

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

КИЯНЕНКО ВІТАЛІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗАГРОЗИ
ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ ГЕСТАГЕННИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

14.00.01 – АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

**Науковий керівник :
професор, д.мед.н. В.І.Бойко**

УДК: [618.39-021.3:618.112.2-008.64]-085/357:577.175.6(043.3)

Наукова робота на здобуття наукового
ступеня магістра медичних наук

Суми – 2011

ЗМІСТ

1. Перелік умовних скорочень

2. Вступ

- *актуальність теми дослідження*
- *мета дослідження*
- *задачі дослідження*
- *об'єкт дослідження*
- *предмет дослідження*
- *методи дослідження*
- *наукова новизна*

3. Огляд літератури

- 1) *Основні етіопатогенетичні аспекти невиношування та загрози переривання вагітності.*
- 2) *Запліднення. Формування плаценти*
- 3) *Клініка загрози переривання вагітності*
- 4) *УЗД і доплерографія - методи діагностики загрози аборту*
- 5) *Гормональні аспекти невиношування вагітності*
- 6) *Утрожестан в лікуванні невиношування вагітності*
- 7) *Дуфастон в лікуванні невиношування вагітності.*

4. Власні дослідження

- a) *Загальна характеристика обстежуваних вагітних жінок*
- b) *Характеристика методів дослідження*
- c) *Методи статистичної обробки даних*
- d) *Схеми лікування*
 - *Лікування Утрожестаном*
 - *Лікування дуфастоном*
 - *Схема лікування вагітних жінок, що були включені в ІА групу дослідження.*

5. Результати власних досліджень

- 1) *Клінічна характеристика загрози переривання вагітності у жінок обстежуваних груп.*
- 2) *Показники рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу (ХГ, естріол, прогестерон) при фізіологічному та ускладненому перебігу вагітності, до і після терапії різними гестагенами в І триместрі*
- 3) *Ультразвукова діагностика (УЗД) і доплерометричне дослідження як скринінгові маркери фізіологічного та ускладненого перебігу вагітності в І триместрі.*
- 4) *Порівняльна фармакоекономіка різних гестагенних препаратів в лікуванні загрози переривання вагітності в І триместрі.*
- 5) *Порівняння частоти виникнення побічних реакцій при лікуванні різними гестагенами.*

6. Висновки та практичні рекомендації

7. Список використаних джерел

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ЗНВ – звичне невиношування вагітності
АФС – антифосфоліпідний синдром
ЗПВ – загроза переривання вагітності
НЛФ – недостатність лютеїнової фази
ФНП – фактор некроза пухлини
ХГ – хоріонічний гонадотропін
УЗД – ультразвукове дослідження
КТР – куприково-тім'яний розмір
ПІ – пульсовий індекс
СДВ – систоло-діастолічне відношення
ІР – індекс резистентності
СЗРП – синдром затримки розвитку плода
МПК – матково-плацентарний кровотік

ВСТУП

Актуальність теми дослідження

Однією з актуальних медико-соціальних проблем акушерства та перинатології на початку третього тисячоліття є невиношування вагітності.

Невиношування вагітності – самовільне (спонтанне) передчасне переривання вагітності. Частота невиношування складає в середньому від 10-12% до 20-35% від загальної кількості клінічно діагностованих вагітностей, при цьому на долю I триместру припадає 75-80% (Ю.Н.Лоєнко і співавт., J.A.Hill, B.c.Svoi, 2000). Серед причин невиношування недостатність функції жовтого тіла – одна з найбільш розповсюджених. Так, у жінок зі звичним невиношуванням гіпофункція corpus luteum gravidarum діагностується в 85% випадків (Сидельникова В.М., 2002; niswender G.D., 2002). Незважаючи на зростаючу актуальність, залишається предметом дискусії тактика лікування даної патології (Вовк І.Б., 2001; Прилепська В.Н., 2004; Messinis I.E. et al., 2001). Так, одні автори (Friedler S. et al, 2007) надають перевагу мікронізованому прогестерону (в Україні зареєстрований УТРОЖЕСТАН, Lab. Besins International), інші (Маркин Л.Б., 2006; Wren B.G., 2000; Bourgain C., 2003) – пероральному застосуванню гестагенів (ДУФАСТОН, Solvay Pharmaceuticals), можливим є також застосування в лікуванні даної патології ін'єкційних гестагенів (ПРОГЕСТЕРОН, Біофарм; Львівтехнофарм; ФармаДон; Фармак). Це зумовлює доцільність поглибленого вивчення та порівняльного аналізу ефективності лікування загрози переривання вагітності гестагенними препаратами.

Мета дослідження

Провести порівняльний аналіз ефективності лікування загрози переривання вагітності в I триместрі гестагенними препаратами.

Задачі дослідження

1. Вивчити етіопатогенетичні механізми загрози переривання вагітності в I триместрі у жінок обстежуваних груп.
2. Дослідити рівень гормонів фетоплацентарного комплексу(ХГ, естріол, прогестерон) в сироватці крові у вагітних досліджуваних груп, до і після лікування різними гестагенами.
3. Оцінити ультразвукові показники матково-плацентарної гемодинаміки у даного контингенту жінок до і після лікування різними гестагенами.
4. Проаналізувати як швидко зникають клінічні ознаки загрози абортів у жінок, які приймали різні гестагенні препарати.
5. Провести порівняльний аналіз змін стану та розвитку ембріона у вагітних з ГЖТ до і після лікування гестагенними препаратами.
6. Поглиблено вивчити які фактори негативно відображаються на перебігу та завершенню вагітності.
7. Проаналізувати та порівняти фармакологію гестагенних препаратів.

Об'єкт дослідження

Ефективність гестагенних препаратів в лікуванні загрози абортів у вагітних із гіпофункцією жовтого тіла.

Предмет дослідження

Клінічні прояви загрози абортів, гормональний гомеостаз, ультразвукові характеристики та особливості ангиогенезу яєчників та матки, можливі ускладнення гестаційного процесу, ультразвукова оцінка стану та розвитку ембріона.

Методи дослідження

Клінічні, біохімічні, ультразвукові, доплерометричні, імуноферментні та радіоімунні – для визначення гормонального гомеостазу у жінок, математично-статистичні для обробки отриманих результатів.

Наукова новизна

Визначається результатами, які будуть отримані в процесі виконання цього дослідження. Будуть проаналізовані та порівняні зміни клінічних проявів загрози абортів, зміни гормонального гомеостазу у жінок, яким проводили лікування різними гестагенними препаратами. Проведення порівняльного аналізу змін стану та розвитку ембріона у вагітних з ГЖТ до і після лікування гестагенними препаратами дасть змогу поглиблено вивчити фактори, які негативно відображаються на перебігу та завершенню вагітності.

Огляд літератури

1.1. Основні етіопатогенетичні аспекти невиношування та загрози переривання вагітності.

Проблема звичного невиношування вагітності (ЗНВ) залишається однією з найбільш актуальних в акушерстві та гінекології, так як не тільки веде до зменшення народжуваності, але і негативно впливає на репродуктивне здоров'я жінки. В останні роки отримано багато наукових даних про етіологію і патогенез ЗНВ, але рівень його в структурі акушерської патології не зменшується (С.В.Апресян,2003).

Таким чином, проблема невиношування є не тільки медичною, але і соціальною, особливо в терішній час, коли відбувається зменшення природного проросту населення. У світі за останні 10 років загальні втрати новонароджених склали 6 млн. Ситуацію ускладнює погіршення загального та репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, які все частіше не здатні виносити та народити здорову дитину.

Невиношування вагітності – це універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на виражене неблагополуччя у стані здоров'я вагітної чи плода (пов'язане з перенесеними інфекційними захворюваннями, ендокринною патологією та іншими неблагоприємними факторами внутрішньої чи зовнішньої природи), котрі клінічно проявляються самовільним перериванням вагітності у різні терміни від зачаття до 37 тижнів вагітності.

По терміну виникнення розрізняють: а) самовільний викидень (до 12 тижнів – ранній самовільний аборт; у 13-22 тижнів – пізній самовільний аборт, б) передчасні пологи (у 23-27 тижнів – ранні передчасні пологи; у 28-36 тижнів – передчасні пологи) [6].

Частота невиношування вагітності складає в середньому від 10-12 % до 20-35 % від загальної кількості вагітностей, а в осінній та весняний періоди цей показник збільшується [3].

Серед причин невиношування вагітності можна виділити такі фактори:

1. Генетичні: хромосомні аномалії, генні аномалії, спадкова патологія. За даними В.І.Кулакова та ін., S.A.Hill в теперішній час однією з головних причин невиношування вагітності ранніх термінів прийнято вважати генетичний фактор, під яким розуміють самовільне переривання розвитку ембріона з хромосомним дисбалансом.

Виділяють два головних типи хромосомних порушень: порушення числа хромосом (кількісні аберації) і порушення структури хромосом (структурні аберації). Перераховані порушення можуть бути визначені в процесі цитогенетичного дослідження (каріотипування) практично будь-якої тканини [17].

Хромосомні аномалії зустрічаються у 30 % викиднів у I триместрі та у 3 % мертвонароджених [27]. При цитологічних дослідженнях виявляють різні варіанти хромосомних аберацій (трисомія, моносомія, транслокація та інші). Більшість хромосомних порушень спадково не обумовлені і виникають в гаметогенезі батьків чи на ранніх стадіях поділу зиготи.

2. Нейроендокринні: порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники (гіпофункція яєчників), гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників, захворювання щитоподібної і підшлункової залоз, психо-сексуальні розлади.

Провідна роль при невиношуванні вагітності у 64-74 % випадків належить гормональним порушенням [14, 21, 24, 41]. Гормональна недостатність яєчників, плаценти частіше сумісно із патологією таких ендокринних ланок, як наднирникова та щитоподібна залози (ЩЗ), є найбільш частою причиною невиношування вагітності [41, 48, 78]. Ендокринна патологія незалежно від свого генезу в кінцевому результаті реалізується структурно-функціональною недостатністю жовтого тіла яєчників. При цьому виникає відносна гіпопрогестеронемія, що призводить

до певних порушень в ендометрії. За даними літератури (О.Ф.Сірова,2000) незавершена гравідарна трансформація ендометрія проявляється недорозвитком залозистих крипт, недорозвитком спіральних артерій, які мають відносно тонку стінку або мають вигляд синусоїдних структур; недорозвитком децидуальної тканини, яка зберігає прегравідарну структуру і представлена, в основному розрізненими відростчатими клітинами.

В основі таких змін лежить наростаюче обмеження синтезу рецепції естрадіола і прогестерона при значному збільшенні рівня тестостерона в крові жінок, що в 64-98% випадків являється основним патогенетичним механізмом невиношування вагітності.

Велике значення у виникненні самовільних абортів має недостатність лютеїнової фази циклу і як результат неадекватна секреція прогестерона жовтим тілом, що в 23-60% випадків приводить до переривання вагітності [6]. Як відомо, прогестерон викликає секреторну трансформацію ендометрія і зменшує скоротливу здатність міометрія. Вміст цього гормону в крові є одним з важливих показників функціональної активності жовтого тіла вагітності до моменту становлення функціональної зрілості плаценти. У зв'язку з цим важливу роль в терапії невиношування вагітності на ранніх термінах відводиться препаратам прогестерона, а також його синтетичним аналогам.

3. Інфекційні: бактеріальні, вірусні, паразитарні, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами.

Транзиторний частковий імунодефіцит, що виникає під час вагітності, обумовлює зниження захисних сил організму і сприяє, поряд з іншими факторами, розвитку бактеріальної та вірусної інфекції. Частота морфологічно верифікованого запального процесу в ендометрії у пацієнток з невиношуванням вагітності складає 64 % незалежно від клінічної картини переривання вагітності [97]. Серед інфекцій частіше зустрічаються наступні: група вірусних інфекцій (герпес-вірусні, ентеровірусні, аденовірусні); група

антропозоонозів (токсоплазмоз, бруцельоз); група облігатно-анаеробних інфекцій (стафілокок, стрептокок, кишкова паличка та інші); урогенітальні інфекції (хламідіоз, мікоплазмоз, уреоплазмоз, трихомоніаз, вагінальний кандидоз).

Із більшості (80 %) випадків інфікування носить змішаний вірусно-вірусний чи вірусно-бактеріальний характер, з частим приєднанням грибкових поражень (кандидамікозів). Як правило, наслідком такого поліетіологічного інфікування є розвиток вторинного імунодефіциту, що клінічно призводить до переривання вагітності.

4. Імунологічні: гіперімунні та аутоімунні процеси, імунодефіцитні процеси.

Виділяють аутоімунні та аллоімунні порушення, що призводять до відторгнення напівчужерідного плода. При аутоімунних процесах предметом агресії імунної системи є власні тканини материнського організму, тобто направленість відповіді антитіл проти власних антигенів [86]. В цій ситуації плід страждає вторинно внаслідок пошкодження материнських тканин [25, 98]. При аллоімунних порушеннях імунна відповідь жінки спрямована проти антигенів плода, отриманих від батька, які потенційно є чужорідними для організму матері.

Л.Д. Сіров, А. Beer et al. проаналізувавши імунологічні фактори, що призводять до звичного невиношування, втратам вагітності після ЕКО, а також до непліддя виділив 5 категорій.

Категорія I пов'язана з YLA-сумісністю подружжя, що призведе до зменшення продукції “блокуючих антитіл”, не ефективному “маскуванні” плаценти, відсутності росту та ділення плацентарних клітин і до їх загибелі.

Категорія 2 характеризується виробленням аутоантитіл, що відповідають за адгезію до молекул фосфоліпідів клітинних мембран. При цьому розвивається антифосфоліпідний синдром (АФС). Причиною переривання вагітності при АФС являється надлишкове тромбоутворення в матково-плацентарній системі кровообігу внаслідок пошкоджуючої дії

антифосфоліпідних антитіл на всі ланки системи гемостаза. На думку Н.Кatsuragawa et al., M.Rote et al. загибель ембріона на ранніх термінах вагітності при АФС також може відбуватися внаслідок порушення процесів диференціювання цитотрофобласта в синцитіотрофобласт та імплантації за рахунок взаємодії аутоантитіл з серіном етаполаміном, що входить до складу фосфоліпідного комплексу мембран. За даними А.Д. Макацарія, патогенетичною основою невдалого завершення вагітності при АФС являється тромботичні ускладнення, що виникають на рівні матково-плацентарного басейна.

Категорія 4 характеризується наявністю антиспермальних антитіл, що утворюються як в жіночому, так і в чоловічому організмі. Дана патологія зустрічається в 10% подружніх пар з безпліддям, порушенням імплантації та звичним невиношуванням вагітності.

Категорія 5 пов'язана з патологічною активацією лімфоцитів з фенотипом CD-56, а також синтезом антитіл до гормонів та нейротрансмітерів. Процес активації натуральних кілерів з фенотипом CD-56 регулюється гормонами вагітності, а також місцевими реакціями в процесі інвазії трофобласта. Даний тип клітин може визначатися як в крові, так і в ендометрії. Цитокини, що синтезуються цими лімфоцитами порушують процеси імплантації та призводять до некрозу децидуальної тканини і пошкодження жовточного міхура.

5. Генітальні аномалії: вади розвитку статевих органів, істміко-цервікальна недостатність (органічна, функціональна), пухлини.

Серед жінок, що страждають на невиношування вагітності, вади розвитку матки відмічаються в 10,8 %-14,3 % випадків. Причини порушення репродуктивної функції пов'язані з анатомо-фізіологічною неповноцінністю матки, гіпоплазією, супутньою з нею істміко-цервікальною недостатністю та гіпофункцією яєчників [96]. Вади розвитку жіночих статевих органів часто поєднуються з аномаліями розвитку сечовидільної системи, в зв'язку із спільністю онтогенезу.

6. В окрему групу виділені тромбофілічні причини невиношування вагітності, так як стан системи гемостаза визначає перебіг та завершення вагітності для матері і плода. За даними А.Д.Макацарія тромбофілічні ускладнення грають важливу роль в патогенезі звичного невиношування вагітності, антенатальної загибелі плода, відшарування плаценти, в розвитку еклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Основні причини тромбофілії: дефіцит антитромбіна, протеїна С і S, гепарин-кофактора II, дефіцит фактора XII, дис- та гіпаплазміногенемія, дисфібриногенемія, дефіцит тканинного активатора плазміногена.

7. Інші значимі неблагоприємні фактори: екстрагенітальна патологія матері (хвороби серцево-судинної системи, нирок, печінки); фактори пов'язані з вагітністю (гестози, багатовіддя, передчасне відшарування плаценти, фетоплацентарна недостатність); виробничі, екологічні, побутові шкідливості.

Недивлячись на велику кількість чинників, що сприяють передчасному перериванню вагітності, їх дія на кінцевому етапі однотипна і можна виділити кілька патогенетичних варіантів викидня.

Під дією будь-якого пошкоджуючого фактора в першу чергу ушкоджуються найбільш складні функції плаценти – процеси біосинтезу гормонів, ферментів, макроергічних фосфатів, синтез речовин, що блокують процес розпізнавання “чужого” імунною системою матері. Зниження вироблення цих речовин, особливо стероїдів та імуносупресивних субстанцій нижче критичного рівня, призводить до розвитку імунологічних реакцій по типу відторгнення алотрансплантату [28, 86, 96]. Завдяки взаємодії систем клітинного та гуморального імунітету в реакції на “чужорідні” тканинні антигени антитіла, лімфоцити і вторинно активовані макрофаги матері накопичуються в ділянці прикріплення плаценти, чинять цитотоксичну дію на клітини трофобласта.

Другий патогенетичний варіант спонтанного викидня спостерігається в другій половині вагітності. У цей період вже добре розвинуті якірні ворсини

хоріона, які надійно фіксують плаценту; у матці вже відбуваються значні морфологічні і функціональні зміни у вигляді гіпертрофії і гіперплазії м'язових волокон, накопичення актоміозину, ферментних білків, АТФ і вона стає чутливою до дії утеротонічних речовин: окситоцину та простагландинів [36, 63]. Реакція “відторгнення” протікає по типу передчасних пологів. Центральну роль в ініціації пологової діяльності відіграють простагландини $F_{2\alpha}$ і E_2 . Вони діють на скорочувальні білки матки через цАМФ і Ca^{2+} .

Третій патогенетичний варіант викидня пов'язаний з первинною загибеллю ембріона чи плода в більшості випадків внаслідок хромосомних мутацій або генетичних дефектів.

Провідним моментом четвертого патогенетичного варіанту викидня, пов'язаного з істміко-цервікальною недостатністю, є неспроможність перешийка і шийки матки утворювати жом, що утримує в порожнині матки плідне яйце. Прогресуюче розкриття цервікального каналу і внутрішнього зіву викликають самовільне переривання вагітності, найчастіше у II-му триместрі.

Отже, в сучасному акушерстві найбільш частою причиною самовільного переривання вагітності, особливо у першому триместрі залишається порушення гормонального фону. На ранній стадії вагітності жовте тіло яєчників в організмі майбутньої матері виробляє більшу кількість естрогенів і прогестерона. Приблизно на 12-му тижні вагітності функція секреції гормонів переходить до плаценти. Будь-який дефіцит гормонів на ранніх стадіях вагітності негативно відображається на розвитку ембріона. Саме в цей критичний момент, здебільшого, і відбуваються звичні аборти. Недостатність прогестерона прямим чином впливає на відторгнення заплідненої яйцеклітини, що приводить до самовільного викидня.

Однією з концепцій, що описує зміну регуляторних механізмів імунної системи під час вагітності, являється гіпотеза про перемикання імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами 1-го порядку на імунну відповідь, опосередковану Т-хелперами 2-го порядку. Встановлено, що Th2- тип

відповіді, який забезпечує переважно гуморальні реакції імунітета, сприяє збереженню вагітності; Th1- тип відповіді, навпаки, стимулює клітинний ланцюг імунітета і є несприятливим для збереження вагітності. Описано в літературі протективний вплив прогестерона на розвиток вагітності шляхом опосередкованого впливу через систему цитокінів. Прогестерон – гормон, що відіграє надзвичайну роль в підтримці вагітності. Ще до запліднення прогестерон викликає децидуальні перетворення ендометрія и готує його до імплантації, сприяє росту і розвитку міометрія, його васкуляризації, підтримці міометрія в стані спокою шляхом нейтралізації дії цитокіна, зменшення синтезу простагландинів. Прогестерон являється одним з основних гормонів, який інгібує опосередковану через Т-лімфоцити реакцію відторгнення ембріона. В момент взаємодії прогестерона з рецепторами Т-клітини CD 8+ продукують прогестероніндукований блокуючий фактор (PIBF), який, діючи на НК-клітини, направляє імунну відповідь матері на ембріон в сторону менш активних НК-клітин – великих гранулярних лімфоцитів, що несуть маркери CD56 +, CD16+. При наявності цих клітин імунна відповідь матері буде через Т-хелпери II типу (ThII), які продукують регуляторні цитокіни IL-3, IL-4, IL-10, IL-13. При низькому вмісті прогестерона або враженні рецепторів прогестерона буде мало прогестероніндукованого блокуючого фактору. В цих умовах імунна відповідь матері на трофобласт зміщується в сторону лімфокінактивованих кіллерів (LAK), які несуть маркери CD 56+, CD16+, імунна відповідь матері зміщується в сторону більш активної відповіді через Т-хелпери I типу (ThI) з продукцією в основному прозапальних цитокінів (TNF α , γ IFN, il-1,il-6). Прозапальні цитокіни мають не тільки пряму ембріотоксичну дію, а також обмежують інвазію трофобласта, порушуючи нормальне його формування. Крім того, надмірна кількість прозапальних цитокінів веде до активації протромбінази, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласта і його відшарування, і в кінцевому підсумку – аборт в I триместрі. При збереженні вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність.

1.2 Запліднення. Формування плаценти

Запліднення – це не просто сумація ядерного матеріала яйцеклітини і сперматозоїда – це складний комплекс біологічних процесів. Суть процесу запліднення полягає в об'єднанні жіночої та чоловічої статевих клітин в нову клітину-зиготу, яка являє собою не тільки клітину, але і організм нового покоління (В.Н. Сидельникова, 2005).

Процес дозрівання яйцеклітини і процес запліднення забезпечується складними ендокринологічними та імунологічними процесами.

Після запліднення зигота просувається по матковій трубці, проходячи складний процес розвитку.

Проходження по матковій трубці являється одним з критичних моментів вагітності. Встановлено, що взаємовідносини між гаметою (ранній ембріон) та епітелієм маткової трубки регулюється аутокринним та паракринним шляхом, забезпечуючи ембріон середовищем, що сприяє процесу запліднення та раннього розвитку ембріона (D.Levran і співавт.).

На думку E.Varnea і співавт., процес імплантації може бути лише в тому випадку, якщо потрапивший в матку ембріон досяг стадії бластоцисти. Бластоциста складається з внутрішньої частини клітин – ендодерма, із якої утворюється безпосередньо ембріон, та зовнішнього шара клітин – трофоектодерма – попередник плаценти.

Відомо, що на етапі преімплантації бластоциста експресує преімплантаційний фактор, судинно-ендотеліальний фактор росту і протеїн СЕФРу, що дає можливість ембріону дуже швидко відтворювати ангиогенез для успішної імплантації і створює необхідні умови для його подальшого розвитку (J.Krussel і співавт., 2000).

Для успішної імплантації необхідно, щоб в ендометрії з'явилися всі потрібні зміни диференціації клітин ендометрія для утворення "вікна

імплантації”, утворення якого спостерігається на 6-7 день після овуляції, і щоб бластоциста досягла певної стадії розвитку і були активовані протеази, які будуть сприяти просуванню бластоцисти в ендометрій. “Рецептивний ендометрій – кульмінація комплексу часових та просторових змін ендометрія, що регулюється стероїдними гормонами” (G.Nikas).

Крім стероїдних гормонів на процес імплантації впливають імунологічні фактори. В момент імплантації весь ендометрій насичений імунокомпетентними клітинами – одним з найбільш важливих компонентів взаємодії трофобласта з ендометрієм.

Імунологічні взаємовідношення між ембріоном і організмом матері в процесі вагітності схожі з тими взаємовідносинами, які спостерігаються в реакції трансплантант – реципієнт. Однак нещодавні дослідження показали, що імплантація може включати новий шлях аллогенного розпізнавання, що ґрунтується на НК-клітинах. Ці клітини пов’язані з такими цитокінами як фактор некрозу пухлин. Надлишкова продукція прозапальних цитокінів обмежує інвазію трофобласта і затримує нормальний розвиток плаценти, в зв’язку з чим зменшується продукція гормонів і цитокінів.

Г.Т.Сухих, Л.В.Ванько (2003) відмічають важливе значення стероїдних гормонів для забезпечення нормального імунорегуляторного мікрооточення і преімплантаційній децидуальній тканині.

Дослідження вмісту прогестерона в сироватці крові протягом лютеїнової фази асоціюється із сприйнятливістю ендометрію до імплантації зародка і підтримкою вагітності на ранніх термінах.

Широкий спектр фізіологічної дії естрогенів та прогестерона включає і здатність до модуляції імунологічної реакції.

Крім того, на імуносупресивний стан впливають молекули, що продукуються плодом та амніоном – фетуїн і спермін. Ці молекули пригнічують продукцію ФНП, таким чином, зменшуючи імунологічну агресію проти занурюючогося трофобласта (I.Cooke,2003).

Після імплантації трофобласт починає швидко розвиватися. Повнота та

глибина імплантації залежить від літичної та інвазивної здатності трофобласта. Вже в ці терміни вагітності трофобласт починає секретувати ХГ, білок PP1, фактори росту.

На 12-13 день розвитку починається перетворення первинних ворсин хоріона у вторинні. На 3-му тижні розвитку починається процес васкуляризації ворсин. До кінця 1-го місяця вагітності встановлюється циркуляція ембріональної крові, що співпадає з початком серцевих скорочень ембріона. В зародку відбуваються значні зміни, виникає зачаток ЦНС, починається кровообіг – сформувалась єдина гемодинамічна система, формування якої завершується до кінця 5 тижню вагітності. Подальший розвиток плаценти обумовлений формуванням міжворсинчатого простору.

Перехід до плацентарного кровообігу відбувається від 7-10 тижня вагітності і завершується до 14-16 тижня (Сидельникова В.М.,2005).

За даними, що представлені в роботі А.В. Орлова (2005), I триместр вагітності являється періодом активного диференціювання трофобласта, становлення і васкуляризації хоріона, формування плаценти і зв'язку зародка з організмом матері.

I триместр – основа благополуччя розвитку вагітності в подальшому.

1.3 Клініка загрози переривання вагітності

Поліетіологічний симптомокомплекс невиношування вагітності можна розцінювати як прояв дисбалансу співіснування репродуктивної системи та інших, в першу чергу життєвоважливих систем організму (О.М.Демідова, В.Е.Радзінський та ін.,2005).

Невиношування вагітності - це самовільне переривання вагітності в різні терміни від запліднення до 37 тижнів, рахуючи з 1-го дня останньої менструації. Самовільний викидень відноситься до основних видів акушерської патології.

Ведення вагітних із загрозою переривання вагітності незважаючи на

спорадичний це викидень чи звичайний, визначається тонкощами клінічної класифікації (Айламазян, 1997).

В залежності від скарг хворої та клінічних даних розрізняють:

1. Загрозливий аборт. При загрозливому аборті відмічається відчуття тяжкості або неінтенсивної тягучої болі низом живота і в ділянці крижі, болі при пізньому аборті можуть бути переймоподібного характеру.

Кров'яністі виділення незначні або відсутні. Шийка матки не вкорочена, внутрішній зів закритий, тонус матки підвищений. Величина матки відповідає терміну гестації.

2. Аборт, що розпочався. Переймоподібні болі та кров'яністі виділення більш інтенсивні, ніж при загрозливому аборті, тривалість клінічних симптомів більша. Плідне яйце відшаровується на невеликій ділянці, тому розміри матки відповідають терміну гестації. При бімануальному огляді - канал шийки матки закритий або пропускає кінчик пальця.

3. Аборт в ході характеризується переймоподібними болями низом живота, вираженою кровотечею. Аборт в ході може закінчитись:

а) неповним абортom, при якому відбувається часткове вигнання плідного яйця з порожнини матки, спостерігаються переймоподібні болі низом живота і кровотеча різної інтенсивності. При огляді в дзеркалах визначається згладжування шийки матки, а при бімануальному дослідженні - розкриття внутрішнього зіва, частини плідного яйця в піхві або в цервікальному каналі.

б) повний аборт - плідне яйце виходить повністю з порожнини матки. Матка скорочується, кровотеча припиняється. При бімануальному дослідженні визначається, що матка добре скоротилась, щільна і значно менше, ніж повинна бути по терміну гестації. Зовнішній зів може бути закритий.

4. Викидень, що не стався - загибель ембріона без прояву ознак загрозливого аборту. Клінічні розміри матки менші терміна гестації, не визначається серцебиття плода, зменшуються суб'єктивні ознаки вагітності,

інколи можуть бути періодичні мажучі кров'яністі виділення.

1.4 УЗД і доплерографія - методи діагностики загрози переривання вагітності

Комплексне ультразвукове дослідження пацієнток з невиношуванням вагітності являється невід'ємною частиною діагностичних заходів в I триместрі вагітності. Цей метод дозволяє провести детальний аналіз анатомічної будови для оцінки характеру перебігу вагітності.

В I триместрі при невиношуванні вагітності і загрози переривання оцінюють наступні ультразвукові критерії стану плідного яйця і ембріона:

1. В нормі обов'язково візуалізується ембріон в плідному яйці.
2. Для фізіологічного перебігу вагітності характерна відповідність КТР ембріона терміну гестації.
3. Починаючи з 8 тижня гестації встановлюється рухова активність ембріона.
4. Проводиться вивчення анатомічної будови ембріона з визначенням відповідності терміну гестації, відсутності гіпоплазії (менше 2 мм) кісткової частини спинки носа і потовщення потиличного простору, при КТР 45-84 мм, дозволяє виключити наявність хромосомних аномалій і ВПР плода.
5. При вимірюванні розмірів порожнин плідного яйця, в нормі відмічається збільшення розмірів амніотичної та хоріонічної порожнин відповідно терміну гестації.
6. УЗ- діагностика також дозволяє досліджувати хоріон. При фізіологічному перебігу вагітності хоріон відрізняється дрібнозернистою гомогенною структурою середньої ехогенності.

Таким чином, УЗД ембріона і плідного яйця в I триместрі вагітності в комплексі з клініко-анатомічними і лабораторними даними дозволяє оцінити перебіг вагітності і прогнозувати її завершення у жінок з невиношуванням вагітності.

З позиції доказової медицини прогностична цінність доплерографічної оцінки матково-плацентарного кровообігу (МПК) досить висока.

Як відомо, порушення МПК відіграє важливу роль в патогенезі багатьох ускладнень вагітності, а метод доплерографії, про важливість застосування якого в 1983 р. вперше повідомив S.Campbell і співавт., що дозволяє діагностувати навіть найбільш незначні похибки МПК отримав широке розповсюдження в акушерській практиці.

Загальноприйнятим є той факт, що характерною ознакою порушення кровообігу в маткових артеріях є зниження діастолічного компонента і, відповідно, перевищення 95-го перцентиля нормативних значень індекса резистентності і пульсаційного індекса, і появу дикротичної виємки.

Головним морфологічним субстратом патологічної зміни кровообігу в маткових артеріях являється відсутність або неповна інвазія трофобласта в м'язовий шар спіральних артерій, що призводить до підвищення резистентності в басейні маткових артерій.

А.В.Орлов в результаті проведених досліджень достовірно показав, що в I триместрі нормально перебігаючої вагітності, при аналізі доплерограм кривих швидкостей кровообігу в маткових артеріях основна увага повинна звертатися не тільки на абсолютні значення, але і на наявність асиметрії у всіх показниках, що говорить про наявність різниці в судинній резистентності маткових артерій.

За даними отриманими А.В.Орловим, при дослідженні жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі, звертало на себе увагу збільшення периферичного опору в домінантній артерії (спазм), що забезпечувала живленням хоріон і відповідна дилатація в контрлатеральній артерії, що забезпечує живлення вільної від хоріона половини матки. Знак коефіцієнта асиметрії змінюється на протилежний.

Заслуговує уваги і більш категоричне твердження про прогностичну цінність доплерометрії маткових артерій в терміні до 12 тижнів, що базуються на аналізі великої кількості літературних джерел: опір в маткових і

спіральних артеріях не вказує на значну різницю між нормальними і патологічними вагітностями (L.Corbillon, N.Pervot, M.Uzan et al.,2002). Хоча високий опір в маткових артеріях в кінці фолікулярної фази є добрим індикатором прогноза порушення імплантації.

Таким чином, не дивлячись на широку практику застосування у відчизняному акушерстві оцінки кровообігу в маткових артеріях для прогноза перебігу вагітності, використання цього методу потребує обережного і продуманого відношення з критичної оцінки його реальних можливостей.

1.5 Гормональні аспекти невиношування вагітності

На думку В.М. Сидельникової (2007) в основі звичного невиношування вагітності лежить порушення функції репродуктивної системи. Найчастіше це гормональні порушення при вираженій гіпофункції яєчників, і як наслідок, неповноцінної лютеїнової фази (НЛФ).

НЛФ, як причина ендокринного непліддя і невиношування вагітності у жінок, вперше були описані в 1949 році G.Jones і співавт. За минулі роки було встановлено, що для повноцінної секреторної трансформації і підготовці ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини протягом менструального цикла, а особливо в лютеїновій фазі, необхідна достатня секреція естрогенів і, в більшому ступені, прогестерона (Т.В. Овсяннікова, І.С. Сидорова)

За даними тих же авторів, результати проведеного гормонального дослідження пацієнток різноманітних груп показали, що у 40% жінок із звичним невиношуванням вагітності і регулярним ритмом менструації відмічались НЛФ.

В результаті описаних порушень формується жовте тіло, яке секретує недостатню кількість прогестерона, гормональна недостатність яєчників у даного контингента хворих проявляється також зниженням рівня естрогенів протягом менструального цикла і зміною співвідношення між естрогенами і прогестероном, особливо в лютеїновій фазі (О.Ф.Сіров,2000) і, як результат,

утворення патологічного жовтого тіла.

Жовте тіло являє собою активну залозу внутрішньої секреції і в початкові терміни вагітності так само як і в другій фазі менструального циклу синтезує прогестерон, 17-а і 20-а-оксіпрогестерон, андростендіон, 17-в естрадіол, а також естрон. З перерахованих гормонів прогестерон і його похідні є основними, що забезпечують нормальні умови для імплантації і розвитку плідного яйця в ранні терміни вагітності. Прогестерон викликає секреторну трансформацію ендометрія, зменшує скоротливу здатність міометрія, закриття цервікального каналу. Вміст прогестерона в плазмі крові є одним із важливих показників функціональної активності жовтого тіла вагітності до моменту становлення функціональної зрілості плаценти.

Порушення функції жовтого тіла, що секретує недостатню кількість прогестерона може бути не тільки причиною ендокринного безпліддя, але і причиною самовільного абортів в I триместрі.

Р.А. Саїдова, Ю.І. Семенова (2005), не результатах обстеження пацієнток, що страждали невиношуванням вагітності, встановили – 10-12 тижнів вагітності концентрація прогестерона в крові значно не змінюється.

Стабільний рівень прогестерона в перші тижні гестації свідчить про те, що в I триместрі вагітності головним джерелом продукції цього гормону є жовте тіло.

Помітне збільшення рівня прогестерона з початком фетального періоду свідчить про більш активне включення плаценти в процеси біосинтезу даного гормону.

Прогестерон здатен регулювати рівень андрогенів в організмі жінки. Він благоприємно впливає на апоптоз, проліферацію клітин ендометрія і гладких м'язів стінок судин, що важливо для нормального функціонування плаценти, яка формується.

Впливаючи на імунітет через синтез Т-лімфоцитів, прогестерон інгібує відторгнення плода. Також при достатньому рівні прогестерона в міометрії, він блокує ефект окситоцину за рахунок дії на рецептори і на синтез

простагландин F-2a.

Підсумовуючи дані літератури, можна зробити висновок, що найбільша важливим стероїдом протягом всього періоду підготовки до вагітності і збереження самої вагітності є прогестерон, значення якого визначається не тільки кількісними параметрами, але і співвідношеннями з іншими статевими гормонами. Так, наприклад, низькі дози естрогенів діють синергічно з прогестероном, а високі дози – антогонічно.

Для оцінку перебігу вагітності велике прогностичне значення в I триместрі має динамічне збільшення рівня ХГ.

Так як хоріонічний гонадотропін синтезується трофобластом, порушення його функції, відшарування, дистрофічні, дегенеративні зміни призводять до зниження рівня секреції ХГ. Для оцінки перебігу вагітності важлива не тільки величина ХГ, але і відношення величини піка ХГ до терміна вагітності. Надто рання поява піка ХГ в 5-6 тижнів, як і пізня поява в 10-12 тижнів і ще в більшому ступені відсутність піка ХГ свідчить про порушення функції трофобласта, а значить і жовтого тіла вагітності, функцію якого підтримує і стимулює хоріонічний гонадотропін (В.М. Сіров).

Таким чином, переривання вагітності в I триместрі в більшості випадків є результатом неспроможності ендокринної функції трофобласта.

На думку В.М. Сірова, Р.А. Саїдової, В.М. Сидельникової (2005) недостатність синтезу естрогенів прозводить до порушення розвитку хоріона і зменшення синтезу їм гормонів (ХГ і пролактин).

Під час вагітності естрогени впливають на всі біохімічні процеси в матці. Під дією естрогенів відбувається розростання судин в ендометрії, збільшується приток крові до матки. Посилення кровообігу в матці являється головною функцією естріола і пов'язано з активацією синтеза простагландинів. Концентрація естрогенів значно змінюється протягом I триместру. З 5 тижня вагітності спостерігається збільшення вмісту естрогенів, і значним під'йомом в 10-12 тижнів.

Таким чином, низькій рівень естрогенів і відсутність прироста згідно

терміну вагітності є критичним для подальшого розвитку вагітності.

1.6 Утрожестан в лікуванні невиношування вагітності.

Необхідність застосування препаратів прогестерона в регуляції менструального цикла і лікування загрози невиношування вагітності є патогенетично обумовленим і доведеним в багатьох дослідженнях (М.А. Репіна, Н.Є. Лебедєв та ін.; Friedler S. et al; C. Posaci, et al., 2007). В світлі вище сказаного, значним досягненням фармакології є створення мікронізованого прогестерона, який на думку деяких авторів (Friedler S. et al, 2007) є препаратом вибору в репродуктивній медицині.

В Україні препаратом мікронізованого прогестерона є Утрожестан – мікронізований прогестерон для перорального та вагінального застосування (м'які капсули, що містять 100мг прогестерона в арахісовому маслі). Препарат вперше був розроблений і з'явився у Франції в 1980р. Зараз відомий в 35 країнах світу під назвою “Утрожестан”, ”Прожестан”, “Прометріум”, “Лугестрон”.

Препарат синтезований з природнього попередника, екстрагованого з ямса (рід *Piascorea*). За хімічною будовою ідентичний прогестерону, що продукується яєчниками (його емпірична формула – $C_{12}H_{30}O_2$, молекулярна маса – 314,47).

М.А. Репіна і співавт. (2000) показали, що питання застосування препаратів прогестерона для підтримки другої фази менструального цикла і лікування загрозливого невиношування вагітності патогенетично обумовлене. Вони також не піддають сумніву необхідність препаратів прогестерона для підтримки II фази менструального цикла при контрольованій оваріальній гіперстимуляції, особливо при використанні агоністів гонадотропінрелізинг гормона в циклах екстракорпорального запліднення і трансфера ембріона в порожнину матки.

Широке застосування Утрожестана під час вагітності пов'язано з

фармакокінетикою препарату. При введенні в дозах 200 мг/добу концентрація прогестерона відповідає такій в I триместрі вагітності.

Метаболізм Утрожестана дозволяє проявляти всі фізіологічні ефекти прогестерона (Ю.Е. Доброхотова, 2005). Автор виділяє наступні ефекти препарату: прогестагенний, антипроліферативний, антианδροгенний, токолітичний, імунорегулюючий під час вагітності, антиандрогенний ефект.

Проаналізувавши літературні дані, дію Утрожестана на організм можна розділити на наступні:

- генітальний – органи мішені (матка) – антипроліферативний ефект, секреторне перетворення ендометрія, при заплідненні децидуальні перетворення ендометрія і зміни в матці, пов'язані з вагітністю;
- екстрагенітальні (системні ефекти, вплив на всі органи і тканини, включаючи молочні залози).

А.Г. Резніков (2004) відмітив здатність Утрожестана регулювати рівень чоловічих статевих гормонів в організмі жінки. Цей ефект досягається за рахунок того, що в нормі прогестерон являється субстратом для раннього тестикулярного синтезу тестостерона, який починається з 6-7 тижня вагітності і досягає піка до 12-16 тижня.

В останній час велика увага приділяється застосуванню натурального прогестерона – Утрожестана при лікуванні загрози передчасних пологів.

Ряд авторів Р.Ерні, Ф.Піне, К.Прувост та ін. (2004) вивчали потенційну токолітичну дію препарату при зазрозі передчасних пологів, показали, що токолітична дія прогестерона теоритично представляє велику зацікавленість, так як він пригнічує активність окситоцина, простагландин F2a і в-адренергічну стимуляцію і той же час позбавлений якоїсь відомої токсичності. Ці ж дослідження зробили висновок про те, що використання прогестерона перорально, в спецефічній галеновій формулі (Утрожестан) дозволяє отримати достатньо позитивний ефект при зазрозі передчасних пологів в 9 з 10 випадків. Навіть якщо зниження активності матки досягається менш швидко, ніж при внутрішньовенному застосуванні в-

міметиків, безпечність перорального прийому утрожестана робить його препаратом вибору для лікування ризику передчасних пологів. Для більш тяжких випадків комбінація перорального прогестерона і внутрішньовенного введення в-міметиків дає більші терапевтичні переваги.

Режим дозування і метод прийому Утрожестану залежить безпосередньо від тих задач, які ставляться в кожному конкретному випадку.

Утрожестан, як прогестинний препарат спричиняє мінімальну побічну дію на обмінні процеси, тоді як синтетичні прогестини мають потенційно негативний вплив на процеси обміну і стан судин.

Ефективно застосовувати Утрожестан з метою попередження звичних абортів, у випадку загрози переривання вагітності. В цих випадках препарат вводиться інтравагітально в дозі 200-600 мг 1 раз на добу. Приймали до уваги і мінімальні незручності при вагінальному прийомі, що особливо важливо у вагітних з вираженим раннім токсикозом (нудота і блювання). Дані контрольованого рандомізованого дослідження ефективності вагінального введення Утрожестана і введення внутрішньом'язово прогестерона свідчать про те, що у пацієток, які отримували прогестерон (вагінальний спосіб введення), був більш високий показник імплантації і значно менший процент абортів, ніж у жінок, які отримували внутрішньовенно прогестерон. В дослідженнях також підтверджено, що при вагінальному введенні Утрожестана можна досягти кращих результатів, ніж при пероральному його застосуванні (О.А. Калініна і співавт., S. Friedler і співавт., 2007).

Таким чином, доведена ефективність Утрожестана при різноманітних формах ендокринного безпліддя, для підтримки імплантації ембріонів і збереження вагітності в I триместрі, при здійсненні екстракорпорального запліднення в програмі донації яйцеклітин.

Вагінальний шлях введення Утрожестана рекомендований при короткострокових курсах терапії (тільки в I триместрі вагітності) по наступним показанням:

- для підтримки лютеїнової фази при самавільних чи індукованих менструальних циклах при неплідді, пов'язаного з порушенням функції жовтого тіла;
- для замісної терапії у жінок з нефункціонуючими яєчниками (в програмі донації ооцитів);
- для підтримки лютеїнової фази при стимуляції циклів з метою проведення екстракорпорального запліднення;
- при загрозі переривання вагітності або з метою профілактики звичних абортів, що виникають в зв'язку з порушенням функції жовтого тіла.

Незважаючи на велику кількість робіт присвячених дії прогестерона, його роль в пролонгуванні вагітності до кінця не вивчена. Відомо, що прогестерон пригнічує дію естрогенів інгібуючи активність їх рецепторів; здійснює пряму дію на біометричні процеси в матці через її клітинні рецептори, тим самим здійснюючи токолітичну дію на міометрій.

1.7 Дуфастон в лікуванні невиношування вагітності.

Найбільш близький за своєю хімічною структурою до натурального прогестерону – препарат Дуфастон (Solvay Pharma), який є фактичною копією останнього з перевернутими відповідно в b- і a-позиції, атомом водню в C-9 і метиловою групою в C-10 («ретро» прогестерон). Препарат діє як вибірковий активатор прогестеронових рецепторів в імунологічних відношеннях мати-плід, сприяє синтезу ПБФ, продукції регуляторних цитокінів. Дуфастон добре всмоктується при пероральному прийомі, максимальна його концентрація у плазмі крові спостерігається через 0,5 год після застосування. Препарату властива метаболічна стабільність, він не має супутніх естрогенної, андрогенної, антиестрогенної, мінералокортикоїдної дій, тому його застосування є безпечним для вагітної та плода.

ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали та методи

2.1 Загальна характеристика обстежуваних вагітних жінок

Для досягнення висунутої в роботі мети ми застосували клініко-лабораторні, гормональні, ультразвукові методи дослідження та анкетування.

Матеріалом для вирішення задач, поставлених в рамках проведеної наукової роботи, слугували результати обстеження вагітних з терміном гестації від 5 до 12 тижнів. Загальний об'єм виборки склав 134 вагітних.

Протягом проведеного дослідження всі вагітні були розділені на 2 клінічні групи: I основну групу склали 104 хворих з патологічним перебігом вагітності в I триместрі, що проходили стаціонарне лікування в умовах гінекологічного відділення КЗ СОР "ОПЦ" з діагнозом загроза переривання вагітності. Хворі були розділені на 3 підгрупи. В IA підгрупу були включені 20 вагітних з діагнозом загроза переривання вагітності, зі схемою лікування в якій прогестерон жінки отримували внутрішньом'язево у вигляді 12,5% розчину оксипрогестерону капронату. В IB підгрупу увійшли 44 хворі з діагнозом ЗПВ, які прогестерон отримували інтравагінально у вигляді натурального мікронізованого прогестерону (препарат Утрожестан). IV групу склали 40 вагітних із ЗПВ в I триместрі, яким в схему лікування був включений пероральний синтетичний прогестерон (препарат Дуфастон). II контрольну групу склали 30 пацієток з нормальним перебігом вагітності, які спостерігалися в жіночій консультації КЗ СОР "ОПЦ".

Про загрозу переривання вагітності мова йшла тоді, коли хвора подавала скарги на кров'янисті виділення із статевих шляхів, болі низом живота, а при ультразвуковому дослідженні в порожнині матки візуалізувався живий ембріон, розміри якого відповідали передбачуваному терміну вагітності, і зону відшарування хоріона або локальна ділянка скорочення міометрія.

Розподілення жінок по терміну вагітності всередині досліджуваних груп представлено в таблиці 1.

Термін вагітності жінок обстежуваних груп

Термін гестації	Клінічні групи			
	ІА	ІБ	ІВ	ІІ
5-6	1	1	2	2
6	0	2	2	0
6-7	2	6	5	4
7	2	2	1	6
7-8	3	12	10	1
8	0	1	0	2
8-9	6	8	7	4
9	2	0	1	2
9-10	2	4	3	3
10	0	2	4	3
10-11	1	1	0	2
11	1	2	1	0
11-12	0	3	4	0
Загальна кількість	20	44	40	30

2.2 Характеристика методів дослідження

2.2.1 Клінічні методи

По ходу обстеження пацієток обох груп нами були використані нами були використані загальноприйняті методи: збір анамнеза, скарг, загальнолабораторні дослідження. Під час збору анамнеза увага зверталась на спадковий та сімейний анамнез. Особлива увага приділялась супутнім соматичним захворюванням.

У хворих детально вивчалась менструальна функція (вік настання менархе, період становлення менструальної функції, регулярність менструації, їх тривалість).

Репродуктивна та дітородна функція обстежуваних вагітних вивчалась на базі даних про кількість та наслідки попередніх вагітностей, наявності і характері ускладнень, тривалість безпліддя. При вказуванні на пологи уточнювався їх характер (термінові, передчасні).

Особлива увага приділялась даним про наявність і об'єм оперативних втручань.

При обстеженні вагітних використовувались традиційні методи: загальний огляд, бімануальне обстеження по загальноприйнятій методиці з оцінкою розташування, консистенції, розмірів матки і додатків.

Консультація спеціалістів

Консультація терапевта, ендокринолога, генетика включала в себе оцінку соматичного здоров'я, ендокринного та імунологічного статусу, виявляли ступінь генетичного ризику, відсутність протипоказів до пролонгування вагітності. При наявності екстрагенітальної патології сумісно зі спеціалістом визначався об'єм терапії, направленої на збереження вагітності.

2.2.2. Методи дослідження стану та перебігу вагітності.

Для встановлення терміну і оцінки стану вагітності пацієнткам обох клінічних груп проводили ультразвукове дослідження, доплерометричний контроль, визначення в сироватці крові хоріонічного гонадотропіна людини (ХГЧ) (в-субодиницю), вільного естріола, прогестерона.

2.2.2.1. Ультразвукове дослідження

Ультразвукове дослідження проводилось за допомогою апарата “HD 11 XE”(Philips) з широкополосними датчиками.

В ході проведеного дослідження, отримували зображення в в-режимі, в першу чергу визначали куприково-тіменний розмір (КТР) ембріона. Розрахунок КТР проводився в результаті сканування вздовж продольної вісі ембріона на основі вимірювання довжини від головки до куприка. У випадку, коли визначення КТР було неможливим, визначали найбільший розмір внутрішнього діаметра плідного яйця. Крім того, реєстрували розміри відшарування.

2.2.2.2. Доплерометрична реєстрація матково-плацентарного кровообігу.

У вагітних обстежуваних груп реєстрація матково-плацентарного кровообігу проводилась з використанням ультразвукового діагностичного приладу апаратом “HD 11 XE”(Philips) з широкополосними датчиками, шляхом активування функції кольорового сканування, що дозволило проводити візуалізацію судин, що розташовані на різній глибині, з одночасною селективною реєстрацією кривих швидкостей кровообігу з їх проекцією.

Головні маткові артерії добре візуалізувались, проходили від ділянки внутрішнього зіву, вздовж латеральної стінки матки. Розміщуючи датчик над

забарвленими ділянками і активуючи функцію доплера, отримували типові для I триместру криві швидкостей, що характеризувались високи систолічним і низьким діастолічним компонентами, а також наявністю вираженої протодіастолічної виємки.

Для візуалізації спіральних артерій датчик розміщували над високоваскуляризованою зоною міометрія, що розташована в безпосередньо біля базальної мембрани хоріона.

Отримані таким чином артеріальні доплерограми якісно аналізувались в режимі offline. Для якісного аналізу характеру кровообігу в судині до уваги приймалось систоло-діастолічне відношення (СДВ), пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР).

2.2.3. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу.

2.2.3.1. Хоріонічний гонадотропін (ХГЛ)

Рівень в-субодиниць хоріонічного гонадотропіна людини в сироватці крові пацієнток визначали методом імунофлюоресцентного аналізу наборами фірми "Delfia Wallac Oy" (Фінляндія).

Стандартні розчини та реактиви готувались згідно інструкції до набору. В лунки планшета, які покриті промитими антитілами до ХГЛ додавали по 25 мл стандартних розчинів в дублях або досліджуваних сироваток, попередньо розведених буфером для розведення в 100 разів. Після цього у всі лунки додавали по 200 мкл інкубаційного буфера та інкубували планшет протягом 1 год при кімнатній температурі в шейкері.

Після закінчення інкубації проводили двократну промивку планшета промивочним буфером на вошері. У всі лунки додавали по 200 мкл посилюючого розчину, інкубували 5 хв на шейкері, а потім проводили вимірювання флюоресценції в лунках на флюорометрі.

В комп'ютерне забезпечення прилада вводили значення стандартних концентрацій і отримували при вимірюванні рівень ХГЛ в досліджуваних сиро-

ватках. Результат помножували на фактор розведення (100) і виражали в U/L.

2.2.3.2. Естріол

Рівень естріола в сироватці крові визначали методом імунофлюоресцентного аналізу наборами фірми "Delfia Wallac Oy" (Фінляндія). Стандартні калібровачні розчини і розчин європейської мітки готували згідно інструкції до набору.

В лунки планшета, покриті козячими та антикроликовими антитілами LgG, додавали по 100 мкл розчину антисироватки, що містила кролячи поліклонні антитіла до естріолу. Інкубували планшет протягом 15 хв на шейкері при кімнатній температурі. Після цього у відповідні лунки планшета вносили по 50 мкл стандартів в дублях або досліджуваних сиворотках. У всі лунки додавали по 100 мкл розчину кон'югата, поміченого європейцем. Інкубували протягом 1 год при кімнатній температурі на шейкері.

Після закінчення інкубації проводили 6-кратну промивку планшета на вошері.

У всі лунки планшета додавали по 20 мкл посилюючого розчину, потім зтрушували протягом 5 хв на шейкері, після чого вимірювали рівень флюоресценції в лунках на флюориметрі.

В комплекті забезпечення приладу вводили значення концентрацій естріола в стандартних розчинах в досліджуваних сироватках в ммоль/л.

2.2.3.3. Прогестерон

Рівень прогестерона в сироватці крові визначали методом імунофлюоресцентного аналізу наборами фірми "DRG" (США).

У відповідні лунки планшета вводили по 25 мкл стандартних розчинів прогестерона з пероксидазою хріна. Протягом 10 сек змішували реагенти в панелі. Інкубували планшети протягом 60 хв при кімнатній температурі.

Потім планшети тричі промивали промивочним розчином на вошері. У всі лунки вносили по 20 мкл субстратного розчину та інкубували при кімнатній температурі 15 хв.

Реакцію зупиняли додаванням в кожен лунку по 100 мкл зупиняючого розчину. Вимірювання оптичної щільності проводили на фотометрі при 450 нм. В комп'ютерне забезпечення приладу вводили значення стандартних концентрацій і отримували рівень прогестерона в досліджуваних сироватках, виражали його в ммоль/л.

2.3. Методи статистичної обробки даних

При аналізі вихідних даних проводилась перевірка на нормальність розподілення даних за допомогою критерія Шапіро-Уїлка, призначеного для виборок чисельністю від 3 до 50. В результаті отримали, що розподілення даних не є нормальним. Відповідно, для отримання кореляційних взаємозв'язків використовувався непараметричний критерій Спірмена, а для аналізу описових статистик використовували не середні, а медіани. Для порівняння виборок (основна група) до і після лікування різними гестагенами використовувався парний критерій Вілкоксона.

2.4. Схеми лікування

2.4.1. Лікування Утрожестаном

Вагітним жінкам із клінікою загрози переривання вагітності призначався препарат Утрожестан (Франція). За своєю хімічною структурою він ідентичний до натурального прогестерону, а його мікронізація дозволила вирішити проблему абсорбції слизовими оболонками як при пероральному, так і при вагінальному застосуванні. Вагінально препарат призначався пацієнткам з наявністю клініки раннього гестозу. Препарат призначався в дозі від 200-400 мг на добу per os або інтравагінально. У випадку настання вагітності в наслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій

доза препарату досягала до 600 мг на добу per os або інтравагітально. Тривалість прийому препарату склала від 10-14 днів до 12-16 тижнів вагітності, на фоні поступового протягом 7-10 днів зменшення дози препарату. Висока безпечність даного препарату, особливо відсутність тератогенної дії, дозволяє ефективно застосовувати утрожестан в якості гормональної підтримки періода раннього ембріогенеза протягом тривалого часу.

Тривалість та інтенсивність терапії утрожестаном визначалась індивідуально в залежності від конкретної клінічної ситуації.

2.4.2. Лікування дуфастоном

Вагітним жінкам, які були включені в групу ІВ, поряд з традиційною симптоматичною терапією загрози переривання вагітності на ранніх строках (лікувально-зберігаючий режим, спазмолітики, седативні препарати, полівітаміни), призначали дуфастон по 20-50мг/добу, поступово зменшуючи дозу препарату до 14-16 тижнів гестації, коли завершується формування фетоплацентарного комплексу – важливої ендокринної системи, що забезпечує нормальний перебіг гестації.

2.4.3. Схема лікування вагітних жінок, що були включені в ІА групу дослідження.

Всім вагітним, що були включені в ІА групу дослідження проводилась комплексна терапія. Вона включала в себе спазмолітичні (папаверіна гідрохлорид – по 2,0 внутрішньом'язево 2 рази на добу, свічки Вібуркол по 1 per rectum до 3 разів на добу), полівітамінні (Елевіт по 1 капс. на добу), седативні (Персен по 1т. 3 рази на добу) препарати. Пацієнтам призначався препарат прогестерона у вигляді 12,5% масляного розчину оксипрогестерона капроната по 250 мг (1-2 мл 12,5% розчину) 1 раз на тиждень.

Тривалість та інтенсивність даної терапії, також визначалась індивідуально в залежності від клінічної ситуації.

Результати власних досліджень

3.1. Клінічна характеристика загрози переривання вагітності у жінок обстежуваних груп.

При госпіталізації вагітних жінок, які увійшли до обстежуваних груп, детально були зафіксовані скарги вагітних та дані об'єктивного огляду. Отримані результати відображені в таблиці 2.

Табл.2

Клініка загрози переривання вагітності у жінок обстежуваних груп (до лікування)

Клінічна ознака	Клінічні групи		
	Підгрупа ІА (n=20)	Підгрупа ІБ (n=44)	Підгрупа ІВ (n=40)
Біль низом живота	16 (80%)	38 (86%)	34 (85%)
Біль в ділянці попереку	8 (40%)	28 (63,6%)	20 (50%)
Кров'янисті виділення із статевих шляхів	3(15%)	10 (22,7%)	11 (27,5%)
Нудота, блювання	5 (25%)	15(34%)	12 (30%)
Загальна слабкість	7(35%)	20 (45,5%)	15 (37,5%)

Результати зафіксовані після лікування протягом 14 днів відображені в таблиці 3.

**Клініка загрози переривання вагітності у
жінок обстежуваних груп (після лікування)**

Клінічна ознака	Клінічні групи		
	Підгрупа ІА (n=18)	Підгрупа ІБ (n=41)	Підгрупа ІВ (n=39)
Біль низом живота	2 (10%)	3 (6,8%)	5 (12,5%)
Біль в ділянці попереку	1 (5%)	2 (4,5%)	3 (7,5%)
Кров'янисті виділення із статевих шляхів	-	1 (2,2%)	1 (2,5%)
Нудота, блювання	2 (10%)	5 (11%)	7 (17,5%)
Загальна слабкість	4 (20%)	6 (13,6%)	4 (10%)

З отриманих результатів видно, що в підгрупі, де в схемі лікування жінки приймали Утрожестан клінічні прояви після лікування протягом 14 днів залишились у меншій кількості пацієток (6,8%) ніж у підгрупах ІА та ІВ 10% та 12,5% відповідно. Причому відмічено, що в підгрупі ІВ клінічні прояви загрози переривання вагітності такі, як біль низом живота, біль в ділянці попереку зберігались у вагітних з проявами раннього гестозу (нудота, блювання). Даний факт ймовірно можна пов'язати з гіршим всмоктуванням гестагенного препарату в ШКТ, так як жінки даної групи приймали Дуфастон перорально. А кращі результати терапії в підгрупі ІБ можна пояснити тим, що жінки даної підгрупи отримували гестагенний препарат (Утрожестан) інтравагінально.

3.2. Показники рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу (ХГ, естріол, прогестерон) при фізіологічному та ускладненому перебігу вагітності, до і після терапії різними гестагенами в I триместрі.

Стероїдні гормони відіграють ключову роль при вагітності і представляють собою жиророзчинні сполуки. Вони здатні проходити через цитоплазматичну мембрану клітини мішені, а в цитоплазмі зв'язуються зі специфічними (естрогеновими, прогестероновими, андрогенними) рецепторами. В результаті зв'язування стероїд-рецепторного комплексу з ДНК активуються метаболічні процеси в ядрі, відбувається інтенсифікація синтезу білка, і як результат, активація росту та диференціювання клітини. Зниження кількості і порушення синтезу рецепторів стероїдних гормонів може призводити до десинхронізації розвитку ендометрія, порушення нормального перебігу вагітності (Р.А. Саїдов та ін., 2006).

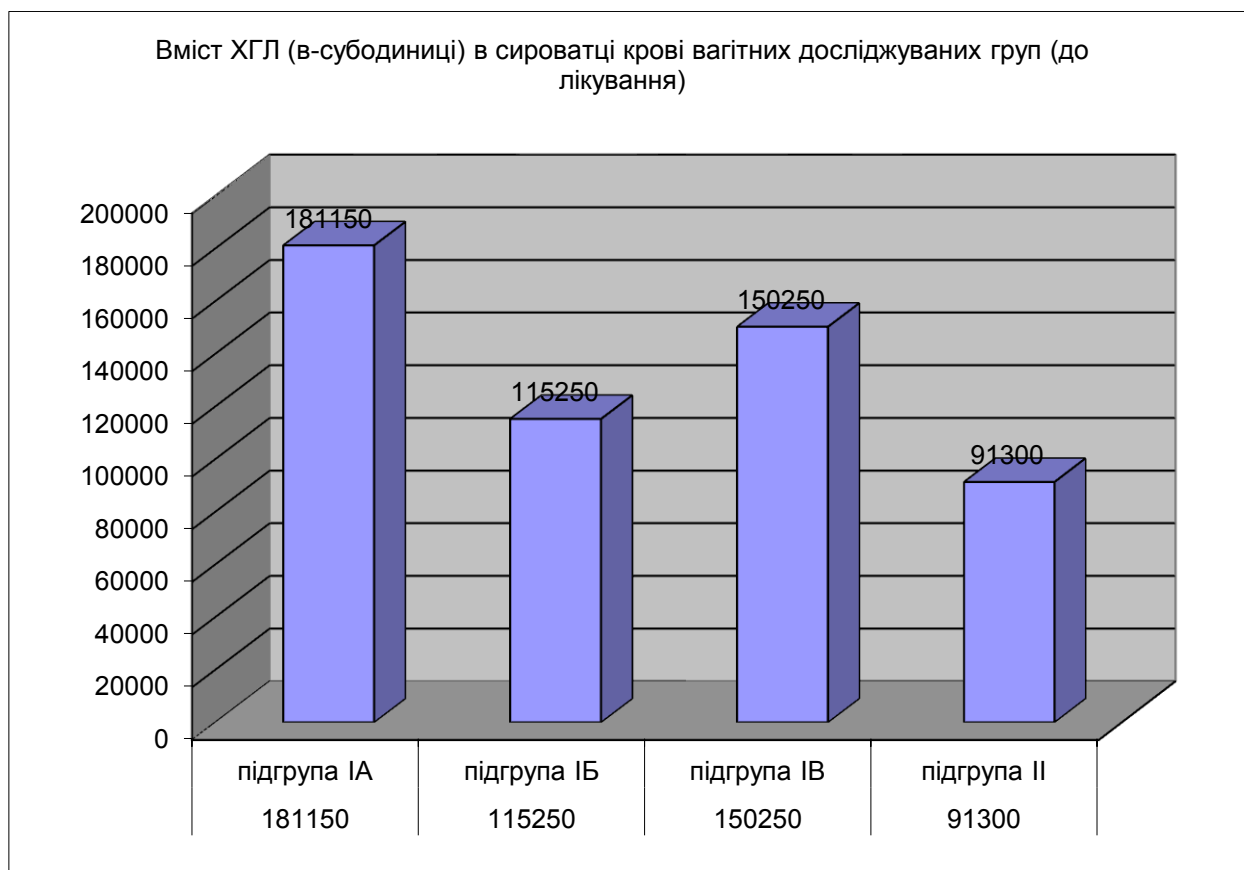
В рамках проведеної наукової роботи були визначені гормональні параметри в I триместрі вагітності у пацієток з нормальним та ускладненим перебігом вагітності, з метою визначення показань для проведення адекватної гормональної корекції.

3.2.1. Хоріонічний гонадотропін

При проведенні дослідження особливу увагу приділяли оцінці вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу, що характеризують стан вагітності на момент обстеження.

Вміст ХГЛ (в-субодиниці) в сироватці крові вагітних досліджуваних груп (до лікування)

Гормон фетоплацентарного комплекса	Групи дослідження			
	IA (n=20)	IB (n=44)	IV (n=40)	II (n=30)
Хоріонічний гонадотропін	181150	115250	150250	91300



З представлених в таблиці результатів слідує, що рівень хоріонічного гонадотропіна в групі з нормальним перебігом вагітності був значно нижче у порівнянні з жінками груп з укладненим перебігом вагітності. Так в групі II він склав 91300 UE/L, що було в 2 рази нижче показника в підгрупі IA – 181150 UE/L, в 1,3 рази нижче ніж в підгрупі IB, де цей показник склав 115250 UE/L, і в 1,6 разів нижче ніж в підгрупі IV.

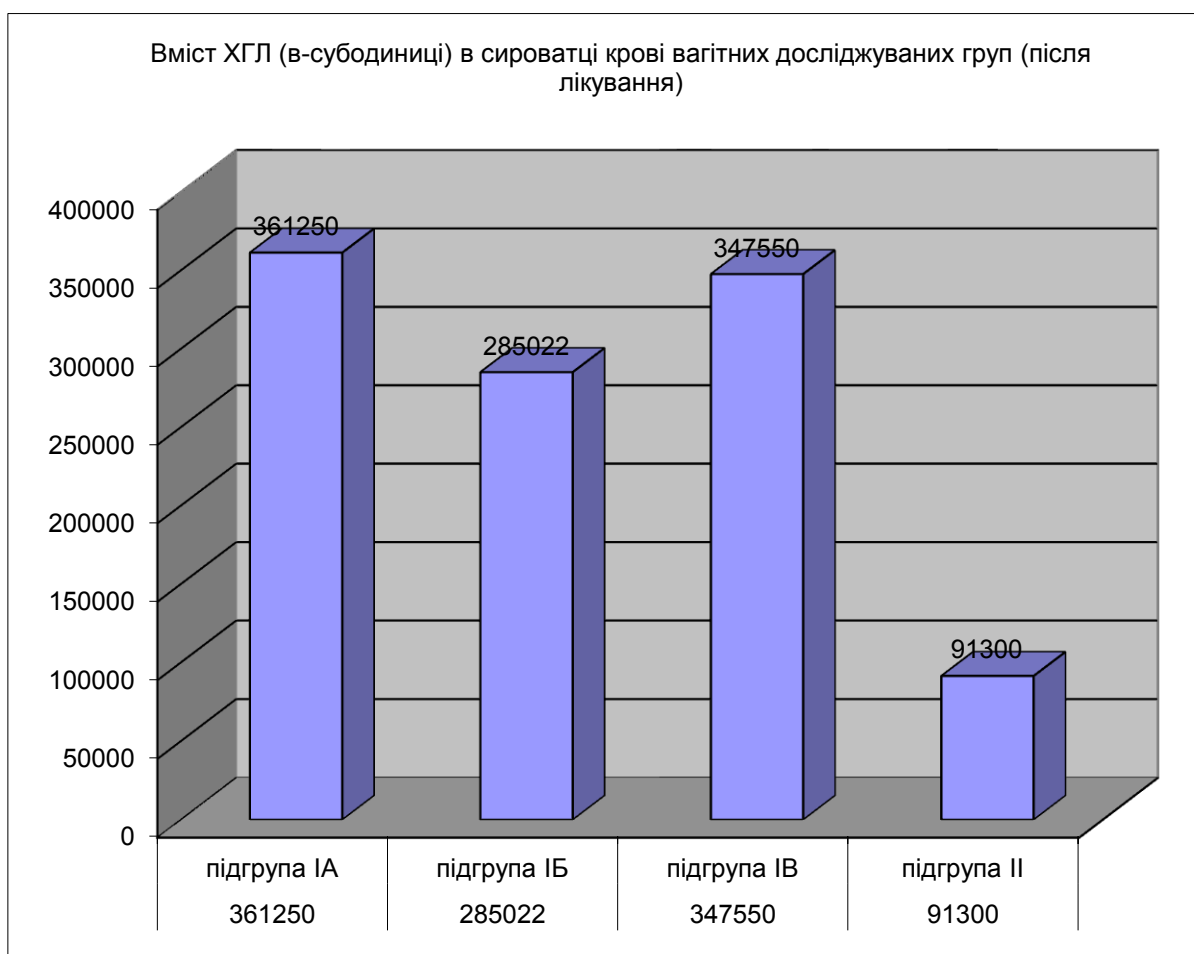
Після проведення лікування гестагенами протягом 10-14 днів було повторно вивчено вміст ХГ в підгрупах ІА, ІБ, ІВ. Отримані дані представлені в таблиці 5.

Як видно з отриманих даних рівень ХГ в підгрупі ІА виріс в 2 рази, в підгрупі ІБ в 2,5 рази і в ІВ в 2,3 рази.

Табл.5

Вміст ХГЛ (в-субодиниці) в сироватці крові вагітних досліджуваних груп (після лікування)

Гормон фетоплацентарного комплекса	Групи дослідження			
	ІА (n=18)	ІБ (n=41)	ІВ (n=39)	ІІ (n=30)
Хоріонічний гонадотропін	361250	285022	347550	91300



Ці дані дозволили припустити, що не дивлячись на високий рівень ХГ у пацієток з ускладненим перебігом вагітності знижені компенсаторні можливості фетоплацентарного комплексу в ранні терміни вагітності. Це припущення знаходить своє відображення в даних літератури. Так за даними деяких авторів (Р.А.Саїдова та ін.) хоріонічний гонадотропін, що виробляється хоріоном до 12 тижнів у великих кількостях стимулює появу рецепторів до прогестерона. Виходячи з цього можна припустити, що в пігрупах ІА, ІБ та ІВ, незважаючи на високий рівень ХГ, знижена кількість рецепторів до прогестерону або порушені процеси імплантації хоріона. Одним із механізмів загрози переривання вагітності являється порушення функції жовтого тіла вагітності, роботу якого підтримує і стимулює хоріонічний гонадотропін. Цим фактом і пояснюється наявність ознак загрози переривання вагітності у пацієток груп з ускладненим перебігом вагітності, незважаючи на відносно високий рівень гормона в крові. В літературі описаний “феномен” високого рівня ХГ, який зустрічається при зниженні процесів неоваскуляризації, зменшенні інвазії трофобластом стінок спіральних артерій, чим обумовлено на нашу думку наявність ознак загрози переривання вагітності тільки у пацієток І групи.

3.2.2. Естріол (ммоль/л)

Говорячи про стероїдні гормони необхідно відмітити значення естрогенів (естріола) для нормального перебігу вагітності.

Синтез естріола починається в наднирниках і печінці плода, де з холестерину, що надходить з кров'ю матері, утворюється прегненолон і далі 16а-дегідроепіандестерон-сульфат. Ця сполука надходить до плаценти і в присутності плацентарних ферментів з неї утворюється естріол, який секретується в кровообіг матері. Секреція естріола поступово наростає у відповідності із збільшенням терміна вагітності і ростом плода. Естрогени являються основними регуляторами морфологічних змін функціонального

шара ендометрія під час менструального цикла і періімплантаційний період. Порушення секреторної трансформації ендометрія призводить до неадекватного розвитку плідного яйця і перериванню вагітності. Головним ефектом естрогенів під час вагітності являється посилення процесів розростання нових судин в ендометрії, збільшення притока крові до матки і тим самим посилення поглинання кисню тканинами.

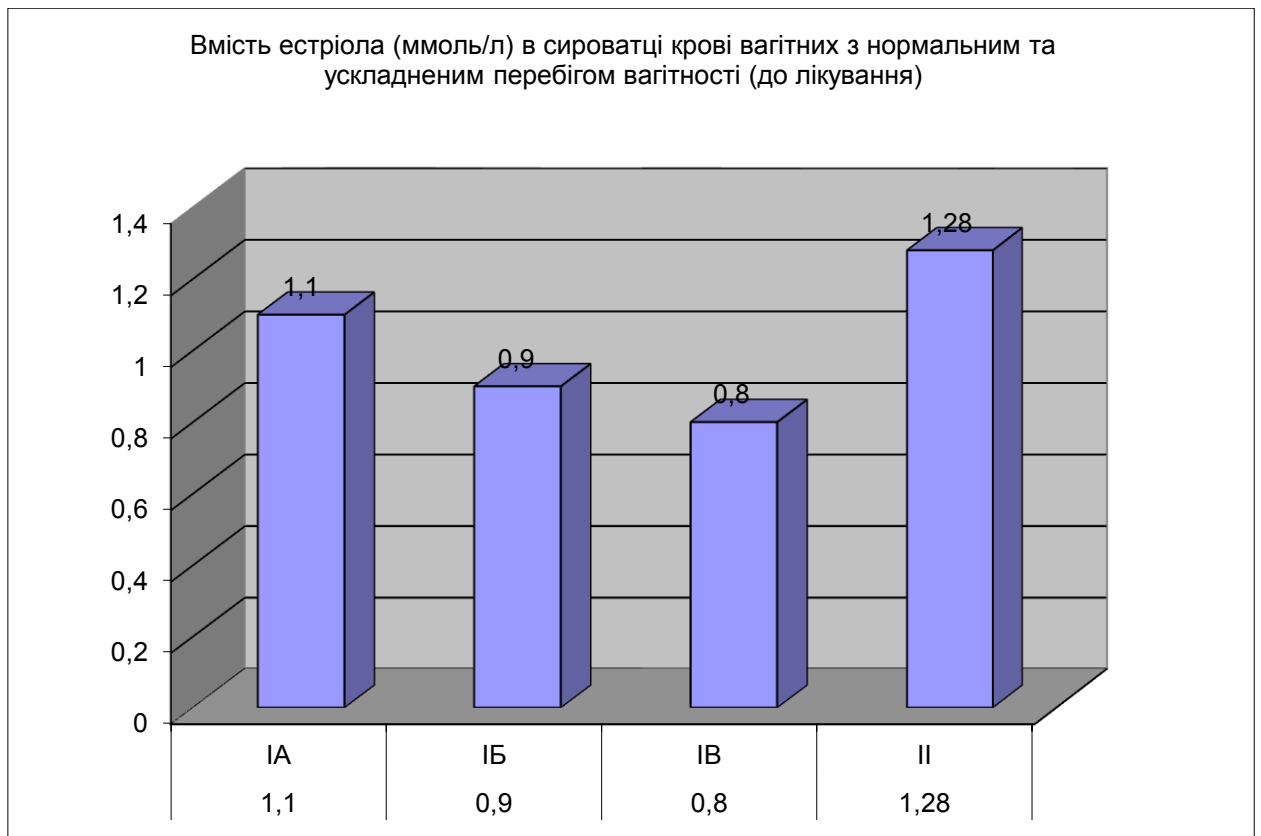
Виходячи з даних отриманих в літературі, ми вивчили вміст естріола у жінок досліджуваних груп.

До лікування гестагенами, отримані дані представлені в таблиці 6.

Табл.6

Вміст естріола (ммоль/л) в сироватці крові вагітних з нормальним та ускладненим перебігом вагітності (до лікування гестагенами)

Гормон фетоплацентарного комплекса	Групи дослідження			
	IA (n=20)	IB (n=44)	IV (n=40)	II (n=30)
Естріол	1,1±0,2	0,9±0,2	0,8±0,2	1,28±0,3



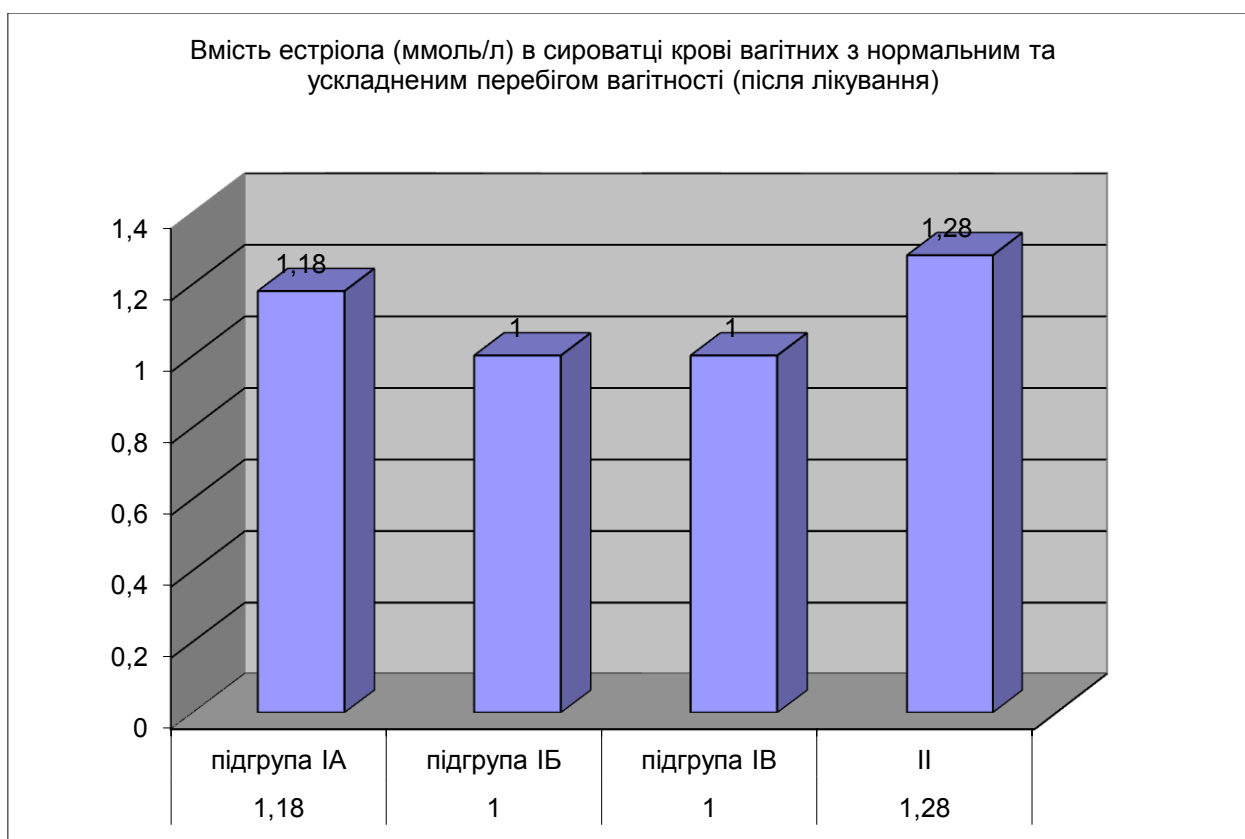
З представлених в таблиці даних видно, що рівень естріола у всіх підгрупах з ускладненим перебігом вагітності приблизно ідентичний і складає в підгрупі IA - $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л, в підгрупі IB – $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, в підгрупі IB – $0,8 \pm 0,2$ ммоль/л, а в групі з неускладненим перебігом вагітності рівень естріола більший і складає $1,28 \pm 0,3$ ммоль/л.

Відсутність достовірних відмінностей рівня вмісту естріола у вагітних досліджуваних груп до лікування могло свідчити про низькі компенсаторні можливості фетоплацентарного комплексу у жінок з ускладненим перебігом вагітності.

Вивчення рівня естріола після проведеного лікування протягом 10-14 днів, виявило деякі зміни, отримані результати представлені в таблиці 7.

Вміст естріола (ммоль/л) в сироватці крові вагітних з нормальним та ускладненим перебігом вагітності (після лікування гестагенами)

Гормон фетоплацентарного комплекса	Групи дослідження			
	IA (n=18)	IB (n=41)	IV (n=39)	II (n=30)
Естріол	1,18±0,2	1,0±0,2	1,0±0,2	1,28±0,3



Отримані нами дані знайшли своє відображення і в літературних даних. Найбільш часто рівень естріола в крові матері використовується як маркер внутрішньоутробного стану плода в використовується в програмах скринінгу вагітних для виключення пороків розвитку та хромосомних аномалій.

Слід відзначити, що досягнута на фоні лікування стабілізація рівня естріола у жінок з ускладненим перебігом вагітності, може бути свідченням корекції гормональних порушень, що мали місце.

В той же час як видно з представлених результатів стабілізація рівня естріола при застосуванні в схемах лікування різних гестагенів була майже ідентична і склала в ІА підгрупі збільшення рівня естріола в 1,1 рази, в ІБ – 1,1 рази, і в ІВ – 1,25 рази.

3.2.3. Прогестерон

Прогестерон є головним гормоном вагітності. Він необхідний для трансформації ендометрія в децидуальну тканину і підготовки до імплантації ембріона, сприяє росту і васкуляризації міометрія, знижує його тонус і збудливість. За даними літератури прогестерон-індукований блокуючий фактор, забезпечує імунологічну толерантність організму матері до ембріону і локальний гемостаз в ендометрії. Крім того, прогестерон проявляє високу антиестрогенну активність, помірний антиандрогенний і достатньо виражений антимінералокортикоїдний ефект, а також покращує мобільність судин.

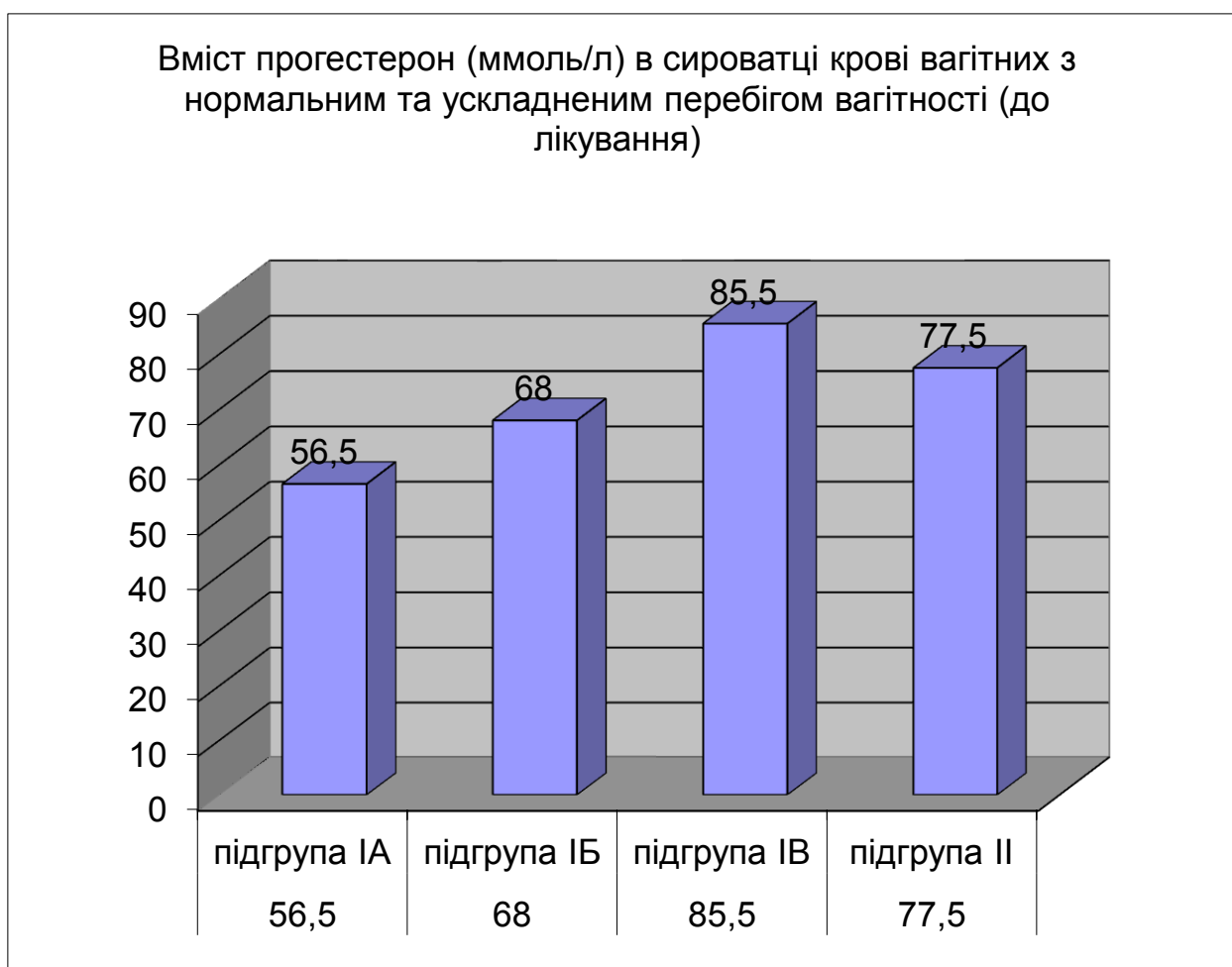
Найбільш важливим стероїдом протягом гестації і для збереження самої вагітності являється прогестерон, значення якого визначається не тільки кількісними параметрами, але і співвідношенням з іншими статевими стероїдами.

Ми провели дослідження концентрації прогестерона в сироватці крові жінок з нормальним і ускладненим перебігом вагітності в І триместрі.

У жінок з неускладненим перебігом вагітності (група контролю) рівень прогестерона склав 77,5 ммоль/л (49,5-88,8, $p < 0,001$). При проведенні порівняльного аналізу з даними в підгрупі ІА цей показник був в 1,4 рази нижче і склав 56,5 ммоль/л. В підгрупі ІБ рівень прогестерона дорівнював (до лікування) - 68 ммоль/л, що в 1,15 рази нижче показника в контрольній групі. В підгрупі ІВ рівень прогестерона (до лікування) був в 1,1 рази вище показника в контрольній групі і склав 85,5 ммоль/л. Отримані результати представлені в таблиці 8.

Вміст прогестерона (ммоль/л) в сироватці крові вагітних з нормальним та ускладненим перебігом вагітності (до лікування гестагенами)

Гормон фетоплацентарного комплекса	Групи дослідження			
	IA (n=20)	IB (n=44)	IV (n=40)	II (n=30)
Прогестерон	56,5 (30,5-68,8)	68 (50,2-74,5)	85,5 (67,8-95,5)	77,5 (49,5-88,8)



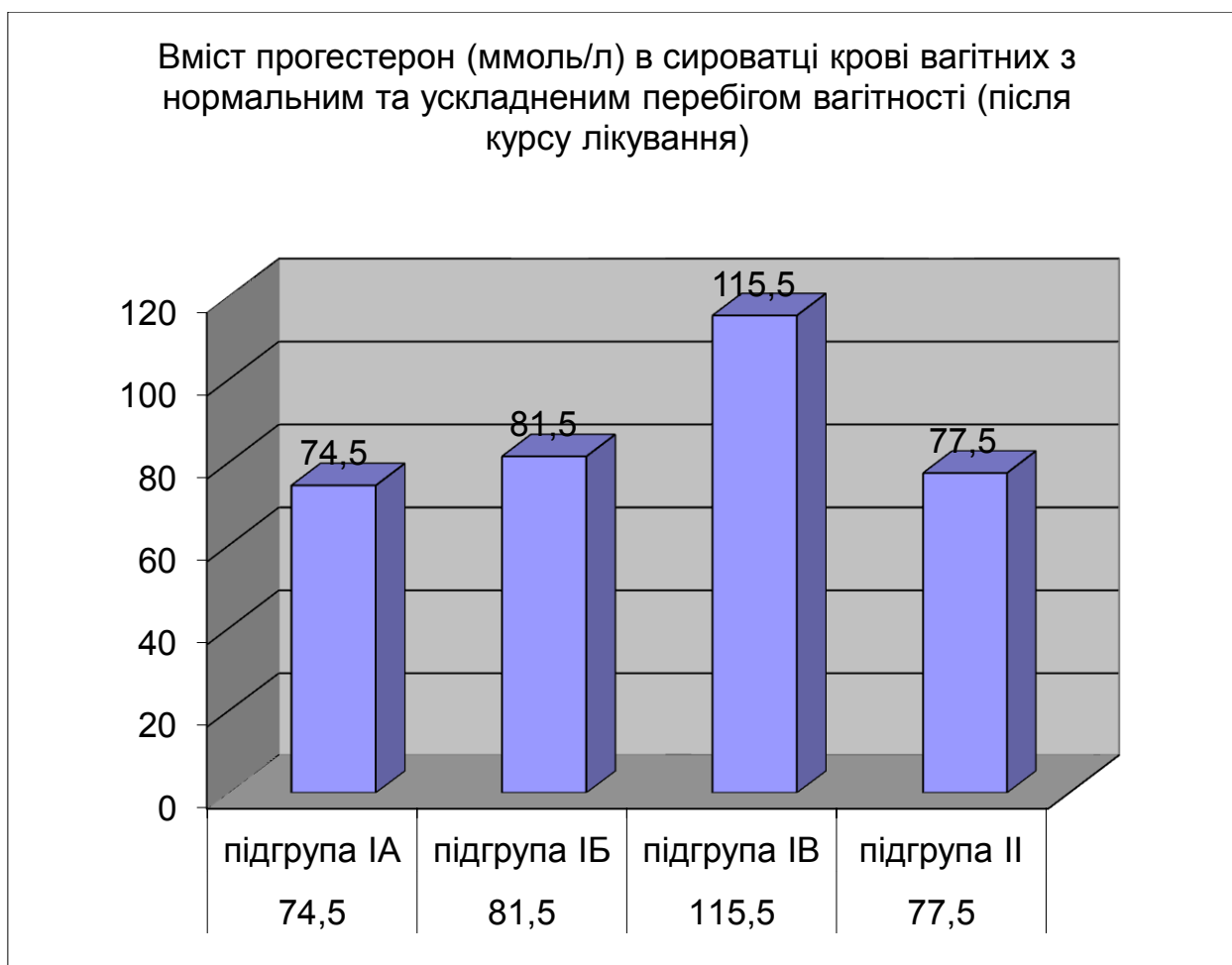
Отримані дані свідчать про те, що механізм переривання вагітності на ранніх термінах може бути обумовлений не тільки недостатньою продукцією прогестерона, але і зниженням кількості і порушення синтезу рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії. Недостатність рецепторного апарату

виникає на фоні хронічних запальних процесів, змін в матці після внутрішньоматкових маніпуляцій, тяжких соматичних захворюваннях, анатомічних змінах внутрішніх органів, які превалювали в групі жінок з ускладненим перебігом вагітності.

табл. 9

Вміст прогестерона (ммоль/л) в сироватці крові вагітних з нормальним та ускладненим перебігом вагітності (після лікування гестагенами)

Гормон фетоплацентарного комплекса	Групи дослідження			
	IA (n=18)	IB (n=41)	IV (n=39)	II (n=30)
Прогестерон	74,5 (48,5-85,5)	81,5 (54,2-93,5)	115,5 (77,8-124,5)	77,5 (49,5-88,8)



В таблиці 9 представлені дані про вміст прогестерона після лікування

різними гестагенами. Так, в підгрупі ІА рівень прогестерона виріс в 1,3 рази і склав після лікування 74,5 ммоль/л, в підгрупі ІБ рівень прогестерона виріс в 1,2 рази і склав 81,5 ммоль/л, в порівнянні з вихідними даними в ІВ підгрупі до лікування рівень прогестерона виріс в 1,35 рази і склав 115,5 ммоль/л.

Таким чином, застосування різних гестагенів призвело до майже ідентичного збільшення рівня прогестерону в сировотці крові жінок із загрозою переривання вагітності.

Підсумовуючи даний фрагмент дослідження, необхідно відмітити що у вагітних з ознаками загрози переривання вагітності встановлено суттєве порушення гормонального фону вже на ранніх термінах гестації, що проявлялось змінами рівнів гормонів (зниження рівня прогестерону, естріолу та хоріонічного гонадотропіну) і є свідченням дезорганізації гормонального гомеостазу, а також передумовою розвитку плацентарної недостатності. Використання в програмі гормональної підтримки різних гестагенів дозволило суттєво нормалізувати гормональний фон.

4.1. Ультразвукова діагностика (УЗД) і доплерометричне дослідження як скринінгові маркери фізіологічного та ускладненого перебігу вагітності в І триместрі.

У сучасному акушерстві ультразвукова діагностика та доплерометричне дослідження зайняли чільне місце в алгоритмі комплексного обстеження вагітних. Тому ми вважаємо за необхідне представити власні результати і узагальнити відомості, що стосуються даних методів дослідження.

Ультразвукова діагностика (УЗД).

Ультразвукове дослідження всім вагітним в межах проведеної наукової роботи проводилось двічі. При цьому враховувались такі параметри:

1. Термін вагітності по даті останньої менструації;
2. Визначення КТР ембріона;
3. Наявність ділянок локального скорочення міометрія;

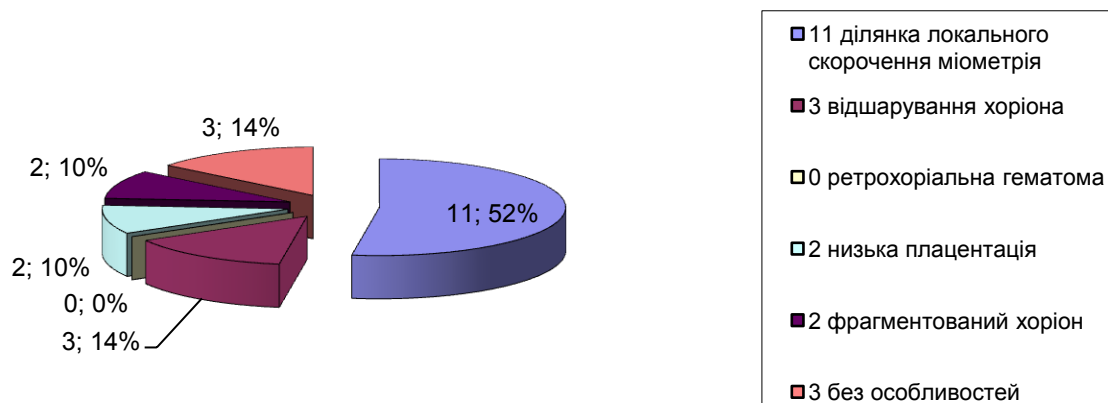
- 4.Наявність і розміри відшарування хоріона;
- 5.Ретрохоріальна гематома;
- 6.Низька плацентація;
- 7.Фрагментований хоріон;
- 8.Стан додатків.

При УЗД обстеженні, до лікування ділянка локального скорочення міометрія відмічали в підгрупі ІА у 11 пацієток (55%); ділянку відшарування хоріона у 3-х вагітних (15%); низька плацентація у 2-х жінок (10%); фрагментований хоріон візуалізувався у 2-х пацієток (10%); нормальна УЗД картина відмічалась у 3-х вагітних (15%). При визначенні цих же показників в підгрупі ІБ ділянка локального скорочення міометрія відмічалась у 20 пацієток (45%), ділянка відшарування хоріона у 2-х пацієток (4,5%). Ретрохоріальна гематома відмічалась тільки у вагітних підгруп ІБ і ІВ, та склала 4 пацієтки (9%) та 5 пацієток (12,5%) відповідно. Низька плацентація у 3-х вагітних (7%), що було в 1,5 рази нижче даних в підгрупі ІА та в 1,4 рази вище даних в підгрупі ІВ. Дані приведені в таблиці 10.

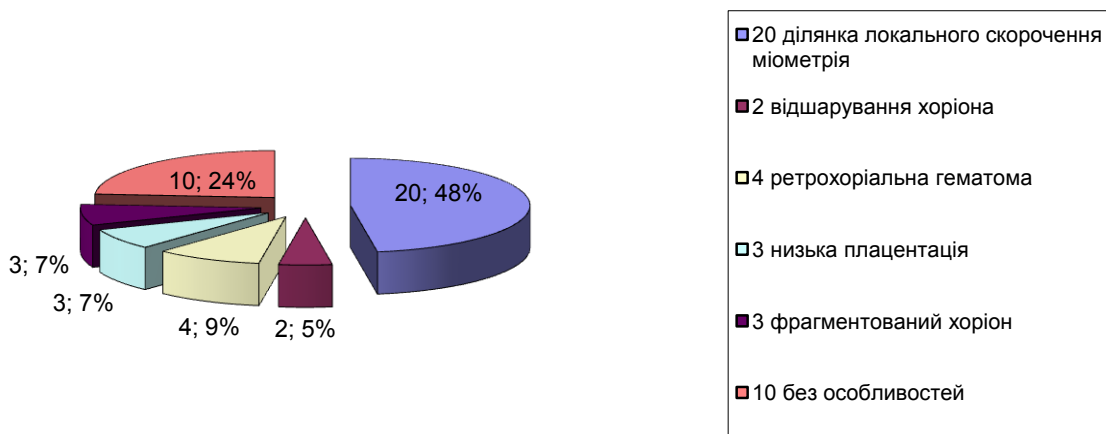
УЗД дані у вагітних досліджуваних груп (до лікування гестагенами)

Метод дослідження	Клінічні групи					
	Підгрупа IA(n=20)		Підгрупа IB (n=44)		Підгрупа ІВ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ділянка локального скорочення міометрія	11	55	20	45	23	57
Відшарування хоріона	3	15	2	4,5	3	7,5
Ретрохоріальна гематома	-	-	4	9	5	12,5
Низька плацентація	2	10	3	7	2	5
Фрагментований хоріон	2	10	3	7	1	2,5
Без особливостей	3	15	10	22	8	20

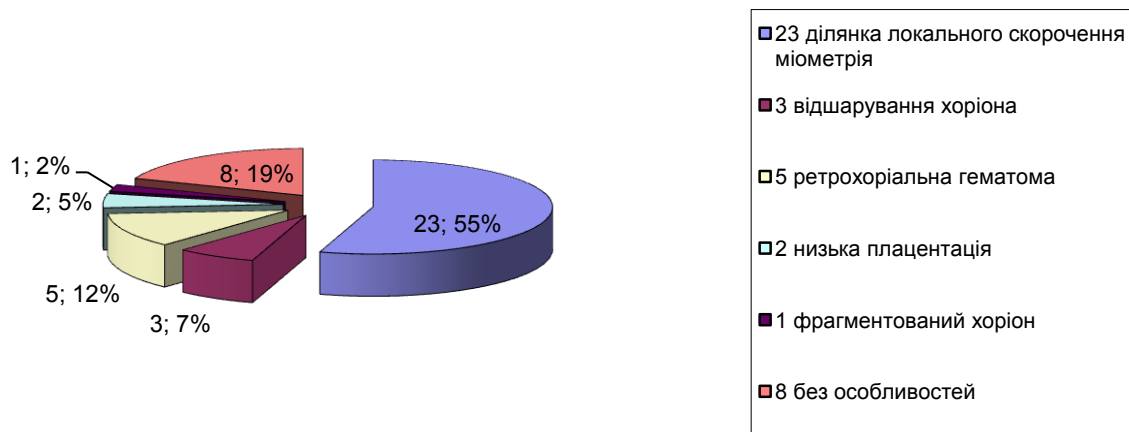
УЗД дані у вагітних досліджуваних груп - підгрупа IA (до лікування)



УЗД дані у вагітних досліджуваних груп - підгрупа ІБ (до лікування)



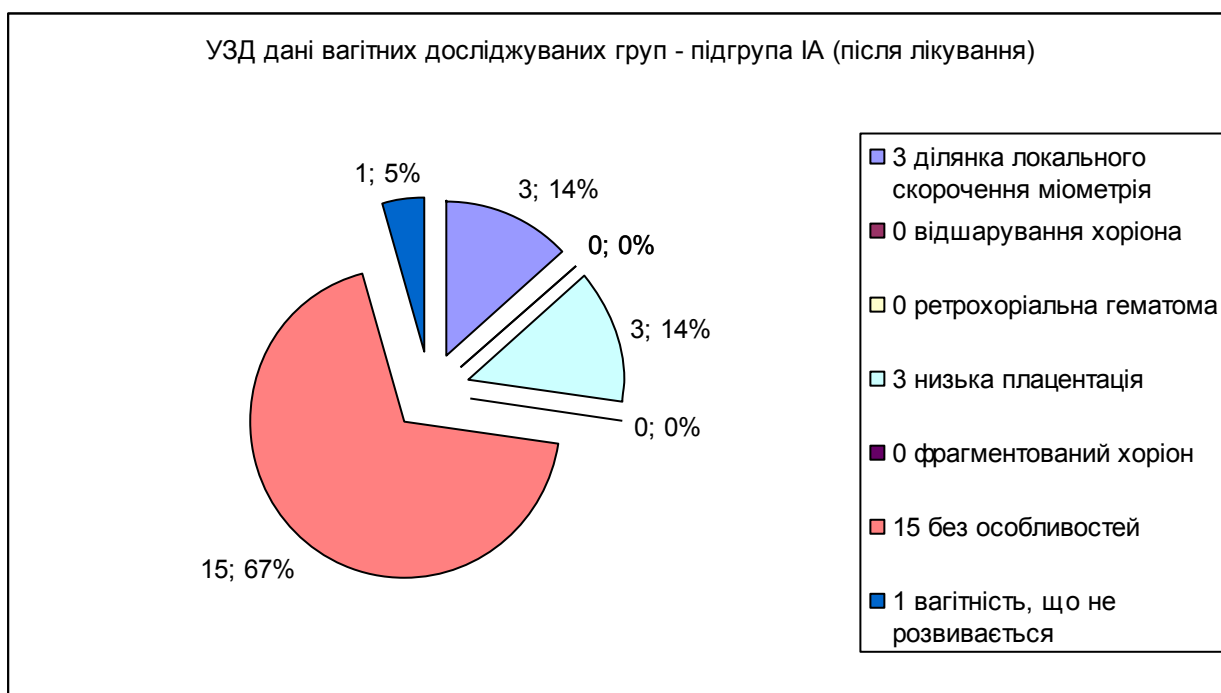
УЗД дані у вагітних досліджуваних груп - підгрупа ІВ (до лікування)



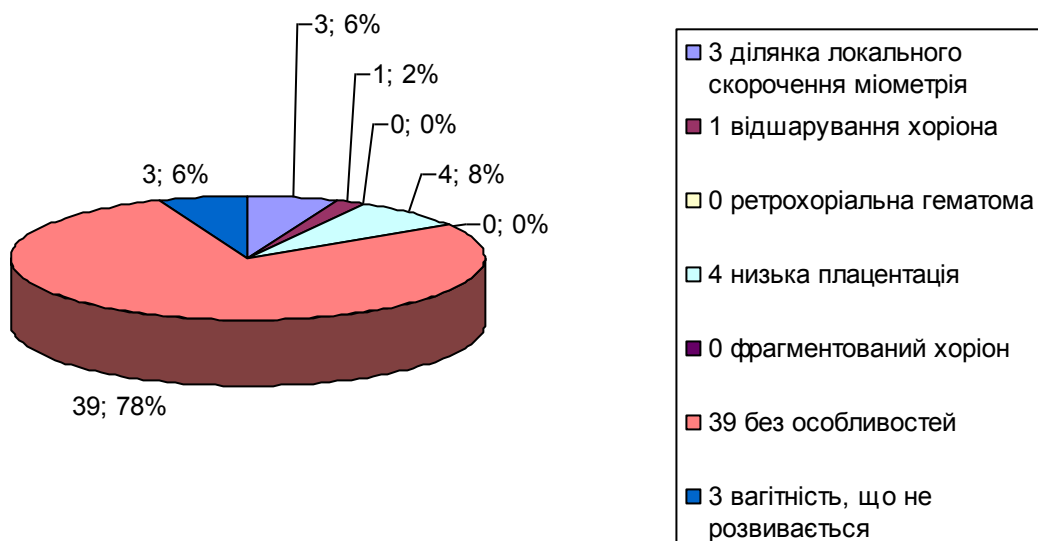
Після проведеного лікування гестагенами протягом 10-14 днів в досліджуваних підгрупах повторно проводилось УЗД, з визначенням тих же показників. Отримані дані виявились досить красномовними. В усіх підгрупах відмічалась виражена позитивна динаміка. Але при порівнянні отриманих результатів, що представлені в таблиці, прослідковується деяка відмінність. Так, в підгрупі жінок, що в якості гестагенного препарату отримувала Утрожестан у 3 жінок (6,8%) стався викидень або вагітність замерла, а в підгрупі, де вагітні отримували Дуфастон перервалася вагітність лише у однієї жінки (2,5%), також у однієї жінки вагітність не розвивалась в підгрупі ІА.

УЗД дані у вагітних досліджуваних груп (після лікування гестагенами)

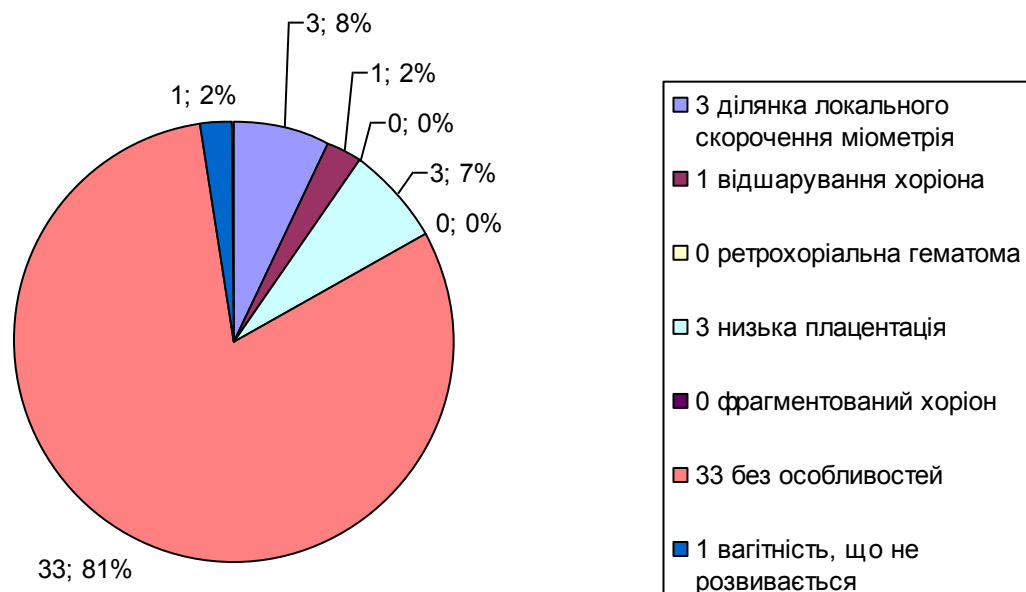
Метод дослідження	Клінічні групи					
	Підгрупа IA(n=20)		Підгрупа IB (n=44)		Підгрупа ІВ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ділянка локального скорочення міометрія	3	15	3	7	3	7,5
Відшарування хоріона	-	-	1	2	1	2,5
Ретрохоріальна гематома	-	-	-	-	-	-
Низька плацентація	3	15	4	9	3	7,5
Фрагментований хоріон	-	-	-	-	-	-
Без особливостей	15	75	39	88,5	33	82,5
Вагітність, що не розвивається	2	10	3	6,8	1	2,5



УЗД дані вагітних досліджуваних груп - підгрупа ІБ (після лікування)



УЗД дані вагітних досліджуваних груп - підгрупа ІБ (після лікування)



З отриманих даних, що відображені в таблиці , видно, що в підгрупі ІА знизився в 3,6 рази показник ділянки локального скорочення міометрія - 3 вагітні (15%). В підгрупі ІБ після лікування цей же показник склав 3 пацієнтки (7%), що також в 6 разів менше попереднього результату. В підгрупі, що отримувала Дуфастон даний показник зменшився в 7,5 разів і

склав 3 жінки (7,5%). В підгрупі ІА відшарування хоріона не відмічалось, а в підгрупах ІБ та ІВ відмічалось у однієї пацієнтки (2% та 2,5% відповідно) і були нижче в 2 і в 3 рази відповідно в порівнянні з вихідними результатами. Ретрохоріальна гематома була відсутня у всіх підгрупах. Повністю був відсутній у всіх підгрупах такий показник, як фрагментований хоріон. Число УЗД картин без особливостей збільшилось в ІА підгрупі в 4 рази і склало 13 вагітних (65%), в підгрупі ІБ - 36 пацієнток (82%), що в 3,7 рази вище попередніх результатів, а в підгрупі ІВ - 35 жінок (87,5%), що в 4,4 рази вище даного показника до лікування. Але, слід зазначити, що в підгрупі ІБ 3 вагітності (6,8%) виявились завмерлими, а в підгрупах ІА та ІВ по одній вагітності перервалися (5% та 2,5% відповідно).

Таким чином, на фоні проведеної терапії відмічена позитивна динаміка у всіх досліджуваних підгрупах. Але дані в підгрупі ІВ (терапія Дуфастоном) виявились більш переконливими. Слід відмітити, що при включенні УЗД дослідження в комплекс діагностичних заходів, для оцінки перебігу вагітності виправдано у 100% випадків, що підтверджують дані отримані в літературі.

Маткова гемодинаміка як скринінговий маркер фізіологічного та ускладненого перебігу вагітності в І триместрі.

Доплерометричне дослідження маткового кровообігу протягом неускладненої вагітності показують поступове зниження резистентності маткових артерій, посилення діастолічного кровообігу (С.Kahler et al., 2003). Особливо необхідно відмітити, що ранні терміни вагітності відмічається дилатація і більш інтенсивний кровообіг в маткових артеріях, що живлять вагітну матку. Цей факт може мати два пояснення згідно сучасним літературним уявленням - іпсілатеральна гіперестрогенія - домінантний фолікул - домінантна маткова артерія - домінантна половина матки (К.Ю.Саганова), посилююча маткову гемодинаміку і перша інвазія трофобласта (8-10 тижнів) в спіральній артерії з різким зниженням в них

периферичного судинного опору і власним посиленням інтенсивності кровообігу (F.Lyall et al.)

Маткова артерія, що живить інтактну матку, не підлягає локальній дії гормонів і її термінальні сегменти (спіральні артерії) не підлягають описаній вище морфо-функціональній перебудові.

Представлені дані мають принципово важливе значення при проведенні доплерометричного дослідження в маткових артеріях в ранні терміни гестації, тому що саме в ранніх термінах вони мають першочергове значення, фактично являючись єдиним маркером в розпорядженні практикуючого лікаря.

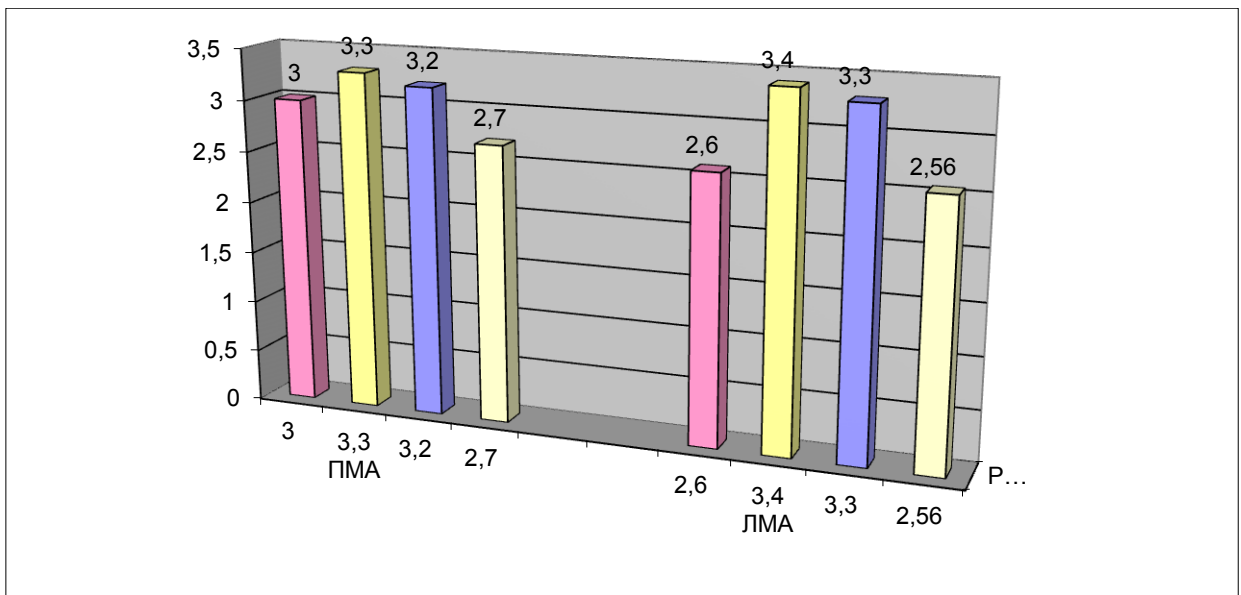
Приступаючи до обговорення результатів власних досліджень матково-плацентарного кровообігу при загрозі переривання вагітності необхідно відмітити, що оцінка результатів доплерометрії проводилась без урахування латералізації хоріона.

Отримані нами результати представлені в таблиці 12.

Табл. 12

Показники кровообігу маткових артерій при фізіологічному та ускладненому перебігу вагітності в I триместрі (до лікування гестагенами).

Клінічні групи	Доплерометрія	
	ПМА(p<0,05) Vs/Vd	ЛМА(p<0,01) Vs/Vd
IA (n=20)	3,0 (2,1-3,6)	2,6(2,1-3,1)
IB (n=44)	3,3 (2,3-4,5)	3,4 (2,3-4,3)
IV (n=40)	3,2 (2,2- 4,2)	3,3 (2,3- 4,5)
II (n=30)	2,7 (2,27-3,2)	2,56 (2,06-3,25)



Аналіз отриманих результатів в таблиці 10 показав наступне: в групі ІА систоло-діастолічне відношення в ПМА склало 3, в ЛМА – 2,6. В групі контролю систоло-діастолічне відношення було рівне в ПМА – 2,7, в ЛМА – 2,56. Згідно даних літератури, з 6 по 12 тиждень гестації значення систоло-діастолічного співвідношення, що дорівнює 4,0 являється нормальним. Таким чином, в цих клінічних групах показники доплерометрії не були вище за норму. Ці ж показники в підгрупах ІБ і ІВ склали: в ПМА систоло-діастолічне співвідношення склали 3,3 та 3,2 відповідно, а в ЛМА – 3,4 та 3,3 відповідно, що також відповідає нормі. Слід звернути увагу на відсутність асиметрії між показниками обох маткових артерій. Згідно даних літератури, чим вираженіший показник асиметрії кровообігу, тим у більшій частині спіральних артерій відбулась морфологічна перебудова і вони позбавились м'язового шару. Достовірна різниця в показниках асиметрії кровообігу виявилась в ранні терміни гестації тільки при фізіологічному перебігу вагітності. Виходячи з вище сказаного можна припустити, що відсутність асиметрії кровообігу являється ознакою ускладненого перебігу вагітності, що підтверджують отримані нами результати.

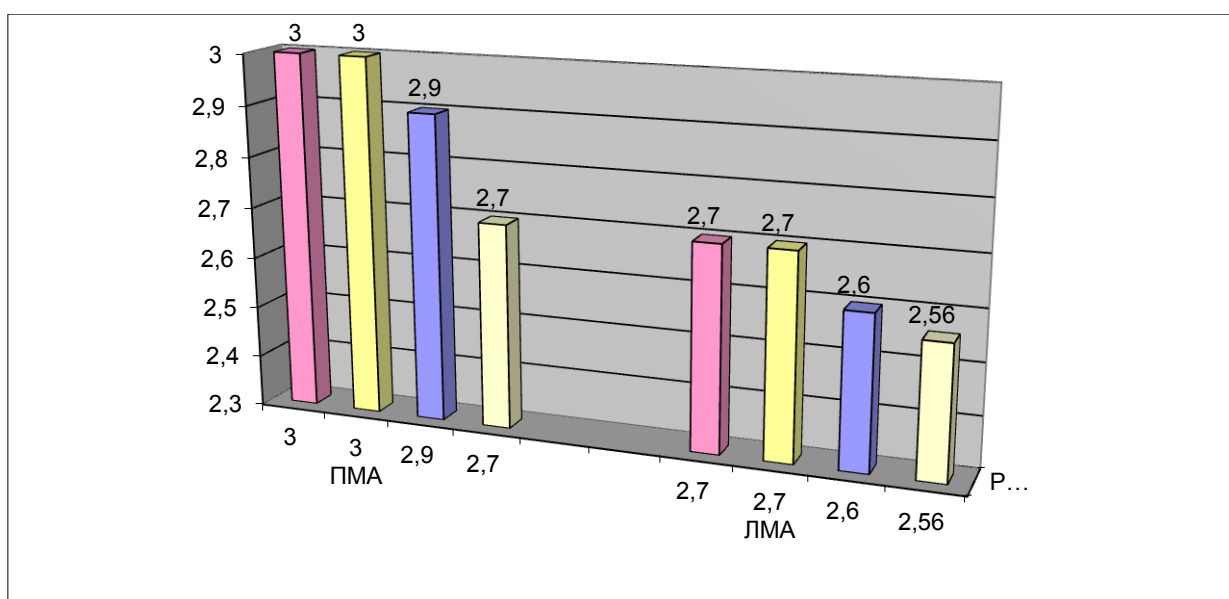
Після проведеного лікування протягом 10-14 днів в підгрупах ІА, ІБ, ІВ повторно дослідили показники кривих швидкостей кровообігу в маткових судинах. Так, систоло-діастолічне співвідношення в ПМА в ІА та ІБ

підгрупах склали по 3,0, а в ІВ – 2,9; показники систоло-діастолічного співвідношення в ЛМА в ІА та ІБ підгрупах склали по 2,7, а в ІВ підгрупі 2,6. В порівнянні з показниками до лікування цей показник в обох маткових артеріях знизився в ІБ та в ІВ підгрупах в 1,1 та 1,2 рази і були рівні нормативним показникам. Дані представлені в таблиці 13.

Табл. 13

Показники кровообігу маткових артерій при фізіологічному та ускладненому перебігу вагітності в І триместрі (після лікування гестагенами).

Клінічні групи	Доплерометрія	
	ПМА(p<0,05) Vs/Vd	ЛМА(p<0,01) Vs/Vd
ІА (n=18)	3,0 (2,3-3,7)	2,7(2,1-3,5)
ІБ (n=41)	3,0 (2,1-3,6)	2,7 (2,1-3,1)
ІВ (n=39)	2,9 (2,0- 3,2)	2,6 (2,1- 3,0)
ІІ (n=30)	2,7 (2,27-3,2)	2,56 (2,06-3,25)



На початку даного фрагмента дослідження нами було відмічено, що доплерометричні дослідження проводились без урахування латералізації

хоріона. Отримані при проведенні даного дослідження результати дозволили нам ще раз показати, що при загрозі переривання вагітності, яка супроводжується згладжуванням або відсутністю асиметрії в показниках S/D відношення кривих швидкостей кровообігу маткових артерій пов'язано з порушенням інтегративних зв'язків між домінантною та субдомінантною артеріями – периферичний опір в домінантній артерії вище або рівний опору в субдомінантній.

Ця ознака може слугувати специфічною ознакою загрози переривання вагітності на доклінічній стадії. Отримані результати після лікування гестагенами непереконливі. Але в той же час не відмічено негативного впливу на показники маткового кровообігу. Це дозволяє нам широко застосовувати ці препарати при загрозі переривання вагітності в I триместрі.

Підводячи підсумок даного фрагмента дослідження необхідно відмітити, що для повної оцінки стану вагітності необхідний динамічний моніторинг з використанням УЗД та доплерометричного дослідження з ранніх термінів гестації, що дозволить значно зменшити перинатальні втрати.

Порівняння фармакоекономіки різних гестагенних препаратів в лікуванні загрози переривання вагітності в I триместрі.

Порівняння фармакоекономіки гестагенних препаратів проводилось на основі курсу лікування, який в середньому тривав 2 тижні.

Дуфастон. Доза препарату в середньому складала 20 мг на добу, що відповідає 2 таблеткам на добу. Всього витрачено 14×2 – 28 таблеток, або 1,4 упаковок дуфастону за ціною 110 грн., що склало в середньому 154 грн. на одну вагітну.

Утрожестан в середньому призначався по 300 мг на добу. Вартість однієї упаковки препарату по 100 мг №30 в середньому 140 грн., тривалість лікування в групі вагітних, що приймали утрожестан також склало 2 тижні, з цього випливає, що витрати на лікування утрожестаном склали в середньому 196 грн.

Оксипрогестерона капронат примінявся також протягом 2 тижнів, по 250 мг один раз на тиждень. Враховуючи, що в одній ампулі 12,5% розчину міститься 125 мг, за 2 тижні було використано 4 ампул. В одній упаковці препарату міститься 10 ампул, середня ціна її складає 35 грн.. До цього слід додати витрати на шприці та дезінфікуючий матеріал, приблизно 20 грн. Сума витрат на лікування 1 жінки протягом 2 тижнів склала 45 грн.

Табл. Клініко-економічний порівняльний аналіз застосування гестагенних препаратів при загрозі переривання вагітності в I триместрі.

	Дуфастон	Утрожеста н	Оксипрогестерона капронат
Кількість пацієток (n)	40	44	20
Переривання вагітності (%)	2,5	6,8	10
Середня вартість лікування гормональними препаратами (грн./пацієнт)	154	196	36
Ефективна складова гормонального лікування (%)	97,5	93,2	90
Різниця в ефективності (%)	-	-4,3	-7,5
Ефективна вартість (грн. на 1% ефективності)	1,57	2,1	0,4
Відносна неефективна вартість (грн.)	3,85	13,32	3,6
Неефективна вартість (грн./1 пацієнтка)	9,62	90,57	36
Загальні прогнозовані витрати (грн./ 1 пацієнт)	162,69	286,29	72
Різниця у вартості прогноз. витрат (грн./ 1 пацієнт)	+72,7	+196,3	-

Ефективність гормонотерапії Дуфастоном склала 97,5%, в той час як Утрожестаном – 93,2%, оксипрогестероном – 90% (різниця в ефективності складає 4,3 та 7,5 відповідно).

Розрахунок ефективної вартості (вартість застосування препарата / % ефективності) дозволяє здавалося б, передбачити значно меншу кількість затрат на використання оксипрогестерона капроната. Однак показник відносної неефективності вартості майже ідентичний такому у Дуфастона.

Загальні прогнозовані витрати на лікування 1 пацієнтки можуть бути розраховані по формулі:

$$\text{Загальні прогнозовані витрати} = \text{ефективна вартість} \times \text{ефективність в \%} \\ + \text{неефективна вартість} \times \text{неефективність в \%}$$

При підведенні підсумків витрати на використання оксипрогестерона капронату можуть бути оцінені в 72 грн. на 1 пацієнтку, а при використанні дуфастону та утрожестану – на 72,7 та 196,3 грн. відповідно більше.

Порівняння частоти виникнення побічних реакцій при лікуванні різними гестагенами.

За представленими даними фірм виробників гестагенних препаратів, препарати можуть мати ряд побічних реакцій. Кров і лімфатична система - у поодиноких випадках можливе виникнення гемолітичної анемії. Імунна система - дуже рідко можуть виникати реакції гіперчутливості. Нервова система - часто можуть спостерігатися головний біль і мігрень. Гепато-біліарна система - нечасто можуть виникати ознаки порушення функції печінки, що іноді супроводжуються слабкістю, нездужанням, жовтяницею та болем у животі. Шкіра і підшкірні тканини - нечасто можлива поява шкірних алергічних реакцій (наприклад, висипань, свербіжів і кропив'янки). Дуже рідко може спостерігатися ангіоневротичний набряк. Репродуктивна система і молочні залози - можуть виникати проривні маткові кровотечі. Нечасто може виникати біль у молочних залозах/болісність молочних залоз. Загальні

симптоми і місцеві реакції - дуже рідко можуть виникати набряки.

Протягом курсу лікування жінок обстежуваних груп нами були відмічені деякі побічні реакції від отримуваної терапії. Отримані дані представлені в табл.14. Інший можливих при лікуванні гестагенними препаратами побічних явищ, які не представлені в таблиці, 14 у жінок обстежуваних груп відмічено не було.

Табл.14

Побічна реакція	Клінічні групи		
	Підгрупа ІА (n=20)	Підгрупа ІБ (n=44)	Підгрупа ІВ (n=40)
Гематома в місці ін'єкції	4 (20%)	-	-
Біль у місці ін'єкції	12 (60%)	-	-
Головний біль, мігрень	2 (10%)	4 (9%)	4(10%)
Шкірні алергічні реакції	1 (5%)	-	-

З представлених результатів видно, що в підгрупі, де вагітні отримували оксипрогестерона капронат мала місце більша кількість побічних явищ, що пов'язано зі способом введення даного препарату (внутрішньом'язевий).

Висновки

1. При загрозі переривання вагітності має місце дисбаланс між гормонами фетоплацентарного комплексу, що проявляється зниженням концентрації хоріонічного гонадотропіна, естріола та прогестерона.
2. Лікування гестагенами призводить до плавного росту рівня гормонів фетоплацентарного комплексу.
3. Лікування гестагенами має незначний позитивний вплив на показники матково-плацентарної гемодинаміки.
4. При застосуванні в схемі лікування утрожестану виявлено меншу кількість побічних реакцій в порівнянні з іншими гестагенами.
5. У вагітних з раннім гестозом утрожестан виявив більшу ефективність, при його інтравагінальному застосуванні, в порівнянні з іншими гестагенами.
6. При дослідженні фармакоекономіки різних гестагенних препаратів виявлена більша доступність оксипрогестерона капронату в порівнянні з іншими гестагенними препаратами.
7. У вагітних з ретрохоріальною гематомою виявив більшу ефективність дуфастон.

Практичні рекомендації

1. Усім вагітним в I триместрі вагітності проводити контроль гормонів фетоплацентарного комплексу, з урахуванням їх концентрації, взаємозв'язку між собою та динамікою приросту.
2. Ефективність проведеного лікування в ранні терміни гестації гестагенами необхідно оцінювати по відновленню нормативних параметрів гормонів фетоплацентарного комплексу, УЗД та доплерометричного дослідження.
3. При загрозі переривання вагітності у жінок з клінічними ознаками раннього гестозу в якості гестагена доцільне застосування утрожестана інтравагінально.
4. У жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі, у яких при УЗД дослідженні виявлені ознаки ретрохоріальної гематоми, доцільне застосування в якості гестагена дуфастона.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Саймон А.А. Микронизированный прогестерон: вагинальное и пероральное применение.// Проблемы репродукции. – 2004.№3. – С.93-100.
2. Манухина И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н. Эффективность дюфастона в лечении угрозы прерывания ранних сроков беременности. // Проблемы репродукции. – 2004.№6. – С.63-64.
3. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Поетапна діагностика та лікування безплідності в шлюбі // Нова медицина. – 2002. №4. – С. 28-30.
4. Бенюк В.О., Диндар О.А., Ковалюк Т.В., Бабенко М.П. Оцінка ефективності Дуфастона в лікуванні невиношування вагітності на порушення функціонального стану кишечника.// Здоровье женщины. – 2009.№3. – С.90-92.
5. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности // РМЖ. – 2003. – Т.11,№1. – С.3-7.
6. Боднар П.Н., Конах В.М., Матющенко В.В., Прапор О.В. Автоімунний тиреоїдит: діагностика та лікування // Ендокринологія. – 2001. – №6. – С. 23.
7. Бенюк В.О. Ультразвукові маркери недоношування вагітності // ПАГ. – 2000. - №3. – С.92-93.
8. Маркін Л.Б., Шахова О.В. Застосування Дуфастону при звичному невиношуванні вагітності // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. - №6.
9. Сидельникова В.М. Современные представления о роли гестагенов в терапии привычной потери беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. - №4 – С.1-3.
10. Коломійцева А.Г., Хомінська З.Б., Скрипченко Н.Я., Віденко Л.В. Використання препарату Дуфастон при загрозі переривання вагітності у

- жінок з лейоміомою матки// Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. - №4. – С.100-101.
11. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Айламазян Э.К. Клинико-экономическая оценка дидрогестерона для лечения акушерско-гинекологической патологии// Репродуктивное здоровье женщины. – 2007, - №5. – С54-64.
12. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации //СПб.:БХВ-С-Петербург,1998. – 328с.
13. Серова О.Ф. Опыт применения дюфастона для женщин з угрожающим прерыванием беременности в I триместре // Вестник Росс. Ассоц. Акуш. Гинекол. – 2000. - №3(Спецвыпуск). – С.2-4.
14. Белобородов С.М., Анкирская А.С., Леонов Б.В. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорорального оплодотворения и переноса эмбриона// Акушерство и гинекология. – 2001. - №3. – С. 29-32.
15. Репина М.А., Лебедев Н.Е., Жданюк Л.П., Иванова А.В. Агонист прогестерона дидрогестерон (дюфастон) как препарат для лечения угрожающего аборта // Журнал акуш. женск. бол. – 2000. - №1. – С.36-38.
16. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада – Х, 2002. – 304с.
17. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Гинекология. - 2004. - Т.6, №1. - С. 32-37.
18. Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) – тактика ведения пациенток с привычной потерей беремености // Гинекология. – 2002. - №4. – Репринт.
19. Аншина М.Б., Исакова Э.В. Опыт применения Дюфастона в программе ЭКО // Проблемы репродукции. 2000. - №2. –С.33-34.

20. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Миронов А.В. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами // Здоровье женщины. – 2010. – №4. – С.81-85.
21. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Гинекология. - 2004. - Т.6, №1. - С. 32-37.
22. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. Цикл клинич. лекций. – М., 1999.
23. Венцківський Б.М. Невиношування вагітності: Зб. наук. праць МОЗ України. – К., 1997. – 235 с.
24. Венцківський Б.М., Жабіцька Л.А. Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності // Здоровье женщины. – 2005. – 2 (22). – С. 10–12
25. Веропотвелян П.М. Стан тиреоїдної системи у хворих із звичним невиношуванням вагітності / Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Завгородня Л.І., Ганев О.І., Горук П.С. // Акушерство та гінекологія – 2004. - №4. – С. 69-72.
26. Тапильская Н.И. Фармакологическая корреляция невынашивания беременности новыми гестагенами прегнанового ряда в эксперименте и в клинике: Автореф.дисс. ... д-ра мед. наук. – Гос. педиатр. мед. академия. – СПб., 2002.
27. Вітюк А.Д. Функціональний стан тиреоїдної системи у жінок з безплідністю при стимуляції суперовуляції в програмі екстракорпорального запліднення // Вісник наукових досліджень - 2005.- №2. - С. 55-56.
28. Вітюк А.Д., Юзько О.М., Юзько Т.А. Репродуктивна функція жінок з патологією щитоподібної залози, яких лікують за програмою допоміжних репродуктивних технологій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини – 2007. - №1. - С. 91-94.

29. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. – Екатеринбург, 1999.
30. Айламазян Э.К., Павлов О.В., Сельков С.А. Роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса в механизмах преждевременного прерывания беременности // Ак. и гин. 2004; 2: С.9-11.
31. Макарчук О.М., Яцишин Н.Г. Оптимізація гормональної підтримки в разі невиношування вагітності в ранні терміни гестації // Здоровье женщины. – 2009.- №3. – С.87-89.
32. Вдовиченко Ю.П., Беглиць Д.А. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після медикаментозної корекції гормональної дисфункції яєчників // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. - №6. – С.84-87.
33. Голота В.Я., Бенюк В.О. Перинатальні аспекти недоношування вагітності // Проблеми медицини. – 1999. - №1-2.- С.32-35.
34. Коньков Д.Г., Мазорчук Б.Ф., Проценко О.О., Таран О.А., Логвинюк О.В. Сучасні підходи до профілактики невиношування вагітності в I триместрі в жінок із ретрохоріальними гематомами // Здоровье женщины. – 2009. - №10. – С.150-154.
35. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Гудков Г.В. Эхографические маркеры невынашивания беременности в первом триместре. //SonoAceInternational. – 2002. - № 10. – С.59-63.
36. Гадиева Ф.Г. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2001. – №1. – С. 11–13.
37. Саидова Р.А., Семенова Ю.И., Тропынина Е.В. Клинические возможности применения дюфастона при лечении эндокринных форм невынашивания беременности // Проблемы репродукции. – 2004. – №5. – С.53-58.

38. Глуховец М.Б., Тарасова В.Н. и др. Патоморфологические и гормональные критерии в диагностике причин самопроизвольных выкидышей. *Арх патол* 2001;63: 5.
39. Димитрие Пелинеску-Ончул Применение дидрогестерона в лечении субхорионической гематомы // *Гинекология*. – 2007. - №2. – С.9-13.
40. Rozenbaum A. Как выбрать прогестаген? // *Здоровье женщины*. – 2010. - №4. – С.29-34.
41. Депонирование оксида азота как фактор адапционной защиты / Б.В. Смирин, Д.А.Покидышев и др. // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. - 2000. – Т.86, №4. - С.447-454.
42. Абухамад А. УЗИ плода // *Акушерство: Справочник Калифорнийского университета*. – 1997. – Гл.25. – С. 478-495.
43. Базина М.И., Егорова А.Т., Пашов А.И. // *Невынашивание беременности.: Учебное пособие*. – СПб., Красноярск. – 2004. – 43с.
44. Борисова А.В. Оптимизация тактики ведения женщин с привычным невынашиванием и хронической вирусной инфекцией с учетом интерферонового статуса: Дисс...канд. мед.наук. – М.,1998.
45. Аншина М.Б. Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция) // *Проблемы репродукции*. – 2004. – №2. – С. 6-13.
46. Вдовиченко Ю.П., Ткаченко А.В. Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*.- 2002.- №2.- С. 78-85.
47. Вовк Ї.Б., Корнацька А.Г. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2001. – №4. – С. 147-149.
48. Маляр В.А., Ломага Ю.Ю. Реабілітація репродуктивного здоров'я жінок з внутрішньоматковою загибеллю плода в анамнезі з природним

- дефіцитом йоду в умовах жіночої консультації // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2003. – С.184-186
49. Крамаренко О.П. Прогнозування, профілактика та рання терапія фетоплацентарної недостатності // Лікарська справа. – 2002. – №2. – С.50- 53.
50. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.:Практика, 1999. – 459 с.
51. Оцінка інформативності методів діагностики фетоплацентарної недостатності у жінок з ускладненим перебігом вагітності / В.Б.Ткаченко, Ю.Л.Чопка, О.М.Дзюба, С.П.Писарева // Вісник наук. досліджень. – 2002. – №2. – С.82 – 84.
52. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування / В.Є.Дашкевич, С.М.Янюта, Т.В. Коломійченко, М.П. Двудіт // Мистецтво лікування. – 2004. - №4 (010). – С.22-26.
53. Ткаченко В.Б., Чепка Ю.Л. Діагностичне значення ендокринологічних та інструментальних методів визначення фетоплацентарної недостатності // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – №1/2. - С.340-343.
54. Аганезова Н.В. Диагностика органической истмико-цервикальной недостаточности вне беременности с использованием регистрации тономоторной реакции мускулатуры матки на растяжение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 1995.
55. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Нижний Новгород: НГМА 1995.
56. Алипов В.И., Кошелева Н.Г., Кононова Е.С., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, лечение, профилактика). Л: ИАГ АМН СССР - ЛГОЗ 1986.
57. Баранов И.И., Серов В.Н. Климактоплан в терапии климактерического синдрома. РМЖ 2005; 13: 1: 11-14.

58. Бек У., Коней П., Лицци Л. и др. Акушерство и гинекология: Пер. с англ. М: ГЭОТАР-МЕД 1997.
59. Варганова А.О., Кирющенко А.П., Довлатян А.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. Акуш и гин 2006; 2: 8-11.
60. Возовик А.В. Профилактика угрозы прерывания беременности при узловых образованиях щитовидной железы. Пробл репрод 2005; 3: 89-90.
61. Демидова Е.М. Привычный выкидыш (патогенез, акушерская тактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1993.
62. Демидова Е.М., Сысолятина Е.В., Пронин А.В. Эффективность препарата сорбифер дурулес у беременных с железодефицитными состояниями и угрозой прерывания беременности. Акуш и гин 2005; 5: 44-46.
63. Довлатян А.А. Острый пиелонефрит беременных. М: Медицина 2004.
64. Здановский В.М., Витязева И.И. Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР). Пробл репрод 2000; 3: 55-57.
65. Калугина А.С., Краснопольская К.В., Коновальчикова Т.Л., Груненко А.П. Беременность и роды после переноса криоконсервированных эмбрионов: течение, перинатальные исходы, период новорожденности. Акуш и гин 2006; 1: 21-24.
66. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В. Невынашивание беременности. Ст-Петербург: Бионт 1999.
67. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Ст-Петербург:Н-Л 2002.
68. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И. Научно-практические итоги диагностики и лечения пиелонефрита беременных и родильниц. Акуш и гин 2005; 6: 3-8.

69. Кулаков В.И., Серов В.Н., Шарапова О.В., Кира Е.Ф. Этические и правовые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России. Акуш и гин 2005; 5: 3-8.
70. Кустаров В.Н., Линде В.А., Аганезова Н.В. Миома матки. Ст-Петербург: МАПО 2001.
71. Леваков С.А. Простая и пролиферирующая миома как клинимо-морфологический вариант опухоли. Миома матки. М: МИА 2002; 67-97.
72. Линде В.А. Комплементарное направление в лечении некоторых форм акушерской патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1998.
73. Нигматулина Н.А. Невынашивание беременности: формирование прогностических моделей в условиях крупного промышленного города: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань 2004.
74. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Акуш и гин 2005; 6: 24-29.
75. Сандухадзе И.Н. Беременность и роды у женщин с гипотиреозом. Акуш и гин 2005; 5: 42-44.
76. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2000.
77. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А., Ермолаева А.С. Перинатальные исходы при многоплодной беременности. Акуш и гин 2006; 4: 10-14.
78. Шилин Д.Е. Рекомендации по лабораторной диагностике заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т.50, №4. - С.29-39
79. Тапильская Н.И. Невынашивание беременности: патогенез, клиника, фармакологическая коррекция. Ст-Петербург: Грэм 2002.
80. Татарова Н.А., Линде В.А. Пути оптимизации ведения беременных с угрозой невынашивания в первом триместре. Ст-Петербург: ГМА 2003.
81. Ушакова Г.А., Елгина С.И., Назаренко М.Ю. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек. Акуш и гин 2006; 1: 34-39.

82. Федорова О.С. Невынашивание беременности: диагностика и коррекция гемостазиологических нарушений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул 2004.
83. Хван Л.К. Невынашивание беременности в регионе Приаралья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы 1998.
84. Шехтман М.М. Болезни почек у беременных. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. Ростов-на-Дону: Феникс 1997; 394-634.
85. Ward L.S., Fernandes G.A. Serum cytokine levels in autoimmune and non-autoimmune hyperthyroid states. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33; 1: 65-69.
86. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior / M. Rieger, K.M. Pirke, A. Buske-Kirschbaum, et al. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol.1032. – P.228-230.
87. Albers A., Thie M., Hohn H.P. et al. *Acta Anat* 1995; 153: 1: 12-19.
88. Forster G.E., Esteich S., Hooi Y.S. Chlamidial infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1: 234-235.
89. Geva E., Lessing J.B., Lerner-Geva L. et al. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 2: 184-186.
90. Gissler M., Silverio M.M., Heminki E. In-vitro Fertilisation pregnancies perinatal health in Finland 1991-1993. *Hum Reprod* 1995; 10: 7: 1856-1861.
91. Golan A., Barnan R., Wexler S. et al. Incompetence of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 2: 96-107.
92. Gutierrez Najar A., Stern Colin Y., Nunes J. et al. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 1: 78-88.
93. Hall R. *Bailliere's Clin Endocrinol* 1995; 9: 137-155.
94. Hwang J.H., Park M.I., Hwang Y.Y. et al. *Exp Mol Med* 2002; 34: 3: 194-200.
95. Jacobson J.L., Jacobson S.W., Sokol R. Effect of alcohol use, smoking and illicit drug use on fetal growth in black infants. *J Pediat* 1994; 8: 105-118.

96. Mestman, J.H. (2004) Hyperthyroidism in pregnancy. Best Practice and Research. // Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol. 18. – P. 267–288.
97. Schumm-Draeger P.M. Diagnosis and treatment of benign goiter // MMW. Fortschr. Med. - 2004. - Vol. 146,N 6. - P.21-23.
98. Power M.L., Kilpatrick S., Schulkin J. Diagnosing and managing thyroid disorders during pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists // J. Reprod. Med. – 2004. – Vol.49, № 2. – P. 79-82.