

УДК 618.14-002:618.5-098.888.61  
КП  
№ держреєстрації 0110U007596  
Інв. №

Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет  
(СумДУ)  
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2, тел. (0542)39-23-88  
e-mail: [info@sci.sumdu.edu.ua](mailto:info@sci.sumdu.edu.ua)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи,  
д.ф.-м.н., проф.  
\_\_\_\_\_ А.М.Чорноус

## **ЗВІТ**

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

Репродуктивне здоров'я жінок Сумщини

## **ПРОФІЛАКТИКА ТА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК СУМЩИНИ З МІКСТ-ІНФЕКЦІЄЮ (проміжний)**

Начальник НДЧ,  
к.ф.-м. н., снс

Д.І. Курбатов

Керівник НДР,  
д.мед.н., професор

В.І. Бойко

2015

Рукопис закінчено 20 травня 2015 року  
Результати цієї роботи розглянуто науковою радою  
протокол від 2015.05.28 № 8

## СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР в.о. зав. кафедри акушерства та гінекології д.мед.н., професор	2015.05.20	В.І. Бойко (висновки)
Відповідальний виконавець доцент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	І.М. Нікітіна (вступ)
Доцент кафедри акушерства та гінекології, доцент	2015.05.20	С.А. Сміян (матеріали та методи дослідження)
Доцент кафедри акушерства та гінекології, доцент	2015.05.20	А.Б. Сухарєв (результати дослідження)
Доцент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	Н.А. Іконописцева (результати дослідження)
Асистент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	Т.В. Бабар (матеріали та методи дослідження)
Асистент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	Н.В. Калашник (результати дослідження)
Асистент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	В.Л. Ольховик (рекомендації)
Асистент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	Т.В. Копиця (рекомендації)
Асистент кафедри акушерства та гінекології, к.мед.н.	2015.05.20	А.В.Єжова (висновки)

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 38 с., 50 джерел.

Об'єкт дослідження – перебіг вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі.

Мета роботи - зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі на підставі вивчення нових аспектів патогенезу розвитку ПДі, а також розробка та впровадження удосконаленої лікувально-профілактичної методики.

Предмет дослідження - функціональний стан органів репродуктивної системи, ендокринологічний статус, стан системного імунітету та гомеостазу, мікробіологічний статус, прогнозування, профілактика, лікування.

Методи дослідження - загально клінічні – аналіз скарг, даних анамнезу та об'єктивного дослідження хворих, ехографічні, функціональні, ендокринологічні, імунологічні, мікробіологічні, гемостазіологічні та статистичні

Результати дослідження - розроблено та впроваджено практичні рекомендації щодо зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі на підставі удосконаленої комплексної медикаментозної корекції.

Виявлені основні методи спостереження за перебігом гестації у жінок із ГА в анамнезі на підставі динамічного контролю основних лабораторних та функціональних показників стану фетоплацентарного комплексу. Удосконалена тактика ведення вагітності цих жінок, спрямована на зниження частоти розвитку ПД.

Результати дослідження використовуються в практичній роботі Центру охорони здоров'я матері та дитини Київської та Сумської областей; в пологових будинках м. Києва №№ 1, 2 і 4; у відділеннях і кабінетах ендокринної гінекології м. Києва та в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України і на кафедрі акушерства та гінекології медичного інституту Сумського державного університету МОН України.

Затримка розвитку плода, маткові артерії, естріол, кортизол.

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термін.....	5
Вступ.....	6
1 Матеріали і методи дослідження.....	8
2 Результати дослідження та їх обговорення.....	10
3 Висновки.....	29
4 Рекомендації.....	32
Перелік посилань.....	33

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АКТГ – адренокортикотропний гормон
- АП – артерія плода
- ГА – гіперандрогенія
- ГГАС – гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalова система
- ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфат
- ДРП – дихальні рухи плода
- Ез – естріол
- ЗРП – затримка розвитку плода
- ІР – індекс резистентності
- ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
- К – кортизол
- КТГ – кардіотокографія
- МА – маткові артерії
- ОНВ – об'єм навколоплодових вод
- ПГ – прогестерон
- ПІ – пульсовий індекс
- ПЛ – плацентарний лактоген
- ПД – плацентарна дисфункція
- ПН – плацентарна недостатність
- РАП – рухова активність плода
- СМА – середньомозкова артерія
- СДВ/КШК – систоло-діастолічне відношення кривих швидкостей кровотоку
- СЗРП – синдром затримки розвитку плода
- СП – структура плаценти
- Т- тестостерон
- ТП – тонус плода
- УЗД - ультразвукове дослідження

## ВСТУП

Актуальною проблемою сучасного акушерства та гінекології є відновлення репродуктивної функції жінок із безпліддям, невиношуванням вагітності, ускладненнями гестаційного періоду та високим рівнем перинатальних втрат [1-3].

Серед причин патології репродуктивної функції жінок значна роль належить гіперандрогенії (ГА) – патологічному стану, який характеризується змінами в секретії андрогенів, порушенням їх метаболізму та зв'язуванню на периферії. Частота цієї патології серед жінок репродуктивного віку, досягла 15%, а серед пацієток із порушеннями менструального циклу - 35-50% [4-5]. ГА вважають хворобою століття та пов'язують з підвищенням психічної та фізичної активності жінок, впливом стресових ситуацій [6-7].

Провідним фактором розвитку ГА є генетично обумовлена неповноцінністю ферментативних систем, частіше різною ступеню дефекту 21 – гідроксилази – ферменту, який належить до групи цитохрому P450 [8-10]. При вагітності, генетично обумовлена ферментативна неповноцінність проявляється та викликає розвиток гестаційних ускладнень, які складають до 48%. Найбільш частими з них є невиношування вагітності, істміко-цервікальна недостатність та плацентарна дисфункція (ПД), яка формується, по даним одних авторів в 77,3%, другів – в 100% випадків [1-3]. Досягнуті успіхи в веденні вагітності у жінок, із ГА в анамнезі, не виключають загибелі плоду внаслідок ПД в критичні строки гестації [5-7].

До сьогоднішнього дня не досліджені патофізіологічні мотиви розвитку гестаційних ускладнень у жінок із ГА, не розроблені критерії прогнозування та, відповідно, профілактики, що унеможлиблює адекватне лікування в часі гестації. Ряд питань патогенезу розвитку ПД при ГА є відкритим питанням. Ці питання викликали поглиблений інтерес до теми, що нами вивчається.

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій по проблемі перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі, цілий ряд наукових завдань далекі від вирішення. На нашу думку, одним із таких завдань є зниження частоти

перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі. Публікації в даному напрямку поодинокі, не систематизовані та мають фрагментарний характер, що не дозволяє достатньо ефективно вирішити це наукове завдання. Все це в сукупності свідчить про актуальність вибраної теми для проведення наукового дослідження, яке направлено на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок групи високого ризику.

## 1 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було зниження частоти перинатальної патології у жінок із ГА в анамнезі на підставі вивчення нових аспектів патогенезу розвитку ПДі, а також розробка та впровадження удосконаленої лікувально-профілактичної методики.

Для реалізації поставленої мети були запропоновані такі задачі:

1. Провести ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі

2. Вивчити частоту, структуру та основні причини розвитку перинатальних ускладнень у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі.

3. Визначити динаміку рівня гормонів та плацентарних білків на протязі вагітності у жінок із ГА в анамнезі.

4. Оцінити особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу за даними інструментальних методів дослідження у вагітних із ГА в анамнезі.

5. Встановити нові аспекти патогенезу ПД на підставі вивчення взаємозв'язку між клінічними, ехографічними, кардіотокографічними, доплерометричними та ендокринологічними змінами на протязі гестації у жінок із ГА в анамнезі.

6. Розробити, впровадити та довести ефективність практичних рекомендацій щодо зниження частоти розвитку перинатальних ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі на підставі удосконалення методики корекції ПД.

*Об'єкт дослідження* – перебіг вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі.

*Предмет дослідження* – ПД у жінок із ГА в анамнезі.

*Методи дослідження* – клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, біохімічні, статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Проведено клініко-статистичні дослідження щодо вивчення частоти, структури та причин акушерської та перинатальної патології у вагітних із ГА в



анамнезі. Встановлено вплив різних форм ГА на частоту та структуру перинатальних ускладнень у вагітних групи високого ризику.

Встановлений взаємозв'язок між клінічними, ехографічними, кардіотокографічними, доплерометричними та ендокринологічними змінами у вагітних із гіперандрогенією в анамнезі. Показано поєднання ультразвукових ознак, які характеризують розвиток ПД при ГА: неоднорідність структури, збільшення товщини, передчасне старіння, наявність кальцинатів та петрифікатів та появи ранніх гемодинамічних ознак, які характеризують розвиток порушення матково-плодово-плацентарного кровообігу різного степеню.

Отримані результати дозволили розширити дані про патогенез розвитку ПД та порушень в системі мати-плацента-плід у пацієток з ГА в анамнезі. З'ясована роль гормональних показників та рівня плацентарних білків в розвитку ПД та затримці розвитку плода (ЗРП) у вагітних із ГА в анамнезі.

## 2 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі проведеного клініко-статистичного аналізу були виявлені наступні фактори ризику виникнення ускладнень вагітності при ГА в анамнезі: екстрагенітальні та ендокринні захворювання (вегето-судинна дистонія, ожиріння, гіпертонічна хвороба, захворювання щитоподібної залози), надмірне нервово-психічне напруження, негативні емоції, часті гострі та хронічні інфекційні й алергічні захворювання, інфантилізм, порушення менструальної функції, запальні захворювання жіночих статевих органів, самовільні аборти та безпліддя в анамнезі. Треба відзначити, що визначення факторів ризику розвитку ускладнень вагітності у жінок із ГА в анамнезі, сприяє створенню груп вагітних високого ризику розвитку цієї патології, що є базою для зниження материнської і перинатальної захворюваності і смертності.

Перебіг вагітності і пологів у жінок, із ГА в анамнезі, був ускладнений загрозою переривання вагітності (87,5%), ПД (60,0%), дистресом плода (28,5%), ЗРП (32,0%), аномаліями пологової діяльності (10,0%), несвоєчасним виливом навколоплідної рідини (72,0%), які обумовили високу частоту розродження шляхом кесарського розтину (47,5%), використання акушерських щипців (10,0%), епізіо- та перінеотомії (33,0%). Відзначався великий відсоток пологового травматизму та незадовільного стану плоду при народженні (21,5%). Наші дані щодо перебігу вагітності та пологів у вагітних із ГА в анамнезі збігаються з даними, наведеними в роботах інших авторів [152, 165].

Результати проведених досліджень на II етапі свідчать, що вік обстежених коливався від 16 до 40 років, при цьому середній вік був однаковий у досліджуваних групах. Так, у I групі він склав  $28,2 \pm 0,63$  років, у II –  $28,1 \pm 0,75$  років, у КГ -  $25,3 \pm 0,42$  року. Основна кількість обстежених перебувала у віці від 19 до 24 років, що відповідає «розквіту» репродуктивної функції жінки.

Питома вага перенесеної гінекологічної патології у обстежених нами вагітних була достатньо високою. При цьому найчастіше мали місце порушення менструального циклу (76,7% і 73,3% відповідно;  $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу

високий рівень безпліддя (I група – 26,7% і II група – 23,3%;  $p < 0,05$ ); запальних захворювань матки і додатків ((КГ – 3,3%; I група – 40,0% і II група – 46,7%;  $p < 0,05$ ); полікістозу яєчників (I група – 20,0% і II група – 16,7%;  $p < 0,05$ ). На високу долю порушення менструального циклу, наявність безпліддя та полікістозу яєчників в структурі гінекологічної патології у жінок із ГА в анамнезі, вказують і другі дослідники [88, 196]. Все це має негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції. Це причина порушень ранньої гестації, раннього розвитку ПД, загрози переривання вагітності. Тому таким жінкам необхідно проведення комплексу заходів з профілактики ускладнень поза вагітністю

Аналіз дітородної функції показав, що серед обстежених жінок, які завагітніли вперше в КГ було 19 (63,3%), в I групі – 10 (33,3%) та в II групі – 12 (40,0%). Перші пологи передбачались у 30 (100,0%) жінок КГ, у 15 (50,0%) жінок I групи та у 17 (56,7%) жінок II групи, а повторні відповідно – у 15 (50,0%) та 13 (43,3) жінок із ГА.

На наш погляд, дуже важливо знати, із анамнезу досліджуваних жінок, про час встановлення, методи діагностики синдрому ГА, про тривалість та методи проведеного лікування до настання даної вагітності [23, 196]. У всіх 60 досліджуваних нами вагітних із ГА була встановлена надниркова форма ГА до настання даної вагітності. Діагностика проводилася на підставі визначення сироваткового рівня гормонів (ДГЕА-С, Т та 17-ОП) до і після проведення функціонально-діагностичних проб із дексаметазоном, з урахуванням доби менструального циклу. Зниження сироваткових рівнів цих гормонів у 3 і більш разів (на 70-90%) дозволило віднести гіперпродукцію андрогенів за рахунок надлишкової секреції їх корою надниркових залоз.

Аналіз проведеної терапії ГА у наших пацієнток, до настання даної вагітності показав, що 73,3% пацієнток обох груп одержували терапію глюкокортикоїдами до вагітності, а 26,7% спостережень терапія ГА не проводилася. Треба відмітити, що у 36,7% пацієнток із ГА в анамнезі дана вагітність настала на тлі прийому глюкокортикоїдів, а тривалість їх прийому складала від 2 місяців до 2 років. Терапія глюкокортикоїдами є патогенетично обґрунтованою для лікування ГА надниркового генезу і як прегравідарна

підготовка для настання даної вагітності. У 23,3% пацієнок дана вагітність настала на тлі стимуляції овуляції кломіфеном та його аналогами (з 2-3 спроби). У 36,7% пацієнок із ГА в анамнезі, які спостерігалися нами, вагітність настала самостійно і терапія глюкокортикоїдами в цих жінок була почата з ранніх термінів вагітності (4-6 тижнів).

Одним із клінічних ознак, що визначається характером андрогенних впливів на жіночий організм, є гірсутизм [23, 234]. Аналізуючи ступень гірсутизму в 60 обстежених нами жінок із ГА було виявлене наступне: в 16,7% та 20,0% випадків показники «гірсутного числа» були в межах 7 балів; „межовий гірсутизм” відзначений у 63,3% та в 60,0% - показник «гірсутного числа» був  $> 14$  балів і розцінювався як патологічний. Максимальне «гірсутне число» в обстежуваних групах жінок із ГА в анамнезі, склало 39 балів, а мінімальне – 4 бали. Підвищений ріст волосся на обличчі, тілі та кінцівках із настанням менархе відзначили 26,7% жінок; 40,0% - після мимовільного або артифіційного абортів і 33,3% - без наявної причини через кілька років після початку менархе. При оцінці стану шкіри в 36,7% відзначені ознаки гіперандрогеної дермопатії (акне на шкірі спини та обличчі).

Наступним клінічним симптомом, який характерний для ГА жіночого організму, є вірілізація зовнішніх статевих органів того або іншого ступеню. Відповідно до отриманих нами результатів, у 36,7% жінок із ГА в анамнезі, спостерігалася пігментація зовнішніх статевих органів. У 13,3% випадків була виявлена гіпертрофія клітора, а в 50,0% випадків - ознаки вірілізації були відсутні.

Аналіз ІМТ у досліджуваних нами жінок із ГА в анамнезі, показав, що цей показник коливався від 17 до 23 у 56,7% випадків, до 17 – у 26,7% випадків, а  $>23$  відповідно у 16,7% випадків. Середній показник ІМТ склав –  $21,1 \pm 0,3$ .

Аналіз антропометричних кривих (морфограм по Descourt та Doumic), для ретроспективної оцінки ступеня впливу підвищеного рівня андрогенів на формування кісткового кістяка в період статевого дозрівання та оцінки типу статури, показав, що показник окружності грудної клітини в середньому складав  $850,2 \pm 43,5$  мм; висоти ноги –  $932,0 \pm 42,4$  мм; міжтрохантерного розміру –

322,1±20,4 мм та міжакромеального – 351,0±15,7 мм. Ріст жінок із ГА в анамнезі в середньому складав 165,3±2,6 мм.

Як свідчать отримані результати, у досліджуваних пацієнток переважали: андроїдний морфотип (по 53,3%) та нормальний чоловічий морфотип (І група – 33,3 % та ІІ група – 36,7%) у порівнянні з жіночим морфотипом (І група – 13,3% та ІІ група – 10,0%). Це свідчить про виражений вплив підвищеного рівня андрогенів на формування морфо типу в період пубертату.

Як показали результати проведеного нами дослідження у генезі ГА значна роль належить середовим факторам (перенесені тяжкі інфекції, екстрагенітальна патологія, аборти, пологи й ін.). Очевидно, вони є пусковими моментами патологічного процесу і призводять до прояву вродженої неповноцінності ферментативних систем у корі надниркових залоз, які беруть участь у синтезі стероїдів, результатом цього порушення є надлишковий синтез андрогенів. Згідно отриманим нами даним, у всіх обстежених нами жінок ГА характеризується запізненим початком і стертою клінічною картиною. Патологічний вплив її виявляється найчастіше в репродуктивному віці, по мірі прогресування ферментативної недостатності та впливає на стан менструальної та репродуктивної функції цих жінок. Тому отримані нами результати обстеження диктують необхідність віднести пацієнток із ГА в анамнезі, до групи високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Що свідчать про необхідність подальшого удосконалення заходів, направлених на антенатальну охорону плода та зниження частоти ускладнень з боку матері і плода у вагітних із ГА в анамнезі.

Клінічний перебіг вагітності і пологів у жінок із ГА в анамнезі, є предметом численних наукових досліджень [88, 152], однак при початковій ГА дані питання є, практично, невивченими.

Як видно з одержаних нами результатів дослідження основним ускладненням І половини вагітності, у жінок із ГА в анамнезі, є загроза переривання вагітності (КГ – 6,6 %; І група – 33,3%;  $p < 0,05$ ). Треба відмітити, що в 16,7% випадків було діагностовано істміко-цервікальну недостатність в І групі вагітних ( $p < 0,05$ ). Клінічно це проявлялося незначними кров'янистими

виділеннями з статевих шляхів, болями внизу живота і підвищеною збудливістю матки. Критичними термінами в першому триместрі були 7-8 тижнів вагітності. Практично всі випадки загрозливого переривання вагітності в пацієнок I групи припадали на цей термін гестації. Термін розвитку істміко-цервікальної недостатності припадав на 18-20 тижнів і клінічно проявлявся скаргами на незначні болі внизу живота з іррадіацією в область промежини. Звертає на себе увагу і інші особливості перебігу I половини вагітності у жінок із ГА в анамнезі, а саме: підвищена частота раннього гестозу (КГ – 16,7%; I група – 20,0%); гестаційної анемії (КГ – 10,0 % проти 23,3% в I групі) та загострення соматичної патології (тільки в I групі – 13,3%).

Аналізуючи перебіг II половини вагітності у досліджуваних вагітних треба відмітити, що частота ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі, була достовірно вище в порівнянні з вагітними КГ: гестаційна анемія (КГ – 16,7 % проти 53,3% в I групі;  $p < 0,05$ ); ПД (КГ – 6,7 % проти 43,3% в I групі;  $p < 0,05$ ); загроза передчасних пологів (КГ – 3,3 % проти 33,3% в I групі;  $p < 0,05$ ) та преєклампсія (КГ – 6,7 % проти 26,7% в I групі;  $p < 0,05$ ). Загроза передчасних пологів, частіше розвивалася в 26-28 тижнів вагітності і проявлялася гіпертонусом матки та болями, що тягнуть, унизу живота. Основними клінічними проявами ПД в I групі були ЗРП та дистрес плода.

Аналізуючи терміни розвитку основних акушерських ускладнень нами встановлено, що спочатку в вагітних, із ГА в анамнезі розвивалася гестаційна анемія ( $22,3 \pm 1,3$  тиж.), а потім преєклампсія ( $24,1 \pm 1,6$  тиж.), а клінічні прояви ПД діагностувалися в  $28,4 \pm 1,6$  тижнів.

Згідно даним сучасної літератури [148, 164], жінки з початковою ендокринопатією складають групу високого ризику щодо недоношування. Аналіз структури розродження вагітних I групи показав високий рівень передчасних пологів (23,3%), а також 1 випадок переношеної вагітності (3,3%), 73,4% жінок народили в строк. При вивченні причин передчасних пологів у вагітних I групи виявилось, що найчастіше вони починалися з передчасного розриву плодових оболонок (57,1%), причому у всіх цих пацієнок була проведена хірургічна

корекція ПЦН шляхом накладання циркулярного шва на шийку матки в терміні 16-18 тижнів вагітності. У 28,6% спостережень мала місце підвищена скорочувальна активність матки і тільки в одному випадку (14,3%) – дострокове розродження шляхом операції кесарева розтину в зв'язку з хронічним дистресом плода на тлі ПД і ЗРП III ступеню.

Серед основних методів розродження варто вказати на високу частоту КР, у кожної третьої вагітної із ГА в анамнезі (36,7%) була проведена ця операція, у 63,3% випадків пологи проведені через природні пологові шляхи. В структурі показань до операції переважали гострий дистрес плода на тлі ПД (36,3%) та неефективне лікування аномалій пологової діяльності (27,3%). В інших випадках мали місце тазове передлежання крупного плода (18,2%) та клінічно вузький таз (18,2%).

При морфометричному дослідженні плаценти в жінок I групи, відзначено, що середній діаметр плаценти склав  $12,5 \pm 1,6$  см проти  $18,6 \pm 1,5$  см жінок КГ. Середня маса плаценти склала відповідно  $275,0 \pm 14,7$  г у жінок I групи проти  $430,3 \pm 12,9$  г у жінок КГ. Плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК) у жінок I групи складав  $0,12 \pm 0,02$ , а в КГ –  $0,15 \pm 0,02$  відповідно. При огляді плаценти у жінок I групи видимих змін не виявлено тільки в 36,7% випадків, а в 63,3% спостережень мали місце петрифікати та кальцифікати різного розміру та локалізації.

Особливий інтерес представляє оцінка стану новонароджених від матерів із ГА в анамнезі, тому що для корекції ГА їм призначається глюкокортикоїдна терапія в різні терміни гестації. Крім того, вивчення стану новонародженого дає можливість ретроспективно оцінити особливості функціонування ФПК у вагітних із ГА в анамнезі [114, 165].

Аналізуючи стан новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, необхідно відмітити, що в I групі жінок звертає на себе увагу достовірно вища ЗРП (КГ – 3,3% проти 23,3% в I групі;  $p < 0,05$ ); асфіксії новонародженого (КГ – 6,7 % проти 20,0% в I групі;  $p < 0,05$ ). Частота задовільного стану новонародженого була значно вище в КГ ((КГ – 86,7% проти 53,3% в I групі;  $p < 0,05$ ). Перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених, від жінок із ГА в анамнезі,

характеризувався достовірно вищою частотою синдрому дихальних розладів (КГ – 3,3% проти 23,3% в I групі;  $p < 0,05$ ), обумовлений недоношеністю, а також постгіпоксичною енцефалопатією (КГ – 3,3% проти 13,3% в I групі;  $p < 0,05$ ). В одиноких випадках (по 3,3%) у новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, мали місце гіпербілірубінемія та геморагічний синдром. Перинатальні втрати у жінок із ГА в анамнезі, склали 66,7% (один випадок синдрому дихальних розладів на фоні глибокої недоношеності та гостра асфіксія новонародженого з тяжкою формою ЗРП на тлі ПД).

Аналіз клінічного перебігу пуерперального періоду продемонстрував достовірно вищий рівень у жінок із ГА в анамнезі, таких ускладнень як порушення скоротливої активності матки (КГ – 3,3% проти 13,3% в I групі;  $p < 0,05$ ), раньової інфекції (КГ – 3,3% проти 10,0% в I групі;  $p < 0,05$ ), та ендометриту (тільки в I групі – 3,3%).

Таким чином, проведений порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ГА в анамнезі, дозволив зробити висновок, що вагітність і пологи у цих жінок протікають з високою частотою таких ускладнень, як загроза переривання вагітності (33,3%), гестаційна анемія (53,3%), передчасні пологи (33,3%), ПД (43,3%), ЗРП (23,3%), що обумовлює високу частоту абдомінального розродження (36,7%) у цих вагітних. Різноманіття клінічних проявів патологічного перебігу вагітності безсумнівно пов'язано з функціональним станом системи мати-плацента-плід. Тому, діагностичні заходи можуть бути обґрунтованими тільки тоді, коли вони спрямовані на виявлення ранніх динамічних порушень у ФПК та їх корекцію в даного контингенту жінок, що підкреслює актуальність дослідження в цьому напрямку

Серед провідних чинників, які забезпечують нормальний перебіг вагітності, ріст та розвиток плода, є гемодинамічні процеси в системі мати-плацента-плід. Своєчасна діагностика порушень в цій системі є однією із складових вирішення проблеми – зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у жінок групи високого перинатального ризику, до яких відносяться і вагітні із ГА в анамнезі. Рання оцінка і послідуєча патогенетична корекція виявлених



патологічних змін в різних ланках єдиної функціональної системи мати-плацента-плід має важливе значення для покращення перинатальних наслідків у даного контингенту вагітних. Знання особливостей гормональних змін при нормальному й ускладненому перебігу вагітності дозволяє не тільки запобігати ускладнення гестаційного періоду, діагностувати внутрішньоутробний стан плода, але і прогнозувати стан новонародженого.

Згідно даних сучасної літератури ГА в анамнезі розглядається як потенційний фактор, який призводить до порушення взаємин у фетоплацентарній системі з ранніх термінів вагітності і розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Ендокринні зміни, що розвиваються в організмі вагітної, створюють основу гомеостазу, забезпечують мобілізацію численних пристосувальних реакцій, необхідних для фізіологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також для нормального антенатального розвитку плода і постнатальної адаптації новонародженого. В даний час дані літератури, щодо характеру ендокринних змін у вагітних із ГА в анамнезі, під час вагітності недостатньо повні, а одиничні публікації носять найчастіше суперечливий характер. Тому, ми вважали доцільним з'ясувати особливості гормональної функції плаценти, що відбуваються в динаміці гестаційного періоду у вагітних із ГА в анамнезі. Ми вивчали у системі мати-плацента-плід ті показники, які, за даними літератури, є найбільш важливими маркерами її функціонування.

На наш погляд, аналіз змін рівня плацентарних гормонів та специфічних білків, у вагітних із ГА в анамнезі, дозволить з'ясувати питання про роль цих показників у ранній діагностиці формування плацентарної недостатності та дозволить вчасно коригувати наявні порушення.

Згідно даних літератури, є численні повідомлення про доцільність визначення плацентарного лактогену (ПЛ) та естріолу (ЕЗ), як інформативних показників стану плода та плаценти, тому що синтез їх забезпечується лише повноцінним у функціональному відношенні синтицієм, і є продуктом єдиної фетоплацентарної системи та в однаковій мірі характеризує як функцію плаценти,

так і стан плода. Велике клінічне значення має різке зниження рівня цього гормону. Зниження рівня ПЛ порівняно з референтними значеннями для даного терміну вагітності, в особливості повторно, - свідотцтво дисфункції плаценти. При зниженні на 50% від референтного рівня прогнозується загроза для плода, а при зниженні на 80% - його антенатальна загибель [38].

Аналізуючи динаміку рівня ПЛ, ми спостерігали лінійне підвищення цього гормону на протязі гестації з вищим значенням у 36 тижнів і наступним спадом до 40 тижнів вагітності. Однак, середній рівень його у вагітних І групи на протязі всього періоду спостереження був достовірно нижче рівня ПЛ, характерного для КГ. Так, найбільш виражені розходження між групами мали місце в 16-20 тижнів вагітності (КГ –  $127,5 \pm 11,5$  нмоль/л проти  $39,3 \pm 4,2$  нмоль/л в І групі–;  $p < 0,01$ ), в наступні терміни вагітності розходження носили менш виражений характер ( $p < 0,05$ ). На протязі прогресування вагітності, відзначається зростання концентрації ПЛ у І групі жінок, але в жодному випадку рівень ПЛ не досягав значення, характерного для даного терміну вагітності в КГ. На нашу думку, низький рівень ПЛ у І групі вагітних, свідчить про функціональну гормональну неповноцінність плаценти з ранніх термінів вагітності та вказує на раннє страждання плода у цих вагітних [23].

Паралелізм, що існує між тяжкістю страждання плода і вмістом естрогенів, дає можливість вважати, що кількісне визначення вмісту естрогенів у матері під час вагітності відображає стан плода і дозволяє визначити страждання, що починається або виражене страждання [225]. Аналіз динаміки рівня Е3 свідчать про достовірно зниження вмісту Е3 у І групі жінок в порівнянні з жінками КГ на протязі всіх термінів гестації, причому в однаковій мірі ( $p < 0,05$ ). Така динаміка рівня Е3, свідчить про зниження власних резервних можливостей ФПК в жінок з ГА в анамнезі, на протязі всієї вагітності в порівнянні з вагітними КГ.

В даний час виділено і зареєстровано близько 40 з'єднань білкової структури, синтез яких пов'язаний з вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. В даний час показана висока діагностична цінність деяких з них: PP12 (ПАМГ-1) – плацентарний  $\alpha 1$  мікроглобулін, SP1 (ТБГ) – трофобластичний

$\beta$ -глікопротеїд, SSBG – тестостеронестрадіол зв'язуючий глобулін, PP14 (AMГФ) –  $\alpha$  2 мікроглобулін фертильності. Будучи маркерами як материнської (PP12 і PP14), так і плодової (SP1) частин плаценти, вони дозволяють оцінити взаємовідносини у фетоплацентарній системі, проводити ранню діагностику гестаційних ускладнень та виявляти страждання плода.

Аналіз динаміки рівня SP1 у обстежених вагітних протягом спостереження показав, що його рівень збільшується з зростанням терміну вагітності в обох групах. У вагітних КГ спостерігається плавне зростання рівня SP1 з раннього терміну вагітності до 36 тижнів гестації. Порівняно з цим в у вагітних із ГА в анамнезі, динаміка SP1 характеризується кривою, де збільшення його рівня чергується з плато, але зберігається загальна тенденція зростання рівня SP1 по мірі прогресування вагітності.

Рівень PP12 у вагітних КГ, протягом усього періоду спостереження, був монотонно низьким і коливався від 12 до 20 нг/мл з незначним зниженням по мірі прогресування вагітності, концентрація PP12 у I групі вагітних була в межах 32,0-50,0 нг/мл у терміни від 22 до 40 тижнів вагітності, тобто рівень PP12 в I групі в 2-3 рази перевищував показники КГ жінок. Динаміка рівня PP12 у вагітних із ГА в анамнезі, характеризувалася збільшенням концентрації білка 26-28, 34-36 тижнів вагітності і зменшенням його рівня в 32-34, 38-40тижнів вагітності.

Згідно отриманих нами даних, тільки в 20-24 тижні вагітності (КГ –  $145,2 \pm 8,2$  нг/мл та I група -  $198,7 \pm 12,2$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) та в 24-28 тижні (КГ –  $114,1 \pm 7,3$  нг/мл та I група -  $134,2 \pm 6,3$  нг/мл;  $p < 0,05$ ) рівень PP14 був достовірно вище у вагітних I групи.

Аналізуючи динаміку рівня К на протязі вагітності відзначається поступове прогресивне збільшення його вмісту зі збільшенням терміну гестації в обох досліджуваних групах, але, динаміка рівня К в I групі досліджуваних вагітних відрізняється від цього показника в вагітних КГ: у вагітних із ГА в анамнезі рівень К був варіабельним, однак, на протязі всього спостереження ні в одній із пацієток рівень К не досягав показників характерних для вагітних КГ. Таким чином, рівень К в сироватці крові вагітних жінок із ГА в анамнезі був достовірно нижче ( $p < 0,05$ ) протягом усього періоду гестації порівняно з вагітними КГ.

Наше дослідження показало, що зі збільшенням терміну вагітності, в обох досліджуваних групах, рівень 17-ОП зростає: в КГ з  $3,9 \pm 0,8$  нмоль/л у 20 тижнів вагітності до  $30,1 \pm 1,2$  нмоль/л у 36-40 тижнів, а в І групі вагітних - з  $5,8 \pm 0,6$  нмоль/л у 20 тижнів вагітності до  $18,2 \pm 1,8$  нмоль/л у 36-40 тижнів. Аналіз динаміки 17-ОП в обох групах показав, що рівень цього гормону в досліджуваних групах достовірно не відрізнялися з 16 до 32 тижнів вагітності, а з 32 по 40 тижнів вагітності він був достовірно нижче у вагітних із ГА в анамнезі (КГ -  $26,2 \pm 0,9$  нмоль/л та  $30,1 \pm 1,2$  нмоль/л проти  $16,6 \pm 1,4$  нмоль/л та  $18,2 \pm 1,8$  нмоль/л в І групі відповідно;  $p < 0,05$ ).

Аналіз динаміки рівня Т у обстежених нами вагітних показав, що в обох групах спостерігається тенденція до прогресивного збільшення рівня Т в динаміці гестаційного процесу. При вивченні порівняльних аспектів встановлено, що достовірні розходження між групами були відсутні тільки в 16-20 тижнів вагітності ( $p > 0,05$ ), після 20 тижня вагітності спостерігається достовірне зниження рівня Т у вагітних із ГА в анамнезі, причому з однаковою закономірністю ( $p < 0,05$ ).

Тобто, за результатами нашого дослідження можливо зробити висновок, що у вагітних, із ГА в анамнезі, на протязі вагітності збільшення рівня РР 12, РР 14 та зниження рівня SP1 є маркером порушення матково-плацентарного кровообігу, ризику розвитку ЗРП, дистресу плода та народження дитини з низькою масою тіла. Динамічне спостереження на протязі вагітності за рівнем гормонів і плацентарних білків, яке характеризує особливості гормонального стану ФПК та надниркових залоз, дозволило нам скласти цілісне уявлення про особливості ендокринних взаємовідносин у динаміці вагітності у жінок із ГА в анамнезі і встановити критерії, які дозволять оцінити функціональний стан ФПК і плода, спрогнозувати акушерські та перинатальні ускладнення у цих вагітних і оцінити ефективність проведеної терапії.

Головна роль у прогнозуванні ризику акушерських та перинатальних ускладнень надається ультразвуковому дослідженню. Одним з важливих напрямків використання ультразвукового сканування в оцінці стану фето-

плацентарної системи є фето- та плацентометрія, яка дозволяє визначити наявність патологічних змін в плаценті та в функціональному стані плода. При оцінці функціонального стану ФПК були вивчені основні ультразвукові функціональні показники в такі терміни вагітності: 16-20; 28-32 і 37-39 тижнів. Ці терміни були визначені у зв'язку з особливостями функціонального стану ФПК, що мають місце у вагітних високого ризику, що до розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, до яких відносяться і вагітні із ГА в анамнезі.

При оцінці функціонального стану ФПК в 16-20 тижнів вагітності у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі спостерігаються перші ознаки компенсованих порушень цієї системи.

Аналіз даних фето- та плацентометрії в 28-32 тижнів вагітності у вагітних І групи, говорить про те, що частота асиметричної форми ЗРП зросла до 16,7% і в 3,3% мала місце симетрична форма ЗРП; порушення серцевої діяльності плода зустрічалися в 10,0% спостережень, також як і субкомпенсовані форми порушень дихальних рухів плоду, його рухової активності і тону (по 13,3-8,0%). Прогностично несприятливим є поява в одиничних випадків декомпенсованої форми порушення дихальних рухів плоду (3,3%) та його рухової активності (6,7%). У цих жінок відбулися передчасні пологи в 29-30 тижнів на тлі передчасного розриву плодових оболонок. Зміни з боку плаценти і навколоплідних вод носили більш виражений характер у порівнянні з попереднім терміном обстеження: частота передчасного дозрівання плаценти зросла до 13,3%, а в двох випадках (6,7%) з'явилося поєднане виснаження плаценти та випередження дозрівання. Відповідно до загальної оцінки стану ФПК в 28-32 тижня вагітності рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав 83,3%; у 10,0% - спостерігалися субкомпенсовані зміни та в двох випадках (6,7%) – декомпенсовані. Матково-плацентарно-плодового кровообіг у обстежених вагітних характеризувалися достовірним посиленням кровообігу в артерії пуповини (АП) (СДВ КШК - до  $5,3 \pm 0,4$  і ІР - до  $1,3 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) і в маткових артеріях (МА) (СДВ КШК - до  $2,5 \pm 0,1$  і ІР - до  $0,7 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ) на фоні зниження кровообігу в середньомозковій артерії плода (СМА) (СДВ КШК - до  $4,8 \pm 0,3$  і ІР - до  $0,4 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Зміни функціонального стану ФПК у вагітних із ГА в

анамнезі в 28-32 тижнів носять більш виражений характер, що підтверджується збільшенням частоти асиметричної форми ЗРП, порушенням його дихальної і рухової активності; передчасним дозріванням плаценти, а також появою гемодинамічних порушень матково-плацентарно-плодового кровообігу. Така клінічна картина потребує проведення адекватної корекції для профілактики розвитку подальших акушерських та перинатальних ускладнень.

Головна роль у прогнозуванні ризику перинатальних втрат надається ультразвуковій фотометрії. Одним з важливих напрямків використання ультразвукового сканування в оцінці стану фето-плацентарної системи є плацентографія, яка дозволяє визначити локалізацію плаценти, її розмір, структуру та наявність патологічних змін. В ході УЗД-дослідження було з'ясовано, що істотних розходжень у локалізації плаценти на передодні розродження у вагітних обох груп не було. Найбільш часто плацента розташовувалась на передній стінці матки. Згідно з нашими даними, в I групі вагітних частіше виявлялося передчасне дозрівання плаценти – 23,3% проти 6,7% у КГ вагітних. Аналіз морфоструктури плаценти вагітних I групи виявив збільшення товщини плаценти (гіперплазія, більше 45 мм) в 26,7% жінок проти 10,0% у КГ ( $p < 0,05$ ), уповільнений розвиток і стоншення (гіпоплазія, менше 25 мм) – у 20,0% вагітних I групи, розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору – в 23,3% , що вказує на наявність плацентарної дисфункції. Зміна структури плаценти є захисним механізмом, спрямованим на поліпшення життєзабезпечення плода. Даний метод оцінки стану плода є достатньо об'єктивний, але тільки доповнює інші методи оцінки стану плода.

Для вивчення та оцінки особливостей становлення матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у досліджуваних вагітних, проводили доплерографію, яка займає основне місце за своєю інформативністю та дозволяє виявляти гемодинамічні порушення функції плаценти ще на ранніх, доклінічних стадіях [225].

Аналіз результатів доплерометричного дослідження напередодні розродження, показав, що у вагітних, із ГА в анамнезі мають місце незначні порушення плодової гемодинаміки, про що свідчить достовірне збільшення

швидкості кровообігу у венозній протоці - ( $63,74 \pm 3,55$  см/с проти  $38,55 \pm 1,954$  см/с,  $p < 0,05$ ) . Ці зміни являються компенсаторною реакцією, яка направлена на збільшення швидкості та кількості крові, що надходить до плода, а відповідно, і кисню та поживних речовин. Спостерігається підвищення пульсового індексу (ПІ) в маткових артеріях – ( $1,515 \pm 0,052$  проти  $1,345 \pm 0,074$ ,  $p < 0,05$ ), та підвищення ПІ та ІР в мозкових артеріях – ( $1,466 \pm 0,051$  проти  $1,353 \pm 0,040$ ,  $p < 0,05$ ; та  $0,784 \pm 0,025$  проти  $0,722 \pm 0,032$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчить про початок напруження компенсаторних реакцій. Плацентарний коефіцієнт (ПК) дещо знижений в I групі вагітних в порівнянні з показником КГ ( $0,178 \pm 0,032$  проти  $0,186 \pm 0,003$ ), що вказує на зниження плацентарної перфузії у цих вагітних, що, в свою чергу, призводить до збільшення значних порушень показників матково-плацентарного кровообігу та деяких змін у стані плода. Найбільш ранньою ознакою порушення плодово-плацентарного кровообігу є підвищення індексів судинного опору в маткових артеріях. Прогресування патологічного процесу супроводжується розповсюдженням гемодинамічних порушень на аорту плода.

Таким чином, у вагітних із ГА в анамнезі розвивається ПД та хронічний дистрес плода, що підтверджується нашими дослідженнями. При зростанні терміну вагітності в них відбувається пригнічення функціональної активності та компенсаторних можливостей фето-плацентарної системи, що супроводжується зниженням матково-плацентарно-плодового кровообігу. Проведені дослідження показали, що у вагітних I групи має місце достовірне збільшення швидкості кровообігу у венозній протоці в порівнянні з КГ. Оскільки дані показники змінюються в першу чергу, то їх можна вважати ранніми маркерами гіпоксичних уражень плода. Як свідчать результати функціональних методів дослідження, зміни в системі мати-плацента-плід у вагітних із ГА в анамнезі, носять не тільки компенсований, але в ряді випадків суб- і декомпенсований характер. Отримані результати цілком корелюють із проведеними клінічними дослідженнями і з результатами динамічного спостереження за рівнем вмісту гормонів і плацентарних білків на протязі всієї вагітності у цих жінок та свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів і необхідність їх удосконалення.

Наші дані дослідження показали наявність порушень в ФПК, особливо в II половині вагітності, у жінок із ГА в анамнезі. Отримані дані стали основою для розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на усунення цих зрушень та покращення показників функціонального стану плода та ФПК у цих жінок.

Оцінюючи ефективність запропонованої лікувально-профілактичної методики необхідно відзначити відсутність алергічних реакцій і індивідуального несприйняття використаних лікарських препаратів.

Порівняльний аналіз динаміки рівня ЕЗ на протязі вагітності, у вагітних із ГА в анамнезі, показав, що рівень ЕЗ порівняно з вагітними КГ був достовірно нижче ( $p < 0,05$ ) тільки до 24 тижня вагітності (I група –  $19,7 \pm 5,2$  нмоль/л, II група –  $18,8 \pm 3,4$  нмоль/л проти  $29,6 \pm 2,8$  нмоль/л в КГ;  $p < 0,05$ ), а надалі відбувалося його достовірне збільшення в групі вагітних, які отримували запропоноване нами лікування, починаючи з 24-28 тижня вагітності (I група –  $28,9 \pm 4,3$  нмоль/л проти  $36,1 \pm 3,5$  нмоль/л в II групі;  $p < 0,01$ ). Така тенденція збереглася і напередодні розродження (I група –  $71,6 \pm 6,6$  нмоль/л проти  $82,5 \pm 5,4$  нмоль/л в II групі;  $p < 0,01$ ). Порівняльний аналіз рівня SP1, на протязі вагітності, у досліджених вагітних, свідчать про достовірне підвищення рівня SP1 у II групі починаючи з 24 тижня вагітності (I група –  $64,5 \pm 4,3$  мкг/мл проти  $94,7 \pm 6,8$  мкг/мл в II групі;  $p < 0,01$ ), що цілком зберігалось і напередодні розродження (I група  $109,5 \pm 7,4$  мкг/мл і проти  $183,5 \pm 11,2$  мкг/мл в II групі;  $p < 0,01$ ). Порівняльний аналіз рівня PP14 на протязі вагітності свідчить, що варто вказати на однакову закономірність, що полягає в достовірному зниженні рівня PP14 ( $p < 0,05$ ), починаючи з 24 тижня вагітності і до терміну розродження. При використанні запропонованої нами методики спостерігалось достовірне збільшення рівня К, починаючи з 28 тижня вагітності (I група –  $1115,8 \pm 14,3$  нмоль/л порівняно з II групою –  $1560,5 \pm 18,2$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ). Ця тенденція зберігалась до розродження (I група –  $1312,8 \pm 11,3$  нмоль/л порівняно з II групою –  $1738,5 \pm 12,8$  нмоль/л;  $p < 0,05$ ), що дозволяє говорити про ефективність удосконаленої методики корекції ПД у вагітних із ГА в анамнезі.



Таким чином, можливо зробити висновок про ефективність застосованої нами лікувально-профілактичної методики та позитивний її вплив на синтез гормонів та білків в ФПК. Як свідчать дані представлено розділу, додаткове використання у вагітних із ГА в анамнезі запропонованих препаратів під час вагітності дозволяє ефективно коригувати дисгормональні порушення з боку ФПК і впливати на синтез основних плацентарних білків.

Відповідно до порівняльного аналізу оцінки функціонального стану ФПК в 28-32 тижні вагітності, частота ПД була достовірно нижче у вагітних, які використовували запропоновану нами методику. Так, рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав у вагітних II групи 93,3% порівняно з 83,3% випадків у пацієток I групи; субкомпенсовані зміни спостерігалися у 6,7% вагітних II групи порівняно з 10,0% випадків у пацієток I групи; декомпенсовані порушення ФПК мали місце в 6,7% випадків тільки у пацієток I групи. Аналіз динаміки змін показників матково-плацентарного кровообігу в 28-32 тижня вагітності показав, що у вагітних II групи на тлі застосування запропонованої нами методики, спостерігається достовірне зниження кровообігу в артерії пуповини (СДВ КШК АП - до  $4,6 \pm 0,2$  і ІР - до  $0,9 \pm 0,04$  проти СДВ КШК АП -  $5,3 \pm 0,4$  і ІР -  $1,3 \pm 0,1$ ;  $p < 0,01$ ) та в маткових артеріях (СДВ КШК МА - до  $2,1 \pm 0,1$  і ІР - до  $0,6 \pm 0,02$  проти СДВ КШК МА -  $2,5 \pm 0,1$  і ІР -  $0,7 \pm 0,03$ ;  $p < 0,01$ ) на фоні нормалізації кровообігу в середньомозковій артерії плода (СДВ КШК СМА - до  $5,5 \pm 0,5$  і ІР - до  $0,6 \pm 0,03$  проти СДВ КШК СМА -  $4,8 \pm 0,3$  і ІР -  $0,4 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Найбільш достовірно виражені розходження між досліджуваними групами вагітних, спостерігалися безпосередньо перед розродженням.

При оцінці даних БПП ми спостерігали, що завдяки застосування нашої методики загальна оцінка БПП у вагітних II групи була достовірно вище і склала  $8,88 \pm 0,38$  балів порівняно з  $7,8 \pm 0,85$  балів у вагітних I групи,  $p < 0,05$ .

Аналіз даних УЗД в ці терміни вагітності продемонстрували достовірне зниження частоти передчасного дозрівання плаценти (I група - 23,3% проти 10,0% в II групі;  $p < 0,05$ ), розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору (I група - 23,3% проти 13,3% в II групі;  $p < 0,05$ ), збільшення товщини

плаценти (I група – 20,0% проти 6,7% в II групі;  $p < 0,05$ ), Частота ЗРП, при використанні запропонованої методики у вагітних із ГА в анамнезі, достовірно знизилась в 2,7 рази (I група – 26,7% проти 10,0% в II групі;  $p < 0,05$ ). У якості підтвердження цих результатів варто привести дані матково-плацентарного кровообігу в 37-39 тижнів вагітності у досліджуваних вагітних із ГА в анамнезі. УЗД в системі мати-плацента-плід продемонстрували наявність певних гемодинамічних змін в системі матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу у вагітних II групи, порівняно з вагітними I групи. В групі вагітних з розробленою нами схемою комплексної медикаментозної корекції кут-незалежні індекси були достовірно нижче ( $p < 0,01$ ), то серед вагітних зі стандартною схемою лікування ПН навпаки, спостерігалось підвищення ІР та ІІІ в МА, АП та в венозному протоці. Слід зауважити, що у вагітних із ГА в анамнезі II групи в динаміці вагітності відбувалось поступове зменшення периферичного судинного опору мікроvasкулярної системи плаценти, що супроводжувалось збільшенням плацентарної гемоперфузії та менш вираженим зниженням ІІІ і ІР в аорті плода, порівняно з аналогічними показниками в МА та АП. Суттєвих розбіжностей стосовно показників кровообігу в СМА між групами не було, доплерометричні індекси в обох групах залишались в межах фізіологічної норми. Плацентарний коефіцієнт (ПК) був достовірно вище в II групі вагітних в порівнянні з цим показником в I групі ( $0,183 \pm 0,021$  проти  $0,178 \pm 0,032$ ;  $p < 0,01$ ), що також вказує на покращення плацентарної перфузії у цих вагітних. Підтвердженням всього вище сказано і є загальна оцінка стану ФПК в 37-39 тижнів вагітності у жінок із ГА в анамнезі. Так, рівень компенсованих змін у системі мати-плацента-плід склав у вагітних II групи 90,0% порівняно з 76,6% випадків у пацієток I групи; субкомпенсовані зміни спостерігалися у 10,0% вагітних II групи порівняно з 16,7% випадків у пацієток I групи; декомпенсовані порушення ФПК мали місце в 6,7% випадків тільки у пацієток I групи.. Результати ехографічних методів дослідження свідчать, що запропонована нами методика дозволяє істотно знизити частоту різноманітних форм ПН, що підтверджують акушерські та перинатальні наслідки розродження цих жінок.

Аналіз перебігу вагітності, пологів та неонатального періоду підтвердив всі позитивні зміни функціонального стану плода та плаценти у вагітних із ГА в анамнезі, які застосовували рекомендовану нами методику.

Порівняльний аналіз перебігу II половини вагітності показав, що нам удалося достовірно знизити частоту загрози передчасних пологів (I група – 33,3% проти II група – 13,3%;  $p < 0,05$ ); ПН (I група – 43,3% проти II група – 23,3%;  $p < 0,05$ ) і прееклампсії (I група – 26,7% проти II група – 13,3%;  $p < 0,05$ ) при незміненому рівні частоти розвитку гестаційної анемії та загостренню соматичної патології. При цьому, по термінах розвитку основних акушерських ускладнень істотні розходження були відсутні.

Основним позитивним моментом застосування запропонованої нами лікувально-профілактичної методики є достовірне зниження частоти передчасних пологів (I група – 23,3% проти II група – 10,0%;  $p < 0,05$ ) у жінок II групи та збільшення частоти пологів в строк (I група – 73,4% проти II група – 90,0%;  $p < 0,05$ ). Випадків переношування вагітності у пацієток II групи не спостерігалось на відміну від одного випадку у жінки I групи (3,3%). Треба відмітити, що основні причини недоношування по групах істотно не відрізнялися, але звертає на себе увагу перевага передчасного розриву плодових оболонок у пацієток I групи, які отримували загальноприйнятні методи профілактики цього ускладнення (I група – 57,1% проти II група – 33,3%).

Порівняльний аналіз методів розродження вагітних із ГА в анамнезі показав достовірне зниження частоти абдомінального розродження (I група – 36,7% і II – 23,3%;  $p < 0,05$ ). Пологи через природні статеві шляхи у вагітних I групи склали 63,3% випадків порівняно з 76,6% випадків у вагітних II групи. Зниження частоти КР, за даними нашого дослідження, відбулося за рахунок достовірного зменшення таких показань, як гострий дистрес плода (I група – 36,3 % проти II група – 28,6%;  $p < 0,05$ ) та неефективне лікування аномалій пологової діяльності (I група – 27,3% проти II група – 14,3%;  $p < 0,05$ ). В інших випадках мали місце такі показання, як тазове передлежання крупного плода, клінічно вузький таз, соматична патологія (I група – 36,4% та II група – 57,1%). Порівняльний аналіз перебігу післяпологового періоду у жінок із ГА в анамнезі не показав достовірних змін.

Головним показником ефективності запропонованих лікувально-профілактичних заходів застосованих при вагітності є перинатальні наслідки розродження. Згідно отриманих нами результатів, ми спостерігали достовірне зниження частоти ЗРП (І група – 23,3% проти ІІ група – 10,0%;  $p < 0,05$ ), асфіксії новонароджених (І група – 20,0% проти ІІ група – 13,3%;  $p < 0,05$ ) та достовірне збільшення частоти новонароджених, які народилися в задовільному стані у жінок із ГА в анамнезі, які отримували запропоновану нами лікувально-профілактичну методику на протязі вагітності ((І група – 53,3% проти ІІ група – 73,3;  $p < 0,05$ ). Порівняльний аналіз перебігу раннього неонатального періоду у новонароджених, від матерів із ГА в анамнезі, показав достовірне зниження частоти недоношування і на цьому тлі достовірне зниження синдрому дихальних розладів (І група – 23,3% проти ІІ група – 13,3%;  $p < 0,05$ ) та постгіпоксичної енцефалопатії (І група – 13,3% проти ІІ група – 6,7%;  $p < 0,05$ ) при тому, що такі ускладнення неонатального періоду, як гіпербілірубінемія та геморагічний синдром мали місце в одиничних випадках (3,3%) в обох групах дослідження. Перинатальної летальності серед новонароджених ІІ групи ми не спостерігали.

Перебіг ранньої неонатальної адаптації у дітей, матері яких отримували рекомендовану терапію, був значно кращим. Захворюваність новонароджених склала 16,7% проти 26,6% дітей групи порівняння.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтвердили, що вагітні із ГА в анамнезі, складають групу високого ризику щодо розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, що розвиваються на фоні дисадаптації в системі мати-плацента-плід ендокринного генезу. Використання запропонованої нами методики дозволяє вчасно й ефективно коригувати виникаючі дисгормональні і дисметаболічні порушення, що в остаточному підсумку дозволяє знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із ГА в анамнезі.

## ВИСНОВКИ

На підставі вивчення нових аспектів патогенезу розвитку плацентарної дисфункції з метою покращення репродуктивного здоров'я жінок Сумщини, а також завдяки розробці та впровадженню комплексу лікувально–профілактичних заходів, спрямованих на корекцію порушень функціонального стану ФПК.

1. Ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних із ГА в анамнезі, показав, що він був ускладнений загрозою переривання вагітності (87,5%), ПД (60,0%), дистресом плода (28,5%), ЗРП (32,0%), аномаліями пологової діяльності (10,0%), несвоєчасним виливом навколоплідної рідини (72,0%), які обумовили високу частоту розродження шляхом кесарського розтину (47,5%).
2. Клінічний перебіг вагітності у досліджуваних нами вагітних із ГА в анамнезі, супроводжується високою частотою загрози переривання вагітності (33,3%;  $p < 0,05$ ) на тлі істміко-цервікальної недостатності (16,7%). Після 20 тижнів вагітності значним рівнем гестаційної анемії (53,3%); ПД (43,3%); загрози передчасних пологів (33,3%) і прееклампсії (26,7%).
3. Частота передчасних пологів у цих вагітних складає 23,3%, а серед основних причин частіше інших зустрічається передчасний розрив плодових оболонок (57,1%), у 28,6% спостережень мала місце підвищена скорочувальна активність матки і тільки в одному випадку (14,3%) – дострокове розродження шляхом операції кесарева розтину в зв'язку з хронічним дистресом плода на тлі ПД і ЗРП III ступеню.
4. Серед основних методів розродження варто вказати на високу частоту КР, у кожної третьої вагітної із ГА в анамнезі (36,7%) була проведена ця операція. В структурі показань до операції переважали гострий дистрес плода на тлі ПД (36,3%) та неефективне лікування аномалій пологової діяльності (27,3%).

5. Перинатальні наслідки розродження у вагітних із ГА в анамнезі, характеризуються високою частотою ЗРП (23,3%); асфіксії новонароджених (20,0%), синдрому дихальних розладів (23,3%), обумовлений недоношеністю, а також постгіпоксична енцефалопатія (13,3%). Сумарні перинатальні втрати складають 66,7% (синдром дихальних розладів на фоні глибокої недоношеності і гостра асфіксія плода на фоні тяжкої форми ЗРП).
6. Динаміка рівня гормонів та плацентарних білків на протязі вагітності у цих жінок показала, що ПН у них розвивається з 20 тижнів вагітності на тлі виражених дисгормональних і дисметаболических порушень: зниження вмісту плацентарного лактогену, естріолу і кортизолу на фоні одночасного збільшення концентрації плацентарних білків – плацентарного  $\alpha$ -1 мікроглобуліну;  $\alpha$ -2 мікроглобуліну фертильності і трофобластичного  $\beta$ -глікопротеїду; з 24 тижня достовірно зменшується рівень тестостерону, а після 32 тижнів – 17-оксипрогестерону і дегідроепіандростерону-сульфату.
7. Особливості формування та функціональний стан ФПК за даними інструментальних методів дослідження у вагітних із ГА в анамнезі, показали, що зміни функціонального стану ФПК спостерігаються з 28 тижня вагітності і характеризуються високою частотою ЗРП (16,7%); порушеннями серцевої діяльності плода (10,0%); дихальних рухів плода (13,3%); його рухової активності (13,3%) і тонусу (8,0%). Субкомпенсовані порушення ФПК мають місце в 10,0% і декомпенсовані в 6,7%. Матково-плацентарно-плодового кровообіг у обстежених вагітних характеризувалися достовірним посиленням кровообігу в артерії пуповини (АП) (СДВ КШК - до  $5,3 \pm 0,4$  і ІР - до  $1,3 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) і в маткових артеріях (МА) (СДВ КШК - до  $2,5 \pm 0,1$  і ІР - до  $0,7 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ).
8. Використання запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів у вагітних із ГА в анамнезі, дозволило знизити частоту загрози передчасних пологів (з 23,3% до 13,3%); ПД (з 43,3% до 23,3%); прееклампсії (з 26,7% до 13,3%); передчасних пологів (з 23,3% до 10,0%); кесаревих розтинів (з 36,7% до 23,3%); ЗРП (з 23,3% до 10,0%); асфіксії новонароджених (з 20,0%

до 13,3%); синдрому дихальних розладів (з 23,3% до 13,3%); постгіпоксичної енцефалопатії (з 13,3% до 6,7%), а також попередити перинатальні втрати у жінок Сумського регіону.

## Практичні рекомендації

1. Вагітні жінки із ГА в анамнезі, складають групу високого ризику щодо розвитку ПД.
2. Всім вагітним, із ГА в анамнезі, УЗД належить проводити в терміни 10-12 та 20- 22 тижні вагітності з визначенням локалізації та товщини плаценти, її ехоструктури, ступеню зрілості та структури шийки матки. При виявленні порушень слід проводити доплерометричне дослідження кривих швидкостей кровообігу в маткових та артеріях пуповини з метою ранньої діагностики плацентарної недостатності.
3. Для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у цих вагітних, необхідно використовувати додатково до загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів.
4. З метою контролю за ефективністю проведених лікувально-профілактичних заходів крім функціональних методів дослідження (ехографія, КТГ, БПП, доплерометрія) необхідне визначення в сироватці крові з 20 тижнів вагітності рівень плацентарного лактогену, естріолу; кортизолу і плацентарних білків: плацентарного  $\alpha$ -1 мікроглобуліну;  $\alpha$ -2 мікроглобуліну фертильності і трофобластичного  $\beta$ -глікопротеїду; з 24 тижня – рівень тестостерону, а з 32 тижня – 17-оксипрогестерону і дегідроепіандростерону-сульфату, як маркерів ефективності проведеної терапії.



## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Гилязутдинов И. А. Неирозэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. Руководство для врачей: 2изд., испр. и доп. / Гилязутдинов И. А., Гилязутдинова З. Ш, Боголюбова И. М. – М. : МЕДпресс-информ. – 2008. – 432с.
2. Телунц А. В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин: 2-е изд. / Телунц А. В., Богданова Е. А. – М. : МЕДпресс. – 2006. – 96 с.
3. Резников А. Г. Инновации в гормональной терапии гиперандрогенно патологии у женщин / Резников А. Г. // Здоров'я України. – 2010. – № 22/1 (додатковий).
4. Нелидова Н. Э. Психическое здоровье беременных с гиперандрогенией / Нелидова Н. Э., Габитова Н. А., Гуткевич Е. В., Перчаткина О. Э., Семке В. Я., Агаркова Л.А. // Гинекология. – 2006. – №8. – С. 5–6, 11–13.
5. Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей / Гуркин Ю. А. – М. : МИА. – 2009. – 696 с.
6. Андреева В. О. Роль фактора некроза опухоли  $\alpha$  в патогенезе эндокринно-метаболических расстройств у девочек-подростков с синдромом нервной анорексии / Андреева В. О. // Гинекология. – 2006. – №8. – С. 5–6, 11–13.
7. Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология: 3-е изд. / Овсянникова Т. В., Прилепская В. И., Серов В. Н. – М. : МЕДпресс-информ. – 2008. – 528 с.
8. Глазкова О. Л. Клиническая гинекология. Учебное пособие / Глазкова О. Л., Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В. – М. : МИА. – 2009. – 616 с.
9. Сидорова И. С. Практическое руководство по клинической гинекологии: учеб. пособие / Сидорова И. С. – М. : МЕДпресс-информ. – 2006. – 448 с.
10. Манушарова Р. А. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей / Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. – М. : МИА. – 2008. – 280 с.

11. Women With Polycystic Ovary Syndrome // Diabetes. – April 2011 № 3(11). – P. 178–183.
12. Соболева Е. Л. Гирсутизм: пособие для врачей / Э. К. Айламазян, Соболева Е. Л., Потин В. В., Тарасова М. А. – СПб.: Н-Л. – 2007. – 52 с.
13. Айламазян Э. К. Гинекология: от пубертата до постменопаузы. Практическое руководство для врачей: 3-е изд., доп. / Айламазян Э. К. – М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 512 с.
14. Overview of New Therapeutic Developments for Acne Expert Rev // Dermatol. // April- 2011 (11). – P. 232–236.
15. Манухин И. Б. Синдром поликистозных яичников / Манухин И. Б., Геворкян М. А. // Медицинская газета. – 2002. – № 21–22 (125–126). – С. 38–39.
16. Манухин И. Б. Синдром поликистозных яичников / Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский И. Е. – М.: МИА. – 2004. – 192 с.
17. Fegan G. Cushing's Syndrome in Women With Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism / Fegan G., Derek D., Krone N., Bosman D., Peter J. [et al.] Nat Clin Pract Endocrinol Metab. – 2012. – № 3(11). – P. 778–783.
18. Мишиева Н. Г. Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников / Мишиева Н. Г., Назаренко Т. А., Фанченко Н. Д., Джабраилова Д. М. // Проблемы репродукции. – 2001. – № 3. – С. 8–11.
19. Доброхотова Ю. Э. Андрогензависимая дермопатия как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции / Доброхотова Ю. Э., Корсунская И. М., Джобава Э. М., Рагимова З. Э. // Гинекология. – 2006. – № 8. – С. 5–6, 11–13.
20. Цветков И. С. Иммуноморфологическая характеристика хронического экспериментального аутоиммунного оофорита при гиперандрогемии / Цветков И. С., Макарова О. В., Мхитаров В. А. Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 8–11.

21. Геворкян М. А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. Руководство для врачей, 2-е изд., испр. и доп. / Геворкян М. А., Манухин И. Б., Тумилович Л. Г. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 280 с.
22. Качалина Т. С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009.– №3, С.17–21.
23. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. 3-е изд., доп. / Вихляева Е. М. – М. : МИА. – 2006. – 784 с.
24. Тепляшина Е. А. Молекулярные маркеры гормонально-зависимого этапа фолликулогенеза при эндокринном бесплодии / Тепляшина Е. А., Екимова М. В., Пожиленкова Е. А., Салмина А. Б. Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 1. – С. 21–27.
25. First-Line Treatment for Anovulatory Infertility in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Medscape Ob // Gyn & Women's Health. – August 2010- Vol. 146. – № 3. – P.183–188.
26. Wu X. K. Ovarian-adrenal cross-talk in polycystic ovary syndrome: evidence from wedge resection / Wu X. K., Zhou S. Y., Sallinen K. [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 143. – № 3. – P.383–388.
27. Попова С. С. Синдром первичного гиперпролактинемического гипогонадизма в структуре эндокринопатий, сопровождающихся поликистозом яичников. Часть 1: оценка клинических показателей / Попова С. С. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 1. – С. 74–77.
28. Попова С. С. Синдром поликистозных яичников: современная трактовка термина и принципы диагностики / Попова С. С. // Здоровье Украины. – 2006. – № 14/1 – с.12-20.
29. Манухин И. Б. Клинические лекции по эндокринной гинекологии / Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. – М.: МИА. – 2001. – 247 с.

30. Киракосян К. Э. Гиперандрогенные состояния в структуре репродуктивных нарушений у женщин армянской национальности /
31. Киракосян К. Э., Назаренко Т. А., Краснопольская К. В. // Проблемы репродукции. – 2009. – № 5. – С. 25–30.
32. Гаспаров А. С. Гинекология. Учебник для студентов медицинских вузов / Гаспаров А. С., Кулаков В. И., Серов В. Н. – М. : МИА. – 2006. – 616 с.
33. Предтеченская Е. В. Роль гиперпролактинемии и гиперандрогении в патогенезе эпилепсии у женщин / Предтеченская Е. В., Некрасова М. Ф. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 9. – С. 15–20.
34. Zhonghua Y. I. The effects of hyperinsulinemia and insulin-like growth factor-1 on hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome / Zhonghua Y. I. // Xue Za Zhi. – 2012. – Vol. 77. – № 4. – P.266–269.
35. Краснопольская К. В. Диагностика и терапия гиперандрогенных состояний в программах ЭКО (обзор литературы) / Краснопольская К. В., Калугина А. С. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 8. – С. 25–30.
36. Голоусенко И. Ю. Лечение акне у женщин с различными формами гиперандрогении / Голоусенко И. Ю. // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 41–450.
37. Comparison of Pharmacologic Treatments for Ovulation Induction and Achievement of Pregnancy in Women With Polycystic Ovary Syndrome Medscape Ob // Gyn & Women's Health. – February – 2012. – Vol. 77. – № 10. – P.116–159.
38. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / Сидельникова В. М. – М. : МЕДпресс-информ. – 2007. – 352 с.
39. Дуринян Э. Р. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении / Дуринян Э. Р., Байбарина Г. В. // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 62–64.
40. Смолягин А. И. Клинико-лабораторная оценка адаптации к гипобарическойтерапии в лечении женщин с бесплодием, обусловленным

- гиперандрогенией / Смолягин А. И., Ковалевская Л. С., Анисимова Т. М. // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 7. – С. 12–20.
41. Cushing's Syndrome in Women With Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism *Nat // Clin Pract Endocrinol Metab.* – November 2012. – Vol. 70. – № 9. – P. 16–23.
42. Геворкян М. А. Синдром поликистозных яичников / Геворкян М. А., Куш и-линский Н. Е., Манухин И. Б. – М. : МИА. – 2004. – 192 с.
43. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников: 2-е изд. / Назаренко Т. А. – М. : МЕДпресс-информ. – 2009. – 272 с.
44. Комаров Е. К. Состояние репродуктивной функции, местного и системного иммунитета у женщин с гиперандрогенией и полноценным овуляторным менструальным циклом / Комаров Е. К. // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 34–40.
45. Манухин И. Б. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с надпочечниковой гиперандрогенией / Манухин И. Б., Геворкян М. Л., Минкина Г. Н., Манухина Е. И. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т3. – №6. – с. 7–11.
46. Семенина Г. Б. Гиперандрогения и беременность: клинико-гормональные особенности диагностики неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников / Семенина Г. Б. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 14–20.
47. White P. C. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency / White P. C., Speiser P. W. // *Endocr. Rev.* – 2011. – Vol. 21. – N3. – P. 245–291.
48. Al-Harithy R. N. Dehydroepiandrosterone sulfate level in women. Relationships with body mass index, insulin and glucose levels / Al-Harithy R.N. // *Saudi Med J.* – 2012. – Vol. 24, N8. – P. 837–841.
49. Манухин И. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность / Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай Н. Б. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – с. 107.

50. Волкова Н. И. Сравнительный анализ различных подходов к диагностике синдрома гиперандрогении у женщин репродуктивного возраста / Волкова Н. И. // Эндокринология. – 2011. – № 6. – С. 24–30.