviv State Medical University of name Danila Galitckiy, Lviv, 2003.

Dissertational work is devoted to studying of patogenesis, clinics, diagnostics and treatment gestosis. With the help of cliniko-biochemical, hormonal and tool researches the estimation of a functional condition of a liver and of a fetoplacental complex in pregnant with gestosis is determined.

Infringements of a functional condition of a liver, reological properties of blood, an exhaustion antioxidant systems of protection, decrease of a level of microelements, presence hormonal imbalance, deterioration of an intrauterine condition of a fetus are proved.

On the basis of the carried out clinical and paraclinical inspections were established criteria definition of a gestosis degree, the leading part of infringement of a functional condition of a liver in pathogenesis development of complications in gestosis was proved, the methods of the complex treatment of the pregnant women with gestosis with the application of medical preparations lipin, erbisol, materna have been substantiated. These preparations increase the efficiency of treatment and decrease the incident of complications during the pregnancy, delivery, and postnatal condition as well as those in the condition of the both fetus and newborn.

Key words: pregnancy, gestosis, function of the hepatic, lipin, erbisol, materna.