

## ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ – Плацентарна недостатність є важливою проблемою сучасної перинатології. Перинатальна захворюваність та смертність у жінок групи високого ризику сягає 60 %. Метою при проведенні проспективного дослідження було вивчення основних ланок формування фетоплацентарної недостатності у жінок із варикозною хворобою на підставі аналізу судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу, рівня естріолу в сироватці крові, ультразвукового дослідження плодо-плацентарного кровотоку та зіставлення з ускладненнями пологів та станом новонароджених.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЖЕНЩИН С ВАРИКОЗНОЮ БОЛЕЗНЬЮ – Плацентарная недостаточность является важной проблемой современной перинатологии. Перинатальная заболеваемость и смертность у женщин группы высокого риска достигает 60 %. Целью при проведении проспективного исследования было изучение основных звеньев формирования фетоплацентарной недостаточности у женщин с варикозной болезнью на основании анализа сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза, уровня эстриола в сыворотке крови, ультразвукового исследования плодо-плацентарного кровотока и сопоставление с осложнениями родового акта и состоянием новорожденных.

FEATURES OF FORMATION OF THE FETO-PLACENTAL INSUFFICIENCY IN WOMEN WITH VARICOSE VEINS – Placental insufficiency is an important problem of modern perinatology. Perinatal morbidity and mortality in women at high risk is 60 %. Our aim in conducting prospective study was to investigate the basic links of formation of the feto-placental insufficiency in women with varicose veins based on the analysis of vascular-platelet and coagulation parts of hemostasis system, the level of estriol in the blood serum, ultrasound fetal and placental blood flow and comparison with complications of delivery and status of newborns.

**Ключові слова:** варикозна хвороба, фетоплацентарна недостатність, перинатальна захворюваність.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, фетоплацентарная недостаточность, перинатальная заболеваемость.

**Key words:** varicose veins, fetoplacental insufficiency, perinatal morbidity.

**ВСТУП** Оптимізація антенатального спостереження вагітних з екстрагенітальною патологією продовжує залишатися однією з найбільш важливих проблем сучасної акушерської науки і практики [1–4]. Вагітні, які страждають від варикозної хвороби, щорічний приріст захворюваності якої становить майже 2,6 %, у цьому плані заслуговують на особливу увагу, оскільки алгоритмічні аспекти антенатального спостереження таких пацієнток відсутні. Разом з тим, поєднання вагітності зі стигмами дисплазії сполучної тканини, підвищенням тромбогенного потенціалу крові й хронічним оксидативним стресом, характерним для варикозної хвороби [1–2], виступає в ролі тригера судинних гестаційних ускладнень. У роботах вітчизняних і зарубіжних вчених [2–4] виявлено ряд закономірностей регуляції венозної системи при вагітності, досліджені різні ланки патогенезу захворювань вен, запропоновані методи діагностики, профілактики і лікування хронічної

венозної недостатності. Відомо, що внутрішньоутробний розвиток плода визначається особливостями функціонування гемодинамічної системи мати–плацента–плід. Частота фетоплацентарної дисфункції (ФПД) у загальній популяції породіль із варикозною хворобою коливається від 3–4 до 45 %, а перинатальна захворюваність у групі новонароджених від матерів із ФПД досягає 70 %.

Однак далеко не всі наявні діагностичні підходи сприяють адекватній діагностиці та прогнозуванню гіпоксичних станів плода та новонародженого.

Метою дослідження було визначення найбільш значущих предикторів формування порушень фетоплацентарного комплексу у вагітних із варикозною хворобою.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Для досягнення поставленої мети ми обстежили 25 вагітних із варикозною хворобою, які склали основну групу. Шляхом рандомізації із загальної популяції роділь відібрали контрольну групу, яка включала 23 соматично здорових вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. За соціальним і сімейним станом, місцем проживання, впливом екологічних та професійних факторів вагітні основної та контрольної груп були однорідними, що дозволило в подальшому судити про відмінності, пов'язані насамперед із варикозною хворобою.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При проспективному дослідженні 48 вагітних встановлено, що середній вік у досліджуваних групах склав 28,7 і 26,9 року відповідно. Кожна друга вагітна основної групи мала обтяжений соматичний анамнез. З огляду на характерну для варикозної хвороби ендотеліальну дисфункцію на тлі оксидативної дезадаптації і тканинної гіпоксії [1, 3], цілком закономірно поєднання її з іншими екстрагенітальними захворюваннями, що характеризуються неспецифічною дисплазією сполучної тканини. Серед екстрагенітальних захворювань у вагітних основної групи переважали захворювання органів зору (24 %) з високою питомою вагою міопії середнього і високого ступенів (16 %), серцево-судинна патологія (16 %) з переважанням вегетосудинної дистонії (8 %) і пролапсу мітрального клапана (4 %), а також захворювання шлунково-кишкового тракту (8 %) і опорно-рухового апарату (20 %). Останні представлені переважно плоскостопістю, симфізітом, сколіозом 2–3 ступенів і міжхребцевими грижами, частота яких достовірно перевищувала аналогічні показники в групі контролю. Разом з тим, на обтяжений соматичний анамнез вказувала кожна третя вагітна контрольної групи. У структурі екстрагенітальної патології у них переважали захворювання сечовидільної (17,3 %), ендокринної (13,04 %) і бронхолегеневої систем (8,69 %). Частота перенесених гінекологічних захворювань свідчила про поєднання варикозної хвороби з дисгормональними порушеннями. У жінок основної групи переважали лейомиома тіла матки – 12 % (група контролю – 4,34 %), функціональні кісти яєчників – 28 % (група контролю – 8,69 %), порушення менструального циклу за типом олігоменореї – 16 % (група контролю – 3,8 %). Звертає на себе увагу значна питома вага запальних захворювань верхнього відділу внутрішніх статевих органів у жінок основної групи – 16 %, що підтверджує імунзапальний механізм пошкодження ендотелію на тлі застійного венозного повнокров'я і оксидативного стресу. Для жінок групи

контролю характерна перевага запальних процесів нижніх відділів жіночої статеві сфери, частота яких становила 13,04 %. На особливу увагу заслуговує вивчення особливостей перебігу вагітності у пацієнок з варикозною хворобою. Порочне коло, що формується у вигляді порушення дренажної функції матки у венозні колектори і підвищення базального тону м'якої тканини, пояснює високу частку невиношування серед жінок основної групи – 12 % (група контролю – 4,34 %). З огляду на наявні дані про характер гестаційної дезадаптації системи гемостазу в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією у вагітних із варикозною хворобою ми провели дослідження судинно-тромбоцитарної і плазмово-коагуляційної ланки системи гемостазу. Виявлено зниження рівня тромбоцитів у вагітних основної групи до  $(198 \pm 12) \cdot 10^9 / \text{л}$ , що було достовірно нижче, порівняно з групою контролю, де цей показник становив  $(281 \pm 14) \cdot 10^9 / \text{л}$ . Відносна тромбоцитопенія, з нашої точки зору, зумовлена внутрішньосудинною активацією тромбоцитів. При оцінці показників коагулограми у вагітних із варикозною хворобою в третьому триместрі встановлено збільшення показника, що характеризує внутрішній шлях згортання. Так, активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) в основній групі склав  $(38,7 \pm 2,1)$ , тоді як в групі контролю він не перевищував  $(35,1 \pm 2,5)$ . Рівень фібриногену у вагітних із варикозною хворобою перевищив аналогічний показник в контрольній групі й склав  $(4,6 \pm 0,58)$  г/л проти  $(2,9 \pm 0,32)$  г/л відповідно, протромбіновий індекс досягав  $112 \pm 3,5$ , що на 24 % перевищує показники групи контролю  $(88 \pm 3,4)$ . На тлі таких змін створюється "сприятливе" середовище для формування переважно хронічної фетоплацентарної дисфункції. Не викликає сумнівів факт опосередкованого впливу різноманітних патологічних факторів на плід через структурні та функціональні зміни плаценти. Для фізіологічного перебігу вагітності характерним є динамічне підвищення вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу. Так, у ранні терміни вагітності в пацієнок контрольної групи вміст естріолу становив  $(3,08 \pm 0,46)$  нмоль/л і до 36 тижнів і 6 днів постійно підвищувався, досягаючи  $(143,00 \pm 6,23)$  нмоль/л. Динаміка показників концентрації основних гормонів плаценти відображає характерний для фізіологічного перебігу вагітності стан напруженості фетоплацентарної системи, що необхідно для завершення процесів генетичного і соматичного росту плода. Разом з тим, рівень естріолу в 36 тижнів і 6 днів в основній групі не перевищував  $(35,30 \pm 3,13)$  нмоль/л, що майже в 3 рази нижче, ніж у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності ( $p < 0,05$ ).

За даними цілого ряду дослідників [3, 4], хронічна венозна недостатність є причиною гіповаскуляризації ворсинчастого хоріона. Зміни, що відбуваються при цьому в плаценті, зумовлені тромбозом судин хоріальних ворсин, що супроводжується формуванням ішемії, відкладенням фібрину і виникненням інфаркту [1, 3]. Виходячи з цього, цікавою видається інтерпретація непрямих критеріїв плацентарної недостатності й пошук маркерів гестаційної дезадаптації. У досліджуваних групах при проведенні плацентометрії виявлено невідповідність ступеня зрілості плаценти гестаційному терміну вагітності, що є одним із маркерів розвитку плацентарної недостатності. Для вагітних основної групи характерне передчасне старіння плаценти: II–III ступінь зрілості плаценти в 32 тижні мали 64 % вагітних основної групи. Найчастіше зазначалося поєднання передчасного дозрівання плаценти з аномальною кількістю амніотичної рідини (маловоддя – 16 % і багатоводдя – 8 %). При проведенні плацентометрії у соматично здорових вагітних в цьому ж терміні гестації у більшості випадків визначалася 0–I ступеня зрілості плаценти. Загальновідомий взаємозв'язок між локалізацією

плаценти і ризиком розвитку плацентарної недостатності: низька плацентация і передлежання плаценти є ще одним маркером плацентарної недостатності [2]. Так, у вагітних основної групи в 4 рази частіше визначалася низька плацентация, що свідчить про формування первинної плацентарної недостатності. Розвиток останньої зумовлено особливостями відтоку крові, який здійснюється переважно в загальну клубову вену, що призводить до виникнення в ній гіпертензії з розвитком рефлюксу крові в нижні кінцівки, посилення венозного повнокров'я і створення умов для тромбоутворення. Оптимальним терміном оцінки плоду-плацентарного кровотоку з метою діагностики його порушень є термін гестації 34–40 тижнів, коли виникають достовірно більш високі значення судинного опору в артеріях пуповини (АП). Так, у вагітних із варикозною хворобою цей показник достовірно перевищує аналогічний у групі контролю  $(0,58 \pm 0,02)$  і становить  $(0,65 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ). Високий судинний опір, у свою чергу, призводить до зниження швидкості кровотоку в артерії пуповини в період діастолі, що супроводжується підвищенням систоло-діастолічного відношення (СДВ), яке в основній групі склало  $(2,69 \pm 0,02)$ , тоді як в контрольній групі не перевищувало  $(2,1 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показників плодового кровотоку були встановлені більш високі значення судинного опору в середній мозковій артерії (СМА) плода у вагітних основної групи порівняно з контрольною групою. Так, середнє значення індексу резистентності (IP) у СМА плода в основній групі склало  $(0,78 \pm 0,02)$  проти  $(0,69 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ). Виявлені відхилення в показниках кровотоку свідчать про сформовану компенсовану фетоплацентарну дисфункцію, характерну для вагітних із варикозною хворобою. Випадків синдрому затримки росту плода за результатами фетометрії, а також нульового або/і реверсивного кровотоку за даними доплерометрії при вагітності в досліджуваних групах вагітних виявлено не було. Разом з тим, зрив компенсаторно-приспосувальних можливостей системи мати – плацента – плід найчастіше наставав у процесі родового акту і проявлявся більш високою частотою ускладнень у вигляді фетального дистресу – 28 % (у групі контролю – 4,34 %), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти – 4,0 % (в групі контролю була відсутня). Діти, народжені від матерів із варикозною хворобою, відрізнялися більш низькою середньою оцінкою за шкалою Апгар, яка на 1-й хв склала  $(6,5 \pm 0,05)$ , на 5-й хвилині –  $(8,0 \pm 0,05)$  (у контрольній групі середня оцінка на 1-й хв –  $(8,0 \pm 0,05)$ , на 5-й хв –  $(8,5 \pm 0,05)$ ).

Під час гістологічного дослідження плацент у жінок із варикозною хворобою виявлено застійні явища в базальних пластинах, міжворсинчастих просторах, з вогнищами некротизованих ворсин і звапнення. Вираження цих змін залежала від локалізації варикозної хвороби: вони були мінімальні при шкірній формі, виражені – при підшкірному варикозі й найбільш значимі – при варикозі вен малого таза.

**ВИСНОВКИ** Результати проведених досліджень вказували на приналежність варикозної хвороби до проявів недиференційованих форм дисплазії сполучної тканини. Значимість даної патології підтверджується системним характером захворювання, що супроводжується каскадом змін ендотелію, що призводить до підвищення судинно-тромбоцитарного і коагуляційного потенціалу, ендотеліальної дисфункції, хронічного оксидативного стресу. Результатом цих змін є формування хронічної плацентарної недостатності, зокрема первинних форм, на що вказує зниження гормональної функції плаценти, непрямі ультразвукові маркери плацентарної недостатності, кореляція між показниками IP і СДО в АП і СМА й ускладненнями родового акту, станом плода та новонародженого.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок та дисплазія сполучної тканини у вагітних як фактор ризику виникнення перинатальних та акушерських ускладнень / Ю. П. Вдовиченко, А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 4(6). – С. 91–94.
2. Особливості консервативного та хірургічного лікування тромбозу глибоких вен у вагітних жінок (методичні рекомендації) / [Ю. В. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, В. Й. Смержевський та ін.]. – К. : Нац. мед. акад. післяд. осв. ім. П. Л. Шупика, 2012. – 28 с.
3. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни / Э. М. Джобаева, А. В. Степанян, Д. А. Панайотиди [и др.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 6 (62). – С. 12–14.
4. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – 5-изд., перераб. и доп. / М. М. Шехтман. – М. : Триада-Х, 2011. – 896 с.
5. Жук С. І. Стан системи гемостазу у жінок з варикозним розширенням вен малого таза / С. І. Жук // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С.138–141.

Отримано 03.02.16