

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний  
медичний університет»

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ОВЧАРУК ВІКТОР ВІКТОРОВИЧ**

УДК 618.36-008.6-07/-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА  
ПРОФІЛАКТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ В.В. Овчарук

Науковий керівник – **Бойчук Алла Володимирівна**, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2017

## АНОТАЦІЯ

*Овчарук В.В.* Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (22 – охорона здоров'я). – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2017.

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, Івано-Франківськ, 2018.

Дисертація присвячена зниженню частоти акушерської і перинатальної патології шляхом оптимізації скринінгу, діагностики, корекції плацентарної дисфункції у вагітних.

Плацентарна дисфункція і пов'язаний з нею високий рівень перинатальної патології привертає до себе увагу в зв'язку з негативною динамікою демографічних показників приросту населення на фоні погіршення соціально-екологічної ситуації та веде до затримки розвитку плода, частота якої, за даними різних дослідників, коливається від 3,5 до 27 %.

Актуальними для України залишаються дослідження, спрямовані на адаптацію та оптимізацію світових стандартів спостереження за вагітними з виявленими порушеннями у фетоплацентарній перфузії, оскільки наукові роботи стосовно технологій спостереження за такими вагітними у вітчизняних наукових джерелах є поодинокими і комплексно невирішеними.

У багатьох країнах розроблено програми профілактики затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Наукові дослідження підтверджують тісний взаємозв'язок між соціальною адаптацією і народженням дітей з малою масою.

Враховуючи те, що у гіпотрофічних плодів і новонароджених можуть виникати серйозні проблеми, вагітні із затримкою внутрішньоутробного росту плода відносяться до групи високого ризику. Необхідність вирішення цієї проблеми відбита в Наказах МЗ України № 417 (від 15.07.2011) «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» й № 782 (від 29.12.2005) «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Характер перебігу ускладненої вагітності і стан плода певною мірою залежить від вираженості компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу. Однак дані літератури про особливості адаптації в системі «мати-плацента-плід» при виникненні плацентарної дисфункції та плацентарної дисфункції, ускладненої затримкою росту, нечисленні, фрагментарні й суперечливі. Значний рівень акушерської патології вимагає розробки удосконаленого методологічного підходу до вивчення цієї проблеми. Тому дуже важливою і перспективною є розробка способів раннього прогнозування затримки росту плода у жінок з метою її своєчасної корекції. Втілення патогенетично обґрунтованої схеми профілактики ЗРП у вагітних з плацентарною дисфункцією дозволить покращити наслідки вагітності й пологів і буде сприяти оздоровленню нації.

Метою дисертаційної роботи було зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з плацентарною дисфункцією шляхом розробки і впровадження науково-обґрунтованих діагностичних і лікувальних заходів.

Для досягнення поставленої мети вивчено етіологічні фактори виникнення та вплив плацентарної дисфункції на особливості перебігу вагітності, пологів і стан новонароджених в періоді їх неонатальної адаптації. Проведено дослідження впливу порушення фетоплацентарної перфузії на процеси пероксидації ліпідів, оксидантну систему та внутрішньоклітинні структури. Визначали ультразвукові критерії ранньої діагностики затримки розвитку плода при першому та другому

пренатальному скринінгу. Досліджували основні біопараметри і біофізичний профіль плода, гемодинамічні та гормональні порушення у функціональній системі «мати-плацента-плід» при плацентарній дисфункції. Оцінювали значимість системи факторів апоптозу та некрозу в генезі розвитку морфологічних порушень у фетоплацентарному комплексі.

Робота базується на проспективному рандомізованому дослідженні 80 вагітних з дисфункцією плаценти, 20 вагітних із затримкою росту плода, 30 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та ретроспективному аналізі 1100 карт вагітних з дисфункцією плаценти.

У ході ретроспективного дослідження було встановлено, що серед усіх обстежених вагітних з плацентарною дисфункцією у  $(25,0 \pm 4,84)$  % випадків діагностувалась затримка росту плода, невиношування – у  $(32,50 \pm 4,28)$  % (OR=6,2; 95 % CI: 2,2-12,1;  $p<0,01$ ), у 4,0 рази частіше – передчасні пологи (OR=4,2; 95%, CI: 3,8-13,3;  $p<0,01$ ), преєклампсія – у  $(27,50 \pm 4,08)$  %, оперативне родорозрішення – у  $(15,0 \pm 4,33)$  %, а перинатальні наслідки характеризувались високим рівнем дистресу плода у пологах  $(16,25 \pm 2,21)$  % проти  $(3,33 \pm 1,05)$  % у контролі (OR=4,8; 95%, CI: 2,3-13,9;  $p<0,01$ ). Діагностовано високий індекс соматичної захворюваності з достовірно вищою часткою дитячих інфекційних захворювань  $(40,83 \pm 4,49)$  % (OR=5,2; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p<0,01$ ), ГРВІ під час вагітності у  $(26,25 \pm 4,92)$  % жінок, захворювань серцево-судинної системи –  $(23,33 \pm 3,86)$  %, хронічної анемії –  $(21,67 \pm 3,76)$  %, також діагностовано стабільно високу частку пацієнток із запальними процесами органів малого тазу –  $(32,5 \pm 4,28)$  % (OR=4,5; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p<0,01$ ) та народження маловагових дітей при попередніх вагітностях – у 4,0 рази частіше (OR=4,8; 95 % CI: 2,8-11,5;  $p<0,01$ ).

У групі вагітних з плацентарною дисфункцією хоріонічний гонадотропін при проведенні пренатального скринінгу 1-го триместру знижувався на 27,25 % порівняно з контролем ( $p<0,05$ ), плацентарний лактоген – у 1,4 рази порівняно з контролем (OR=1,42; 95 % CI: 2,9-11,2;  $p<0,01$ ); показник вільного естріолу у 25,4 % випадках залишався без змін, а

у 64,6 % був зниженим порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Рівень хоріонічного гонадотропіну у вагітних з плацентарною дисфункцією, ускладненою затримкою росту плода, не відповідав фізіологічним межам: у 20,0 % пацієнток зареєстровано його підвищення, а у 80,0 % – низькі показники порівняно з нормою. У вагітних з дисфункцією плаценти при проведенні дослідження біофізичних параметрів матково-плацентарного кровоплину після тридцятого тижня вагітності виявлено формування низькорезистентного судинного опору, підвищення індексів судинної резистентності в маткових артеріях і артеріях пуповини в 1,3-1,6 рази, що призводить до затримки росту плода (27,5 %) та дистресу плода (17,5 %).

При оцінці окисно-антиоксидантного гомеостазу у групі вагітних з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода діагностовано збільшення початкових та кінцевих продуктів пероксидації майже у 2 рази, достовірне зниження рівня токоферолу в крові вагітних у 1,5 рази порівняно з контролем. В еритроцитах вагітних I та II груп рівень каталази був різко знижений (відповідно у 2,5 і 2,0 рази), як і рівень супероксиддисмутази ( $p < 0,001$ ), активізувався стан лізосомальних ферментів (кисла фосфатаза) та ферментів цитозолу (лужна фосфатаза) у вагітних в 1,4 рази та у 2,2 рази відповідно порівняно з контролем, що свідчить про патологічну активацію ферментів цитозолу. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між проявами апоптозу і концентрацією лужної фосфатази ( $r = 0,43$ ).

При морфологічному вивченні послідів у жінок з плацентарною дисфункцією виявлено істотні зміни (дегенерація амніотичного епітелію та його некроз і злушення, десквамація епітелію хоріальних ворсинок, склероз строми ворсинок, ознаки ендотеліальної дисфункції, осередки кальцифікації, відкладання фібриноїду у міжворсинковому просторі, дегенерація, апоптоз та некроз базального шару децидуальної оболонки), що реалізуються вираженим проапоптичним ефектом активації TNF- $\alpha$ . Застосування запропонованого комплексу знижує процес реалізації програмованої загибелі клітин: зменшується дегенерація і некроз децидуоцитів базального шару,

відбувається гіперплазія термінальних ворсинок, зміщення їх капілярів до базальної мембрани, а також ангіоматоз термінальних, дрібно- та середньокаліберних хоріальних ворсинок з формуванням багатоядерних синцитіальних бруньок і міжворсинкових мостиків.

У цервікальному секреті вагітних з плацентарною дисфункцією рівень TNF- $\alpha$  вищий ( $(17,70 \pm 0,50)$  пг/мл), ніж у групі здорових вагітних ( $(11,51 \pm 0,40)$  пг/мл), тоді як у вагітних із затримкою росту плода цей показник у секреті цервікального каналу збільшувався майже у 5,0 рази, а у крові майже у 3,0 рази. У вагітних з плацентарною дисфункцією рівень активованих TNF-R1 нейтрофілів у секреті цервікального каналу становив  $(26,20 \pm 0,45)$  % проти  $(34,32 \pm 0,32)$  % у вагітних із затримкою росту плода ( $p < 0,05$ ). При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів несприятливий перебіг плацентарної дисфункції з виникненням затримки росту плода зростає втричі (OR-3,17; 95 % CI: (1,43-7,02),  $p < 0,002$ ).

Застосування розробленого науково обґрунтованого лікувально-профілактичного алгоритму із застосуванням донаторів оксиду азоту та левокарнітину сприяє зниженню частоти гестаційних ускладнень, має позитивний вплив щодо профілактики затримки росту плода, порушень стану плода і новонародженого (зменшення частоти загрози переривання вагітності у 6,0 рази, плацентарної дисфункції у 3,0 рази, народження маловагових дітей майже у 10,0 разів, дистресу плода у 7,0 рази).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено сучасне комплексне дослідження стану фетоплацентарної системи при дисфункції плаценти з вивченням основних патогенетичних ланок цього ускладнення за допомогою біохімічних, ультразвукових, цитофлюометричних, радіоімунологічних, морфологічних, морфометричних, інструментальних та інших методів обстеження.

Уточнено наукові дані патоморфологічного дослідження плацент і комплексного вивчення кровотоку в системі «мати-плацента-плід», вперше встановлено кореляційні паралелі з іншими маркерами дисфункції плаценти.

Вивчено зміну окисно-антиоксидантного гомеостазу, ендокринної функції плаценти, вперше дано оцінку активності апоптичних процесів нейтрофільних гранулоцитів та морфологічного стану посліду, виявлено специфічні зміни в плаценті, що детермінують розвиток морфофункціональних порушень. Отримано нові дані щодо особливості реалізації програмованої та індукованої загибелі нейтрофілів, стану рецепторного та мітохондрій-опосередкованого шляхів ініціації апоптозу за умови порушень плацентарної перфузії. Виявлено наростання деструктивних змін нейтрофільних гранулоцитів по типу пізнього апоптозу з активацією раннього апоптозу, в ініціації якого активну роль відіграє система TNF- $\alpha$ , активації рецепторів 1 типу до TNF- $\alpha$  нейтрофілів та реакції окисно-антиоксидантного стресу. З'ясовано особливості реалізації дистрофічних і деструктивних змін у структурі фетоплацентарного бар'єру, причому основними типами селективної загибелі клітин хоріона є некроз та апоптоз.

Запропоновано критерії ранньої діагностики порушень плодово-плацентарного кровотоку при затримці розвитку плода, розроблено тактику ведення вагітності при виявленні критичних значень таких порушень. Вперше розроблено та апробовано науково обґрунтований лікувальний комплекс з метою корекції порушень фетоплацентарної перфузії, направлений на підвищення адаптаційних резервів функціональної системи «мати-плацента-плід».

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень удосконалено тактику обстеження і ведення вагітних з дисфункцією плаценти. Визначено ультразвукові критерії ранньої діагностики порушення стану плода. Створено алгоритм прогнозування виникнення затримки розвитку плода та розроблено комплекс лікувальних

заходів з метою його попередження у вагітних з порушеннями фетоплацентарної перфузії.

Запропонований обґрунтований алгоритм дій дозволив якісно оцінити ризик виникнення плацентарної дисфункції, перинатальної патології, а також розробити і впровадити лікувально-профілактичну програму та оптимізувати акушерську тактику.

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист № 133-2017 «Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції» (Київ, 2017) та патент на корисну модель № 122070 «Спосіб корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції».

Результати досліджень впроваджені в практику роботи жіночих консультацій №1 та №2 міської лікарні №2, Сумського обласного центру акушерства, гінекології та репродуктології та Івано-Франківського перинатального центру, жіночих консультаціях Тернопільської області, а також у навчальний процес кафедр акушерства і гінекології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та Сумського державного університету.

Ключові слова: вагітність, дисфункція плаценти, плід, метаболічна терапія.



**Список наукових праць здобувача:**

1. В. В. Овчарук Перебіг вагітності та родів у жінок із затримкою росту плода / О. І. Хлібовська, В. В. Овчарук, В. Г. Дживак // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – №1. – С.168-170.
2. Овчарук В.В. Стан фетоплацентарного комплексу при герпесвірусній інфекції у вагітних / В.В. Овчарук, В.І. Коптюх, О.І. Хлібовська, О.Ю. Курило, В.Г. Дживак / Поліморбідні стани в практиці сімейного лікаря: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2014. – С. 82-83.
3. Овчарук В. В. Порівняльний аналіз причин затримки росту внутрішньоутробного плода / В. В. Овчарук, О.І. Хлібовська, В.Г. Дживак, О.О. Федченко // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвяченої пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука )(Матеріали підсумкової науково-практичної конференції).-Тернопіль. ТДМУ.-»Укрмедкнига». – 2015.– С.169.
4. Овчарук В. В. Особливості плацентарного кровообігу в жінок із затримкою росту плода / Овчарук В. В., Бойчук А. В., Хлібовська О. І., //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – №2. – С.137-140.
5. Овчарук В.В. Оптимізація методів діагностики при затримці росту плода у вагітних / В.В. Овчарук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. –№ 2. – С. 87-90.
6. Овчарук В. В. Особливості ведення пологів при затримці росту плода / В. В.Овчарук, О. І. Хлібовська, В.Г. Дживак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LIX наук.-практ. конф. (Тернопіль, 15 черв. 2016 р.) / Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С.155.
7. Бойчук А. В. Кардіографічні особливості у жінок із затримкою росту плода / А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. В. Овчарук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. –№ 1. – С. 107-109.

8. Бойчук А.В., Овчарук В.В., Хлібовська О.І., Дживак В.Г. Оптимізація методів лікування плацентарної дисфункції у вагітних / А.В. Бойчук, В.В. Овчарук, О.І. Хлібовська, В.Г. Дживак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.) / Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 230-232..

9. А.В.Бойчук, В.В.Овчарук, О.І.Хлібовська Діагностика і корекція порушень у вагітних з дисфункцією плаценти/ А.В.Бойчук, В.В.Овчарук, О.І.Хлібовська // «Акушерство. Гінекологія. Генетика».-2017– №2– С.25-27.

10.Бойчук А. В., Овчарук В. В. Нікітіна І.М. Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції / А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, І.М. Нікітіна / Інформаційний лист. – К. – 2017. – № 133, С. 4

11. А. В. Бойчук, В.В. Овчарук, О.И. Хлибовская Анализ эффективности комплексной терапии беременных с дисфункцией плаценты / А.В. Бойчук, В.В. Овчарук, О.И. Хлибовская // Биология ва тиббиёт муаммолари, 2017, №3 (96) 3.– с.41-47

12. В. В.Овчарук, А.В.Бойчук, О.І.Хлібовська Динаміка показників антиоксидантної системи та перекисного окислення ліпідів у вагітних з дисфункцією плаценти під впливом комплексної терапії / В.В.Овчарук, А.В.Бойчук, О.І.Хлібовська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 112 – 116.

13. Овчарук В.В. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних / Овчарук В.В., Бойчук А.В., Орел Ю. М // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 84 – 87.

14. Патент на корисну модель № 122070: Кондратюк В. К., Бойчук А. В., Нікітіна І.М., Овчарук В.В. Спосіб корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції // № и 2017 06677; заяв. 26.12.2017; опубл. 26.12. 2017, Бюлетень № 24.

## ANNOTATION

Ovcharuk V. V. Clinical and pathogenetic aspects of diagnostics and prevention of placental dysfunction - Qualifying scientific paper, manuscript.

Dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences (PhD), specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology (22 Public Health). I.Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, 2017.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2017.

The dissertation is aimed at the reduction of frequency of obstetric and perinatal pathology by optimization of screening, diagnostics and correction of placental dysfunction in pregnant women.

Placental dysfunction (PD) and the high level of perinatal pathology associated with it, draws attention due to the negative dynamics of demographic indicators of population growth associated with the deterioration of the socio-ecological situation and leads to the Fetal Growth Retardation (FGR), the frequency of which according to different researchers ranges from 3.5 to 27%.

Researches aimed at adaptation and optimization of world standards of the monitoring of pregnant women with the identified disorders in fetoplacental perfusion remain relevant to Ukraine, as scientific works on observing technologies for such pregnant women in domestic scientific sources are isolated and unresolved.

Many countries have developed programs to prevent FGR. The scientific research confirms close relationship between social adaptation and the delivery of low-birth-weight children.

Considering the fact that small-for-gestational-age fetuses and newborn babies can have serious health problems, pregnant women with FGR belong to a high-risk group. The need for solving this problem is reflected in the Orders of the Ministry of Health of Ukraine № 417 (July 15, 2011) «On the Organization of Ambulatory Obstetric and Gynecological Care in Ukraine» and №782 (December 29, 2005) «On Approval of Clinical Protocols for Obstetric and Gynecological Care».

The nature of the course of complicated pregnancy and condition of the fetus to a certain extent depend on the severity of the compensatory and adaptive mechanisms of fetoplacental complex. However, the literature data on the peculiarities of adaptation in the system of «mother-placenta-fetus» at the occurrence of FGR are not numerous, fragmentary and contradictory. A significant level of obstetric pathology requires the development of a more advanced methodological approach to studying this problem. As a result, it is very important and promising to develop methods for early prediction of FGR in women with the purpose of its timely correction. Implementation of the pathogenetically grounded prevention scheme of FGR will allow to improve the after-effects of pregnancy and childbirth and will contribute to the health improvement of the nation.

The **aim** of the dissertation is to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications in women with placental dysfunction by developing and implementing scientifically-based diagnostic and therapeutic measures.

To achieve the goal, the etiological factors of origin and the influence of placental dysfunction on the peculiarities of the course of pregnancy, childbirth and the state of newborns in the period of their neonatal adaptation has been investigated. Also, the effect of fetoplacental perfusion on lipid peroxidation, oxidant system and intracellular structures has been analyzed. The ultrasound criteria for the early diagnosis of FGR at the first and second prenatal screening have been determined. The main bioparameters and biophysical profile of the fetus, hemodynamic and hormonal disorders in the functional system «mother-placenta-fetus» at the placental dysfunction have been investigated. The significance of the system of factors of apoptosis and necrosis in the genesis of morphological disorders development in the fetoplacental complex have been evaluated.

The work is based on a prospective randomized study of 80 pregnant women with placental dysfunction, 20 pregnant women with FGR, 30 pregnant women with a physiological course of pregnancy and retrospective analysis of 1100 medical records of pregnant women with placental dysfunction.

In the course of retrospective study, it was found out that among all examined pregnant women with placental dysfunction in  $(25.0 \pm 4.84)\%$  of cases FGR was diagnosed, habitual miscarriage – in  $(32.50 \pm 4.28)\%$  (OR = 6, 2; 95% CI: 2,2-12,1;  $p < 0,01$ ), 4 times more often – premature delivery (OR = 4,2; 95%; CI: 3,8-13,3;  $p < 0,01$ ), preeclampsia – in  $(27,50 \pm 4,08)\%$ , operative delivery – in  $(15,0 \pm 4,33)\%$ , and the perinatal effects were characterized by high degree of fetal distress in childbirth  $(16, 25 \pm 2.21)\%$  compared to  $(3.33 \pm 1.05)\%$  in control (OR = 4.8; 95%; CI: 2.3-13.9;  $p < 0.01$ ). The high index of somatic disease with a significantly higher proportion of infectious diseases in children was diagnosed  $(40.83 \pm 4.49)\%$  (OR = 5.2; 95% CI: 3.2-12.8;  $p < 0.01$ ), acute respiratory disease during pregnancy in  $(26,25 \pm 4,92)\%$  of women, diseases of the cardiovascular system –  $(23,33 \pm 3,86)\%$ , chronic anemia –  $(21,67 \pm 3,76)\%$ , stably high proportion of patients with inflammatory processes of the pelvic organs was also diagnosed –  $(32,5 \pm 4,28)\%$  (OR = 4,5; 95% CI: 3,2-12,8;  $p < 0,01$ ) and the birth of small-for-date newborn at previous pregnancies – 4 times more often (OR = 4.8; 95% CI: 2.8-11.5;  $p < 0.01$ ).

In the group of pregnant women with placental dysfunction, chorionic gonadotrophin during the prenatal screening of the first trimester decreased at 27.25% compared with the control ( $p < 0.05$ ), placental lactogen – 1.4 times compared with the control (OR = 1.42 ; 95% CI: 2.9-11.2;  $p < 0.01$ ); the index of free estriol in 25.4% of cases remained unchanged, and in 64.6% was lower compared to control ( $p < 0.05$ ). The level of chorionic gonadotrophin in pregnant women with placental dysfunction, complicated by the delay in fetal growth, did not meet the physiological limits: in 20.0% of patients it was increased, and in 80.0% - low indices compared with the norm. In pregnant women with placental dysfunction during the study of the biophysical parameters of the utero-placental blood flow after the 30 week of pregnancy, the formation of a low resistant vascular resistance and increase in the indices of vascular resistance in the uterine and umbilical arteries 1,3-1,6 times more, which leads to the delayed fetal growth (27.5%) and fetal distress (17.5%) were found.

In estimating oxidative-antioxidant homeostasis in the group of pregnant women with placental dysfunction and FGR, it was diagnosed an increase in the initial and final products of peroxidation almost twice, a significant decrease in the level of tocopherol in blood of pregnant women 1.5 times more compared to control. In erythrocytes of pregnant women of the I and II groups, the level of catalase was dramatically reduced (2.5 and 2.0 times respectively), as well as superoxide dismutase level ( $p < 0.001$ ), the state of lysosomal enzymes (acid phosphatase) and cytosolic enzymes (alkaline phosphatase) activated in pregnant women 1.4 and 2.2 times more respectively in comparison with control, indicating pathological activation of cytosol enzymes. A positive correlation between the manifestations of apoptosis and the concentration of alkaline phosphatase ( $r = 0.43$ ) was established.

In the morphological study of placenta in women with placental dysfunction, significant changes were observed (degeneration of the amniotic epithelium, its necrosis and scaling, desquamation of the epithelium of the chorionic villi, sclerosis of villous stroma, signs of endothelial dysfunction, centers of calcification, deposit of fibrinoid in the intercellular space, degeneration, apoptosis and necrosis of basal layer of the decidua) that are realized in pronounced proapoptotic effect of activation of TNF- $\alpha$ . The application of the proposed complex reduces the process of implementing programmed cell death: degeneration and necrosis of decidualocytes of the basal layer are reduced, there is a hyperplasia of terminal villi, displacement of their capillaries to the basal membrane, and angiomatosis of terminal, small- and medium caliber chorionic villi with the formation of multinucleate syncytial buds and intervillous bridges.

In the cervical secretion of pregnant women with placental dysfunction, TNF- $\alpha$  level is higher ( $(17.70 \pm 0.50)$  pg / ml) than in the group of healthy pregnant women ( $(11.51 \pm 0.40)$  pg / ml), in pregnant women with FGR, this indicator in the secretion of the cervical canal was increased almost 5 times more, and in the blood almost 3 times more. In pregnant women with placental dysfunction, the level of activated TNF-R1 neutrophils in the secretion of the

cervical canal was  $(26,20 \pm 0,45)\%$  compared to  $(34,32 \pm 0,32)\%$  in pregnant women with FGR ( $p < 0,05$ ). With an increase of concentration in the secretion of the cervical canal of TNF- $\alpha$  and activated TNF-R1 neutrophils, the unfavorable course of placental dysfunction with the onset of growth retardation increases threefold (OR-3.17; 95% CI: (1.43-7.02),  $p < 0.002$ ).

Application of the developed scientifically substantiated treatment and prophylactic algorithm with the use of nitrogen oxide and levocarnitine donors contributes to the reduction of the frequency of gestational complications, has a positive effect on the prevention of FGR, disorders of fetal and neonatal conditions (reduction in the frequency of the risk of pregnancy termination 6 times more, placental dysfunction 3 times more, the birth of small-for-date newborn is almost 10 times more, fetal distress is 7 times more).

**Scientific novelty of the obtained results.** A modern complex study of the state of fetoplacental system at placenta dysfunction with the study of the main pathogenetic components of this complication has been carried out with the help of biochemical, ultrasonic, dopplerometric, cytofluorometric, radioimmunological, morphological, instrumental and other methods of examination.

The scientific data of the pathomorphological study of placenta and complex study of blood flow in the system «mother-placenta-fetus» have been updated, and correlation parallels with other markers of placental dysfunction have been established.

The changes of oxidative-antioxidant homeostasis, endocrine function of the placenta have been studied; morphological status of the placenta has been evaluated; specific changes in the placenta, which determine the development of morphofunctional disorders have been identified. New data on the peculiarities of the implementation of programmed and induced death of neutrophils, the state of receptor and mitochondrial-mediated pathways of initiation of apoptosis in the condition of placental perfusion disorders were obtained. The growth of destructive changes of neutrophil granulocytes by the type of late apoptosis with the activation of early apoptosis, in the initiation of which the active role is played by the TNF- $\alpha$

system, the activation of type 1 receptors to TNF- $\alpha$  neutrophils and the reaction of oxidative antioxidant stress, is revealed. The peculiarities of the implementation of degenerative and destructive changes in the structure of the fetoplacental barrier are revealed, and the main types of selective death of chorionic cells are necrosis and apoptosis.

The criteria of early diagnosis of disorders of foetal-placental blood flow at FGR have been suggested; the tactics of pregnancy follow-up at detection of critical values of such violations have been developed. For the first time a scientifically substantiated medical complex with the purpose of correction of fetoplacental perfusion violations, aimed at increasing the adaptive reserves of the functional system «mother-placenta-fetus» has been developed and tested.

**The practical value of the obtained results.** As a result of the research, the tactics of examination and follow-up of pregnant women with the dysfunction of the placenta have been improved. The ultrasound criteria of early diagnosis of fetal malformations have been determined. An algorithm for prognosis the possibility of developing FGR have been established and a set of therapeutic measures to prevent its development in pregnant women with violations of fetoplacental perfusion have been developed.

The proposed substantiated plan of action allowed evaluating the risk of placental dysfunction and perinatal pathology onset, developing and implementing a therapeutic and prophylactic program, and optimizing obstetric tactics.

Based on the dissertation informational letter № 133-2017 «Correction of Endothelial Disorders at Fetoplacental Dysfunction» (Kyiv, 2017) and patent for utility model № 122070 «Method of Correction of Endothelial Disorders at Fetoplacental Dysfunction» have been published.

The results of research have been implemented into practice of maternity welfare centers №1 and №2 of Municipal Hospital № 2, Sumy Regional Center of Obstetrics, Gynecology and Reproductology and Ivano-Frankivsk Perinatal Center, maternity welfare centers of Ternopil region, and into the educational process of the Departments of Obstetrics and Gynecology at I. Horbachevsky Ternopil State



Medical University, Ivano-Frankivsk State Medical University and Sumy State University.

**Key words:** pregnancy, placental dysfunction, fetus, metabolic therapy.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ СИСТЕМИ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» (огляд літератури).....	29
1.1. Етіологія та патогенез розвитку фетоплацентарної дисфункції .....	29
1.2. Фактори ризику виникнення порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу .....	33
1.3. Сучасні підходи до діагностики та профілактики дисфункції плаценти	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
2.1. Клінічна характеристика вагітних обстежуваних груп та запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів у обстежуваних вагітних з плацентарною дисфункцією.....	51
2.2. Методи дослідження функції про– та антиоксидантної системи захисту, факторів апоптозу та некрозу, гормонопродукуючої функції плаценти .....	62
2.3. Методи дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу та антенатальна оцінка стану плода .....	67
2.4. Статистична обробка матеріалу .....	71
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ДИСФУНКЦІЄЮ ПЛАЦЕНТИ .....	73
3.1.Ретроспективне дослідження особливостей акушерського, гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з дисфункцією плаценти .....	73
3.2. Ультразвукове обстеження та кардіотокографія в оцінці стану плоду у вагітних з плацентарною дисфункцією... ..	85
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ ТА КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА.....	89

4.1. Аналіз стану про– та антиоксидантної системи захисту у обстежуваних вагітних, активність лізосомальних ферментів .....	89
4.2. Стан гормонального гомеостазу у вагітних з дисфункцією плаценти	94
4.3. Апоптоз нейтрофілів секрету цервікального каналу та крові, TNF- $\alpha$ та TNF-R-1 у вагітних з плацентарною дисфункцією. ....	96
<b>РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ З МЕТОЮ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ДИСФУНКЦІЄЮ ПЛАЦЕНТИ.....</b>	<b>103</b>
5.1. Динаміка показників вільно радикального окиснення та антиоксидантної системи під впливом запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів .....	104
5.2. Порівняльна характеристика показників гормонального гомеостазу вагітних в залежності від виду коригуючої терапії .....	106
5.3. Зміни ультразвукового та кардіотокографічного дослідження стану плода в динаміці лікування .....	109
5.4. Характеристика кровоплину в системі «мати-плацента-плід» та її порівняльна оцінка під впливом розробленого комплексу профілактики .....	119
5.5. Структурні особливості плацентарного комплексу в умовах плацентарної дисфункції при різних варіантах її корекції.....	128
<b>РОЗДІЛ 6. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОТРИМАНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ .....</b>	<b>151</b>
<b>АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....</b>	<b>162</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>180</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>183</b>
<b>ЛІТЕРАТУРА .....</b>	<b>184</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО	– амплітуда осциляції
АОЗ	– антиоксидантний захист
АОС	– антиоксидантна система
АФП	– альфафетопротеїн
БПП	– біофізичний профіль плода
БПР	– біпаріетальний розмір
БЧСС	– базальна частота серцевих скорочень
ВВР	– вроджені вади розвитку
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ДК	– дієнові кон'югати
ДС	– довжина стегна
Е <sub>3</sub>	– естріол
ЖМ	– жовточний мішок
ЗРП	– затримка розвитку плода
ІР	– індекс резистентності
Кр	– кортизол
КТГ	– кардіотокограма
КТР	– куприково-тім'яний розмір
КФ	– кисла фосфатаза
КШК	– крива швидкостей кровоплину
ЛФ	– лужна фосфатаза
МА	– маткова артерія
МВП	– міжворсинчастий простір
МДА	– малоновий діальдегід
ОГ	– окружність голівки
ОГК	– окружність грудної клітки
ОЖ	– окружність живота
ПА	– пуповинна артерія

Пг	– прогестерон
ПДЖ	– поперечний діаметр живота
ПЗДЖ	– передньо-задній діаметр живота
ПІ	– пульсаційний індекс
ПЛ	– плацентарний лактоген
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
СДЖ	– середній діаметр живота
СДС	– систоло-діастолічне співвідношення
СМА	– середня мозкова артерія
СОД	– супероксиддисмутаза
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФПД	– фетоплацентарна дисфункція
ФПК	– фетоплацентарний комплекс
ЦНС	– центральна нервова система
цГМФ	– циклічний гуанідин-монофосфат
ХГ	– хоріонічний гонадотропін

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Удосконалення акушерської та неонатальної допомоги як у світі, так і в Україні сприяє значному зниженню смертності передчасно народжених дітей, які народились з малою масою тіла [14, 15, 41, 53, 72, 107] Негативна динаміка демографічних показників приросту населення на фоні погіршення соціально-екологічної ситуації в Україні спонукає до особливо ретельного надання допомоги при ускладненому перебігу вагітності з порушенням фетоплацентарної перфузії, що веде до затримки розвитку плода і пов'язаного з нею високого рівня перинатальної патології, частота якої, за даними різних дослідників, коливається від 3,5 до 27 % [15, 25, 40, 45, 53, 94], а перинатальна смертність при цьому складає 35-40 %. Чисельні морфологічні, ендокринні та метаболічні зміни в плаценті мають свої наслідки у зниженні адаптаційних резервів новонародженого [23, 24, 41, 102, 108]. Пологи у пацієток із затримкою розвитку плода потребують від акушерів і неонатологів підвищеної готовності до різноманітних ускладнень: меконіальної аспірації, асфіксії, порушень мозкового кровообігу, гнійно-септичних інфекцій та інших [26, 28, 34, 36, 93]. Дана проблема має також і гостре соціальне значення тому, що більше третини цих дітей в подальшому відстають у фізичному і психомоторному розвитку, що потребує від суспільства і сім'ї моральних та матеріальних витрат [41, 46, 53, 63, 72, 73, 119].

Більшість авторів, розглядаючи проблему плацентарної дисфункції, відмічають мультифакторність стану, що веде до порушення адаптаційних механізмів в організмі матері і лежить в основі проблем розвитку плода [18, 22, 27, 32, 96, 107].

Однак дані літератури про особливості адаптації в системі «мати-плацента-плід» при виникненні плацентарної дисфункції нечисленні, фрагментарні й суперечливі. Внаслідок цього, дуже важливою і

перспективною є розробка способів раннього прогнозування плацентарної дисфункції у вагітних жінок з метою її своєчасної корекції.

Актуальними для України залишаються дослідження, спрямовані на адаптацію та оптимізацію світових стандартів спостереження за вагітними з виявленими порушеннями у фетоплацентарній перфузії, оскільки наукові роботи стосовно технологій спостереження за такими вагітними у вітчизняних наукових джерелах є поодинокими і комплексно не вирішеними [107].

Не дивлячись на існування різноманітних схем лікування і профілактики плацентарної дисфункції у різні терміни вагітності, частота її розвитку не знижується, що вказує на необхідність подальших досліджень. Втілення патогенетично обґрунтованої схеми профілактики цієї патології дозволить покращити перебіг вагітності й пологів і буде сприяти оздоровленню нації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології науково-навчального інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» на тему «Оптимізація діагностики і профілактики захворювань репродуктивної системи та розробка патогенетично-обґрунтованих методів їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001801).

**Мета дослідження** – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з дисфункцією плаценти шляхом розробки і впровадження нових науково-обґрунтованих діагностичних і лікувальних заходів.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати етіологічні фактори виникнення та вивчити вплив дисфункції плаценти на особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених в періоді їх неонатальної адаптації.

2. Дослідити основні біопараметри та біофізичний профіль плода, гемодинамічні та гормональні порушення у функціональній системі «мати-плацента-плід» при дисфункції плаценти. Визначити критерії ранньої діагностики затримки розвитку плода при пренатальному скринінгу.

3. Дослідити вплив порушення фетоплацентарної перфузії на процеси окисно-антиоксидантної системи, активність лізосомальних ферментів і ферментів цитозолу, морфометричні та морфологічні порушення структури плаценти.

4. Оцінити значимість маркерів апоптозу та некрозу в реалізації програмованої та індукованої загибелі клітин у генезі розвитку морфологічних порушень у фетоплацентарному комплексі.

5. Розробити і впровадити патогенетично обґрунтовані лікувально-профілактичні та організаційні заходи щодо ведення вагітних з дисфункцією плаценти та оцінити їх ефективність.

*Об'єкт дослідження:* фетоплацентарний комплекс у вагітних з дисфункцією плаценти.

*Предмет дослідження:* особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених, порушення фетоплацентарної перфузії, процеси окисно-антиоксидантної системи, морфологічні зміни структури плаценти, методи лікування.

*Методи дослідження:* клініко-лабораторні, біохімічні, імуноферментні, радіоімунологічні, біофізичні, доплерометричні, цитофлюорометричні, морфологічні, морфометричні та статистичні методи обробки отриманих результатів

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено сучасне комплексне дослідження стану фетоплацентарної системи при дисфункції плаценти з вивченням основних патогенетичних ланок цього ускладнення за допомогою біохімічних, ультразвукових,



цитофлюометричних, радіоімунологічних, морфологічних, морфометричних, інструментальних та інших методів обстеження.

Уточнені наукові дані патоморфологічного дослідження плацент і комплексного вивчення кровотоку в системі «мати-плацента-плід», вперше встановлені кореляційні паралелі із іншими маркерами дисфункції плаценти.

Вивчена зміна окисно-антиоксидантного гомеостазу, ендокринної функції плаценти, вперше дано оцінку активності апоптичних процесів нейтрофільних гранулоцитів та морфологічного стану посліду, виявлені специфічні зміни в плаценті, що детермінують розвиток морфофункціональних порушень. Отримано нові дані щодо особливості реалізації програмованої та індукованої загибелі нейтрофілів, стану рецепторного та мітохондрій-опосередкованого шляхів ініціації апоптозу за умови порушень плацентарної перфузії. Виявлено наростання деструктивних змін нейтрофільних гранулоцитів по типу пізнього апоптозу з активацією раннього апоптозу, в ініціації якого активну роль відіграє система TNF- $\alpha$ , активації рецепторів 1 типу до TNF- $\alpha$  нейтрофілів та реакції окисно-антиоксидантного стресу. З'ясовано особливості реалізації дистрофічних та деструктивних змін у структурі фетоплацентарного бар'єру, причому основними типами селективної загибелі клітин хоріона є некроз та апоптоз.

Запропоновано критерії ранньої діагностики порушень плодово-плацентарного кровотоку при затримці розвитку плода, розроблена тактика ведення вагітності при виявленні критичних значень таких порушень. Вперше розроблений та апробований науково обґрунтований лікувальний комплекс з метою корекції порушень фето-плацентарної перфузії, направлений на підвищення адаптаційних резервів функціональної системи «мати-плацента-плід».

**Практичне значення отриманих результатів.** У результаті проведених досліджень удосконалено тактику обстеження і ведення

вагітних з дисфункцією плаценти. Визначено ультразвукові критерії ранньої діагностики порушення стану плода. Створено алгоритм прогнозування виникнення затримки розвитку плода та розроблено комплекс лікувальних заходів з метою його попередження у вагітних з порушеннями фетоплацентарної перфузії.

Запропонований обґрунтований алгоритм дій дозволив якісно оцінити ризик виникнення плацентарної дисфункції, перинатальної патології, а також розробити і впровадити лікувально-профілактичну програму та оптимізувати акушерську тактику.

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист № 133-2017 «Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції» (Київ, 2017) та патент на корисну модель «Спосіб корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції» (№ u201706677).

Впровадження результатів дослідження. Запропоновані схеми діагностичного алгоритму та лікувально-профілактична програма впроваджені у лікувальну практику акушерських відділень родопомічних закладів, центрів планування сім'ї та жіночих консультацій обласного перинатального центру м. Івано-Франківська (10.03.2016р.), м. Рівне (24.01.2017), міських та районних лікувальних закладів Тернопільської (04.01.2017р.), Рівненської (24.01.2017р.), Сумської (19.06.2017р.) та Івано-Франківської областей (04.01.2017р.). Базисні положення, що отримані у роботі, включені у лекційний курс та практичні заняття з підготовки студентів, інтернів та лікарів на кафедрах акушерства та гінекології державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», Івано-Франківський державний медичний університет та Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно здійснив патентно– інформаційний пошук, провів аналіз вітчизняної та

закордонної літератури по темі дисертації, розробив тактику клінічного обстеження досліджуваних груп, разом із науковим керівником визначив мету, завдання, методи вирішення поставлених завдань, напрям проведення наукових досліджень і формування груп. Автором самостійно проведено клініко-лабораторне дослідження 110 вагітних на базі відділення патології вагітних та жіночої консультації Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Проведено комплексну оцінку особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду жінок з дисфункцією плаценти, які знаходились на лікуванні у цьому закладі протягом 2012-2017 років. Самостійно вивчено стан плода, проведено оцінку фізичного розвитку новонароджених. Оцінка результатів морфологічних досліджень проводилася разом із співробітниками кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною. Здобувачем проведено статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано основні положення і висновки роботи. Розроблено, обґрунтовано і впроваджено комплекс лікувально-діагностичних заходів з метою зменшення ускладнень під час вагітності і пологів у вагітних з плацентарною дисфункцією.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я молоді» (Чернівці, 2013), «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017), «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, 2017), Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України (Київ, 2016, Одеса, 2017), підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки експериментальної та клінічної медицини» (Тернопіль, 2015-2017), Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2013-2017).

**Публікації.** Основні наукові положення і висновки дисертації відображені в 14 наукових працях, у тому числі 6 статей у фахових виданнях України, 1 зарубіжна публікація – в іноземному періодичному виданні (Узбекистан), 1 – в науковому виданні України, 4 публікації у матеріалах конгресів та конференцій. Видано 1 інформаційний лист та один патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1  
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ  
СИСТЕМИ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД»  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія та патогенез розвитку фетоплацентарної дисфункції

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода проявляється порушенням розвитку плода в утробі матері [107]. Майже 60 % із 4 мільйонів випадків неонатальної смертності, що трапляється в світі щорічно, припадає на випадки затримки внутрішньоутробного розвитку плода, передчасні пологи і вроджені вади розвитку [155, 157]. Наведені дані свідчать про те, що гіпотрофія плода є провідною проблемою перинатальної медицини [2].

Народженим новонародженим із масою нижчою від 2500 г є важливою медичною і соціальною проблемою [5,44].

В країнах з високим рівнем життя переважною причиною народження дітей з малою масою є невиношування вагітності [159]. Тоді як в країнах із середнім і нижчим рівнем доходів населення, незбалансована дієта вагітних призводить до народження дітей малих для свого гестаційного віку [22,170].

У багатьох країнах розроблено програми профілактики затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Наукові дослідження підтверджують тісний взаємозв'язок між соціальною адаптацією і народженням дітей з малою масою [16, 40, 45, 100].

Враховуючи те, що у гіпотрофічних плодів і новонароджених можуть виникати серйозні проблеми, вагітні із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода відносяться до групи високого ризику. Спостереження за цими вагітними повинно включати такі принципи: а) ранні діагностики; б) усунення факторів, що сприяють виникненню гіпотрофії плода, [раціональна дієта, виключення вживання алкоголю і наркотиків; в) посилення матково-плацентарного кровотоку; г) ретельний моніторинг стану плода, щотижневе проведення нестресового і стресового тестів,

біофізичного профілю плода; д) раннє розродження в перинатальному центрі [58, 57, 59].

Розробка нових методів лікування затримки внутрішньоутробного розвитку плода є надзвичайно актуальною темою досліджень, враховуючи роль цієї патології в структурі перинатальної захворюваності і смертності [46, 15].

D. Gramellini [161] описав незрілого гіпотрофічного плода при переносеній вагітності. Figueras et al [157], Longo L. D. [192] заклали основи для вивчення малих для терміну плодів, шляхом проведення епідеміологічних досліджень співвідношень маси тіла плода і терміну гестації. Жук С.І. та співавтори [41] висвітлив важливі відмінності між новонародженими, що народились передчасно та у новонароджених з малою масою. Ці новонародженні мають підвищений ризик перинатальної захворюваності і смертності.

Затримка розвитку плода ускладнює, за різними даними, від 3 % до 7 % всіх вагітностей. Moodley S. J. [200] зафіксували затримку внутрішньоутробного розвитку плода у 8% новонароджених, ця група новонароджених дала показник 18 % перинатальної смертності. Tang L. і співавтори [228] відмічали десятикратне збільшення перинатальної смертності в групі новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Частота дистресу плода в цій групі складає 50 % [224]. В цих новонароджених часто виникає гіпоглікемія, гіпокальціємія, поліцітемія і гіпотермія.

В більшості випадків затримка розвитку плода діагностувалась після його народження. Ruff C. A. [230] наголошував «Малий для терміну гестації плід є маркером неадекватності». Наукові дані про вплив тих чи інших факторів на порушення внутрішньоутробного розвитку плода не дають вичерпної відповіді на всі аспекти цієї проблеми, проте існує певна кореляція між впливом тих чи інших факторів і малою масою плода [23].

Внутрішньоутробне інфікування зв'язують із затримкою розвитку плода у 10 % всіх випадків [216]. Герпес, цитомегаловірусна інфекція, краснуха, токсоплазмоз відіграють важливу роль в патогенезі синдрому затримки розвитку плода [228]. Інфекційний процес порушує ріст клітин і його пов'язують з поганим прогнозом [29, 30, 31, 113].

Від 10% до 30% новонароджених із ЗРП діагностують хромосомні аномалії і вроджені вади розвитку плода. Патологія клітинної реплікації і зменшена кількість клітин викликають порушення росту плода на ранніх етапах вагітності, і ці порушення мають симетричний характер [195].

В загальному, чим раніше наступають порушення і чим довше вони тривають, тим гіршим є прогноз. Причиною затримки розвитку плода також є трисомія 13 і 18 хромосом, а також такі вроджені аномалії як синдром Gaucher [161, 236]. Вроджені аномалії такі як агенез нирок, призводять до подібних ситуацій [223].

Можна зробити висновок, що причиною затримки розвитку плода є вроджені аномалії. Проте, L. Kroener [184] зробив припущення що ранні прояви затримки внутрішньоутробного розвитку плода можуть бути стадією розвитку вродження вад розвитку. Liu J. і співавтори [191] виявили, що деякі плоди у матерів з інсулін-залежним цукровим діабетом, особливо у тих, у кого рівень глюкози не був добре контрольованим, мали затримку росту в терміні від 7 до 14 тижнів гестації. У цих новонароджених була підвищена частота вроджених вад розвитку.

Абсолютне або відносне зменшення маси плаценти викликає затримку внутрішньоутробного розвитку плода. Тому судинна патологія плаценти, часткове передчасне відшарування плаценти, передлежання плаценти, placenta accreta, інфаркти плаценти і гемангіоми плаценти сприяють розвитку гіпотрофії плода [1, 33, 186].

Зменшення площі плаценти, встановлене за допомогою ультразвукового обстеження є симптомом ранньої діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода [144]. При переношеній вагітності, відносне

зменшення маси і функції плаценти може загальмувати ріст плода [128]. Вроджені аномалії плаценти такі, як єдина артерія пуповини, ідентифіковані як причина деяких випадків затримки внутріутробного розвитку плода [97]. Декілька досліджень демонструють меншу трофобластну інвазію спіральних артерій плацентарного ложе, що супроводжувалось зтоншенням і фібриноїдною дегенерацією внутрішньої оболонки цих артерій, а також гострим атерозом [3, 127]. Ці процеси призводять до порушення скоротливої функції судин, звуження їх просвіту, і, в результаті цього, зменшення кровотоку в плаценті.

Локалізація плаценти також впливає на затримку розвитку плода. Передлежання плаценти, навіть, без кровотечі вже є фактором ризику, оскільки низька плацентація не є оптимальною для забезпечення матково-плацентарного кровообігу [96, 97, 183]. При вагітності двійнею відносна маса плаценти до маси плодів є нижчою ніж при одноплідній вагітності. Тому затримка внутрішньоутробного розвитку плода частіше трапляється при багатоплідній вагітності [72, 68].

Oerkes D.[203] встановив, що крива росту плодів з двійні різко починає відрізнятися від кривої росту одноплідних плодів після 32 тижня вагітності. Це дослідження вказує на відносну плацентарну недостатність, що впливає на розвиток внутрішньоутробного плода.

Дослідники прийшли до висновку, що ступінь затримки розвитку плода залежить від терміну гестації [103]. Цей фактор також впливає на сповільнення росту новонароджених. Отже, багатоплідна вагітність є фактором ризику розвитку внутрішньоутробної затримки росту плода, що підтверджується даними про частоту виникнення цієї патології [125]. Оскільки при багатоплідній вагітності відмічається збільшення частоти перинатальної смертності зумовленою респіраторним дистрес-синдромом у порівнянні із одноплідною, затримка внутрішньоутробного розвитку плода є другою за частотою причиною смертності цих новонароджених [86].



Зменшення матково-плацентарного кровотоку і викликаного цим зменшення харчування плода є причиною більшості випадків затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Зниження плацентарного кровотоку, особливо впливає на оксигенацію, оскільки кисень має високий коефіцієнт утилізації [19, 20, 21].

Вивченню етіології, патогенезу і лікування ЗРП присвячено багато фундаментальних досліджень, виконаних з різних позицій [130, 131, 219]. Якщо на початку досліджень поняття ЗРП розглядалося лише як крайній ступінь фетоплацентарних порушень, основним клінічним проявом якого вважали зменшення маси тіла новонароджених нижче 10-го перцентиля відносно гестаційного віку, розширення знань про патогенез фетоплацентарної недостатності та ЗРП доводить, що їхнє формування передусім зумовлено зміною матково-плацентарного кровообігу, хронічною гіпоксією плода і метаболічними порушеннями [151]. Асиметрична форма виникає переважно у II - III триместрах вагітності на тлі вторинної плацентарної дисфункції і пов'язана з недостатністю поживного субстрату для плода. Протеїновий дефіцит призводить до компенсаторного збільшення розмірів клітин, але не їхнього числа [177].

1.2. Фактори ризику виникнення порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Судинні захворювання у матері, такі як хронічна гіпертензія, преєклампсія, цукровий діабет, ускладнений ангіопатією можуть бути причиною порушення росту плода [169]. Ці випадки відмічені нормальними розмірами голівки плода, але зменшенням печінки, серця, щитоподібної залози, селезінки, підшлункової залози і наднирників. Зменшення плацентарного кровотоку у жінок із гіпотензією, внаслідок синдрому нижньої порожнистої вени [203] і у жінок із підвищеною в'язкістю крові [142, 166], що зумовлює сладж-синдром, також зв'язують з виникненням ЗРП. У деяких пацієнток із гіпертензією відмічається зменшення об'єму

циркулюючої крові, тоді як для вагітних притаманне його збільшення. Ця концентрація об'єму крові коррелує із ЗРП.

Низька маса матері тривалий час вважалась фактором ризику затримки росту плода. Тут існує деяка суперечливість, проте недостатнє харчування матері може мати деяке значення у виникненні затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Вивчення маси новонароджених, вагітність чийх матерів тривала під-час блокади Ленінграду в 1942 році і голоду в Данії в 1945 році вказують на низький вплив такого обмеження в харчуванні на розвиток плода [172]. В Нідерландах, незважаючи на споживання матерями від 600 до 900 калорій щоденно протягом 6 місяців, середня маса плодів зменшилась тільки на 240 г [206]. Проте в дослідженні проведеному серед племен індіців Гватемали виявили, що дефіцит білка в терміні до 26 тижнів вагітності може призвести до народження плодів із асиметричною гіпотрофією [216]. Проте обмеження споживання білка в терміні після 26 тижнів вагітності не впливає на розвиток плода. Зниження живлення вагітних жінок може бути пов'язане з обмеженою гастроінтестинальною абсорбцією, викликаною такою патологією як хвороба Крона або виразковим колітом. В загальному ці випадки не впливають на частоту виникнення затримок внутрішньоутробного розвитку плода. У жінок з масивним ожирінням, яким було проведено ілеоєюнальний байпас, народжувались діти з масою меншою ніж середньостатистична, проте це зменшування не перевищувало 10 перцентилей [222].

Споживання наркотиків може супроводжуватись виникненням гіпотрофії плода внаслідок недостатнього харчування. У матерів, що палять виникає симетрична гіпотрофія плодів із-за зниження матково-плацентарного ковотоку і порушення оксигенації плода [117]. Зловживання алкоголем [125], а також вживання кумарину або дериватів гідантоїну призводить, як відомо, до специфічних дисморфічних змін в комбінації з порушенням росту плода. GramelliniD. і співавтори [161] виявили серйозне підвищення ризику

виникнення затримки внутрішньоутробного розвитку плода, пов'язаного із вживанням однієї або двох доз алкоголю в день.

Вдовиченко, Ю. П. і співавтори опублікували дані [14], які свідчать, що немолодий вік матері є фактором ризику при виникненні гіпотрофії плода [14]. Geertsetal [208] показали, що у популяції, що вивчалась, вік матері не корелює із затримкою росту плода при умові, що гіпертензія у матерів та інша супутня патологія контролювалася і піддавалася корекції. NeriI., MonariF. [203] також показали, що при умові корекції можливих ускладнень вік матері не пов'язаний із частотою затримки росту новонароджених [14].

Проте новонароджених дітей із зниженою масою в анамнезі корелює із виникненням синдрому затримки росту плода. NeriI. та співавтори [203] показали, що народження гіпотрофічних новонароджених, як правило, супроводжуються виникненням синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода при послідуєчих вагітностях. Це дослідження не включало жінок із вищезгаданими медичними проблемами. В ретроспективному дослідженні, що включало 83 повторнородячих, що народили гіпотрофічних новонароджених, Shi M. Y. і співавтори [223] відмітили, що у 41 % випадків із 200 попередніх вагітностей відбулось народження новонароджених із синдромом затримки розвитку. Ці дані, які також включають невиношування вагітності, антенатальну і ранню неонатальну смертність, вказують на обтяжний акушерський анамнез як фактор ризику гіпотрофії плода. Якщо врахувати всі фактори ризику, то до цієї групи входить третина всієї популяції на яку припадає дві третини всіх випадків новонароджених із синдромом затримки розвитку плода [239, 240].

Відомо [75], що місцевий імунітет представляє собою першу лінію захисту від хвороботворних бактерій, які потрапляють в цервікальний канал та ендометрій і децидуальну оболонку. Головною функцією цервікального каналу та його місцевого імунітету є локалізація збудника, визначення його антигенної структури і сигналізація про це периферичним і центральним органам імунної системи. Імунна система цервікального каналу представлена

макрофагами, Т і В клітинами, антитілами та іншими клітинними елементами, причому моноцити і лімфоцити серед них складають до 20 %. Включення В лімфоцитів у антитілогенез проходить за допомогою антиген-реактивних Т лімфоцитів. У зв'язку з цим особливий інтерес викликають імуноморфологічні дослідження лімфоцитів секрету цервікального каналу вагітної та лімфоцитів крові, забраної з локтевої вени жінки [9, 13].

Лімфоцити є клітинами крові, які розпізнають чужорідну частинку, представляють її макрофагу і через каскад біохімічних реакцій за участю цитокінів стимулюють процеси поділу та диференціювання Т-клітин. Одні з них можуть знищувати антиген (Т-кіллери), інші є посередниками для залучення в імунну відповідь В-лімфоцитів (Т-хелпери) [63]. Надмірна антигенна стимуляція активованої імунокомпетентної клітини за недостатності факторів проліферації може призводити до її загибелі шляхом апоптозу. Апоптотичний шлях загибелі лімфоцитів для патогенів є більш сприятливим, оскільки апоптотичні тільця, що виходять з клітини, поглинаються фагосомами без викиду медіаторів запалення і не запускають в повному обсязі запальну реакцію, а це в свою чергу призводить до розмноження патогенна і генералізації процесу [122]. На противагу цьому, при некрозі, відбувається розрив мембрани імунокомпетентної клітини викид протеолітичних ферментів, цитокінів тощо, в залежності від типу клітини, активує процеси фагоцитозу[77].

В той же час при нормальній загальній імунологічній реактивності неспецифічні фактори резистентності можуть бути змінені в ту чи іншу сторону, в результаті впливу різних місцевих чинників, які впливають на протікання реакцій імунного захисту на рівні цервікального каналу вагітної жінки [75]. До таких чинників можуть бути віднесені анатомо-фізіологічні особливості цієї області під час вагітності, природа пошкоджуючого агента (бактерії, гриби, віруси та ін.), характер викликаного ним запалення, розвиток місцевої сенсibiliзації слизової оболонки [25, 26].

Цікаво, що різні збудники по-різному впливають на розвиток запалення локально [64]. Основним фактором патогенності бактерій є ліпополісахарид клітинної стінки. Він виконує дві важливі функції: визначає антигенну специфічність і є головним фактором патогенності – це компонент ендотоксину (Стрижаков, А. Н. та співавтори) [108]. Він викликає імунні реакції, у тому числі поліклональну активацію імунокомпетентних клітин, спроможність стимулювати або пригнічувати відповідь на антигени (Назаренко Л. Г.) [88]. Незважаючи на тотожність структури, ЛПС різних видів бактерій відрізняються за хімічним складом і біологічними властивостями. Антигенна стимуляція імунокомпетентних клітин, здійснена при дефіциті факторів, які забезпечують проліферацію, може призвести до запрограмованої загибелі активованої імунокомпетентної клітини, одним із механізмів якої є апоптоз [38, 75, 116, 122]. Порушення процесу запрограмованої клітинної загибелі у бік посилення або ослаблення грає істотну роль у патогенезі імунопатологічних процесів у людини. У культурах клітин апоптоз спроможні посилювати або послабляти мікроби та їх структурні компоненти [85, 108, 1122].

Характер і вираженість патоморфологічних змін у структурі ендометрію та цервікальному каналі залежать від інтенсивності та природи ушкоджуючого впливу. Найбільш уразливою ланкою є циліндричні клітини цервікального каналу, тому вони і стали об'єктом нашого дослідження, пошкодження яких при гострому впливі проявляється переважно дистрофією, при підгострому – домінуванням некротичних змін, при хронічному – процесами апоптозу [38, 43, 65, 86, 122]. Одним із найчутливіших клітин організму до проапоптозного впливу цитокінів є нейтрофіли [69]. Посилення апоптозу лімфоцитів крові зумовлює згасання інтенсивності запальної реакції та розвиток імуносупресії при тривалому хронічному перебігу запалення. Враховуючи те, що лімфоцити постійно циркулюють між кров'ю і тканинами, можна припустити, що апоптоз тканинних

лімфоцитів відображає сукупність впливу прозапальних цитокінів на рівні органа, що дозволяє оцінити і глибину апоптозу клітин [69].

При запальних процесах у вогнищі запалення апоптоз лейкоцитів індукується ліпополісахаридами (ЛПС) бактерій. Однак, пригнічення процесів програмованої целюлярної загибелі, що може призвести до тривалої рециркуляції активованих імунокомпетентних клітин, перекресного реагування з власними клітинами організму та розвитку аутоімунних процесів [18.]

Вибірковий вплив на регуляцію апоптозу мають глюкокортикоїди, які здатні індукувати апоптоз лімфоцитів та еозинофілів, водночас, володіють антиапоптичною активністю щодо нейтрофілів [84]. Також, різнонаправлений вплив на модуляцію апоптозу чинять цитокіни. Одні з них (ІЛ-1, ІЛ-8, ФНП) виступають індукторами апоптозу, інші (ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-10, фактор росту), навпаки, інгібіторами даного процесу. Характер відповіді клітини на дію того чи іншого інтерлейкіну залежить від його концентрації, особливостей клітини мішені та стану внутрішньоклітинних сигнальних систем [22, 63, 75, 116].

Порушення інтенсивності апоптозу можуть бути причиною як хронізації інфекційного процесу, так і формування імунодефіцитних станів. Різнонаправлений вплив на реалізацію програмованої загибелі клітин чинять віруси. Деякі з них володіють здатністю модулювати апоптоз, пригнічуючи його активність. Так, аденовірус, вірус гепатиту С та папіломи людини, інактивують проапоптичні клітинні білки, а вірус Епштейна-Барр здатний синтезувати речовини з антиапоптичною активністю [79, 116]. Таким чином, наслідок інфекційного процесу пов'язують з результатом протистояння антиапоптичних властивостей вірусів й активацією фізіологічної загибелі інфікованої клітини як складової захисного механізму організму [63].

Фізіологічна роль апоптозу імунокомпетентних клітин забезпечує зниження запального процесу в тканинах шляхом зменшення числа нейтрофільних гранулоцитів з токсичним потенціалом, попереджує

виникнення аутореактивних та злоякісних клонів внаслідок тривалої проліферації, регуляції інтенсивності антитілоутворення [38, 75, 80].

Особливої уваги заслуговує вивчення процесів апоптозу нейтрофільних гранулоцитів [69, 85]. Нейтрофіли забезпечують як неспецифічну, так і специфічну імунну відповідь, елімінацію інфекційних чинників шляхом поглинання, внутрішньоклітинної деструкції через гідролітичні ферменти, нейтральні протеїнази, лізоцим та пошкодження генетичного апарату. При гострих запальних захворюваннях нейтрофіли активно емігрують із крові в ділянку пошкодження, впливаючи на перебіг патологічного процесу [8, 50, 63].

Нейтрофільні гранулоцити володіють імуномодулюючим ефектом за посередництвом секреції цитокінів, а також здатні регулювати запальну реакцію, піддаючись апоптозу [24, 175]. Видалення з організму нейтрофілів, які фагоцитували мікроорганізми, дуже важливе для наслідків запального процесу, зокрема є необхідним механізмом одужання [11, 12], оскільки елімінуються з організму за допомогою фагоцитозу без викиду внутрішньоклітинного вмісту в міжклітинний просвіт [116, 167, 173].

Апоптоз нейтрофільних гранулоцитів забезпечує зниження токсичного потенціалу клітин, усуває надлишок їх у вогнищах ураження, уникаючи інтоксикації організму продуктами їх розпаду, що сприяє завершенню запального процесу у тканинах. Встановлено також, що нейтрофіли в стані апоптозу припиняють продукування та вивільнення прозапальних медіаторів [38, 53, 129, 134, 162]

Відомо, що вже на перших стадіях реалізації програми апоптозу клітин, поряд із морфологічною перебудовою, нейтрофіли втрачають певні функціональні властивості (знижується адгезивна здатність, поглинальна спроможність, метаболічна активність). Вивчення механізмів апоптичної активності певних клітин в цілісному багатоклітинному організмі необхідно також враховувати при розробці нових підходів до лікування, вивчаючи

безпосередній та опосередкований вплив терапевтичних середників на апоптоз [85, 116].

У нормальних фізіологічних умовах деструктивна дія ПОЛ стримується багаторівневою системою антиоксидантного захисту. Надмірна активація процесів ПОЛ веде до порушення структури мембран клітини і її оболонка стає проникливою для токсичних продуктів ПОЛ [55, 56]. Нейтрофіли активно реагують на зміну оксидаційно-антиоксидантного гомеостазу, зумовлюючи накопичення активованих нейтрофілів у капілярній стінці, поглиблюючи оксидаційний стрес та стимулюючи механізми апоптозу у патологічних умовах [56, 60, 83].

### 1.3. Сучасні підходи до діагностики та профілактики дисфункції плаценти

Протягом останніх двох десятиліть, в зв'язку із широким розповсюдженням ультразвукового дослідження, значно покращилась діагностика гіпотрофії плода і це стало основою для розробки планування профілактики і лікування цього синдрому і, відповідно, зниження перинатальної захворюваності і смертності [41, 49, 81, 90, 108]. Клінічні параметри прибавки маси матері і висоти стояння дна матки дуже часто не дають можливості діагностувати синдром затримки розвитку плода. Henson M. C. [165] вказував, що антенатально на основі вищезгаданих симптомів цей діагноз був поставлений лише у третині випадків. Agrawal S. [118] вказував, що висота стояння дна матки корелює із гестаційним віком. Відхилення на 4 см і більше дає можливість припустити наявність гіпотрофії плода. Проте навіть в групі ризику тільки в 70 % випадків, цим методом був діагностований синдром затримки розвитку плода [ 87, 90, 102, 126].

Впровадження ультразвукових технологій в акушерстві дало можливість значно підвищити якість діагностики цієї патології [50, 81, 87, 90]. Bhimaraoi співавтори [128] вперше встановили, що ультразвукова цефалометрія є відносно точним методом діагностики затримки розвитку



плода. Описано два види порушення росту голівки: порушення, що настають в пізні терміни вагітності, що складають дві третіх всіх випадків: біпаріетальний діаметр голівки збільшується нормально, аж до пізніх термінів вагітності, а потім починає відставати в рості. Другий – так званий низькопрофільний тип, проявляється з ранніх термінів вагітності. Перший тип змін характерний для вагітностей, ускладнених екстрагенітальною патологією, гіпертензією, тоді як другий зустрічається при вагітності внутріутробною інфекцією і вродженими аномаліями. Діагностика за допомогою вимірювання біпаріетального розміру голівки дозволяють виявити до 80 % випадків синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Основний відсоток похибок припадає на діагностику пізньої гіпотрофії плода [87, 90, 108,126].

З метою підвищення якості діагностики в цій групі запропонували індекс відношення біпаріетального діаметру голівки до обводу живота [118]. Обвід живота вимірюють поперечним скануванням плода вище пупка, перпендикулярно до хребта плода, на рівні візуалізації пупочної вени [164]. В плодів, що розвиваються нормально, індекс біпаріетальний розмір/обвід животики в терміні до 32 тижнів більше 1, в терміні від 32 до 33 тижнів становить 1, а в терміні після 34 тижнів падає менше 1. В плодів, у яких пізня асиметрична гіпотрофія, біпаріетальний розмір залишається більшим ніж корпус. Обвід животики залишається меншим, із-за зменшення печінки плода, внаслідок зменшення вмісту глікогену. За допомогою застосування індексу біпаріетальний розмір/обвід живота вдається діагностувати у 85 % плодів із затримкою розвитку [108, 126].

Зменшення об'єму навколоплідних вод може клінічно бути зв'язаним із синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода і можна вважати одним із ранніх ультразвукових симптомів. Це можна пояснити зменшенням перфузії нирок плода і зменшенням продукції сечі. Manning застосував ультразвукове сканування в режимі реального часу для вимірювання кількості амніотичної рідини. Водна кишеня об'ємом 1 см<sup>2</sup> або більше

вважається характерною для адекватного об'єму навколоплідних вод [165]. У плодів з водною кишенею меншою від 1 см<sup>2</sup> у 96 % виявляється гіпотрофія. Тільки у 5 з 91 випадків у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода була адекватна кількість навколоплідних вод. Отже, це вимірювання має рівень 4 % несправжньо-позитивних результатів. Особливо важко діагностувати гіпотрофію плода у пацієнтів із точно не відомим терміном гестації, тому вимірювання водної кишені має обмежене діагностичне значення [81, 87].

Дослідження об'єму навколоплідних вод як маркера синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода вказують, що гіпотрофічні плоди виробляють менше сечі ніж плоди з нормальним розвитком. Оригінальна робота виконана Monier I. та співавтори [197] зробили порівняльний аналіз продукції сечі новонародженими при нормальній і патологічній вагітності. Molnar A. та співавтори [196] показали, що новонароджені з низьким рівнем діурезу мали вищий ступінь затримки розвитку. Нажаль, із-за тривалого по часу дослідження, ці спостереження мають обмежене клінічне застосування.

Для оцінки адекватності розвитку плода також використовують вимірювання кінцівок плода. Вимірювання довжини стегна застосовують для визначення терміну вагітності в ранні її строки [218]. В цих випадках коли із-за позиції плода неможливо точно виміряти біпаріетальний розмір голівок чи обвід живота, може бути корисним вимірювання кінцівок [88, 87, 102].

Sabbagha і співавтори припустили, що оцінка маси плода може не допомогти для діагностики і лікування пацієнтів, у яких підозрюють синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Дані приведені OttW. J. [205] вказують на те, що більш-менш точно за допомогою ультразвукового сканування можна визначити масу плодів менших за 1500 г.

Для діагностики гіпотрофії плода необхідно застосовувати оцінку різних параметрів ультразвукового сканування, включаючи біпаріетальний

діаметр голови плода, індекс біпаріетальний діаметр/обвід живота та кількість навколоплідних вод. В сучасній літературі з'явилися дослідження із застосуванням сучасних методів діагностики стану плода. В роботі Amorim-Costa C. [120] вивчені кардіотокографічні параметри плодів із ЗРП в залежності від терміну гестації. Вивчені кардіотокограми у жінок з терміном вагітності більше 40 тижнів [10].

Особливе поширення набули дослідження доплерівського методу. Bansal S.[126] встановив, що зміни в доплерівському дослідженні є найбільш раннім симптомом ураження плодів із синдромом затримки розвитку. Подібні результати отримані в дослідженні S. Triunfo та співавторів [137], Hidaka N. та співавторів [150], Komacki J. [182].

Провідну роль в прогнозуванні перинатальної патології надають доплерівському дослідженні матково-плацентарного кровотоку VandenBosch T. та співавтори [237].

В роботі Geerts L. та співавторів [210] проведено порівняльне дослідження за допомогою доплерівського методу кровотоку в матковій артерії і артерії пуповини у плодів із вираженою затримкою розвитку. Виявили пряму кореляційну залежність цих змін.

Проведений порівняльний аналіз результатів доплерометричного дослідження кровообігу в системі «мати-плацента-плід» і результатів родів у неповнолітніх жінок і жінок оптимального репродуктивного віку [105].

Проводилось вивчення значення сонографічної оцінки кровотоку у венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозування перебігу пологів [81]. Виявлені ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітих з плацентарною дисфункцією [17, 49].

Вивчені особливості антенатального ехографічного скринінгу при ранньому і пізньому варіантах затримки розвитку плода, а також багатоплідній вагітності [102, 103]. В Нідерландах провели дослідження економічної ефективності скринінгу вагітних в третьому триместрі для діагностики гіпотрофії плода [165].

При проведенні морфологічних досліджень виявлені особливості будови плаценти та її судинного русла при фізіологічному перебігу вагітності [94, 95]. Плацента людини належить до гемохоріального типу, тобто характеризується безпосереднім контактом хоріона з материнською кров'ю, завдяки чому забезпечується максимально повна реалізація складних взаємозв'язків між організмом матері і плодом [43, 71]. Будова плаценти змінюється на різних етапах вагітності для забезпечення нормального росту і розвитку ембріона і плоду [86, 112]. При вивченні за допомогою методу контрастної рентгенангіографії закономірностей просторової організації, формування і функціонування системи плодових судин плаценти встановлено, що до її складу входять центральні, периферичні судини і поверхнева система гемокапілярів. Магістральні судини, котрі проходять у хоріальній пластинці, забезпечують зв'язок судин пуповини з периферичними судинами хоріону. Останні проходять у стовбурах основних ворсинок та їх відгалуженнях і проводять кров до поверхневої системи гемокапілярів хоріону [39, 43, 65].

Функціональне значення перерахованих типів розташування великих судин хоріальної пластинки полягає у залежності швидкості кровотоку від їх довжини і характеру галуження. Так як при фізіологічному перебігу вагітності найчастіше спостерігався розсипний тип, можна припустити, що саме він забезпечує оптимальні умови гемодинаміки в судинному руслі плаценти [7].

Після народження гіпотрофічних новонароджених може виникати серцево-судинна патологія, включаючи кардіомегалію, серцеву недостатність, випіт в плевральну порожнину і перикард [107].

Для виявлення і моніторингу вагітностей, ускладнених затримкою розвитку плода застосовують біохімічні дослідження [53, 72, 74].

У більш ніж у 50 % вагітних із гіпотрофією відмічають понижений рівень естріолу [183], що відображає зменшення маси функціонуючої тканини плаценти і зменшення розмірів печінки і наднирників плода. Проте,

аналізи рівня естріолу можуть давати численні несправжньо-позитивні результати для діагностики синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода [158]. Падіння рівня естріолу може бути індикатором ураження плода, в тому випадку коли ці дані можна порівняти з попередніми результатами цієї ж пацієнтки [36].

Плацентарний лактоген людини, котрий тісно корелює із розмірами плаценти, може застосовуватись для діагностики гіпотрофії плода. Етіологія синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода може бути різною, зв'язаною і не зв'язаною з плацентарною недостатністю [41, 89]. Аналізуючи всю різноманітність етіологічних факторів, дослідники вказують на різний ступінь кореляції розвитку плода з рівнем плацентарного лактогену. Приблизно дві третини випадків гіпотрофії плода можна пов'язати з низьким рівнем плацентарного лактогену. Проте третина випадків не має такої кореляції [136].

Декілька дослідників припускають, що гіпоглікемія у матері, задокументовано за допомогою 3-годинного тесту толерантності до глюкози може бути фактором ризику розвитку синдрому затримки росту плода. Bligh L. N. та співавтори [132] встановили тісний зв'язок між гіпоглікемією у матері і гіпотрофією плода.

Терапія затримки розвитку плода є часто неспецифічною. У випадках, коли етіологічним фактором є плацентарна недостатність деякі автори [146] рекомендують терапію антикоагулянтами. Неспецифічна терапія включає ліжковий режим в положенні на лівому боці для підвищення матково-плацентарного кровотоку [239]. Критично важливим при веденні вагітності, ускладненою синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку є вибір терміну розродження [23]. Amorim-Costa [120] наголошував, що «більшість плодів гинуть в терміні після 36 тижнів вагітності і антенатально, що дозволяє стверджувати, що багато випадків антенатальної загибелі плодів можна попередити за умови діагностики затримки розвитку плода і дострокового розродження».

В клінічному протоколі American College of Obstetricians and Gynecologists рекомендується застосовувати доплерометрію матково-плацентарного кровотоку в артерії пуповини при вирішенні питання дострокового розродження в терміні до 34 тижнів вагітності.

Проблема медикаментозної корекції ЗРП залишається невирішеною [40, 45, 68]. Дослідження гормональної терапії гіпотрофії плода Cochrane Pregnancy and Childbirth Group не виявило доцільності такого лікування.

Потребує подальшого дослідження застосування блокаторів кальцієвих каналів для медикаментозної корекції ЗРП [42]. Подібні результати отримані після вивчення впливу бета-міметиків на ріст плоду.

За даними численних досліджень вивчена роль NO в підтримці базального тону судин, стабілізації реологічних властивостей крові, уменш проникності судинної стінки [53]. Відомо, що в людському організмі NO синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом NO-синтетази, пригнічує синтез ендотеліну-1, який сприяє вазоконстрикції і стимулює проліферацію та міграцію гладких миозитів судинної стінки, є морфологічним субстратом порушення фето-плацентарного кровотоку при плацентарній дисфункції [80, 84, 94, 143].

Формування плацентарної дисфункції пов'язане не з одним чинником, а з їхньою сукупністю. В основі розвитку плацентарної дисфункції лежить ендотеліальна дисфункція, що формується на фоні неповноцінного ремоделювання спіральних маткових артерій [63]. Як вважають I.P. Crocker та P.I. Sipos (2013), ендотелій є основним об'єктом медіаторів, що виробляються плацентою [143]. Унаслідок дисфункції ендотелію відбувається порушення утворення і вивільнення вазодилативних агентів, основним з яких є оксид азоту (NO). NO-синтетази (NOS) каталізують реакцію окиснення амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти і утворенням NO. Сімейство NO-синтаз включає 3 форми: нейрональну (nNOS), ендотеліальну (eNOS) та (iNOS) [143].

Дистрофічні зміни, що виникають в плаценті, згідноданих літературних джерел, зумовлені зниженням при плацентарній дисфункції вмісту нітритів і активності NO-синтази в плаценті [163], експресії eNOS і iNOS в клітинах трофобласта [29], вмісту аргініну [ 6, 7], метаболітів NO в крові [39], а також NO в амніотичній рідині [42].

Під час вагітності NO впливає на імплантацію, децидуалізацію, регуляцію кровотоку в плаценті. У фізіологічній концентрації NO стимулює процеси внутрішньоутробного росту, а дефіцит NO призводить до його затримки [201].

Аналогічні дані існують відносно аргініну – рівень аргініну в сироватці крові змінюється протягом вагітності, значно збільшуючись до III триместра і повертаючись до початкових величин перед пологамі, що також може мати відношення до індукції пологової діяльності [94,109,143,153]. На думку Goodrum L. А та співавторів, підвищення рівня аргініну у 11 триместрі свідчить про можливість збільшення синтезу NO, тобто підвищення вмісту в крові аргініну забезпечує оптимальний рівень синтезу NO і сприяє фізіологічному перебігу вагітності [201].

Важливим постачальником аргініну під час вагітності є плацента. Плацента забезпечує надходження амінокислот не тільки для власних потреб (регуляція процесів клітинного диференціювання, проліферації, стану судинної стінки і кровотоку), але й для підтримки росту і розвитку плода, для якого аргінін є практично незамінною амінокислотою [154, 155]. В.А. Лінде та співавторами [47, 98, 159, 181] встановлено, що плацентарна дисфункція розвивається на фоні значних змін у фізіологічному балансі основних шляхів метаболізму аргініну.

Як показано в експериментальному дослідженні R. Rcshefta співавторів (2008), при нормальній вагітності концентрація аргініну вище у плода, ніж у матері. Материнські запаси L-аргініну виснажуються внаслідок переносу амінокислоти плоду [215].

В роботі Keller M. (2009) [178] та співавторів стверджується, що протягом вагітності знижується вміст карнітину. Автори роблять припущення, що зниження концентрації карнітину в плазмі крові може бути зумовлене зменшеним рівнем його біосинтезу, можливо за рахунок неадекватного засвоєння заліза. В роботі пропонують признаати карнітин вагітним. El-Hattab A.W. та співавтори (2012) [152] описують системний первинний дефіцит карнітину, зв'язаний з вагітністю, який проявляється серцевою аритмією у жінок і широким спектром симптоматики у новонароджених: гіпокетонна гіпоглікемія, гіпотрофія, сонливість, гепатомегалія, підвищений рівень печінкових трансаміназ та залишкового азоту, що приводить до важкого перебігу таких поширених захворювань як інфекції верхніх дихальних шляхів або гастроентеритів [111, 179].

Bruyn A. та співавтори описують два випадки дефіциту карнітину під час вагітності. Обом вагітним признали карнітин і вагітності у них закінчились народженням здорових малят [147, 154].

В роботі, присвяченій значенню карнітину в перинатальному періоді Керка А. і співавтори [179] встановили, що карнітин не розкладається в організмі матері, а виділяється з сечею, жовчю, грудним молоком. Карнітин стимулює катаболізм ненасичених жирних кислот, шляхом транспорту їх до мітохондрій для оксидації і внутріклітинного розкладу аліфатичних кетокислот. Він також сприяє виділенню токсичних екзогенних і нетоксичних ендогенних кислот з сечею. В подальшому він бере участь в продукції легеневого сурфактанту, пригнічує продукцію вільних радикалів та має інші антиоксидантні властивості [152].

Tiri-Akbas P. і співавтори пов'язують низький вміст L-карнітину у вагітних з ожирінням [234]. Па думку А. Khalil та співавторів (2015) [178], місцева засвоюваність L-аргініну може бути критичною для ендотеліальних адаптивних регуляторних механізмів, що протистоять вазоконстрикторам. У разі критичної ситуації ендогенного синтезу недостатньо для потреб організму [84, 94, 178], Як стверджують А. Leivata співавтори (2015), під час



вагітності виникає дефіцит L-аргініну через підвищене утворення NO, необхідного для підтримки адаптивної вазодилатації при вагітності та для нормального росту плода [34, 53, 80,163].

Науковими дослідженнями доведена наявність ендотеліальної дисфункції при розвитку ЗРП, що посилюється в результаті персистивної гіпоксемії, в умовах якої розвивається плацента і ембріон [119, 143,153]. Існуючі наукові дані підтверджують, що синтез оксиду азоту (NO) залежить від циркулюючої концентрації L-аргініну, а адаптивний синтез NO в ендотелії пов'язаний з вживанням цієї амінокислоти. За даними численних досліджень вивчена роль NO в підтримці базального тону судин, стабілізації реологічних властивостей крові, зменшення проникності судинної стінки [96, 143]. Ендотеліальна дисфункція супроводжує ускладнений перебіг вагітності та родов. Вивчається вплив біорегуляторних системи L-аргінін-NO на матково-плацентарний кровотік розвиток внутрішньоутробного плоду. L-аргінін сприяє внутрішньоутробному зростанню плоду за рахунок підвищення рівня NO і поліпшення кровообігу в артеріях пуповини [48,53].

Враховуючи роль ендотеліальних змін в патогенезі розвитку ПД, показано використовувати препарати донаторів оксиду азоту. На наш погляд, перспективним терапевтичним напрямом може стати використання препаратів, спрямованих на поліпшення метаболізму плацентарної тканини, що дозволить плаценті більш тривалий час виконувати свою функцію і забезпечити більш тривалий час перебування плоду в утробі матері, а значить, і його дозрівання. Розробка ефективних і достовірних методів діагностики і лікування плацентарної дисфункції затримки росту плода є в даний час одним з найважливіших розділів перинатології [94, 123, 124,153 ].

Різноманіття і важливість функцій карнітину дозволили зарахувати його до вітаміноподібною дією як кофактор активатора метаболічних процесів. Умовно він позначається як вітамін росту [111, 152]. В умовах нормального кисневого забезпечення переводить метаболізм клітин на окислення жирних кислот як найбільш енергоємного субстрату, а в умовах

гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот із мітохондрій, переводячи метаболізм клітини на окислення глюкози, здійснюючи таким чином антигіпоксичну дію [152]. Застосування карнітину хлориду у вагітних з дисфункцією плаценти виглядає цілком обґрунтовано, з огляду на анаболізм препарату, його адаптивне вплив на тканини в умовах гіпоксії [179].

Не дивлячись на існування різноманітних схем лікування і профілактики цієї патології у різні терміни вагітності, частота її розвитку не знижується, що вказує на необхідність подальших досліджень. Втілення патогенетично обґрунтованої схеми профілактики ЗРП дозволить покращити наслідки вагітності й пологів і буде сприяти оздоровленню нації.

Основні результати розділу опубліковані у працях:

1. А.В.Бойчук, В.В.Овчарук, О.І.Хлібовська Діагностика і корекція порушень у вагітних з дисфункцією плаценти/ А.В.Бойчук, В.В.Овчарук, О.І.Хлібовська // «Акушерство. Гінекологія. Генетика».-2017– №2– С.25-27.
2. Бойчук А. В., Овчарук В. В. Нікітіна І.М. Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції / А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, І.М. Нікітіна / Інформаційний лист. – К. – 2017. – № 133, С. 4

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика вагітних обстежуваних груп та запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів у обстежуваних вагітних з плацентарною дисфункцією.

Дослідження проодилось на кафедрі акушерства та гінекології ННІПО на базі Тернопільської міської лікарні №2. Відповідно до розробленого протоколу всі етапи наукового дослідження погоджені Комітетом по біоетиці (протокол №41 від 1 червня 2017).

Інформація про вагітних вносились в базу даних персонального комп'ютера в програмі Windows XP. Для проспективного отримання даних було розроблено документ – «Індивідуальна реєстраційна карта». Дана статистична карта включала комплекснаамнестичних, клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень. Анамнестичні дані були отримані шляхом особистої співбесіди з вагітними, а також виписки необхідних відомостей з стаціонарних та індивідуальних карт вагітних, історій пологів, історій розвитку новонароджених.

При клінічного обстеження вагітних використовували загальноприйняті методи: збір анамнезу, скарги, огляд, клініко-лабораторні обстеження. Під час збирання анамнезу особлива увага зверталася на спадковий і сімейний анамнез, паритет пологів, абортів, особливості перебігу післяабортних і післяпологових періодів, перенесені гінекологічні захворювання. При наявності клінічних симптомів захворювань загального характеру вагітні були обстежені фахівцями відповідного профілю й одержували необхідне додаткове лікування.

Термін вагітності встановлювався на підставі сукупності даних: дати останньої менструації, першої явки в жіночу консультацію, перших рухів плода, думка вагітної про відповідність встановленого терміну. Вирішальне

значення у встановленні терміну вагітності мало ультразвукове дослідження, проведене в ранній термін.

Відповідно до поставленої мети та завдань проведено клініко-статистичний аналіз 1100 історій пологів вагітних з дисфункцією плаценти, які знаходились на стаціонарному лікуванні або народжували у 2012-2017 роках у Тернопільській міській лікарні № 2 (перший етап дослідження).

На другому етапі проведено обстеження в 32-34 тижні вагітності 20 вагітних (перша група) з затримкою росту плода (ЗРП) на тлі дисфункції плаценти та 80 вагітних (друга група) з дисфункцією плаценти без затримки росту плода. У подальшому 80 вагітних з дисфункцією плаценти в 32-34 тижні вагітності, залежно від методу лікування, були розподілені на дві групи: основну групу склали 40 вагітних, які отримували загальноприйнятну терапію, та групу порівняння – 40 вагітних, які отримували розроблену комплексну терапію.

Запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів при дисфункції плаценти у обстежуваних вагітних ґрунтувався на сучасних принципах лікування та полягав в нормалізації кровообігу в системі мати-плацента-плід, активації тканинного метаболізму матері й плода.

В комплексну терапію включали комбінований препарат «Тіворель» (1 мл 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітіна) в формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 7 днів внутрішньовенно і в подальшому застосовували сироп пероральний – аргініну гідрохлориду («Тівортін») в дозі 5 мл 3-4 рази на добу і розчин левокарнітіна («Алміба») 10 мл (100 мг / мл левокарнітіна) перорально два рази в день курсом 14 днів.

Ми вважаємо, що включення в процес корекції ендотеліальних порушень при плацентарній дисфункції лікувального комплексу, з широким спектром дії, активного щодо метаболічного обміну, який містить комбінацію аргініну гідрохлориду та левокарнітіну, буде матиме позитивний клінічний ефект, сприяючи нормалізації показників антиоксидантної системи, а також гормонального гомеостазу фетоплацентарного комплексу. L-аргінін та

левокарнітин відносяться до класу умовно незамінних амінокислот, що мають антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну, антирадикальну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну активність, проявляють себе як активний регулятор тканинного обміну і процесів енергозабезпечення в гепатоцитах, відіграють важливу роль в підтриманні гормонального балансу [111, 152, 159, 181]. Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь у енергетичному метаболізмі в умовах гіпоксії шляхом транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого окислення і утворення енергії. Левокарнітин також бере участь у окисленні трикарбонових кислот у циклі Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, таким чином, прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонів при анаеробних умовах [179,178 ]. Комплекс двох незамінних амінокислот сприяє ендотелій-залежній вазодилатації, усуває порушення процесів мікроциркуляції на рівні фетоплацентарного кровотоку, виводить недоокислені продукти перекисного окислення ліпідів, сприяє усуненню метаболічного ацидозу у плода при хронічній гіпоксії [178]. Використання препарату L-аргініну у комбінації з левокарнітином в комплексі лікувально-профілактичних заходів під час вагітності дозволить зменшити кількість ускладнень вагітності, в тому числі затримки росту плода та невиношування вагітності, дозволить достовірно знизити рівень перинатальної патології [92].

Контрольну групу склало 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та народженням здорових доношених новонароджених.

Також було проведено оцінку стану новонароджених (40 – від жінок основної групи і 40 – від жінок групи порівняння, та 30 – від матерів контрольної групи). Проведено оцінку ефективності застосованої програми медикаментозного супроводу таких вагітних, здійснено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у вагітних з плацентарною дисфункцією у порівнянні із загальноприйнятою терапією.

Верифікація діагнозу проводилась відповідно до МКХ10 (код 043) на основі клініко-лабораторних даних, ультразвукового дослідження, кардіотокографії, доплерометрії, морфологічних змін у плаценті та використання гравідограми як скринінгового методу ранньої діагностики затримки росту плода у вагітних. Критеріями виключення вагітних з дослідження були: аномалія внутрішньоутробного розвитку плода, антифосфоліпідний синдром, вроджені тромбофілії, важкі некомпенсовані екстрагенітальні захворювання вагітних.

Дослідження носило проспективний рандомізований характер з наявністю інформованої згоди на участь у дослідженні.

Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних з плацентарною дисфункцією після розробленого комплексного лікування в порівнянні з загальноприйнятою терапією.

Вік вагітних коливався від 17 до 38 років і склав  $26,3 \pm 0,2$  в основній групі  $11 - 27,1 \pm 0,1$  і в контролі  $26,9 \pm 0,1$  років (табл.2.1).

Таблиця 2.1

## Розподіл обстежених вагітних за віком

Групи	Вік										Середній вік
	17-20		21-25		26-30		31-35		36		
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Контрольна– група (n =30)	1	3,3	9	30	11	36,7	7	23,3	2	6,7	26,8±0,1
Основна група (n =40)	2	5	14	35	13	32,5	8	20,0	3	7,5	26,3±0,2
Група порівняння (n =40)	2	5	12	30	14	35	9	22,5	3	7,5	27,1±0,1
Усього	5		35		38		24		8		

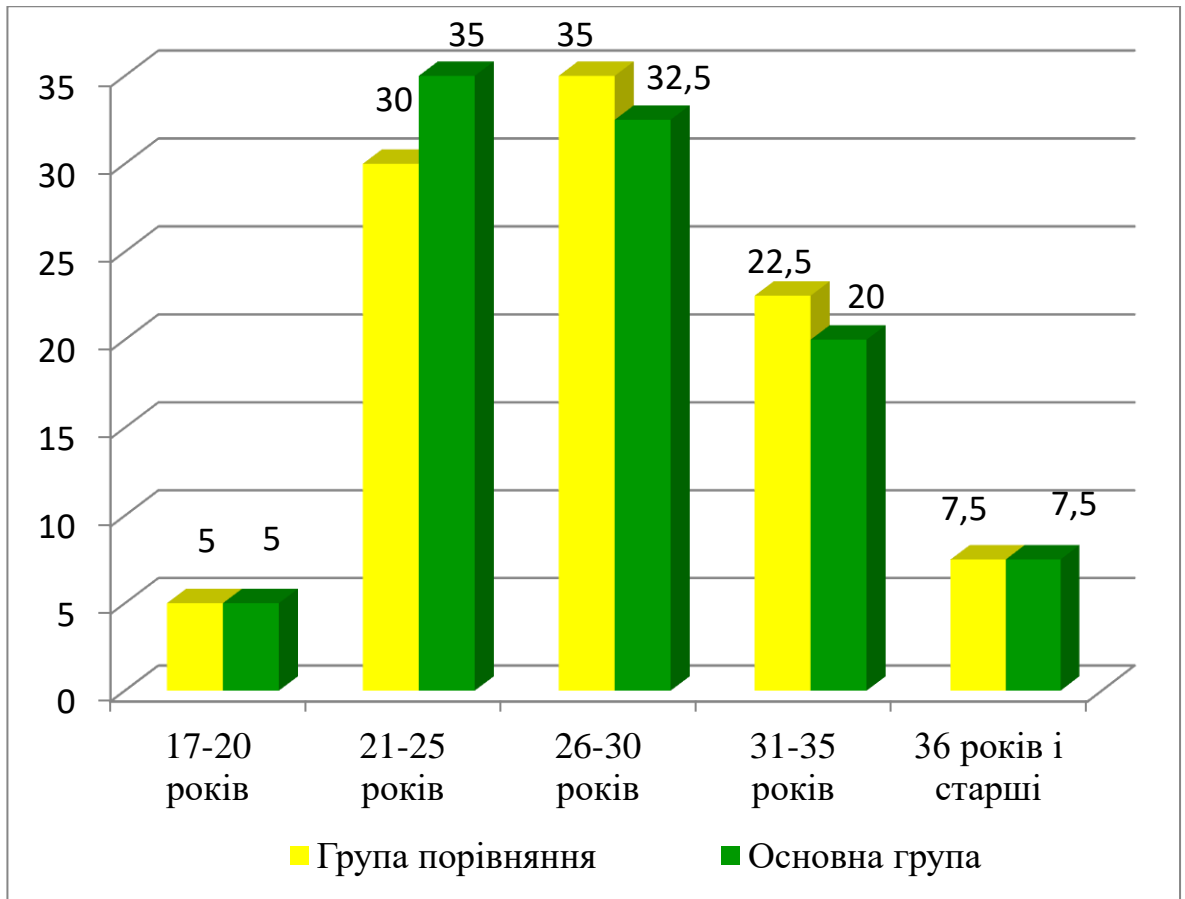


Рис.2.1 Частота діагностики плацентарної дисфункції у досліджуваних групах жінок в залежності від віку, %.

Аналіз рівня освіти представлений в таблиці 2.2. Звертає на себе увагу, що більшість обстежуваних мали вищу або середню спеціальну освіту.

Таблиця 2.2.

Рівень освіти обстежених вагітних

Групи	середня		середня спеціальна		Вища	
	п	%	п	%	п	%
Контрольна–група (n =30)	9	26,0	11	32,0	10	30,0
Основна група (n =40)	12	30,0	11	27,5	17	42,5
Група порівняння (n =40)	13	32,5	9	22,5	18	45,0
Усього	34		31		45	

Переважна більшість вагітних були службовцями (46,7 %– 52,5 %), від 13,3 % до 15 % були домогосподарками, 15,0 %-20,0 % склали робітники, до групи «інші» увійшли студенти й тимчасово непрацюючі пацієнтки їх частка коливалась від 17,5 % до 20,0 % (табл. 2.3).

Таблиця 2. 3

## Соціальна структура обстежених вагітних

Групи	службовці		робітники		домогосподарки		Інші	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Контрольна– група (n =30)	14	46,7	6	20,0	4	13,3	6	20,0
Основнагрупа (n =40)	21	52,5	6	15,0	6	15	7	17,5
Група порівняння	20	50,0	6	15,0	6	15	8	20,0
Усього	55		18		16		21	

Соціальна структура досліджуваних груп вагітних представлена графічно на рис. 2.2.

Основна кількість пацієнок мешкали у м. Тернополі, однак, до 25% вагітних госпіталізувалися з різних районів Тернопільської області (таблиця 2.4).

**Менструальна функція** оцінювалася за такими параметрами, як: вік настання менархе, тривалість циклу, тривалість менструацій, величина крововтрати, скарги. Отримані дані наведені в таблицях 2.5-2.6.

Вік менархе в пацієнок коливався від 10 до 16 років (таблиця 2.5.). Середній вік настання менархе в контрольній групі становив  $(13,03 \pm 0,11)$  років, в основній групі становив  $(13,21 \pm 0,09)$  років, в групі порівняння –  $(13,37 \pm 0,05)$  років.



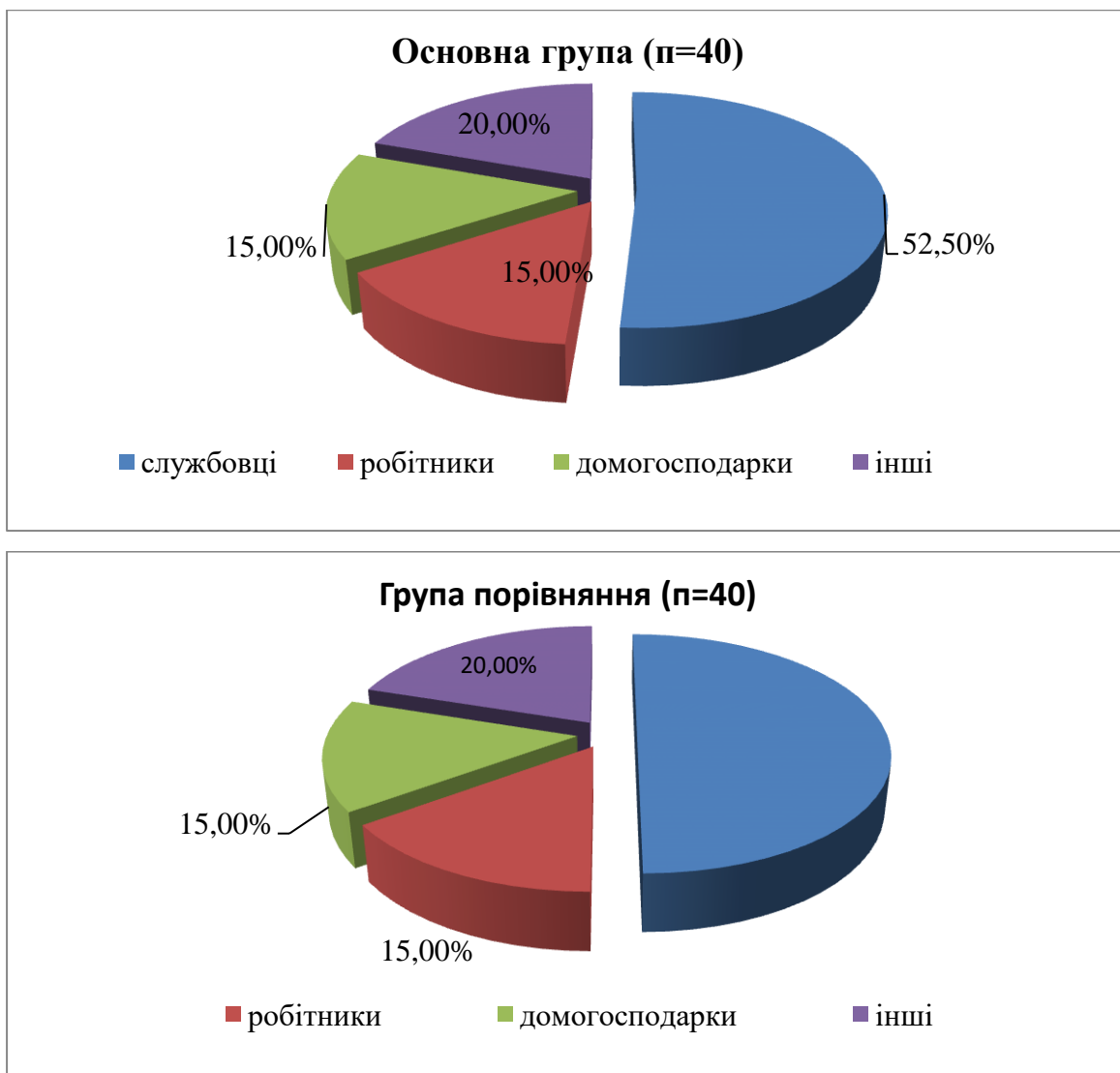


Рис.2.2 Соціальна структура обстежуваних вагітних основної групи

Таблиця 2.4

## Місце проживання обстежених вагітних

Групи	м. Тернопіль		Тернопільська область	
	n	%	n	%
Контрольна– група (n =30)	21	70	9	30
Основна група (n =40)	31	77,5	9	22.5
Група порівняння (n =40)	30	75	10	25
Усього	82		28	

## Вік настання менархе

Вік настання менархе	Контрольна група (n=30)		Основна група (n=40)		Група порівняння (n=40)	
	n	%	n	%	n	%
До 12 років	3	10	17	47,5	15	37,5
12-14 років	21	70	17	47,5	20	50
15 і більше	6	20	6	15	5	12,5

Регулярність менструального циклу відзначалася в переважній кількості пацієнток. Так, менструальний цикл із менархе протягом року встановився в 92,8 % у контрольній групі й у 91,9 % в основній групі та у 93,1 % в групі порівняння. Порухення менструального циклу відзначали в 6,9 % у контрольній групі й 7,4 % в основній групі та у 6,8 % в групі порівняння. Отже, при проведенному аналізі, виявлено, що порушення менструального циклу є чинником розвитку плацентарної дисфункції під час вагітності.

Таблиця 2.6

## Середній вік настання менархе в пацієнток клінічних груп

Групи	Вік
Контрольна група (n =30)	13,03±0,11
Основна група (n =40)	13,21±0,09
Група порівняння (n =40)	13,37±0,05.

Болючі й рясні менструації відзначали 7,8 % пацієнток контрольної групи, основної-4,5 % та групи порівняння – 4,9 %.

Що стосується асоціації плацентарної дисфункції із віком менархе, слід відмітити, що у даному дослідженні вік менархескладав від 13,03 до 13,37 років, і частка вагітних з плацентарною дисфункцією зростала в залежності від даних щодо пізнього віку менархе. Менструальний цикл тривав від 25 до 30 днів. Більшість пацієнток усіх груп мали 28-денний менструальний цикл, який мав місце у 86 % пацієнток контрольної групи та 89 % – основної групи

та 88,5 % – групи порівняння. Тривалість менструальної кровотечі коливалася від 3 до 7 днів.

При вивченні репродуктивного анамнезу було встановлено, що дана вагітність була першою в 11 жінок (36,7 %) контрольної групи й у 14 (35%) вагітних основної групи та 16 (40%) в групі порівняння. Таким чином, в результаті проведеного аналізу, виявлено, що плацентарна дисфункція частіше ускладнює перебіг повторних вагітностей. В структурі репродуктивного анамнезу звертає на себе увагу значна частка ускладнених попередніх вагітностей.

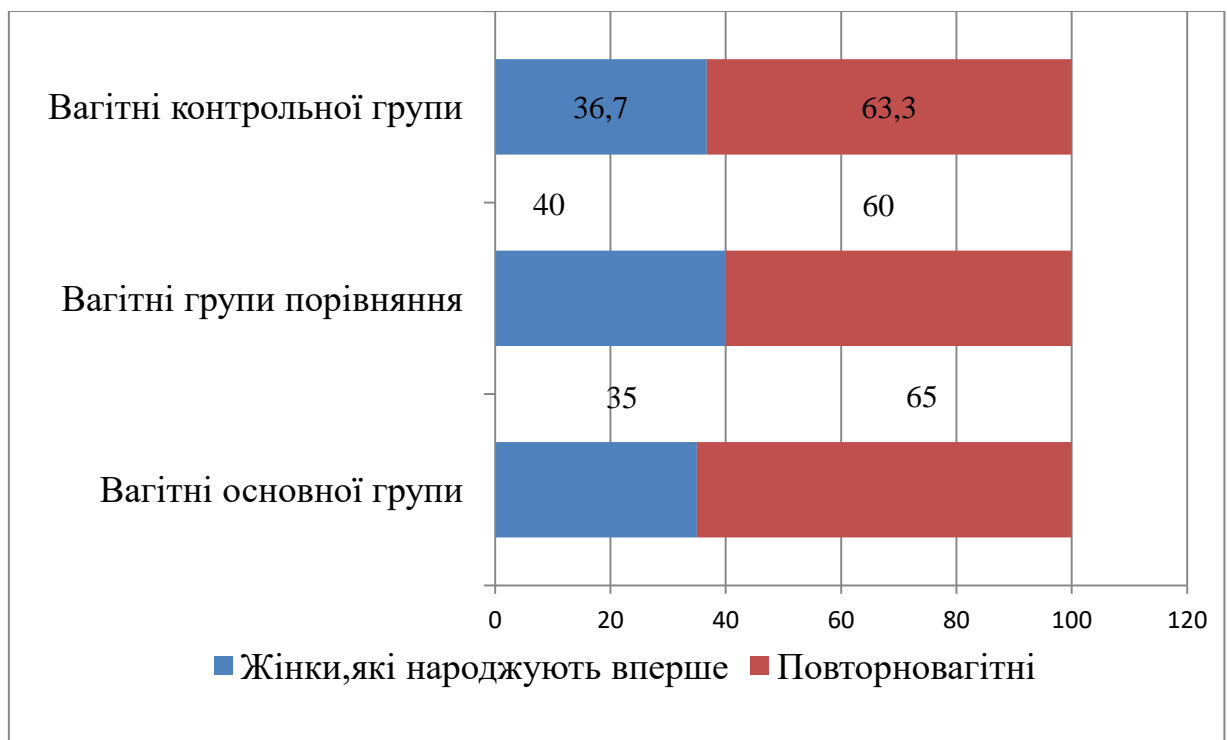


Рис.2.3. Частка першовагітних та повторно вагітних в обстежуваних групах.

Більшість обстежених пацієнток у всіх групах мали в анамнезі одну й більше вагітностей. При цьому відзначалося, що загальна кількість вагітностей обстежених груп закінчилися пологами та перевищувала кількість вагітностей, що закінчилися штучним перериванням вагітності: в основній групі в 3,1 рази, в групі порівняння - 2,9 й у контрольній групі вагітних – у 2,25. Також при аналізі попередніх вагітностей звертає на себе

увагу те, що в контрольній групі кількість термінових пологів перевищує цей показник в обстежуваних групах.

Ускладнений перебіг попередніх вагітностей в основній групі : передчасні пологи склали 3,8 %, мимовільні викидні – 7,6 %, викидень, що не відбувся-3,8 %. В групі порівняння мали місце такі ускладнення: передчасні пологи склали 4,2 %, мимовільні викидні – 8,4 %,

Таблиця 2.7

## Перебіг попередніх вагітностей в обстежених жінок

Наслідки вагітностей	Основна група (n=26)		Група порівняння(n =24)		Контрольна група (n=19)	
	n	%	n	%	n	%
Термінові пологи	20	76,9	20	83,3	15	78,9
Передчасні пологи	1	3,8	1	4,2		
Артифіціальний аборт	2	7,6	1	4,2	1	5,2
Мимовільні викидні:						
до 12 тижнів	1	3,8	1	4,2	1	5,2
після 12 тижнів	1	3,8	1	4,2	1	5,2
Позаматкова вагітність			-		1	5,2
Викидень, що не відбувся	1	3,8	-		-	

У пацієток обох груп проводили також аналіз перебігу даної вагітності. Необхідно відзначити, що пацієнтки основної та групи порівняння належали до груп високого ризику (10 і більше балів) за перебігом вагітності, а контрольної – до низької.

Серед ускладнень вагітності спостерігалися: загроза переривання вагітності, гестози першої та другої половини вагітності, затримка росту

плода, гестаційний пієлонефрит, анемія вагітних у основній та групі порівняння.

Таблиця 2.8

## Аналіз перебігу вагітності у жінок обстежуваних груп

Показник	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання вагітності до 12 тижнів	17	42,5*	12	30,0	7	23,3
Ранній гестоз	13	32,5*	5	12,5**	2	6,66
Анемія	19	47,5	12	30,0	9	30,0
Загроза передчасних пологів	19	47,5*	3	7,5	2	6,66
Дистрес плода	7	17,5*	1	2,5**	1	3,3
ЗРП	11	27,5	1	2,5**	-	-
Прееклампсія	2	5,0	-	-	-	-
Гестаційний пієлонефрит	3	7,5	1	2,5	-	-
ПолігіDRAMніон	7	17,5*	3	7,5	1	3,3
Маловоддя	5	12,5	-	-	-	-
Примітки: 1.*– різниця достовірна між групами обстеження і контролем, $p < 0,05$ ;						
2.**– різниця достовірна між групами I і II, $p < 0,05$ ;						

Для аналізу перенесених захворювань серед обстежених пацієнток уся патологія була розподілена на гінекологічну й екстрагенітальну.

Захворювання, що характерні для дитячого віку, не враховувалися, оскільки у всіх групах кількість жінок, які перенесли дитячі інфекції, була практично однаковою й не відрізнялася від середньостатистичних даних у загальній популяції.

2.2. Методи дослідження функції про- та антиоксидантної системи захисту, факторів апоптозу та некрозу, гормонопродукуючої функції плаценти

2.2.1. Стан ПОЛ у вагітних оцінювали за вмістом в плазмі крові первинних продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югат (ДК) та вторинних – малонового діальдегіду (ДК). Дієнові кон'югати визначали за методикою І.Д. Стальної (1977) Малоновий діальдегід визначали за методикою І.Д. Стальної, М.Г. Гарішвілі (1987) [106].

Для оцінювання активності ферментативної ланки антиоксидантної системи визначали рівень каталази в еритроцитах периферичної крові. Активність каталази визначали спектрофотометрично. Стан активності оксидантного стресу у вагітних оцінювали за вмістом у плазмі крові ТБК-активних продуктів за стандартними методиками (І.Д. Стальної, М.Г. Гарішвілі, 1987) [106]. Активність супероксиддисмутаз визначали за методикою С. Чевари, І. Чаба, Й. Секей (1985) у модифікації Е.Е. Дубиніної (1988) [114]. Активність лужної та кислої фосфатаз визначали за допомогою стандартних реактивів фірми «Лахема діагностика» (Чехія) [83].

Гормональні дослідження сироватки крові на вміст плацентарних білків (хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ) та окремих цитокінів: тумор-некротичного фактору (TNF- $\alpha$ ), вільного естріолу та асоційованого із вагітністю плазмопротеїну-А (PAPP-A) проводили у динаміці вагітності у першому, другому та третьому триместрах імунохемилюмінісцентним та імуноферментним методами з використанням комерційних тест-систем «Хема» (Чехія), «Human GmbH» (Wiefbaden,

Germany) відповідно до доданих інструкцій на стріловому імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США).

### 2.2.2 Виділення та дослідження лімфоцитів секрету цервікального каналу і периферичної крові методом проточної цитофлюориметрії

Визначення маркерів апоптозу та некрозу здійснювали (N. A. Maianski et al., 2004) на проточному цитофлюориметрі EpicsXL («BeckmanCoulter», США) з аргонним лазером (ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»), визначаючи декілька параметрів: мале кутове світлорозсіювання (FSC), бічне світлорозсіювання (SSC) і показник зеленої флуоресценції (ФІТЦ). Досліджувану популяцію клітин гейтували в координатах FSC (вісь абсцис) і SSC (вісь ординат), потім аналізували наявність флуоресценції в координатах на основі DotPlot (двопараметрична гістограма). Використовували автоматичне програмне забезпечення та методи збору та аналізу даних з високою роздільною здатністю (1024 канали). Отримані результати представляли у відсотках (співвідношення числа аннексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

Не пізніше ніж через 2 год після отримання секрету цервікального каналу і венозної крові, з коагулянтном ЕДТА проводили виділення клітин (лімфоцитів) методом центрифугування в градієнті щільності «Lympholite» (PharmaciaFineChemicals, Швеція), щільність 1,077 г/см<sup>3</sup>. 5 % гомогенат, нашаровували на 3 мл градієнт щільності і центрифугували 30 хв при 1500 обертах. Кільце, що утворилося в інтерфазі відбирали піпеткою, отриману клітинну суміш тричі відмивали хлоридом натрію (9 г/л, рН 7,2) і доводили концентрацію  $2 \times 10^6$  клітин/мл. Життєздатність клітин, яку визначали за зв'язуванням трипанового синього (Ланг Н. Р., 1976), становила 95–100 % [69].

Отриману суспензію лімфоцитів відмивали двічі в фосфатно – сольовому буфері (PBS), після чого ресуспензували клітини в робочому розчині буфера для фарбування до концентрації  $1 \times 10^6$  клітин /мл. Пізніше

переносили 100 мкл клітинної суспензії ( $1 \times 10^6$  клітин /мл) в пробірку ємкістю 5 мл, добавляли 5 мкл Annexin V – FITS Kit System for Detection Apoptosis FITC і 5 мкл PI ( cat.№ PNIM 2375). Після цього вміст пробірки акуратно перемішували, інкубували 15 хв при кімнатній температурі в темноті. Після цього в кожену пробірку добавляли 400 мкл робочого розчину буфера для фарбування. Аналізували на проточному цитофлюориметрії протягом години після фарбування [194].

Аналіз проб проводили на проточному цитометрі Epics XL («Beckman Coulter», США) з аргонним лазером, визначаючи декілька параметрів: мале кутове світлорозсіювання (FSC), що характеризує розмір клітини, бічне світлорозсіювання (SSC), що характеризує цитоплазматичні, а також мембранні особливості клітини, і показник зеленої флуоресценції (флуоресцеїн ізотіоціанат – ФІТЦ – 530 нм). Досліджувану популяцію клітин

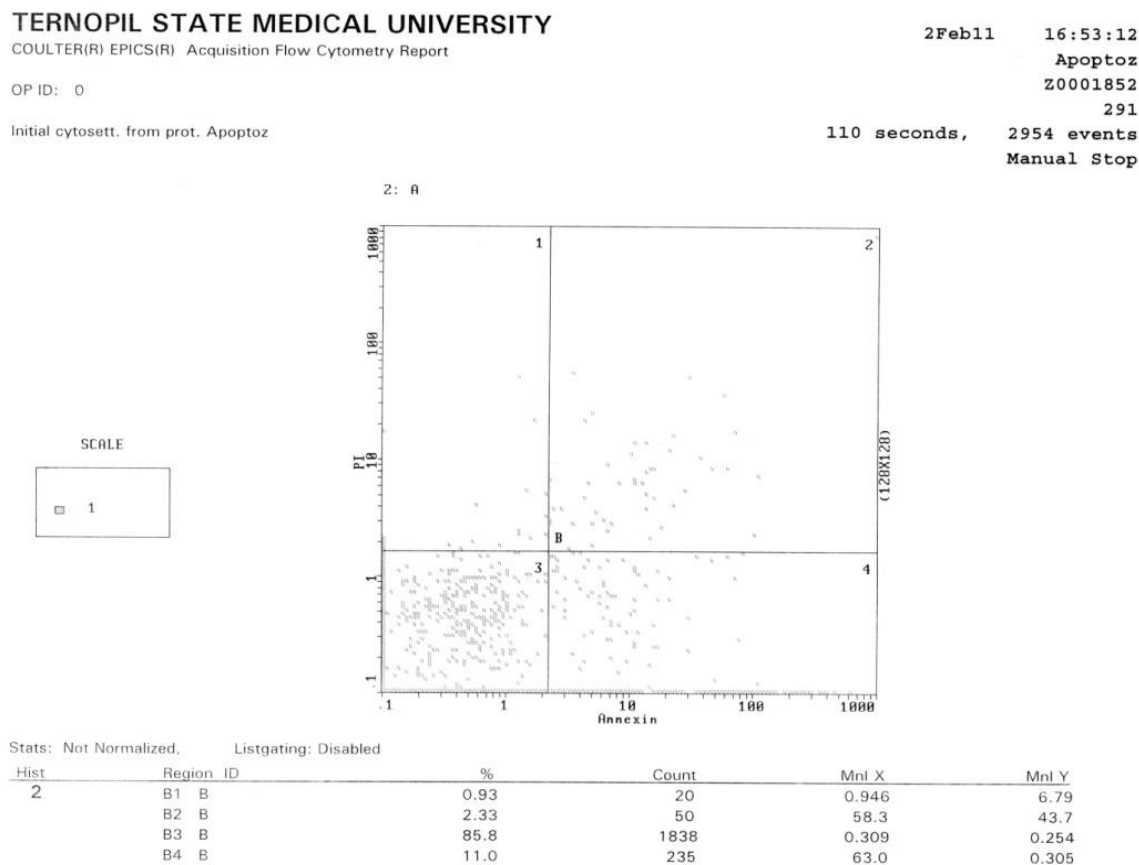


Рис. 2.4 – Розподіл апоптичних і життєздатних клітин (Gate – лімфоцити) в режимі DotPlot в секреті середнього вуха хворого на ГСО.



По осі абсцис – інтенсивність флюоресценції анексіну V – FITC. По осі ординат – інтенсивність флюоресценції PI. В нижній частині гістограми – відсоткове співвідношення лімфоцитів.

гейтували в координатах FSC (вісь абсцис) і SSC (вісь ординат), потім аналізували на наявність флуоресценції в координатах на основі DotPlot(двопараметрична гістограма). Використовували автоматичне програмне забезпечення та методи збору та аналізу даних з високою роздільною здатністю (1024 канали). Отримані результати представляли у відсотках (співвідношення числа анексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

Дискримінаційний аналіз типу клітинної смерті включав: 2-ий квадрант – лімфоцити, позитивні за PI і анексином V–FITC – пізня стадія апоптозу або некроз; 3-ій квадрант – лімфоцити, негативні за PI і анексином V–FITC – життєздатні клітини; 4-ий квадрант – лімфоцити, позитивні за анексином V–FITC і негативні за PI – рання стадія апоптозу (Рис 2.1.) Кількість нейтрофілів, що несуть мембранозв’язуючий рецептор фактору некрозу пухлин типу 1 (TNF– R1) оцінювали методом проточної лазерної цитометрії на проточному цитофлюориметрі Epics XL («BeckmanCoulter», США) з використанням мічених моноклональних антитіл до TNF-R1 (CD120a) (Nucult biotech, Нідерланди).

### 2.2.3. Морфологічні методи дослідження

Гістоморфологічне дослідження плацентарних комплексів проведено у науково-дослідній лабораторії морфологічних досліджень кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України». Отримані мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопу МБИ-15 з використанням відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR.

Зовнішній огляд плаценти проводився у такій черговості: плодова поверхня, плідні оболонки, пуповинний канатик, материнська поверхня. В подальшому оцінювали стан тканини на поперечних зрізах у різних частинах плацентарного диску. Під час огляду визначали форму, забарвлення плаценти, наявність, розміри і локалізацію патологічних вогнищ – білих і червоних інфарктів, петрифікатів, кіст, ділянок гіалінозу. Окрім того вивчали ступінь кровонаповнення плаценти в різних ділянках, характер галуження та ступінь звивистості судин.

Масу плацент визначали після відокремлення пуповини та плідних оболонок, попередньо змивши згустки крові з материнської поверхні фосфатним буфером (рН – 7.4). Діаметри плаценти – максимальний і перпендикулярний до нього мінімальний – вимірювалися з боку материнської поверхні. Товщину плаценти оцінювали шляхом її наскрізного проколювання розміщеною голкою в ділянці прикріплення пуповини, біля краю плаценти та посередині між цими точками.

Площу плаценти визначали наступним чином. На міліметровому папері робився відбиток материнської поверхні з подальшим обрахунком співпадіння окремих квадратиків, при цьому враховувалося подвоєння площі міжчасточкових зон по краях усіх котиледонів [6, 65, 86].

Об'єм плаценти вважався еквівалентним об'єму води, яка витіснялась при зануренні органу в широку посудину з мірною шкалою. Питому масу розраховували як співвідношення маси органу до його об'єму.

Гістологічне та мікроморфометричне дослідження плаценти

Для виготовлення гістологічних препаратів вирізалися фрагменти плацентарної тканини розмірами 2x2 см через усю товщину органа біля місця прикріплення пуповини, біля краю та посередині між двома зазначеними ділянками. Окрім того брали частини амніотичної оболонки та поперечні зрізи пуповинного канатика [6, 43, 65, 86, 112, 173].

Отриманий матеріал фіксували в 10 %-у розчині забуференого нейтрального формаліну, зневоднювали проведенням крізь батарею

етилового спирту зростаючої концентрації та поміщали у парафінові блоки, з яких на санному мікротомі виготовляли серії гістологічних зрізів товщиною 7 – 10 мкм, котрі після депарафінізації забарвлювали гематоксиліном і еозином [3].

Отримані мікропрепарати вивчали за допомогою світлового мікроскопу МБИ-15, використовуючи різні збільшення. Для детальнішого аналізу і фотодокументування зображення з мікроскопу передавалося на монітор комп'ютера з використанням відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR.

2.3. Методи дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу та антенатальна оцінка стану плода.

Визначення основних біометричних показників плода та доплерометричні дослідження кровообігу у фетоплацентарному комплексі проводили на ультразвуковому апараті «Voluson-730» із конвексними датчиками з частотою від 2 до 5 МГц у режимах кольорового доплеру. Кровотік визначали у маткових артеріях, артерії пуповини плода та середній мозковій артерії. Для запису кардіотокограм використовували моніторне спостереження за станом матері та дитини Cadence Basic і фетальний монітор Qiston BT-350 LCD. Для аналізу кардіотокограм використовували шкалу W. Fisher і співавт. (1976). Комплексну оцінку основних параметрів біофізичного профілю плода проводили за методикою A Vintzileos і співав. (1987).

Ведення вагітності у жінок було засноване на ультразвуковому обстеженні плода за стандартними протоколами, моніторингу матково-плацентарно-плодового кровообігу і серцевої діяльності плода. Стан внутрішньоутробного плода і ефективність комплексної терапії оцінювали за даними ультразвукового дослідження, кардіотокографії в динаміці.

Оцінка функціонального стану системи мати-плацента-плід проводилася за даними, що отримали при ехографічному, доплерометричному і кардіотокографічному дослідженні.

Ультразвукове обстеження вагітних проводилося за допомогою апарату Voluson-730 звикористання абдомінального та вагінального датчика [3]. При обстеженні визначали біометричні, морфологічні та патофізіологічні особливості плода. Проводилась ультразвукова фетометрія за загальноприйнятою методикою (стандартна оцінка плода з отриманням основних біометричних показників і описом внутрішніх органів відповідно до стандартів ультразвукового обстеження), визначення біофізичного профілю плода. УЗД проводили перед лікуванням і через 2 тижні після лікування.

Визначали антропометричні показники: біпаріетальний розмір (БПР), лобно-потиличний розмір, окружність живота (ОЖ), довжину стегна, співвідношень БПР до ОЖ. При плацетографії оцінювали локалізацію плаценти, товщину її та ступінь зрілості за критеріями Р. Grannum (1979). При огляді оцінювали стан структурних компонентів плаценти: хоральної і базальної пластин, плацентарної тканини. 0 ступінь-плацентарна тканина однорідна, чітко окреслена, хоріальна пластинка рівна, базальний шар не виділяється; 1 ступінь-в паренхімі плаценти виявляються невеликі розсіяні ехопозитивні включення, хоріальна пластинка стає хвилястою; 11 ступінь – в паренхімі плаценти виявляються ехопозитивні включення, які розташовуються вздовж базальної мембрани, хоріальна пластинка має заглибини, які не доходять до базальної мембрани; 111 ступінь – в паренхімі плаценти виявляють значну кількість щільних ехопозитивних включень, хоріальна пластинка має заглибини, які доходять до базальної мембрани.

Дослідження матково-плацентарно-плодового кровообігу проводили на ультразвуковому апараті Voluson-730 із конвексними датчиками з частотою від 2 до 5 МГц у режимах кольорового доплеру. Кровотік визначали в

маткових артеріях та артерії пуповини плода, середній мозковій артерії. Для кількісної оцінки кривих швидкостей кровотоку використовували такі показники: індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ) і співвідношення максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей (С/Д). С/Д являє собою відношення максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей кровообігу ( $C/D=A/D$ ), ПІ – це відношення різниці між максимальною систолічною, що пов'язана зі скоротливою функцією серця та еластичністю стінок судин, і кінцевою діастолічною швидкостями, яка залежить від ступеня периферичного судинного опору, до середньої швидкості кровообігу ( $PI=(A-D)/M$ ), ІР – це відношення різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровообігу ( $IP=(A-D)/A$ ), де А – максимальна систолічна швидкість кровообігу, Д – кінцева діастолічна. Для діагностики порушень матково-плацентарного кровотоку проводили дослідження в маткових артеріях з обох боків. Доплерометричну оцінку плодово-плацентарного кровообігу проводили за станом кровотоку в артеріях пуповини, оскільки єдине периферійне русло для них – мікрovasкулярна сітка плодової частини плаценти. Для підтвердження правильності реєстрації враховували, що спектр кровотока в артерії пуповини характеризується більшою пологістю й відсутністю дикротичної виїмки, що пояснюється великою віддаленістю судини від серця плода й великою ємністю термінальної судинної мережі [94].

Криві швидкості кровотока одержували протягом 3-5 кардіоциклів й обчислювали усереднені значення показників.

Порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід оцінювали відповідно до класифікації, що запропонована О.М. Стрижаким і співавт. (2000), відповідно до якої ступені порушення гемодинаміки плода відповідають такими параметрам [108].

1 ступінь: А – порушення матково-плацентарного кровотока при збереженому плодово-плацентарному кровотоці; Б – порушення плодово-

плацентарного кровотока при збереженому матково-плацентарному кровотоці; 2 ступінь: одночасне порушення матково-плацентарного й плодово-плацентарного кровотока, що не сягають критичних змін (збережений кінцевий діастолічний кровотік); 3 ступінь: критичні порушення плодово-плацентарного кровотоку (відсутність кровотоку або реверсний діастолічний кровотік) при збереженому або порушеному матково-плацентарному кровотоці [92].

На підставі даних комплексного ультразвукового обстеження визначалась важкість плацентарної дисфункції. [108]. Діагностика плацентарної недостатності ґрунтувалася на результатах ультразвукового й доплерометричного дослідження: виявлення дисфункції плаценти та затримки росту плода, його форми й ступеня важкості, а також порушень матково-плацентарного й плодового кровотоку.

Порушення кровоплину у артеріальних судинах пуповини свідчить про (порушення кровообігу у плаценті і може бути маркером і діагностично-прогностичним критерієм плацентарної недостатності та порушення стану плода. Інтегральним показником централізації кровообігу у плода як прояв дистресу є доплерометрично виявлене порушення кровоплину, що виражається у підвищенні індексів, появи нульового діастолічного, а при (прогресуванні патологічних змін – реверсного кровотоку, особливо важливими доплерометричними патологічними змінами в середній мозковій артерії, які свідчать про централізацію кровотоку та є ознакою дистресу плода..

Кардіотокографія і дослідження біофізичного профілю плода

Кардіотокографію (КТГ), яка дає змогу об'єктивно оцінити характер серцевої діяльності плода й активність матки, здійснювали в положенні жінки на боці. Аналіз кардіотокограм проводили за стандартними методиками. При аналізі КТГ враховували базальну (основну) частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), тривалість ділянок монотонності ритму, кількість, амплітуду, тривалість, характер акцелерацій і децелерацій. БЧСС підраховували в кожному 10–

хвилинному інтервалі. Нормокардією вважали частоту від 120 до 160 уд/хв, тахікардією – тривале зростання ЧСС плода понад 160 уд/хв, брадикардією – тривале зниження ЧСС плода менше 120 уд/хв. Для оцінки кардіотокограми використовували шкалу Fisher і співав(1976). Для запису кардіотокограм використовували моніторне спостереження за станом матері і дитини Cadence Basic і фетальний монітор Qiston BT-350 LCD. Запис проводили протягом 30 хвилин. Для аналізу кардіотокограм використовували шкалу W. Fisher і співавт., 1976. Оцінка в 8-10 балів відповідала нормальній КТГ, 5-7 балів вказують на початкові страждання стану плода, 4 бали і менше вказували на виражені порушення плода. Нестресовий тест вважали реактивним при реєстрації не менш двох акцелерацій амплітудою не менш 15 уд/хв протягом 20 хв запису. При ареактивному тесті повторний аналіз проводили через 40 хв.

Комплексну оцінку основних параметрів біофізичного профілю плода AVintzileos і співав. (1987). Для діагностики гіпотрофії новонароджених використовувався пондераловий індекс, нормальні значення якого залишаються незмінними протягом другої половини вагітності, становлячи в нормі 2,32-2,85.

#### 2.4. Статистична обробка результатів

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel за допомогою пакету «STATISTICA-10 for Windows®-6,0». Із метою виявлення чинників ризику та прогнозування ускладнень застосовували методику розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio, OR) та його 95 % довірчого інтервалу ( 95 % Confidential Interval, 95 % CI).

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Овчарук В.В. Оптимізація методів діагностики при затримці росту плода у вагітних Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2.-
2. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак //Особливості плацентарного кровообігу в жінок із затримкою росту плода / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015. № 2.-137-139 с.
3. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак Кардіотокографічні особливості у жінок із затримкою росту плода //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 1.-107-109 с
4. Овчарук В.В. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних / Овчарук В.В., Бойчук А.В., Орел Ю. М. //Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 84 – 87.



## РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У  
ЖІНОК З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

3.1. Ретроспективне дослідження особливостей акушерського, гінекологічного анамнезу, перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з дисфункцією плаценти

Слід відмітити, що протягом останнього десятиліття погляди на етіологію розвитку плацентарної дисфункції перейшли з рангу локальної проблеми в твердження, що в основі ПД лежить більш глибокі порушення: патологія імплантації хоріона, хронічна запальна реакція децидуальної оболонки, складових посліду та змін в організмі вагітної в цілому.

Відповідно до поставленої мети та завдань проведено клініко-статистичний аналіз 1100 історій пологів вагітних з дисфункцією плаценти, які знаходились на стаціонарному лікуванні або народжували у 2012-2017 роках у Тернопільській міській лікарні № 2. Контрольну групу склало 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та народженням здорових доношених новонароджених. Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у вагітних з плацентарною дисфункцією в порівнянні з вагітними з фізіологічним перебігом вагітності. Для проспективного отримання даних було розроблено – «Індивідуальна реєстраційна карта». Дана статистична карта включала комплекс анамнестичних, клінічних, параклінічних та лабораторних досліджень.

У ході ретроспективного дослідження встановлено, що серед усіх обстежених вагітних з плацентарною дисфункцією у  $(25,0 \pm 4,84)$  % випадків діагностувалась затримка росту плода.

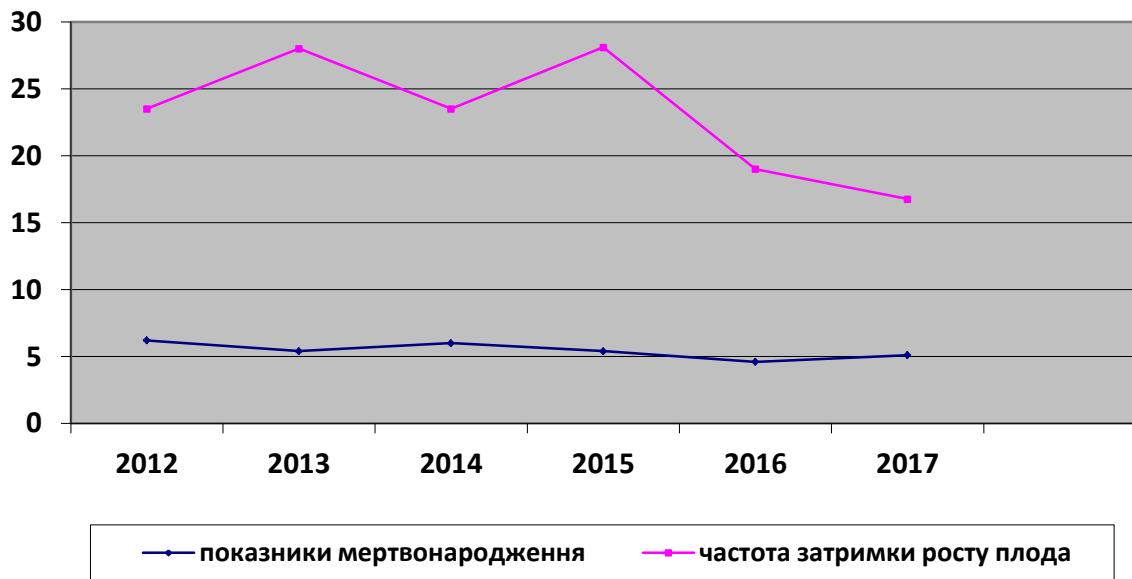


Рис.3.1 Динаміка показників мертвонародження та затримки росту плода за 2012-2017 на 1000 новонароджених у Тернопільській області

Аналізуючи анамнестичні данні було встановлено, що плацентарна дисфункція частіше зустрічалась у віковій категорії жінок 21-25 років ( $32,50 \pm 5,24$ ) % та 26-29 років ( $33,75 \pm 5,29$ ) % (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл обстежених вагітних за віком

	Вік										Середній вік M±m
	17-20		21-25		26-29		30-35		36 і більше		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Контрольна група	1	3,3	9	30,0	11	36,7	7	23,3	2	6,7	26,8±0,1
Основна група	95	8,6	357	32,5	371	33,7	196	17,8	81	7,4	27,1±0,3

Екстрагенітальна патологія є тим несприятливим фоном для розвитку вагітності, на якому скорочуються або обмежуються можливості

адаптаційних механізмів, поглиблюються всі ускладнення, що виникли до, під час вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Таблиця 3.2

## Супутні екстрагенітальні захворювання у обстежуваних жінок

	Основна група(n=1100)		Контрольна група(n=30)	
	n	%	n	%
Дитячі інфекційні захворювання	449	40,83	2	6,66
Запальні процеси органів малого тазу	357	32,50	2	6,66
Народження маловагових дітей при попередніх вагітностях	231	21,00	-	-
Захворювання серцево-судинної системи	256	23,33	1	3,33
Захворювання органів зору	32	2,91	1	3,33
Запальні захворювання легень	135	12,33	1	3,33
Хронічна анемія	239	21,67	-	-
Запальні захворювання нирок	201	18,33	-	-
Захворювання шлунково-кишкового тракту	58	5,33	-	-
Без екстрагенітальної патології	178	16,13	27	90

За результатами наших досліджень різні екстрагенітальні захворювання (Таб.3.2) виявлені в 83,87 % випадків у пацієнок основної групи. При цьому серцево-судинні захворювання зустрічалися у

(23,33±3,86) %, запальні захворювання нирок та легень у (18,33 ± 3,53) %, хронічна анемія у (21,67 ± 3,76) % у вагітних з плацентарною дисфункцією. Екстрагенітальна патологія була відсутня у 16,13 % випадків основної групи, та у 90,00 % обстежуваних контрольної групи. Аналізуючи супутні захворювання у обстежених під час вагітності, перенесені ГРВІ під час вагітності у (26,25 ± 4,92) % жінок, захворювання серцево-судинної системи у (23,33±3,86) %, запальні захворювання нирок та легень у (18,33 ± 3,53) %, хронічна анемія у (21,67 ± 3,76) %.

Тільки один збудник TORCH – групи зустрічалася вкрай рідко, поєднання герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекцій реєструвались у 36,1 % жінок, асоціації трьох бактеріальних збудників – у 49,4 %, причому поєднання 3-х та більше інфекційних чинників з гарднерельозом та хламідіями відмічено у 23,3 % пацієнток.

При оцінці результатів пренатального скринінгу першого триместру у вагітних з плацентарною дисфункцією виявлено наступні зміни: рівень хоріонічного гонадотропіну знижувався на 27,25 % в порівнянні з контролем ( $p<0,05$ ), рівень естріолу зростав. В результаті проведення пренатального скринінгу 1 триместру виявлено, що хоріонічний гонадотропін знижувався на 27,25 % в порівнянні з контролем ( $p<0,05$ ), естріол зростав, а ПАПП-А знижувався на 46,7 % в порівнянні з контролем ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3.3

Рівень гормонів фетоплацентарного комплексу в крові досліджуваних груп вагітних у I триместрі

Гормони фетоплацентарного комплексу	Основна група, n=900	Контрольна група, n=30
Хоріонічний гонадотропін, мМО/мл	35,22±1,11*	43,12±0,31
Естріол, нг/мл	1,03±0,05*	0,79±0,12
ПАПП-А, мМо/мл	1,23±0,14*	2,78±0,21

Примітка. \* – різниця достовірна порівняно з контролем,  $p<0,05$

На основі проведеного вивчення гормонів фетоплацентарного комплексу було виявлено порушення в обстежуваній групі жінок.

При проведенні першого скринінгового дослідження в обстежуваних жінок рівень ХГЛ був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі (табл. 3.2). Зростаючий рівень гонадотропіну вказує про наявність зачаття і розвитку вагітності. Його зростання відбувається досить швидко. Вже в I триместрі вагітності рівень ХГЛ збільшується в 2 рази, кожні 2 дні. Найвищої точки він досягає, приблизно, на 7–10 тижнях. Після цього його зростання йде на спаді залишається майже незмінним у другій половині вагітності.

Отримані результати оцінки діагностичної цінності біохімічних маркерів першого скринінгу в діагностиці затримки росту плода виявили, зниження рівня естріолу у 64,6 % обстежених, рівень ХГЛ у 80,0% обстежуваних знижувався. При проведенні другого скринінгу у вагітних з плацентарною дисфункцією ускладненою затримкою росту плода рівень ХГЛ залишався низьким у 36,3 %. У даній групі вагітних ЗРП діагностувалась в другому триместрі вагітності. Виявлено достовірне зниження рівня ПЛ у вагітних основної групи, порівняно з контрольною в 1,8 рази (рис.3.2).

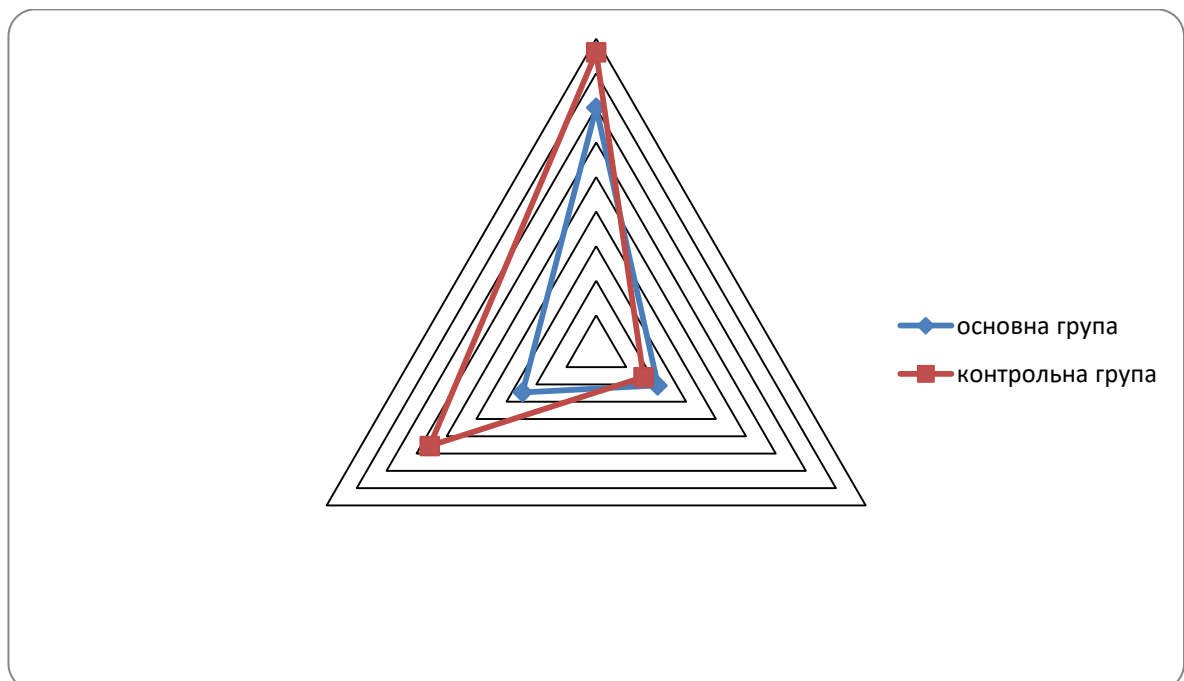


Рис. 3.2 Динаміка гормонів 1 триместру у обстежуваних вагітних

У зв'язку з тим, що практично всі маркери, які використовуються для проведення біохімічного скринінгу, мають «плодове» походження та перш за все продукуються цитотрофобластом, зміна їх синтезу може бути свідченням порушення процесів формування та розвитку плаценти і, як наслідок, слугувати раннім маркером можливого розвитку таких ускладнень вагітності, як плацентарна дисфункція.

При аналізі даних гравідограм виявляли відставання висоти стояння дна матки на 2,1 см в основній групі порівняно з контролем та відсутність приросту протягом 2 тижнів при динамічному спостереженні давало змогу запідозрити затримку росту плода. За даними гравідограми виявлено відставання висоти стояння дна матки, що було показанням до ультразвукового обстеження. Порівняльний аналіз даних гравідограми та ультразвукової фетометрії дозволив виявити затримку росту плода у  $(95,00 \pm 4,87) \%$ .

Особливістю перебігу вагітностей у даної категорії жінок був високий відсоток таких ускладнень як невиношування вагітності –  $(32,50 \pm 4,28) \%$  (OR=6,2; 95 % CI: 2,2-12,1;  $p < 0,01$ ), розвиток прееклампсії –  $(27,50 \pm 4,08) \%$ . При аналізі випадків ЗРП було встановлено, що частіше розвивалась симетрична форма ЗРП, що, очевидно, було пов'язано з більш раннім розвитком плацентарної дисфункції у даного контингенту жінок (табл. 3.4).

Аналізуючи супутні захворювання у обстежених, було виявлено достовірно вищу частку дитячих інфекційних захворювань –  $(40,83 \pm 4,49) \%$  (OR=5,2; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p < 0,01$ ), а також діагностовано стабільно високу питому вагу пацієнток із запальними захворюваннями жіночих статевих органів у анамнезі –  $(32,5 \pm 4,28) \%$  (OR=4,5; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p < 0,01$ ), що, на нашу думку, може бути причиною розвитку внутрішньоутробного інфікування плода.

## Аналіз перебігу вагітності у жінок обстежуваних груп

Показник	Основна група (n= 1100)		Контрольна група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Передчасні пологи	154	13,98*	1	3,33
Передчасний розрив плодових оболонки	275	25,00*	4	13,33
Аномалії пологової діяльності	426	38,75*	4	13,33
Дистрес плода	179	16,25*	1	3,33
Кровотеча в пологах	55	5,00	-	-
Оперативна допомога	165	15,00*	4	13,33
Накладання акушерських щипців	38	3,5	-	-
Вакуум екстракції плода	68	6,2	-	-
Кесарський розтин	248	22,50*	4	13,33
Кількість живонароджених	1087	98,80*	30	100
Загроза переривання вагітності	357	32,5*	5	23,3
Ранній гестоз	248	22,5*	2	6,6
Анемія	303	27,5*	6	30,0
Дистрес плода	303	27,5	1	3,3
ЗРП	275	25,0	-	-
Прееклампсія	303	27,5	-	-
Гестаційний пієлонефрит	83	7,5 *	-	-
Полігідрамніон	193	17,5*	1	3,3
Маловоддя	138	12,5	-	-
ГРВІ під час вагітності	76	6,9	-	-
Пневмонія під час вагітності	53	4,8	-	-

Примітки: 1.\* – різниця достовірна між групою обстеження і контролем,  $p < 0,05$

Перинатальні наслідки характеризувались високим рівнем дистресу плода при вагітності – у  $(27,50 \pm 4,08)\%$  та ЗРП – у  $(25,0 \pm 4,84)\%$ , причому ЗРП I ступеня діагностовано у  $(57,69 \pm 9,69)\%$  випадків, II ступеня – у  $(34,62 \pm 9,33)\%$ , III ступеня – у  $(7,69 \pm 5,23)\%$  обстежуваних.

За даними УЗД зміни в плаценті (кальциноз, збільшення розміру міжворсинчастих просторів) відзначені у 22,0%. Під час доплерометрії виявлено зниження показників матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку у 17,0 %. За результатами кардіотокографічного дослідження ознаки порушення стану плода виявлені в 29,8 % у вагітних з плацентарною дисфункцією та у 45,8 % у вагітних з плацентарною дисфункцією ускладненою затримкою росту плода.

При аналізі наслідків вагітності за терміном гестації із урахуванням критеріїв доношеності новонароджених було встановлено, що передчасні пологи у вагітних з плацентарною дисфункцією зустрічались у 4,2 рази частіше, ніж у жінок контрольної групи (OR=4,2; 95 %, CI: 3,8-13,3;  $p < 0,01$ ).

Слід також відмітити високу питому вагу ускладнених і патологічних пологів –  $(41,65 \pm 4,49)\%$  проти  $(16,66 \pm 2,41)\%$  у контролі ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.4). Аномалії пологової діяльності, які спостерігались у  $(38,75 \pm 4,18)\%$  випадків, проти  $(13,33 \pm 4,49)\%$  в контролі, були, очевидно, однією із причин розвитку в родах дистресу плода у  $(16,25 \pm 2,21)\%$ , проти  $(3,33 \pm 1,05)\%$  випадків у контролі, (OR=4,8; 95 %, CI: 2,3-13,9;  $p < 0,01$ ) та оперативне родорозрішення –  $(15,0 \pm 4,33)\%$  (рис.3.3).

Показаннями для проведення операції кесарів розтин були: дистрес плода у 71,1 %, у 15,2 % -аномалії пологової діяльності, що не піддавались консервативному лікуванню, вузький таз (клінічний або анатомічний) – в 6,6% випадках та неповноцінний рубець на матці – 7,1 %. Порожнинні або вихідні акушерські щипці були накладені у 3,5%, вакуум-екстракція плода у 6,2 %. Показаннями для накладання акушерських щипців та вакуум-екстракції був гострий дистрес плода. В головному передлежанні відбулися пологи у 95,5% жінок, в тазовому – у 4,5% роділь.



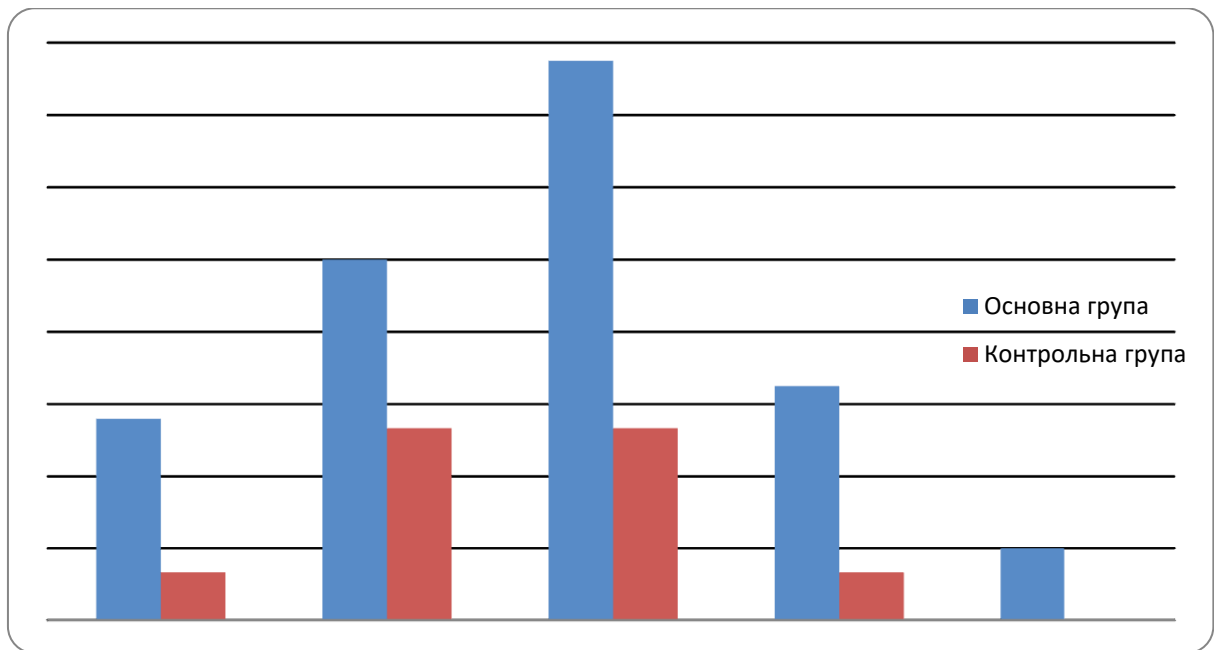


Рис.3.3. Порівняльна характеристика перебігу пологів у жінок з плацентарною дисфункцією

При оцінці стану новонароджених, що народились в асфіксії, оцінку нижче семи балів за шкалою Апгар на 5-й хвилині отримали ( $16,25 \pm 4,05$ ) % дітей, народжених жінками з порушеннями фетоплацентарної перфузії.

При аналізі показників маси тіла новонароджених встановлено, що кількість дітей у вагітних з плацентарною дисфункцією з масою до 2500 г була в два рази більшою, ніж у контролі ( $OR=2,2$ ; 95 %,  $CI: 3,0-10,3$ ;  $p<0,01$ ). Привертає увагу великий відсоток дітей з низькою масою тіла при народженні – ( $26,25 \pm 4,21$ ) %. При цьому середня вага новонароджених від вагітних з діагнозом плацентарної дисфункції становила в основній групі ( $2755 \pm 181$ ) г. Народження маловагових дітей при попередніх вагітностях у 4 рази частіше відмічалось в анамнезі у жінок із плацентарною дисфункцією ( $OR=4,8$ ; 95 %  $CI: 2,8-11,5$ ;  $p<0,01$ ).

Таким чином, ретроспективне дослідження медичної документації дозволяє стверджувати, що порушення у фетоплацентарному комплексі відбуваються, як правило, на стадії виснаження його ресурсів. Плацентарна дисфункція веде до значних порушень і пов'язаних з нею ускладнень перебігу вагітності і пологів, негативно відображається на розвитку плода. У

ході ретроспективного дослідження було встановлено, що серед усіх обстежених вагітних з плацентарною дисфункцією у  $(25,0 \pm 4,84)$  % випадків діагностувалась затримка росту плода, невиношування – у  $(32,50 \pm 4,28)$  % (OR=6,2; 95 % CI: 2,2-12,1;  $p < 0,01$ ), у 4,0 рази частіше – передчасні пологи (OR=4,2; 95%, CI: 3,8-13,3;  $p < 0,01$ ), прееклампсія – у  $(27,50 \pm 4,08)$  %, оперативне родорозрішення – у  $(15,0 \pm 4,33)$  %, а перинатальні наслідки характеризувались високим рівнем дистресу плода у пологах  $(16,25 \pm 2,21)$  % проти  $(3,33 \pm 1,05)$  % у контролі (OR=4,8; 95%, CI: 2,3-13,9;  $p < 0,01$ ). Діагностовано високий індекс соматичної захворюваності із достовірно вищою часткою дитячих інфекційних захворювань  $(40,83 \pm 4,49)$  % (OR=5,2; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p < 0,01$ ), ГРВІ під час вагітності у  $(26,25 \pm 4,92)$  % жінок, захворювань серцево-судинної системи –  $(23,33 \pm 3,86)$  %, хронічної анемії –  $(21,67 \pm 3,76)$  %, також діагностовано стабільно високу частку пацієнток із запальними процесами органів малого тазу  $(32,5 \pm 4,28)$  % (OR=4,5; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p < 0,01$ ), та народження маловагових дітей при попередніх вагітностях – у 4,0 рази частіше (OR=4,8; 95 % CI: 2,8-11,5;  $p < 0,01$ ) (табл.3.5).

Для оцінки морфофункціонального стану посліду здорових породіль досліджено 150 плацент від жінок, у котрих анамнестично, за даними клінічних та параклінічних досліджень не зафіксовано патологічних змін під час вагітності, а пологи протікали без ускладнень. Проведено їх порівняння із змінами в 150 плацент від жінок з плацентарною дисфункцією..У посліді практично здорових породіль дегенерація амніотичного епітелію відзначалася в 7,3 % спостережень, а у 4,7 % ці зміни поглиблювалися аж до некрозу епітелію і його десквамації. У хоріальних ворсинках злушення епітелію мало місце у 15,3 %, фіброз і склерозування строми – у 9,3 %. При цьому, однак, часто спостерігалися проліферація епітелію ворсинок (29,3 %) та посилення їх васкуляризації у вигляді ангіоматозу (26,0 %). Серед інших змін, які слід віднести до проявів інволюції плаценти, відмічались ознаки ендотеліальної дисфункції у 5,3 %, відкладання солей кальцію у 10,7 %,

депонування фібриноїду в міжворсинковому просторі у 6,0 %, дегенерація базального шару децидуальної оболонки у 4,7 %.

Таблиця 3.5

Вплив чинників ризику на імовірність розвитку плацентарній дисфункції вагітних

Чинник ризику	OR (95 % CI)	m	p
Перенесені дитячі інфекційні захворювання	5,2; (3,2-12,8)	0,17	p<0,01
Запальні процеси органів малого тазу	4,5 (3,2-12,8;)	0,26	p<0,01
Народження маловагових дітей при попередніх вагітностях	4,8 (2,8-11,5)	0,60	p<0,01
Невиношування	6,2 (2,2-12,2)	4,28	p<0,01
Передчасні пологи	4,2 (03,8-13,3)	0,57	p<0,01
Анемія	2,1 (0,3-3,9)	0,21	p<0,01

Примітка: 1. OR – відношення шансів; 2. CI – довірчий інтервал.

У основній групі в переважній більшості плацент спостерігалася розгорнута картина патоморфологічних змін. Відмічалися вогнищева метаплазія, дегенерація і некроз амніотичного епітелію, на багатьох ділянках злущення епітеліоцитів. Товщина шару Ланганса збільшувалася. Одним з морфологічних маркерів плацентарної дисфункції були зміни кровоносного русла ворсинкового хоріону: просвіт судин звужувався за рахунок перивазального розростання сполучної тканини, гіпертрофії м'язової оболонки, проліферації ендотелію. Відмічалися прояви ендотеліальної дисфункції, а саме набухання ендотеліоцитів і їх осередкова десквамація (рис.3.3).

У основній групі дистрофічно-дегенеративні зміни зустрічалися значно частіше (рис. 3.7). Дегенерація, некроз і десквамація амніотичного епітелію

спостерігалися відповідно у 49,3 % та 40,0 %, тобто майже у половині всіх спостережень.

Таблиця 3.6

Характеристика мікроскопічних змін у плаценті при вагітності, ускладненій плацентарною дисфункцією, в порівнянні з контролем

Патологічні зміни, (кількість спостережень / %)	Контроль, n=150		Основна n=150	
	кількість	%	кількість	%
Дегенерація амніотичного епітелію	11	7,3	74	49,3
Некроз і десквамація амніотичного епітелію	7	4,7	60	40,0
Десквамація епітелію хоріальних ворсинок	23	15,3	108	72,0
Проліферація епітелію хоріальних ворсинок	44	29,3	39	26,0
Склероз строми хоріальних ворсинок	14	9,3	89	59,3
Ангіоматоз хоріальних ворсинок	39	26,0	86	57,3
Прояви ендотеліальної дисфункції	8	5,3	88	58,7
Осередки кальцифікації	16	10,7	59	39,3
Міжворсинчастий фібриноід	9	6,0	73	48,7
Дегенерація базального шару децидуальної оболонки	7	4,7	81	54,0

Поширеними були десквамація епітелію (72,0 %) і склероз строми (59,3 %) хоріальних ворсинок. В той же час рідше зустрічалися осередки проліферації епітелію хоріальних ворсинок (26,0 %). Частими були прояви ендотеліальної дисфункції (58,7 %), формування петрифікатів (39,3 %), наявність відкладань фібриноїду із замуrowаними і загиблими ворсинками (48,7 %), дегенерація і некроз базального шару децидуальної оболонки (54,0 %) (табл.3.6), (рис.3.4).

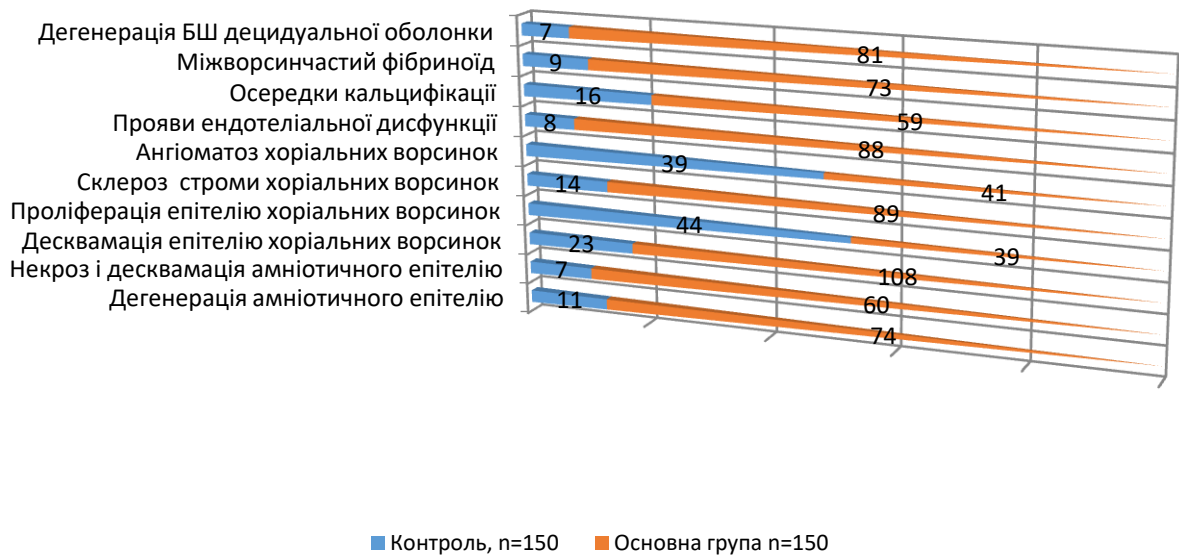


Рис. 3.4. Поширеність патологічних змін (за результатами гістологічного дослідження посліду) в контрольній та основній групах.

Таким чином, при морфологічному обстеженні плацент у жінок з плацентарною дисфункцією виявлені характерні морфологічні зміни.

### 3.2. Ультразвукове обстеження та кардіотокографія в оцінці стану плоду у вагітних з плацентарною дисфункцією

Ведення вагітності у жінок було засноване на моніторингу матково-плацентарно-плодового кровообігу і серцевої діяльності плода. Стан внутрішньоутробного плода і ефективність комплексної терапії оцінювали за даними ультразвукового дослідження, кардіотокографії.

При плацетографії оцінювали локалізацію плаценти, товщину її та ступінь зрілості за критеріями P. Grannum (1979). При огляді оцінювали стан структурних компонентів плаценти: хоріальної і базальної пластин, плацентарної тканини. 0 ступінь-плацентарна тканина однорідна, чітко окреслена, хоріальна пластина рівна, базальний шар не виділяється; 1 ступінь– в паренхімі плаценти виявляються невеликі розсіяні ехопозитивні включення, хоріальна пластина стає хвилястою; 11 ступінь – в паренхімі

плаценти виявляються ехопозитивні включення, які розташовуються вздовж базальної мембрани, хоріальна пластинка має заглибини, які не доходять до базальної мембрани; 111 ступінь – в паренхімі плаценти виявляють значну кількість щільних ехопозитивних включень, хоріальна пластинка має заглибини, які доходять до базальної мембрани.

Діагностика плацентарної дисфункції ґрунтувалася на результатах ультразвукового й доплерометричного дослідження: виявлення плацентарної дисфункції плаценти та затримки росту плода, його форми й ступеня важкості, а також порушень матково-плацентарного й плодового кровотоку.

Порушення кровоплину у артеріальних судинах пуповини свідчить про (порушення кровообігу у плаценті і може бути маркером і діагностично–прогностичним критерієм плацентарної недостатності та порушення стану плода. Інтегральним показником централізації кровообігу у плода як прояв иистресу є доплерометрично виявлене порушення кровоплину, що виражається у підвищенні індексів, появі нульового діастолічного, а при (прогресуванні патологічних змін – реверсного кровотоку.

У комплексній оцінці динаміки розвитку плода було використано УЗ-біометрія в терміни 16-22, 24-28 тижнів вагітності. Величина біпаріетального розміру (БПР) плода у вагітних контрольної групи була на 5,41 мм більше, ніж в основній групі, ( $p < 0,05$ ). Надалі протягом вагітності показники БПР плода основної групи залишалися нижчими, ніж у контрольній в 24–28 тижнів. Найбільш виражене відставання БПР голівки плода спостерігалось в основній групі в терміни 16–22 тижні. Показники поперечного діаметру живота (ПДЖ), передньо-заднього діаметру живота (ПЗДЖ), середнього діаметру живота (СДЖ) плода у вагітних основної групи також відставали від контрольної протягом усієї вагітності. Аналіз значення ДС показав, що в період 16–22 тижнів у жінок основної групи він складав  $(25,18 \pm 0,06)$  мм., а в контрольній –  $(29,94 \pm 0,08)$  мм. Відзначено, що в міру збільшення терміну вагітності довжина стегна (ДС) поступово наближалась до показників

контрольної групи, але все рівно не досягла їх розміру. Порівнюючи показники УЗ-біометрії плода у вагітних, з плацентарною дисфункцією, простежується загальна закономірність: нерівномірний приріст кожного з показників, найбільш виражена затримка розвитку у I половині вагітності, це дозволяє зробити висновок, що термін гестації 16–28 тижнів найбільш критичний для плода з подальшим наростанням фази компенсаторних можливостей у даного контингенту жінок.

Ехографічна оцінка плаценти включала традиційний комплекс параметрів: визначення її локалізації, товщини, ступеня зрілості, структури та наявності патологічних змін. Результати ультразвукової плацентометрії свідчили про те, що в терміні 16–22 тижні товщина плаценти в основній групі переважала над показниками в контрольній. Причому в контролі вона складала  $(21,01 \pm 0,02)$  мм, в основній –  $(24,05 \pm 0,07)$  мм, ( $p > 0,05$ ). До терміну 24–28 тижнів вагітності даний показник прогресував і склав у середньому в основній групі  $(29,85 \pm 0,09)$  мм, а в контролі  $(25,18 \pm 0,08)$  мм. ( $p < 0,05$ ) (рис.3.5).

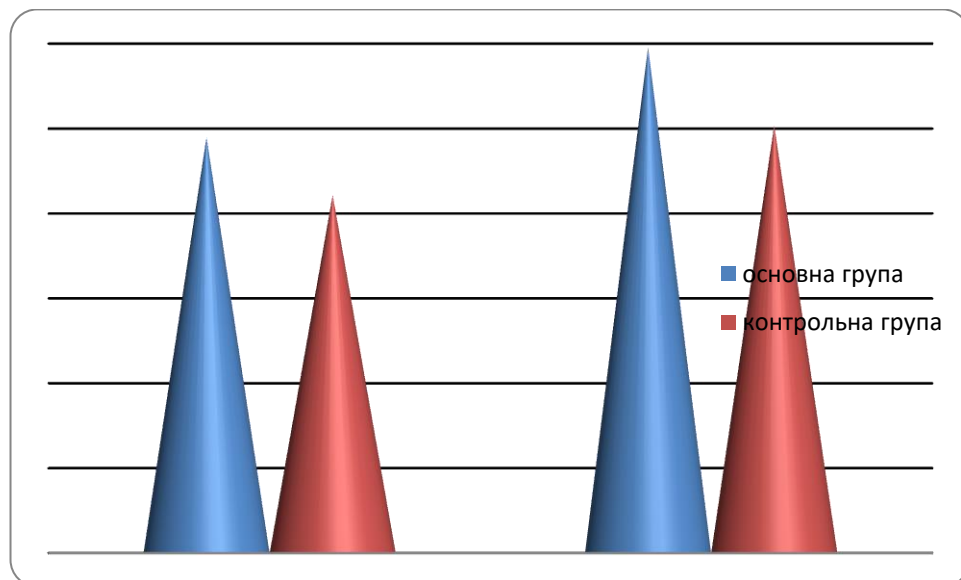


Рис.3.5. Динаміка товщини плаценти у обстежуваних групах

У цьому ж терміні ріст плаценти в довжину також був більше в основній групі:–  $(16,03 \pm 0,01)$  мм, порівняно з контролем  $(15,02 \pm 0,03)$  мм ( $p > 0,05$ ). На основі цих даних можна зробити висновок, що подібне

співвідношення довжини й товщини може мати компенсаторний характер, спрямований на збільшення її об'єму.

Ультраструктура плаценти в терміні вагітності 16-28 тижнів на основі УЗ-дослідження часто відповідала 0 ст. зрілості в  $(94,3 \pm 0,4)$  % у контрольній групі, у основній групі –  $(47,3 \pm 0,3)$  %, з 16-28 тижнів реєструвалися такі маркери: петрифікати в паренхімі плаценти й у базальній мембрані, причому в основній групі –  $(18,3 \pm 0,2)$  %.

На підставі вищесказаного, можна зробити висновок, що у вагітних основної групи уже з 16 тижнів вагітності відбувалося раннє дозрівання плаценти, а після 28 тижнів визначались ознаки субкомпенсації, що, на нашу думку, забезпечували достатній матково-плацентарний кровообіг.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Овчарук В.В. Оптимізація методів діагностики при затримці росту плода у вагітних Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2.– С. 87-90
2. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак //Особливості плацентарного кровообігу в жінок із затримкою росту плода/ Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015. № 2.-137-139 с.
3. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак Кардіотокографічні особливості у жінок із затримкою росту плода //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 1.-107-109 с
4. Овчарук В.В. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних / Овчарук В.В., Бойчук А.В., Орел Ю. М // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 84 – 87



## РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ  
ВАГІТНИХ ТА КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ПЛОДА

4.1. Аналіз стану про– та антиоксидантної системи захисту у обстежуваних вагітних, активність лізосомальних ферментів

Одним з процесів, що призводить до дезорганізації клітинних мембран, є перекисне окислення ліпідів. Інтенсифікація процесів ПОЛ є неспецифічною відповіддю клітини на будь-який вплив. Надмірне утворення продуктів ПОЛ може призвести до ураження клітинних мембран, зокрема еритроцитарних, що, у свою чергу, може викликати гіпоксію, порушення мікроциркуляції та негативно вплинути на розвиток вагітності.

Найбільш стійкими продуктами перекисного окислення ліпідів є ДК – первинні продукти ПОЛ і МДА, що відносяться до вторинних продуктів ПОЛ. Для вивчення процесів вільнорадикального окислення найбільш інформативним є визначення цих продуктів у досліджуваному матеріалі.

Оцінка інтенсивності ПОЛ і стану АОС жінок в III триместрі вагітності, подана в табл. 4.1.

При оцінці окисно-антиоксидантного гомеостазу у групі вагітних з плацентарною дисфункцією та ЗРП (I група) та у II групі з плацентарною дисфункцією без ЗРП порівняно з контролем спостерігається збільшення концентрації МДА у 1,6 та в 1,3 рази відповідно. При порівнянні досліджуваних груп між собою було виявлено достовірне підвищення концентрації МДА в 1,2 рази в I групі проти II групи ( $p < 0,001$ ). Аналіз вмісту ДК в крові обстежуваних жінок дозволив виявити аналогічні зв'язки. Концентрація ДК у II групі складала  $(2,62 \pm 0,10)$  мкмоль/ г білка, а в I групі –  $(3,37 \pm 0,09)$  мкмоль/л, проти  $(2,12 \pm 0,04)$  мкмоль/ г білка в контролі, ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників I та II груп також відмічено збільшення концентрації ДК у I групі в 1,3 рази. Отримані результати свідчать про значну інтенсифікацію процесів ПОЛ в групах I та II, причому у жінок

першої групи концентрації МДА і ДК були значно вищі, ніж у вагітних другої групи.

Таблиця 4.1

## Порівняльна характеристика стану ПОЛ і АОС, (M±m)

Показник	Статистичний показник	Група I, n=20	Група II, n=30	Контрольна група, n=30
Кінцеві продукти ПОЛ				
МДА, мкмоль/л	M±m	13,21± 0,35*	10,74 ± 0,12**	8,26 ± 0,12
	p	<0,001	<0,05	-
ДК, мкмоль/л	M±m	3,37± 0,09*	2,62± 0,10**	2,12 ± 0,04
	p	<0,001	<0,001	-
Антиоксидантна система				
Вітамін А, мкмоль/л	M±m	2,12 ± 0,05	2,27± 0,05**	2,35 ± 0,05
	p	-	<0,05	-
Вітамін Е, мкмоль/л	M±m	5,46± 0,10	6,83 ± 0,22**	8,20 ± 0,14
	p	-	<0,01	-
СОД, ум/Од білка	M±m	3,37±0,16*	5,49±0,36*/**	5,89 ± 0,24
	p	<0,05	<0,01, <0,001	-
Каталаза, мкат/л	M±m	9,31 ± 0,11*	11,64 ± 0,27*/**	23,28 ± 0,11
	p	<0,001	<0,01, <0,05	-
Примітки: 1.* – різниця достовірна в порівнянні з контролем; 2.** – різниця достовірна між групами I і II.				

Нами був проведений кореляційний аналіз між рівнем анексин-позитивних нейтрофілів та концентрацією МДА і ДК у крові вагітних.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції склав  $r = 0,6-0,85$ ).

Відомо, що антиоксидантна система організму характеризується складною динамікою, залученням у процес широкого спектру функціонально-метаболічних систем, контролюючих його як на клітинному, так і на органному рівнях, має багаточисельні лімітуючі фактори. Це, перш за все, участь в молекулярних механізмах неспецифічної резистентності організму до пошкоджуючих впливів, коли співвідношення активності окисних процесів і антиоксидантного захисту не тільки відображає, але й визначає інтенсивність метаболізму, адаптаційні можливості організму. АОЗ включає в себе ферментативні (глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза, церулоплазмін, супероксиддисмутази (СОД), каталаза) і неферментативні ( $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -каротин, вітаміни А, РР і Р, аскорбінова кислота, глутатіон) ланцюги. Ферментативні і неферментативні механізми антирадикального і антиперекисного захисту взаємопов'язані і функціонують як єдина система.

З метою оцінки стану АОЗ ми вивчили вміст вітамінів А і Е, каталази і СОД в крові вагітних з ФПН.

Більшість авторів (вважають, що самими потужними антиоксидантами є  $\alpha$ -токоферол (вітамін Е) і ретинол (вітамін А), які визначають майже 60 % загальної антиоксидантної активності тканин. Відомо, що  $\alpha$ -токоферол є активним антиоксидантом, що пригнічує вільнорадикальні реакції і захищає ненасичені жирні кислоти в ліпідах від пероксидації, а відповідно, клітинні і субклітинні мембрани від пошкодження; проникаючи в фосфатидний шар мембрани, вітамін Е впливає на її фізичні властивості [13, 14, 190].

У ході дослідження було виявлено достовірне зниження рівня токоферолу в крові вагітних I та II груп порівняно з контролем в 1,5 і 1,2 рази. При порівнянні показників I та II групи було встановлено, що рівень токоферолу в II групі перевищував аналогічний показник I групи в 1,25 рази.

Про результати спрямованості процесів антиоксидантного захисту свідчить зміна активності супероксиддисмутази в еритроцитах вагітних. У I групі концентрація супероксиддисмутази була достовірно нижчою порівняно з II групою і контролем –  $(3,37 \pm 0,16)$  ум. од. проти  $(5,49 \pm 0,36)$  ум. од. і  $(5,89 \pm 0,24)$  ум. од. відповідно ( $p < 0,001$ ). Різке зниження активності ферменту свідчить про швидке виснаження ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту.

Прооксидантний ефект перекису водню не проявляється, доки успішно функціонує в організмі друга лінія ферментативного захисту від пошкоджуючої дії активних форм  $O_2$  – каталаза. При вивченні рівня каталази в еритроцитах вагітних I та II груп нами було відмічено різке його зниження порівняно з контролем відповідно у 2,5 і 2,0 рази. Встановлена також достовірна різниця у концентраціях даного ферменту у вагітних обстежуваних груп: так, у I групі рівень каталази був в 1,3 рази нижчим, ніж у II групі ( $p < 0,001$ ). Функціонування СОД є лише першим бар'єром, що захищає організм вагітної від токсичного впливу активних форм кисню. Перетворення за допомогою СОД супероксидних аніонів у перекис водню лише зменшує небезпеку, але не усуває її, хоча токсичність  $H_2O_2$  в 10 разів менша, ніж токсичність супероксидного аніону. У звичайних фізіологічних умовах ендогенний перекис водню утворюється головним чином в пероксисомах, де 90 % її розщеплюється каталазою. При посиленні генерації супероксидних аніонів у процесі біотрансформації кількість продукції перекису водню збільшується. Найбільш суттєвим проявом токсичного впливу  $H_2O_2$  є можливість її взаємодії з перекисами ліпідів, посилення пероксидації ліпідів і порушення проникливості біомембран.

Наведені результати досліджень стану ПОЛ і антиоксидантного захисту стверджують, що підсилення ПОЛ може викликати пошкодження не лише клітинних мембран, але й внутрішньоклітинних структур, ми вивчили стан лізосомальних ферментів (КФ і ЛФ) у вагітних дослідних груп. У лізосомах міститься велика група ферментів, які забезпечують процеси

катаболізму, що й визначає біологічне значення цих органел. Лізосоми залучаються в такі патологічні процеси, як запалення, некроз, гіпоксія, виконуючи роль «прибиральників» у клітині, знешкоджують патологічні продукти обміну, а в ряді випадків ліквідують і саму клітину.

Зважаючи на те, що підсилення окисно-антиоксидного стану може викликати пошкодження не лише клітинних мембран, але й внутрішньоклітинних структур, а також бути пусковим моментом активації явищ апоптозу, ми вивчили стан лізосомальних ферментів кислої фосфатази (КФ) та ферментів цитозолу лужної фосфатази (ЛФ) у вагітних дослідних груп. КФ в II групі була підвищена в 1,4 рази, а у I групі – у 2,2 рази порівняно з контролем. Причому, концентрація КФ у I групі перевищувала таку в групі II у 1,5 рази. Рівень ЛФ достовірно був вищим у I та II групах, порівняно з контролем: відповідно у II –  $(1,33 \pm 0,05)$  мккат/л і у I –  $(1,11 \pm 0,05)$  мккат/л, у контролі –  $(0,91 \pm 0,02)$  мккат/л ( $p < 0,001$ ), що свідчить про патологічну активацію ЛФ як ферменту цитозолу.

Таким чином, синдром ліпідної гіперпероксидації є наслідком дисбалансу у системі антиокислювачі – ПОЛ. Даний дисбаланс може відігравати важливу патогенетичну роль у виникненні цілого ряду патологічних розладів, що виникають у процесі адаптації організму жінки під час вагітності. При оцінці окисно-антиоксидантного гомеостазу у групі вагітних з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода діагностовано збільшення початкових та кінцевих продуктів пероксидації майже у 2 рази, достовірне зниження рівня токоферолу в крові вагітних у 1,5 рази порівняно з контролем. В еритроцитах вагітних I та II груп рівень каталази був різко знижений (відповідно у 2,5 і 2,0 рази), як і рівень супероксиддисмутази ( $p < 0,001$ ), активізувався стан лізосомальних ферментів (кисла фосфатаза) та ферментів цитозолу (лужна фосфатаза) у вагітних в 1,4 рази та у 2,2 рази відповідно порівняно з контролем, що свідчить про патологічну активацію ферментів цитозолу.

#### 4.2. Стан гормонального гомеостазу у вагітних з дисфункцією плаценти

Вивчали стан фетоплацентарного комплексу у вагітних на основі дослідження рівнів гормонів ((3-хоріонічного гонадотропіну людини  $\beta$ -ХГЛ), естріолу (ЕЗ), плацентарного лактогену (ПЛ) та прогестерону. Плацента відіграє роль залози внутрішньої секреції і синтезу гормонів. На основі проведеного вивчення гормонів фетоплацентарного комплексу був виявлено порушення в обстежуваних груп вагітних порівняно з контролем. При оцінці рівня ХГ в 1 та 11 групах і в контрольній групі, виявили, що концентрація ХГ в обстежуваних групах була достовірно нижчою в порівнянні з контролем. Проте порівняння груп виявило, що концентрація ХГ була нижчою у вагітних з затримкою росту плода. При порівняльному аналізі гормонального профілю вагітних, з затримкою росту плода, у III триместрі було встановлено, що в I та 11 групах рівень плацентарних гормонів виявився достовірно нижчим, ніж у контрольній ( $p < 0,05$ ). При визначенні рівня прогестерону виявили, що концентрації його в групі з затримкою росту плода були достовірно нижчими, ніж в контролі. Встановлена достовірна різниця у показниках рівня прогестерону: в I групі він був в середньому в 1,3 рази нижчим за показники контрольної групи, ( $p < 0,05$ ). Зокрема, рівень ХГ був в 1,67 разів нижчим за показники контрольної групи. Аналогічна тенденція спостерігалась і при дослідженні рівня ПЛ, що в I групі був нижчим в 2,1 рази порівняно з контролем. Звертало на себе увагу зниження рівня фетальних гормонів, так вміст естріолу у вагітних I групи був достовірно нижчим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). В 11 групі обстежених спостерігалась така ж динаміка.

Також відмічається достовірне зниження естріолу у вагітних I групи з плацентарною дисфункцією ускладненої затримкою росту плода в порівнянні з контролем. Так, в 32-34 тижнів рівень естріолу склав  $60,48 \pm 1,34$  нмоль/л в I групі та  $71,37 \pm 1,86$  нмоль/л в 11 групі, а в контролі  $115,45 \pm 1,20$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Згідно літературних даних рівень плацентарного лактогену при фізіологічному перебігу вагітності зростає лінійно з прогресуванням вагітності. Концентрація плацентарного лактогену в терміні 32-34 тижнів у вагітних I групи, в яких плацентарна дисфункція ускладнилась затримкою росту плода була в 2,12 нижчою в порівнянні з контролем. В 11 групі вагітних з плацентарною дисфункцією ПЛ був в 1,6 разів нижчим ніж в контролі (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняльна оцінка функціонального стану ФПК вагітних обстежуваних груп у терміні гестації 32-34 тижнів ( $M \pm m$ )

Показник	I група, n=20	11 група, n=60	Контрольна група, n=30
ХГ, МОд/л	22,02 $\pm$ 2,23*	26,53 $\pm$ 0,88*	36,71 $\pm$ 2,53
Пг, нмоль/л	485,12 $\pm$ 1,42*	504,66 $\pm$ 7,53*	634,07 $\pm$ 3,63
ПЛ, нмоль/л	125,04 $\pm$ 1,06*	163,75 $\pm$ 1,83*	265,75 $\pm$ 1,88
Е <sub>3</sub> , нмоль/л	60,48 $\pm$ 1,34*	71,37 $\pm$ 1,86*	115,45 $\pm$ 1,20
Кортизол, нмоль/л	988,67 $\pm$ 11,57*	854,64 $\pm$ 5,16**	722,14 $\pm$ 8,69
Примітки: 1.*— різниця достовірна порівняно з контролем, $p < 0,05$ ;			

Таким чином, зміни в гормональному статусі у вагітних I та 11 груп характеризувались зниженням рівня як фетальних, так і плацентарних гормонів, що свідчить про наявність істотних змін у плаценті і сприяли розвитку плацентарної дисфункції. Проте обстежувані показники були нижчими в групі вагітних з плацентарною дисфункцією ускладненою затримкою росту плода.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що рівень гормонопродукуючої функції плаценти може служити діагностичним критерієм для об'єктивної оцінки стану вагітної і плода, а також прогнозувати розвиток можливих ускладнень під час вагітності, у пологах та перинатальних ускладнень.

4.3 Апоптоз нейтрофілів секрету цервікального каналу та крові, TNF- $\alpha$  та TNF-R-1 у вагітних з плацентарною дисфункцією.

При аналізі результатів антиоксидантної системи захисту та процесів оксидантного гомеостазу нами виявлено високий ступінь оксидантного стресу у крові вагітних з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода. Високий рівень вільно-радикального окислення вражає ліпідний шар мембран клітин. Патологічна проникливість мембрани запускає активацію прозапального каскаду цитокінового комплексу, активує високий рівень процесів апоптозу. Послідовність цитотоксичних реакцій, що індуковані різними патогенними чинниками на клітину, реалізується за рахунок активації TNF рецепторів першого типу.

Якщо ці процеси запускаються в структурах плацентарного ложе, його функція порушується, насамперед, страждає ендотеліальна вистілка судин, що закладає основу до порушень плацентарної перфузії, дисфункції плаценти та затримки росту плода при подальшому прогресуванні вагітності.

Характер і вираженість патоморфологічних змін у структурі ендометрію, посліду та цервікальному каналі універсальні і залежать від інтенсивності та природи ушкоджуючого впливу на них. Першою, найбільш уразливою ланкою та доступною для вивчення *in vivo* є циліндричні клітини цервікального каналу і секрет цервікального каналу. Тому вони і стали об'єктом нашого дослідження.

Одним із найчутливіших клітин організму до проапоптозного впливу цитокінів є нейтрофіли. Посилення апоптозу цих клітин зумовлює згасання інтенсивності запальної реакції та розвиток імуносупресії при тривалому хронічному перебігу запалення. Враховуючи те, що нейтрофіли постійно циркулюють між кров'ю і тканинами, можна припустити, що апоптоз нейтрофілів секрету цервікального каналу відображає сукупність впливу прозапальних цитокінів на рівні органу, що дозволяє оцінити і глибину апоптозу клітин.



Нейтрофіли є клітинами крові, які розпізнають чужорідну частинку, представляють її макрофагу і через каскад біохімічних реакцій за участю цитокінів стимулюють процеси поділу та диференціювання Т-клітин. Одні з них можуть знищувати антиген (Т-кіллери), інші є посередниками для залучення в імунну відповідь В-лімфоцитів (Т-хелпери). Надмірна антигенна стимуляція активованої імунокомпетентної клітини за недостатності факторів проліферації може призводити до її загибелі шляхом апоптозу. Апоптотичний шлях загибелі нейтрофілів для патогенів є більш сприятливим, оскільки апоптотичні тілця, що виходять з клітини, поглинаються фагосомами без викиду медіаторів запалення і не запускають в повному обсязі запальну реакцію, а це в свою чергу призводить до розмноження патогенів і генералізації процесу. На противагу цьому, при некрозі, відбувається розрив мембрани імунокомпетентної клітини з викидом протеолітичних ферментів, цитокінів тощо, в залежності від типу клітини, що активує процеси фагоцитозу[162].

В той же час при нормальній загальній імунологічній реактивності неспецифічні фактори резистентності можуть бути змінені в ту чи іншу сторону в результаті впливу різних місцевих чинників, які впливають на протікання реакцій імунного захисту на рівні цервікального каналу вагітної жінки. До таких чинників можуть бути віднесені анатомо-фізіологічні особливості цієї області під час вагітності, природа пошкоджуючого агента (бактерії, гриби, віруси та ін.), характер викликаного ним запалення, розвиток місцевої сенсibiliзації слизової оболонки.

На другому етапі нами було проведено обстеження 20 вагітних (перша група) з затримкою росту плода (ЗРП) на тлі дисфункції плаценти та 80 вагітних (друга група) з дисфункцією плаценти без затримки росту плодів 32-34 тижні вагітності.

Нами проведено аналіз результатів спеціальних методів дослідження. Пріоритетні функціональні властивості нейтрофілів зумовили нас визначити їх роль у активізації програмованої смерті клітин, як маркера процесу

апоптозу чи некрозу. Дослідження нейтрофілів секрету цервікального каналу вагітних проводилось методом проточної цитофлюориметрії.

У вагітних з дисфункцію плаценти вивчено стан нейтрофілів секрету цервікального каналу методом проточної цитофлюориметрії. Проведено аналіз відсоткового значення нейтрофілів, що перебували в стадії раннього апоптозу та некрозу, взаємозв'язок цих показників при фізіологічному протіканні вагітності, у вагітних з дисфункцію плаценти та у вагітних з дисфункцію плаценти, ускладнених затримкою росту плода.

Таблиця 4.3.1

Активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів секрету цервікального каналу та крові в нормі

	Апоптоз ранній, % n= 20	Апоптоз пізній, некроз, % n= 20	Неуражені клітини, % n= 20
Секрет цервікального каналу	5,12±0,31	6,00±0,15 p> 0,05	87,80±0,80 p< 0,05
Кров	4,50±0,50	4,20±0,70 p> 0,05	88,90±0,60 p< 0,05

P – достовірність різниці між показниками

Як видно з даних таблиці 4.3.1 у здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності на 32-34 тижні ранній апоптоз нейтрофілів крові знаходився в межах 4,50±0,50 % та секреті цервікального каналу 5,12±0,31 %. При цьому ступінь апоптозу нейтрофілів у цервікальному каналі та крові практично не відрізнялися між собою (P> 0,05). Одержані результати свідчать про те, що ранній апоптоз нейтрофілів притаманний як секрету цервікального каналу так і крові. Можна припустити, що у цервікальному каналі нейтрофіли відіграють ключову роль у підтриманні локального імунітету і частіше першими контактують з речовинами антигенної природи,

які здатні стимулювати апоптоз. Тому одним із механізмів, що дозволяє оцінити ступінь активності прозапальних процесів в цервікальному каналі, можна вважати рівень апоптозу нейтрофілів.

При оцінці апоптозу нейтрофільних гранулоцитів з використанням методу проточної лазерної цитофлюориметрії в секреті цервікального каналу вагітних на 32 тижні вагітності з плацентарною дисфункцією виявлено ознаки апоптозу у  $(15,20 \pm 0,60)$  % нейтрофільних клітин, у той час як у хворих, у яких плацентарна дисфункція супроводжувалась затримкою росту плода, апоптоз спостерігався у  $(24,70 \pm 0,90)$  % клітин, що достовірно відрізнялося між собою та групою здорових вагітних  $(5,12 \pm 0,31)$  %,  $p < 0,001$  (табл. 4.3.2).

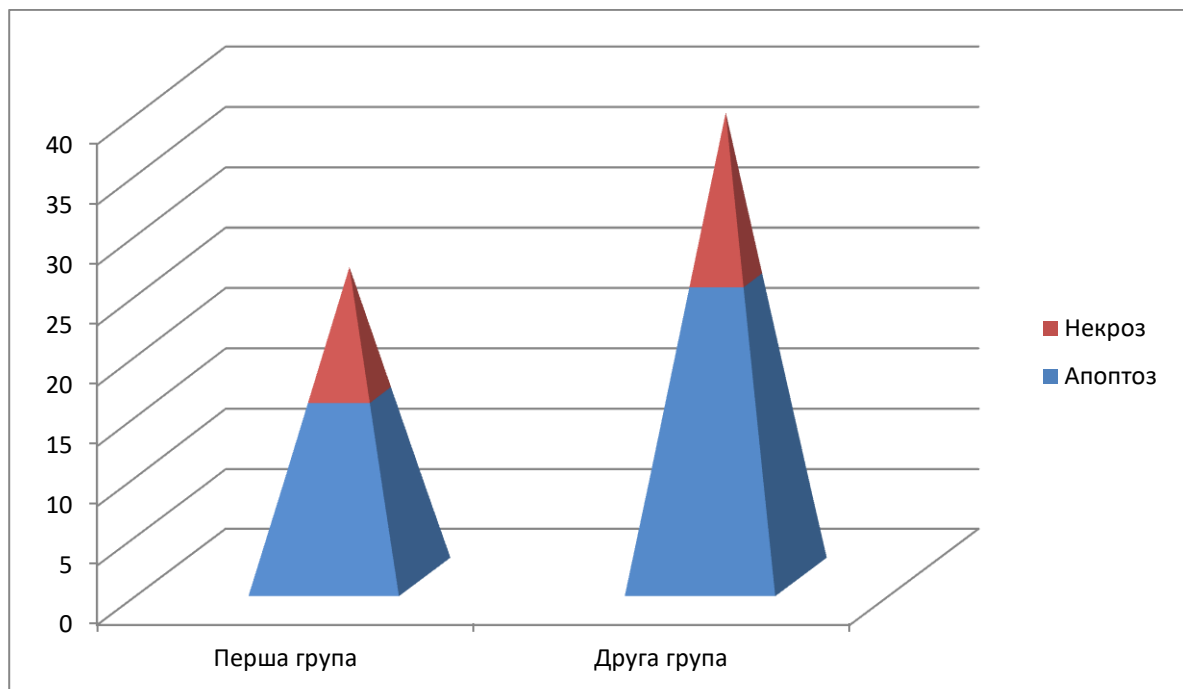


Рис. 4.1. – Середні значення показників апоптозу та некрозу лімфоцитів секрету цервікального каналу в 1 та 2 групах пацієнтів.

Такі зрушення у кількості анексин-позитивних нейтрофілів відповідали активації ранньої фази апоптозу, тоді як при визначенні стадії пізнього апоптозу чи некрозу нейтрофілів були виявлені зміни у  $(10,60 \pm 0,50)$  % нейтрофільних гранулоцитів у секреті цервікального каналу вагітних з плацентарною дисфункцією та у  $(16,90 \pm 0,50)$  % нейтрофілів у вагітних, у

яких плацентарна дисфункція супроводжувалась затримкою росту плода. Аналіз отриманих результатів щодо рівня пізнього апоптозу нейтрофілів показав зростання його по відношенню до контролю ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція супроводжувала і зміни у крові вагітних (табл. 4.3.2).

Аналізуючи рівні TNF- $\alpha$  у цих групах вагітних ми виявили схожі зміни (табл. 4.3.2). Так, у цервікальному секреті вагітних з плацентарною дисфункцією рівень TNF- $\alpha$  дещо вищий ( $17,70 \pm 0,50$ ) пг/мл, ніж у групі здорових вагітних ( $11,51 \pm 0,40$ ) пг/мл, тоді як у вагітних із затримкою росту плода цей показник у секреті цервікального каналу збільшувався майже у 5 разів, а в крові майже в 3 рази (табл. 4.3.2).

Для глибшого вивчення ролі системи TNF- $\alpha$  було проведено визначення кількості нейтрофілів у крові вагітних та секреті цервікального каналу, що несуть мембранні рецептори першого типу (TNF-R1), цитофлюориметричним методом. На сьогодні активація рецепторів першого типу на мембранах нейтрофілів є універсальним механізмом контролю за клітинним гомеостазом. Послідовність цитотоксичних реакцій, що індуковані різними патогенними чинниками на клітину, реалізується за рахунок активації TNF рецепторів першого типу.

Відповідно до даних таблиці 4.3.2, у вагітних із плацентарною дисфункцією кількість активованих TNF-R1 нейтрофілів у секреті цервікального каналу була ( $26,20 \pm 0,45$ ) %, проти ( $34,32 \pm 0,32$ ) % у вагітних із синдромом затримки розвитку плода ( $p < 0,05$ ). При визначенні цих показників у крові вагітних діагностувались подібні зміни ( $16,25 \pm 0,34$ ) % проти ( $20,10 \pm 0,45$ ) % (табл. 4.3.2). Високий рівень активованих рецепторів до тумор некротичного фактору нейтрофілів цервікального вмісту може бути розцінений як адаптативна відповідь на активацію TNF- $\alpha$ , який опосередковано зв'язаний з рецепторною програмованою смертю клітин. Отже, можна припустити, що активація дегенеративних проапоптичних факторів, яка відбувається у секреті цервікального каналу, відповідає тяжкості змін у структурах плацентарного ложа при його дисфункції.

Активність ранньої та пізньої фази апоптозу нейтрофілів у секреті цервікального каналу та крові вагітних з дисфункцією плаценти (1 та 2 група)

	Здорові (n=20)	1 група (n=20)	2 група (n=40)
У секреті цервікального каналу			
Анексин- позитивні нейтрофіли%	5,12±0,31	15,20±0,60 p<0,05	24,70±0,90 p<0,01
Рівень пізнього апоптозу, некрозу нейтрофілів %	6,00±0,15	10,60±0,50 p<0,05	16,90±0,50 p<0,05
TNF-1 нг/мл	11,51±0,40	17,70±0,50 p<0,05	55,15±0,84 p<0,001
TNF –R1 %	7,17±1,63	26,20±0,45 p<0,001	34,32±0,32 p<0,05
У крові			
Анексин- позитивні нейтрофіли%	4,50±0,50	16,80±0,80	27,30±0,50 p<0,001
Рівень пізнього апоптозу, некрозу нейтрофілів %	4,20±0,70	2,60±0,60	13,60±0,40 p<0,05
TNF-1 нг/мл	1,71±0,13	14,27±0,44 p<0,01	16,21±0,83 p<0,01
TNF –R1 %	8,22±0,51	16,25±0,32 p< 0,05	20,10±0,45 p> 0,5

P – достовірність різниці між показниками різних груп

При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів втричі можна прогнозувати несприятливий перебіг вагітності (плацентарна дисфункція та розвиток ЗРП (OR-3,17; 95 % CI: (1,43-7,02),  $p < 0,002$ ).

Таким чином, в умовах активації прозапального каскаду цитокінового комплексу, оксидантного стресу формується передумова для дефектної імплантації та зниження активності інвазії трофобласта в дицидуальну оболонку, відбувається патологічне ремоделювання спіральних артерій, що закладає основу до порушень плацентарної перфузії, розвитку дисфункції плаценти та затримки росту плода при подальшому прогресуванні вагітності. TNF- $\alpha$  є чітко специфічним маркером дисфункції плаценти, але зростання його рівня та активізація рецепторів першого типу на нейтрофілах до фактору некрозу пухлин – альфа супроводжує цю патологію і є важливим для прогнозу появи затримки росту плода при дисфункції плаценти.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях:

5. Овчарук В.В. Оптимізація методів діагностики при затримці росту плода у вагітних / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 2. – С. 87-90

6. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак // Особливості плацентарного кровообігу в жінок із затримкою росту плода / Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015. № 2. -137-139 с.

7. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак / Кардіотокографічні особливості у жінок із затримкою росту плода // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 1. -107-109 с

8. Овчарук В.В. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних / Овчарук В.В., Бойчук А.В., Орел Ю. М // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 84 – 87

## РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗАПРОПОНОВАНОГО  
КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ З МЕТОЮ  
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З  
ДИСФУНКЦІЄЮ ПЛАЦЕНТИ

Як було доведено у розділі 4, у вагітних, в яких діагностовано плацентарну дисфункцію, були серйозні порушення в системі перекисного окислення ліпідів та стану антиоксидантної системи, тумор-некротичного фактору та рівня програмованої загибелі клітин. Зростання оксидативних процесів приводить до порушення структури мембран, їх лабільності та підвищеної прохідності, оскільки будь-який стресорний вплив на організм викликає активацію пероксидних процесів та веде до оксидативного стресу. Особливо небезпечним для клітини є пошкодження внутрішніх структурних мембран, особливо мітохондрій. Це провокує вихід цитохрому з мітохондрій та запуск каскаду каспаз зумовлене запуском мітохондріального шляху апоптозу. Отже, інтенсифікація вільнорадикального окислення стимулює генерацію кисневих радикалів, стимулює апоптоз шляхом зниження потенціалу мітохондрій. Утворенню пор в стінці сприяє взаємодія фактору некрозу пухлин альфаз мембранозв'язуючими рецепторами цього інтерлейкіну. У результаті розвивається набряк мітохондріального матриксу, розрив зовнішньої мембрани і вихід цитохрому С (AIF – apoptosis inducing factor). Розвиток метаболічних порушень та апоптичні зміни плацентарної тканини підтверджено на морфологічному рівні, деструктивних та некротичних змін в мікроциркуляторному руслі плаценти та прогресуванні тканинної гіпоксії.

В умовах гіпоксії відстань між ендотеліоцитами збільшується, що приводить до набряку та замикання патологічного кола з активацією оксидантного стресу, деструкцією мембран органел та реалізацією рецептор-опосередкованого та мітохондріального шляхів апоптозу.

Після проведення у вагітних з плацентарною дисфункцією комплексної терапії комплексом аргініну гідрохлориду та левокарнітину, були проаналізовані ряд показників в основній групі вагітних та групі порівняння. Позитивний вплив аргініну гідрохлориду на ендотелій судин плаценти досліджувався досить широко, однак застосування його в комплексі з левокарнітином досліджено не було.

5.1 Динаміка показників вільно радикального окиснення та антиоксидантної системи під впливом запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів

Згідно отриманих нами даних в обстежуваних групах вагітних, наведених у таблиці 5.1 спостерігалось значне зростання активності ТБК-активних продуктів ПОЛ у вагітних з дисфункцією плаценти на 32-34 тижні вагітності на момент поступлення в стаціонар до лікування. Порівняльна характеристика рівня кінцевих продуктів ПОЛ у основній групі та групі порівняння через 2 тижні після лікування свідчила про значне зниження рівня МДА і ДК в групі вагітних, що отримувала комплекс аргініну та левокарнітину. Так в групі порівняння концентрація МДА була достовірно нижчою, ніж у основній групі, і становила  $(8,30 \pm 0,19)$  мкмоль/л проти  $(9,80 \pm 0,10)$  мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ) і наближався до рівня показників контрольної групи ( $(8,26 \pm 0,12)$  мкмоль/л, ( $p > 0,05$ )). Рівень ДК залишився достовірно вищим в основній групі –  $(2,50 \pm 0,06)$  мкмоль/л порівняно як з групою порівняння –  $(2,05 \pm 0,05)$  мкмоль/л, так і з контролем –  $(2,12 \pm 0,04)$  мкмоль/л, ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.1).

Ми проаналізували стан АОС у вагітних обстежуваних груп у третьому триместрі. Вміст ретинолу не виходив за межі фізіологічних коливань у всіх групах, хоча було встановлено достовірне підвищення рівня вітаміну А в групі порівняння в 1,2 рази у порівнянні з основною групою вагітних, ( $p < 0,05$ ). Відмічено підвищення концентрації вітаміну Е в дослідній групі в 1,25 рази порівняно з аналогічними даними в основній групі, що не отримувала коригуючу терапію. (табл. 5.1).



Порівняльна характеристика стану ПОЛ і антиоксидантної системи в третьому триместрі вагітності під впливом різної терапії, (M±m)

Показники	До Лікування (n=30)	Основна група (після лікування) (n=30)	Група порівняння (після лікування) (n=30)	Контрольна група, (n=30)
Кінцеві продукти ПОЛ				
МДА, мкмоль/л	10,74± 0,12	9,80± 0,10*	8,30 ± 0,19**	8,26 ± 0,12
	p	<0,001	<0,05	-
ДК, мкмоль/л	2,62±0,10	2,50± 0,06*	2,05 ± 0,05**	2,12 ± 0,04
	p	<0,001	<0,001	-
Антиоксидантна система				
Вітамін А, мкмоль/л	2,27±0,05	2,03± 0,04	2,50 ± 0,07**	2,35 ± 0,05
	p	-	<0,05	-
Вітамін Е, мкмоль/л	6,83±0,22	6,74 ± 0,23	8,46 ± 0,15**	8,20 ± 0,14
	p	-	<0,01	-
СОД, ум/Од білка	5,49±0,36	5,50±0,23*	6,50±0,15*/**	5,89 ± 0,24
	p	<0,05	<0,01, <0,001	-
Каталаза, мкат/л	11,64±0,27	14,33 ± 0,22*	18,67 ± 0,19*/**	23,28 ± 0,11
	p	<0,001	<0,01, <0,05	-
Примітки: 1.* – різниця достовірна в порівнянні з контролем; 2.** – різниця достовірна між групами основна і група порівняння.				

Аналізуючи зміни в ферментативному ланцюзі АОС, необхідно відмітити, що ми не спостерігали виражених змін в активності ферменту

супероксиддисмутази під впливом лікування. Так, концентрація СОД у вагітних групи порівняння була відповідно  $(6,50 \pm 0,15)$  ум/Од білка проти  $(5,50 \pm 0,23)$  ум/Од білка,  $(p < 0,05)$  проти  $(5,89 \pm 0,24)$  ум/Од білка у контрольній групі.

При оцінці рівня каталази відмічено її достовірне підвищення в групі порівняння  $(18,67 \pm 0,19)$  мкат/л порівняно з основною групою –  $(14,33 \pm 0,22)$  мкат/л,  $(p < 0,05)$  та контролем –  $(23,28 \pm 0,11)$  мкат/л,  $(p < 0,05)$ .

Отже, запропонований комплекс аргініну хлориду та левокарнітину володіє вираженим антиоксидантним ефектом, а значить може бути добрим протектором при універсальних пошкоджуючих механізмах порушення мембранних структур клітин ендотеліальної вистілки судин плацентарного ложе.

## 5.2. Порівняльна характеристика показників гормонального гомеостазу вагітних в залежності від виду коригуючої терапії

При порівняльному аналізі функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з плацентарною дисфункцією (табл. 5.2) було виявлено зниження ХГ на 28 %, плацентарного лактогену на 21 % та підвищення рівня кортизолу на 18 %. Отже, зміни в гормональному статусі у вагітних з плацентарною дисфункцією до лікування характеризувались зниженням рівня як фетальних, так і плацентарних гормонів, що свідчить про наявність істотних змін у синцитіотрофобласті.

Після комплексної лікування плацентарної дисфункції ми провели оцінку функціонального стану фетоплацентарного комплексу за вмістом гормонів у вагітних обстежуваних груп та контрольної групи в терміні 34-36 тижнів вагітності (табл. 5.2.).

. При порівняльному аналізі гормонального профілю вагітних, з плацентарною дисфункцією після проведеного лікування у III триместрі було встановлено, що в основній групі рівень плацентарних гормонів виявився достовірно нижчим, ніж у контрольній та в групі порівняння,  $(p < 0,05)$ .

Зокрема, рівень ХГ був в 1,35 рази нижчим за показники контрольної групи та в 1,26 разів нижчим від показників групи порівняння. Аналогічна тенденція спостерігалась і при дослідженні рівня ПЛ, що в основній групі був нижчим в 1,5 рази порівняно з контролем та в 1,32 рази у порівнянні з показниками групи порівняння. Встановлена достовірна різниця у показниках рівня прогестерону: в основній групі він був в середньому в 1,2 рази нижчим за показники групи порівняння та контрольної групи, ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.2.

Порівняльна оцінка функціонального стану ФПК вагітних обстежуваних груп після проведеного лікування, ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування n=60	Основна група, n=30	Група порівняння n=30	Контрольна група, n=30
ХГ, МОд/л	26,53 $\pm$ 0,88*	27,00 $\pm$ 0,41*	34,19 $\pm$ 0,34**	36,71 $\pm$ 2,53
Пг, нмоль/л	504,66 $\pm$ 7,53*	519,19 $\pm$ 3,91*	629,07 $\pm$ 5,15**	634,07 $\pm$ 3,63
ПЛ, нмоль/л	163,75 $\pm$ 1,83*	175,60 $\pm$ 3,16*	234,26 $\pm$ 2,29**	265,75 $\pm$ 1,88
Е <sub>3</sub> , нмоль/л	71,37 $\pm$ 1,86*	82,35 $\pm$ 0,86*	112,87 $\pm$ 1,83**	115,45 $\pm$ 1,20
Кортизол, нмоль/л	854,64 $\pm$ 5,16**	802,27 $\pm$ 3,00*	732,26 $\pm$ 5,77**	722,14 $\pm$ 8,69
Примітки: 1.* – різниця достовірна в порівнянні з контролем; 2.** – різниця достовірна між групами основна і група порівняння.				

Концентрація кортизолу в основній групі була в 1,2 рази вищою, ніж у контрольній, що свідчило про активацію стресорних адаптаційних реакцій організму. Достовірної різниці між показниками групи порівняння, в якій вагітні отримували розроблену терапію, і контрольної груп не було.

Звертало на себе увагу зниження рівня фетальних гормонів, так вміст естріолу у вагітних основної групи був достовірно нижчим за показники як

контрольної, так і групи порівняння відповідно в 1,4 та 1,5 рази, ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.1). На основі проведеного вивчення гормонів ФПК був підтверджений діагноз плацентарної дисфункції.

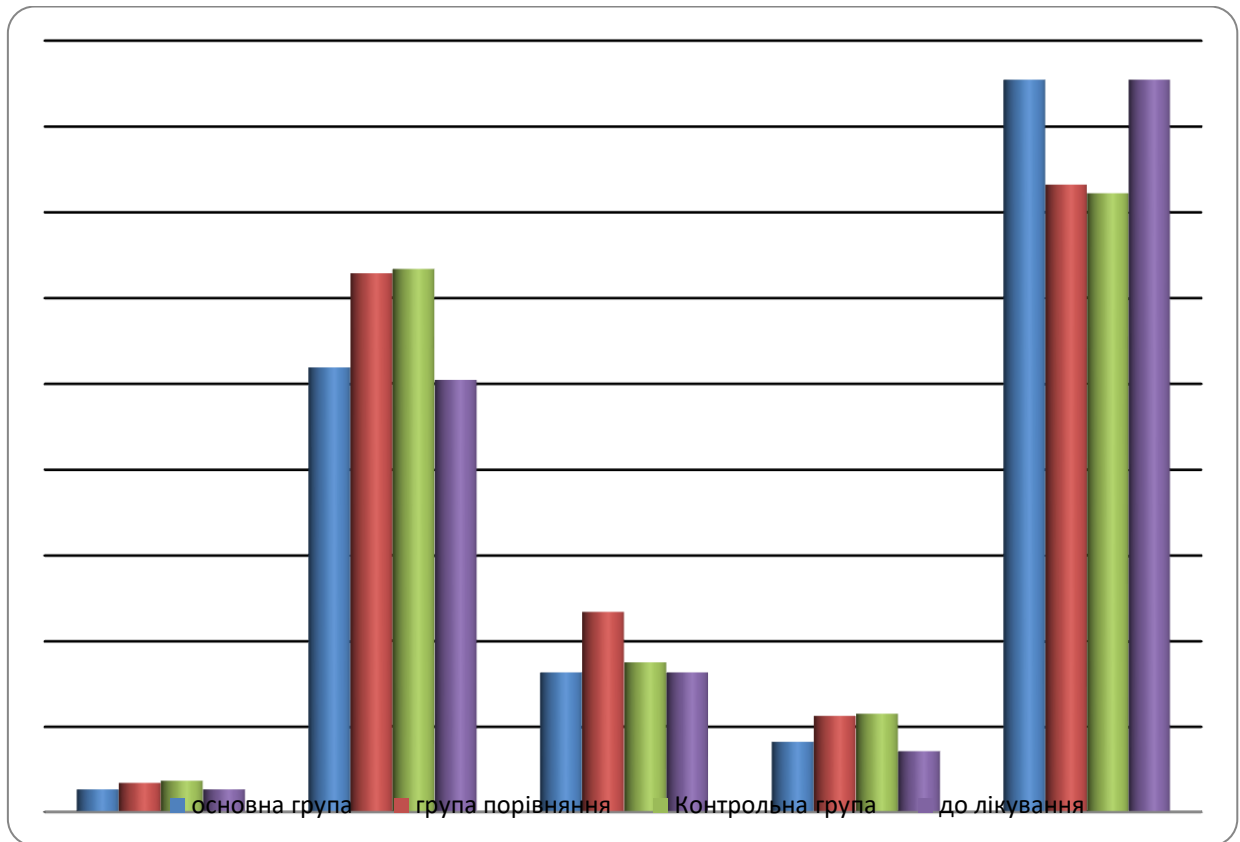


Рис.5.1 Порівняльний аналіз функціонального стану фетоплацентарного комплексу вагітних обстежуваних груп

Таким чином, зміни в гормональному статусі у вагітних основної групи характеризувались зниженням рівня як фетальних, так і плацентарних гормонів, що свідчить про наявність істотних змін у синцитіотрофобласті, які сприяли розвитку ФПН. Подальші морфологічні дослідження підтвердили це положення. Як видно з результатів проведених досліджень, у групі вагітних, котрі отримували комплексне лікування плацентарної дисфункції із застосуванням L-аргініну та карнітину, показники гормонального статусу практично не відрізнялись від таких у вагітних контрольної групи.

Суттєва різниця (більш, ніж у три рази) між групою порівняння та основною групою, свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, що дозволяє гальмувати перехід стадії

компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу у клінічну плацентарну дисфункцію із зривом компенсаторних можливостей та появою затримки росту плода

Отримані дані дозволяють стверджувати, що рівень гормонопродукуючої функції плаценти може служити діагностичним критерієм для об'єктивної оцінки стану вагітної і плода, а також прогнозувати розвиток можливих ускладнень під час вагітності, у пологах та перинатальних ускладнень.

5.3. Зміни ультразвукового та кардіотокографічного дослідження стану плода в динаміці лікування

Плацентарна дисфункція призводить до порушень в фетоплацентарному комплексі, що негативно впливає на стан внутрішньоутробного плода. Порушення кровопостачання в системі мати-плацента-плід призводить до відставання в розвитку плода. Стан внутрішньоутробного плода оцінювали за даними ультразвукове обстеження, кардіотокографії, біофізичного профілю плода (БПП).

Ультразвукова фетометрія проводилась за загальноприйнятою методикою (стандартна оцінка плода з отриманням основних біометричних показників і описом внутрішніх органів відповідно до стандартів ультразвукового обстеження), визначення біофізичного профілю плода.

УЗД проводили перед лікуванням і після лікування. Визначали антропометричні показники: біпаріетальний розмір (БПР), лобно-потиличний розмір, окружність живота (ОЖ), довжину стегна, співвідношень БПР до ОЖ та кількість навколоплідних вод. При плацеттографії оцінювали локалізацію плаценти, товщину її та ступінь зрілості за критеріями Р. Grannum (1979). При огляді оцінювали стан структурних компонентів плаценти: хоріальної і базальної пластин, плацентарної тканини. Відповідно до класифікації (Р. Grannum (1979) виділяли ступені зрілості плаценти: 0 ступінь– плацентарна тканина однорідна, чітко окреслена, хоріальна пластина рівна, базальний шар

не виділяється; I ступінь – в паренхімі плаценти виявляються невеликі розсіяні ехопозитивні включення, хоріальна пластина стає хвилястою; II ступінь – в паренхімі плаценти виявляються ехопозитивні включення, які розташовуються вздовж базальної мембрани, хоріальна пластинка має заглибини, які не доходять до базальної мембрани; III ступінь – в паренхімі плаценти виявляють значну кількість щільних ехопозитивних включень, хоріальна пластинка має заглибини, які доходять до базальної мембрани.

Оцінювали дані показники до лікування. Після проведення у вагітних з плацентарною дисфункцією комплексної терапії із застосуванням аргініну гідро хлориду та левокарнітину, були проаналізовані аналогічні показники в порівнянні з загальноприйнятою терапією.

При ультразвуковій плацентографії у вагітних обстежуваних груп до лікування в терміні 32-34 тижнів діагностовано I– II ступінь зрілості плаценти у основній групі – в  $(65,1 \pm 0,6) \%$ , в групі порівняння –  $(60,1 \pm 0,7) \%$  порівняно з контролем –  $(92,8 \pm 0,6) \%$  випадків. Передчасне старіння плаценти діагностовано у  $(20,4 \pm 0,3) \%$  випадків в обстежуваних групах до лікування, що проявлялось розвитком ділянок щільних ехопозитивних включень в терміні гестації 32-36 тижнів.

У цих вагітних також спостерігались зміни товщини плаценти у вигляді гіпо– чи гіперплазії. До лікування в обстежуваних обох груп подібні зміни спостерігались у 15,7 % жінок.

Розширення судин базальної пластини, міжворсинчастого простору виявлено у 11,3 % обстежуваних груп, що свідчить про наявність компенсаторних змін матково-плацентарного кровотоку. Оцінювали кількість навколоплідних вод. У випадку розвитку ЗРП на фоні порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних до лікування виявлено багатоводдя у 31,1 %, а у контрольній групі зменшення кількості амніотичної рідини не спостерігалось, маловоддя спостерігалось тільки у однієї жінки, у якої мала місце симетрична форма ЗРП. За даними ультразвукової фетометрії діагностовано затримка росту плода у 51,1 % вагітних обстежуваних груп.

Для комплексного дослідження стану плода нами було проведено кардіотокографічне обстеження вагітних основної, групи порівняння та контрольної груп до лікування. Кардіотокографія дозволяє оцінити внутрішньоутробний стан плода та компенсаторно-приспосувальні можливості його серцево-судинної системи. При вивченні КТГ було відзначено зниження БЧСС до лікування: у основній групі до (128,2±0,44) уд./хв, у групі порівняння до (126,1±0,24) уд./хв, в контролі (142,5±2,45) уд./хв. ( $p < 0,05$  між основною і групою порівняння та контролем), що свідчить про напруження компенсаторних можливостей (табл.5.3).

Таблиця 5.3

**Оцінка КТГ у вагітних з плацентарною дисфункцією (F.Fisher (1976))**

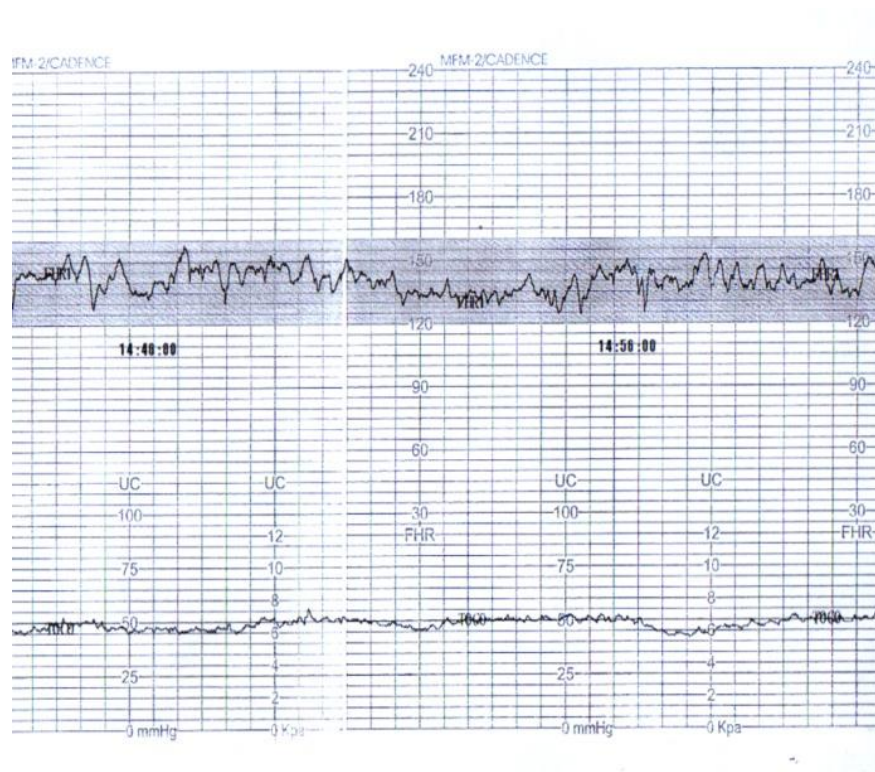
Показники	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група(n=30)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
БЧСС, уд / хв	128,2±0,44*	132,1±1,14**	126,1±0,24*	138,2±2,11**	142,5±2,45
Варіабельність частоти	3,21±0,15*	5,27±0,11*	3,16±0,125*	5,61±0,09*	6,34±0,18
Амплітуда осциляцій	6,16±0,22*	13,4±0,11*	6,23±0,20*	15,7±0,13*	18,91±0,16
Кількість акцелерацій за 30 хв	1,52±0,03*	4,91±0,09*	1,50±0,02*	5,01±0,02*	5,91±0,11
Децелерації	спонтанні, ранні	відсутні	спонтанні, ранні	відсутні	відсутні
Примітка. * – різниця достовірна в порівнянні з контролем, $p < 0,05$ ** -різниця достовірна в порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$					

На рис. 5.2 (А) представлена кардіотокограма при вагітності 34 тижні, базальний ритм складає  $146,1 \pm 0,6$  ударів за хвилину.

Амплітуда осциляцій у основній групі знижувалась і становила  $(6,16 \pm 0,22)$  уд./хв., а у групі порівняння –  $(6,23 \pm 0,20)$  уд./хв., а в контрольній групі складала  $(18,91 \pm 0,16)$  уд./хв.(рис. 5.2 Б).

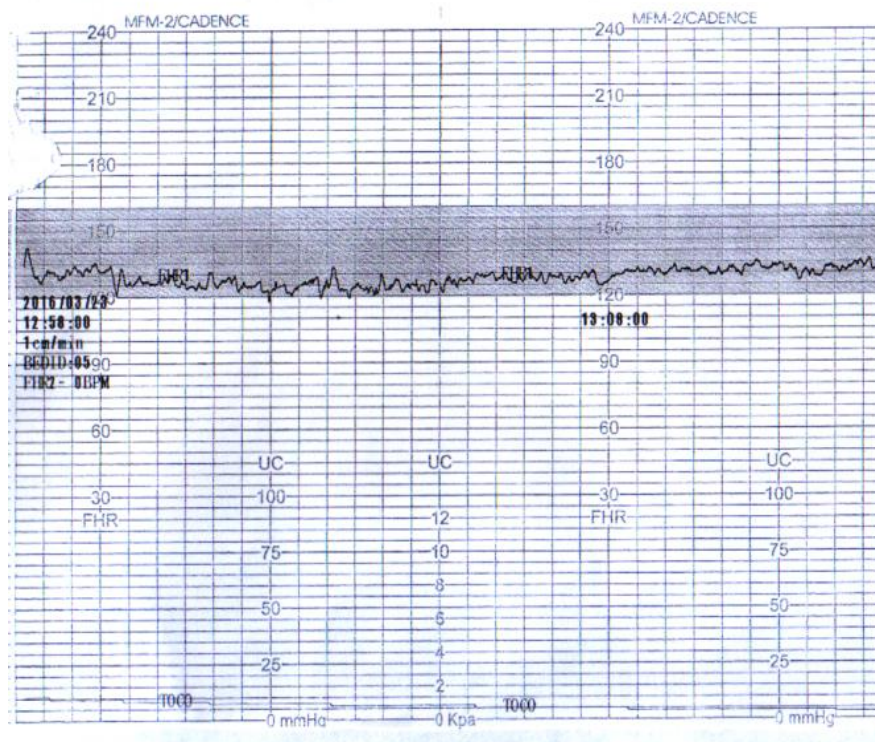
Монотонний ритм спостерігали у 7 (17,5%) вагітних з плацентарною дисфункцією ускладненою затримкою росту плода до лікування (рис.5.2 (В)).

На представлені на малюнку кардіотокограмі частота серцевих скорочень  $127,4 \pm 0,2$  удари за хвилину, відмічається монотонний ритм, який характеризується зменшенням амплітуди та частоти осциляцій, зменшенням кількості акцелерацій. Слід думати, що поява монотонного ритму у вагітних з плацентарною дисфункцією ускладненою затримкою росту плода, може бути наслідком зниження його рухової активності.



А





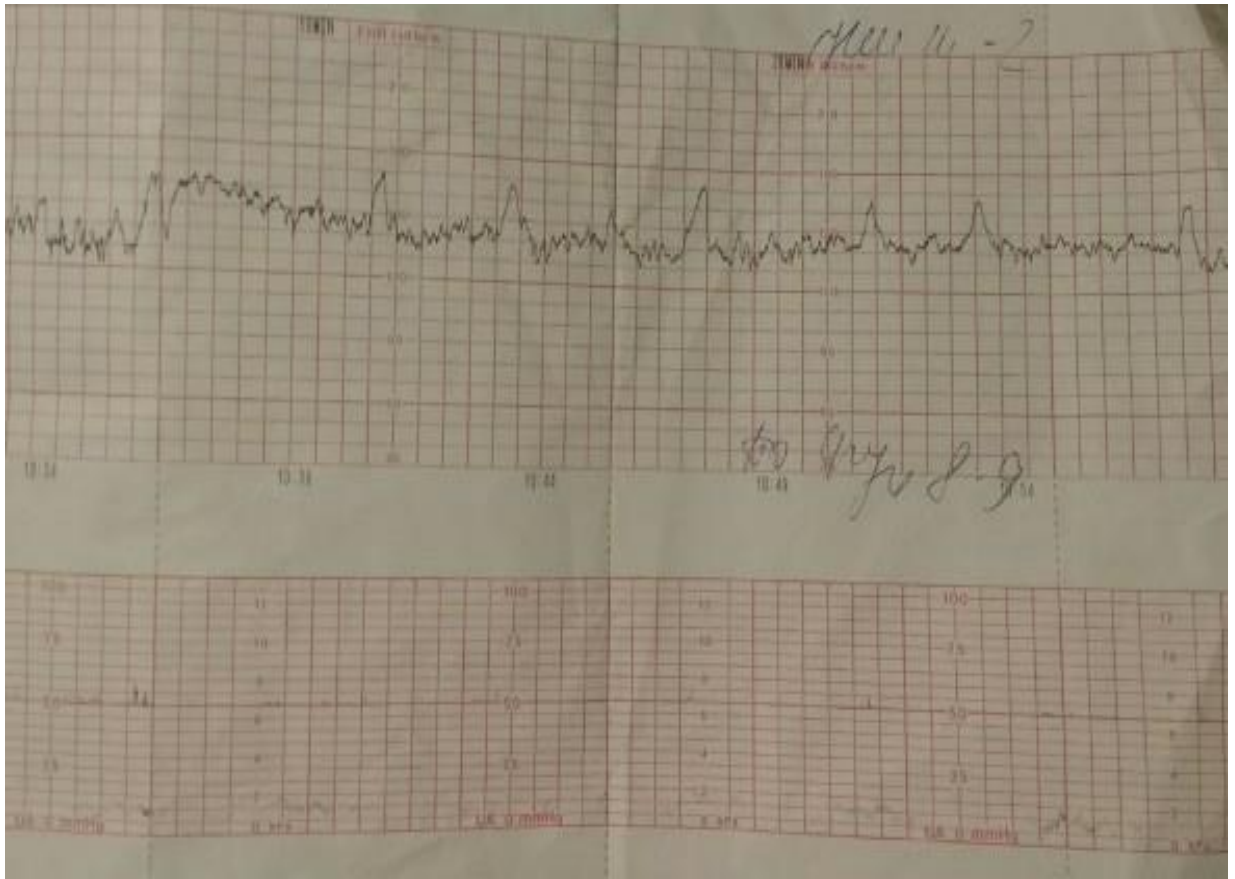
В

Рис.5.2 А – Вагітна Л. Оцінка КТГ 9 балів.

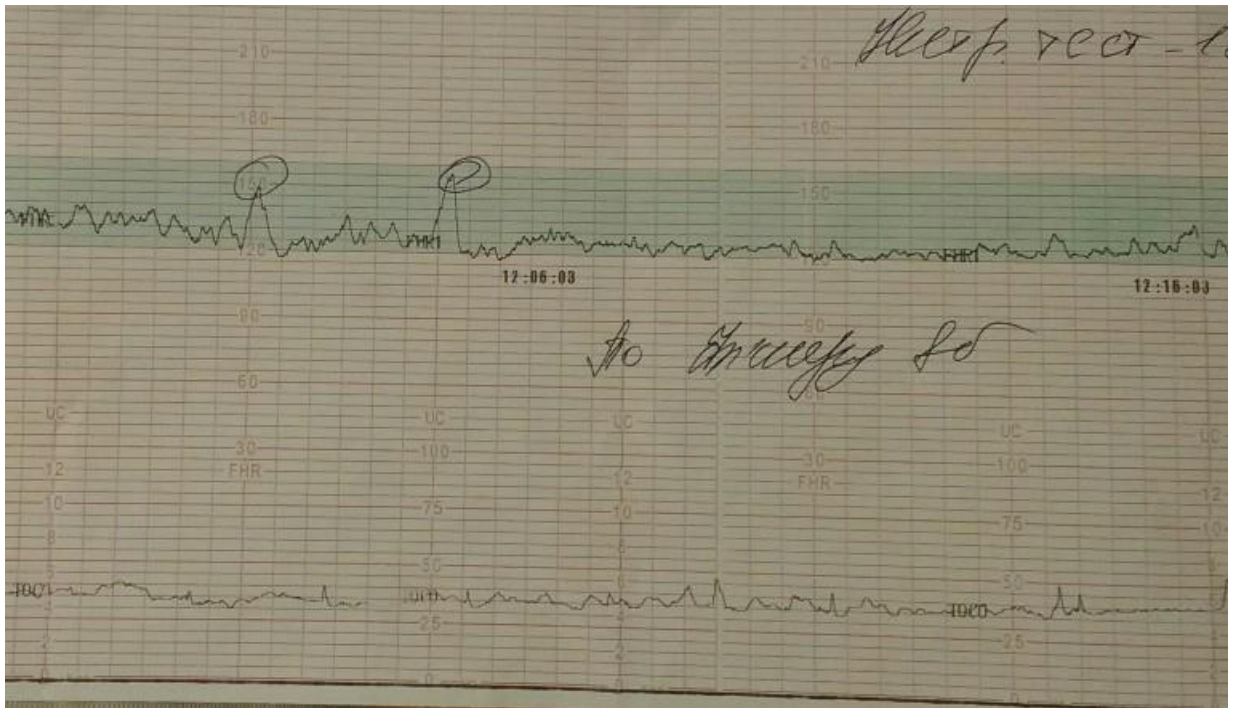
В -Вагітна О. Оцінка КТГ– 7 балів.

У залежності від ступеню порушень у фетоплацентарному комплексі зменшувалась кількість акцелерацій за 30 хвилин спостереження, складаючи в групі порівняння–  $(1,50 \pm 0,02)$  і  $(1,52 \pm 0,03)$  в основній групі обстежуваних, тоді як показник контрольної групи становив  $(5,91 \pm 0,11)$ . При аналізі кардіотокограм вагітних з плацентарною дисфункцією до лікування звернули увагу та те, що акцелерації виявлялись у 67,2 %, а у здорових вагітних контрольної групи у 100 %.

Кардіотограми вагітних з плацентарною дисфункцією характеризуються спонтанними ранніми децелераціями та монотонним ритмом. З метою діагностики внутрішньоутробного стану плода з ЗРП виділили критерії, які свідчать про початкові ознаки страждання плода : зменшення амплітуди осциляцій менше 5 уд/хв, зниження кількості акцелерацій до 3 і менше та поява спонтанних децелерацій.



A



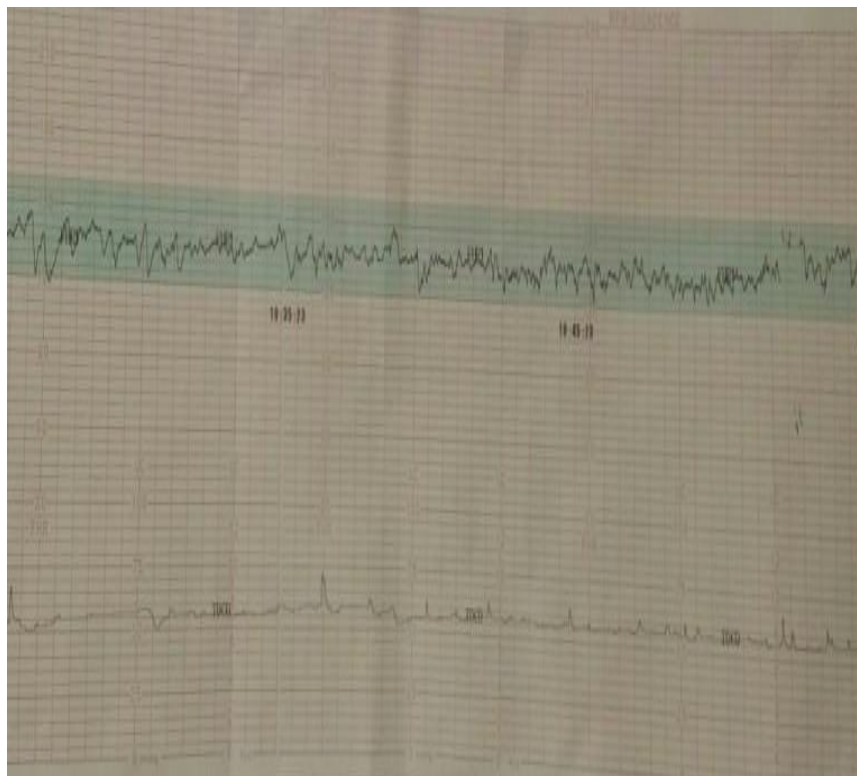
B

Рис. 5.3. А -Вагітна М. Оцінка КТГ -9 балів

В – Вагітна К. Оцінка КТГ-8 балів



А



В

Рис. 5.4. А – Вагітна С. Затримка росту плода. Дистрес плода.

В– Вагітна М, 35 тижнів. КТГ. Поодинокі низькоамплітудні акселерації, оцінка КТГ-8 балів

Такі ознаки, як зниження амплітуди осциляцій менше 3 уд/хв, відсутність акцелерацій, поява децелерацій, свідчать про виражені ознаки гіпоксії плода.

При аналізі кардіотокографічних показників виявлена достовірна відмінність у вагітних з плацентарною дисфункцією в порівнянні з жінками контрольної групи. Діагностовано значне зниження довжини стабільного ритму і суттєві порушення реакцій акцелерації. Звертає на себе увагу збільшення кількості, тривалості і глибини децелерацій (рис.5.4 А, 5.5).

Все це свідчить про зниження реактивності серцево-судинної системи плода і є характерною ознакою гіпоксії.

Таким чином, при аналізі кардіотокограм виявлено відмінності вагітних з плацентарною дисфункцією в порівнянні з здоровими вагітними, що свідчить про порушення фетоплацентарного кровообігу.



Рис.5.5. Вагітна О.. Оцінка КТГ-7 балів.

Після проведеної комплексної терапії БЧСС: в основній групі склала  $(132,1 \pm 1,14)$  уд / хв, в групі порівняння –  $(138,2 \pm 2,11)$  уд. / хв, ( $p < 0,05$ ), контролі  $(142,5 \pm 2,45)$  уд. / хв., ( $p < 0,05$ ), тобто показник покращився. Як видно з результатів проведених досліджень, у групі вагітних, котрі

отримували комплексне лікування плацентарної дисфункції із застосуванням L-аргініну та карнітину, показники кардіотокограми покращились, що свідчить про ефективність запропонованої терапії.

Сумарна оцінка КТГ до лікування в основній групі –  $(7,8 \pm 0,1)$  балів після лікування –  $(8,3 \pm 0,2)$  балів та в групі порівняння до лікування –  $(8,8 \pm 0,1)$  балів та після лікування  $(9,3 \pm 0,1)$  балів. Таким чином, має місце покращення внутрішньоутробного стану плода після проведеного комплексного лікування плацентарної дисфункції у вагітних з застосуванням L-аргініну та карнітину.

Біофізичний профіль плода (БФПП) використовували для оцінки функціонального стану плода. Комплексну оцінку основних параметрів біофізичного профілю плода оцінювали за A.Vintzileos і співав. (1987). В основній групі було виявлено в 1 (3,3 %) випадку зниження рухової активності, м'язового тонуусу плода та зменшення кількості навколоплідних вод. Зниження частоти дихальних рухів плода відмічено у 8 (20,0 %) вагітних основної групи та 9 (22,5 %). Оцінка БПП у більшості вагітних основної групи та групи порівняння до лікування показала наявність ознак дистресу плода, що було проявом формування плацентарної дисфункції. У 16 (40,0 %) вагітних основної групи відмічено підвищену рухову активність плода, у 7 (17,5 %) – зниження м'язового тонуусу. У групі порівняння у 15 (37,5 %) жінок відмічено підвищення рухової активності плода, зниження м'язового тонуусу – у 8 (20,0 %) (табл.5.4). В ході обстеження оцінювалися наступні показники: дихальні рухи плода, рухова активність, м'язевий тонуус. Зміни даних показників вважали маркерами гострої гіпоксії. Маркерами хронічної гіпоксії вважали зміни кількості навколоплідних вод, супінь зрілості плаценти.

Погіршення основних показників життєдіяльності плода при плацентарній дисфункції привело до достовірного зниження середньої оцінки біофізичного профілю плода. В основній групі цей показник становив

(8,8±0,1) балів, в групі порівняння – (8,7 ±0,12) балів та в контролі (10,1 ± 0,4) балів.

Таким чином, оцінка показників біофізичного профілю плода у вагітних з плацентарною дисфункцією в порівнянні з вагітними з фізіологічним перебігом дозволило підтвердити висновок про зниження реактивності плода і розвиток порушення матково-плацентарного кровообігу (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Оцінка внутрішньоутробного стану плода згідно даних БПП до лікування за A Vintzileos і співав. (1987)

Стан плода	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=40)		Контрольна група(n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Задовільний (9-12 балів)	28	70,0	26	65,0	30	100,0
Сумнівний (7-8 балів)	11	27,5	14	35,0	-	-
Патологічна оцінка БПП (6 балів і нижче )	1	2,5	-	-	-	-
Середня оцінка БПП (бали)	10,1 ± 0,4		8,8±0,1*		8,7 ±0,2*	
Примітка. *— різниця достовірна в порівнянні з контролем, p<0,05.						

Після проведеного лікування БПП в групі порівняння (9,29±0,1) балів, до лікування – (8,7 ±0,2), в основній групі– (9,3±0,1) балів, до лікування – (8,8±0,1) балів, в контрольній – (10,1 ± 0,4) балів.

Проведене УЗД підтвердило дані, отримані при КТГ. Після проведеного лікування в основній групі та групі порівняння відмічено покращення показників при оцінці БПП. Це відбувалося, в основному, за

рахунок наступних позитивних змін: у 8 (20,0 %) вагітних групи порівняння відмічено підвищену рухову активність плода, у 3 (7,5 %) – зниження м'язового тону

В основній групі у 12 (30,0 %) жінок відмічено підвищення рухової активності плода, зниження м'язового тону – у 6 (15,0 %). Таким чином, розроблений комплекс терапії позитивно впливав на внутріутробний стан плода у порівнянні з традиційним веденням вагітних з плацентарною дисфункцією.

5.4. Характеристика кровоплину в системі «мати-плацента-плід» та її порівняльна оцінка під впливом розробленого комплексу профілактики

Доплерометрія швидкості кровоплину в маткових артеріях, артеріях пуповини, середній мозковій артерії – є важливим методом ранньої діагностики гемодинамічних порушень в системі «мати – плацента – плід». Суттєве значення для забезпечення нормального перебігу фізіологічної вагітності має стабільність гемодинамічних процесів у єдиній функціональній системі материнський організм-плацента-плід. В нормі у III триместрі вагітності в басейні маткової артерії спостерігається низькорезистентний кровоплин. Криві швидкостей кровоплину в маткових артеріях характеризуються низькою пульсацією і високим діастолічним компонентом. При збільшенні терміну вагітності відбувається перетиснення вагітною маткою нижньої порожнистої вени. Якщо коллатералі, які відводять кров від органів малого тазу в обхід нижньої порожнистої вени, недостатньо розвинуті, то створюються умови для застою крові у міжворсинчастому просторі та венозній системі матки. При ультразвуковому сканування виявляються ознаки венозного застою, розширення міжворсинчастого простору та варикозне розширення вен матки. Утруднення відтоку венозної крові від матки зумовлює, в свою чергу, формування високорезистентного кровотоку в басейні маткової артерії. При дослідженні показників гемодинаміки в матковій артерії встановлено, що у вагітних з фізіологічним

перебігом ( контрольна група) СДС в матковій артерії становило ( $1,72 \pm 0,02$ ), ІР – ( $0,61 \pm 0,02$ ), ІІ – ( $1,31 \pm 0,03$ ) (табл. 5.5, рис. 5.6, А).

Таблиця 5.5

Показники судинного опору в матковій артерії у обстежуваних вагітних до лікування

Показник судинного опору	Статистичний показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=40)	Група порівняння (n=40)
СДС	M ± m	$1,72 \pm 0,02$	$2,74 \pm 0,01$	$2,73 \pm 0,01$
	p	-	<0,001	<0,01
ІР	M ± m	$0,61 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,01$	$0,77 \pm 0,01$
	p	-	<0,001	-
ІІ	M ± m	$1,31 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,03$	$1,52 \pm 0,01$
	p	-	<0,001	<0,05
Примітка. p – вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою.				

Спостерігається підвищення пульсового індексу (ІІ) в маткових артеріях в основній групі до  $1,53 \pm 0,03$  та в групі порівняння  $-1,52 \pm 0,01$  проти контрольної групи  $1,31 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ), що свідчило про початок напруження компенсаторних реакцій. Порівняно з контролем зросло СДС: в основній групі на 38,2 %, в групі порівняння – на 37,2 % ( таблиця 5.5, рис. 5.6 В). Виявлені при доплерометрії порушення кровоплину в маткових артеріях до лікування залежали від тяжкості та тривалості перебігу плацентарної дисфункції. Отже, при розвитку затримки росту плода у вагітних з плацентарною дисфункцією рівень периферичного опору в матковій артерії був достовірно вищим в порівнянні з контролем. Вважається, що достовірно підвищення судинної резистентності в матковій артерії спостерігається на 2-3 тижні раніше, ніж тенденція до її підвищення в



артерії пуповини плода. Тому підвищення судинної резистентності в матковій артерії є раннім діагностичним маркером плацентарної дисфункції.



А



В

Рис. 5.6. А - Вагітна Л. Криві швидкостей кровотоку в артеріях пуповини; В - Вагітна Н. Плацентарна дисфункція.

Криві швидкостей кровотоку (КШК) в артерії пуповини відображають стан судинного опору плаценти, який має велике значення в повноцінній оксигенації та живленні плода. Єдиним периферичним руслом артерії пуповини є мікрovasкулярна сітка плодової частини плаценти.

У другій половині неускладненої вагітності на доплерограмі відмічається достовірне зниження судинної резистентності в артерії пуповини, що зумовлене інтенсивним ростом її термінального русла та пов'язано з розвитком васкуляризації кінцевих ворсин плаценти.

Дослідження кровоплину в артерії пуповини показало, що при фізіологічному перебігу у вагітних контрольної групи СДС складав ( $2,49 \pm 0,08$ ); ІІ – ( $0,87 \pm 0,02$ ); ІР – ( $0,64 \pm 0,02$ ).

При цьому доплерограма кривих швидкостей кровоплину характеризується високим діастолічним компонентом. Пошкодження в ділянці матково-плацентарних артерій призводять до зменшення кровопостачання плаценти з наступною ішемією її ворсинок (рис. 5.6 В).

При доплерометрії в артерії пуповини виявили наступні зміни в вагітних основної групи та групи порівняння відбулось підвищення судинного опору в артерії пуповини СДВ в основній групі до ( $3,08 \pm 0,14$ ) в групі порівняння – ( $3,06 \pm 0,23$ ), ІІ в основній групі склав ( $1,11 \pm 0,01$ ), у вагітних групи порівняння до лікування – ( $1,14 \pm 0,03$ ), а в контролі – ( $0,87 \pm 0,02$ ) (табл. 5.6 А).

При порушенні гемодинаміки в системі мати-плацента-плід кровоток у термінальних гілках артерії пуповини починає погіршуватися, що супроводжується розвитком затримки росту плода та несприятливими перинатальними наслідками. При проведеному дослідженні виявлено підвищення судинної резистентності в артерії пуповини плода при плацентарній дисфункції в порівнянні з неускладненим перебігом вагітності. Судинна резистентність в артерії пуповини підвищується на 2-3 тижні пізніше, ніж у маткових артеріях.

Патологічні КШК в артеріях пуповини характеризуються зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, що свідчить про значне збільшення периферичного судинного опору плодової частини плаценти та проявляється підвищенням індексів судинної резистентності (табл.5.6).

Результати наших досліджень показали, що величина індексу резистентності (ІР) в артеріях пуповини у жінок з неускладненою вагітністю була в середньому  $0,64 \pm 0,02$ , а в обстежуваних групах до лікування підвищувався: в основній групі склав  $0,70 \pm 0,03$  та в групі порівняння  $0,72 \pm 0,03$  (табл.5.7). (Рис. 5.7, 5.8).

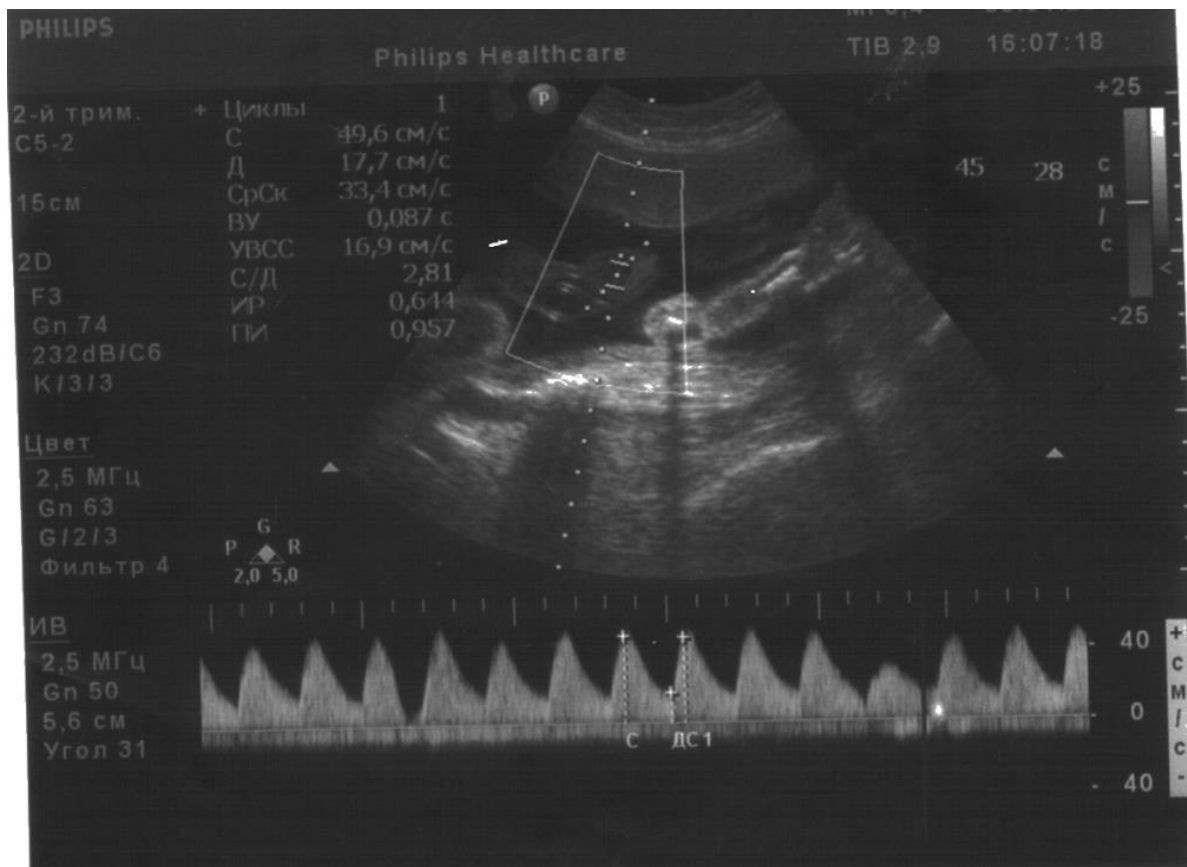


Рис. 5.7. ВагітнаК. Вимірювання швидкостей кровотоку в артерії пуповини в систолу та діастолу у вагітної з плацентарною дисфункцією.

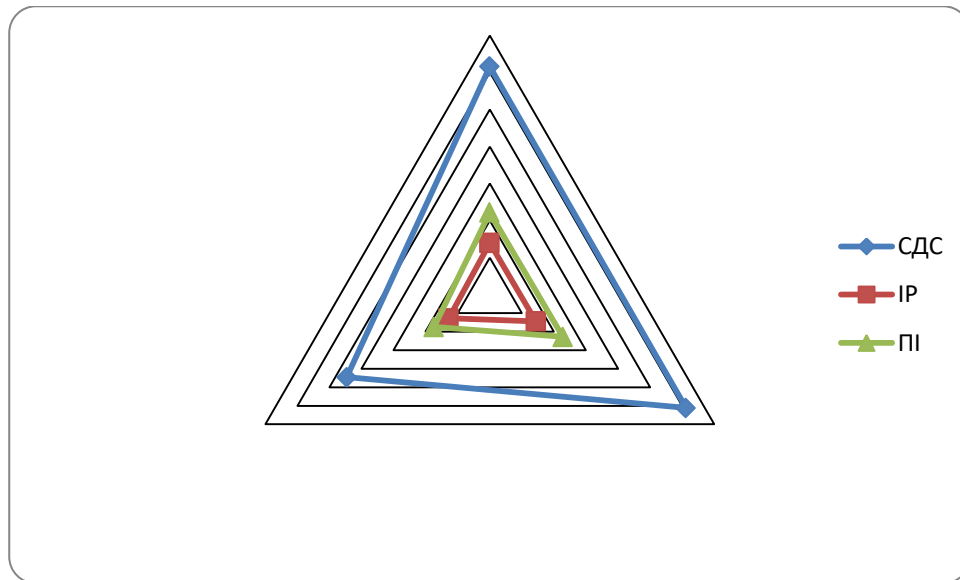


Рис.5.8 Показники судинного опору в артерії пуповини у обстежуваних вагітних до лікування

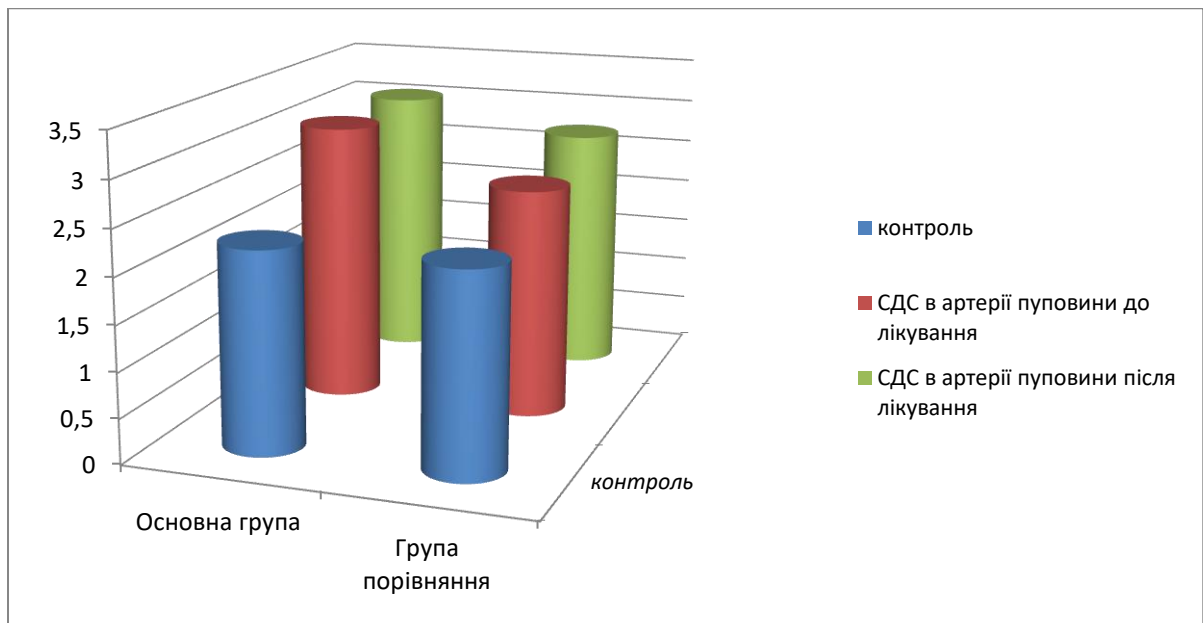
Таблиця 5.6

Показники судинного опору в артерії пуповини у обстежуваних вагітних до лікування

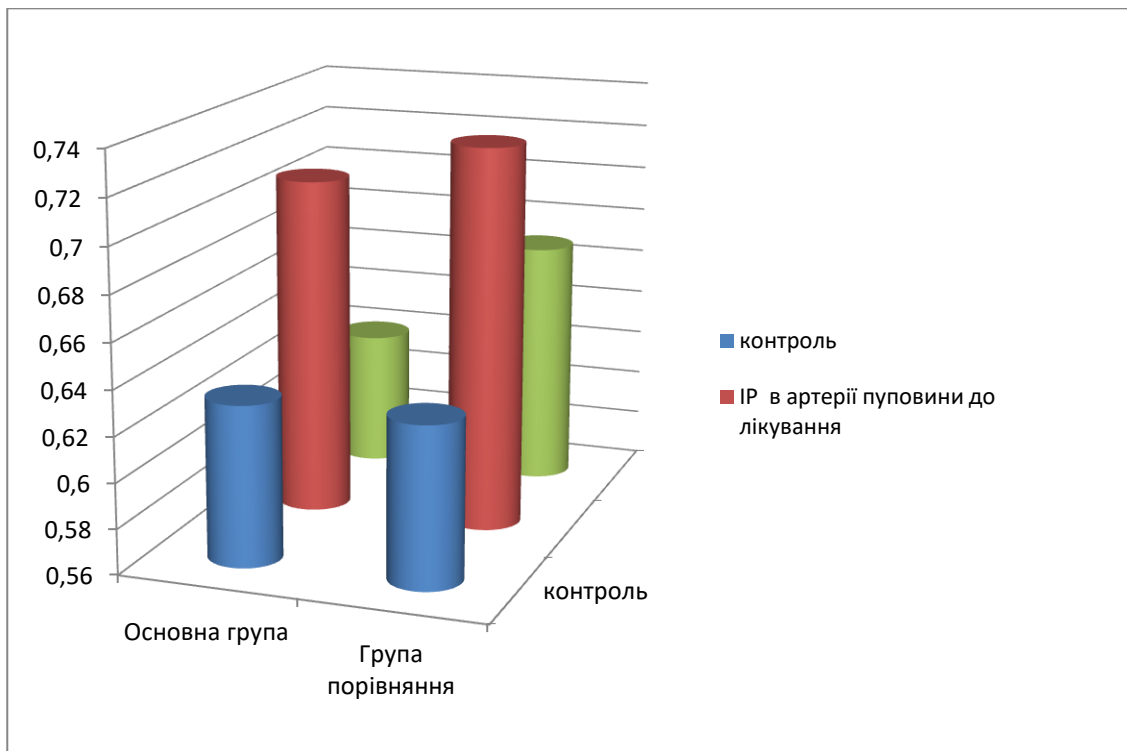
Показник судинного опору	Статистичний показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=40)	Група порівняння (n=40)
СДС	$M \pm m$	$2,23 \pm 0,11$	$3,08 \pm 0,14$	$3,06 \pm 0,23$
	p	-	$<0,05$	-
ІР	$M \pm m$	$0,64 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,02$
	p	-	$<0,05$	
ПІ	$M \pm m$	$0,87 \pm 0,02$	$1,11 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,03$
	p	-	$<0,001$	-

Примітка. p – вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою.

Дані показники свідчать про наявність порушень кровотоку у вагітних з плацентарної дисфункцією в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності (рис.5.9 А,В).



А



В

Рис. 5.9. А - Динаміка систоло-діастолічного співвідношення в артерії пуповини в залежності від виду коригуючої терапії

В - Динаміка ІР в артерії пуповини в залежності від виду коригуючої терапії

Одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровоплину діагностовано у 70% вагітних. При доплерографії у цих випадках реєструвалося зниження діастолічного компоненту. Відмічалось достовірне збільшення в артерії пуповини індексів судинної резистентності (С/Д –  $3,19 \pm 0,04$ ; ПІ –  $1,16 \pm 0,04$ ; ІР –  $1,05 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,05$ ).

Після лікування показники СДС в групі порівняння склали  $-2,61 \pm 0,06$ , в основній групі склали  $-2,75 \pm 0,09$ , а в порівнянні з контролем –  $2,23 \pm 0,11$ . Таким чином, після лікування відмічалась позитивна динаміка доплерометричних показників в групі порівняння відносно основної групи.

Також стан внутрішньоутробного плода оцінювали за даними доплерометрії в середній мозковій артерії (рис.5.10). У вагітних основної групи та групи порівняння середні значення СДС, ІР і ПІ в середній мозковій артерії до лікування плода достовірно не відрізнялись від контрольної групи, ( $p > 0,05$ ).



Рис. 5.10. Вагітна Н.. Криві швидкостей кровотоку в СМА.

Це пояснюється розвитком компенсаторно-приспосувальних реакцій, направлених на перерозподіл кровотоку і захист центральної нервової системи плода. Ці зміни були діагностовано при плацентарній дисфункції ускладненій затримкою росту плода. Зареєстровано зміни кровотоку в середній мозковій артерії плодів, що проявлялись підвищенням рівня СДС до  $(5,03 \pm 0,14)$ , ( $p < 0,01$ ), ІР до  $(0,80 \pm 0,03)$ , ( $p < 0,05$ ) і ПІ до  $(1,62 \pm 0,07)$ , ( $p < 0,05$ ) (таблиця 5.7, рис. 5.10).

Критичний стан кровотоку в СМА плода з наявністю нульових значень діастолічного компоненту спостерігали в І групі у 1 (2,5 %) випадку у вагітної жінки з симетричною формою ЗРП ІІ ст.

Співставлення показників КТГ з доплерометричними ознаками гіпоксії плода, які найбільш точно дозволяють визначити важкість дистресу, дозволило проаналізувати характер виявлених кардіотокографічних змін в залежності від стану гемодинаміки та вплив цих змін на стан новонародженого.

Таблиця 5.7

## Показники судинного опору в СМА плода в обстежуваних групах

Показник судинного опору	Статистичний показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=40)	Група порівняння (n=40)
СДС	$M \pm m$	$3,48 \pm 0,29$	$4,16 \pm 0,37$	$3,74 \pm 0,11$
	p	-	$>0,05$	$>0,05$
ІР	$M \pm m$	$0,73 \pm 0,02$ $0,482 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,01$	$0,77$ $\pm 0,02$
	p	-	$>0,05$	$>0,05$
ПІ	$M \pm m$	$1,34 \pm 0,01$	$1,40 \pm 0,02$	$1,38 \pm 0,01$
	p	-	$>0,05$	$>0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці показника порівняно з контрольною групою.

Основним результатом лікування плацентарної дисфункції слід вважати не тільки показники фетометрії або інших інструментальних методів оцінки стану плода, а й перинатальні наслідки. Відомо, що новонароджені з плацентарною дисфункцією становлять групу ризику по перинатальній захворюваності і смертності, а також мають пізніше численні проблеми в неонатальному періоді.

Таким чином, проведені нами дослідження, результати яких викладено в даному розділі, дозволяють зробити наступні висновки: плацентарна дисфункція, яка ускладнюється прогресуванням затримки росту плода супроводжуються значними гемодинамічними змінами у матково-плацентарному комплексі, які проявляються у зростанні судинного опору (збільшення значень СДС, ІР і ПІ) в матковій артерії та середній мозковій артерії та артерії пуповини плода, що виявляються при доплерометричному дослідженні.

Плацентарна недостатність – патофізіологічний феномен, який складається з комплексу порушень трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, які приводять до нездатності підтримувати її достатній та адекватний обмін між організмами матері та плода. Тому, позитивний вплив на показники кровоплину в системі мати-плацента-плід, під впливом комплексного застосування аргініну гідрохлориду та левокарнітину є патогенетичним для профілактики розвитку затримки росту плода при плацентарній дисфункції для покращення метаболічного гомеостазу плаценти.

#### 5.5 Структурні особливості плацентарного комплексу в умовах плацентарної дисфункції при різних варіантах її корекції

Для оцінки морфофункціонального стану посліду здорових породіль досліджено 30 плацент від жінок, у котрих анамнестично, за даними клінічних та параклінічних досліджень не зафіксовано патологічних змін під час вагітності, а пологи протікали без ускладнень.



Візуально плодова поверхня плацент даної групи мала блакитно-рожеве забарвлення, плідні оболонки світло-рожевого кольору, тонкі, напівпрозорі, вогнищевих ущільнень і включень не відмічалось, борозни материнської поверхні виражені добре, чітко контурувалися котиледони. Найчастіше плаценти мали округлу форму (22 спостереження – 73,3 %), рідше були витягнуто-овальними (8 випадків – 26,7 %).

Судини плідної поверхні найчастіше галузилися за розсипним типом (24 спостереження – 80,0 %), коли пуповина кріпилася центрально, а короткі основні стовбурові судини променеподібно розділялися на 5-8 гілок другого порядку приблизно однотипних за товщиною і діаметром. У решті випадків мав місце проміжний варіант розподілу судин (6 або 20,0 %), що поєднував риси розсипного та магістрального типів, про який буде детальніше сказано далі.

Основну групу склали 30 плацент, отриманих від породілей, у яких перебіг вагітності ускладнився плацентарною дисфункцією. Лікування зазначеної патології здійснювалося згідно загальноприйнятих методик і рекомендацій.

При огляді плодової поверхні, яка часто мала жовтяве чи жовтяво-зелене забарвлення, привертало увагу варикозне розширення просвіту, виражена звивистість ходу та підвищене кровонаповнення великих судин. В усіх плацентах *ad oculos* спостерігалися також інші патологічні зміни. Відмічався набряк, на плодовій поверхні визначалися вогнища розмірами до 1 см, чітко відмежовані від прилеглої тканини, білясто-сірого кольору, локалізовані переважно на периферії плацентарного диску, на дотик твердої консистенції – петрифікати. Спостерігалися кісти розмірами до 1,7 см, виповнені слизом, подекуди з домішками крові.

Плаценти даної групи здебільшого були видовжено-овальної форми (15 штук – 50,0 %) або округлими (11 плацент – 36,7 %), також зустрічалися плаценти нетипової аномальної форми (4 або 13,3 %).

Галуження судин плідної поверхні за розсипним типом зустрічалось значно рідше, ніж у контрольній групі – лише у 9 випадках (30,0 %). Переважав проміжний варіант галуження, який мав місце у 16 випадках (53,3 %). Окрім того в 5 спостереженнях (16,7 %) виявлено магістральний тип галуження із невеликою кількістю – до 3-4 – дочірніх судин другого порядку з кутом відходження близьким до 90° (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Варіанти форми і характеру галуження судин плідної поверхні  
у плацентах контрольної та досліджуваних груп

Характеристики		Досліджувані групи		
		Контроль, (n=30)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=30)
Форма (кількість спостережень / %)	округла	22 73,3 %	11 36,7 %	19 63,3 %
	витягнуто-овальна	8 26,7 %	15 50,0 %	10 33,3 %
	аномальна	0 0,0 %	4 13,3 %	1 3,3 %
Тип галуження судин (кількість спостережень / %)	розсипний	24 80,0 %	9 30,0 %	18 60,0 %
	змішаний	6 20,0 %	16 53,3 %	11 36,7 %
	магістральний	0 0,00 %	5 16,7 %	1 3,3 %

Часто спостерігалось меконіальне забруднення плідних оболонок, які мали жовтяве або зеленкувате забарвлення. В оболонках визначалися

вогнищеві ущільнення, мав місце набряк, в частині випадків – значно виражений.

При огляді пуповинного канатика спостерігався набряк вартонових драглів, варикозне розширення судин з формуванням несправжніх вузлів, на 2 канатиках (6,7 %) виявлено справжні вузли. Досліджуючи поперечні зрізи пуповини у 4 випадках (13,3 %) знайдено тромбоз однієї з пуповинних артерій з частковою або субтотальною обтурацією просвіту судини.

На материнській поверхні всіх досліджуваних плацент візуалізувалися патологічно змінені ділянки: червоні та білі інфаркти діаметром до 2,5 см (із локалізацією здебільшого у крайових та парацентральных зонах), дрібні і масивні петрифікати, кісти, вміст яких не відрізнявся від виявлених на плодовій поверхні, згортки крові. Борозни різної глибини, частіше мілкі, а подекуди відсутні, з нечіткою диференціацією поверхні на котиледони. У 10 випадках (11,1 %) знайдено дефекти плаценти, що може свідчити про зміни структури її тканини і, як наслідок, зміни резистивних властивостей.

На розрізі плаценти мали строкатий вигляд за рахунок нерівномірного кровонаповнення та наявності патологічних осередків: гіперемійовані ділянки перемижувалися площами малокрової тканини, візуалізувалися інфаркти і кальцифікати (деякі трансмурального об'єму, наскрізно через усю товщу плацентарного диску), кісти.

Групу порівняння склали 30 плацент, отриманих від породіль, у яких перебіг вагітності ускладнився розвитком плацентарної дисфункції та яким проводилося комплексне лікування зазначеної патології із використанням тівортину та L-карнітину. Розподіл плацент даної групи відповідно до геометричної форми органу був наступним: у 19 випадках округлі (63,3 %), у 10 – овальні (33,3 %), в 1 випадку (3,3 %) плацента мала атипову форму, наближену до підковоподібної.

За характером галуження судинної мережі більшість досліджених плацент (18 – 60,0 %) належали до розсипного типу, проміжний варіант спостерігався в 11 випадках (36,7 %). В одній плаценті (3,3 %), де мало місце

часткове оболонкове прикріпленню пуповини, виявлено магістральний тип кровопостачання (див. табл. 5.8).

Під час обстеження плодової і материнської поверхонь плацент, плідних, оболонок, пуповинного канатика, при вивченні стану плацентарної тканини на розрізі знайдено осередки патологічних змін, аналогічні описаним у основній групі. Але при цьому їх поширеність та ступінь вираженості були істотно меншими, ніж у попередній групі, що підтверджується даними, наведеними у таблиці 5.9. Оскільки візуальний огляд у кожному випадку проводився на трьох різних топографічних ділянках, то кількість спостережень для кожної групи склала 90.

Таблиця 5.9

Характеристика макроскопічних змін у плаценті  
при вагітності, ускладненій плацентарною дисфункцією, і за умов  
застосування тівортину та L-карнітину

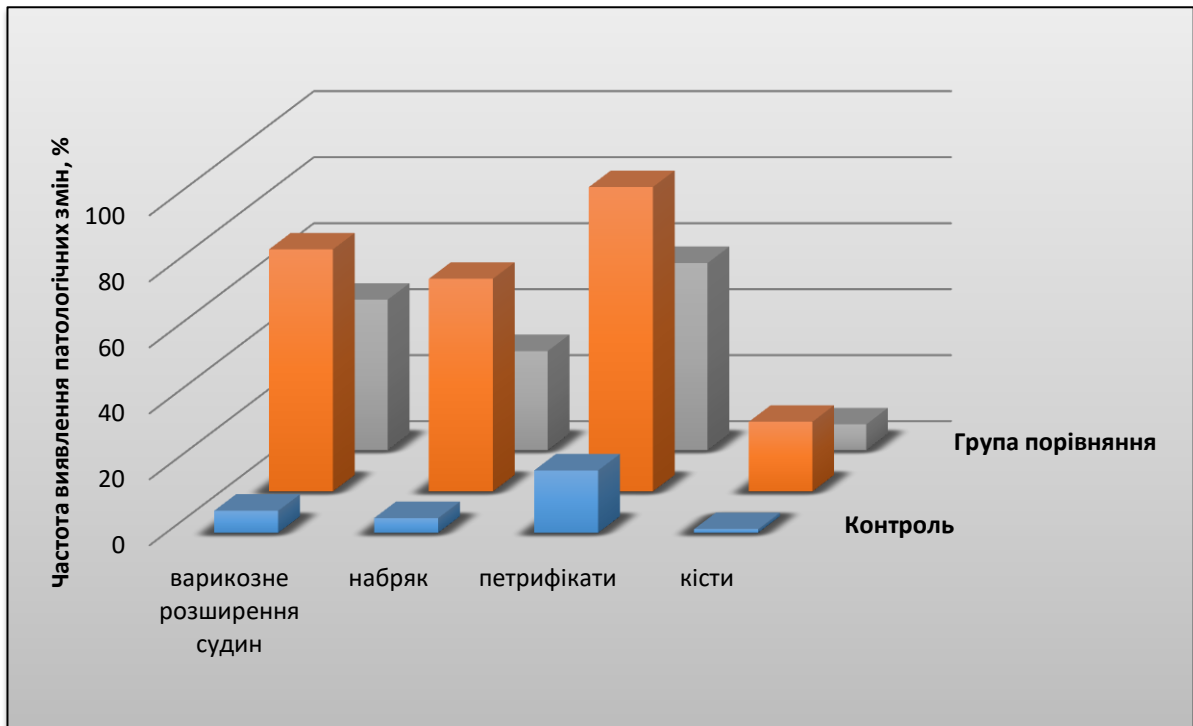
Патологічні зміни, (кількість спостережень / %)	Досліджувані групи					
	Контроль, n=90		Основна група n=90		Група порівняння, n=90	
1	2		3		4	
<b>Пуповинний канатик</b>						
набряк	3	3,33	53	58,89	19	21,11
варикозне розширення судин	3	3,33	61	67,78	40	44,44
справжні вузли	0	0,00	7	7,78	2	2,22
тромбоз судин	0	0,00	23	25,56	3	3,33
<b>Плодова поверхня</b>						
варикозне розширення судин	6	6,67	66	73,33	41	45,56
набряк	4	4,44	58	64,44	27	30,00

Продовження табл. 5.9

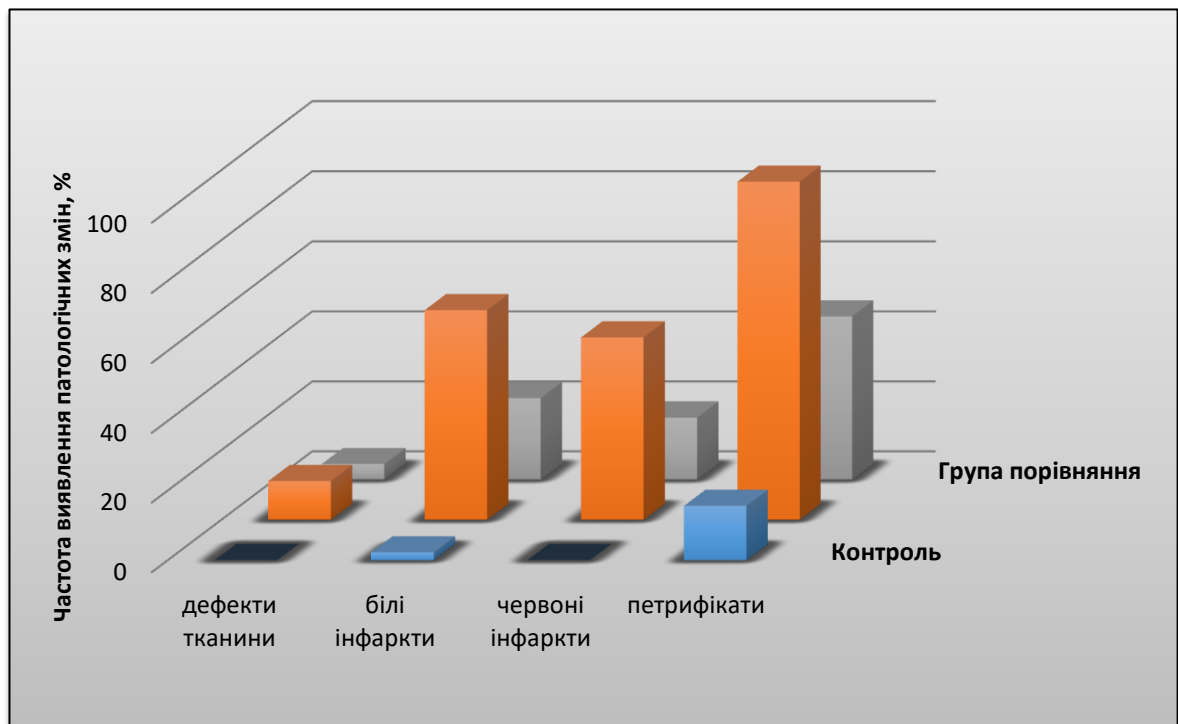
1	2	3	4	1	2	3
петрифікати	17	18,89	83	92,22	51	56,67
кісти	1	1,11	19	21,11	7	7,78
<b>Материнська поверхня</b>						
дефекти тканини	0	0,00	10	11,11	4	4,44
білі інфаркти	2	2,22	54	60,00	21	23,33
червоні інфаркти	0	0,00	47	52,22	16	17,78
петрифікати	14	15,56	87	96,67	42	46,67
згортки крові	5	5,56	18	20,00	11	12,22
<b>Зріз плацентарного диску</b>						
повнокров'я	11	12,22	62	68,89	57	63,33
ішемія	0	0,00	43	47,78	29	32,22
білі інфаркти	2	2,22	58	64,44	28	31,11
червоні інфаркти	1	1,11	27	30,00	17	18,89
петрифікати	19	21,11	89	98,89	54	60,00
кісти	0	0,00	21	23,33	15	16,67

При візуальному огляді плодової поверхні у основній групі варикозне розширення судин зустрічалось на 27,77 % частіше, ніж у групі порівняння, набряк частіше на 34,44 %, петрифікати – на 35,55 %, кісти – на 13,33 % (табл.5.9, рис. 5.11 А).

Оглядаючи материнську поверхню плацент встановлено (рис. 5.18), що у досліджуваній групі 1 значно частіше, ніж у групі 2, знаходили дефекти тканини (на 6,67 %), білі та червоні інфаркти (різниця 36,67 % і 34,44 % відповідно), петрифікати (на 50 % частіше), згортки крові (на 7,78 %).



А



В

Рис. 5.11. А - Поширеність патологічних змін (за результатами огляду плодової поверхні посліду) в контрольній та досліджуваних групах.

В - Поширеність патологічних змін (за результатами огляду материнської поверхні посліду) в контрольній та досліджуваних групах.

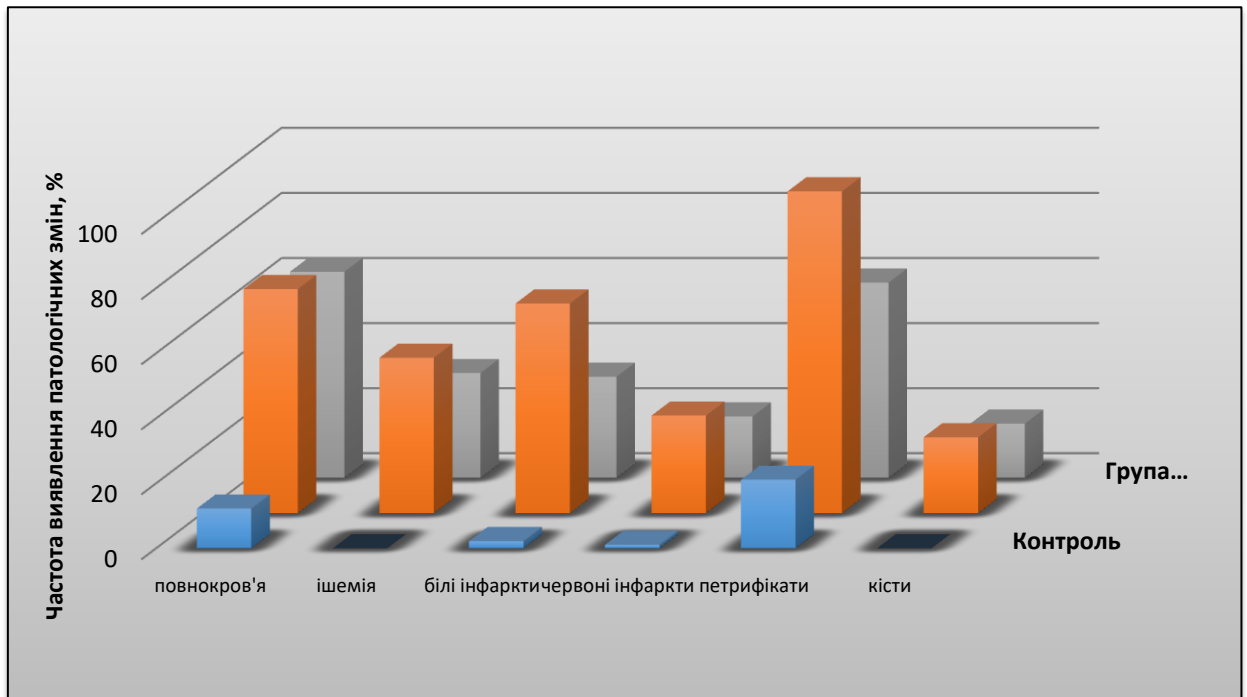
Дослідивши тканину плаценти на поперечних зрізах у різних топографічних ділянках органу виявлено переважно прояви гемодинамічних розладів, що характерно для плацентарної дисфункції. Знову ж таки патологічні зміни превалювали у основній групі (рис. 5.11 А,В). Зокрема, повнокров'я спостерігалось частіше на 5,56 %, ішемія – частіше на 15,56 %, білі інфаркти – частіше на 33,33 %, червоні інфаркти – частіше на 11,11 %, петрифікати – частіше на 38,89 %, кісти – частіше на 6,66 %.

Патологія пуповинного канатика у посліді здорових породіль мала місце у 1,67 % випадків, у основній групі – у 40,00 %, у групі порівняння – у 17,78 %. При огляді материнської поверхні плацент патологічні зміни зустрічалися у 4,67 % спостережень у контрольній групі, у 48,00 % в основній та у 20,89 % в групі порівняння; при огляді зрізів плацентарного диску частота виявлення патологічних явищ складала відповідно 6,11 %, 55,56 %, 37,04 %.

В середньому відхилення від норми при макроскопічному вивченні плацент у групі контролю на плодовій поверхні спостерігалися в 7,78 %, що можна пояснити розвитком інволютивних змін при доношеній вагітності. У основній групі частота таких проявів складала 62,78 %, а у групі порівняння – 35,00 %.

Таким чином, вже за результатами макроскопічного дослідження посліду встановлено, що у вагітних з плацентарною дисфункцією, які отримували терапію із використанням тівортину та L-карнітину, патологічні зміни структури плаценти зустрічалися рідше (рис. 5.12).

За результатами органометрії визначені наступні масо-розмірні характеристики плаценти при неускладненій вагітності: маса становила  $(548,9 \pm 13,1)$  г, максимальний діаметр дорівнював  $(24,3 \pm 0,9)$  см, мінімальний –  $(19,7 \pm 0,7)$  см, площа складала  $(462,5 \pm 32,8)$  см<sup>2</sup>, а об'єм –  $(451,5 \pm 19,0)$  см<sup>3</sup>. Значення питомої маси речовини плаценти –  $(1,25 \pm 0,03)$  г/см<sup>3</sup>.



А



В

Рис. 5.12. А - Поширеність патологічних змін (за результатами зрізів плацентарного диску) в контрольній та досліджуваних групах.

В - Загальна розповсюдженість патологічних змін (за результатами макроскопічного дослідження) у різних частинах посліду в контрольній, основній групі та групі порівняння.



Визначення макророзмірних параметрів плацент основної групи продемонструвало істотні відмінності від контрольних значень (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Результати органометрії плаценти при вагітності, ускладненій плацентарною дисфункцією, і за умов застосування тівортину та L-карнітину ( $M \pm m$ )

Параметр	Величина		
	Контроль, n=30	Основна група n=30	Група порівняння, n=30
Маса, г	548,9 ± 13,1	499,4 ± 11,7**	529,6 ± 12,8
Найбільший діаметр, см	24,3 ± 0,9	19,8 ± 0,6***	22,0 ± 0,8
Найменший діаметр, см	19,7 ± 0,7	16,2 ± 0,5***	18,4 ± 0,7
Площа, см <sup>2</sup>	462,5 ± 32,8	306,1 ± 18,1***	390,5 ± 28,2
Об'єм, см <sup>3</sup>	451,5 ± 19,0	395,8 ± 18,2*	420,0 ± 17,6
Питома маса, г/см <sup>3</sup>	1,25 ± 0,03	1,31 ± 0,03	1,29 ± 0,03
Примітка: * – P < 0,05; ** – P < 0,01; *** – P < 0,001 щодо контрольної групи.			

Маса плаценти у основній групі зменшувалася відносно контрольного значення на 9,02 % і складала (499,4±11,7) г. Окрім того відмічалася регресія величини розмірів плацентарного диску: найбільшого діаметру на 18,52 % (до (19,8±0,6) см), мінімального діаметру на 17,77 %, (до (16,2±0,5) см); при цьому площа зменшувалася на 33,82 % і становила (306,1±18,1) см<sup>2</sup>. Щодо об'єму, то він меншав до (395,8±18,2) см<sup>3</sup>, тобто на 12,34 %. Зазначені величини у основній групі спостережень статистично достовірно різнилися від контрольних (P<0,001–0,05). Натомість у групі порівняння відмінності не мали статистичної значимості. Середня маса плаценти дорівнювала (529,6±12,8) г, що на 3,52 % менше, ніж в умовах неускладненої вагітності. Скорочення найбільшого і найменшого діаметрів складало на

9,47 % та 6,60 %, що відповідає значенням  $(22,0 \pm 0,8)$  см та  $(18,4 \pm 0,7)$  см. Паралельно відбувалося і зменшення площі материнської поверхні, середня величина якої дорівнювала  $(390,5 \pm 28,2)$  см<sup>2</sup>, мінімізуючись на 15,57 %. Відповідно до планіметричних параметрів зменшувався у порівнянні з контрольною групою і об'єм плацент – до  $(420,0 \pm 17,6)$  см<sup>3</sup>, різниця 6,98 % (рис. 5.13).

Необхідно зазначити, що регресія об'єму плацент в обох досліджуваних групах відбувалася інтенсивніше, ніж зменшення маси. Різниця питомої маси тканини плаценти для першої групи становила 4,80 %, для другої групи – 3,20 %. Ймовірною причиною таких змін можуть бути виражені фіброзно-склеротичні процеси із заміщенням паренхіми плаценти сполучною тканиною і петрифікатами.

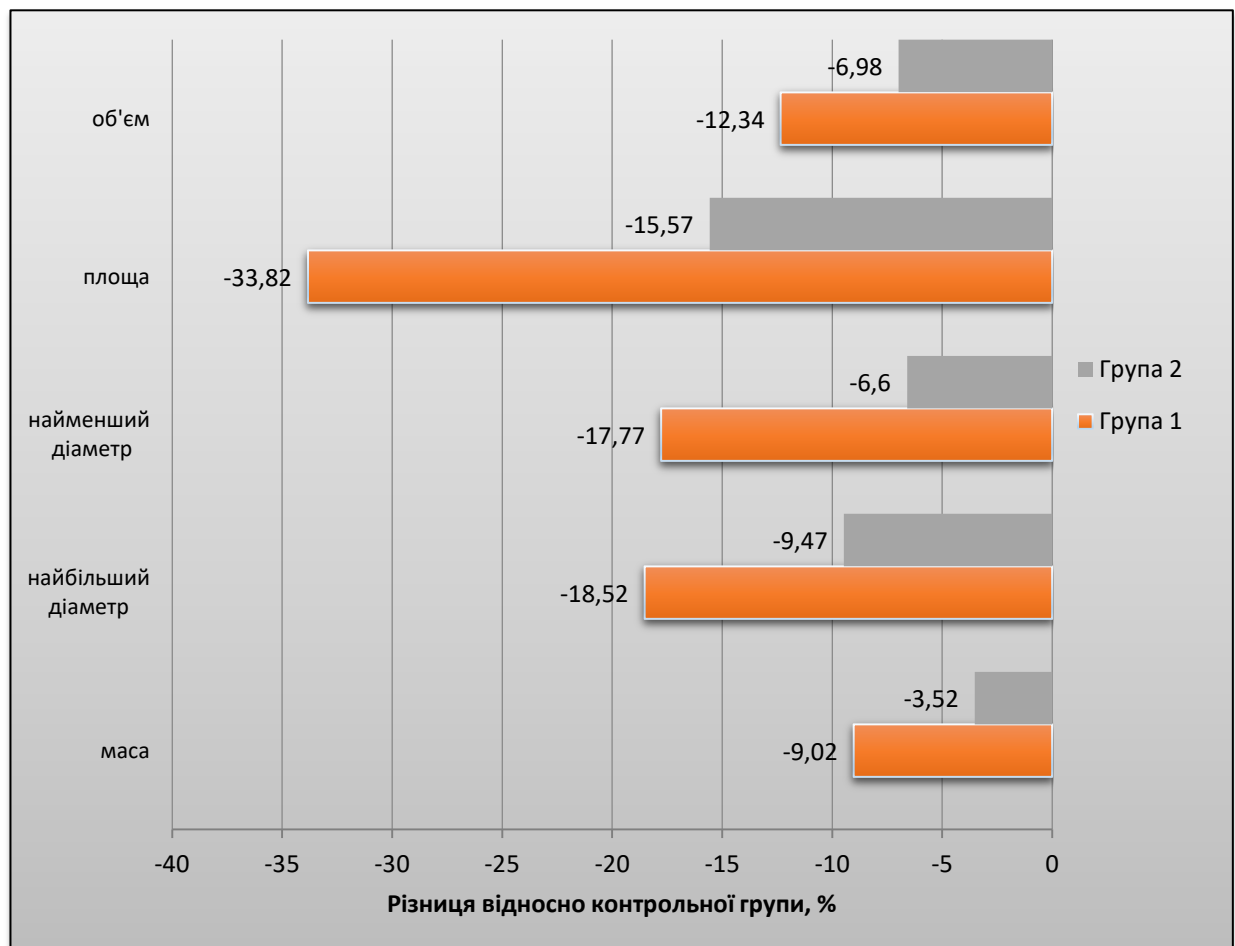


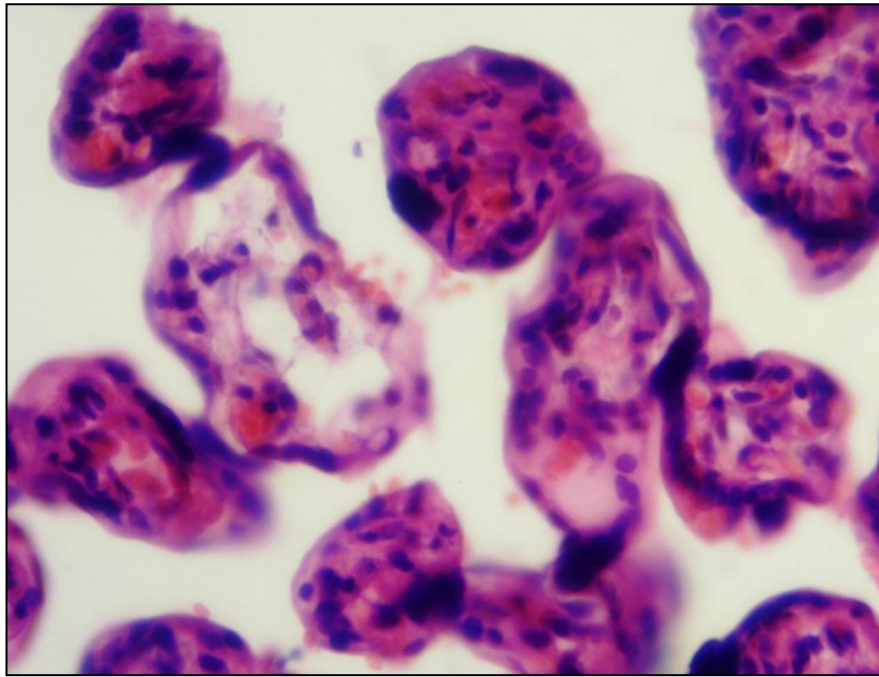
Рис. 5.13. Динаміка змін органометричних показників плацент 1-ої і 2-ої досліджуваних груп відносно контролю.

При оглядовій мікроскопії зрілих плацент контрольної групи спостерігалися ознаки подальшої диференціації структурних елементів, порівняно з більш ранніми термінами гестації. Зокрема, відмічалось зростання площі синцитіотрофобласту хоріальних ворсинок, під яким визначалася добре розвинута мережа поверхневих капілярів. Останні формують еліпсоїдні форми синуси, які у дрібних термінальних ворсинах можуть займати до  $\frac{2}{3}$  їх площі (рис. 5.14, А). Бар'єр, сформований синцитіотрофобластом з розташованим нижче тонким шаром ретикулярних волокон і ендотелієм, дає змогу здійснювати газообмін між кров'ю плода у капілярних синусах, і материнською кров'ю у лакунах міжворсинкового простору, при цьому їх змішування не відбувається. Така будова термінальних відділів гемоциркуляторного русла плаценти дає змогу забезпечувати оптимальний рівень обмінних процесів між кров'ю матері і плода.

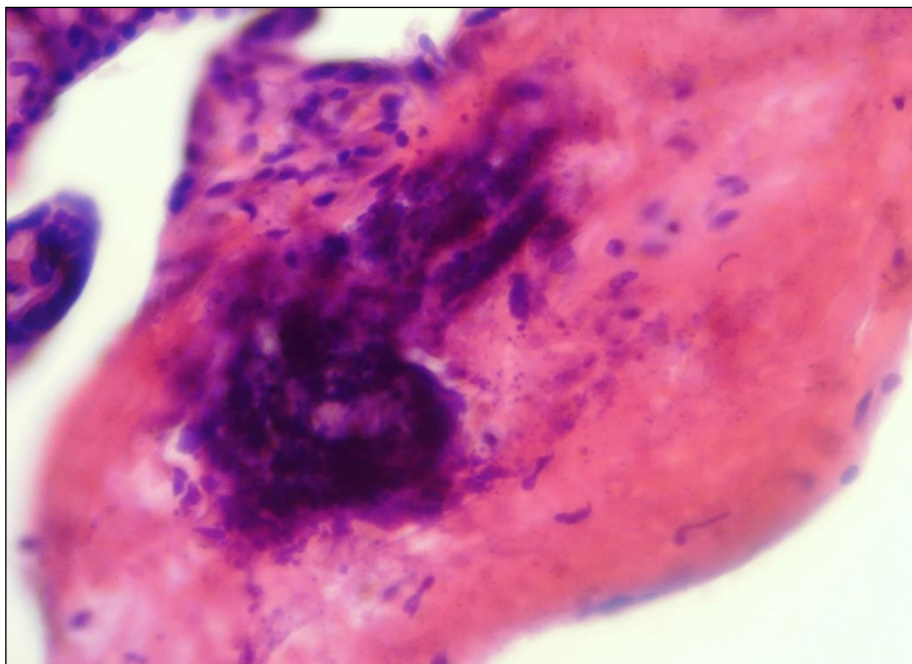
Локалізація артерій у ворсинах була більш поверхневою, ніж вен, оскільки галуження артерій у товщі плаценти відбувається ближче до хоріальної пластинки. Внаслідок цього на поперечному зрізі ворсин переважно візуалізувалися кілька артеріальних судин біля однієї вени. Інтима артерій сформована помірно сплосченими ендотеліоцитами, м'язова оболонка – циркулярно орієнтованими гладкими міоцитами, адвентиційна оболонка відсутня, її функції забезпечує навколосудинна сполучна тканина.

У той же час в ряді спостережень мали місце інволютивні зміни посліду, зокрема осередки кальцифікації (рис. 5.14, В).

У першій досліджуваній групі в переважній більшості плацент спостерігалася розгорнута картина патоморфологічних змін. Відмічалися вогнищева метаплазія, дегенерація і некроз амніотичного епітелію, на багатьох ділянках злущення епітеліоцитів (рис. 5.15, А-В). Товщина шару Ланганса збільшувалася.



А

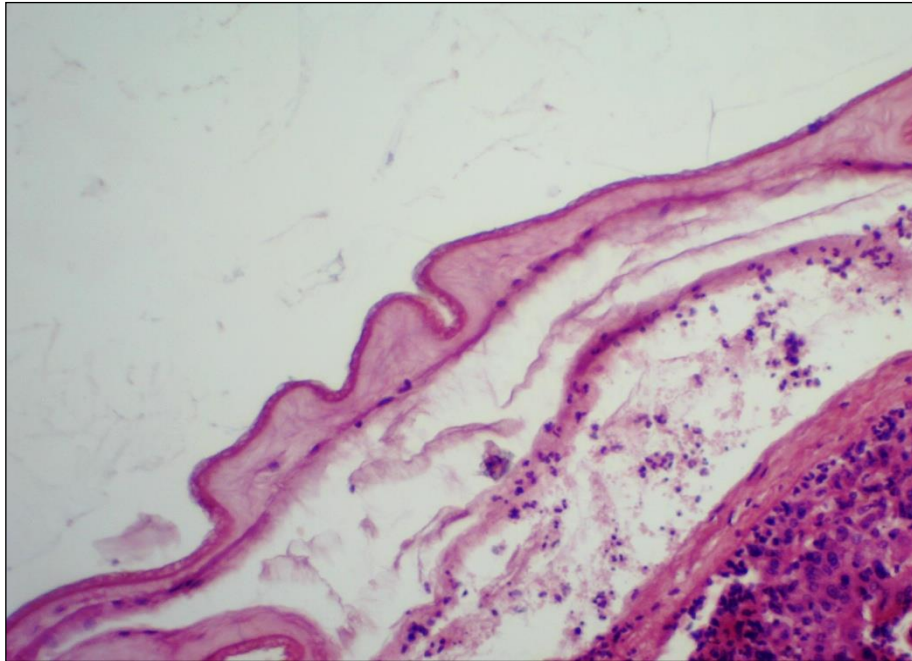


В

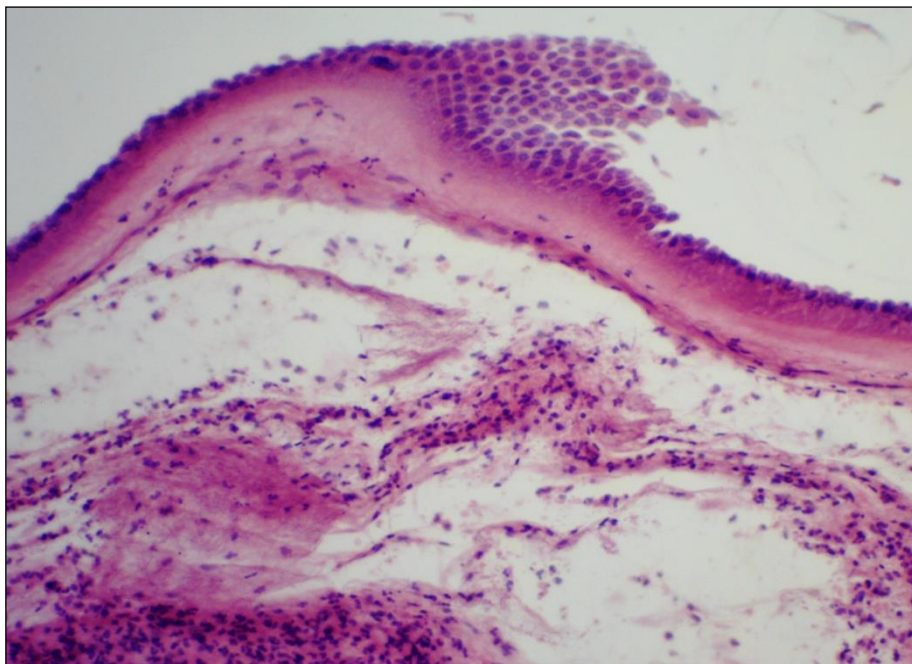
Рис. 5.14. А - Проліферація синцитіотрофобласту термінальних ворсинок хоріону з підлеглими поверхнево розташованими капілярами. Контрольна група. Зabarвлення гематоксилином і еозином. Ок. 10, об. 20.

В - Інволютивні зміни плаценти при доношеній вагітності – вогнищеве відкладання солей кальцію.

Контрольна група. Зabarвлення гематоксилином і еозином Ок. 10, об. 20.



А



В

Рис. 5.15. А - Дегенеративні зміни та атрофія епітелію амніотичної оболонки, набряк хоріальної пластинки. Основна група.

Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок. 10, об. 10.

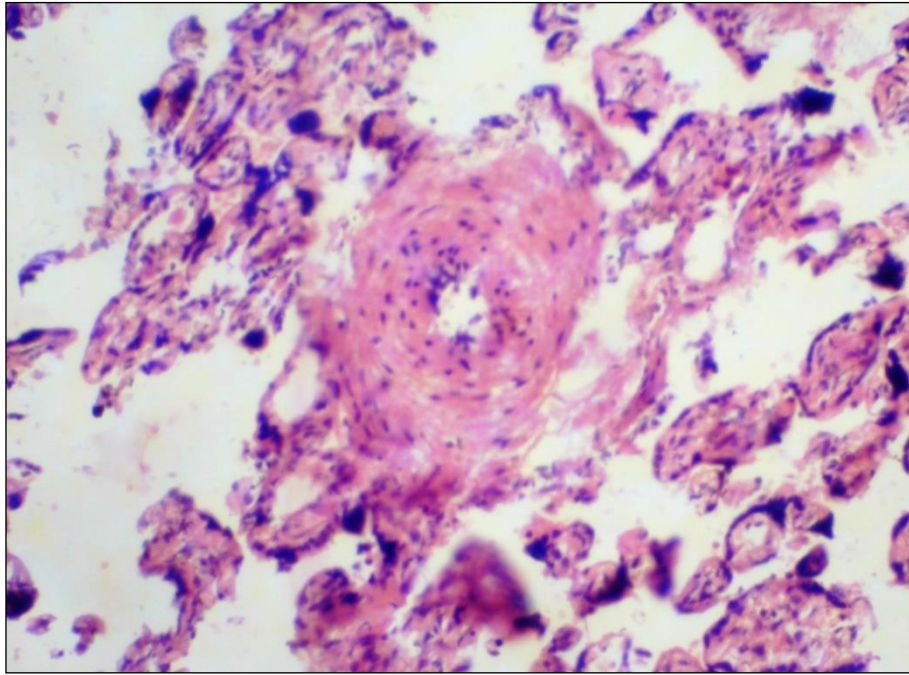
В - Осередок метаплазії та вогнищева десквамація епітелію амніотичної оболонки. Основна група.

Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок. 10, об. 10.

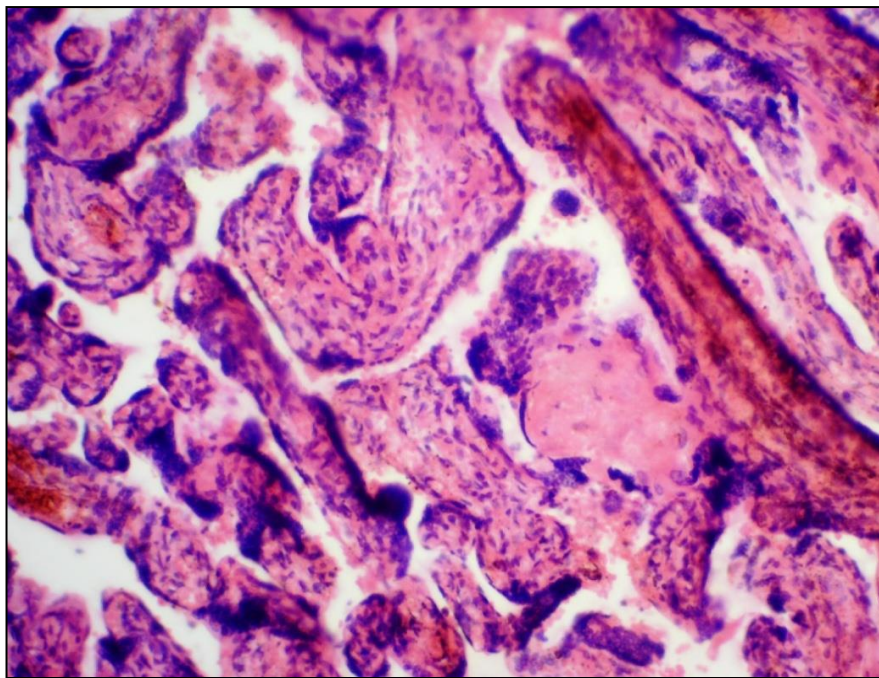
У ворсинковому хоріоні епітеліальний шар багатьох ворсинок зазнавав десквамації, явища проліферації відмічалися рідко. Відмічалися розлади кровообігу у вигляді ділянок нерівномірного кровонаповнення – мозаїчно розташовані зони ішемії та гіперемії. Строма ворсинок характеризувалася процесами фіброзу з переходом у склероз, найчастіше перивазальної локалізації, однак спостерігалось і тотальне фіброзування багатьох ворсинок (рис. 5.15, А). Візуалізувалися кальцифікати у вигляді утворів пластинчастої структури насиченого базофільного забарвлення. Зустрічалися незрілі хоріальні ворсинки із набряклою строною із слаборозвинутою судинною мережею та одно-двошаровим епітеліальним шаром (рис.5.15, В), що свідчить про порушення дозрівання і диференціації плацентарної тканини.

Одним з морфологічних маркерів плацентарної дисфункції були зміни кровоносного русла ворсинкового хоріону: просвіт судин звужувався за рахунок перивазального розростання сполучної тканини, гіпертрофії м'язової оболонки, проліферації ендотелію. Відмічалися прояви ендотеліальної дисфункції, а саме набухання ендотеліоцитів і їх осередкова десквамація (рис.5.16, А-В).

Важливим морфологічним індикатором плацентарної дисфункції є зміни у міжворсинковому просторі. У плацентах основної групи у багатьох полях зору міжворсинкові проміжки були звужені за рахунок фібрування і набряку власне ворсинок. Міжворсинковий простір часто був виповнений кров'ю, тромботичними масами (рис. 5.17, А-В), полями фібриноїду із замукованими і загиблими ворсинками. Тут візуалізувалися фрагменти злушеного ворсинкового епітелію.



А

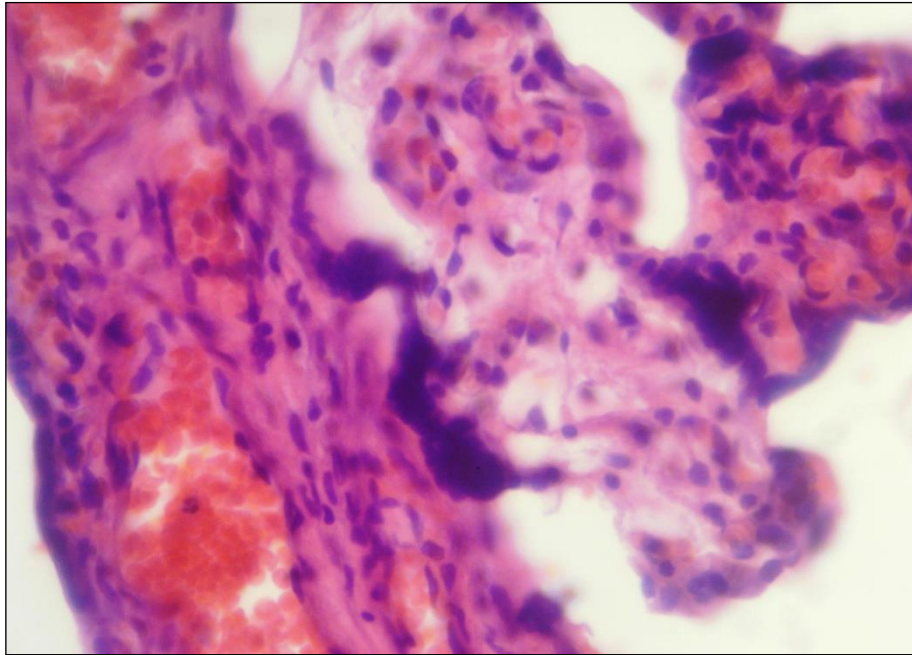


В

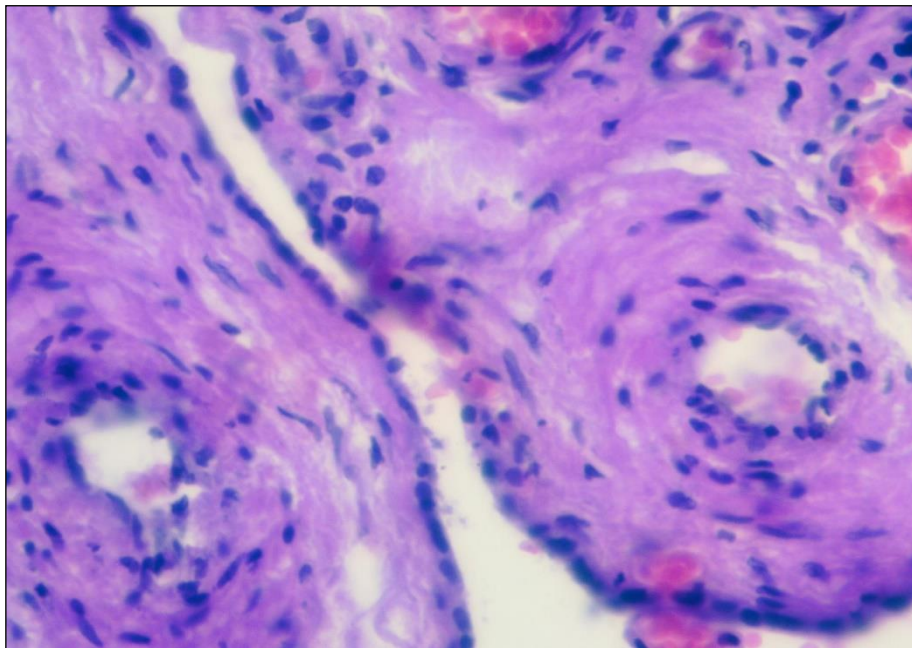
Рис. 5.16. А - Часткова і повна десквамація епітелію ворсинкового хоріону при слабо виражених явищах проліферації. Основна група.

В - Часткова і повна десквамація епітелію ворсинкового хоріону, вогнищеві і дифузні зміни стромі ворсин. Основна група.

Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок. 10, об. 10.



А



В

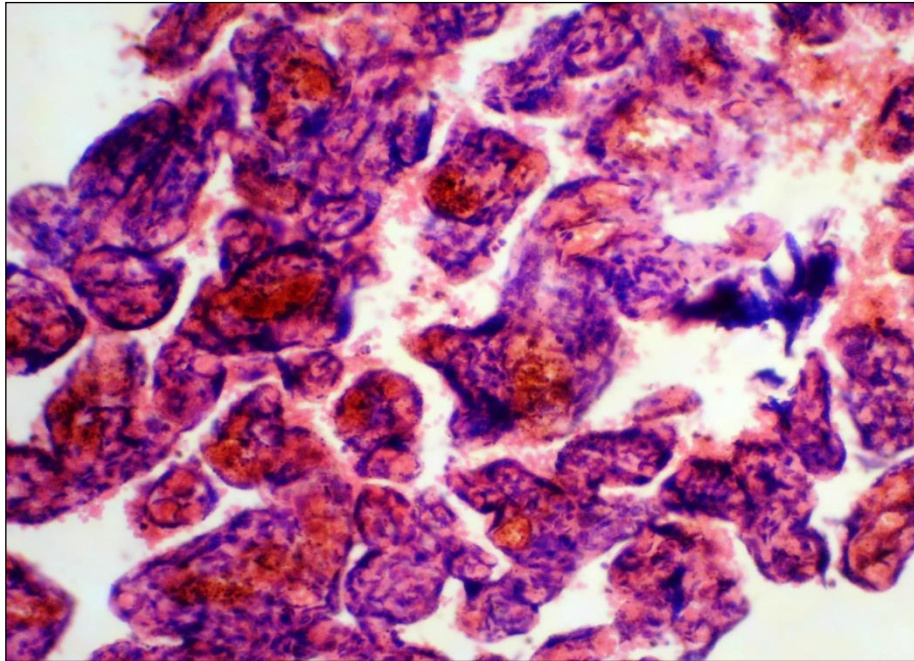
Рис. 5.17. А - Незріла хоріальна ворсинка із пухкою стромою, слаборозвинутою мережею судин, одно-двошаровим епітеліальним шаром. В - Звуження просвіту артерій хоріальних ворсинок середнього калібру за рахунок перивазального склерозу, гіпертрофії м'язової оболонки, проліферації ендотелію; набухання ендотеліоцитів, їх часткова десквамація. Основна група. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10, об. 20.



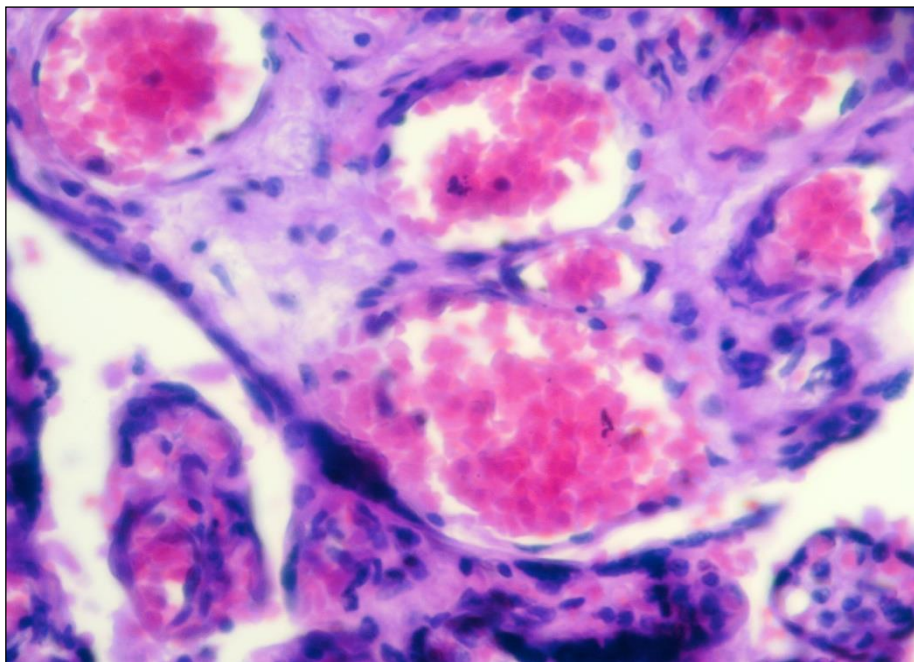
У базальному шарі децидуальної оболонки мали місце явища дегенерації і некрозу, розлади кровообігу, інколи запальна інфільтрація.

Тканинна структура плацент групи порівняння в цілому відповідала будові органу при доношеній вагітності. В той же час, на відміну від групи контролю, частіше відмічалися гемодинамічні розлади, а також збільшення кількості та гіперплазія термінальних ворсинок, зміщення їх капілярів до базальної мембрани. Спостерігався ангіоматоз термінальних, дрібно- та середньокаліберних хоріальних ворсинок, дилатація та повнокров'я судин ворсинкового хоріону (рис. 5.18, А-В). При цьому, на відміну від попередньої групи, деструктивні зміни ендотелію відмічалися рідко, структура стінок судин залишалася збереженою (рис. 5.19, А). Візуалізувалися численні осередки проліферації ворсинкового епітелію з формуванням багатоядерних синцитіальних бруньок і міжворсинкових мостиків (рис. 5.19, В). Дані зміни можна трактувати як компенсаторні, спрямовані на збільшення ефективної площі обміну плодової частини плаценти та інтенсифікацію трансферних процесів між кровотоком матері і плода.

Поряд із описаними вище структурно-функціональними проявами активації адаптаційно-приспосувальних механізмів, зауважувалися також інволютивні та дистрофічно-дегенеративні зміни в амніотичному епітелії, ворсинковому хоріоні, базальному шарі децидуальної оболонки. Однак спостерігалися вони значно рідше, ніж у основній групі, що стверджується даними, представленими у таблиці 5.11. Оскільки гістологічні препарати вивчали щонайменше в 5 полях зору для кожної плаценти, то кількість спостережень для кожної групи склала 150.



А

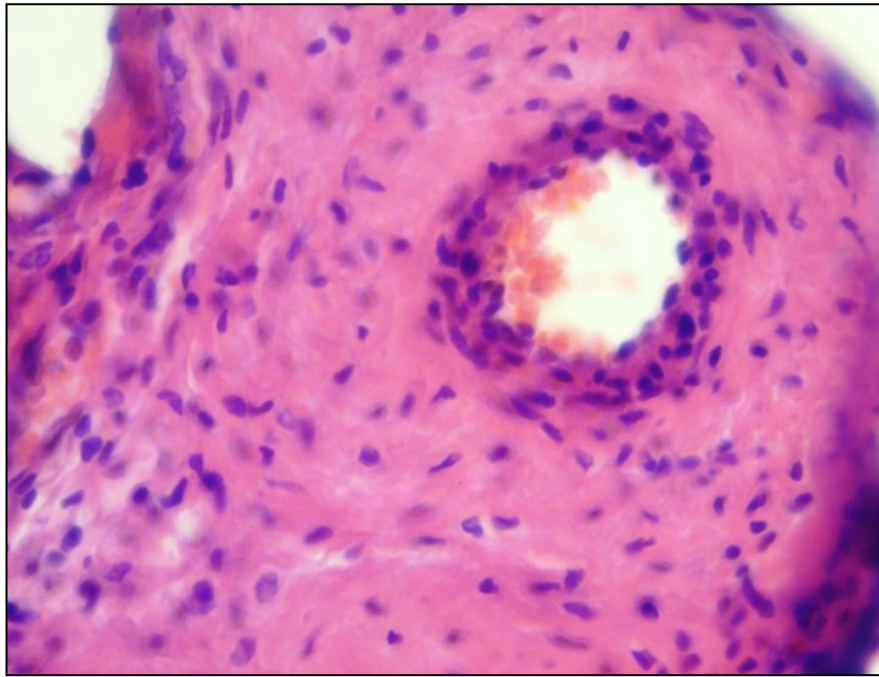


В

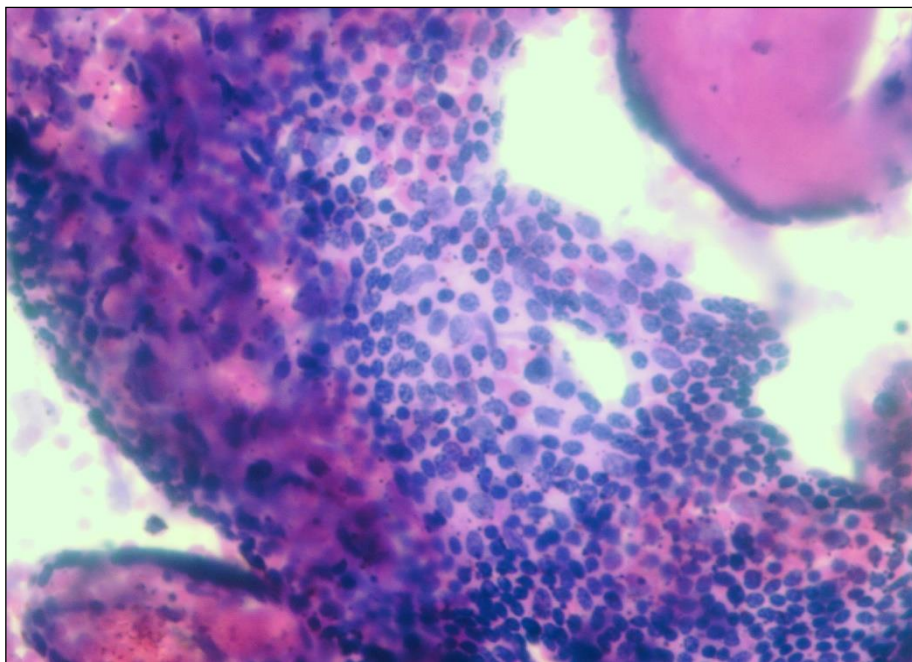
Рис. 5.18. А - Збільшення кількості та гіперплазія термінальних ворсинок, їх ангиоматоз та гіперемія. Група порівняння. Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок. 10, об. 10.

В - Ангиоматоз хоріальної ворсинки із зсувом капілярів до базальної мембрани, повнокров'я судин. Група порівняння.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10, об. 20.



А



В

Рис. 5.9. А - Судина стовбурової ворсинки – збережена структура ендотелію. Група порівняння.Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10, об. 10.

В - Проліферація епітелію хоріальних ворсинок із утворенням міжворсинкового синцитіального містка. Група порівняння. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10, об. 20.

Характеристика мікроскопічних змін у плаценті  
при вагітності, ускладненій плацентарною дисфункцією,  
і за умов застосування тівортину та L-карнітину

Патологічні зміни, (кількість спостережень / %)	Досліджувані групи					
	Контроль, n=150		Основна група n=150		Група порівняння n=150	
Дегенерація амніотичного епітелію	11	7,3	74	49,3	30	20,0
Некроз і десквамація амніотичного епітелію	7	4,7	60	40,0	23	15,3
Десквамація епітелію хоріальних ворсинок	23	15,3	108	72,0	41	27,3
Проліферація епітелію хоріальних ворсинок	44	29,3	39	26,0	99	66,0
Склероз строми хоріальних ворсинок	14	9,3	89	59,3	42	28,0
Ангіоматоз хоріальних ворсинок	39	26,0	41	27,3	86	57,3
Прояви ендотеліальної дисфункції	8	5,3	88	58,7	29	19,3
Осередки кальцифікації	16	10,7	59	39,3	25	16,7
Міжворсинчастий фібриноід	9	6,0	73	48,7	32	21,3
Дегенерація базального шару децидуальної оболонки	7	4,7	81	54,0	37	24,7

У посліді практично здорових породіль дегенерація амніотичного епітелію відзначалася в 7,3 % спостережень, а у 4,7 % ці зміни поглиблювалися аж до некрозу епітелію і його десквамації. У хоріальних ворсинках злущення епітелію мало місце у 15,3 %, фіброз і склерозування строми – у 9,3 %. При цьому, однак, часто спостерігалися проліферація епітелію ворсинок (29,3 %) та посилення їх васкуляризації у вигляді ангіоматозу (26,0 %). Серед інших змін, які слід віднести до проявів

інволюції плаценти, відмічалися ознаки ендотеліальної дисфункції у 5,3 %, відкладання солей кальцію у 10,7 %, депонування фібриноїду в міжворсинковому просторі у 6,0 %, дегенерація базального шару децидуальної оболонки у 4,7 %.

У групі порівняння значно рідше, порівняно із основною, мали місце дегенерація амніотичного епітелію (20,0 %) та його некроз і злушення (15,3 %), десквамація епітелію хоріальних ворсинок (27,3 %), склероз строми ворсинок (28,0 %), ознаки ендотеліальної дисфункції (19,3 %), осередки кальцифікації (16,7 %), відкладання фібриноїду у міжворсинковому просторі (21,3 %), дегенерація і некроз базального шару децидуальної оболонки (24,7 %). При цьому відмічалось посилення васкуляризації хоріальних ворсинок, що реалізувалось у формі ангіматозу (57,3 %), та зростання площі обмінних процесів між кров'ю матері і плоду за рахунок проліферації епітелію хоріальних ворсинок, що спостерігалась у 66,0 % спостережень у даній групі.

Таким чином при оцінці розповсюдженості структурних змін посліду в контрольній та досліджуваній групах стає очевидним, що дистрофічно-дегенеративні процеси превалювали у основній групі, а компенсаторно-приспосувальні – у групі порівняння.

Отже, узагальнивши і проаналізувавши отримані результати морфологічного дослідження можна дійти висновку, що комплексна терапія плацентарної дисфункції із використанням тівортину та L-карнітину дозволяє зменшити інтенсивність патологічних структурних змін у посліді, зокрема за рахунок покращення морфо-функціонального стану кровоносного русла, а також сприяє активації адаптаційно-компенсаторних процесів у плаценті, що в результаті дає змогу покращити обмінні процеси в системі мати-плацента-плід.

Основні результати розділу опубліковані у працях:

1. В. В. Овчарук Перебіг вагітності та родів у жінок із затримкою росту плода / О. І. Хлібовська, В. В. Овчарук, В. Г. Дживак // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – №1. – С.168-170
2. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська Динаміка показників антиоксидантної системи та перекисного окислення ліпідів у вагітних з дисфункцією плаценти під впливом комплексної терапії / В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 112 – 116.
3. Бойчук А. В., Овчарук В. В. Нікітіна І. М. Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції / А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, І. М. Нікітіна / Інформаційний лист. – К. – 2017. – № 133, С. 4
4. А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, О. І. Хлібовська Аналіз ефективності комплексної терапії вагітних з дисфункцією плаценти / А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, О. І. Хлібовська // Біологія та тиббійт муаммолари, 2017, №3 (96) 3.– с.41-47
5. Овчарук В. В. Структурні зміни плацентарного комплексу при дисфункції плаценти у вагітних / Овчарук В. В., Бойчук А. В., Орел Ю. М // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль: ТДМУ, 2017. – № 3 С. 84 – 87.

## РОЗДІЛ 6

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ПЛАЦЕНТАРНОЮ  
ДИСФУНКЦІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОТРИМАНОГО КОМПЛЕКСУ  
ЛІКУВАННЯ

Ефективність проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів визначалась відповідно до розробленої нами схеми згідно наступних показників: питома вага ускладнень вагітності, в тому числі плацентарної дисфункції, дистресу плода, затримки росту плода, а також перебіг пологів, оцінка стану новонароджених, показники перинатальної патології та особливості неонатальної адаптації дітей обстежуваних груп.

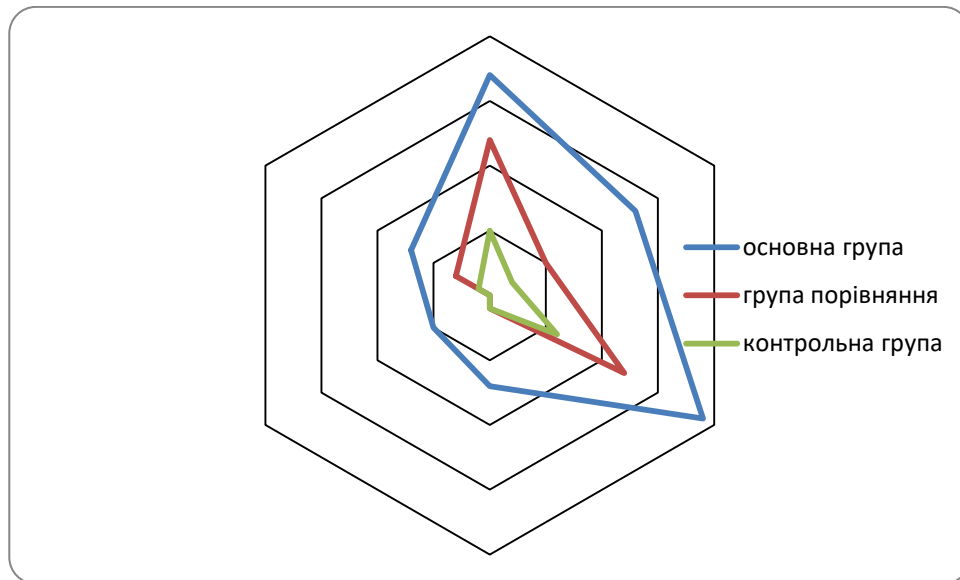


Рис.6.1 Аналіз перебігу вагітності у жінок обстежуваних груп

Аналіз перебігу вагітності показав, що у жінок основної групи ускладнення гестаційного процесу зустрічались у два рази частіше, ніж у групі порівняння та контрольній групі. Так відмічено, що загроза переривання вагітності у цій групі мала місце у 17 (42,5%) випадках, проти 12 (30,0 %) випадків у групі жінок, котрі отримували запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів. В результаті поглибленого ретроспективного дослідження був доведений зв'язок між високим рівнем загрози переривання вагітності та маркерами плацентарної дисфункції.

Позитивна динаміка відмічена у зменшенні кількості випадків преєклампсії у вагітних, котрі отримували розроблену нами схему лікувально-профілактичних заходів, що зумовлено зниженням рівня біогенних амінів у крові.

Результати перебігу вагітності у жінок обстежуваних груп подані в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

## Аналіз перебігу вагітності у жінок обстежуваних груп

Показник	Основна група (n= 40)		Група порівняння (n= 40)		Контрольна група (n=30)	
	абс.	%			абс.	%
Загроза переривання вагітності	17	42,5*	12	30,0**	5	23,3
Ранній гестоз	13	32,5*	5	12,5**	2	6,6
Анемія	19	47,5*	12	30,0**	6	30,0
Дистрес плода	7	17,5*	1	2,5**	1	3,3
Преєклампсія	4	10,0	-	-	-	-
Гестаційний пієлонефрит	3	7,5	1	2,5**	-	-
Полігідрамніон	7	17,5*	3	7,5**	1	3,3
Маловоддя	5	12,5	-	-	-	-
Примітки: 1.*– різниця достовірна між групою обстеження і контролем, $p < 0,05$						
2.**– різниця достовірна між групами основною та порівняння, $p < 0,05$ ;						

Аналіз даних представлених в табл. 6.1 показав значне зниження кількості анемії у вагітних групи порівняння, на відміну від основної групи,



вагітність у якій велась традиційно. Як видно з поданих даних, проведена коригуюча терапія дала можливість знизити питому вагу даного ускладнення у вагітних, що отримували розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів.

Пологи є кульмінацією гестаційного процесу, що в кінцевому результаті відображає адекватність компенсаторно-приспосувальних механізмів в функціональній системі «мати-плацента-плід». Порівняльна характеристика перебігу пологів у обстежуваних груп подана в табл. 6.2.

При аналізі термінів родорозрішення було встановлено, що всі пологи в групі порівняння були терміновими, тоді як в основній групі у 5 ( 12,5 %) випадках мали місце передчасні пологи. Застосування розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволило збільшити кількість нормальних пологів за рахунок зниження питомої ваги патологічних. Відсутня достовірна різниця в кількості нормальних пологів між групою порівняння і контролем, разом з тим у основній групі патологічних пологів було в 2 рази більше ніж у групі порівняння. У якості ускладнень перебігу пологів відмічено передчасний розрив плодових оболонок, що спостерігався у 13 (32,5 %) випадках у вагітних основної та в 7 (17,5 %) випадках у групі порівняння. Не дивлячись на проведену терапію, як за традиційною схемою, так і з застосуванням розробленого лікувально-профілактичного комплексу, нам не вдалось суттєво вплинути на даний показник, хоча у групі порівняння має місце тенденція до його зниження. Дистрес плода під час пологів відмічено у 5 (12,5 %) вагітних основної групи та в одному випадку у групі порівняння, що було зумовлено передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Аномалії пологової діяльності зустрічались в основній групі в 1,5 рази частіше, ніж у групі порівняння, і характеризувались первинною та вторинною слабкістю пологової діяльності, яка вимагала медикаментозної корекції в процесі пологів. Ця патологія відмічена у 12 (30,0 %) жінок основної групи і в 7 (17,5 %) вагітних групи порівняння, що перевищувало аналогічний показник

у контрольній групі – 4 (13,3 %) випадки, в основній групі з приводу первинної слабкості пологової діяльності в одному випадку було проведено кесарський розтин.

Таблиця 6.2

Порівняльна характеристика перебігу пологів і їх наслідків у жінок в залежності від факту отримання коригуючої терапії, (M±m)

Показник	Основна група (n= 40)		Група порівняння (n= 40)		Контрольна група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Передчасні пологи	5	12,5 *	-	-	1	3,33
Передчасний розрив плодових оболонок	13	32,5*	7	17,5	4	13,3
Аномалії пологової діяльності	7	17,5	4	10,0	4	13,3
Дистрес плода	7	17,5*	1	2,5**	1	3,3
Кровотеча в пологах	2	5,0	1	2,5	-	-
Оперативна допомога	11	27,5	3	7,5**	4	13,3
Кесарський розтин	9	22,5	2	5,0**	4	13,3
Кількість живонароджених	40	100	40	100	30	100
Примітки: 1.*– різниця достовірна між групами обстеження і контролем, $p < 0,05$ ;						
2.**– різниця достовірна між групами I і II, $p < 0,05$ .						

Необхідно відмітити, що дистрес плода мав місце у 7 (17,5 %) основної групи, 1 (2,5 %) групи порівняння та в 1 (3,3 %) в контрольній групі.

Оперативна допомога в пологах застосовувалась у 9 (22,5 %) вагітних основної групи, з них у 5 (12,5 %) випадках пологи завершилися шляхом операції кесарського розтину в ургентному порядку. У групі порівняння кесарський розтин був проведений у 2 (5 %) випадках, один з них ургентний з приводу передчасного відшарування плаценти. Як видно з поданих даних, проведена коригуюча терапія дала можливість знизити питому вагу вказаного ускладнення у вагітних, що отримували комплекс L-аргінін та левокарнітин у програмі лікувально-профілактичних заходів.

Травми пологових шляхів однаково часто спостерігалися в обох групах. Розтин промежини проводили в 2 (5 %) жінок групи порівняння, тоді як в основній групі – у 5 (12,5 %) випадках ( $p < 0,05$ ), в контрольній групі – у 4 (13,3 %) випадках. Загальна крововтрата в пологах склала в основній групі ( $310,0 \pm 20,0$ ) мл, у групі порівняння – ( $280,0 \pm 14,0$ ) мл ( $p < 0,05$ ), у контрольній групі – ( $220,9 \pm 19,0$ ) мл. Патологічний перебіг післяпологового періоду спостерігався в 40 % породіль основної групи. Найчастішим ускладненням після пологів була анемія – 21 (52,5 %) випадків.

Найбільш актуальним є аналіз стану новонароджених, результати дослідження їх фізичного розвитку. Нами було обстежено 40 новонароджених від матерів основної групи та 40 – групи порівняння, а також 30 новонароджених контрольної групи. У контрольній групі пологи були терміновими і завершилися народженням живих доношених дітей з середньою масою ( $3353 \pm 56$ ) г, з них 27 (90,0 %) дітей народились без ознак асфіксії, з оцінкою за шкалою Апгар 8-10 балів, 3 (10,0 %) дітей – в асфіксії легкого ступеня з оцінкою за Апгар 6-7 балів. В основній групі доношеними народилося 35 (87,5 %) немовлят, недоношеними – 5 (12,5 %). У групі порівняння у 100 % жінок вагітність закінчилася терміновими пологами (рис. 6.2, 6.3).

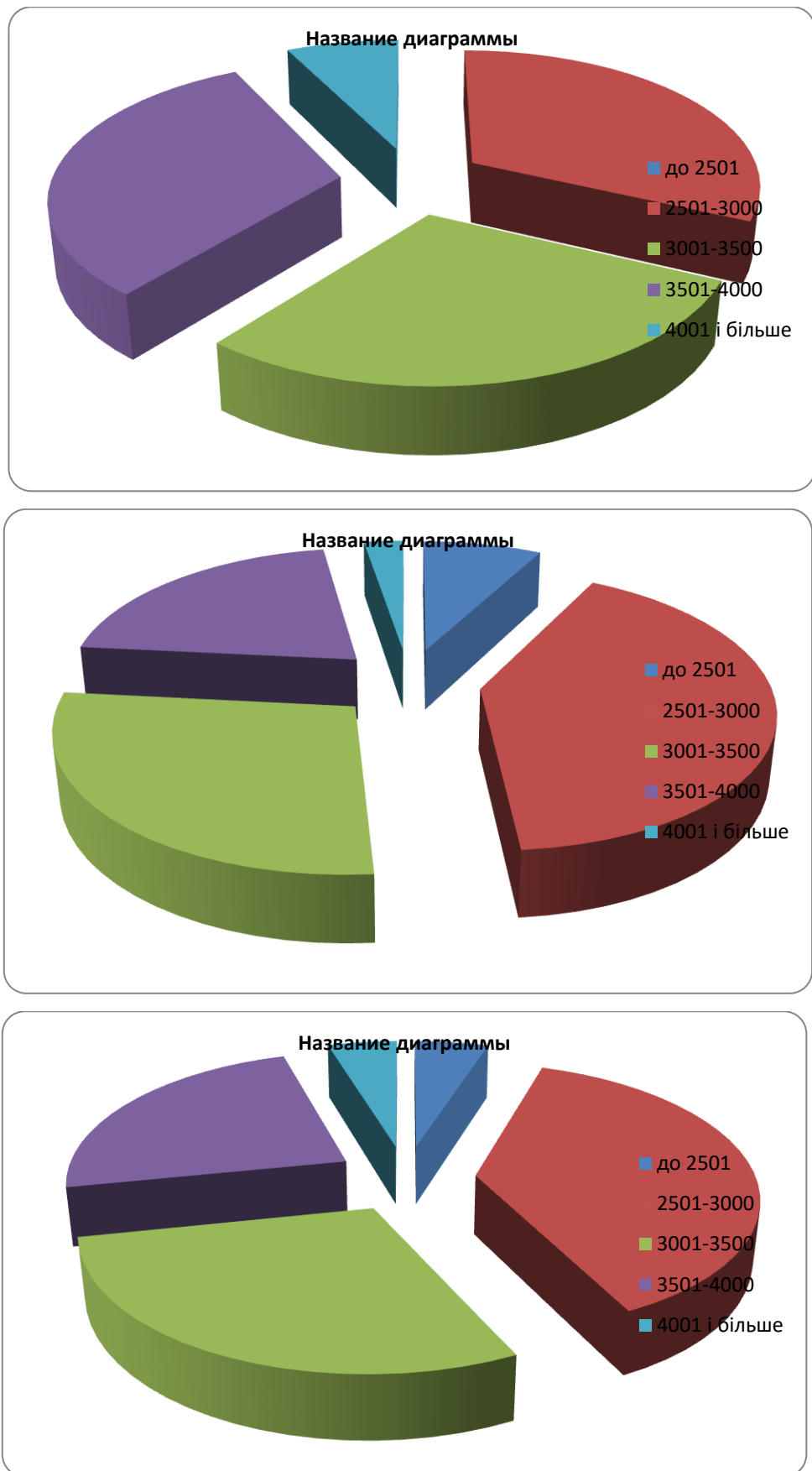


Рис.6.2 Динаміка показників фізичного розвитку новонароджених обстежуваних груп.

Аналіз фізичного розвитку дітей показав істотну різницю середньостатистичних значень ваги та зросту новонароджених від матерів основної та контрольної груп. На противагу діагностиці у контролі у 90,0 % спостережень зросту ( $52,02 \pm 0,01$ ) см, новонароджені основної групи продемонстрували аналогічні показники у 70,0 %, а у групі порівняння – у 82,5% без достовірних відмінностей. Зріст від ( $46,07 \pm 0,09$ ) см було зареєстровано у 27,5 % новонароджених основної групи, у 17,5 % новонароджених групи порівняння та у 3,0 % – у контролі. У 2 (5,0 %) новонароджених основної групи зріст становив ( $45,02 \pm 0,01$ ) см (глибоко недоношені діти), у групі порівняння та у контролі таких випадків не було.

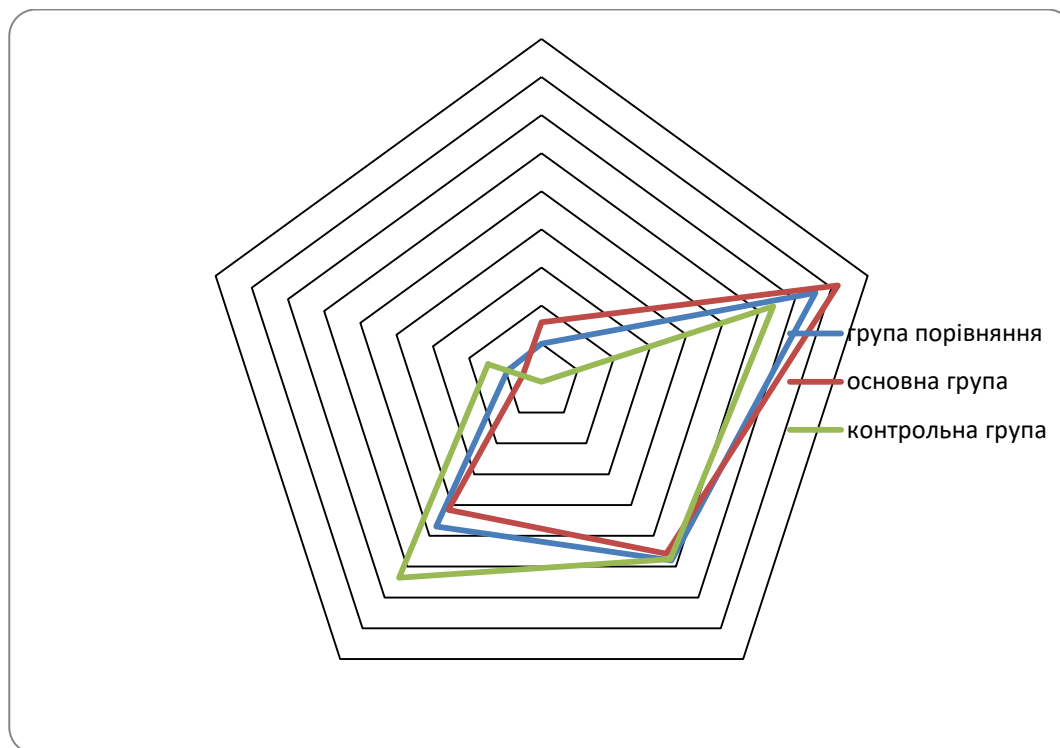


Рис. 6.3 Порівняльний аналіз маси новонароджених у обстежуваних групах.

Діти, які народилися від матерів, вагітність яких ускладнилася плацентарною дисфункцією, після проведеного лікування відмітили приріст ваги тіла до ( $3380 \pm 195$ ) г при зрості ( $53,03 \pm 0,01$ ) см – у основній групі; до ( $3250 \pm 220$ ) г при зрості ( $51,04 \pm 0,02$ ) см – у групі порівняння відповідно, проти даних у контролі – ( $3580 \pm 200$ ) г при зрості ( $54,02 \pm 0,02$ ) см. Таким

чином, запропонований комплекс середників продемонстрував позитивний вплив щодо профілактики затримки росту плода, зниження гестаційних ускладнень та негативних перинатальних показників.

Оцінка стану новонароджених і показники перинатальної патології подані в табл. 6.3. Оцінку за Апгар 8–10 балів на першій хвилині в основній групі мали 27 (67,5 %) новонароджених, а в контрольній групі цей показник складав 27 (90,0 %), ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – 33 (82,5 %), що достовірно не відрізнялось від контролю. З оцінкою 6–7 балів у основній групі народилось 8 (20,0 %) дітей, у групі порівняння 7 (17,5 %), в контрольній – 3 (10,0 %) новонароджених.

Таблиця 6.3

## Оцінка стану новонароджених обстежуваних груп

Показник	Групи новонароджених					
	Контрольна група n=30		Основна група			
			I група n=40		II група n=40	
Оцінка за Апгар:	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–3 бала	-	-	2	5,0	-	-
4–5 балів	-	-	3	7,5	-	-
6–7 балів	3	10,0	8	20,0	7	17,5
8–10 балів	27	90,0	27	67,5*	33	82,5
Перинатальна патологія						
Мертвонароджуваність	-	-	-	-	-	-
Рання неонатальна смертність	-	-	-	-	-	-
Примітки: 1.* – різниця достовірна між групами обстеження і контролем, $p < 0,05$ ;						
2.** – різниця достовірна між групами I і II, $p < 0,05$ .						

З оцінкою за шкалою Апгар 4–5 балів як у групі порівняння, так і в контрольній новонароджених не було, а в основній групі цей показник становив – 3 (7,5 %).

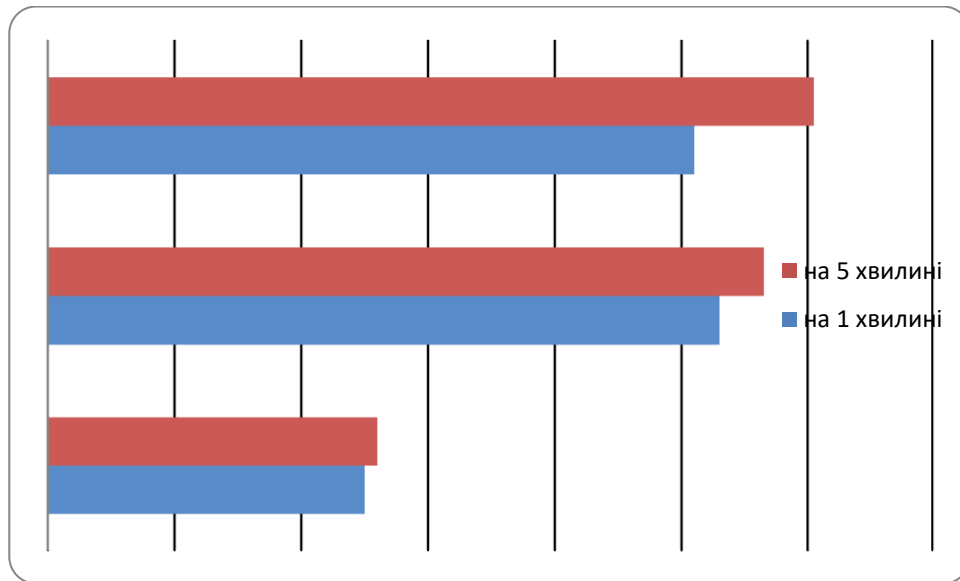


Рис.6.4. Оцінка новонароджених за АПГАР на 1 та 5 хвилині

У середньому на 1 хвилині оцінка за шкалою Апгар у контрольній групі становила ( $8,42 \pm 0,16$ ) бали, у основній групі ( $7,91 \pm 0,17$ ) бали; у групі порівняння - ( $8,46 \pm 0,08$ ) бали ( $p < 0,05$  у порівнянні між основною та групою порівняння та контрольною групою). На 5 хвилині: контрольна група – ( $8,61 \pm 0,11$ ); основна група ( $7,92 \pm 0,11$ ); група порівняння ( $8,53 \pm 0,08$ ), ( $p < 0,05$  у порівнянні порівнянні між основною та групою порівняння та контрольною групою) (рис. 6.4).

Перинатальна гіпоксія несприятливо відображається на стані новонародженого, сприяючи порушенню процесів адаптації в ранньому неонатальному періоді.

Оцінка стану новонародженого при першому огляді неонатологом проводилась за наступними ознаками: колір шкіряних покривів та видимих слизових оболонок, характер дихання, активні рухи, тонус кінцівок, форма голівки, наявність родової пухлини, огляд очних яблук, вивчення безумовних рефлексів. Проводилась аускультация легень і серцевих тонів новонароджених. При подальшому спостереженні за здоровими дітьми було

відмічено, що період новонародженості у них перебігав без ускладнень. Фізіологічна втрата маси тіла в середньому склала  $(5,8 \pm 0,7)$  %. Відновлення її починалось з 3-4-ї доби і закінчувалось до 6-7-ї доби. У дітей, стан яких був порушений, відмічалось повільніше відновлення маси тіла (до 8-10-ї доби). Відпадання пуповидного залишку і заживлення пупочної ранки у здорових новонароджених тривало до 4-х діб, а у тих, що перенесли асфіксію проходило на 5-6-у добу.

У дітей основної групи відмічалось порушення постнатальної адаптації, з них 4 (10,0 %) новонароджених основної групи мали відхилення в неврологічному статусі, частіше у вигляді синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості – 3 (7,5 %) новонароджених

Проведений аналіз перебігу вагітності та пологів у групи, що обстежується вагітних у порівнянні з контролем показує, що застосування у вагітних з плацентарною дисфункцією комплексної терапії: Тіворель 100 мл внутрішньовенно, з переходом на пероральний – аргініну гідрохлориду в дозі 5 мл 3-4 рази на добу і розчин левокарнітіна ( «Алміба») 10 мл (100 мг / мл левокарнітіна) дозволяє поліпшити внутрішньоутробний стан плода, попередити затримку розвитку плода, створює можливість пролонгувати вагітність. Ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, дозволяє гальмувати перехід стадії компенсаторних можливостей ФПК в клінічну плацентарну дисфункцію зі зривом компенсаторних можливостей і затримкою розвитку плода.

Таким чином, розроблений науково обґрунтований лікувально-профілактичний алгоритм із застосуванням донаторів оксиду азоту та левокарнітину призводить до зниження частоти гестаційних ускладнень, має позитивний вплив щодо профілактики затримки росту плода, порушень стану плода і новонародженого (зменшення частоти загрози переривання вагітності у 6,0 рази – з (47,5 %) до (7,5 %), дистресу плода – 7,0 разів – з (17,5 %) до (2,5 %).



Основні результати розділу опубліковані у працях:

1. В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська, В. Г. Дживак Кардіотокографічні особливості у жінок із затримкою росту плода //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016. № 1.-107-109 с
2. Овчарук В. В. Особливості ведення пологів при затримці росту плода / В. В.Овчарук, О. І. Хлібовська, В.Г. Дживак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LIX наук.-практ. конф. (Тернопіль, 15 черв. 2016 р.) / Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С.155.
3. А.В.Бойчук, В.В.Овчарук, О.І.Хлібовська Діагностика і корекція порушень у вагітних з дисфункцією плаценти/ А.В.Бойчук, В.В.Овчарук, О.І.Хлібовська // «Акушерство. Гінекологія. Генетика».-2017– №2– С.25-27..
4. Бойчук А. В., Овчарук В. В. Нікітіна І.М. Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції / А. В. Бойчук, В. В. Овчарук, І.М. Нікітіна / Інформаційний лист. – К. – 2017. – № 133, С. 4
5. А. В. Бойчук, В.В. Овчарук, О.И. Хлибовская Анализ эффективности комплексной терапии беременных с дисфункцией плаценты / А.В. Бойчук, В.В. Овчарук, О.И. Хлибовская // Биология ва тиббиёт муаммолари, 2017, №3 (96) 3.– с.41-47
6. Бойчук А.В., Овчарук В.В., Хлібовська О.І., Дживак В.Г. Оптимізація методів лікування плацентарної дисфункції у вагітних / А.В. Бойчук, В.В. Овчарук, О.І. Хлібовська, В.Г. Дживак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 черв. 2017 р.) / Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 230-232..

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Удосконалення акушерської та неонатальної допомоги як у світі, так і в Україні сприяє значному зниженню смертності передчасно народжених дітей, які народились з малою масою тіла [14, 15, 41, 53, 72, 107]. Негативна динаміка демографічних показників приросту населення на фоні погіршення соціально-екологічної ситуації в Україні спонукає до особливо ретельного надання допомоги при ускладненому перебігу вагітності з порушенням фетоплацентарної перфузії, що веде до затримки розвитку плода і пов'язаного з нею високого рівня перинатальної патології, частота якої, за даними різних дослідників, коливається від 3,5 до 27 % [15, 25, 40, 45, 53, 94], а перинатальна смертність при цьому складає 35-40 %. Чисельні морфологічні, ендокринні та метаболічні зміни в плаценті мають свої наслідки у зниженні адаптаційних резервів новонародженого [23, 24, 41, 102, 108]. Пологи у пацієток із затримкою розвитку плода потребують від акушерів і неонатологів підвищеної готовності до різноманітних ускладнень: меконіальної аспірації, асфіксії, порушень мозкового кровообігу, гнійно-септичних інфекцій та інших [26, 28, 34, 36, 93 ]. Дана проблема має також і гостре соціальне значення тому, що більше третини цих дітей в подальшому відстають у фізичному і психомоторному розвитку, що потребує від суспільства і сім'ї моральних та матеріальних витрат [41, 46, 53, 63, 72, 73, 119].

Більшість авторів, розглядаючи проблему плацентарної дисфункції, відмічають мультифакторність стану, що веде до порушення адаптаційних механізмів в організмі матері і лежить в основі проблем розвитку плода [18, 22, 27, 32, 96, 107].

Однак дані літератури про особливості адаптації в системі «мати-плацента-плід» при виникненні плацентарної дисфункції нечисленні, фрагментарні й суперечливі. Внаслідок цього, дуже

важливою і перспективною є розробка способів раннього прогнозування плацентарної дисфункції у вагітних жінок з метою її своєчасної корекції.

Актуальними для України залишаються дослідження, спрямовані на адаптацію та оптимізацію світових стандартів спостереження за вагітними з виявленими порушеннями у фетоплацентарній перфузії, оскільки наукові роботи стосовно технологій спостереження за такими вагітними у вітчизняних наукових джерелах є поодинокими і комплексно невіршеними [107].

Не дивлячись на існування різноманітних схем лікування і профілактики плацентарної дисфункції у різні терміни вагітності, частота її розвитку не знижується, що вказує на необхідність подальших досліджень. Втілення патогенетично обґрунтованої схеми профілактики цієї патології дозволить покращити перебіг вагітності й пологів і буде сприяти оздоровленню нації.

Мета дослідження – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з дисфункцією плаценти шляхом розробки і впровадження нових науково-обґрунтованих діагностичних і лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

3. З'ясувати етіологічні фактори виникнення та вивчити вплив дисфункції плаценти на особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених в періоді їх неонатальної адаптації.

4. Дослідити основні біопараметри та біофізичний профіль плода, гемодинамічні та гормональні порушення у функціональній системі «мати-плацента-плід» при дисфункції плаценти. Визначити критерії ранньої діагностики затримки розвитку плода при пренатальному скринінгу.

5. Дослідити вплив порушення фетоплацентарної перфузії на процеси окисно-антиоксидантної системи, активність лізосомальних

ферментів і ферментів цитозолу, морфометричні та морфологічні порушення структури плаценти.

6. Оцінити значимість маркерів апоптозу та некрозу в реалізації програмованої та індукованої загибелі клітин у генезі розвитку морфологічних порушень у фетоплацентарному комплексі.

7. Розробити і впровадити патогенетично обґрунтовані лікувально-профілактичні та організаційні заходи щодо ведення вагітних з дисфункцією плаценти та оцінити їх ефективність.

. Відповідно до поставленої мети та завдань проведено клініко-статистичний аналіз 1100 історій пологів вагітних з дисфункцією плаценти, які знаходились на стаціонарному лікуванні або народжували у 2012-2017 роках у Тернопільській міській лікарні № 2 (перший етап дослідження).

На другому етапі проведено обстеження в 32-34 тижні вагітності 20 вагітних (перша група) з затримкою росту плода (ЗРП) на тлі дисфункції плаценти та 80 вагітних (друга група) з дисфункцією плаценти без затримки росту плода.

У подальшому 80 вагітних з дисфункцією плаценти в 32-34 тижні вагітності, залежно від методу лікування, були розподілені на дві групи: основну групу склало 40 вагітних, які отримували загальноприйнятту терапію, та групу порівняння – 40 вагітних, які отримували розроблену комплексну терапію: внутрішньовенно крапельно 100 мл комплексу, що містить в 1 мл розчину 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину на добу протягом 7 днів з подальшим пероральним застосуванням сиропу L-аргініну у дозі 5 мл (1 г розчину L-аргініну аспартату) 3-4 рази на добу та розчину левокарнітину 10 мл (100 мг/мл левокарнітину) перорально 2 рази на добу. Курс лікування становив 14 днів.

Контрольну групу склало 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та народженням здорових доношених новонароджених.

Також було проведено оцінку стану новонароджених (40 – від жінок основної групи і 40 – від жінок групи порівняння, та 30 – від матерів контрольної групи). Проведено оцінку ефективності застосованої програми медикаментозного супроводу таких вагітних, здійснено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у вагітних з плацентарною дисфункцією у порівнянні із загальноприйнятою терапією.

У ході ретроспективного дослідження встановлено, що серед усіх обстежених вагітних з плацентарною дисфункцією у (25,0 ± 4,84) % випадків діагностувалась затримка росту плода. Аналізуючи анамнестичні данні було встановлено, що плацентарна дисфункція частіше зустрічалась у віковій категорії жінок 21-26 років (32,50 ± 5,24) % та 26-29 років (33,75 ± 5,29) %. Привертає увагу те, що більшість обстежуваних мали вищу (43,75 ± 5,02) % та середню спеціальну освіту (25,00 ± 4,84) %.

Особливістю перебігу вагітностей у даної категорії жінок був високий відсоток таких ускладнень як невиношування вагітності – (32,50 ± 4,28) % (OR=6,2; 95 % CI: 2,2-12,1; p<0,01), розвиток преклампсії – (27,50 ± 4,08) % та оперативне родорозрішення – (15,0 ± 4,33) %, а перинатальні наслідки характеризувались високим рівнем дистресу плода при вагітності – у (27,50 ± 4,08) % та ЗРП – у (25,0 ± 4,84) %, причому ЗРП I ступеня діагностовано у (57,69 ± 9,69) % дітей, II ступеня – у (34,62 ± 9,33) % новонароджених, III ступеня – у (7,69 ± 5,23) % дітей. При аналізі випадків ЗРП було встановлено, що частіше розвивалась симетрична форма ЗРП, що, очевидно, було пов'язано з більш раннім розвитком плацентарної дисфункції у даного контингенту жінок.

Аналізуючи супутні захворювання у обстежених, було виявлено достовірно вищу частку дитячих інфекційних захворювань – (40,83 ± 4,49) % (OR=5,2; 95 % CI: 3,2-12,8; p<0,01), перенесені ГРВІ під час

вагітності у  $(26,25 \pm 4,92)$  % жінок, захворювання серцево-судинної системи у  $(23,33 \pm 3,86)$  %, запальні захворювання нирок та легень у  $(18,33 \pm 3,53)$  %, хронічна анемія у  $(21,67 \pm 3,76)$  %, а також діагностовано стабільно високу питому вагу пацієнток із запальними захворюваннями геніталій у анамнезі –  $(32,5 \pm 4,28)$  % (OR=4,5; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p < 0,01$ ), що, на нашу думку, слугує основою розвитку внутрішньоутробного інфікування плода.

Тільки один збудник TORCH – групи зустрічалася вкрай рідко, поєднання герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекцій реєструвались у 36,1 % жінок, асоціації трьох бактеріальних збудників – у 49,4 %, причому поєднання 3-х та більше інфекційних чинників з гарднерельозом та хламідіямивідмічено у 23,3 % пацієнток.

При аналізі наслідків вагітності за терміном гестації із урахуванням критеріїв доношеності новонароджених було встановлено, що передчасні пологи у вагітних з плацентарною дисфункцією зустрічались у 4,2 рази частіше, ніж у жінок контрольної групи (OR=4,2; 95 %, CI: 3,8-13,3;  $p < 0,01$ ). Слід також відмітити високу питому вагу ускладнених і патологічних пологів –  $(41,65 \pm 4,49)$  % проти  $(16,66 \pm 2,41)$  % у контролі ( $p < 0,05$ ). Аномалії пологової діяльності, які спостерігались у  $(38,75 \pm 4,18)$  % випадків, проти  $(13,33 \pm 4,49)$  % в контролі, були, очевидно, однією із причин розвитку в родах дистресу плода у  $(16,25 \pm 2,21)$  %, проти  $(3,33 \pm 1,05)$  % випадків у контролі, (OR=4,8; 95 %, CI: 2,3-13,9;  $p < 0,01$ ). При оцінці стану новонароджених, що народились в асфіксії, оцінку нижче семи балів за шкалою Апгар на 5-й хвилині отримали  $(16,25 \pm 4,05)$  % дітей, народжених жінками з порушеннями фетоплацентарної перфузії.

При аналізі показників маси тіла новонароджених встановлено, що кількість дітей у вагітних з плацентарною дисфункцією з масою до 2500 г була в два рази більшою, ніж у контролі (OR=2,2; 95 %, CI: 3,0-10,3;  $p < 0,01$ ). Привертає увагу великий відсоток дітей з низькою масою тіла

при народженні –  $(26,25 \pm 4,21)$  %. При цьому середня вага новонароджених від вагітних з діагнозом плацентарної дисфункції становила в основній групі  $(2755 \pm 181)$  г. Народження маловагових дітей при попередніх вагітностях у 4 рази частіше відмічалось в анамнезі у жінок із плацентарною дисфункцією ( $OR=4,8$ ; 95 % CI: 2,8-11,5;  $p<0,01$ ).

Таким чином, ретроспективне дослідження медичної документації дозволяє стверджувати, що порушення у фетоплацентарному комплексі відбуваються, як правило, на стадії виснаження його ресурсів. Плацентарна дисфункція веде до значних порушень і пов'язаних з нею ускладнень перебігу вагітності і пологів, негативно відображається на розвитку плода.

У результаті проведення пренатального скринінгу I триместру виявлено що знижений хоріонічний гонадотропін діагностувався у 27,25%, показник вільного естріолу у 25,4% випадках залишався без змін, а у 64,6 % був зниженим у порівнянні з контролем ( $p<0,05$ ) у вагітних з плацентарною дисфункцією.

При ретроспективному аналізі історій вагітних з плацентарною дисфункцією, ускладненою затримкою росту плода, було виявлено, що показники рівня специфічного білка вагітності (хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ)), при I скринінговому обстеженні не відповідав фізіологічним межам: у 8 (20,0 %) пацієнток зареєстровано його підвищення, а у 32 (80,0 %) – низькі показники у порівнянні з нормою.

При проведенні другого скринінгового обстеження відбувалась нормалізація рівня ХГЛ тільки у  $(12,5 \pm 3,7)$  %. У групі вагітних, де ХГЛ залишався низьким, затримка росту плода розвивалась раніше.

Особливий інтерес викликали дані, отримані в III триместрі вагітності: у  $(22,50 \pm 5,37)$  % жінок даної групи було діагностовано ЗРП, а у  $(17,51 \pm 4,25)$  % пацієнток вагітність ускладнилась загрозою

переривання. Виявлено достовірне зниження рівня плацентарного лактогену у вагітних першої групи, порівняно з контрольною в 1,4 рази (OR=1,42; 95 % CI: 2,9-11,2;  $p<0,01$ ).

У зв'язку з тим, що практично всі маркери, які використовуються для проведення біохімічного скринінгу, продукуються цитотрофобластом, зміна їх синтезу може бути свідченням порушення процесів формування та розвитку плаценти і, як наслідок, слугувати раннім маркером можливого розвитку плацентарної дисфункції.

При аналізі даних гравідограм виявляли відставання висоти стояння дна матки на 2,1 см в основній групі порівняно з контролем та відсутність приросту протягом 2 тижнів при динамічному спостереженні давало змогу запідозрити ЗРП. Порівняльний аналіз даних гравідограми та ультразвукової фетометрії дозволив виявити ЗРПу (95,00±4,87) % .

Отже, у ході ретроспективного дослідження було встановлено, що серед усіх обстежених вагітних з плацентарною дисфункцією у (25,0 ± 4,84) % випадків діагностувалась затримка росту плода, невиношування – у (32,50 ± 4,28) % (OR=6,2; 95 % CI: 2,2-12,1;  $p<0,01$ ), у 4,0 рази частіше – передчасні пологи (OR=4,2; 95%, CI: 3,8-13,3;  $p<0,01$ ), прееклампсія – у (27,50 ± 4,08) %, оперативне родорозрішення – у (15,0 ± 4,33) %, а перинатальні наслідки характеризувались високим рівнем дистресу плода у пологах (16,25 ± 2,21) % проти (3,33 ± 1,05) % у контролі (OR=4,8; 95%, CI: 2,3-13,9;  $p<0,01$ ). Діагностовано високий індекс соматичної захворюваності із достовірно вищою часткою дитячих інфекційних захворювань (40,83 ± 4,49) % (OR=5,2; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p<0,01$ ), ГРВІ під час вагітності у (26,25 ± 4,92) % жінок, захворювань серцево-судинної системи – (23,33 ± 3,86) %, хронічної анемії – (21,67 ± 3,76) %, також діагностовано стабільно високу частку пацієнток із запальними процесами органів малого тазу (32,5 ± 4,28) % (OR=4,5; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p<0,01$ ), та народження маловагових дітей при



попередніх вагітностях – у 4,0 рази частіше (OR=4,8; 95 % CI: 2,8-11,5;  $p<0,01$ ).

У групі вагітних з плацентарною дисфункцією хоріонічний гонадотропін при проведенні пренатального скринінгу 1 триместру знижувався на 27,25 % порівняно з контролем ( $p<0,05$ ), плацентарний лактоген – у 1,4 рази порівняно з контролем (OR=1,42; 95 % CI: 2,9-11,2;  $p<0,01$ ); показник вільного естріолу у 25,4 % випадках залишався без змін, а у 64,6 % був зниженим порівняно з контролем ( $p<0,05$ ). Рівень хоріонічного гонадотропіну у вагітних з плацентарною дисфункцією, ускладненою затримкою росту плода, не відповідав фізіологічним межах: у 20,0 % пацієток зареєстровано його підвищення, а у 80,0 % – низькі показники порівняно з нормою. У вагітних з дисфункцією плаценти при проведенні дослідження біофізичних параметрів матково-плацентарного кровоплину після тридцятого тижня вагітності виявлено порушення формування низькорезистентного судинного опору, підвищення індексів судинної резистентності в маткових артеріях і артеріях пуповини в 1,3-1,6 рази, що призводить до затримки росту плода (27,5 %) та дистресу плода (17,5 %).

На другому етапі проведено аналіз результатів спеціальних методів дослідження. Пріоритетні функціональні властивості нейтрофілів зумовили нас визначити їх роль у активізації програмованої смерті клітин, як маркера процесу апоптозу чи некрозу. При оцінці апоптозу нейтрофільних гранулоцитів з використанням методу проточної лазерної цитофлюорометрії в секреті цервікального каналу вагітних на 32 тижні вагітності з плацентарною дисфункцією виявлено ознаки апоптозу у  $(15,20\pm 0,60)$  % нейтрофільних клітин, у той час як у хворих, у яких плацентарна дисфункція супроводжувалась затримкою росту плода, апоптоз спостерігався у  $(24,70\pm 0,90)$  % клітин, що достовірно відрізнялося між собою та групою здорових вагітних  $(5,12\pm 0,31)$  %,  $p<0,001$ . Такі зрушення у кількості анексин-

позитивних нейтрофілів відповідали активації ранньої фази апоптозу, тоді як при визначенні стадії пізнього апоптозу чи некрозу нейтрофілів були виявлені зміни у  $(10,60 \pm 0,50)$  % нейтрофільних гранулоцитів у секреті цервікального каналу вагітних з плацентарною дисфункцією та у  $(16,90 \pm 0,50)$  % нейтрофілів у вагітних, у яких плацентарна дисфункція супроводжувалась затримкою росту плода. Аналіз отриманих результатів щодо рівня пізнього апоптозу нейтрофілів показав зростання його по відношенню до контролю ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція супроводжувала і зміни у крові вагітних.

Аналізуючи рівні TNF- $\alpha$  у цих групах вагітних ми виявили схожі зміни. Так, у цервікальному секреті вагітних з плацентарною дисфункцією рівень TNF- $\alpha$  дещо вищий  $(17,70 \pm 0,50)$  пг/мл, ніж у групі здорових вагітних  $(11,51 \pm 0,40)$  пг/мл, тоді як у вагітних із затримкою росту плода цей показник у секреті цервікального каналу збільшувався майже у 5 разів, а в крові майже в 3 рази.

Для глибшого вивчення ролі системи TNF- $\alpha$  було проведено визначення кількості нейтрофілів у крові вагітних та секреті цервікального каналу, що несуть мембранні рецептори першого типу (TNF-R1), цитофлюориметричним методом. На сьогодні активація рецепторів першого типу на мембранах нейтрофілів є універсальним механізмом контролю за клітинним гомеостазом. Послідовність цитотоксичних реакцій, що індуковані різними патогенними чинниками на клітину, реалізується за рахунок активації TNF рецепторів першого типу. У вагітних із плацентарною дисфункцією кількість активованих TNF-R1 нейтрофілів у секреті цервікального каналу була  $(26,20 \pm 0,45)$  %, проти  $(34,32 \pm 0,32)$  % у вагітних із синдромом затримки розвитку плода ( $p < 0,05$ ). При визначенні цих показників у крові вагітних діагностувались подібні зміни  $(16,25 \pm 0,34)$  % проти  $(20,10 \pm 0,45)$  %. Високий рівень активованих рецепторів до тумор

некротичного фактору нейтрофілівцервікального вмісту може бути розцінений як адаптативна відповідь на активацію TNF- $\alpha$ , який опосередковано зв'язаний з рецепторною програмованою смертю клітин. Отже, можна припустити, що активація дегенеративних проапоптичних факторів, яка відбувається у секреті цервікального каналу, відповідає тяжкості змін у структурах плацентарного ложа при його дисфункції.

При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів втрічі можна прогнозувати несприятливий перебіг вагітності (плацентарна дисфункція та розвиток ЗРП (OR-3,17; 95 % CI: (1,43-7,02),  $p < 0,002$ ).

Таким чином, у цервікальному секреті вагітних з плацентарною дисфункцією рівень TNF- $\alpha$  вищий ( $17,70 \pm 0,50$ ) пг/мл, ніж у групі здорових вагітних ( $11,51 \pm 0,40$ ) пг/мл, тоді як у вагітних з затримкою росту плода цей показник у секреті цервікального каналу збільшувався майже у 5,0 рази, а у крові майже у 3,0 рази. У вагітних з плацентарною дисфункцією рівень активованих TNF-R1 нейтрофілів у секреті цервікального каналу становив ( $26,20 \pm 0,45$ ) % проти ( $34,32 \pm 0,32$ ) % у вагітних з затримкою росту плода ( $p < 0,05$ ). При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів несприятливий перебіг плацентарної дисфункції із виникненням затримки росту плода зростає втрічі (OR-3,17; 95 % CI: (1,43-7,02),  $p < 0,002$ ).

При оцінці окисно-антиоксидантного гомеостазу у групі вагітних з плацентарною дисфункцією та ЗРП (I група) та у II групі з плацентарною дисфункцією без ЗРП порівняно з контролем спостерігається збільшення концентрації МДА у 1,6 та в 1,3 рази відповідно. Було виявлено при порівнянні досліджуваних груп між собою достовірне підвищення МДА в 1,2 рази в I групі проти II групи ( $p < 0,001$ ). Аналіз вмісту ДК в крові обстежуваних жінок дозволив

виявити аналогічні зв'язки. Концентрація ДК у II групі складала ( $2,62 \pm 0,10$ ) мкмоль/ г білка, а в I групі – ( $3,37 \pm 0,09$ ) мкмоль/л, проти ( $2,12 \pm 0,04$ ) мкмоль/ г білка в контролі, ( $p < 0,001$ ). При порівнянні показників I та II груп також відмічено збільшення концентрації ДК у I групі в 1,3 рази. Отримані результати свідчать про значну інтенсифікацію процесів ПОЛ в групах I та II, причому у жінок першої групи концентрації МДА і ДК були значно вищі, ніж у вагітних другої групи. Нами був проведений кореляційний аналіз між рівнем анексин-позитивних нейтрофілів та концентрацією МДА і ДК у крові вагітних. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції склав  $r = 0,6-0,85$ ).

У ході дослідження було виявлено достовірне зниження рівня токоферолу в крові вагітних I та II груп порівняно з контролем в 1,5 і 1,2 рази. При порівнянні показників I та II групи було встановлено, що рівень токоферолу в II групі перевищував аналогічний показник I групи в 1,25 рази.

Про результати спрямованості процесів антиоксидантного захисту свідчить зміна активності супероксиддисмутази в еритроцитах вагітних. При взаємодії з киснем проходить утворення активних супероксидних радикалів і, як наслідок, – активація ферменту антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, котра переводить їх у перекис водню. У I групі концентрація супероксиддисмутази була достовірно нижчою порівняно з II групою і контролем – ( $3,37 \pm 0,16$ ) ум. од. проти ( $5,49 \pm 0,36$ ) ум. од. і ( $5,89 \pm 0,24$ ) ум. од. відповідно ( $p < 0,001$ ). Різке зниження активності ферменту свідчить про швидке виснаження ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту. При вивченні рівня каталази в еритроцитах вагітних I та II груп нами було відмічено різке його зниження порівняно з контролем відповідно в 2,5 і 2,0 рази. Встановлена також достовірна різниця в концентраціях даного ферменту у вагітних

обстежуваних груп: так, у I групі рівень каталази був в 1,3 рази нижчим, ніж у II групі ( $p < 0,001$ )

Зважаючи на те, що підсилення окисно-антиоксидного стану може викликати пошкодження не лише клітинних мембран, але й внутрішньоклітинних структур, а також бути пусковим моментом активації явищ апоптозу, ми вивчили стан лізосомальних ферментів (КФ) та ферментів цитозолу (ЛФ) у вагітних дослідних груп. КФ в II групі була підвищена в 1,4 рази, а у I групі – у 2,2 рази порівняно з контролем. Причому, концентрація КФ у I групі перевищувала таку в групі II в 1,5 рази. Рівень ЛФ достовірно був вищим у I та II групах, порівняно з контролем: відповідно у II –  $(1,33 \pm 0,05)$  мккат/л і у I –  $(1,11 \pm 0,05)$  мккат/л, у контролі –  $(0,91 \pm 0,02)$  мккат/л ( $p < 0,001$ ), що свідчить про патологічну активацію ЛФ як ферменту цитозолу.

Отже, при оцінці окисно-антиоксидантного гомеостазу у групі вагітних з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода діагностовано збільшення початкових та кінцевих продуктів пероксидації майже у 2 рази, достовірне зниження рівня токоферолу в крові вагітних в 1,5 рази порівняно з контролем. В еритроцитах вагітних I та II груп рівень каталази був різко знижений (відповідно в 2,5 і 2,0 рази), як і рівень супероксиддисмутази ( $p < 0,001$ ), активізувався стан лізосомальних ферментів (кисла фосфатаза) та ферментів цитозолу (лужна фосфатаза) у вагітних в 1,4 рази та у 2,2 рази відповідно порівняно з контролем, що свідчить про патологічну активацію ферментів цитозолу. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між проявами апоптозу і концентрацією лужна фосфатаза ( $r = 0,43$ ).

Цікавим виявились у порівнянні результати морфологічного дослідження плаценти між групами вагітних, що отримували традиційний та розроблений комплекс лікування. При морфологічному вивченні послідів у жінок основної групи з плацентарною дисфункцією

виявлено істотні зміни. Мали місце дегенерація амніотичного епітелію (20,0 %) та його некроз і злушення (15,3 %), десквамація епітелію хоріальних ворсинок (27,3 %), склероз строми ворсинок (28,0 %). ознаки ендотеліальної дисфункції (19,3 %), осередки кальцифікації (16,7 %), відкладання фібриноїду у міжворсинковому просторі (21,3 %), дегенерація, апоптоз та некроз базального шару децидуальної оболонки (24,7 %). На фоні вираженого набряку всіх відділів посліду, гідропічної дистрофії та коліквацийного некрозу децидуальної оболонки відзначалося порушення дозрівання ворсинчастого хоріону, посилення інволютивних процесів, а також розвиток вираженої лімфо-плазмоцитарно-макрофагальної реакції, відкладання імунних комплексів на ендотеліальних та епітеліальних базальних мембранах посліду.

В основній групі вагітних з плацентарною дисфункцією та традиційними підходами профілактики ЗРП показав, що в плацентах частіше зустрічалось пошкодження структур, рідше – адаптаційні та компенсаторно-приспосувальні процеси. Застосування препаратів реологічної дії, що складають основу традиційного лікування, забезпечують, в основному, компенсаторні реакції в плаценті, що відносяться до типу гемодинамічних і відрізняються короткотривалим ефектом, мають нестабільну дію. Слід зазначити, що ці зміни в плаценті настають внаслідок тимчасового покращення кровотоку на фоні часткової корекції стану спіральних артерій під впливом комплексу препаратів вазоактивної дії.

Результати морфологічного дослідження засвідчили, що застосування запропонованого комплексу терапії з використанням L-аргініну та левокарнітину у вагітних з групи порівняння дозволяє зменшити інтенсивність патологічних змін у посліді, зокрема за рахунок покращення морфо-функціонального стану кровоносного русла, а також сприяє активації адаптаційно-компенсаторних процесів у плаценті.

Рідше, порівняно із вагітними, яким проводилася стандартна терапія, спостерігались деструктивно-некротичні зміни ендотелію судин (19,3 % проти 58,7 %), некроз і десквамація амніотичного епітелію (15,3 % проти 40,0 %), дегенерація і некроз децидулоцитів базального шару (24,7 % проти 54,0 %). За відповідності тканинної структури плаценти терміну вагітності, відмічалось збільшення кількості та гіперплазія термінальних ворсинок, зміщення їх капілярів до базальної мембрани, а також ангіо-матоз термінальних, дрібно- та середньокаліберних хоріальних ворсинок (57,3 % проти 27,3 %), дилатація та повнокров'я судин ворсинкового хоріону. В епітелії ворсинок відбувалися явища проліферації з формуванням багатоядерних синцитіальних бруньок і міжворсинкових мости-ків (66,0 % проти 26,0 %). Зазначені зміни спрямовані на збільшення ефективної площі обміну плодової частини плаценти та інтенсифікацію трансферних процесів між кровотоком матері і плода.

При аналізі термінів родорозрішення було встановлено, що всі пологи у жінок групи порівняння були терміновими, тоді як у основній групі в 5 (12,5 %) випадках мали місце передчасні пологи. Достовірна різниця в кількості нормальних пологів між вагітними групи порівняння і контролем відсутня, разом з тим, у основній групі патологічні пологи були у 2,0 рази частішими, ніж у групі порівняння. У якості ускладнень перебігу пологів відмічено передчасний розрив плодових оболонок, що спостерігався у 13 (32,5 %) випадках у вагітних основної групи та у 7 (17,5 %) випадках у групі порівняння. Дистрес плода під час пологів відмічено у 5 (12,5 %) вагітних основної групи та в одному випадку у групі порівняння, що було зумовлено передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Аномалії пологової діяльності зустрічались в основній групі в 1,5 рази частіше, ніж у групі порівняння, і характеризувались первинною та вторинною слабкістю пологової діяльності, яка вимагала медикаментозної корекції в процесі пологів. Ця

патологія відмічена у 12 (30,0 %) жінок основної групи і в 7 (17,5 %) вагітних групи порівняння, що перевищувало аналогічний показник у контрольній групі – 4 (13,3 %) випадки, в основній групі з приводу первинної слабкості пологової діяльності в одному випадку було проведено кесарський розтин.

Оперативна допомога в пологах застосовувалась у 9 (22,5 %) вагітних основної групи, з них у 5 (12,5 %) випадках пологи завершилися шляхом операції кесарського розтину в ургентному порядку. У групі порівняння кесарський розтин був проведений у 2 (5 %) випадках, один з них ургентний з приводу передчасного відшарування плаценти. Як видно з поданих даних, проведена коригуюча терапія дала можливість знизити питому вагу вказаного ускладнення у вагітних, що отримували комплекс L-аргінін та левокарнітин у програмі лікувально-профілактичних заходів.

Травми пологових шляхів однаково часто спостерігалися в обох групах. Розтин промежини проводили в 2 (5 %) жінок групи порівняння, тоді як в основній групі – у 5 (12,5 %) випадках ( $p < 0,05$ ), в контрольній групі – у 4 (13,3 %) випадках. Загальна крововтрата в пологах склала в основній групі ( $310,0 \pm 20,0$ ) мл, у групі порівняння – ( $280,0 \pm 14,0$ ) мл ( $p < 0,05$ ), у контрольній групі – ( $220,9 \pm 19,0$ ) мл. Патологічний перебіг післяпологового періоду спостерігався в 40 % породіль основної групи. Найчастішим ускладненням після пологів була анемія – 21 (52,5 %) випадків.

Нами було обстежено 40 новонароджених від матерів основної групи та 40 – групи порівняння, а також 30 новонароджених контрольної групи. У контрольній групі пологи були терміновими і завершилися народженням живих доношених дітей з середньою масою ( $3353 \pm 56$ ) г, з них 27 (90,0 %) дітей народились без ознак асфіксії, з оцінкою за шкалою Апгар 8-10 балів, 3 (10,0 %) дітей – в асфіксії легкого ступеня з оцінкою за Апгар 6-7 балів. В основній групі



доношеними народилося 35 (87,5 %) немовлят, а 5 (12,5 %) – недоношеними. У групі порівняння у 100 % жінок вагітність закінчилася терміновими пологами.

Аналіз фізичного розвитку дітей показав істотну різницю середньостатистичних значень ваги та зросту новонароджених від матерів основної та контрольної груп. На противагу діагностиці у контролі у 90,0 % спостережень зросту ( $52,02 \pm 0,01$ ) см, новонароджені основної групи продемонстрували аналогічні показники у 70,0 %, а у групі порівняння – у 82,5% без достовірних відмінностей. Зріст від ( $46,07 \pm 0,09$ ) см було зареєстровано у 27,5 % новонароджених основної групи, у 17,5 % новонароджених групи порівняння та у 3,0 % – у контролі. У 2 (5,0 %) новонароджених основної групи зріст становив ( $45,02 \pm 0,01$ ) см (глибоко недоношені діти), у групі порівняння та у контролі таких випадків не було.

Діти, які народилися від матерів, вагітність яких ускладнилася плацентарною дисфункцією, після проведеного лікування відмітили приріст ваги тіла до ( $3380 \pm 195$ ) г при зрості ( $53,03 \pm 0,01$ ) см – у основній групі; до ( $3250 \pm 220$ ) г при зрості ( $51,04 \pm 0,02$ ) см – у групі порівняння відповідно, проти даних у контролі – ( $3580 \pm 200$ ) г при зрості ( $54,02 \pm 0,02$ ) см. Таким чином, запропонований комплекс середників продемонстрував позитивний вплив щодо профілактики затримки росту плода, зниження гестаційних ускладнень та негативних перинатальних показників.

Таким чином, раннім критерієм розвитку плацентарної дисфункції, яка вимагає ретельного моніторингу та оптимізації акушерської тактики, поява характерних змін при кардіотокографічному дослідженні (зниження базальної частоти серцевих скорочень і амплітуди акцелерацій на фоні збільшення кількості децелерацій), та маркерів ультразвуку (перша ступінь зрілості плаценти до 20 тижнів вагітності, розширення міжворсинчастих просторів у поєднанні із зменшенням

біпаріетального розміру <45 мм, окружності голівки <158 мм, довжини стегна <26 мм ).

Отже, у групу ризику розвитку плацентарної дисфункції слід включати вагітних з високою часткою дитячих інфекційних захворювань в анамнезі, запальними захворюваннями геніталій в анамнезі, при попередніх вагітностях народження маловагових дітей. При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів втричі та достовірному зниженні в 1,4 рази плацентарного лактогену, можна прогнозувати несприятливий перебіг плацентарної дисфункції та розвиток затримки росту плода. Розроблений науково обґрунтований лікувально-профілактичний алгоритм із застосуванням донаторів оксиду азоту та левокарнітину призводить до зниження частоти гестаційних ускладнень, має позитивний вплив щодо профілактики затримки росту плода, порушень стану плода і новонародженого (зменшення частоти загрози переривання вагітності у 6,0 рази – з (47,5 %) до (7,5 %), плацентарної дисфункції – у 3,0 рази – з (37,5 %) до (12,5 %), народження маловагових дітей – майже у 10,0 разів – з (27,5 %) до (2,5 %), дистресу плода – 7,0 разів – з (17,5 %) до (2,5 %).

Впровадження способу корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції у вагітних групи ризику, який передбачає прийом комплексу двох незамінних амінокислот, дозволяє попередити розвиток ендотеліальної дисфункції на рівні мікроциркуляторного русла, котра є морфологічним субстратом фетоплацентарної недостатності у вагітних групи ризику. запобігає розвитку неспецифічних морфологічних змін у плаценті, забезпечує нормалізацію інтегративних показників ендогенної інтоксикації, нормалізує динамічну рівновагу між процесами ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту організму вагітної. Забезпечує гормональний гомеостаз. Покращує матково-плацентарний кровотік та процеси метаболізму в плаценті, сприяє

нормалізації росто-вагових коефіцієнтів при фетометрії плода. Забезпечує клінічну ефективність у профілактиці затримки розвитку плода та зниженні рівня перинатальних ускладнень у вагітних групи ризику.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове наукове вирішення завдання щодо зниження частоти акушерських ускладнень, перинатальної захворюваності, порушень стану плода і новонародженого у жінок з дисфункцією плаценти на основі проведеним клініко-лабораторним дослідженням, впровадженню науково-обґрунтованих діагностичних і лікувальних заходів.

1. У ході ретроспективного дослідження було встановлено, що серед усіх обстежених вагітних з плацентарною дисфункцією у  $(25,0 \pm 4,84)$  % випадків діагностувалась затримка росту плода, невиношування – у  $(32,50 \pm 4,28)$  % (OR=6,2; 95 % CI: 2,2-12,1;  $p<0,01$ ), у 4,0 рази частіше – передчасні пологи (OR=4,2; 95%, CI: 3,8-13,3;  $p<0,01$ ), прееклампсія – у  $(27,50 \pm 4,08)$  %, оперативне родорозрішення – у  $(15,0 \pm 4,33)$  %, а перинатальні наслідки характеризувались високим рівнем дистресу плода у пологах  $(16,25 \pm 2,21)$  % проти  $(3,33 \pm 1,05)$  % у контролі (OR=4,8; 95%, CI: 2,3-13,9;  $p<0,01$ ). Діагностовано високий індекс соматичної захворюваності із достовірно вищою часткою дитячих інфекційних захворювань  $(40,83 \pm 4,49)$  % (OR=5,2; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p<0,01$ ), ГРВІ під час вагітності у  $(26,25 \pm 4,92)$  % жінок, захворювань серцево-судинної системи –  $(23,33 \pm 3,86)$  %, хронічної анемії –  $(21,67 \pm 3,76)$  %, також діагностовано стабільно високу частку пацієнток із запальними процесами органів малого тазу  $(32,5 \pm 4,28)$  % (OR=4,5; 95 % CI: 3,2-12,8;  $p<0,01$ ), та народження маловагових дітей при попередніх вагітностях – у 4,0 рази частіше (OR=4,8; 95 % CI: 2,8-11,5;  $p<0,01$ ).

2. У групі вагітних з плацентарною дисфункцією хоріонічний гонадотропін при проведенні пренатального скринінгу 1 триместру знижувався на 27,25 % порівняно з контролем ( $p<0,05$ ), плацентарний лактоген – у 1,4 рази порівняно з контролем (OR=1,42; 95 % CI: 2,9-11,2;  $p<0,01$ ); показник вільного естріолу у 25,4 % випадках залишався без змін, а

у 64,6 % був зниженим порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Рівень хоріонічного гонадотропіну у вагітних з плацентарною дисфункцією, ускладненою затримкою росту плода, не відповідав фізіологічним межам: у 20,0 % пацієнток зареєстровано його підвищення, а у 80,0 % – низькі показники порівняно з нормою. У вагітних з дисфункцією плаценти при проведенні дослідження біофізичних параметрів матково-плацентарного кровоплину після тридцятого тижня вагітності виявлено формування низькорезистентного судинного опору, підвищення індексів судинної резистентності в маткових артеріях і артеріях пуповини в 1,3-1,6 рази, що призводить до затримки росту плода (27,5 %) та дистресу плода (17,5 %).

3. При оцінці окисно-антиоксидантного гомеостазу у групі вагітних з плацентарною дисфункцією та затримкою росту плода діагностовано збільшення початкових та кінцевих продуктів пероксидації майже у 2 рази, достовірне зниження рівня токоферолу в крові вагітних у 1,5 рази порівняно з контролем. В еритроцитах вагітних I та II груп рівень каталази був різко знижений (відповідно у 2,5 і 2,0 рази), як і рівень супероксиддисмутази ( $p < 0,001$ ), активізувався стан лізосомальних ферментів (кисла фосфатаза) та ферментів цитозолу (лужна фосфатаза) у вагітних в 1,4 рази та у 2,2 рази відповідно порівняно з контролем, що свідчить про патологічну активацію ферментів цитозолу. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між проявами апоптозу і концентрацією лужна фосфатаза ( $r = 0,43$ ).

4. При морфологічному вивченні послідів у жінок з плацентарною дисфункцією виявлено істотні зміни (дегенерація амніотичного епітелію (20,0 %) та його некроз і злушення (15,3 %), десквамація епітелію хоріальних ворсинок (27,3 %), склероз строми ворсинок (28,0 %), ознаки ендотеліальної дисфункції (19,3 %), осередки кальцифікації (16,7 %), відкладання фібриноїду у міжворсинковому просторі (21,3 %), дегенерація, апоптоз та некроз базального шару децидуальної оболонки (24,7 %)), що реалізуються вираженим проапоптичним ефектом активації TNF- $\alpha$ . Застосування запропонованого комплексу знижує процес реалізації програмованої загибелі

клітин: зменшується дегенерація і некроз децидуоцитів базального шару (24,7 % проти 54,0 %), відбувається гіперплазія термінальних ворсинок, зміщення їх капілярів до базальної мембрани, а також ангиоматоз термінальних, дрібно– та середньокаліберних хоріальних ворсинок (57,3 % проти 27,3%) з формуванням багатоядерних синцитіальних бруньок і міжворсинкових мостиків (66,0 % проти 26,0 %).

5. У цервікальному секреті вагітних з плацентарною дисфункцією рівень TNF- $\alpha$  вищий ( $17,70 \pm 0,50$ ) пг/мл, ніж у групі здорових вагітних ( $11,51 \pm 0,40$ ) пг/мл, тоді як у вагітних з затримкою росту плода цей показник у секреті цервікального каналу збільшувався майже у 5,0 рази, а у крові майже у 3,0 рази. У вагітних з плацентарною дисфункцією рівень активованих TNF-R1 нейтрофілів у секреті цервікального каналу становив ( $26,20 \pm 0,45$ ) % проти ( $34,32 \pm 0,32$ ) % у вагітних з затримкою росту плода ( $p < 0,05$ ). При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів несприятливий перебіг плацентарної дисфункції із виникненням затримки росту плода зростає втричі (OR-3,17; 95 % CI: (1,43-7,02),  $p < 0,002$ ).

6. Розроблений науково обґрунтований лікувально-профілактичний алгоритм із застосуванням донаторів оксиду азоту та левокарнітину призводить до зниження частоти гестаційних ускладнень, має позитивний вплив щодо профілактики затримки росту плода, порушень стану плода і новонародженого (зменшення частоти загрози переривання вагітності у 6,0 рази – з (47,5 %) до (7,5 %), плацентарної дисфункції – у 3,0 рази – з (37,5 %) до (12,5 %), народження маловагових дітей – майже у 10,0 разів – з (27,5 %) до (2,5 %), дистресу плода – 7,0 разів – з (17,5 %) до (2,5 %).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Раннім критерієм розвитку плацентарної дисфункції, яка вимагає ретельного моніторингу та оптимізації акушерської тактики, є поява характерних змін при кардіотокографічному дослідженні (зниження базальної частоти серцевих скорочень і амплітуди акцелерацій на фоні збільшення кількості децелерацій), та ультразвукових маркерів (перша ступінь зрілості плаценти до 20 тижнів вагітності, розширення міжворсинчастих просторів у поєднанні із зменшенням біпаріетального розміру <45 мм, окружності голівки <158 мм, довжини стегна <26 мм ).

2. У групу ризику розвитку плацентарної дисфункції слід включати вагітних з високою часткою дитячих інфекційних захворювань в анамнезі, запальними захворюваннями геніталій в анамнезі, народження маловагових дітей при попередніх вагітностях. При збільшенні концентрації у секреті цервікального каналу TNF- $\alpha$  та активованих TNF-R1 нейтрофілів втричі та достовірному зниженні в 1,4 рази плацентарного лактогену, можна прогнозувати несприятливий перебіг плацентарної дисфункції та розвиток затримки росту плода.

3. Для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з плацентарною дисфункцією рекомендовано застосовувати проведення комплексу лікувально-профілактичних заходів: внутрішньовенно крапельно 100 мл комплексу, що містить в 1 мл розчину 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину на добу протягом 7 днів з подальшим пероральним застосуванням сиропу L-аргініну у дозі 5 мл (1 г розчину L-аргініну аспартату) 3-4 рази на добу та розчину левокарнітину 10 мл (100 мг/мл левокарнітину) перорально 2 рази на добу. Курс лікування – 14 днів з моменту верифікації діагнозу.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аналіз асоціації плацентарної дисфункції з поліморфізмом генів GSTT1, GSTM1, GSTP1 та затримкою внутрішньоутробного розвитку у плодів / М. І. Римарчук [та ін.] // Здоровье женщины. – 2015. – № 10. – С. 157–162.
2. Анчева И. А. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденций современного акушерства [Текст] : (обзор литературы) / И. А. Анчева // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 196-199.
3. Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) в плаценті у жінок з дисфункцією плаценти та анемією / І. А. Анчева // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 4. – С. 11–14.
4. Апоптоз и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при эклампсии / Т. Г. Сухих, А. М. Красный, Н. Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 11-20.
5. Бабаев Г. И. Возможные причины и прогностические критерии развития плацентарной недостаточности / Г. И. Бабаев // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 97–100.
6. Басистий О. В. Дисбаланс у системі L-аргінін-оксид азоту у патогенезі акушерських ускладнень і затримки росту плода : (огляд літератури) / О. В. Басистий // Здоровье женщины. – 2016. – N 5. – С. 43-47.
7. Басистий О. В. Морфофункціональні зміни в плаценті у вагітних при затримці росту плода [Текст] / О. В. Басистий // Здоровье женщины. – 2016. – N 8. – С. 55-58.
8. Басистый А. В. Содержание аргинина и аргиназы в плазме крови у беременных с задержкой роста плода [Текст] / А. В. Басистый // Здоровье женщины. – 2016. – N 7. – С. 97-99.



9. Бисаган, Н. Ю. Деякі аспекти функціонування системи «мати-плацента-плід» у вагітних з доброякісною патологією шийки матки в анамнезі/ Н. Ю. Бисаган // Здоровье женщины. – 2015. – № 7. – С. 79–82.
10. Біволяріу А. О. Кардіотокографічні зміни у вагітних з вагітністю більше 40 тижнів / А. О. Біволяріу, І. В. Каліновська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 40-41.
11. Бойко В. І. Діагностика і профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують уперше / В. І. Бойко, М. А. Болотна // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 110–111.
12. Бойчук А. В. Характеристика показників апоптозу та рівня локального імунітету в жінок із патологічними процесами шийки матки / А. В. Бойчук, В. О. Худоб'як // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 3. – С. 83-85.
13. Буранова, Ф. Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения : обзор / Ф. Б. Буранова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 9–16.
14. Вдовиченко, Ю. П. Вікові аспекти плацентарної дисфункції / Ю. П. Вдовиченко, В. В. Маркевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 6. – С. 81–83.
15. Венцківський, Б. М. Корекція стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з плацентарною недостатністю, зумовленою надлишковою кількістю важких металів в біосубстратах / Б. М. Венцківський, С. В. Осадчук, І. Б. Венцківська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 1. – С. 63–66.
16. Влияние дисфункции эндотелия на становление репродуктивного потенциала девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста [Текст] / Е. В. Волкова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 67-77.

17. Воеводин С. М. Эхографические предикторы критического состояния у плода [Текст] / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 62-66.

18. Возна, Х. І. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з матеріалами власних досліджень) / Х. І. Возна, В. Д. Москалюк, В. Д. Сорохан // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – № 1. – 209-214.

19. Волосовський П. Р. Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі [Текст] / П. Р. Волосовський // Здоровье женщины. – 2016. – N 7. – С. 91-93.

20. Воробей Л. І. Роль порушень функції симпатoadреналової системи в патогенезі плацентарної дисфункції [Текст] / Л. І. Воробей, Р. Р. Ткачук // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 135-139.

21. Воробей Л. І. Стан регуляторно-адаптаційних процесів у системі мати – плацента – плід у вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції [Текст] / Л. І. Воробей, Р. Р. Ткачук // Здоровье женщины. – 2016. – N 4. – С. 84-90.

22. Газиева, И. А. Полиморфизмы генов фолатного обмена и показатели функционального состояния эндотелия в ранние сроки беременности : факторы риска развития гестационных осложнений / И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова, В. В. Ковалев // Акушерство и гинекология. – 2013.-№ 1.– С. 57-62.

23. Гарвасюк О. В. Морфометричні параметри передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних у гестаційному аспекті [Текст] / О. В. Гарвасюк, І. С. Давиденко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2015. – Т. V, № 4. – С. 90-94.

24. Генік Н. І., Курташ, Н. Я. Оцінка функції ендотелію судинної стінки у вагітних з НВV-інфекцією / Н. І. Генік, Н. Я. Курташ // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 1. – С. 142-144.

25. Голубенко, М. Ю. Патогенетичне обґрунтування виникнення плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом / М. Ю. Голубенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 1. – С.135–139.
26. Гнатко О.П., Курченко А.І., Коростиль М.А. Трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ ) в крові вагітних з синдромом затримки росту плода // Імунологія та алергологія: наука і практика.- 2014.-4.-С.63-67.
27. Голубенко, М. Ю. Роль алельного поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту в прогнозуванні виникнення плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом / М. Ю. Голубенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 6. – С. 92–94.
28. Горобець, Н. М. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції / Н. М. Горобець // Ліки України. – 2015. – № 2. – С. 20-24.
29. Гошовська, А. В. Гістологічна картина уповільненого дозрівання плаценти людини / А. В. Гошовська, В. М. Гошовський // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 54–56.
30. Гошовська А. В. Профілактика плацентарної дисфункції у жінок груп ризику. Оцінка результатів [Текст] / А. В. Гошовська, І. В. Бирчак, В. М. Гошовський // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 49-52.
31. Грабоус О. Клінічний випадок ранньої затримки росту плода та преєклампсії [Текст] / О. Грабоус, А. Кучер // З турботою про жінку. – 2016. – № 3. – С. 48-50.
32. Грачева М. И. Роль внеклеточной фетальной ДНК в ранней диагностике осложненной беременности [Текст] / М. И. Грачева, Н. Е. Кан, А. М. Красный // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 5-10.
33. Гузь В. І. Плацентарна дисфункція у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консервативної міомектомії [Текст] / В. І. Гузь // Здоров'я жінки. – 2016. – N 2. – С. 87-89.

34. Дзюба, О. М. Плацентарна недостатність у вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи (особливості розвитку, ультразвукові та гемодинамічні ознаки) / О. М. Дзюба // Здоровье женщины. – 2015. – № 8. – С. 79–83.

35. Диагностическая значимость факторов врожденного иммунитета при плацентарной недостаточности / Н. А. Ломова, Н. Е. Кан, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 29–35.

36. Диндар О. А. Діагностичні детермінанти функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом [Текст] / О. А. Диндар, Т. Р. Никонюк // Здоровье женщины. – 2016. – N 2. – С. 90-94.

37. Диндар О. А. Особливості стану фетоплацентарного комплексу в жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому [Текст] / О. А. Диндар, В. О. Бенюк // Перинатология и педиатрия. – 2015. -№ 1. – С. 28-31.

38. Долгушина В. Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В. Д. Долгушина, Е. Г. Сюндюкова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 12-19.

39. Дыкан И. Н. Внутриплацентарная гемодинамика при осложненном течении беременности (по данным трехмерной энергетической доплерометрии) [Текст] / И. Н. Дыкан, Н. К. Волик // Журнал НАМН України. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 502-507.

40. Егорова Я. А. Задержка внутри утробного развития плода в перинатальной медицине [Текст] : (обзор) / Я. А. Егорова, В. А. Заболотнов, А. Н. Рыбалка // Здоровье женщины. – 2015. – № 4. – С. 48-51.

41. Жук С. І. Чи можливе прогнозування плацентарної дисфункції? [Текст] / С. І. Жук, Ю. М. Мельник, Н. В. Пехньо // Здоровье женщины. – 2016. – N 7. – С. 23-27.

42. Заболотна А. В. Оптимізація лікувально-профілактичних заходів у вагітних групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції [Текст] /

А. В. Заболотна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 60-62.

43. Заболотна, А. В. Патоморфологічні особливості плацент у породілей з групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції / А. В. Заболотна // Здоровье женщины. – 2015. – № 9. – С. 85–87.

44. Задержка внутриутробного роста плода, психическое и физическое развитие детей [Текст] / Н. П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2016. – N 3. – С. 141-148.

45. Занько С. М. Затримка розвитку плода: чи є шанси? [Текст] / С. М. Занько // Жіночий лікар. – 2016. – N 2. – С. 45-46.

46. Запорожан, В. М. Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності і пологів, В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2015. – № 2. – С. 71–75.

47. Информативность холестерина околоплодных вод в развитии гипотрофии плода [Текст] / В. Линде [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 38-41.

48. Как влияет дисфункция эндотелия на становление репродуктивного потенциала девочек, рожденных с задержкой внутриутробного роста? [Текст] / Е. В. Волкова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 2. – С. 60-61.

49. Каліновська І. В. Ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітних з плацентарною дисфункцією [Текст] / І. В. Каліновська // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 75-77.

50. Каліновська І. В. Зміни імунологічного статусу вагітних при плацентарній дисфункції [Текст] / І. В. Каліновська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 69-70.

51. Каліновська І. В. Зміни імунологічного статусу вагітних при плацентарній дисфункції [Текст] / І. В. Каліновська // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 54-55.

52. Клинические и молекулярно-генетические предикторы реализации врожденной инфекции у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Н. А. Ломова, Н. Е. Кан, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 35–39.

53. Коньков, Д. Г. Особливості перебігу вагітності у жінок з субхоріальними гематомами на фоні гестаційної ендотеліопатії / Д. Г. Коньков // Ліки України. – 2013. – № 2. – С. 54-57.

54. Корнієць Н. Г. Особливості формування фетоплацентарної недостатності у жінок із варикозною хворобою [Текст] / Н. Г. Корнієць, Ю. А. Кравцова // Вісник наукових досліджень. – 2016. – N 1 (82). – С. 71-73.

55. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛв реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989.-№7.-С. 8-10.

56. Коровай С. В. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией / С. В. Коровай // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Е. 7, № 4. – С. 32–36.

57. Коростіль М. О. Затримка росту плода при доношеній і недоношеній вагітності [Текст] / М. О. Коростіль, О. О. Чорна // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Т. 2, N 1. – С. 20-23.

58. Косілова С. Є. Акушерські та перинатальні ускладнення, як фактори ризику затримки росту плода [Текст] / С. Є. Косілова // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 48-50.

59. Косілова, С. Є. Деякі аспекти антенатальної охорони плода у вагітних із плацентарною дисфункцією / С. Є. Косілова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – № 1. – С. 78–80.

60. Косілова С. Є. орушення процесів пероксидації ліпідів як фактор ризику перинатальних ускладнень [Текст] / С. Є. Косілова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 87-89.

61. Кравченко Е. В. Оценка эффективности медикаментозной коррекции маточно-плацентарной и плацентарной форм дисфункции плаценты [Текст] / Е. В. Кравченко // Здоровье женщины. – 2016. – № 9. – С. 45-46.

62. Кравченко О. В. Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти [Текст] / О. В. Кравченко, С. В. Печеряга // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 74-75.

63. Кузьмина И. Ю. Роль системы гемостаза в патогенезе развития плацентарной дисфункции [Текст] / И. Ю. Кузьмина, О. А. Кузьмина // Міжнародний медичний журнал. – 2016. – Том 22, N 3. – С. 29-31.

64. Кузьмина И. Ю. Состояние иммунологических факторов и цитокинов при плацентарной недостаточности [Текст] / И. Ю. Кузьмина // Міжнародний медичний журнал. – 2016. – Том 22, N 1. – С. 48-51.

65. Кулида Л. В. Клинико-анамнестические данные и патоморфологические особенности плацент при задержке роста плода у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся преэклампсией [Текст] / Л. В. Кулида, Е. В. Смирнова, И. А. Панова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 66-70.

66. Кунешко Н. Ф. Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода [Текст] / Н. Ф. Кунешко, М. И. Кузнецов, Я. В. Антимонова // Пренатальная диагностика. – 2016. – Том 15, N 1. – С. 11-17.

67. Курташ, Н. Я. Диагностика нарушений stanu фетоплацентарного комплексу у вагітних з HBV-інфекцією / Н. Я. Курташ // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 179–181.

68. Курташ Н. Я. Оцінка порушень гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із HBV-інфекцією / Н. Я. Курташ, О. М. Перхулин // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Том 2, № 3. – С. 19-22.

69. Ланг Н.Р. Стимуляция лимфоцитов // М.: Медицина, 1976. – 288 с.)
70. Лубковська О. А. Плацентарна дисфункція у жінок, які використовували різні методи контрацепції [Текст] / О. А. Лубковська // Здоровье женщины. – 2016. – N 3. – С. 66-68.
71. Лукьянова, Е. В. Состояние фетоплацентарного комплекса при различных вариантах нарушений формирования ворсинчатого дерева / Е. В. Лукьянова, О. И. Михайлова, В. Л. Тютбник // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 27–31.
72. Макаренко М. В. Материнские наследственные тромбофилии в развитии различных форм синдрома задержки роста плода / М. В. Макаренко // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2015. – № 1. – С. 148-152.
73. Макаренко, М. В. Оптимізація ведення вагітності і пологів при синдромі затримки росту плода [Текст] / М. В. Макаренко // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2014. – № 4. – С. 172-176.
74. Макаренко, М. В. Профилактика развития синдрома задержки роста плода у беременных с плацентарной недостаточностью / М. В. Макаренко, И. Ю. Кузьмина // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 2–3. – С. 134–138.
75. Макаренко, М. В. Системная продукция цитокинов и факторов роста при различных формах синдрома задержки роста плода / М. В. Макаренко // Клінічна хірургія. – 2014. – №11. – С. 67-70.
76. Макаренко, М. В. Состояние фетоплацентарного комплекса при нарушениях формирования ворсинчатого дерева при синдроме задержки роста плода [Текст] / М. В. Макаренко, И. Ю. Кузьмина // Міжнародний медичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 55-58.
77. Марущенко, Ю. Л. Ендотеліальна дисфункція у вагітних із преєклампсією / Ю. Л. Марущенко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 130-133.



78. Медведєв М. В. Первий опыт прогнозування в 11-14 нед. вагітності і запобігання преєклампсії із задержки росту плода з використанням аспірина [Текст] / М. В. Медведєв, П. В. Князєв // Пренатальна діагностика. – 2016. – Том 15, N 1. – С. 39-42.

79. Медведєва О. Плацентарна недостатність VS дисфункція плаценти / О. Медведєва // З турботою про жінку. – 2016. – № 8. – С. 31-36.

80. Мельник Ю. М. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності [Текст] / Ю. М. Мельник, С. І. Жук, І. М. Атаманчук // Здоров'є жінки. – 2016. – № 9. – С. 47-51.

81. Мельник Ю. М. Значення сонографічної оцінки кровотоку в венозній протоці у діагностиці плацентарної дисфункції та прогнозування перебігу пологів [Текст] / Ю. М. Мельник, С. І. Жук, Н. В. Пехньо // Здоров'є жінки. – 2015. – № 7. – С. 54-57.

82. Мельник Ю. М. Ранні пре дикторії плацентарної дисфункції / Ю. М. Мельник, А. О. Шляхтіна // Здоров'є жінки. – 2016. – N 8. – С. 25-28.

83. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1 С. 16-18.

84. Мироманова, Н. А. Диагностическая значимость исследования лабораторных маркеров дисфункции эндотелия при инфекционной патологии у детей / Н. А. Миронова, Т. С. Баранчугова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 10-13.

85. Морфологічні аспекти вивчення апоптозу печінки при респіраторному дистрес-синдромі новонароджених / Г. Г. Габор, Я. Я. Боднар, М. І. Марущак, Т. В. Єрмакова // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 1, ч. 2. – С. 20-22.

86. Морфологічні особливості плаценти при багатоплідній вагітності [Текст] / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, С. А. Сміян, Б. М. Бєгош // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 2. – С. 40-44.

87. Мудров В. А. Модификация ультразвуковых методов определения массы плода [Текст] / В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 31-37.

88. Назаренко Л. Г. Актуальні аспекти превентивної стратегії щодо пізніх ускладнень вагітності [Текст] / Л. Г. Назаренко // Здоровье женщины. – 2016. – № 9. – С. 40-44.

89. Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності [Текст] / А. В. Бойчук [и др.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 42-47.

90. Особливості плацентарного кровообігу жінок із затримкою росту плода [Текст] / В. В. Овчарук [и др.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 137-139.

91. Оцінка показників специфічних білків вагітності та динаміка їх рівня в сироватці крові у вагітних із локальним непрогресуючим відшаруванням хоріона та плаценти [Текст] / О. М. Макаруч [и др.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1. – С. 80-82.

92. Патент на корисну модель № 122070: Кондратюк В. К., Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Овчарук В. В. Спосіб корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції // № u 2017 06677; заяв. 26.12.2017; опубл. 26.12.2017, Бюлетень № 24.

93. Пирогова В. І. Непрогресуюче відшарування нормально розташованої плаценти за недоношеної вагітності: аспекти діагностично-лікувальної тактики / В. І. Пирогова, З. В. Сміх // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 6. – С. 56–60.

94. Плацентарні синдроми в клініці екстрагенітальної патології з точки зору ендотеліальної дисфункції: сучасні уявлення та шляхи корекції / Ю. В. Давидова, А. Ю. Лиманська, М. П. Двудіт // Здоровье женщины. – 2015. – № 5. – С. 83-86.

95. Прогностическое значение плацентарного фактора роста в снижении функциональной активности формирующегося хориона у беременных с метаболическим синдромом / И. В. Савельева, В. П. Конев, С. В. Бариков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 26–29.

96. Римарчук М. І. Оцінювання рівня окремих факторів ендотеліальної дисфункції, їхня інформаційна цінність як маркерів прогнозування розвитку плацентарної недостатності у жінок з локальним непрогресуючим відшаруванням нормально розташованої плаценти [Текст] / М. І. Римарчук, О. М. Макачук // Здоровье женщины. – 2015. – № 4. – С. 112-114.

97. Римарчук М. І. Прогнозування ймовірності розвитку плацентарної дисфункції у вагітних з локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти [Текст] / М. І. Римарчук // Архів клінічної медицини. – 2015. – № 1. – С. 33-35.

98. Роль ангинального дисбаланса в розвитку плацентарної недостатності / В. А. Линде, Т. Н. Погорелова, Н. А. Друккер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.

99. Романенко Т. Г. Корекція плацентарної дисфункції у вагітних з пієлонефритом [Текст] / Т. Г. Романенко // Здоровье женщины. – 2016. – N 1. – С. 86-90.

100. Романенко Т. Г. Синдром затримки розвитку плода [Текст]: (клінічна лекція) / Т. Г. Романенко, І. П. Мельничук, М. В. Хищенко // Здоровье женщины. – 2014. – № 8. – С. 9-14.

101. Рубан Я. А. Можливості прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій / Я. А. Рубан // Сімейна медицина. – 2014. – № 5. – С. 112–113.

102. Сафонова И. Н. Антенатальный эхографический мониторинг и прогнозирование перинатальных результатов при раннем и позднем вариантах задержки роста плода [Текст] / И. Н. Сафонова // Український радіологічний журнал. – 2016. – Том 24, N 1. – С. 27-33.

103. Сафонова И. Н. Особенности антенатальных эхографических мониторингов и перинатальных результатов при специфических аномалиях монохориального многоплодия [Текст] / И. Н. Сафонова // Перинатология та педіатрія. – 2016. – N 2. – С. 77-85.

104. Семенина, Г. Б. Фактор росту плаценти як ранній прогностичний маркер порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних жінок з гіперандрогенією / Г. Б. Семенина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 1. – С.73–77.

105. Сравнительный анализ результатов доплерометрического исследования кровотоков в системе «мать-плацента-плод» и исходов родов у несовершеннолетних женщин и женщин оптимального репродуктивного возраста [Текст] / Т. М. Лаврюшева [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. -№ 3. – С. 74-79.

106. Стальная Е.А. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.63 –64. ; Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Орехович. – Москва: Медицина, 1977. – С. 66 – 68.

107. Степанківська Г. К. Акушерство [Текст] : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV р. акр. / Г. К. Степанківська, О. Т. Михайленко. – 2-е вид. перероб. і доп. – Київ : Здоров'я, 2012. – 920 с. – 180.00 р.

108. Стрижаков, А. Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С.20–25.

109. Тарабрин, О. А. Состояние эндотелиальной системы при физиологическом течении беременности и возникновении гестоза / О. А. Тарабрин, Е. Н. Салех // Лікарська справа. – 2013. – № 4. – С. 93-97.

110. Тезиков, Ю. В. Прогнозирование и диагностика тяжелых форм плацентарной недостаточности / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 1. – С.35–42.

111. Ткаченко, В. Б. Оцінка ефективності відновлення енергетичного метаболізму ендотелію у вагітних з преклампсією та плацентарною дисфункцією / В. Б. Ткаченко, І. І. Воробйова, Я. О. Сопко // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. – 2014. – № 1. – С. 54-58.

112. Тюленева О. А. Методологічний аспект застосування імуногістохімічної методики на фактор von willebrandt на матеріалі матково-плацентарної ділянки та міометрію вагітних [Текст] / О. А. Тюленева, І. С. Давиденко, В. М. Завалецький // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. – 2015. – Т. V, № 4. – С. 95-100.

113. Усачова, О. В. Новий підхід до прогнозування розвитку плацентарної дисфункції у вагітних на тлі цитомегаловірусної інфекції [Текст] / О. В. Усачова // *Буковинський медичний вісник*. – 2015. – Т. 19, № 4. – С. 183-188.

114. Чевари С. Роль супероксидредуктазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лаб. дело*. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

115. Щербина, М. О. Значення ангиогенних чинників росту в прогнозуванні розвитку синдрому затримки росту плода [Текст] / М. О. Щербина, М. В. Макаренко // *Міжнародний медичний журнал*. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 45-48.

116. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 1. – С. 63-69.

117. Abraham M. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis / M. Abraham, S. Alramadhan, C. Iniguez, L. Duijts, V.W. Jaddoe, H. T. Den

Dekker, S. Crozier, K. M. Godfrey, P. Hindmarsh, T. Vik, G. W. Jacobsen, W. Hanke, W. Sobala, G. Devereux, S. Turner. // PLoS One.– 2017. – № 12 (2).

118. Agrawal C., Agrawal K. K., Gandhi S. Assessment of fetal growth using the ratio of the transverse cerebellar diameter to abdominal circumference / C. Agrawal, K. K. Agrawal, S. Gandhi // Int J Gynaecol Obstet. – 2016. – № 135(1). – P. 33-37.

119. Aljunaidy M. M., Morton J. S., Cooke C. M., Davidge ST. Prenatal hypoxia and placental oxidative stress: linkages to developmental origins of cardiovascular disease. //Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2017. – № 313(4). – P.395-399.

120. Amorim-Costa C. Cardiotocographic parameters in small-for-gestational-age fetuses: How do they vary from normal at different gestational ages? A study of 11687 fetuses from 25 to 40 weeks of pregnancy / C.Amorim-Costa, D.A.de Campos, J.Bernardes // J Obstet Gynaecol Res. – 2017. – № 43(3). – P. 476-485.

121. Anna L. David Placenta-directed gene therapy for fetal growth restriction//Semin Fetal Neonatal Med.December 2017Volume 22, Issue 6, Pages 415–422

122. Apoptosis of neutrophils / N. A. Maianski, A. N. Maianski, I T. W. Kuijpers, D. Roos // Acta Haematol. – 2004. – Vol. 111, № 1-2. – P. 56-66.

123. Assessment of human placental perfusion by intravoxel incoherent motion MR imaging./Siauve N1,2,3, Hayot PH1,2,4, Deloison B1,2,4, Chalouhi GE1,2,4, Alison M1, Balvay D1,5, Bussièrès L1,2,4, Clément O1, Salomon LJ1J //Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Oct 3:1-8.

124. Association of first trimester angiogenic factors with placental histological findings in late onset preeclampsia / S. Triunfo, F. Crovetto, F. Crispi, [et al.] // Placenta. – 2016. – Vol. 42. – P. 44–50. 7. Bouzid A. Relevance of first trimester serum markers to predict pregnancy complications: A Tunisian

preliminary study / A. Bouzid, A. Ayachi, H. Dhaoudi, [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2016. – Vol. 44, N 2. – P. 96–100.

125. Audette MC1, Kingdom JC2 Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency./ *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Dec 5. pii: S1744-165X(17)30135-X. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.004

126. Bansal S. Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetuses / S. Bansal, D. Deka, V. Dhadwal, R. Mahendru // *Srp Arh Celok Lek.* – 2016. – № 144(1-2). – P. 69-73.

127. Benirschke K., Kaufmann P. *Pathology of the human placenta.*– New York: Springer, 2000.– 948 p.

128. Bhimarao. Efficacy of Transcerebellar Diameter/Abdominal Circumference Versus Head Circumference/Abdominal Circumference in Predicting Asymmetric Intrauterine Growth Retardation / Bhimarao, R. M. Nagaraju, V. Bhat, P. V.Gowda // *J. Clin Diagn Res.* – 2015. – № 9(10). – P. 1-5.

129. Biochemical evidence for autocrine/paracrine regulation of apoptosis in cultured uterine epithelial cells during mouse embryo implantation in vitro / [T. Kamijo, M.R. Rajabi, H. Mizunuma et al.] // *Moi. Hum. Rerod.* – 2008. – Vol.4, № 10. – P. 990–998.

130. Biological features of placental programming. Thornburg KL1, Kolahi K2, Pierce M3, Valent A4, Drake R5, Louey S6./*Placenta.* 2016 Dec;48 Suppl 1:S47-S53.

131. Bligh LN1, Greer RM2, Kumar S3. The relationship between maternal placental growth factor levels and intrapartum fetal compromise / *Placenta.* 2016 Dec;48:63-67.

132. Bligh LN1,2,3, Alsolai AA4, Greer RM1, Kumar S1 Pre-labour screening for intrapartum fetal compromise in low risk pregnancies at term: cerebroplacental ratio and placental growth factor./*Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec 11. doi: 10.1002

133. Can uterine artery velocimetry be a predictor for IUGR and be an indication for ASA treatment? / [M. Uzan, S. Uzan, G. Breart et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol.7. – P. 1.

134. Caspase dependent and independent mechanisms of apoptosis across gestation in a sheep model of placental insufficiency and intrauterine growth restriction./Monson T, Wright T, Galan HL, Reynolds PR, Arroyo JA./*Apoptosis.*– 2017.– May;22(5):710-718. doi: 10.1007/s10495-017-1343-9.

135. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors / [B.C. Paria, W. Ma, J. Tan et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2001.– Vol. 98, №3. – P.1047–1052.

136. Cetin I. A multidisciplinary approach to the future of reproduction / I. Cetin, G. Pardi // *Placenta.* – 2003. – Vol.1. – P. 3–4.

137. Changes in uterine artery Doppler velocimetry and circulating angiogenic factors in the first half of pregnancies delivering small for gestational age neonates / S. Triunfo, F. Crovetto, V. Rodriguez Sureda, [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15978/abstract>

138. Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. A molecular regulation / D.S. Charnock-Jones, P. Kanfmann, T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – Vol.25, № 2–3. – P. 103–113.

139. Christians JK1, Leavey K2, Cox BJ2,3. Associations between imprinted gene expression in the placenta, human fetal growth and preeclampsia./*Biol Lett.* 2017 Nov;13(11). pii: 20170643. doi: 10.1098

140. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation / A. Tsiakkas, Y. Saiid, A. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, N 1. – P. 87.

141. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation / N. O’Gorman, D. Wright, A. Syngelaki, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, N 1. – P. 103–112.



142. Cordina M. Association between maternal haemoglobin at 27-29weeks gestation and intrauterine growth restriction / M.Fernandez, A. Syngelaki, K. H.Nicolaidis, N.A. KametasM.Cordina, S.Bhatti, // Pregnancy Hypertens.– 2015. – № 5(4). – P. 339-345.

143. Crocker I.P. Review: Endothelial progenitor cells in pregnancy and obstetric pathologies / I P. Crocker, P.I. Sipos // Placenta. – 2013. – Vol. 34, suppl. – P. S62-S67.

144. Crovetto F. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction / F.Crovetto, S.Triunfo, F.Crispi, V.RodriguezSureda, C.Dominguez, -E. Gratacos F.Figueras, // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – № 49(3). – P. 349-356.

145. Cytokines activation in placenta is required for antiphospholipid antibody– induced fetal loss / [V.M. Olers, G. Irardi et al.] // J. Exp. Med. –2002. – Vol.195, №2. – P. 211–20.

146. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-medicated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial / [E. Rey, P. Garnean et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2009. – Vol.7, №1. – P. 58–64.

147. de Bruyn A. Carnitine Deficiency and Pregnancy / A. de Bruyn, Y. Jacquemyn, K. Kinget, F. Eyskens // Case Rep Obstet Gynecol. – 2015. – P. – 101468.

148. Decidual Haemostasis, Inflammation and Angiogenesis in Preeclampsia / [C.J. Lockwood, S.J. Huang et al.] // Seminars in Thromb. Hemost. – 2011. – Vol.37, №2. – P. 158–163.

149. Denny L. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders / L. Denny, S. Coles, R. Blitz // Am Fam Physician – 2017. – № 96(8). – P. 515-522.

150. Ductus venosus Doppler and the postnatal outcomes of growth restricted fetuses with absent end-diastolic blood flow in the umbilical arteries

/Hidaka N, Sato Y, Kido S, Fujita Y, Kato K. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2017 Oct;56(5):642-647. doi: 10.1016/j.tjog.2017.08.012.

151. Early restriction of placental growth results in placental structural and gene expression changes in late gestation independent of fetal hypoxemia./ Zhang S, Barker P, Botting KJ, Roberts CT, McMillan CM, McMillen IC, Morrison JL.//Physiol Rep. 2016 Dec;4(23). pii: e13049.

152. El-Hattab A. W. Systemic Primary Carnitine Deficiency / A. W. El-Hattab // Gene Reviews. – 2012.

153. Endothelial dysfunction by genesis of complications of pregnancy and violations of fetus / [D.S. Tony, H.S. Wang, T.H. Wang et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol.179, №6, Pt. 1. – P. 1539–1544.

154. Ferrazzi E. Obstetrical management of fetus with intra uterine growth restriction (IUGR) and late IUGR / E. Ferrazzi, D. Casati, S. Zullino, E. Rosti // Acta Biomed. – 2015. – № 29. – P. 86.

155. Fetal growth restriction: current knowledge./Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E.// Arch Gynecol Obstet. 2017 May;295(5):1061-1077.

156. Feto-maternal intervactions in pregnancies: placental microparticles activate peripheral blood monocytes / [Messerli M., May K. et al.] // Placenta. – 2010. – Vol.31, №2. – P. 106–112.

157. Figueras F., Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction / F.Figueras, E.Gratacos // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.– 2017.– № 38.– P. 48-58.

158. Formyl peptide receptor-2 is decreased in fetal growth restriction and contributes to placental dysfunction./Lappas M, McCracken S, McKelvey K, Lim R, James J, Roberts CT, Fournier T, Alfaidy N, Powell KL, Borg AJ, Morris JM, Leaw B, Singh H, Ebeling PR, Wallace EM, Parry LJ, Dimitriadis E, Murthi P.// Mol Hum Reprod. 2017 Dec 20. doi: 10.1093

159. Goodrum LA Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / LA Goodrum, G.R. Saade, MA Belfort [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 400-205.
160. Gordijn S. J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S.J.Gordijn, I.M.Beune, B.Thilaganathan, A.Papageorghiou, A. A.Baschat, P. N.Baker, R. M.Silver, K.Wynia, W.Ganzevoort // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – № 48 (3). – P. 333-339.
161. Gramellini D. Prognostic factors by development of hypotrophy of fetus / [D. Gramellini, M.C. Folli, S. Raboni et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol.79, №3. – P. 416–420.
162. Granulocyte apoptosis in the pathogenesis and resolution of lung disease / S. M. Bianchi, D. h. Dockrell, S. A. Renshaw [et al.] // Clinical Science. – 2006. – Vol. 110, № 3. – P. 293–304.
163. Groesch K.A Nitric oxide generation affects pro– and anti-angiogenic growth factor expression in primary human tro– phoblast / KA Groesch, R.J. Torry, AC. Wilber [et al.) // Placenta. – 2011. -Vol.32, №12.-P. 926-931.
164. Gupta S, Chauhan M, Sen J, Nanda S.Effect of Transdermal Nitroglycerine on Doppler Velocity Waveforms of the Uterine, Umbilical and Fetal Middle Cerebral Arteries in Patients with Chronic Placental Insufficiency: A Prospective RCT.//J Clin Diagn Res. 2017 Jul;11(7):QC13-QC17.
165. Henrichs J. Effectiveness and cost-effectiveness of routine third trimester ultrasound screening for intrauterine growth restriction: study protocol of a nationwide stepped wedge cluster-randomized trial in The Netherlands (The IRIS Study) / J.Henrichs, V.Verfaillie, L.Viester, M Westerneng, B.Molewijk, A. Franx, H. van der Horst, J. E. Bosmans, A. de Jonge, P. Jellema // BMC Pregnancy Childbirth. – 2016. – № 16(1). – P. 310.
166. Henson M.C. Modern methods of diagnostics of antenatal hypotrophy of fetus / M.C. Henson, V. Daniel // Biol of Reprod. – 2000. – Vol.63. – P. 1219–1228.

167. Hughey M. Apoptosis function by eclampsia: a critical evaluation / M. Hughey, R.E. Sabbagha // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.131, №8. – P. 82–830.

168. Hughey M. Apoptosis function by eclampsia: a critical evaluation / M. Hughey, R.E. Sabbagha // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.131, №8. – P. 82–830.

169. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia / [L.C. Giudice, N.A. Martina, R.A. Crystal et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.176, № 4. – P. 751–757.

170. Interleukin1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and preeclampsia / J.H. Southcombe, C.W. Redman, I.L. Sargent [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2015. – Vol. 181, N 3. – P. 480–490.

171. Intra- versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes/Ott J, Pecnik P, Promberger R, Pils S, Binder J, Chalubinski KM // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Oct 26;17(1):366.

172. Inui A. Feeding and body-weight regulation by mediation of the actions of growth factor of placenta / A. Inui A. // *Trends Neurosci.* – 2009. – Vol. 22. – P. 62–67.

173. Kam P. C. Apoptosis: mechanisms and clinical implications / P. C. Kam, N. I. Ferch // *Anaesthesia* – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1081-1093.

174. Kant A., Seth N., Rastogi D. Comparison of Outcome of Normal and High-Risk Pregnancies Based Upon Cerebroplacental Ratio Assessed by Doppler Studies / A.Kant, N.Seth, D.Rastogi // *J Obstet Gynaecol India.* – 2017. – № 67(3). – P. 173-177.

175. Karowicz-Bilińska, Ковальська-Коррек U, Kobos J, Pasiński J. Evaluation of the expression of selected pro- and anti-apoptotic factors in syncytiotrophoblasts of human placenta and changes observed after vitamin

supplementation / A. Karowicz-Bilińska, U. Ковальська-Копрек, J. Kobos, J. Pasiński // *Ginekol Pol.* – 2015. – № 86 (11). – P. 833-839.

176. Katharine Pike J. Jane Pillow, Jane S. Luc Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction/*Semin Fetal Neonatal Med.* April 2012 Volume 17, Issue 2, Pages 92–98

177. Kautman P. Endovascular trophoblast vivagion: interl cations for the pathogen nesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / P. Kautman, S. Black, Z.B. Huppert // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol.69. – P. 1–7.

178. Keller U. Carnitine status of pregnant women: effect of carnitinesupplementation and correlation between iron status and plasma carnitine concentration / U. Keller, C. van der Wal, G. Seliger, C. Scheler, F. Röpke, K. Eder // *Eur J Clin Nutr.* – 2009. – № 63(9). – P. -1098-1105.

179. Kępka A. The role of carnitine in the perinatal period / A. Kępka, S. Chojnowska, O. E. Okungbowa, K. Zwierz // *Dev Period Med.* – 2014. – №18(4). – P. 417-425.

180. Kety S.S. The angiogenesis factor growth and placenta insufficiency / S.S. Kety, C.F. Schmidt // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol.143. – P.53–66.

181. Khalil A. The role of arginine, homoargmine and nitric oxide in pregnancy / Khalil A., L. Hardman, P.O. Brien // *Amino. Acids.* – 2015. – Vol. 47, № 9. – P. 1715-1727.

182. Komacki J. The use of Doppler in the second half of pregnancy / J. Komacki, J. Skrzypczak // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 8. – P. 626–630.

183. Kovo M. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia / M. Kovo, L Schreiber, O. Elyashiv [et al ] // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 316-321.

184. Kroener L. Predisposing Factors to Abnormal First Trimester Placentation and the Impact on Fetal Outcomes / L. Kroener, E.T. Wang, M.D. Pisarska // *Semin. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 27–35.

185. Langheinrich A.C. Quantitative 3D micro-CT imaging of the human fetoplacental vasculature in intrauterine growth restriction / [S. Vorman, J. Seidensticker, M. Kampschulte et al.] // *Placenta*. – 2008. Vol.29, №11. – P. 937–941.
186. Lanir N. Haemostatic mechanisms in human placenta / N. Lanir, A. Aharon, B. Brenner // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2009. – Vol.16, №2. – P. 183–195.
187. Iaskay T. Neutrophil granulocytes as host cells and transport vehicles for intracellular pathogens: apoptosis as infection-promoting factor / T. Iaskay, G. van Zandbergen, W. Solbach // *Immunobiology*. – 2008. – Vol. 213, № 3–4. – P. 183–191
188. Li R.H. The effects of growth factors on human normal placental cytotrophoblast cell proliferation / R.H. Li, L.Z. Zhuang, U.Z. Hum // *Reprod.* – 2007–Vol.12, №4. – P. 830–834.
189. Lijnen H.R. Endothelium in hemostasis and thrombosis / H.R. Lijnen, D. Collen // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol.39, №4. – P. 343–350.
190. Linasmita V.J. Antenatal screening of small-for-gestational age infants by symphysial-modal height measurement / V.J. Linasmita // *Med. Assoc. Thai.*–2010. – Vol68, №11. – P. 587–591.
191. Liu J. Metabolomic Research on Newborn Infants With Intrauterine Growth Restriction / J. Liu, X.X. Chen ., X.W. Li , W. Fu , W.Q. Zhang // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – № 95(17).
192. Longo L.D. Intrauterin growth retardation / L.D. Longo, H. Bartels // *Bethesda: DHEW Publication No (NTH)*. – 2001. – P. 73–361.
193. Looney M. R. Neutrophil sandwiches injure the microcirculation / M. R Looney, M. A. Matthay // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 364-366.
194. Maianski N.A., Geissler J., Srinivasula S.M., Alnemri E.S., Roos D., Kuijpers T.W. Functional characterization of mitochondria in neutrophils: a role restricted to apoptosis / *Cell Death Differ* // N.A. Maianski, J Geissler, S.M. Srinivasula, E.S. Alnemri, D. Roos , T.W. Kuijpers // *Cell Death Differ.* – 2004, № 11(2). – P. 143-153.

195. Manganese superoxide dismutase negatively regulates the induction of apoptosis by 5-fluorouracil, peplomycin and gamma-rays in squamous cell carcinoma cells / E. Ueta, K. Yoneda, T. Yamamoto [et al.] // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1999. -Vol. 90, № 5. – P. 555-

196. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation / [Matpetic S.G., K.A. Wathen, E.Tuutt et al.]// *L Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol.91, №1. – P. 180 –184.

197. Mining DNA methylation alterations towards a classification of placental pathologies/Wilson SL, Leavey K, Cox BJ, Robinson WP//*Hum Mol Genet.* 2018 Jan 1;27(1):135-146

198. Molnár A., Surányi A., Jakó M., Nyári T., Németh G. Examination of placental three-dimensional power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction / A. Molnár, A. Surányi, M. Jakó, T. Nyári, G. Németh // *Orv Hetil.* – 2017. – № 158(26). – P. 1008-1013.

199. Monier I. Does the Presence of Risk Factors or Fetal Growth Restriction Increase the Probability of Antenatal Detection? A French National Study/ I.Monier, B.Blondel, A.Ego, M.Kaminski, F.Goffinet, J.Zeitlin // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2016. – № 30(1). – P. 46-55.

200. Moodley S.J. Intrauterin Growth Restriction (IUGR) / SJ. Moodley // *Essentials of Maternal Fetal Medicine* / Ed. Ashemead G.G., Reed G.B. – New-York: International Thomson Publ., 2007. – P. 81–93.

201. Myatt L. The action of nitric oxide in the perfused human fetalplacental circulation / L. Myatt, A. Brewer, D.E. Brockman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.64, №2. – P. 687–692.

202. Nathan C. Neutrophils and immunity:challenges and opportunities / C. Nathan // *Nature Reviews Immunology.* – 2006. – Vol. 6. – P. 73–182.

203. Neri I. L-arginine supplementation in women with chronic hypertension: impact on blood pressure and maternal and neonatal complications / I. Neri, F. Monari, L. Sgarbi [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2010. – Vol. 23, № 12. – P. 1456-1460.

204. Ness R.B. Shred and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia / R.B. Ness, M. Baha, I. Siba // *Am J Obstet and Gynecol.* – 2006. – Vol.145. – P. 40–49.

205. Oepkes D., Sueters M. Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies / D. Oepkes, M. Sueters // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2017. – № 38. – P. 59-70.

206. Onis M. Nutritional interventions to prevent intrauterine growth retardation: evidence from randomized controlled trials / M. Onis, J. Villar, M. Gul-mezoglu // *Eur. J. Clin.Nutr.* – 1998. – Vol.52, Suppl. 1. – P. S83–93.

207. Ott W.J. Immunity diagnosis of altered fetal growth by use of prenatal diagnostics/ W.J. Ott, S. Doyle // *Obstet. and Gynec.* – 2004. – Vol.73, №3. – P. 209–214.

208. Palmer R.M. A Grous factor and their receptors in the formation by vascular endothelial cells / R.M. Palmer, S. Moncada // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – Vol.158, №1.– P. 348–352.

209. Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa./Baumfeld Y, Herskovitz R, Niv ZB, Mastrolia SA, Weintraub AY.//*Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;56(3):331-335

210. Placental insufficiency among high-risk pregnancies with a normal umbilical artery resistance index after 32weeks./Geerts L1, Van der Merwe E2, Theron A3, Rademan K4//*Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Oct;135(1):38-42.

211. Plasma Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Solube Receptor p55 (sTNF p55) Concentration in Ecliptics, Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women / M.A. Wiliams, K. Mahomed, A. Farrand et al.] // 11th World Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). – 2005. – P. 572.



212. Postnatal effects of intrauterine treatment of the growth-restricted ovine fetus with intra-amniotic insulin-like growth factor-1.//Spiroski AM, Oliver MH, Jaquier AL, Prickett TCR, Espiner EA, Harding JE, Bloomfield FH.//J Physiol. 2017 Dec 12. doi: 10.1113/JP274999.

213. Regulation of chemokine production in response to pro-inflammatory cytokines in first trimester decidual cells / [Huang S.J., Schatz F. et al.] J. Reprod. Immunol. –2006. –Vol 72, №1–. –P. 60–63.

214. Remodelling of collagen fibres in the placentas of women with venous insufficiency during pregnancy./OrtegaMA1,2, Asúnsolo Á2,3, Álvarez-RochaMJ1, RomeroB1,2, DeLeón-LuisJ4, Álvarez-MonM1,2,5, BujánJ6,2, García-HonduvillaNHistolHistopathol. 2017 Nov 24:11948..

215. Reshef R. A profound decrease in maternal arginine uptake provokes endothelial nitration in the pregnant rat / Reshef R., D. Schwartz, M. Ingbir [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. 1156-1163.

216. Revealed versus concealed criteria for placental insufficiency in an unselected obstetric population in late pregnancy (RATIO37): randomised controlled trial study protocol./Figueras F1,2, Gratacos E1,2, Rial M1,2, Gull I3, Krofta L4, Lubusky M5, Cruz-Martinez R6, Cruz-Lemini M6, Martinez-Rodriguez M6, Socias P7, Aleuanlli C7, Cordero MCP7//BMJ Open. 2017 Jun 15;7(6):e014835.

217. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction./Wixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST.//Placenta. 2017 Jun;54:117-124. doi: 10.1016/j.placenta.2016.11.012. Epub 2016 Nov 25. Review

218. Rodriguez A. First, Second, and Third Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / A. Rodriguez, M.G. Tuuli, A.O. Odibo // Clin. Lab. Med. – 2016. – Vol. 36, N 2. – P. 331–351.

219. Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction / CM. Salafia //J. Clin.Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol.4. – P. 740–749.

220. Sand A.E. Effects of expression endothelial growth factor on endothelin and contractions in human placental arteries / A.E. Sand, E. Andersson, G. Fried // *Acta Physiol. Scand.* – 2002. – Vol.174, №3. – P. 217–223.

221. Sankaralingam S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S.T. Davidge // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 85, № 1): – P. 194-203.

222. Schneuer FJ, Nassar N. Maternal Obesity and Male Genital Anomalies: Potential Role of Placental Insufficiency and Metabolic Syndrome.//*Paediatr Perinat Epidemiol.*– 2017/– Sep;31(5):e1-e3

223. Seravalli V., Baschat A. A. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction / V. Seravalli, A. Baschat // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2015. – № 42(2). – P. 275-288.

224. Shi M. Y., Wang Y. F., Huang K., Yan S. Q., Ge X., Chen M. L., Hao J. H., Tong S. L., Tao F. B. The effect of pre-pregnancy weight and the increase of gestational weight on fetal growth restriction: a cohort study / M. Y. Shi, Y. F. Wang , K. Huang, S. Q. Yan, X. Ge, M. L. Chen, J. H. Hao, S.L. Tong, F. B. Tao // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 2017. – № 51(12). – P. 1074-1078.

225. Significance antyphospholipid antibodies in normal pregnancies and growth-retarded of fetus / [J.W. Wladimiroff, J.A.G.W. Van den Wijngaard, S. Degani et al.] // *Obstet. Gynec.* – 2007. Vol.69. №5. – P. 705–709.

226. Simon C. Abnormality angiogenesis of placenta / C. Simon, J.C. Martin, A. Pellicer // *Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2010. –Vol.14, №5. – P. 815–826.

227. Stevenson GN1, Noble JA2, Welsh AW3, Impey L4, Collins SL5. Automated Visualization and Quantification of Spiral Artery Blood Flow Entering the First-Trimester Placenta, Using 3-D Power Doppler Ultrasound.//*Ultrasound Med Biol.* 2018 Jan 2. pii: S0301-5629(17)32462-6. doi: 10.1016

228. Tang L, He G, Liu X, Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction / *Reproduction.*– 2017 Jun;153(6):R227-R240. doi: 10.1530/REP-16-0287. Review

229. Temming L. A. Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes / L. A. Temming, J. M. Dicke, M. J. Stout, R. M. Rampersad, G. A. Macones, M. G. Tuuli, A. G. Cahill // *Obstet Gynecol.*– 2017. – № 130(4). – P. 865-869.

230. The extent of intrauterine growth restriction determines the severity of cerebral injury and neurobehavioural deficits in rodents./Ruff CA, Faulkner SD, Rumajogee P, Beldick S, Foltz W, Corrigan J, Basilious A, Jiang S, Thiyyagalingam S, Yager JY, Fehlings MG.//*PLoS One.* 2017 Sep 21;12(9):e0184653

231. The Immunological of pregnancy / [W. Yong, S. Cho. Jae, S. Kim. Haeng et al.] // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*– 2010. Vol.159 – P. 1311–1324.

232. The mitochondrial network of human neutrophils: role in chemotaxis, phagocytosis, respiratory burst activation, and commitment to apoptosis / G. Fossati, D. A. Moulding, D. G. Spiller [et al.] // *J. Immunol* – 2003. – Vol. 170, № 4.-P. 1964-1972.

233. Tikvica A. Nitric oxide synthesis in placenta is increased in intrauterine growth restriction and fetal hypoxia / A. Tikvica, M. Kusan Jukic, I. Pintaric I, Medic M, Hudicek-Martincic G, Kosec V, Salihagic-Kadic A.[et al.] // *Coll. Antropol.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 565-570.

234. Tipi-Akbas P. Lowered serum total L-carnitine levels are associated with obesity at term pregnancy / P. Tipi-Akbas, D. T. Arioz, M. Kanat-Pektas, T. Koken, G. Koken, M. Yilmazer // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2013. – № 26(15). – P. 1479-1483.

235. Tranquilli A.L. Amniotic levels of nitric oxide and vascular endothelial growth factor in pregnancy with subsequent intrauterine fetal death / A.L. Tranquilli, S.R. Giannubilo, V. Bezzeccheri [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 114, №2. – P. 162-165.

236. Unterscheider J. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications / J. Unterscheider, K. O'Donoghue, F.D. Malone // *Am. J. Perinatal.* – 2015.-Vol. 32, №4.-P. 307-316.

237. Van den Bosch T. Maximum Peak Systolic Velocity and Management of Highly Vascularized Retained Products of Conception / T. Van den Bosch, D. Van Schoubroeck, D. Timmerman // *J Ultrasound. Med.* – 2015. – Vol. 34, N 9. – P. 1577–1582.

238. Vascular endothelial growth factor is bound in amniotic fluid and maternal serum / [P. Vuorela-Vepsalainen, H. Alfthan, A. Orpana et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol.14, №5. – P. 1346–1351.

239. Vassiliadou N. Analysis of efficiency of treatment of placenta insufficiency and fetus growth retardation / N. Vassiliadou, J.N. Buhner // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol.69, № 4. P.760–767.

240. Vayssiere C. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / C. Vayssiere, L. Sentilhes, A. Ego [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 193.-P. 10-18.

241. Wallenburg, H.C. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole I H.C. Wallenburg, N. Rotmans // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.157, №5. – P. 1230–1235.

242. Wilson SL1, Robinson WP2 Utility of DNA methylation to assess placental health.//*Placenta.* 2017 Dec 14. pii: S0143-4004(17)31233-

243. Yuen B.SJ. Abundance of placenta in fetal apoptosis is related to fetal body weight / [B. SJ.Yuen, J.C. Mc Millen, M.E. Symonds et al.] // *J. Endocrinol.* – 2009. – Vol.163. – P. R1–R4.

244. Zheng C. Doppler echocardiographic studies on the fetal cardiac function in intrauterine growth retardation / C. Zheng, Y. Liu, C. Chang // *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih.* –2007. Vol.32. №12. – P. 725–727.

245. Zhong Y. Serum screening in first trimester to predict preeclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta analysis / Y. Zhong, F. Zhu, Y. Ding // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 191.