

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПАВЛЮЧЕНКО МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ

УДК 618.3-06:616.61-002.3-036.12]-084:615.835.2

**РОЛЬ ПЕРЕРИВИСТОЇ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ В ПРОФІЛАКТИЦІ ПІЗЬНОГО
ГЕСТОЗУ У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНИМ ПІСЛОНЕФРИТОМ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Харків - 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: кандидат медичних наук, доцент
Жарких Анатолій Васильович
Запорізький державний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Коломійцева Антоніна Георгіївна**,
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, завідувач
відділення патології вагітності і пологів

доктор медичних наук, професор **Щербакова Валентина Василівна**,
Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувач кафедри
акушерства та гінекології №1

Провідна установа: Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра
акушерства і гінекології

Захист відбудеться “11” грудня 2003 р. о 13³⁰ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському державному медичному університеті
МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету
(61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

Автореферат розісланий “30” вересня 2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук,
професор

О.П.Танько

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема пізніх гестозів залишається однією з актуальних в сучасному акушерстві. Так, протягом десятиліть частота пізніх гестозів коливається від 2 до 18%, а при поєднанні з екстрагенітальною патологією зростає до 70% (О.М. Єлісеєв, М.М. Шехтман, 1997; В.М. Запорожан, 2000). Особливої уваги в цьому аспекті заслуговує екстрагенітальна патологія, яка маніфестує гіпертензивним синдромом. Так, тільки при гіпертензії ниркової етіології частота пізніх гестозів досягає 86%, значно підвищуючи рівень гестаційних ускладнень небезпечних як для вагітної, так і для внутрішньоутробного плода (В.І. Кулаков, 1998; Г.М. Савельєва, 1998; Л.Є. Туманова, 1998; F. Parazzini, 1996).

Стабільно високий рівень пізніх гестозів більшість фахівців пояснює відсутністю єдиної точки зору на питання патогенезу цього гестаційного ускладнення. Саме тому принципи лікування пізнього гестозу носять симптоматичний характер та спрямовані лише на те, щоб запобігти його переходу у більш важку форму. Найбільш ефективним методом зниження кількості перинатальних ускладнень по праву вважається профілактика пізнього гестозу в групах високого ризику завдяки використанню антикоагулянтів і препаратів, які покращують тканинний метаболізм (П.П. Григоренко, 1997; А.Н. Стрижаков, 2000; М. Darling, 1998) та різноманітних фітозборів і фізіотерапевтичних засобів (В.Н. Запорожан, 1992; Л.Є. Туманова, 1994; Olsen Sidur F., 2000). Проте більшість з відомих методів профілактики виявляються недостатньо ефективними у вагітних з екстрагенітальною патологією, що пов'язано з особливостями їх клінічних симптомокомплексів. В зв'язку з цим питання поглибленого вивчення патогенетичних і клінічних особливостей перебігу вагітності на фоні хронічного пієлонефриту з удосконаленням існуючих та впровадженням нових засобів профілактики та доклінічної діагностики пізнього гестозу як і раніше залишається актуальним (А.Г. Коломійцева, 1992; Л.Б. Маркін, 1993; В.І. Грищенко, 1997).

Метод переривистої нормобаричної гіпоксії, який сприяє поширенню компенсаторних можливостей організму та посиленню його неспецифічної резистентності до дії тканинної гіпоксії широко використовується для профілактики ішемічних станів у терапевтичній практиці. Але з нашої точки зору є абсолютно доцільним застосування цього методу і в акушерстві – з метою профілактики пізнього гестозу саме у вагітних з хронічним пієлонефритом (Ю.М. Караш, Р.В. Стрелков, 1988; В.А. Березовський, 1992; А.А. Башкиров, 1997).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету “Адаптація, імунітет і ендокринна регуляція організму жінки під час та поза вагітністю при наявності екстрагенітальних захворювань, ускладнень вагітності та пологів”, затвердженої МОЗ України (номер державної реєстрації теми 0102U002858).

Мета дослідження: знизити частоту пізнього гестозу у вагітних з хронічним пієлонефритом на підставі вивчення особливостей імунної системи, показників центральної гемодинаміки, вегетативної нервової системи, стану фетоплацентарного комплексу та розробки немедикаментозного методу профілактики з застосуванням курсу переривистої нормобаричної гіпоксії.

Для реалізації мети дослідження були визначені такі задачі:

1. Провести порівняльну оцінку перебігу вагітності, пологів і стану внутрішньоутробного плода у вагітних з хронічним пієлонефритом, які пройшли курс переривистої нормобаричної гіпоксії та у вагітних після використання медикаментозних методів профілактики пізнього гестозу.
2. Методом радіоімунологічного визначення гормонального профілю, дослідження біофізичного профілю плода і антенатального моніторингу його серцевої діяльності дати комплексну оцінку стану ФПК у вагітних з хронічним пієлонефритом, які пройшли медикаментозний курс профілактики пізнього гестозу та курс переривистої нормобаричної гіпоксії.
3. Проаналізувати вплив переривистої нормобаричної гіпоксії на окремі ланки патогенезу пізнього гестозу на підставі результатів дослідження імунної системи та показників центральної гемодинаміки у вагітних з хронічним пієлонефритом.

4. Виявити особливості змін у вегетативній нервовій системі при пізньому гестозі та критерії його доклінічної діагностики за допомогою методу комп'ютерної кардіоінтервалографії.
5. Розробити метод профілактики поєданого пізнього гестозу у вагітних з хронічним пієлонефритом на підставі використання курсу переривистої нормобаричної гіпоксії та обґрунтувати його ефективність.

Об'єкт дослідження: вагітність та пологи у жінок із хронічним пієлонефритом, новонароджені від цих жінок у ранньому неонатальному періоді.

Предмет дослідження: перебіг вагітності та пологів, стан фетоплацентарного комплексу, центральної гемодинаміки, гормонального та імунного гомеостазу, вегетативної нервової системи у жінок з хронічним пієлонефритом.

Методи дослідження: клінічні, параклінічні, ультразвукові, кардіотокографічні, імунологічні, радіоімунні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше застосована переривиста нормобарична гіпоксія у вагітних із хронічним пієлонефритом з метою профілактики пізнього гестозу.

Отримані нові дані про зміни в показниках центральної гемодинаміки при вагітності на фоні хронічного пієлонефриту та нові результати використання комп'ютерної кардіоінтервалографії для доклінічної діагностики пізнього гестозу.

Вперше отримані дані про вплив переривистої нормобаричної гіпоксії на показники природнього імунітету у вагітних із хронічним пієлонефритом.

Дана оцінка стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із хронічним пієлонефритом після використання курсу переривистої нормобаричної гіпоксії.

Доведено позитивний вплив переривистої нормобаричної гіпоксії на стан внутрішньоутробного плода та з'ясовані кардіотокографічні ознаки його компенсації до дії гіпоксії.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів дослідження визначені критичні терміни розвитку пізнього гестозу у жінок, які страждають на хронічний пієлонефрит. Доведена доцільність використання курсу переривистої нормобаричної гіпоксії у вагітних з хронічним пієлонефритом як засобу профілактики пізнього гестозу та з метою зниження кількості гіпоксичних ускладнень внутрішньоутробного плода у жінок цієї диспансерної групи.

Теоретичні положення та практичні рекомендації впроваджені в роботу жіночих консультацій, відділень патології вагітності та спеціалізованих санаторіїв для вагітних Запорізької області. Результати наукових досліджень за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно обґрунтовані мета і задачі дослідження, проаналізована наукова література та патентна інформація по використанню фармацевтичних препаратів і немедикаментозних методів для профілактики пізнього гестозу, визначені методи дослідження. Проведено клінічне обстеження жінок, аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених, клініко-лабораторний та статистичний аналіз, узагальнення результатів дослідження, сформульовані висновки і розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації представлені на обласній науково-практичній конференції "Інтегративна медицина та охорона здоров'я" (Запоріжжя–Приморськ, 2002), на III Міжнародній медичній конференції студентів і молодих вчених "Медицина – здоров'я – XXI століття" (Дніпропетровськ, 2002), на науково-практичній конференції молодих вчених "Вчені майбутнього" (Одеса, 2002), на ювілейній конференції, присвяченій 35-ій річниці кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету (Запоріжжя, 2002).

Публікації. За темою роботи опубліковано 10 друкарських робіт, з них: 3 – у фахових виданнях, затверджених ВАК України, 4 – в збірниках наукових праць, 3 – в тезах конференцій та з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 131 сторінці машинопису і складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що

займає 25 сторінок і містить 234 джерела (155 джерел, надрукованих кирилицею, і 79 – латиницею). Дисертація ілюстрована 30 таблицями та 19 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для визначення впливу методу переривистої нормобаричної гіпоксії на різні ланки патогенезу пізнього гестозу, оптимізації строків використання цієї методики, перебіг вагітності та пологів вивчався у 134 вагітних з клініко-лабораторно підтвердженим діагнозом - хронічний пієлонефрит в стадії ремісії: 55 вагітних (група 1А), яким амбулаторно проводився медикаментозний курс профілактики пізнього гестозу з застосуванням седативних фітопрепаратів, антикоагулянтів непрямої дії, антиоксидантних препаратів, вітамінотерапії та 79 вагітних (група 1Б), у яких з метою профілактики пізнього гестозу крім медикаментозного був проведений курс переривистої нормобаричної гіпоксії (апарат “Борей”) (Гутман Л.Б., Дашкевич В.Є., Жарких А.В., Медведь В.І., 1991). Контрольну групу склали 37 соматично здорових вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Для визначення оптимальних строків застосування курсу переривистої нормобаричної гіпоксії цей засіб профілактики пізнього гестозу використовувався у вагітних із хронічним пієлонефритом (група 1Б) в порівнянні в 20-30 і в 31-36 тижнів вагітності. Всі дослідження у цій групі проводились відразу після закінчення курсу ПНГ, а в інших групах, для порівняльного аналізу в аналогічні строки гестації (відповідно в 22-30 і після 32 тижнів вагітності).

Для досягнення поставленої мети і вирішення задач використовувався комплекс загальноклінічних, параклінічних, інструментальних, імунологічних та статистичних методів дослідження.

Для створення механізмів адаптації до дії гіпоксії був використаний пристрій штучної аеротерапії “Борей”, який випускається державним медико-інженерним центром “НОРТ” при НАН України. Терапевтичний ефект цього пристрою пов’язаний саме із впливом гіпоксичного стимулу, завдяки якому відбувається активація усіх етапів транспорту кисню до тканин, підвищення кисневої ємності крові, поширення та новостворення капілярів, активізація тканинного дихання (Березовський В.А., 1992, 2000). Використовувалась методика, яка відповідає базовому режиму та була адаптована до застосування у вагітних в умовах санаторію “Великий Луг” (м. Запоріжжя). Особливістю цієї методики є поступове зниження концентрації кисню в газовій суміші, яка вдихається, від 13% до 10% та зменшення тривалості експозиції гіпоксичної газової суміші під час перших сеансів до 3 хвилин, з поступовим збільшенням до 5 хвилин. Таким чином, за один сеанс вагітна отримувала 4-6 циклів, з почерговим поданням під ковпак штучного гірського повітря та повітряної суміші звичайної концентрації. Загальне число сеансів, в середньому, складало 12-15 як в щоденному режимі, так і при використанні методу переривистої нормобаричної гіпоксії (ПНГ) через день. Для вибору оптимальних строків використання цієї методики під час вагітності, курс ПНГ застосовувався в термінах 20-30 та 31-36 тижнів гестаційного періоду (Євгенєва І.А., 1988; Єгорова О.Б., 1987; Караш Ю.М., Стрелков Р.В., Чижов А.Я., 1988).

Оцінка і контроль внутрішньоутробного стану плода проводились за допомогою кардіотокографічного дослідження (Пасинков М.А., 1987) та комплексної оцінки біофізичного профілю (Маркін Л.Б., Венцковський Б.М., Воронін К.В., 1993; Manning F.A., 1980), а результати антенатального стану плода порівнювались із його клінічною оцінкою в періоді новонароджаності.

Для дослідження показників центральної гемодинаміки використовувався комп’ютерний діагностичний комплекс “РЕОКОМ”, розроблений у лабораторії комп’ютерних діагностичних систем Харківського Національного аерокосмічного університету (свідоцтво про державну реєстрацію № 730/2002).

Для дослідження показників варіабельності серцевого ритму використовувалась електрокардіографічна діагностична система CardioLab 2000 (свідоцтво про державну реєстрацію № 729/2002), яка дозволяє в залежності від фізичної величини, яка аналізується, використовувати засоби часового (гістограми та варіаційні пульсограми) та частотного (спектральний) аналізу (Вейн

А.М., 2000) та здійснювати докладну статистичну характеристику показників, згідно з протоколом робочої групи Європейської спілки кардіології та північноамериканської спілки кардіостимуляції й електрофізіології (Львов Л.В., 2000).

Для оцінки імунного статусу досліджувалися показники як клітинного, так і гуморального імунітету. Т-лімфоцити та їх субпопуляції визначали методом спонтанного розеткоутворення лімфоцитів з еритроцитами барана (Меньшикова В.В., 1987). В-лімфоцити визначали методом розеткоутворення по Joudal в модифікації Фрімеля (1987). Відносну та абсолютну кількість О-лімфоцитів визначали обчисленням різниці між сумою загальних Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів від 100%.

Імуноглобуліни А, М, G у сироватці крові визначали методом радіальної імунодифузії за Манчині (1965).

Рівень циркулюючих імунних комплексів визначали за методикою V. Nashkova і співавт. Гетерофільні аглютиніни визначалися реакцією Пауля-Буннеля. Для оцінки фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів використовувалась методика постановки тесту з нітросинім тетразолієм.

З метою вивчення гормонального профілю фетоплацентарного комплексу досліджувалась концентрація в крові вагітних рівня естріолу, кортизолу і плацентарного лактогену. Для визначення концентрації естріолу в крові вагітних використовувався набір СТЕРОН-Е₃-¹²⁵I (Білорусь), призначений для прямого визначення некон'югованого гормону в сироватці крові людини методом радіоімунологічного аналізу "in vitro" (Сидорова І.С., Макаров І.О., 2000).

Для визначення концентрації кортизолу використовувався набір СТЕРОН-К-¹²⁵I-М (Білорусь), призначений для безекстракційного визначення рівня гормону в малому об'ємі (0,05 мл) сироватки крові людини методом радіоімунологічного аналізу (Йена С.С.К., Джаффе Р.Б., 1998).

Визначення імунореактивного плацентарного лактогену в сироватці крові людини за методом радіоімунологічного аналізу "in vitro" проводилось із використанням набору ріо-ПЛ-¹²⁵I (Білорусь) (Подольський В.В., 1996).

Статистична обробка результатів дослідження була проведена програмою статистичного аналізу Microsoft Excel 2000 з використанням параметричних та непараметричних методів (описова статистика, двохвибірний t-тест з однаковими дисперсіями, χ -квадрат), а також регресивного аналізу з графічним зображенням основної тенденції зміни рівня гормонів фетоплацентарного комплексу.

Результати дослідження та їх обговорення. Частота клінічних проявів пізнього гестозу в групах, які аналізувались, відрізнялась вірогідно. Так, у клінічній групі 1А, незважаючи на використання медикаментозних методів профілактики, пізній гестоз був діагностований у 49,09% вагітних, тоді як у 1Б групі лише у 20,25% жінок ($p < 0,01$). До того ж гестаційний термін виникнення пізнього гестозу у вагітних із хронічним пієлонефритом, які пройшли курс ПНГ склав $33,86 \pm 1,03$ тижнів, а у тих, що пройшли медикаментозний курс профілактики пізнього гестозу - $26,42 \pm 0,48$ тижнів, що вірогідно раніше показника у групі 1Б ($p < 0,01$). Звертає на себе увагу і те, що прееклампсія була діагностована у кожній третій вагітній 1А групи, тоді як у вагітних після курсу ПНГ цей показник склав лише 3,79%.

З метою оцінки внутрішньоутробного стану плода проводилось кардіотокографічне дослідження у вагітних 1Б групи вже після 1-их сеансів ПНГ та в динаміці. Це дозволило відмітити вірогідне збільшення після курсу ПНГ загального часу повільних акцелерацій ($p < 0,001$) саме за рахунок збільшення їх кількості ($p < 0,001$), що у сукупності з тим фактом, що жоден новонароджений у цій групі не був оцінений за шкалою Апгар нижче 7 балів (при відповідному показнику у групі 1А більше 10%) свідчить, як мінімум, про відсутність негативного впливу цієї методики на стан внутрішньоутробного плода (рис.1.).

Привертає до себе увагу те, що вже після перших сеансів гіпоксичних тренувань амплітуда миттєвих осциляцій у групі 1Б вірогідно знизилась до 14 уд/хв ($p < 0,01$) та залишалась на цьому рівні протягом 2-3 місяців. До того ж відповідні показники як у групі 1А ($17,64 \pm 0,52$ уд/хв), так і в контрольній ($19,14 \pm 0,53$ уд/хв) не тільки вірогідно перевищували цей рівень, але й були статистично наближені один до одного. Все це дозволило зробити припущення, що саме показник

амплітуди миттєвих осциляцій і відображає відповідну реакцію серцевої діяльності плода на дію гіпоксичного стимулу та є критерієм оцінки його компенсаторних механізмів.

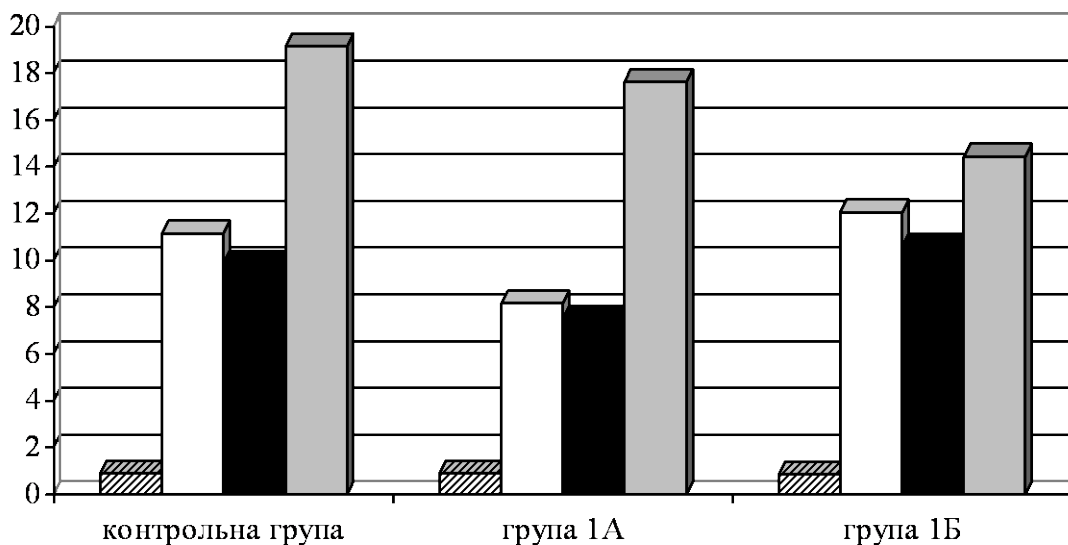
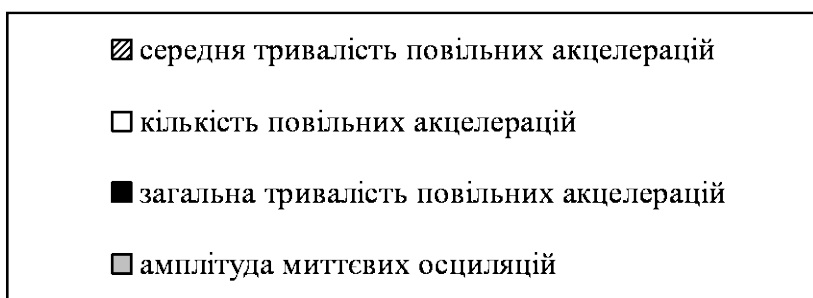


Рис. 1. Динаміка основних показників КТГ у групах, які досліджувались



При дослідженні центральної гемодинаміки аналізувалось більше 20 показників, які комплексно характеризували інтенсивність кардіогемодинаміки та стан периферичного опору судин. Звертає на себе увагу, що всі показники, в кожній з наведених груп характеризувалися однаковою динамікою протягом всього періоду, що досліджувався. Але тільки показники ударного та серцевого індексів серед показників кардіогемодинаміки не залежать від антропометричних можливостей жінок. А це дуже важливо на прикладі показників хвилинного об'єму кровообігу, який навіть у контрольній групі змінювався від 1200 мл/хв до 7200 мл/хв. Тому для практичного використання достатньо вивчення динаміки з одного боку показника серцевого індексу, а з іншого загального периферичного опору судин (рис. 2).

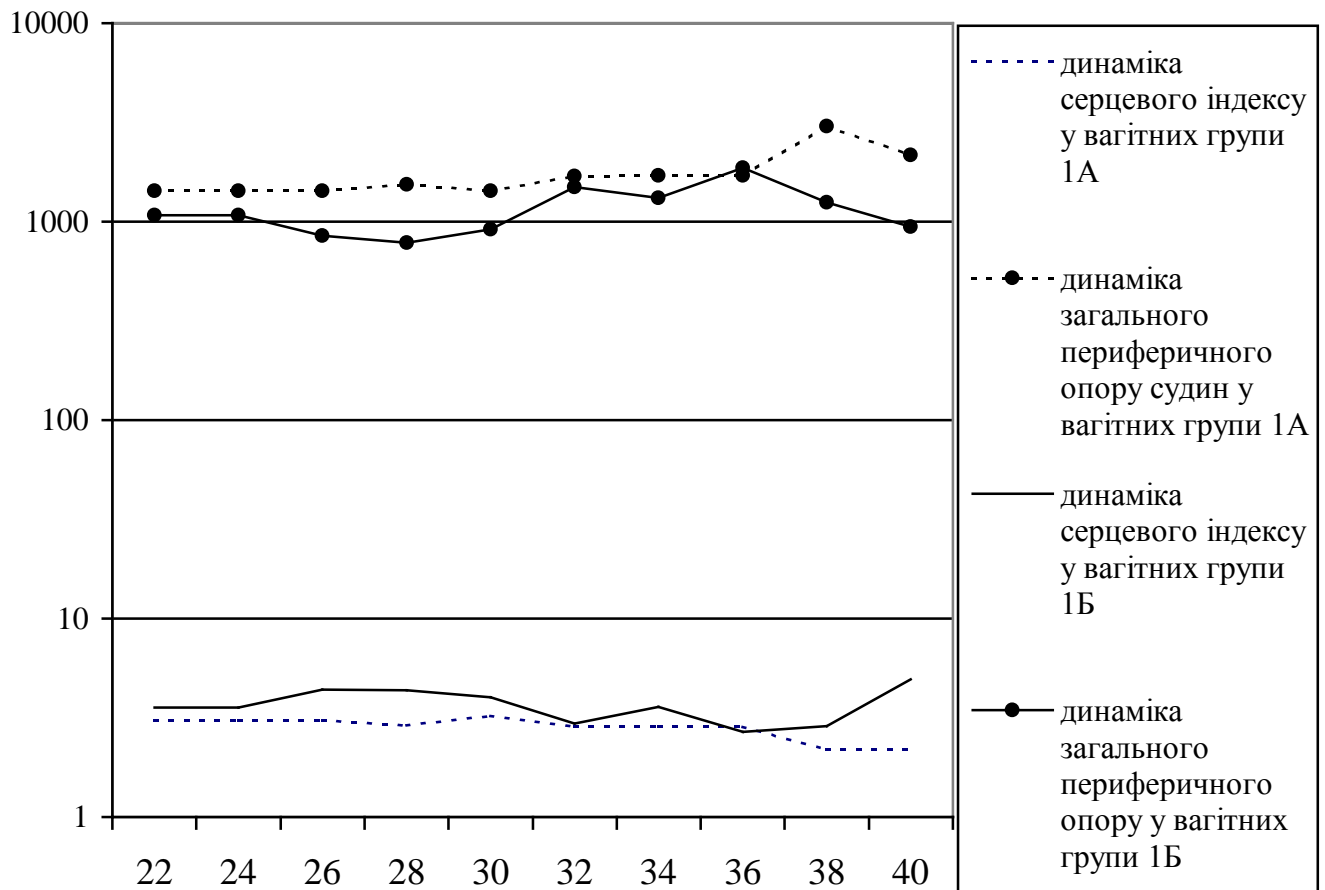


Рис.2. Динаміка показників центральної гемодинаміки у вагітних із хронічним пієлонефритом

Так, зростання показника серцевого індексу у жінок, які пройшли курс ПНГ, у критичні для центральної гемодинаміки 24-26 та 34-36 тижнів компенсується зниженням у ті ж терміни значень загального периферичного опору, що у підсумку підтверджується нормальними значеннями як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску. У той же час у вагітних, які пройшли медикаментозний курс профілактики пізнього гестозу (рис.2.), вже починаючи з 22 тижня та до строку пологів, по-перше, значення серцевого індексу були нижчими (22-30 тижнів - $3,04 \pm 0,34$ мл/(хв·м²); 32-40 тижнів - $2,42 \pm 0,31$ мл/(хв·м²)), а значення загального периферичного опору вищими (22-30 тижнів - $1511,89 \pm 114,18$ дин·с/см⁻⁵; 32-40 тижнів - $2091,18 \pm 318,53$ дин·с/см⁻⁵) за відповідні показники у групі 1Б (серцевий індекс - $4,08 \pm 0,19$ мл/(хв·м²) та $3,21 \pm 0,23$ мл/(хв·м²); загальний периферичний опір - $914,36 \pm 56,59$ дин·с/см⁻⁵ та $1494,48 \pm 167,54$ дин·с/см⁻⁵), а, по-друге, практично непомітне зростання серцевого індексу в критичні строки не компенсувалось зниженням значень загального периферичного опору судин, що у підсумку призводило до вірогідного підвищення в цій групі значень діастолічного артеріального тиску ($p < 0,05$) та дозволило нам запропонувати використання цих показників для доклінічної діагностики пізнього гестозу.

В комплексній оцінці стану фетоплацентарного комплексу досліджувалась концентрація естріолу, кортизолу та плацентарного лактогену. Що стосується змін у концентрації естріолу в групах, що аналізувались, то слід відмітити, що на відміну від контрольної групи у вагітних, які пройшли медикаментозний курс профілактики, відсутнє вірогідне зростання концентрації цього гормону напередодні строку пологів (20-30 тижнів - $25,3 \pm 4,33$ нмоль/л; 31-40 тижнів - $33,19 \pm 2,53$

нмоль/л, $p > 0,05$), а у групі 1Б концентрація естріолу все ж таки збільшувалась (20-30 тижнів - $24,04 \pm 2,34$ нмоль/л; 31-40 тижнів - $51,42 \pm 19,61$ нмоль/л, $p < 0,05$), хоча це відбувалося пізніше, а значення не досягали контрольних показників.

Концентрація плацентарного лактогену в 1А групі (20-30 тижнів - $33,84 \pm 3,69$ нмоль/л; 31-40 тижнів - $37,44 \pm 1,88$ нмоль/л), на відміну від 1Б та контрольної груп, характеризувалась стійкою одноманітністю, що з одного боку підтверджує наявність фетоплацентарної недостатності у вагітних із хронічним пієлонефритом навіть на фоні медикаментозних методів профілактики, а з іншого свідчить про позитивний ефект ПНГ на стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із цією екстрагенітальною патологією.

Проте, з нашої точки зору, особливої уваги заслуговує динаміка кортизолу, насамперед, як стресреалізуючого гормону. Так практично подвоєні значення його концентрації в 1А групі, у порівнянні з контрольною (відповідно у 20-30 тижнів - $673,73 \pm 196,06$ нмоль/л і $350,47 \pm 47,07$ нмоль/л; у 31-40 тижнів - $712,56 \pm 119,28$ нмоль/л і $376,88 \pm 22,18$ нмоль/л, $p < 0,001$), вже починаючи з 20 тижнів, дозволяє говорити про те, що вагітність, яка перебігає на фоні хронічного пієлонефриту, потребує напруги компенсаторних можливостей з ранніх строків, а наявність “піку” концентрації кортизолу в 1А групі у 20-22 тижні вагітності, при термінах маніфестації пізнього гестозу в цій групі $26,42 \pm 0,48$ тижнів може використовуватись як маркер його доклінічної діагностики. У той же час відсутність цього “піку” в групі вагітних із хронічним пієлонефритом, які пройшли курс ПНГ, дозволяє стверджувати, що ця методика знижує напругу компенсаторних можливостей організму, за рахунок формування відповідних механізмів адаптації.

При узагальненні результатів імунологічного дослідження, з нашої точки зору, слід зробити акцент на змінах, які відбулися, в показниках природнього імунітету, а саме в його моноцитарно-макрофагальній системі, тому що інші показники у всіх групах вірогідно не відрізнялись.

При аналізі показників імунної системи, які були отримані в групі 1А, особливої уваги заслуговує той факт, що показники стимульованого ($p < 0,02$) та нестимульованого тесту ($p < 0,001$) з нітросинім тетразолієм у 1А групі були вірогідно знижені, а показник фагоцитарної активності вірогідно перевищував відповідний у контрольній групі ($p < 0,02$), як у 22-30, так і після 30 тижнів вагітності. Це свідчить з одного боку про значне зниження активності моноцитарно-макрофагальної системи у вагітних із хронічним пієлонефритом (група 1А), а з іншого про наявність в організмі жінок запального процесу, навіть при відсутності його клінічних проявів.

Що стосується стану цих показників у вагітних із хронічним пієлонефритом, які пройшли курс ПНГ, то в строки вагітності 22-30 тижнів більшість із них були нижчими за відповідні в контрольній групі, що підтверджує точку зору про первісно знижені компенсаторні можливості імунної системи у вагітних із хронічним пієлонефритом. Проте вірогідно відрізнявся лише показник стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (1Б - $15,24 \pm 2,11\%$; контрольна група - $42,79 \pm 2,14\%$, $p < 0,01$), а тому застосування ПНГ позитивно впливає вже при використанні до 30 тижнів вагітності. А при використанні методики після 30 тижнів гестації значення нестимульованого та стимульованого тестів із нітросинім тетразолієм у групі 1Б ($13,43 \pm 1,52$ та $31,52 \pm 1,74$) вже навіть переважають відповідні в контрольній та вже вірогідно вище за показники в 1А групі ($5,41 \pm 0,41$, $p < 0,001$ та $21,76 \pm 2,06$, $p < 0,02$), що також підтверджує точку зору про позитивний вплив методики на стан резервних можливостей організму.

Узагальнюючи результати кардіоінтервалографічного дослідження в контрольній групі, можна говорити про те, що фізіологічна вагітність перебігає під знаком переваги вагусної активності (у 22-30 тижнів: індекс напруги – $300,67 \pm 11,88$; загальна потужність спектру – $2018,67 \pm 115,51$ мс), яка стає більш значною після 30 тижнів (у 32-40 тижнів: індекс напруги – $264,38 \pm 24,53$; загальна потужність спектру – $2046,46 \pm 363,6$ мс) та в поєднанні з деяким посиленням гуморального активності свідчить про компенсаторний запас організму вагітних у контрольній групі.

У той же час вивчення показників комп'ютерної кардіоінтервалографії у вагітних, які страждають на хронічний пієлонефрит, навіть на фоні використання медикаментозних засобів, свідчить про значне зниження активності всіх компонентів вегетативної нервової системи, яке

відбувається під знаком симпатичного каналу регуляції (індекс напруги у 22-30 тижнів – $406,55 \pm 40,26$, у 32-40 тижнів - $358,35 \pm 30,22$; загальна потужність спектру у 22-30 тижнів – $1317,27 \pm 136,27$ мс, у 32-40 тижнів – $1333,0 \pm 114,94$ мс), що і підтверджує точку зору про вірогідне перенавантаження усіх компенсаторних систем організму. А застосування, в ті ж терміни, курсу ПНГ сприяє поширенню компенсаторних можливостей за рахунок відтворення механізмів адаптації до дії тканинної гіпоксії, що відображається підвищенням активності вагусного компоненту вегетативної нервової системи (індекс напруги у 22-30 тижнів – $182,96 \pm 9,55$, у 32-40 тижнів - $217,67 \pm 12,72$; загальна потужність спектру у 22-30 тижнів – $1956,27 \pm 10,84$ мс, у 32-40 тижнів – $1945,81 \pm 22,24$ мс) на фоні посилення гуморальної активності. Ці дані підтверджуються і показниками окремих складових спектрального аналізу кардіоінтервалографічного дослідження (рис. 3).

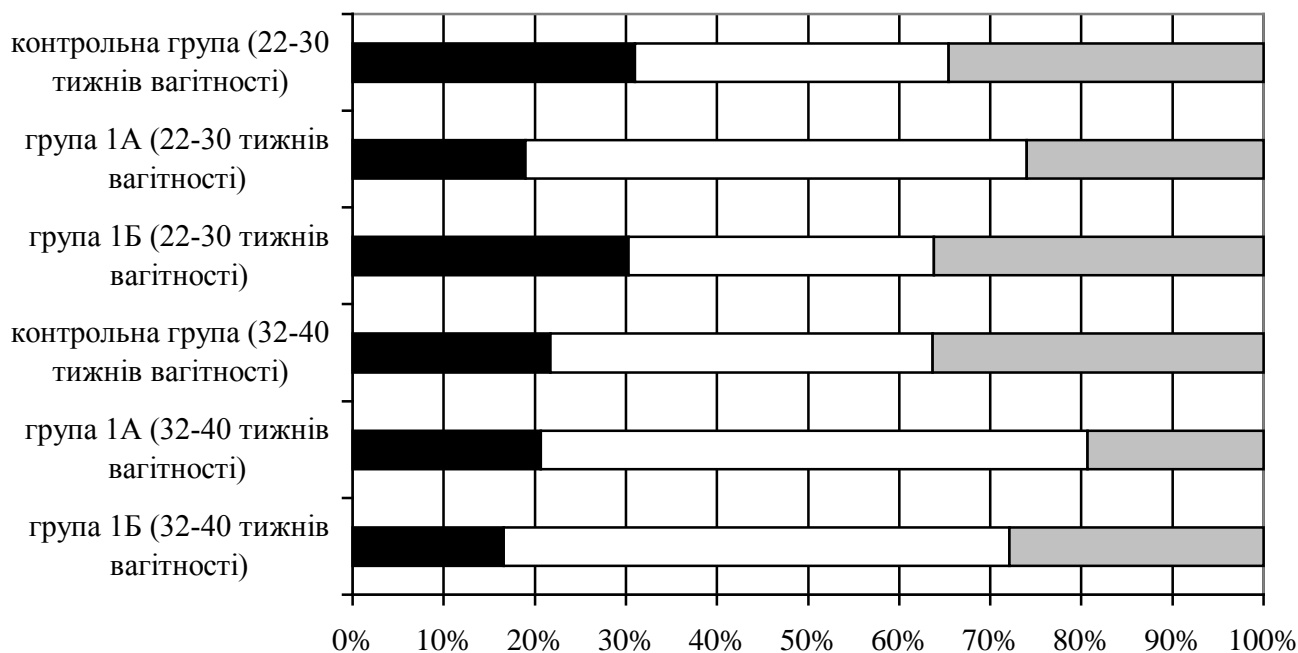
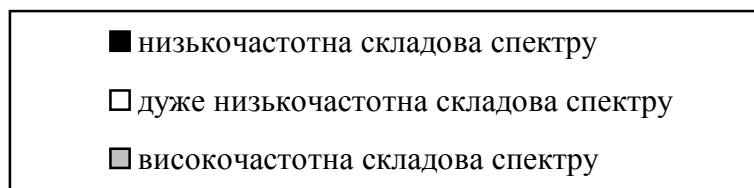


Рис.3. Результати спектрального аналізу кардіоінтервалографічного дослідження



Таким чином, хронічний пієлонефрит негативно впливає на перебіг вагітності, сприяючи збільшенню частоти пізніх гестозів, а застосування ПНГ у цій диспансерній групі сприяє наближенню більшості показників до рівня, який є характерний для фізіологічної вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток пізнього гестозу у вагітних з хронічним пієлонефритом спостерігається у середньому в $26,42 \pm 0,48$ тижнів, характеризується важким клінічним перебігом, зниженою ефективністю терапевтичних заходів та призводить до порушення внутрішньоутробного стану плода і збільшення кількості перинатальних ускладнень, що і обумовлює необхідність застосування у жінок з цією екстрагенітальною патологією профілактичних засобів.

2. З метою своєчасного призначення профілактичних засобів стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з хронічним пієлонефритом повинен досліджуватися у 24-26 та у 34-36 тижнів вагітності як у терміни максимального навантаження систем організму.
3. Застосування переривистої нормобаричної гіпоксії у вагітних з хронічним пієлонефритом поширює адаптаційні можливості внутрішньоутробного плода до дії гіпоксії, що підтверджується збільшенням загальної тривалості повільних акцелерацій до $10,59 \pm 0,14$ хв. за рахунок збільшення їх кількості до $12,06 \pm 0,23$ при 60-и хвилинному кардіотокографічному дослідженні, а також вірогідно більш високими оцінками новонародженого за шкалою Апгар.
4. Під впливом переривистої нормобаричної гіпоксії у вагітних з хронічним пієлонефритом зростання показників серцевого індексу вище $3 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ компенсується зниженням значень загального периферичного опору нижче $1500 \text{ дин} \cdot \text{с}/\text{см}^{-5}$, що є свідченням поширення компенсаторних можливостей серцево-судинної системи організму.
5. При застосуванні метода переривистої нормобаричної гіпоксії використання комп'ютерної кардіоінтервалографії дозволяє контролювати компенсаторні можливості вагітних протягом всього гестаційного періоду. У вагітних з хронічним пієлонефритом під впливом цієї методики встановлено зміщення акценту вегетативної регуляції у бік парасимпатичного компоненту, яке характеризується зниженням показників індексу напруги нижче 300 одиниць та зростанням загальної потужності спектру вище 1500 мс, що є маркером підвищення рівня компенсаторно-приспосувальних реакцій у цих вагітних.
6. Метод переривистої нормобаричної гіпоксії позитивно впливає на стан показників природнього імунітету за рахунок активації моноцитарно-макрофагальної системи та поширення компенсаторних можливостей організму.
7. У вагітних з хронічним пієлонефритом метод переривистої нормобаричної гіпоксії найбільш доцільно використовувати в терміни гестації 20-30 тижнів, що при необхідності дає можливість проведення повторного курсу профілактики пізнього гестозу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні жінки з діагностованим хронічним пієлонефритом повинні бути включені до групи ризику за розвитком пізнього гестозу, хронічної фетоплацентарної недостатності, перинатальної захворюваності та смертності.
2. Для профілактики пізнього гестозу у вагітних з хронічним пієлонефритом рекомендується проводити 12-15 сеансів переривистої нормобаричної гіпоксії, кожний з яких складає 4-6 циклів почергового подання гіпоксичної газової суміші (3-5 хвилин) та повітряної суміші звичайної концентрації.
3. Для доклінічної діагностики у вагітних з хронічним пієлонефритом пізнього гестозу в критичні для стану центральної гемодинаміки 24-26 та 34-36 тижнів гестації рекомендується порівняльне дослідження показників серцевого індексу і загального периферичного опору судин як показників, незалежних від антропометричних можливостей організму.
4. Для комплексної оцінки компенсаторно-приспосувальних реакцій організму, в тому числі і після використання курсу переривистої нормобаричної гіпоксії, та для доклінічної діагностики пізнього гестозу рекомендується метод комплексної комп'ютерної кардіоінтервалографії з обов'язковим застосуванням до 24 тижня гестації, як до терміну маніфестації пізнього гестозу у вагітних з хронічним пієлонефритом.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Павлюченко М.І., Жарких А.В., Колесник Ю.М. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на состояние гормонального профиля фетоплацентарного комплекса у беременных с хроническим пиелонефритом // Запорожский медицинский журнал.- 2001.- № 5-6.- С.22-24. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і

параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо впливу переривистої нормобаричної гіпоксії на стан гормонального профілю при хронічному пієлонефриті).

2. Павлюченко М.І., Жарких А.В., Колесник Ю.М., Шапран Н.Ф. Вплив переривистої нормобаричної гіпоксії на показники центральної гемодинаміки у вагітних з хронічним пієлонефритом // Вісник наукових досліджень.- 2002.- №2(26) додаток.- С.161-162. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо впливу переривистої нормобаричної гіпоксії на показники центральної гемодинаміки при хронічному пієлонефриті).
3. Павлюченко М.І., Жарких А.В., Колесник Ю.М. Вплив переривистої нормобаричної гіпоксії на стан вегетативної нервової системи вагітних з хронічним пієлонефритом за даними комп'ютерної кардіоінтервалографії // Педіатрія, акушерство та гінекологія.- 2002.- №5.- С.67-70. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо впливу переривистої нормобаричної гіпоксії на показники вегетативної нервової системи при хронічному пієлонефриті).
4. Павлюченко М.І., Жарких А.В., Ковалева З.К. Состояние центральной гемодинамики у беременных с хроническим пиелонефритом // Интегративная медицина и здравоохранение: тезисы докладов обл. научно-практической конф.- Запорожье.- 2002.- С. 85-86. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо стану центральної гемодинаміки при хронічному пієлонефриті).
5. Жарких А.В., Нерянов К.Ю., Павлюченко М.І. Современные аспекты клинического течения и ведения беременности, родов и послеродового периода на фоне пиелонефрита // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики.- Випуск 3.- Запоріжжя.- 1999.- С. 191-199. (Здобувачем спільно із співавторами проведено аналіз літератури у напрямку сучасних наукових переконань на проблему пієлонефриту та поєданого гестозу).
6. Жарких А.В., Круть Ю.Я., Избицкая Н.Г., Павлюченко М.І. Операция кесарево сечение в родоразрешении беременных с сочетанными поздними гестозами // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- К.: "Фенікс", 2001.- С. 257-259. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо значення операції кесарів розтин при поєднаних гестозах).
7. Павлюченко М.І., Жарких А.В., Колесник Ю.М. Значення спектрального аналізу у комплексній оцінці компенсаторних можливостей вагітних з хронічним пієлонефритом після курсу переривчастої нормобаричної гіпоксії // Репродуктивне здоров'я жінок Запорізького регіону.- Запорожье.- 2002.- С.131-135. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо діагностичного значення спектрального аналізу комп'ютерної кардіоінтервалографії).
8. Павлюченко М.І., Жарких А.В., Гвинджилия М.Н. Гемодинамические нарушения у беременных с хроническим пиелонефритом // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.- К.: "Інтермед", 2002.- С. 172-174. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо стану центральної гемодинаміки при хронічному пієлонефриті).
9. Павлюченко М.І. Значение кардиоинтервалографии в оценке состояния вегетативной нервной системы у беременных с хроническим пиелонефритом // Вчені майбутнього: тези доповідей Міжнар. науково-практичної конф. молодих вчених. - Одеса.- 2002.- С.122-123. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне

обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо діагностичного значення комп'ютерної кардіоінтервалографії).

10. Павлюченко М.И. Состояние иммунной системы у беременных с хроническим пиелонефритом // Медицина – здоров'я – XXI сторіччя: тези доповідей III Міжнар. медичної конф. студентів та молодих учених.- Дніпропетровськ.- 2002.-С.166. (Здобувачем самостійно проведено формування клінічних груп вагітних, їх клінічне і параклінічне обстеження та статистична обробка отриманого матеріалу, його аналіз та висновки щодо впливу хронічного піелонефриту на показники імунної системи).

АНОТАЦІЯ

Павлюченко М.І. “Роль переривистої нормобаричної гіпоксії в профілактиці пізнього гестозу у вагітних з хронічним піелонефритом”.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія. Харківський державний медичний університет, м. Харків, 2003.

Спільні патогенетичні механізми клінічних проявів хронічного піелонефриту та пізнього гестозу дозволяють віднести вагітних із цією екстрагенітальною патологією до групи високого перинатального ризику і обумовлюють застосування у них ефективних засобів профілактики цього ускладнення вагітності.

У результаті дослідження показників центральної гемодинаміки, гормонального та імунного профілю, а також комплексної комп'ютерної кардіоінтервалографії у вагітних із хронічним піелонефритом доведено, що застосування на доклінічній стадії курсу переривистої нормобаричної гіпоксії вірогідно знижує частоту пізнього гестозу у жінок із цією екстрагенітальною патологією, за рахунок поширення компенсаторних можливостей організму. До того ж механізми адаптації до дії гіпоксичного фактору формуються як у більшості систем материнського організму, так і у внутрішньоутробного плода.

Ключові слова: хронічний піелонефрит, пізній гестоз, переривиста нормобарична гіпоксія, центральна гемодинаміка, гормональний профіль, імунна система, кардіоінтервалографія, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Павлюченко М.И. “Роль прерывистой нормобарической гипоксии в профилактике позднего гестоза у беременных с хроническим пиелонефритом”.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков, 2003.

В результате проведенного исследования установлены единые патогенетические механизмы клинических проявлений хронического пиелонефрита и позднего гестоза, что позволяет отнести беременных с этой экстрагенитальной патологией к группе высокого перинатального риска и обуславливает применение у них эффективных методов профилактики этого осложнения беременности. В проведенном исследовании обосновано применение прерывистой нормобарической гипоксии у беременных с хроническим пиелонефритом.

С целью изучения влияния методики на внутриутробный плод проводился систематический кардиотокографический и ультразвуковой (биофизический профиль плода) контроль за его состоянием. Установлено, что метод ПНГ расширяет компенсаторные возможности внутриутробного плода благодаря формированию механизмов адаптации к действию гипоксии, что проявляется увеличением общей длительности медленных акцелераций (после ПНГ - $10,59 \pm 0,14$

минут, контрольная группа - $9,87 \pm 0,36$ минут, $p < 0,05$) за счет увеличения их количества (после ПНГ - $12,06 \pm 0,23$ минут, контрольная группа - $11,14 \pm 0,29$ минут, $p < 0,05$).

В результате исследования центральной гемодинамики определена четкая зависимость цифр артериального давления от соотношения показателей сердечного индекса и общего периферического сопротивления сосудов, что рекомендуется использовать для доклинической диагностики позднего гестоза. Снижение значений сердечного индекса и повышение уровня общего периферического сопротивления у беременных с хроническим пиелонефритом, происходящие даже на фоне применения медикаментозных препаратов, приводит к достоверному повышению уровня диастолического артериального давления (22-30 недель - $74,09 \pm 2,68$ мм.рт.ст.; 32-40 недель - $75,0 \pm 2,92$ мм.рт.ст.) относительно показателей в контрольной группе (22-30 недель - $67,08 \pm 1,14$ мм.рт.ст., $p < 0,05$; 32-40 недель - $63,46 \pm 2,07$ мм.рт.ст., $p < 0,01$). В тоже время применение метода ПНГ приближает цифры артериального давления к физиологическому уровню.

Анализ гормонального профиля фетоплацентарного комплекса позволил установить положительное влияние метода ПНГ на концентрацию эстриола, плацентарного лактогена и кортизола. Так в отличие от беременных с хроническим пиелонефритом, у которых данная методика не использовалась, в результате ее применения отмечена повышенная концентрация плацентарного лактогена на протяжении всего гестационного периода и нарастание концентрации эстриола после 35 недель беременности, что характерно для динамики этих гормонов в контрольной группе. А достоверное снижение значений кортизола в результате применения курса ПНГ является косвенным свидетельством приближения его значений к уровню характерному для физиологической беременности.

Результаты иммунологического исследования свидетельствуют о положительном влиянии метода ПНГ на состояние показателей врожденного иммунитета, а именно о расширении компенсаторных возможностей, происходящих в его моноцитарно-макрофагальной системы.

Комплексный анализ показателей компьютерной кардиоинтервалографии позволяет сделать вывод, что даже на фоне применения медикаментозных средств, беременность у женщин, страдающих хроническим пиелонефритом протекает с преобладанием симпатического компонента вегетативной нервной системы (индекс напряжения в 22-30 недель – $406,55 \pm 40,26$, в 32-40 недель - $358,35 \pm 30,22$; общая мощность спектра в 22-30 недель – $1317,27 \pm 136,27$ мс, в 32-40 недель – $1333,0 \pm 114,94$ мс) и постепенным снижением гуморальной активности, что свидетельствует о достоверном перенапряжении всех компенсаторных систем организма. В то же время применение курса ПНГ способствует расширению компенсаторных возможностей организма за счет воссоздания механизмов адаптации к воздействию гипоксии, что проявляется повышением активности вагусного компонента вегетативной нервной системы (индекс напряжения в 22-30 недель – $182,96 \pm 9,55$, в 32-40 недель - $217,67 \pm 12,72$; общая мощность спектра в 22-30 недель – $1956,27 \pm 10,84$ мс, в 32-40 недель – $1945,81 \pm 22,24$ мс) на фоне усиления гуморального канала регуляции.

Таким образом, применение на доклиническом этапе метода прерывистой нормобарической гипоксии позволяет достоверно снизить частоту позднего гестоза в группе беременных с хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, поздний гестоз, прерывистая нормобарическая гипоксия, центральная гемодинамика, гормональный профиль, иммунная система, кардиоинтервалография, профилактика.

ANNOTATION

Pavluchenko M.I. "The role of intermittent normobaric hypoxia in the prophylaxis of late gestosis in pregnant women with chronic pyelonephritis". – Manuscript.

Thesis for the Candidate's degree in Medicine on the speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. Kharkov State Medical University, Ukraine, Kharkov, 2003.

Common pathogenetic mechanisms of chronic pyelonephritis and late gestosis clinical manifestations let to regard pregnant women with such extragenital pathology as a high perinatal risk group and stipulate the use of effective prophylaxis methods of this pregnancy complication.

The investigations of central hemodynamics indices, hormonal and immune state and the results of complex computer cardiointervalography in pregnant women with chronic pyelonephritis showed that the use of intermittent normobaric hypoxia on preclinical stage reliably decrease the frequency of late gestosis in women with such extragenital pathology due to the extension of organism compensatory abilities. At that the mechanisms of hypoxia adaptation form both in the most of mother's organism systems and in prenatal fetus.

Key words: chronic pyelonephritis, late gestosis, intermittent normobaric hypoxia, central hemodynamics, hormonal state, immune system, cardiointervalography, prophylaxis.

Підписано до друку 8.09.2003 р. Формат 60x84 / 16.

Умов. друк. арк. 0,8. Обл. –вид. арк. 0,8.

Наклад 100 прим. Замов. № 945

Надруковано в мінідрукарні ТОВ “Рейтинг”

м. Харків, вул. Сумська, 37, т. 14-34-26, 700-53-51