

УДК 618.3:[616.8-009.24+616.361]-084

КОРЯВА Т.Ф., СІМРОК В.В.
Луганський державний медичний університет

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ НА ТЛІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ

РЕЗЮМЕ. Мета: зниження частоти гестаційних і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією в поєднанні з хронічною патологією печінки шляхом розробки і впровадження науково обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 208 вагітних з преєклампсією в поєднанні з хронічною патологією печінки (81), з «чистою» преєклампсією (42) та окремо з наявністю хронічної патології печінки (41) з метою проведення порівняльного математичного аналізу клініко-лабораторних даних, перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених у вагітних з перерахованою патологією. Вагітні одержували окрім стандартної терапії ПЕ (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.), запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів. Усім пацієнткам окрім загально прийнятих досліджень проводилося дослідження ферментативної функції печінки та показників гемостазиограми, а також визначення стабільних метаболітів NO та ET-1 в сироватці крові та тканині плаценти.

Результати. Виявлено, що частота ПЕ на тлі ХПП складає 9,8%. Підтверджено, що в основі патогенезу розвитку ПЕ значну роль відіграє ендотеліальна дисфункція. Наявність ендотеліальної дисфункції у вагітних з ПЕ в поєднанні з ХПП підтверджена зростанням в сироватці крові вазоконстриктора ET-1 у 2,5 раза ($1,42 \pm 0,35$ фмоль/мл) ($p < 0,01$), зниження вазодилатора NOx у 3,3 раза ($8,3 \pm 3,24$ умоль/мл) ($p < 0,01$). Визначені гестаційні і перинатальні ускладнення у вагітних з ПЕ в поєднанні з ХПП, «чистою» ПЕ, окремою ХПП, та доведено, що частота гестаційних ускладнень залежить від поєднання ПЕ та ХПП. У даній категорії пацієнток були встановлені негативні зрушення у функціонуванні тромбоцитарного, коагуляційного ланок, систем фізіологічних коагулянтів та фібринолізу. Відхилення в гемокоагуляційній ланці характеризувалися зворотними високо значимими кореляційними зв'язками між концентрацією ЛДГ, АлАТ і кількістю PLT ($r = -0,71, p < 0,0001$, $r = -0,75, p < 0,0001$, відповідно), ЛДГ і АЧТВ та АлАТ і АЧТЧ ($r = -0,66, p < 0,0001$, $r = -0,73, p < 0,0001$, відповідно), між рівнем АТ-III та ЛДГ і АлАТ ($r = -0,69, p < 0,0001$, $r = -0,83, p < 0,0001$, відповідно) та прямо пропорційними позитивними зв'язками між ФГ та ЛДГ і АлАТ ($r = 0,73, p < 0,0001$, $r = 0,78, p < 0,0001$, відповідно). В основі встановлених відхилень, найімовірніше, лежить гепатоцилюлярна недостатність, як причина зниження продукції багатьох компонентів гемостазу.

Висновок. Впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів призвело до зниження ризику розвитку: загрози передчасних пологів – у 3,0 раза ($p < 0,05$); плацентарної недостатності – у 1,8 раза ($p < 0,05$); СЗРП – у 2,2 раза ($p < 0,05$); передчасних пологів – у 5 разів ($p < 0,05$); кесарського розтину – у 4 рази ($p < 0,05$); РДС – у 3 рази ($p < 0,05$); ЗВУР – у 4 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, хронічна патологія печінки, оксид азоту, ендотелін-1.

Часте посилення перебігу хронічної патології печінки (ХПП) у період гестації зумовлене фізіологічними порушеннями в регуляції і функціонуванні гепатобіліарної системи у вагітних [1-3]. На сьогодні встановлено, що зросла кількість безсимптомної ХПП, яка супроводжується тільки підвищенням рівня печінкових трансаміназ в 8,9% випадків [3, 4]. Порушення ферментативної функції печінки при ХПП ще більше посилюється на тлі гестації, це сприяє пошкодженню внутрішньої стінки дрібних і середніх судин з розвитком ендотеліозу, що призводить до дисбалансу між вазоконстрикторами та вазодилаторами в бік підвищення потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 (ЕТ-1) та зниження вазодилатора – оксиду азоту (NO) з розвитком системної вазоконстрикції, гіперкоагуляції, пору-

шення бар'єрної функції ендотелію. Доведена роль дисбалансу ендотелій-залежних вазоактивних субстанцій у потенціуванні порушень печінкової гемодинаміки та формуванні підвищеного тиску у системі воротної вени на тлі хронічного ураження печінки. Тож одним із перспективних напрямків вивчення патогенезу розвитку гестаційних ускладнень у вагітних з ХПП та преєклампсією (ПЕ) є вивчення рівня маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД) ЕТ-1 та NO, роль яких в розвитку акушерської патології підтверджена дослідженнями [4-6].

Мета: зниження частоти гестаційних і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією в поєднанні з хронічною патологією печінки шляхом розробки і впровадження науково обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи

Ретроспективно було проаналізовано 4485 історій пологів жінок, які народжували в Луганському обласному Центрі Материнства за період з 2001 по 2009 роки для встановлення частоти наявності ПЕ в поєднанні з ХПП у вагітних, а також виявлення частоти ускладнень вагітності та пологів, перинатальної захворюваності.

Проведено комплексне обстеження 208 вагітних з ПЕ в поєднанні з ХПП (81 жінка), з «чистою» ПЕ (42 жінки) та окремо з наявністю ХПП (41 жінка) з метою проведення порівняльного математичного аналізу клініко-лабораторних даних, перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених у вагітних з перерахованою патологією. Вагітні одержували окрім стандартної терапії ПЕ (наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.), запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів. Усім пацієнткам окрім загально прийнятих досліджень проводилося дослідження ферментативної функції печінки та показників гемостазіограми, а також визначення стабільних метаболітів NO та ET-1 в сироватці крові та тканині плаценти.

На підставі отриманих результатів був розроблений і впроваджений патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів у вагітних з ПЕ в поєднанні з ХПП, спрямований на зниження гестаційних і перинатальних ускладнень.

Проведена клініко-лабораторна оцінка ефективності розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Ступінь тяжкості ПЕ оцінювали за даними Протоколу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. розділ «Гіпертензивні розлади у вагітних». Вагітні заповнювали спеціально розроблені відповідники, в яких вони відображали зміни свого стану здоров'я.

Дослідження ферментативної функції печінки та показників гемостазіограми проводилися шляхом забору примірників сироватки крові з 9 до 11 години ранку. Після центрифугування при кімнатній температурі, примірники сироватки були заморожені при температурі -20°C та зберігались до дослідження. Визначення активності АсАТ, АлАТ, ЛДГ в сироватці крові проводили кінетичним методом (Л. А. Данілова, 2003). Вивчення даних показників проводилося, як найбільш чутливих функціональної активності гепатоцитів. Із показників гемостазіограми оцінювали тромбоцити (PLT), розчинний фібрин-мономерний ком-

плекс (РФМК), активований частково тромбінний час (АЧТЧ), фібриноген (ФГ), антитромбін III (АТ-III). Дослідження проводили на аналізаторі «Express 550» із застосуванням стандартних комп'ютерних програм та реактивів для даного аналізатора.

Визначення стабільних метаболітів NO та ET-1 в сироватці крові та тканині плаценти. Для визначення нітратів ми застосовували діазотування на основі реакції Грісса, нітрати відновлювали до нітритів, з послідовним діазотуванням. Для проведення даного аналізу ми використали модифіковану методику, яка дозволяє визначити вміст нітрит- й нітрат-іонів у одній і тій же пробі. Рівень ET-1 в плазмі крові та тканині плаценти у вагітних визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору «BI-20052 ENDOTHELIN (1-21)», виробник («Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG», Австрія-1210 Wien).

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, жовчного міхура, фетоплацентарного комплексу (ФПК) з доплерометрією проводили на апараті «Esaote Technos MP 2004 Genua/Italy» з використанням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків із частотою сканування 3,5 і 5 МГц відповідно. Для оцінки стану ФПК проводили доплерометрію кровоплину в матковій артерії (МА), артерії пуповини (ПА) і середньо-мозковій артерії (СМА), оцінювали біофізичний профіль плода.

Статистична обробка даних, математичний аналіз, побудова графіків і діаграм виконані на персональному комп'ютері Pentium IV з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 6.2 фірми StatsoftInc (США). Порівняння ефективності лікування у двох незалежних підгрупах здійснювали за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок; порівняльний аналіз двох залежних вибірок (до й після лікування) проводили з використанням t-критерію Ст'юдента для залежних вибірок; для множинних порівнянь незалежних підгруп із контрольною застосовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, а далі – попарне порівняння підгруп за допомогою критерію Ст'юдента з поправкою Бонферроні; кореляційний аналіз проводили з використанням критерію Пірсона (Correlations Pirson). Порівняльний аналіз частоти клінічних ознак у досліджуваних підгрупах залежно від виду терапії: порівняння якісних змінних здійснювали шляхом аналізу таблиць спряження з використанням точного критерію Фишера

та, де було доречно, критерію Пірсона Хі-квадрат з поправкою Єйтса (2x2 Tables Xi/Vi/Phi, Fisher exact).

Результати і обговорення

На підставі проведеного ретроспективного аналізу історій пологів, встановлено, що поєднання ПЕ та ХПП складає 9,8%.

В структурі гестаційних ускладнень переважали анемія різного ступеня тяжкості (22,6%), загроза самовільного абортів у (62,4%), загроза передчасних пологів (70,2%), плацентарна дисфункція (91,4%), синдром затримки росту плода (СЗРП) (82,9%). Перебіг вагітності та пологів характеризувався більшим відсотком ускладнень на відміну від пацієнток з «чистою» ПЕ та окремою ХПП.

На підставі отриманих даних встановлено, що вагітність на тлі ХПП є фоном для розвитку ПЕ, сприяє розвитку акушерських ускладнень. Це ускладнює своєчасну діагностику та лікування. На цю особливість вказують й інші автори.

За результатами наших досліджень було встановлено, що середній вік обстежених вагітних відповідав репродуктивному. В структурі гінекологічних захворювань переважають запальні захворювання органів малого тазу (80,4%) та дисфункціональні маткові кровотечі (36,5%).

Переважає більшість жінок мали пологи та аборти в анамнезі. Вагітність була ускладнена анемією різного ступеня тяжкості у жінок групи ПЕ+ХПП – 92,6%, у пацієнток групи ПЕ – 52,3%, у вагітних групи ХПП – 95,1%. Дисфункція плаценти реєструвалась у 46,3% та СЗРП – у 39,0% пацієнток групи ПЕ+ХПП ($p < 0,05$). На другому місці за частотою зареєстрована загроза самовільного аборту та загроза передчасних пологів, з них: 70,7 і 53,6% у пацієнток групи ПЕ+ХПП, що достовірно більше ніж в контрольній (25,0 і 27,2%) та в групі ПЕ (36,1 і 30,9%), в групі ХПП (36,5 і 46,3%) ($p < 0,05$). У пацієнток ПЕ+ХПП реєструвалась більш полісимптомна клініка в порівнянні з групами ПЕ та окрема ХПП.

Поряд із вивченням клінічних даних проводилися лабораторні та УЗД. Нами були вивчені біохімічні маркери функції печінки, аналіз отриманих даних виявив достовірне підвищення відносно контролю рівня ЛДГ в групі ПЕ+ХПП у 3,7 рази ($489,1 \pm 9,13$ Од/л), пацієнток групи ПЕ у 1,5 рази ($203,6 \pm 6,11$ Од/л), в групі ХПП у 2 рази ($271,4 \pm 8,12$ Од/л) ($p < 0,01$). АлАТ – група

ПЕ+ХПП в 6 разів ($177 \pm 2,1$ Од/л), в групі ПЕ – у 2 рази ($69,3 \pm 1,4$ Од/л), у пацієнток з ХПП – у 4 рази ($105,6 \pm 1,8$ Од/л).

Було виявлено статистично значиме зниження основного плазменого антикоагулянту АТ-III у жінок груп ПЕ+ХПП та ПЕ, у порівнянні з контрольною групою, що також свідчило про ризик виникнення тромбозу у таких пацієнток ($p < 0,01$). Показник концентрації РФМК у вагітних обстежених груп теж складав статистично значиму різницю в порівнянні з нормою; так у вагітних в групі ПЕ+ХПП РФМК були вище у 2,5 рази ($7,6 \pm 1,17$ мг/100 мл), а у пацієнток групи ПЕ у 1,8 рази ($5,1 \pm 1,24$ мг/100 мл) в порівнянні з показниками контрольної групи ($3,8 \pm 0,87$ мг/100 мл). У пацієнток групи ХПП РФМК статистично значимо не відрізнявся від аналогічного показника в групі контролю. ФГ у вагітних в групах ПЕ+ХПП та ПЕ були достовірно підвищеними (в 1,8 та 1,5 рази) в порівнянні з реферативною нормою та показниками групи ХПП, що вказувало на активізацію процесів гіперкоагуляції у цих жінок.

При дослідженні сироватки крові у вагітних з ПЕ+ХПП, спостерігалось статистично значиме зниження в сироватці крові метаболітів NO_x у 3,3 рази ($8,3 \pm 3,24$ μ моль/мл), у вагітних групи ПЕ мало місце зниження концентрації NO_x у 2 рази ($13,2 \pm 2,21$ μ моль/мл), а в групі ХПП – в 1,5 рази ($26,2 \pm 2,36$ μ моль/мл) в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,01$).

Ми виявили статистично значиме збільшення рівня ЕТ-1 у вагітних груп ПЕ+ХПП та ПЕ, що склало $1,42 \pm 0,35$ та $1,20 \pm 0,38$ фмоль/мл, у порівнянні з пацієнтками групи ХПП, де рівень ЕТ-1 практично наближався до показників контрольної групи ($p < 0,01$).

У вагітних груп ПЕ+ХПП та ПЕ відмічається зниження бальної оцінки біофізичного профілю плода до $6,64 \pm 0,24$ та $7,46 \pm 0,38$ балів в порівнянні з жінками контрольної групи ($9,45 \pm 0,16$); в групі ХПП вона складає $- 8,42 \pm 0,26$ ($p < 0,05$).

Так, у вагітних групи ПЕ+ХПП та групи ПЕ систоло-діастолічне співвідношення та індекс резистентності були достовірно вищими в порівнянні з даними показниками контрольної та групи ХПП ($p < 0,05$).

Також нами були виявлені у групі ПЕ+ХПП зворотні високозначимі кореляційні зв'язки між концентрацією ЛДГ і PLT ($r = -0,71$, $p < 0,0001$), показниками АлАТ і PLT ($r = -0,75$, $p < 0,0001$), між концентрацією ЛДГ і АЧТЧ ($r = -0,66$, $p < 0,0001$), АлАТ і АЧТЧ ($r = -0,73$, $p < 0,0001$).

Встановлено, що показник концентрації ФГ у жінок групи ПЕ+ХПП був прямо пропорційний змісту ЛДГ і АлАТ у сироватці крові ($r=0,73$, $p<0,0001$, $r=0,78$, $p<0,0001$), встановлений зворотний взаємозв'язок між рівнем АТ-III і концентрацією печінкових ферментів ЛДГ і АлАТ ($r=-0,69$, $p<0,0001$, $r=-0,83$, $p<0,0001$). Також, зниження рівня стабільних метаболітів NO, виявлене при дослідженні сироватки крові вагітних групи ПЕ+ХПП, мав зворотний взаємозв'язок з рівнем ферментів печінки ЛДГ і АлАТ ($r=-0,72$, $p<0,0001$, $r=-0,66$, $p<0,0001$), ЛДГ і АлАТ у жінок групи ПЕ+ХПП були прямо пропорційні концентрації ET-1 в сироватці крові ($r=0,67$, $p<0,0001$, $r=0,71$, $p<0,0001$).

З метою можливості прогнозування основних гестаційних і перинатальних ускладнень та оптимізації їх терапії у вагітних з ПЕ+ХПП, були виділені критичні показники АлАТ і ЛДГ в сироватці крові.

При розрахунку критичних показників, ми враховували наявність статистично значущих відмінностей між АлАТ і ЛДГ в групі жінок ПЕ+ХПП з наявністю загрози переривання вагітності, дистресу плода і без даних ускладнень. Встановлено, що параметри ферментів печінки в сироватці крові: АлАТ $\geq 110,0$ Од/л, або підвищення більш, ніж в 3 рази від нормативних значень; ЛДГ $\geq 350,0$ Од/л, або підвищення даного показника більш, ніж в 1,5 рази від норми для вагітних свідчать про можливість загрози переривання вагітності або дистресу плода. У пацієток з таким діапазоном показників АлАТ і ЛДГ слід збільшити тривалість терапії препаратами донаторами NO, а також проводити регулярний лабораторний та інструментальний моніторинг стану жінки та плода.

Підсумки статистичної обробки клінічних і лабораторних даних, отриманих у ході нашого дослідження, а також результати поглибленого аналізу взаємозв'язків цих показників були покладені в основу концепції патогенезу розвитку гестаційних і перинатальних ускладнень у вагітних з ПЕ та ХПП (рис. 1).

За результатами комплексного обстеження, головними ускладненнями вагітності у пацієток досліджуваних груп стали: загроза передчасних пологів, ПЕ, залізодофіцитна анемія, СЗРП та дистрес плода.

На наш погляд, у патогенезі подій, що відбуваються, провідним фактором є порушення функціонування печінки до вагітності, під час вагітності та пов'язана із цим ЕД. Тривала ХПП жінки призводить до висна-

ження її компенсаторних можливостей та порушення функції. Цей факт погіршується також проживанням у міських зонах, поблизу великих промислових підприємств і порушенням дієтичного харчування. Таким чином, хронічна патологія гепатобіліарної системи ще до вагітності призводить до того, що печінка жінки функціонує, використовуючи свої резервні можливості. Вагітність посилює запальний процес у печінці, поглиблює клінічні та лабораторні ознаки гепатоцелюлярної недостатності та порушення ферментативної і детоксикаційної функції печінки. Це, у свою чергу, сприяє пошкодженню внутрішньої стінки дрібних і середніх судин з розвитком ендотеліозу і призводить до дисбалансу між експресією вазоконстрикторів і вазодилаторів у бік підвищення потужного вазоконстриктора ET-1 і зниження вазодилатора – NO. Ендотелій судин піддається локальному прямому цитотоксичному впливу ферментів, вазоконстрикторів, в результаті розвивається системна вазоконстрикція, порушується бар'єрна функція ендотелію та мікроциркуляція в дрібних і середніх судинах.

Спазм судин в печінці ще більш сприяє розвитку патологічних змін в гепатоцитах й замикає порочне коло, що значимо підвищує вірогідність виникнення ПЕ та різних гестаційних і перинатальних ускладнень. На тлі гепатоцелюлярної недостатності, ЕД і спазму судин мікроциркуляції з'являються клінічні та лабораторні ознаки порушень в системі гемостатичного гомеостазу, що впливають на негативні зрушення у функціонуванні тромбоцитарного, коагуляційного ланок, систем фізіологічних антикоагулянтів та фібринолізу. Підвищуються в'язкі характеристики крові, агрегаційні властивості еритроцитів і тромбоцитів з утворенням клітинних агрегатів, поява яких в крові на тлі вазоспазму, сприяє формуванню локалізованих областей стазу в плацентарних судинах, депонуванню клітинних елементів крові, які не беруть участь в загальній циркуляції.

Тривала системна вазоконстрикція і порушення гемостазу за типом патологічної гіперкоагуляції призводять до поглиблення клінічних ознак ПЕ, підвищення тону міометрію, дисфункції плаценти, СЗРП, дистресу плода.

Ця концепція дала можливість розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів, в основу яких був покладений комплексний, диференційований підхід, що

включає лікування ПЕ на тлі ХПП і терапію гестаційних ускладнень.



Рис. 1. Патогенез розвитку гестаційних і перинатальних ускладнень у жінок з преєклампсією та хронічною патологією печінки.

Основними напрямками лікування ПЕ на тлі ХПП були: відновлення ферментативної функції печінки, ендотеліальної функції, покращення реологічних властивостей крові, покращення функції плаценти, нормалізація артеріального тиску (Патенти України на корисну модель № 80461, № 80370, № 72335).

Схема лікування включала окрім стандартної терапії ПЕ відповідно до Наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. додатково включала препарат який містить L-аргінін та зареєстрований МОЗ України, як лікарській засіб, а також спеціальну дієту.

Так, на тлі проведеного запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів вдалося досягти нормалізації показників в групі ПЕ+ХПП – ЛДГ до $203,6 \pm 6,11$ Од/л – у 2,4 рази, ЛФ до $220 \pm 4,3$ Од/л – у 1,6 рази, АлАТ до $59,3 \pm 1,4$ Од/л – у 3 рази ($p < 0,01$). Відмічено статистично значиме збільшення кількості РЛТ (до $209,6 \pm 6,18$ тис/л), подовження АЧТЧ (до $29,1 \pm 0,56$ сек), зареєстровано зниження РФМК (до $4,2 \pm 1,11$ мг/100 мл), зниження ФГ до $4,2 \pm 0,40$ г/л, що майже наближалося до показників контрольної групи, анти-

коагулянту АТ-III до $90,5 \pm 4,4\%$.

Відновлення функції ендотелію судин характеризувалося збільшенням в сироватці крові рівня NO_x до $23,6 \pm 3,11$ μ моль/мл, значимим зниженням концентрації ЕТ-1 до $0,72 \pm 0,41$ фмоль/мл, показники майже наближались до показників контрольної групи ($p > 0,01$). В гомогенаті тканини плаценти – NO_x до $9,44 \pm 0,29$ μ моль/мл, ЕТ-1 – до $1,11 \pm 0,29$ фмоль/мл ($p > 0,01$).

За даними УЗД, систоло-діастолічне співвідношення в МА знизилося у 1,3 рази у вагітних 1 клінічної підгрупи, тоді як в 2 клінічній підгрупі було достовірно меншим й практично не змінилося (до лікування $1,77 \pm 0,19$ після $1,76 \pm 0,14$); в ПА у 1,1 рази та в СМА у 1,2 рази в порівнянні з показниками 2 клінічної підгрупи ($p < 0,05$).

Аналіз результатів катамнезу, проведеного протягом усього періоду гестації, показав, що внаслідок упровадження розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів знизився ризик розвитку: загрози передчасних пологів – в 3,0 рази ($p < 0,05$); плацентарної недостатності – в 1,8 разів

($p < 0,05$); СЗРП – у 2,2 рази ($p < 0,05$); передчасних пологів – у 5 разів ($p < 0,05$); кесарського розтину – у 4 рази ($p < 0,05$); респіраторного дистрес-синдрому (РДС) – у 3 рази ($p < 0,05$); затримки внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода – у 4 рази ($p < 0,05$).

Отримана нами клінічна інформація про особливості перебігу гестаційного процесу у вагітних з ПЕ на тлі ХПП, а також розроблений, науково обґрунтований і впроваджений комплекс лікувально-профілактичних заходів дають можливість знизити питому вагу ускладнень вагітності і перинатальної патології.

Висновок

Впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів призвело до зниження ризику розвитку: загрози передчасних пологів – у 3,0 рази ($p < 0,05$); плацентарної недостатності – у 1,8 рази ($p < 0,05$); СЗРП – у 2,2 рази ($p < 0,05$); передчасних пологів – у 5 разів ($p < 0,05$); кесарського розтину – у 4 рази ($p < 0,05$); РДС – у 3 рази ($p < 0,05$); ЗВУР – у 4 рази ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Дубоссарская Ю. А. Оптимизация заместительной гормональной терапии у больных с патологией гепатобилиарной системы / Ю. А. Дубоссарская, З. М. Дубоссарская // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2010. – № 2. – С. 92-96.
2. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко, Л. В. Ванько [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 566 с.
3. Ghulmiyah L. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia / L. Ghulmiyah, B. Sibai // *Semin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 5659.
4. Романенко Т. Г. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных с патологией печени / Т. Г. Романенко // *Здоровье женщины*. – 2011. – № 10 (66). – С. 67-70.
5. Шехтман М. М. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных // *Consillium medicum*. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 45-49.
6. Genes and the preeclampsia syndrome / J. Kirsten, S. Rudnik-Schoneborn, K. Zerres, W. Rath // *J. Perinat. Med.* – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 38-58.

16.06.2014

КОРЯВАЯ Т.Ф., СИМРОК В.В.

Луганский государственный медицинский университет

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ НА ФОНЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

РЕЗЮМЕ. Цель: снижение частоты гестационных и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией на фоне хронической патологии печени путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 208 беременных с преэклампсией в сочетании с хронической патологией печени (81), с «чистой» преэклампсией (42) и отдельно с наличием хронической патологии печени (41) с целью проведения сравнительного математического анализа клинко-лабораторных данных, течения беременности, родов, состояния новорожденных у беременных с перечисленной патологией. Беременные получали кроме стандартной терапии ПЭ (приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.), Нами был предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Всем пациенткам кроме общепринятых обследований проводилось исследование ферментативной функции печени и показателей коагулограммы, а также определение стабильных метаболитов NO и ET-1 в сыворотке крови и ткани плаценты.

Результаты. Выявлено, что частота ПЭ на фоне ХПП составляет 9,8%. Подтверждено, что в основе патогенеза развития ПЭ значительную роль играет эндотелиальная дисфункция. Наличие эндотелиальной дисфункции у беременных с ПЭ в сочетании с ХПП подтверждена ростом в сыворотке крови вазоконстриктора ЭТ-1 в 2,5 раза ($1,42 \pm 0,35$ фмоль / мл) ($p < 0,01$), снижение вазодиллятора NOx в 3,3 раза ($8,3 \pm 3,24$ ммоль / мл) ($p < 0,01$). Определены гестационные и перинатальные осложнения у беременных с ПЭ в соединении с ХПП, «чистой» ПЭ, отдельно ХПП, и доказано, что частота гестационных осложнений зависит от сочетания ПЭ и ХПП. В данной категории пациенток были установлены негативные сдвиги в функционировании тромбоцитарного, коагуляционного звеньев, систем физиологических коагулянтов и фибринолиза. Отклонение в гемокоагуляционном звене характеризовались обратными высокими значимыми корреляционными связями между концентрацией ЛДГ, АЛТ и количеством PLT ($r = -0,71$, $p < 0,0001$, $r = -0,75$, $p < 0,0001$, соответственно), ЛДГ и АЧТВ и АЛТ и АЧТВ ($r = -0,66$, $p < 0,0001$, $r = -0,73$, $p < 0,0001$, соответственно), между уровнем АТ-III и ЛДГ и АЛТ ($r = -0,69$, $p < 0,0001$, $r = -0,83$, $p < 0,0001$, соответственно) и прямо пропорциональными положительными связями между ФГ и ЛДГ и АЛТ ($r = 0,73$, $p < 0,0001$, $r = 0,78$, $p < 0,0001$, соответственно). В основе установленных отклонений, скорее всего, лежит гепатоциллюлярная недостаточность, как причина снижения продукции многих компонентов гемостаза.

Висновок. Внедрение комплекса лечебно-профилактических мероприятий привело к снижению риска развития: угрозы преждевременных родов - в 3,0 рази ($p < 0,05$); плацентарной недостаточности - в 1,8 рази ($p < 0,05$); СЗРП - в 2,2 рази ($p < 0,05$); преждевременных родов - в 5 рази ($p < 0,05$); кесарева сечения - в 4 рази ($p < 0,05$); РДС - в 3 рази ($p < 0,05$); ЗВУР - в 4 рази ($p < 0,05$).

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, хроническая патология печени, оксид азота, эндотелин-1.

KORYAVAYA T.F., SIMROK V.V.
Lugansk State Medical University

**DIFFERENTIAL APPROACH TO THE MANAGEMENT PREGNANT WOMEN
ON THE BACKGROUND OF THE DISEASES OF LIVER**

SUMMARY. The objective: reduction in the incidence of gestational and perinatal complications in pregnant women with preeclampsia with chronic liver disease by developing and implementing evidence-based complex therapeutic and preventive measures.

Materials and methods. To carry out a comprehensive survey of 208 pregnant women with preeclampsia in combination with chronic liver disease (81), with "pure" pre-eclampsia (42) and separately with the presence of chronic liver disease (41) in order to conduct a comparative mathematical analysis of clinical and laboratory data, pregnancy, childbirth, the state of newborns of pregnant women with the listed diseases. Pregnant women received standard therapy in addition to PE (MoH Ukraine № 676 from 31.12.2004) We have developed a set of therapeutic and preventive measures. All patients except conventional surveys conducted study of enzymatic liver function and coagulation parameters, as well as the definition of stable metabolites of NO and ET-1 in serum and placental tissue.

Results. The presence of the endothelial dysfunction in women with preeclampsia together with the hepatobiliary pathology is confirmed by the increase of vasoconstrictor ET-1 in 1,2 times ($p < 0,05$), decrease of vasodilator NO in 3 times ($p < 0,05$) in the serum. The imbalance between vasoconstrictors and vasodilators confirms their pathogenic role in the development of preeclampsia in pregnant women with the hepatobiliary pathology. The hepatobiliary dysfunction was characterized by the increase in LDG / ALT / AST almost in 1,2 times, shifts from the side of the hemocoagulation hemostasis, increase in FG, INR and APTT, decrease in PLT.

Conclusions. The use of the nitric oxide donor in combination with the diet therapy normalizes the liver enzyme function by ALT regulation. It also normalizes the indices of the coagulogram. It blocks the further progression of the endothelial dysfunction by the decrease of the powerful vasoconstrictor ET-1 in almost 1,2 times ($p < 0,05$) and the increase of the nitric oxide vasodilator in 4 times ($p < 0,05$).

Key words: pregnancy, preeclampsia, pathology of the hepatobiliary system, nitric oxide, endothelin-1.