

случаев беременные основной группы были родоразрешены через естественные родовые пути и лишь в 3-х случаях (7,5%) - путём операции кесарева сечения в плановом порядке в связи с экстрагенитальной патологией. У беременных основной группы не было выявлено ни одного случая дистресса плода, а перинатальные потери составили 0%. Также не отмечалось ни одного случая хронической плацентарной недостаточности и рождения новорождённых с признаками гипотрофии, в отличие от беременных из группы сравнения, у которых хроническая плацентарная недостаточность отмечалась в 62%, а гипотрофия плода - в 5% случаев.

### Выводы

Проведена оценка эффективности применения эфферентной терапии у беременных с холестатическим гепатозом, изучение особенностей течения беременности, динамики биохимических показателей крови и исходов беременности при данной патологии. Включение в комплексную терапию холестатического гепатоза беременных эфферентных методов приводит к купированию клинических проявлений заболевания и нормализации биохимических показателей крови у абсолютного большинства беременных с данной патологией, кардинально улучшает исход беременности и снижает частоту невынашивания и перинатальных осложнений.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез/-М., 2002.-270 с.
2. Данченко Е.О. Влияние препаратов желчных кислот на биосинтез ДНК, апоптоз и некроз гепатоцитов *in vitro* // Вопросы медицинской химии. - 2001. - Т. 47, № 2. - С. 236-242.
3. Кан В.К. Холестаза:новое в патогенезе, диагностике и лечении// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - № 3 - С. 25-29.
4. Линева О.И. Холестатический гепатоз беременных // Самара, 2002. - 135 с.
5. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский мед. журнал.-2001.-№ 2.-С. 1-4.
6. Jenkins J.K. Treatment of itching associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy // Ann. Pharmacother. - 2002. -Vol.36. -P.462-465.
7. Kenyon A.P. et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases // BJOG. -2002. -Vol.109.- P.282-288.

УДК: 618.255 – 06 + 618.36 – 008 – 07 – 092

## РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И УРОВНЯ ФАКТОРОВ РОСТА ПЛАЦЕНТЫ В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ВЕРОПОТВЕЛЯН Н.П., БЕЛАЯ В.В., ВЕРОПОТВЕЛЯН П.Н., ГУЖЕВСКАЯ И.В.

г.Кривой Рог, г.Киев

Решение проблемы многоплодной беременности рассматривается как один из важнейших приоритетов и реальных резервов снижения демографического кризиса. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на совершенствования тактики ведения беременности и родов, пациентки с многоплодной беременностью (МБ) продолжают представлять группу высокого риска развития перинатальных осложнений, в том числе плацентар-

ной дисфункції. [8]. Перинатальна захворюваність і смертність при двійні залежить від зиготності і в більшій ступені – від хоріальності.

Антенатальна гибель плода при двійні або трійні в 10 разів вище, ніж при одноплідній вагітності. Перинатальна смертність при монохоріальній двійні в 3-4 рази перевищує таку, як при дихоріальній двійні незалежно від зиготності. По крайній мірі один випадок внутрішньоматочної гибелі плода припадає на 12,7% і 2,5% дихоріальних двоєток 24 тижнів вагітності і на 4,9% і 2,8% після 24 тижнів [1].

Преждевременно роды до 32 недель случаются почти в 2 раза чаще при монохоріальной плацентации (9,2% против 5,5%). При моноамниотической двійні, частота якої становить 5% серед монохоріальних вагітностей, гибель досягає 50-70% [1].

Роль плацентарних факторів росту стає очевидною для забезпечення пролонгування вагітності, нормального функціонування фетоплацентарної системи і родової діяльності [3].

Ведь на етапі формування вагітності, фактори росту забезпечують повноцінне існування системи мати-плацента-плод. Як відомо порушення ангиогенезу призводить до недостаточності першої і другої інвазії цитотрофобласта і супроводжується плацентарною дисфункцією, що призводить до настання преждевременно родов і розвитку гестоза.

Ціль дослідження – оцінити роль пренатальної діагностики і оцінки факторів росту плаценти (PIGF) при багатоплідній вагітності.

### **Матеріали і методи дослідження**

Обстежено 107 вагітних пацієнток з багатопліддієм, що становили основну групу. З них 46 – з монохоріальним типом плаценти, 61 – з бихоріальним типом. Контрольну групу склали 25 здорових вагітних з одноплідною вагітністю.

Вік пацієнток коливався від 27 до 42 років.

Термін вагітності вимірювався від 1-го дня останньої менструації, ранніми клінічними ознаками МБ вважали невідповідність розмірів матки терміну вагітності. Вагітним з підозрою на МБ, клінічними проявами загрози переривання вагітності перше УЗІ проводили в терміні 5-7 тижнів. По програмі пренатального скринінгу УЗІ проводилося в терміні 11-14 тижнів, 18-22 тижнів і 32-34 тижнів вагітності, індивідуально за показаннями проводилося додаткове УЗІ.

Встановлювалося кількість, положення і положення плодів, оцінювалася анатомія плодів, структура і кількість плацент і амніотических порожнин. Во II і III триместрах проводилася доплерометрична оцінка маточно-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку. В III триместрі вагітності обоим плодам проводилася кардіотокографія (КТГ). Вагітним групи ризику, з проявами фето-фетального трансфузійного синдрому (ФФТС), наявністю УЗ маркерів ХА, ВПР плода, гибелью одного з плодів проводилося розширене консультативно-експертне УЗІ Voluson-730 Pro GE (Австрія, США), в т.ч. з використанням новітніх 3D/4D технологій.

За показаннями проводилося кариотипування плодів (біопсія хоріона, плацентоцентез, амніоцентез).

Рівень PIGF в плазмі крові визначали у 37 пацієнток з використанням наборів моноклональних антител в терміні вагітності від 5 до 10 тижнів.

### **Результати дослідження і їх обговорення**

Дані, отримані при проведенні власних досліджень, аналізували в залежності від терміну вагітності, віку пацієнтки, лабораторних досліджень, ехографічних і комп'ютерних показувачів.

Вивчення факторів прогнозування ускладнень багатоплідній вагітності, що призводять до її досрочного переривання, виявило роль ендотеліального фактора росту, що узгоджується з даними Е.Рогової і соавт. [6].

Показувачі МоМ (multiples of median) при багатоплідній вагітності знаходилися в межах 0,7-5,3 для HGG $\beta$  ( $\beta$ - суб'єдиниця хоріогоніотропічного гонадотропіну людини) і 0,7-6,1 для PAPP-A асоційованого з вагітністю плазменного протеїну. При одно-

плодной беременности у 25 женщин из контрольной группы эти показатели для HCG соответствовали 0,2-5,3 (среднее 1,2), для PAPP-A – 0,2-2,4 (среднее 1,09) соответственно.

Представляет интересный результат проведенных биохимических исследований у 41 пациенток в возрасте старше 35 лет, у которых были обнаружены изменения указанных сывороточных маркеров HCG у 9, PAPP-A у 32.

В процессе изменений концентрации HCG, даже у пациенток старше 37 лет, хромосомной патологии не диагностировано.

В результате ультразвукового исследования у 33 пациенток обнаружено увеличение размеров воротникового пространства, у 2 – порок развития невральнoй трубки и у 1 – различные множественные врожденные пороки (голопрозэнцефалия, врожденный порок сердца). В 1 случае был обнаружен синдром Дауна, причем у одного из сросшихся близнецов торакоомфалопагов (у плода с трисомией +21 отмечалась гипоплазия костей носа, атрио-вентрикулярный канал, пренатальная гипополазия – по своим биопараметрам он на 2,5 недели отставал от второго плода).

В другом случае хромосомные аномалии (ХА) была выявлена сразу у двух плодов из дизиготной диамниотической дихориальной двойни: 1 плод мужского пола с трисомией +21 (47,XY+21), второй – женского пола с мозаичной моносомией X (45,X/46,XX). Эти данные были впервые опубликованы нами в 2009 г, в доступной нам литературе подобных случаев мы не встречали [4].

В одном наблюдении синдром Дауна был выявлен у плода с расширением воротникового пространства (РВП). В других 2-х случаях обнаружение РВП у 1-го из плодов с диамниотической монохориальной двойней, впоследствии проявилось эхокартиной ФФТС. Всего ФФТС был обнаружен в 7 случаях. Примечательно, что все эти пациентки были старшего репродуктивного возраста (35-40 лет), у них было выявлено снижение уровня PAPP-A в крови, что послужило основанием для медико-генетического консультирования.

Нарушение процессов регуляции плацентарного кровообращения в сочетании с изменениями реологических и коагуляционных свойств крови при МБ обуславливает высокую частоту акушерской патологии по сравнению с таковой при одноплодной беременности.

У беременных с МБ уже в I триместре выявлены характерные изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза: снижен показатель агрегации тромбоцитов в АДФ ( $29,9 \pm 1,2$  %) у 51 ( $47,6$  %) беременных по сравнению с таковыми в контрольной группе ( $53,7 \pm 2,1$  %), ( $p < 0,01$ ).

Количество тромбоцитов в среднем составило  $(175,3 \pm 10,4) \times 10^9$  /л, а в группе сравнения соответственно  $(241,3 \pm 7,7) \times 10^9$  /л ( $p < 0,05$ ).

В плазменно-коагуляционном звене гомеостаза выявлено повышение концентрации фибриногена до  $(5,7 \pm 0,3)$  г/л, по сравнению контрольной с  $(2,87 \pm 0,7)$  г/л в контроле ( $p < 0,05$ ), повышение растворимых комплексов фибринмометра в сыворотке крови до  $(14,7 \pm 1,1)$  мг/100 мл в исследуемой группе, в группе сравнения  $(4,5 \pm 0,3)$  мг/100 мл ( $p < 0,05$ ), укорочение активированного частично тромбопластинового времени до  $(24,7 \pm 2,7)$ ,  $p < 0,01$ ).

Повышение активности коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза может служить одной из причин невынашивания беременности, развития плацентарной дисфункции и преэклампсии, что согласуется с данными других авторов [6].

Многоплодные роды имели место у 96 пациенток. Среди беременностей двойнями – у 47 женщин беременность наступала самостоятельно (в том числе у 19 – после заместительной гормональной терапии), у 49 женщин МБ наступила в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Первородящих было 73 (76%). Возраст беременных колебался от 27 до 42 лет, повторнородящие составили 23 (23,9%) в возрасте от 33 до 43 лет.

Нами с профилактической целью госпитализировано 87 пациенток (остальные 9 с МБ, у которых беременность наступила естественным образом, отказались от госпитализации). Наиболее частым осложнением в I и II и III триместрах беременности была угроза – 31 (35,6%). Ранний гестоз имел место – в 57 (65,5%) случаях, поздний (преэклампсия) – в 4 (4,5%), в том числе у 1 (1,4%) –тяжелая преэклампсия. Плацентарная дисфункция и ЗВУР плодов в III триместре имела место в 42 (48,2%) наблюдениях.

Определение уровня PIGF в плазме крови беременных позволило начать раннюю профилактику осложнений беременности при многоплодии в сроке 12-14 нед., 16-18 нед., 22-24 нед и 30-32 нед беременности. В комплекс профилактического лечения входили низкомолекулярный прогестерон, дезагреганты, антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин) с мониторингом показателей крови, метаболическая терапия, направленная на улучшение микроциркуляции. С 16-й недели беременности пациенткам с МБ назначались ангиопротекторы – высокоочищенный диосмин, обладающий высокой тропностью к сосудам и возможно слабовыраженными побочными эффектами (флебодиа 600 или детралекс), с 16-18 нед, что позволило улучшить состояние сосудистой стенки в спиральных артериях и нормализовать гемодинамические процессы в маточно-плацентарных сосудах.

Во время родов через естественные родовые пути преждевременное излитие околоплодных вод было у каждой 2-й женщины, раннее излитие околоплодных вод – у каждой 3-й. Обвитие пуповины было у каждого 6-го плода. Среди женщин с МБ роды через естественные родовые в 70% случаев были у повторнородящих. Средняя длительность родов у первородящих колебалась от 7 ч 40 мин до 8 часов, у повторнородящих- 5-5,5 часов. Кровопотеря равнялась от 270 до 450 мл.

Кесаревым сечением (КС) родоразрешено 59 из 96 женщин (61,4%). Показания при плановом родоразрешении к КС были сочетанными: первородящие старше 30 лет, предлежание плаценты у 4 пациенток (6,7%), рубец на матке у 3-х (3,3%), тазовое предлежание первого плода у 6 (10,1%), поперечное положение плодов у 1-й (1,6%), преэклампсия у 3-х (5,4%), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, беременность в циклах ВРТ) - у 42 пациенток из 59 (71%). Показаниями к ургентному КС были: отслойка нормально расположенной плаценты у 9 (15,2%) женщин, аномалии родовой деятельности у 6 (10,1%), миома матки больших размеров - у 3 (5%) пациенток. При проведении операции применяли комбинированный эндотрахеальный наркоз и эпидуральную аналгезию. Выбор метода обезболивания проводили строго индивидуально в каждом конкретном случае.

В результате своевременной коррекции имеющихся клинико-лабораторных изменений стало возможным пролонгирование беременности до 37 нед (35,2+2,7) нед.

Во время операции кесарева сечения и в раннем послеродовом периоде у 4 (6,7%) пациенток возникло гипотоническое кровотечение, которое было остановлено консервативным путем. У 29 (49,1%) женщин отмечалась патология плаценты и пуповины. Средняя продолжительность операции КС составляла 55 мин, время извлечения 1-го плода – 7,7 мин, 2-го – от 8,5 до 9 мин. Всего родилось 96 новорожденных, из них через естественные родовые пути -37, путем абдоминального родоразрешения – 59.

Одним из важных показателей целенаправленной акушерской помощи при МБ является состояние детей при рождении. При родоразрешении путем КС оценку 7,5 до 9 баллов по шкале Апгар на 1-ой мин. имели 51% детей, а при родах через естественные родовые пути – лишь у 29,7%.

В асфиксии в различной степени тяжести на 1 мин. при абдоминальном родоразрешении извлечено 49,3%, а при родах через естественные родовые пути таких новорожденных было 67,9%. Новорожденных в асфиксии средней тяжести при оперативном родоразрешении было втрое меньше, наши данные согласуются с работами Чернухи Е.А. и соавт. [5]. Перинатальная смертность при МБ наблюдалась в 3 случаях (3,1%). Самой высокой была ранняя неонатальная смертность при родах через естественные родовые пути у 2-х пациенток (5,4%): антенатальная гибель плода в 1-ом случае при массе тела 2210,0г и в 1-ом случае синдром дыхательных расстройств (СДР). При абдоминальном родоразрешении в 1 случае имела место интранатальная асфиксия у пациентки с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

*Таким образом, при МБ после абдоминального родоразрешения отмечается снижение перинатальной патологии и смертности. состояние новорожденных достоверно лучше и перинатальная смертность на 57% ниже по сравнению с родами через естественные родовые пути.*

## Выводы

Таким образом, для снижения перинатальных потерь необходима плановая профилактическая госпитализация пациенток с МБ в акушерский стационар перинатальных центров, где имеется высококвалифицированная акушерская, неонатологическая и анестезиологическая службы.

Определение уровня плацентарного фактора роста PIGF у беременных с многоплодием можно использовать в качестве раннего критерия прогнозирования исхода беременности у данного контингента. Низкий уровень PIGF в плазме крови пациенток с МБ является прогностически неблагоприятным для развития осложнений беременности, преждевременных родов, плацентарной дисфункции.

После 30 недель эхографическая оценка функционального состояния фетоплацентарной системы должна проводиться еженедельно.

В случае подозрения на генетически обусловленные аномалии развития, гемолитическую болезнь плода и для определения зрелости легких плода по соотношению уровня лецитина-сфингомиелина следует провести исследование околоплодных вод из каждого плодного мешка под эхографическим контролем [8].

При ведении родов через естественные родовые пути обязателен мониторинг контроль за состоянием всех плодов и сократительной деятельностью матки. В случае диагностики антенатальной гибели одного плода в интересах второго возможно проведение кесарева сечения.

Необходимо проведение эхо-мониторинга с 6-7 недель беременности, который позволяет осуществлять дифференциальный подход к ведению беременности и родов у женщин с МБ, способствуя снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Sebire N., Sniders K., Hudges K, et fl // Br. Obstet. Gynecol.-1997.-Vol. 104.-P. 1203-1207.
2. Shore V.N., Wang T.N., Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. Placenta 1997,18:657-669.
3. Barrialli G., Albania L., Franzese O., The basic residues of placenta growth factor type 2 retrieve sequestered angiogenic factor into a soluble form- Implications for tumor angiogenesis. Am J Pathol 1998, 152, 5,1161-1166.
4. Веропотвелян М.П., Веропотвелян П.М., Васильева Л.А., Горук П.С., Радченко В.В., Кліпов С.В. Багатоплодова вагітність в акушерській практиці //ПАГ. – 2009 - №2. – С.56-63.
5. Чернуха Е.А., Кочиева С.К., Короткова Н.А. «Роддоразрешение при многоплодной беременности» // Акуш. и гинек. – 1997. - № 6. – С. 25-28.
6. Рогова Е.В., Баринов С.В., Долгих Т.И., Савельева И.В. Значение фактора роста плаценты в генезе осложнений при многоплодной беременности //Рос. Вестник акуш.-гинек. - 2012, №6. - С.7-9.
7. Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А., Висайтова М.Б.»Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии» // Акуш. и гинек.ю - 2001. - № 6.- С.5-10.
8. Каретникова Н.А., Стигар А.М., Турсунова Д.Т., Бахарев В.А., Фанченко Н.Д. Пренатальная диагностика при многоплодной беременности //Акуш. и гинек. – 2010. - № 2. - С.29-34.