

Міністерство охорони здоров'я України
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Міністерство охорони здоров'я України
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Бережна Варвара Анатоліївна

УДК 618.3-071

Дисертація

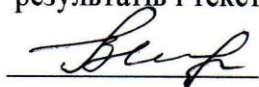
Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів
у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода

22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина

14.01.01. – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



(підпис)

В. А. Бережна

Науковий керівник:

Громова Антоніна Макарівна, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2021

Анотація

Бережна В.А. Прогностичні критерії трансформуючого фактору росту β та роль макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.01. – акушерство та гінекологія (222 – Медицина). – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021. – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі в акушерстві, що полягає у дослідженні рівня ТФР- β_1 та рЕнг, як прогностичних критеріїв та визначення поляризації макрофагів у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП).

ЗВУРП залишається актуальною проблемою сучасного акушерства, неонатології та гінекології, що обумовлено високими показниками перинатальних ускладнень та захворюваності, смертності, значними репродуктивними втратами та витратами на лікування новонароджених, соціальними та економічними збитками. Доцільно зауважити, що більш поглиблене вивчення даного ускладнення вагітності потрібне для виявлення ЗВУРП в ранні терміни для більш ефективного лікування, а головне – своєчасної профілактики. У регуляції функціонального стану плаценти та розвитку плода ключове значення належить ангіогенним факторам, таким як трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1) та його ко-рецептор, розчинний ендоглін (рЕнг). Також важливу роль у регуляції вагітності та підтриманні гомеостазу в системі «мати – плацента – плід» відіграють макрофаги. Порушення поляризації макрофагів відзначено при плацентарній дисфункції, що супроводжує патологічну вагітність, зокрема й ЗВУРП. Отже дотепер триває пошук нових прогностичних маркерів ранньої діагностики ЗВУРП.

Мета дослідження – оцінити клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок зі ЗВУРП, визначити прогностичну цінність ангіогенних маркерів, встановити поляризацію макрофагів при формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Завдання дослідження: провести ретроспективний аналіз перебігу вагітності, яка ускладнилась ЗВУРП та визначити фактори ризику; визначити загальноклінічну відмінність та оцінити данні ультразвукового дослідження з доплерометричним контролем між жінками зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку; визначити рівень ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) в сироватці крові у вагітних зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку; на основі рівнів ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) запропонувати прогностичні критерії ЗВУРП; охарактеризувати морфофункціональний стан плацент шляхом комплексного макро- та мікроскопічного гістологічного дослідження, провести органо- та морфометричний аналіз плацентарної тканини жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження; дослідити стан та роль поляризації макрофагів M1/M2 в плацентарній тканині жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань дослідження використовували ретроспективний, загальноклінічний, інструментальний (ультразвукове та доплерометричне дослідження), імуноферментний, органо- та морфометричний, морфологічний, імуногістохімічний, статистичні методи.

Уперше визначено роль ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг у крові), як ключових факторів ризику розвитку вагітності ускладненої ЗВУРП, що завершилась народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку та процесу поляризації M1/M2 макрофагів (CD68+ та CD163+ макрофаги / мононуклеари) у плаценті при ЗВУРП.

Уперше на основі ROC-аналізу розрахована прогностична значущість предикторів раннього виявлення дитини з малою вагою до гестаційного віку

на основі маркерів – ТФР- β_1 (AUC=0,807; Std. Error=0,102; 95% ДІ 0,6075–1,007; $p=0,01$), якість прогнозування при точці розподілу $d=143,7$ з чутливістю 83,3% та специфічністю 62,5%) та pЕнг (AUC=1,0; Std. Error=0; 95% ДІ 1–1; $p<0,0001$), якість прогнозування при точці розподілу $d=4,5$ з чутливістю 100% та специфічністю 75%, значення $d>4,5$).

Уперше виявлено, що порушення поляризації про- та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів (CD68+ та CD163+) у різних тканинних компартментах плаценти (в амніотичній оболонці, стромі, кровоносних капілярах або фіброзно змінених термінальних ворсинах, або в міжворсинчастому просторі) визначається їх функціональним станом та роллю відповідно до перебігу ЗВУРП. Показано, що у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась пологами після 37 тижня вагітності на відміну від жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась пологами до 36⁺⁶ тижня вагітності рівень експресії прозапальних CD68+ макрофагів / мононуклеарів підвищений у фіброзно змінених термінальних ворсинах і міжворсинчастому просторі, але знижений у стромі та всередині кровоносних судин ворсин, тоді як рівень експресії протизапальних CD163+ макрофагів / мононуклеарів зростає в кровоносних капілярах ворсин і міжворсинчастому просторі, але знижується в амніотичній оболонці та стромі термінальних ворсин.

Доповнено наукові дані відносно морфологічної та морфометричної складової плацентарної тканини при ЗВУРП у жінок, що народили дитину до 36⁺⁶ тижня вагітності, зокрема відзначено більш виражені ознаки гіповаскуляризації (зниження показників діаметру та площі гемокапілярів, показників відсотку утворення синцитіокапілярних мембран від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти, об'ємної щільності капілярів) та ознаки гіпоплазії ворсин хоріона (зниження проліферації термінальних ворсин та частки симпластичних вузликів, збільшення товщини синцитіотрофобласту термінальних ворсин та об'ємної щільності сполучної тканини).

Розроблено та впроваджено в практику нові методи визначення локалізації M1 та M2 макрофагів / мононуклерів у плаценті, що може застосовуватися в клініко-діагностичних лабораторіях для оцінки та діагностики субпопуляційного складу тканин плаценти при ЗВУРП.

Запропоновано для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП з народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку використовувати визначення концентрації ТФР- β_1 та рЕнг в крові матері. Зниження рівня концентрації ТФР- β_1 нижче 143,7 нг/мл та підвищення рівня рЕнг вище 4,5 нг/мл – свідчить про потенційно високий ризик розвитку плода малої ваги до гестаційного віку у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП.

Встановлено, що рівень концентрації ТФР- β_1 вірогідно вищий ($47,2 \pm 3,5$ нг/мл проти $39,7 \pm 2,2$ нг/мл, $p < 0,05$), а рівень концентрації рЕнг, навпаки, вірогідно нижчий ($9,2 \pm 0,2$ нг/мл проти $9,8 \pm 0,2$ нг/мл, $p < 0,05$) у жінок зі ЗВУРП, які народили дитину до 36⁺⁶ тижня вагітності, ніж у жінок зі ЗВУРП, що народили дитину після 37 тижня вагітності, що також має несприятливе прогностичне значення у ранній діагностиці передчасних пологів до відповідного терміну гестації при вагітності ускладненій ЗВУРП.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку плода, трансформуючий фактор роста β_1 , розчинний ендоглін, мала вага до гестаційного віку, достатня вага до гестаційного віку, народження дитини після 37 тижня вагітності, народження дитини до 36⁺⁶ тижня вагітності, CD68+ макрофаги / мононуклеари, CD163+ макрофаги / мононуклеари, M1 та M2 субпопуляції макрофагів / мононуклеарів.

Summary

Berezhna V.A. Prognostic criteria of transforming growth factor β and the role of macrophages in the formation of fetal intrauterine growth restriction. – Qualification research work on the manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 14.01.01. «Obstetrics and Gynecology» (222 – Medicine). – Ukrainian

Medical Stomatological Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2021. – Ukrainian Medical Stomatological Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2021.

The dissertation presents theoretical generalization and a new solution of a relevant scientific and practical problem in obstetrics, which relies on the study of the level of TGF- β_1 and sEng as prognostic criteria and determining the macrophage polarization in the formation of fetal intrauterine growth restriction (IUGR).

IUGR remains a pressing problem in modern obstetrics, neonatology, and gynecology due to high rates of perinatal complications and morbidity, mortality, significant reproductive losses, and the cost of neonatal treatment, as well as social and economic losses. It is worth noting that an in-depth study of this complication of pregnancy is needed to detect IUGR at an early stage for more effective treatment, and most importantly, for its timely prevention. In the regulation of the functional state of the placenta and fetal development, the key role belongs to angiogenic factors, such as transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and its co-receptor, soluble endoglin (sEng). Macrophages also play an important role in the regulation of pregnancy and the maintenance of homeostasis in the mother-placenta-fetus system. Disruption of macrophage polarization has been noted in placental dysfunction that accompanies pathological pregnancy, including IUGR. Therefore, the search for new prognostic markers of early diagnosis of IUGR is still ongoing.

The aim of the study was to evaluate the clinical course of pregnancy and childbirth in women with IUGR, determine the prognostic value of angiogenic markers and polarization of macrophages in the formation of fetal intrauterine growth restriction.

The objectives of the study were to conduct a retrospective analysis of the course of pregnancy, complicated by IUGR, and identify the risk factors; to determine the general clinical difference and to evaluate the data of ultrasound examination with Doppler control between women with IUGR who gave birth to children with low and sufficient weight before gestational age; to determine the level of angiogenic factors (TGF- β_1 and sEng) in the serum of pregnant women with

IUGR who gave birth to children with low and sufficient weight before gestational age; on the basis of levels of angiogenic factors (TGF- β_1 and sEng) to offer prognostic criteria of IUGR; to characterize the morphofunctional state of the placenta through the comprehensive macro- and microscopic histological examination, to conduct organo- and morphometric analysis of the placental tissue in women whose pregnancy was complicated by IUGR with different stages of childbirth; to investigate the state and role of polarization of M1/M2 macrophages in the placental tissue of women whose pregnancy was complicated by IUGR with different stages of childbirth.

To achieve the goal and the objectives of the study, retrospective, general clinical, instrumental (ultrasound and Doppler assessment), enzyme-linked immunoassay, organo- and morphometric, morphological, immunohistochemical, and statistical methods of research were used.

For the first time, the study identified the role of angiogenic factors (TGF- β_1 and sEng in the blood) and the process of polarization of M1/M2 macrophages (CD68+ and CD163+ macrophages / mononuclear cells in the placenta) as the key risk factors for the development of pregnancy complicated by IUGR and resulting in the delivery of a child with low birth weight before gestational age.

For the first time, the prognostic significance of predictors for early detection of a child with low weight before gestational age was calculated based on ROC-analysis using the markers – TGF- β_1 (AUC = 0.807; Std. Error = 0.102; 95% CI 0.6075-1.007; $p = 0.01$), the quality of prediction at the distribution point $d = 143.7$ with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 62.5%) and sEng (AUC = 1.0; Std. Error = 0; 95% CI 1–1; $p < 0.0001$), the quality of prediction at the distribution point $d = 4.5$ with a sensitivity of 100% and a specificity of 75%, the value of $d > 4.5$).

For the first time, it was found that the polarization disruption of pro- and anti-inflammatory M1 and M2 subpopulations of macrophages / mononuclear cells (CD68+ and CD163+) in different tissue compartments of the placenta (in the amniotic membrane, stroma, blood capillaries or in the fibrously altered terminal villi, or the intervillous space) is determined by their functional state and role in

accordance with the course of IUGR. It has been shown that in women whose pregnancy was complicated by IUGR and resulted in childbirth after 37 weeks of pregnancy, in contrast to women whose pregnancy was complicated by IUGR and resulted in up to 36⁺⁶ weeks of pregnancy, the expression of proinflammatory CD68 + macrophages / mononuclear cells increased in the fibrously altered terminal villi and intervillous stroma and inside the blood vessels of the villi, whereas the level of expression of anti-inflammatory CD163 + macrophages / mononuclear increased in the blood capillaries of the villi and the intervillous space, but decreased in the amniotic membrane and stroma of the terminal villi.

The research supplemented the scientific data on the morphological and morphometric component of the placental tissue in IUGR in women who gave birth up to 36⁺⁶ weeks of pregnancy, in particular, indicating the more pronounced signs of hypovascularization (decreased diameter and area of hemocapillaries, percentage of syncytiocapillary membranes formation from all capillaries of placental terminal villi, volume density of capillaries) and the signs of hypoplasia of chorionic villi (the decreased proliferation of terminal villi and the proportion of symplastic nodules, the increased thickness of the syncytiotrophoblast of the terminal villi and volume density of connective tissue).

New methods for determining the localization of M1 and M2 macrophages / mononuclear cells in the placenta have been developed and implemented into practice, which can be used at clinical diagnostic laboratories to assess and diagnose the subpopulation composition of the placental tissues in IUGR.

It is proposed to use the determination of TGF- β_1 concentration and sEng in the mother's blood when predicting the fetus with low weight before gestational age at early stages of IUGR development. A decreased level of TGF- β_1 below 143.7 ng/ml and an increased level of sEng above 4.5 ng/ml indicates a potentially high risk for the development of the fetus with low birth weight before gestational age in women whose pregnancy is complicated by IUGR.

It was found that the concentration level of TGF- β_1 is reliably higher (47.2 ± 3.5 ng/ml vs. 39.7 ± 2.2 ng/ml, $p < 0.05$), and the concentration level of sEng, on the

contrary, is reliably lower (9.2 ± 0.2 ng/ml vs. 9.8 ± 0.2 ng/ml, $p < 0.05$) in women with IUGR who gave birth to children prematurely than in women with IUGR who gave birth to children at term, which also has an unfavorable prognostic value in the early diagnosis of preterm birth before the appropriate gestational age in pregnancy complicated by IUGR.

Keywords: fetal intrauterine growth restriction, transforming growth factor β_1 , soluble endoglin, low birth weight before gestational age, sufficient weight before gestational age, birth after 37 weeks of pregnancy, birth up to 36⁺⁶ weeks of pregnancy, CD68+ macrophages / mononuclear cells, CD163+ macrophages / mononuclear cells, M1 / M2 subpopulations of macrophages / mononuclear cells.

Список публікацій здобувачки за темою дисертації

в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

- 1) Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода. / А.М. Громова, В.А. Бережна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.

(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно ЗВУРП)

- 2) Роль гінекологічних захворювань при затримці внутрішньоутробного росту плода. / А.М. Громова, В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – №1(155). – С. 116-120.

(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, статистична обробка результатів, написання тексту)

- 3) Клініко-діагностичні зміни при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. – №4(158). – С. 96-100.

- 4) Імунологічна оптимізація методів діагностики при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2021. – №1(159). – С. 23-26.

- 5) Features of ultrasound imaging in fetal intrauterine growth retardation. / V.A. Berezhna // Проблеми екології та медицини. – 2021. – Т.25, №1-2. – С.3-6.

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Web of science:

- 6) Акушерські й антенатальні фактори затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз). / А.М. Громова, В.А. Бережна // Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, №3(120). – С.395-401.
(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, статистична обробка результатів, написання тексту)
- 7) Morphometric analysis of placental and m1/m2 macrophages polarization in the detection of fetal growth restriction. / V.A. Berezhna, A.M. Gromova, T.V. Mamontova, N.O. Udovyt'ska, I.I. Starchenko, L.E. Vesnina // Світ медицини та біології. – 2021. – №1(75). – С. 012-017.
(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір матеріалу для дослідження, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку)

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Scopus:

- 8) CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. / V.A. Berezhna, T.V. Mamontova, A.M. Gromova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. – Volume 74, Issue 2. – С. 213-219.
(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір матеріалу для дослідження, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку)

які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

- 9) Ретроспективний аналіз жінок з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів. Науково-

практична конференція (Харків, 16-17 травня 2019 р.): тези дод №1. – Харків, 2019. – С. 21.

- 10) Критерії факторів ризику затримки внутрішньоутробного розвитку плода при УЗД дослідженні. / В.А. Бережна, А.М. Громова // Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. Пленум асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 3-4 жовтня 2019 р.): мат. доп. – Київ, 2019. – С. 3- 4.

(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів)

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Анотація | 2 |
| Перелік умовних скорочень | 14 |
| Вступ | 16 |
| Розділ 1. Огляд літератури..... | 24 |
| 1.1. Сучасний стан проблеми затримки внутрішньоутробного розвитку плода..... | 24 |
| 1.1.1. Етіологія затримки внутрішньоутробного розвитку плода | 24 |
| 1.1.3. Класифікації затримки внутрішньоутробного розвитку плода | 28 |
| 1.1.4. Діагностика затримки внутрішньоутробного розвитку плода | 31 |
| 1.1.5. Ускладнення затримки внутрішньоутробного розвитку плода | 33 |
| 1.2. Патогенетична роль трансформуючого фактору росту β та розчинного ендогліна при затримці внутрішньоутробного розвитку плода | 36 |
| 1.2.1. Роль трансформуючого фактору росту β при ЗВУРП..... | 36 |
| 1.2.2. Роль розчинного ендогліна при ЗВУРП..... | 39 |
| 1.3. Роль та клінічне значення макрофагів M1/M2 у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода | 42 |
| Розділ 2. Матеріали та методи досліджень | 49 |
| 2.1. Ультразвукове дослідження вагітних..... | 54 |
| 2.1.1. Вимірювання біпаріетального розміру та обводу голівки | 54 |
| 2.1.2. Вимірювання обводу живота та довжини стегнової кістки | 55 |
| 2.1.3. Вимірювання індексу амніотичної рідини | 56 |
| 2.1.4. Ультразвукова плацентометрія | 57 |
| 2.1.5. Визначення біофізичного профілю плода..... | 57 |
| 2.1.6. Доплерографічне дослідження кровотока плода | 62 |
| 2.2. Дослідження новонароджених | 63 |
| 2.3. Дослідження ангіогенних факторів росту в сироватці вагітних..... | 65 |
| 2.4. Морфофункціональне дослідження тканини посліду | 65 |
| 2.5. Імуногістохімічне дослідження посліду..... | 67 |
| 2.6. Методи статистичної обробки отриманих даних | 69 |
| РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК, ЩО НАРОДИЛИ ДІТЕЙ З МАЛОЮ ВАГОЮ ДО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ ТА ДІТЕЙ З НОРМАЛЬНИМИ АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ | 71 |

| | |
|---|------------|
| РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК, ВАГІТНІСТЬ ЯКИХ УСКЛАДНИЛАСЬ ЗВУРП ТА ЖІНОК З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ..... | 93 |
| 4.1. Загальна клінічна характеристика перебігу вагітності ускладненої затримкою внутрішньоутробного розвитку плода у жінок, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку та конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками | 93 |
| 4.2. Загальна характеристика параметрів ультразвукового обстеження вагітності ускладненої затримкою внутрішньоутробного розвитку плода у жінок, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку та конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками | 114 |
| 4.3. Аналіз показників трансформуючого фактору росту β_1 та розчинного ендогліну при затримці внутрішньоутробного розвитку плода | 133 |
| РОЗДІЛ 5. СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ ЗАТРИМЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА | 148 |
| 5.1. Особливості морфофункціонального стану плацент жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками | 148 |
| 5.2. Особливості M1 та M2 типів макрофагів плаценти жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками | 167 |
| РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ... | 191 |
| ВИСНОВКИ | 219 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 221 |
| ЛІТЕРАТУРА | 222 |
| Додатки | 256 |

Перелік умовних скорочень

АП – артерія пуповини

БПП – біофізичний профіль плода

БПР – біпаріетальний розмір голівки

ДВДГ – достатня вага до гестації

ДРТ – додаткові репродуктивні технології

ДС – довжина стегна

ЗВУРП – затримка внутрішньоутробного розвитку плода

ІАР – індекс амніотичної рідини

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

ІСО – індекс судинного опору

КТГ – кардіотокографія

М1 – класично активовані макрофаги

М2 – альтернативно активовані макрофаги

МВДГ – мала вага до гестації

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ОГ – обвід голівки

ОЖ – обвід живота

ОВП – очікувана вага плода

ПЕ – прееклампсія

ПЗРЖ – передньо-задній розмір живота

ПІ – пульсаційний індекс

ППК – плацентарно-плідний коефіцієнт

ПРЖ – поперечний розмір живота

ПФР – потилично-фронтальний розмір

рЕнг – розчинний ендоглін

СІ – судинний індекс

СКМ – синцитіокапілярні мембрани

СМА – середня мозкова артерія
СТФ – синцитиотрофобласт
ТФР-β – трансформуючий фактор росту бета
УЗД – ультразвукове дослідження
ЦПС – церебро-плацентарне співвідношення
ШВЛ – штучна вентиляція легень
CD – клітини – моноклональне антитіло, для диференційованого визначення макрофагів
CD68 – маркер ідентифікації макрофагів M1
CD163 – маркер ідентифікації макрофагів M2
COX-2 – циклооксигеназа-2
iNOS – індукцибельна синтаза оксиду азоту
IFN-γ – інтерферон-гама
IL – інтерлейкін
JAK – янус-кінази
LPS – ліпополісахарид
NF-κB – ядерний фактор κB
NK-клітини – природні клітини кілери
NO – оксид азоту
SGA – маловаговий до гестаційного віку
STAT – сигнальні перетворювачі і активатори транскрипції
TLR – толл-подібні рецептори
TNF-α – фактор некрозу пухлин альфа
V – об'єм структурних компонентів ворсини
Vvi – об'ємна щільність структурних компонентів термінальних ворсин

Вступ

Актуальність теми.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУРП) залишається актуальною проблемою сучасного акушерства, неонатології та гінекології, що обумовлено високими показниками перинатальної захворюваності, ускладнень, смертності, значними репродуктивними втратами та витратами на лікування новонароджених, соціальними та економічними збитками [1, 2].

Поширеність ЗВУРП у структурі акушерської патології складає від 15% до 20% всіх вагітностей [3, 4]. Під час виникнення даного ускладнення в 80-85% підтверджується маловаговий плід, в 10-15% діагностується ЗВУРП [5]. ЗВУРП є частою причиною смертності дітей, яка складає 8%, із них 1/3 відбулася до пологів і 2/3 в неонатальному періоді [6]. Активне вивчення факторів ризику та патогенетичних механізмів ЗВУРП є провідним напрямком сучасних досліджень, оскільки їх розкриття сприятиме покращенню ефективності діагностики, лікування, прогнозування та профілактики даної нозології.

Більш поглиблене вивчення даного ускладнення вагітності потрібне для виявлення ЗВУРП в ранні терміни вагітності для більш ефективного лікування, а головне своєчасної профілактики.

Відповідно до сучасних уявлень, ЗВУРП визначається, як зменшення росту плода менше 10-ї перцентилі для даного терміну гестації новонародженої дитини в залежності від статі, етнічної належності [7]. Проте, аналіз літературних джерел свідчить про більш широкий підхід у термінологічному визначенні даної патології, оскільки вітчизняні автори зазвичай використовують термін «затримка внутрішньоутробного розвитку плода» (ЗВУРП) [8-10] або «затримка внутрішньоутробного росту плода» [11, 12], тоді як закордонні – «intrauterine growth retardation» (IUGR) [13-16], «small for gestational age» (SGA) [17, 18], «fetal growth restriction» (FGR) [4, 19-22]. Ми вважаємо, що для визначення внутрішньоутробного обмеження зростання плода, підходить термін затримка внутрішньоутробного розвитку плода –

ЗВУРП. Оскільки з визначенням тільки росту плода можливо лише приблизно відобразити дану патологію.

В основі патогенезу ЗВУРП важлива роль належить формуванню та розвитку плода в системі «мати – плацента – плід», а саме морфологічним та функціональним змінам стану плацентарної тканини від компенсаторних механізмів при плацентарній недостатності до стадії декомпенсації. Плацентарна дисфункція з порушенням гемодинаміки є найбільш частою причиною зниження обміну кисню і поживних речовин при виникненні ЗВУРП. У регуляції функціонального стану плаценти та розвитку плода ключове значення належить ангіогенним факторам, які регулюють інвазію трофобласта, стимулюють ремоделювання спіральних артерій, сприяючи формуванню фізіологічної плацентації з подальшим адекватним розвитком та ростом плода [23].

До ключових ангіогенних факторів належать трансформуючий фактор росту β_1 (ТФР- β_1) та його ко-рецептор, розчинний ендоглін (рЕнг). Механізм участі даних факторів у формуванні затримки розвитку плода або початку передчасних пологів залишається досі недостатньо вивченим. Відомо, що ТФР- β_1 у плаценті виконує роль проангіогенного та протизапального фактору, підтримує цілісність ендотелію, тоді як рЕнг здійснює протилежний антиангіогенний ефект, стимулюючи розвиток ендотеліальної дисфункції [24]. Є дані, що знижений рівень секреції ТФР- β відзначений при виникненні самовільних викиднів, ЗВУРП та прееклампсії [25]. Тому незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, дотепер триває пошук нових прогностичних маркерів ранньої діагностики з метою профілактики, ведення та лікування ЗВУРП.

Макрофагам вродженої ланки імунної системи належить важлива роль у регуляції вагітності та підтриманні гомеостазу в системі «мати – плацента – плід». Макрофаги складають 20-25% від усіх децидуальних лейкоцитів, присутні на всіх стадіях формування фізіологічної вагітності та мають високу пластичність та неоднорідність [26]. Визначають дві основні субпопуляції

макрофагів, які мають різні функції: класично активовані або запальні макрофаги профілю M1 та альтернативно активовані або протизапальні, профілю M2. Перехід макрофагів з профілю M1 в профіль M2 та навпаки визначається, як «поляризація макрофагів». Порушення поляризації макрофагів відзначено при плацентарній дисфункції, що супроводжує патологічну вагітність, а саме спонтанний аборт, передчасні пологи та преєклампсію [27, 28]. Проте, роль макрофагів при ЗВУРП залишається не достатньо вивченою [29, 30]. Отже, поглиблене дослідження ролі M1 та M2 макрофагів у плаценті жінок зі ЗВУРП сприятиме розширенню уявлень про патогенез ЗВУРП [28], а розкриття механізмів регуляції їх поляризації допоможе подолати несприятливі наслідки даної вагітності [31].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 і є фрагментом науково-дослідної теми Української медичної стоматологічної академії: «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворювань», державний реєстраційний № 0117U005253.

Робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії за договором із МОЗ України «Комплексне дослідження патогенетичної ролі субпопуляцій M1 та M2 макрофагів в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень для розробки та обґрунтування персоналізованої терапії з врахуванням маси тіла», державний реєстраційний № 0117U005252.

Мета дослідження - оцінити клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок зі ЗВУРП, визначити прогностичну цінність ангіогенних маркерів, встановити поляризацію макрофагів при формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз перебігу вагітності, яка ускладнилась ЗВУРП та визначити фактори ризику даної патології.
2. Визначити загальноклінічну відмінність перебігу вагітності та пологів між жінками зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку.
3. Оцінити данні ультразвукового дослідження з доплерометричним контролем у жінок зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку.
4. Визначити рівень ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) в сироватці крові у вагітних зі ЗВУРП, які народили дітей з малою та достатньою вагою до гестаційного віку. На основі рівнів ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) запропонувати прогностичні критерії ЗВУРП.
5. Охарактеризувати морфофункціональний стан плацент шляхом комплексного макро- та мікроскопічного гістологічного дослідження, провести органо- та морфометричний аналіз плацентарної тканини жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження.
6. Дослідити стан та роль поляризації макрофагів M1/M2 в плацентарній тканині жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження.

Об'єкт дослідження – ангіогенні фактори та M1/M2 макрофагальна система, прогностична значущість факторів при формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Предмет дослідження – клінічний стан та фактори ризику ЗВУРП; ангіогенні фактори (ТФР- β_1 та рЕнг у крові), M1/M2 макрофагальна система (CD68⁺ та CD163⁺ макрофаги / мононуклеари у плаценті), показники УЗД оцінки стану плода та фето-плацентарного та плацентарного кровообігу, морфометричні показники плаценти із ЗВУРП.

Методи дослідження: ретроспективний аналіз, загальноклінічні методи для визначення стану вагітних, інструментальні (ультразвукове та доплерометричне дослідження стану фето-плацентарного комплексу вагітної

та плода), імуноферментний метод (показники ТФР- β_1 та рЕнг), органометрія, морфометрія та морфологічний метод оцінки плаценти, імуногістохімічний метод (CD68⁺ та CD163⁺ макрофаги / мононуклеари у плаценті), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше визначено роль ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг у крові), як ключових факторів ризику розвитку вагітності ускладненої ЗВУРП, що завершилась народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку та процесу поляризації М1/М2 макрофагів (CD68⁺ та CD163⁺ макрофаги / мононуклеари) у плаценті при ЗВУРП.

Уперше на основі ROC-аналізу розрахована прогностична значущість предикторів раннього виявлення дитини з малою вагою до гестаційного віку на основі маркерів – ТФР- β_1 (AUC=0,807; Std. Error=0,102; 95% ДІ 0,6075–1,007; p=0,01), якість прогнозування при точці розподілу d=143,7 з чутливістю 83,3% та специфічністю 62,5%) та рЕнг (AUC=1,0; Std. Error=0; 95% ДІ 1–1; p<0,0001), якість прогнозування при точці розподілу d=4,5 з чутливістю 100% та специфічністю 75%, значення d>4,5).

Уперше виявлено, що порушення поляризації про- та протизапальної М1 та М2 субпопуляцій макрофагів / мононуклеарів (CD68⁺ та CD163⁺) у різних тканинних компартментах плаценти, а саме в амніотичній оболонці, стромі, кровоносних капілярах або фіброзно змінених термінальних ворсинах, або в міжворсинчастому просторі. Їх поляризація визначається функціональним станом та роллю, відповідно до перебігу ЗВУРП. Показано, що у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась пологами після 37 тижнів вагітності на відміну від жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась пологами до 36⁺⁶ тижнів вагітності рівень експресії прозапальних CD68⁺ макрофагів / мононуклеарів підвищений у фіброзно змінених термінальних ворсинах і міжворсинчастому просторі, але знижений у стромі та всередині кровоносних судин ворсин, тоді як рівень експресії протизапальних CD163⁺ макрофагів / мононуклеарів зростає в кровоносних

капілярах ворсин і міжворсинчастому просторі, але знижується в амніотичній оболонці та стромі термінальних ворсин.

Доповнено наукові дані відносно морфологічної та морфометричної складової плацентарної тканини при ЗВУРП у жінок, що народили дитину до 36⁺⁶ тижня вагітності, зокрема відзначено більш виражені ознаки гіповаскуляризації (зниження показників діаметру та площі гемокапілярів, показників відсотку утворення СКМ від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти, об'ємної щільності капілярів) та ознаки гіпоплазії ворсин хоріона (зниження проліферації термінальних ворсин та частки симпластичних вузликів, збільшення товщини синцитіотрофобласту термінальних ворсин та об'ємної щільності сполучної тканини).

Практичне значення. Розроблено та впроваджено в практику нові методи визначення локалізації M1 та M2 макрофагів / мононуклерів у плаценті, що може застосовуватися в клініко-діагностичних лабораторіях для оцінки та діагностики субпопуляційного складу тканин плаценти при ЗВУРП.

Запропоновано та впроваджено для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП та народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку використовувати визначення концентрації ТФР- β_1 та рЕнг в крові матері. Зниження рівня концентрації ТФР- β_1 нижче 143,7 нг/мл та підвищення рівня рЕнг вище 4,5 нг/мл – свідчить про потенційно високий ризик розвитку плода малої ваги до гестаційного віку у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП.

Результати роботи впровадженні в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії (Полтава); кафедри акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Харків); кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (Харків); кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України» (Запоріжжя); лабораторну практику Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії (Полтава).

Впроваджені в лікувально-діагностичний процес КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел літератури з даної теми, обґрунтовано актуальність напрямку досліджень ролі ангіогенних факторів (ТФР- β_1 та рЕнг) та поляризації M1/M2 макрофагів у розвитку ЗВУРП. Автор особисто здійснював відбір вагітних із ЗВУРП, проводив забір біоптатів плаценти, клінічне обстеження вагітних та брав участь у проведенні інструментальних методів обстеження. Автором особисто виконано статистичну обробку і науковий аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику. Автором написано всі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь пошуковця є провідною. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Автор висловлює вдячність співробітникам Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії за допомогу в проведенні імуноферментних та імуногістохімічних досліджень; співробітникам кафедри патологічної анатомії з секційним курсом за допомогу в проведенні морфометричних досліджень; співробітникам Полтавського обласного патологоанатомічного бюро та судово-медичної експертизи за допомогу в проведенні відбору зразків аутопсійного матеріалу; співробітникам КП «Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради» та КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» за допомогу в проведенні роботи з медичною документацією та забору клінічного матеріалу.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на науково-практичній

конференції за участю міжнародних спеціалістів «Перший національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів» (Харків, 16-17 травня 2019 р.); пленум асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 3-4 жовтня 2019 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика», присвяченої Міжнародному дню передчасно народженої дитини «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я України» (Полтава, 29-30 листопада 2019 р.); всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «II Полтавські перинатальні читання ім. Н. М. Максимовича-Амбодика», присвяченій 100-річчю Української медичної стоматологічної академії. Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи (Полтава, 27-28 листопада 2020 р.).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи викладено в 10 наукових працях, з яких 5 статей, надруковані у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті, надруковані у виданнях науково-метричної бази Web of science, 1 стаття у закордонних виданнях бази даних Scopus (Польща), надруковано 2 тези в матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 271 сторінці комп'ютерного набору, містить 25 таблиці та 59 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 269 джерел – 35 кирилицею та 234 латиницею, додатків.

Розділ 1. Огляд літератури

1.1. Сучасний стан проблеми затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода – тяжка акушерська патологія, яка залишається другою основною причиною попередженої перинатальної захворюваності та смертності. Дана патологія актуальна для багатьох галузей медицини, а саме акушерства, неонатології, педіатрії, сімейної медицини. Більш поглиблене вивчення даного ускладнення вагітності актуальне для ефективного виявлення в ранні терміни вагітності. При ранньому виявленні ЗВУРП можливе своєчасне ефективне лікування та профілактика [13].

1.1.1. Етіологія затримки внутрішньоутробного розвитку плода

ЗВУРП ускладнює від 5% до 10% всіх вагітностей [3, 4, 32]. Під час виникнення даного ускладнення в 80-85% підтверджується маловаговий плід, в 10-15% діагностується ЗВУРП [5]. Розповсюдженість ЗВУРП в 6 раз вища в країнах з низьким і середнім рівнем доходу та складає 15-20% на всіх живонароджених дітей, оскільки багато дітей народжуються в домашніх умовах без подальшої реєстрації про народження. В розвинутих країнах цей показник становить 3-10%. В країнах азіатського континенту кількість новонароджених зі ЗВУРП складає 75% від усіх дітей народжених з патологією. За ними йдуть африканські та латиноамериканські континенти [14, 33]. Досліджено, що ЗВУРП являється причиною смертності дітей. Після встановленого діагнозу ЗВУРП смертність складає 8%, із них 1/3 відбувається до пологів і 2/3 в неонатальному періоді [6].

1.1.2. Патогенетичні причини затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Узагальнюючи всі причини ЗВУРП, їх можна розділити на материнські, плацентарні, фетальні та генетичні фактори. ЗВУРП є загальним кінцевим результатом дії даних факторів або виникає при різноманітній комбінації будь-яких з цих факторів [14].

Материнські фактори впливають на ріст плода та несуть відповідальність за причини ЗВУРП [34, 35]:

- вік жінки (молодше 16 років та старше 35 років);
- зріст та вага жінки ($IMT < 20$, вага < 40 кг та > 75 кг);
- ускладнений акушерський та гінекологічний анамнез (непліддя, застосування ДРТ, попереднє народження дитини з малою вагою до гестаційного віку);
- патологічні стани під час вагітності (пreeклампсія, цукровий діабет, васкулопатія);
- паритет (відсутність вагітностей або > 5 пологів, інтервал між вагітностями < 6 міс або > 10 років);
- соматична патологія матері (гіпертонічні розлади, цукровий діабет, хронічні захворювання нирок, системний червоний вовчак, серповидноклітинна хвороба, антифосфоліпідний синдром, бронхіальна астма, вроджені ціанотичні захворювання);
- прийом медикаментів (варфаріну, стероїдів, протисудомних препаратів, антинеопластичних, аниметаболітних та антагоністів фолієвої кислоти);
- наявність материнської інфекції (бактеріальний вагіноз, інфекція сечової системи, бактеріурія, наявність TORCH-інфікування, малярія, туберкульоз, вірус імунодефіциту людини);
- шкідливі звички жінки до та під час вагітності (паління, вживання алкоголю, наркотиків);

➤ низький соціально-економічний статус (проживання в сільській місцевості, тяжка фізична праця, погана медична допомога, недоїдання та голодування матері) [36-42].

Багато авторів вважають, що головною причиною ЗВУРП залишається плацентарний фактор [43], де в основі лежить невідповідність між функціональними можливостями плаценти та харчовими потребами плода. До даних причин належить:

➤ дисфункція плаценти, особливо яка сприяє зменшенню її ваги (<350 гр);

➤ множинні інфаркти плаценти;

➤ гемангіоми плаценти;

➤ обмежений плацентарний мозаїцизм;

➤ мозаїчні трисомії, обмежені плацентою;

➤ аномальні матково-судинні сітки;

➤ порушення ангиогенезу та ремодулювання спіральних артерій або артеріт;

➤ наявність аваскулярних ворсин та синцитіальних вузлів;

➤ єдина пупочна артерія;

➤ хронічні запальні ураження плаценти, особливо її ворсинок, різної етіології [44-51].

Також важливий при розвитку ЗВУРП є фетальний фактор, до якого відносяться:

➤ фетальні та вроджені вади розвитку;

➤ конституційно невеликі плоди (відповідно етнічна належність);

➤ вроджені аномалії (вроджені вади серця, вроджена діафрагмальна кила, трахео-стравохідна нориця, дефект черевної стінки, гастрошизіс, омфалоцеле, дефект нервової трубки, аненцефалія і аноректальна мальформація);

➤ хромосомні аномалії (трисомії 13, 18, 21);

➤ генетичні синдроми (синдром Блума, синдром Рассела-Сільвера, синдром Фанконі, Дубовица, Корнелія де Ланге, Брахмана де Ланге, Робертса);

➤ вроджені порушення метаболізму (агенезія підшлункової залози, вроджена відсутність островців Лангерганса, фетальна фенілкетонурія, вроджена ліподистрофія, галактоземія, гіпофосфатозія, транзиторний неонатальний цукровий діабет);

➤ вроджене інфікування (TORCH-інфікування, малярія, сифіліс, ВІЛ-інфекція) [52-61].

Тому в деяких випадках причиною ЗВУРП, вважають, вади розвитку плода, вроджені порушення метаболізму або хромосомні аномалії.

За останні роки, завдяки досягненням в області епігенетики, генетики і молекулярної біології роль різних поліморфізмів генів матері, плода та плаценти стала важливою причиною ЗВУРП. Найпоширенішими виявляються:

➤ материнські гени: - підвищена експресія ендотеліна-1 або вісфатіна, недостатня експресія лептину;

- мутація генів тромбофілії (фактор V G1691 A або фактор II A (20210));

- більш високий рівень розчинного Е-селектина та розчинної молекули судинної клітинної адгезії -1;

- асиметричного диметиларгініна в материнській сироватці та пуповинній крові [62-67].

➤ фетальні гени: - генетична делеція інсуліноподібного фактору зросту 1 та SHOX;

- з мутацією рецептора інсуліноподібного фактору зросту 1 (IGF-1R), яка веде до зниження функції інсуліноподібного фактору зросту 1-рецептора;

- підвищення сечового білка S100B;

- низький оксид азоту;

- зниження концентрації білка, зв'язаного N-кінцевим паратироїдним гормоном [68-73].

- гени плаценти: - зниження активності 11 β -гидроксистероиддегідрогеназы 2 мРНК плаценти;

- недостатня експресія фактору зросту плаценти;
- підвищена експресія або перехресна експресія мікроРНК (miRNA-424 і miRNA-141);

- недостатня експресія інсуліноподібного фактору зросту 1;
- надлишкова експресія плацентарного інсуліноподібного фактору зросту 2;

- підвищена експресія зв'язуючого білка 3 інсуліноподібного фактору зросту;

- недостатня експресія епідермального фактору зросту;

- порушення регуляції експресії генів SERPINA3;

- підвищена експресія STOX1;

- NEAT1 (транскрипт збірки ядерного параспекла 1);

- Cullin (сімейство, яке складається з семи білків, що беруть участь в клітинному каркасі і в селективному протеолізі через систему убіквітин-протеасома - CUL4B і CUL7) [74-88].

ЗВУРП може бути результатом окремо материнської, плацентарної, ембріональної та генетичної причини, а також різноманітною комбінацією будь якого з даних варіантів.

1.1.3. Класифікації затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Існує декілька класифікацій ЗВУРП. Відповідно до пропорційності статури плода, його зростання, часу настання відповідно терміну гестації та клінічним проявам виділяють симетричний ЗВУРП (маловаговий плід або малий до гестаційного віку), асиметричний ЗВУРП («недоїдаючи діти» або гіпотрофні) та змішаний ЗВУРП [89, 90].

Симетричний ЗВУРП виникає в 20-30% від всіх вагітностей ускладнених ЗВУРП, на більш ранніх термінах гестації. Причиною виникнення вважається генетичні розлади або внутрішньоутробне інфікування плода. При антенатальному ультразвуковому скринінгу (вимірюють біпаріетальний розмір та обвід голови, живота, довжину стегнової кістки) визначається пропорційне зменшення усіх розмірів. Дане вимірювання підтверджується під час постнатальної антропометрії, що фіксує зниження всіх параметрів (ваги дитини, зросту, обводу голови та грудей), та визначається різниця між обводом голови та грудей менше 3 см. Об'єктивно симетричний ЗВУРП має менш виражені ознаки гіпотрофії, а прогностично має несприятливий результат [91, 92].

Асиметричний ЗВУРП виникає в 70-80% від всіх вагітностей ускладнених ЗВУРП, на пізніх термінах гестації. Причиною виникнення вважається матково-плацентарна недостатність. При антенатальному ультразвуковому скринінгу визначається нормальний біпаріетальний діаметр, обвід голови та довжина стегнової кістки, але зменшений розмір обводу живота. Під час постнатальної антропометрії констатується зниження ваги дитини по відношенню до нормального зросту і обводу голови, відповідно різниця між обводом голови та грудей більше 3 см. Об'єктивно асиметричний ЗВУР має виражені ознаки гіпотрофії, але прогностично сприятливий [14, 93].

При змішаному ЗВУРП: новонароджені мають клінічні ознаки як симетричного так і асиметричного ЗВУРП, виникає на ранніх і на пізніх термінах вагітності, в результаті інфікування або дії токсичних речовин [94].

В залежності від терміну встановлення діагнозу також класифікують на ранню та пізню ЗВУРП. Рання ЗВУРП (до 32 тижня вагітності) виникає в 20-30% від всіх ЗВУР та в 50% випадків поєднана з прееклампсією, має тісний зв'язок зі значними змінами в плаценті, в послідуєчому викликає підвищену гіпоксію плода, що в свою чергу потребує адаптаційних змін в серцево-судинній системі. При відсутності лікування ранньої ЗВУРП внутрішньоутробний стан плода прогресивно погіршується та входить в стан

декомпенсації з тяжкою гіпоксією і ацидозом. Даний стан констатується ультразвуковою доплерометрією, з порушенням кровотоку в плодових та маткових судинах. Ранній вид ЗВУРП має високі показники перинатальної захворюваності та смертності [95].

Пізня ЗВУРП (після 32 тижня вагітності) виникає в 70-80% від всіх ЗВУРП та в 10% випадків поєднана з прееклампсією, визначається невеликими порушеннями в плаценті, що призводить до помірної гіпоксії та потребує незначної серцево-судинної адаптації. Вимірюються нормальні показники плодово-маткового кровообігу при доплерометрії. Пізня ЗВУРП має нижчі показники перинатальної захворюваності і смертності [4].

За ступенями тяжкості ЗВУРП поділяють на:

- Малий (1 ст.): відставання всіх показників фетометрії на 2 тижні від гестаційного терміну; вага нижче 10-ї перцентилі для гестаційного віку згідно нормальної діаграми росту населення. Усі діти народжуються з клінічними проявами гіпотрофії але у 80% таких дітей розміри обводу голови не виходять за межі норми.
- Помірний (2 ст.): відставання показників фетометрії на 3-4 тижні від гестаційного терміну; вага при народженні коливається від 3-ї до 10-ї перцентилі – при цьому знижується, як вага так і довжина на 2-3 стандартних відхилення. Усі діти виглядають пропорційно зменшеними. У 75% визначається зменшення обводу голови але немає ознак гіпотрофії та іноді спостерігаються стигми дисембріогенезу.
- Тяжкий (3 ст.): відставання від гестаційного терміну більш ніж на 4 тижні; вага при народженні менше 3-ї перцентилі – зниження всіх параметрів на 3 і більше стандартних відхилень. Діти диспропорційної статури, мають трофічні порушення шкірних покривів та стигми дисембріогенезу [8, 14].

Комітет по практичним бюлетеням Американського коледжу акушерів і гінекологів – акушерство і суспільство материнської-фетальної медицини пропонує розділення на конституційно малий плід та маленький плід. Плід, який конституційно малий реалізує свій потенціал зростання. Натомість

маленькій плід не реалізує свій потенціал зростання та в основі якого лежить патологічний стан [96].

1.1.4. Діагностика затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Діагностика ЗВУРП залишається однією з найбільш складних в акушерстві. Кожна вагітна повинна проходити ретельне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Ці методи вирішують різні завдання, але в комплексі надають максимальну інформацію про зростання та розвиток плода. Ультразвукове дослідження являється важливим та доступним методом, що дозволяє виявляти, діагностувати і оцінювати внутрішньоутробну затримку розвитку плода. Ультразвукове дослідження дозволяє не тільки виключити більшість структурних аномалій, а й судити про характер росту плода щодо відповідності фетометричних даних терміну гестації [97].

За даними ультразвукового дослідження виділяють три ступеня тяжкості ЗВУРП:

I ступінь – відставання показників фетометрії на 2 тижні від гестаційного терміну;

II ступінь – відставання показників фетометрії на 3-4 тижні від гестаційного терміну;

III ступінь – відставання показників фетометрії більше, ніж на 4 тижні [90].

На сьогоднішній день ЗВУРП остаточно діагностується під час ультразвукового метода дослідження [97]. Під час ультразвукового дослідження при розрахуванні ваги плода менше 10-ї перцентилі відповідно терміну гестації – визначається, як маловаговий плід [98]. Для дослідження зростання плода зазвичай моніторують анатомію плода, вимірюють біпаріетальний розмір та обвід голівки плода, діаметр живота, довжину стегна, додатково оцінюють структуру й ступінь зрілості плаценти та кількість навколоплідних вод [99]. Для поглибленого аналізу з метою підтвердження

ЗВУРП рекомендується проводити доплерометрію маткових судин та судин плода. Доплерометрія дозволяє оцінити матково-плацентарний і плодовий кровоток, ступінь тяжкості його порушення й у разі розвитку ЗВУРП, прогнозувати наслідки вагітності [46, 100]. Доплерометрія судин пуповини дозволяє визначити порушення кровотоку, а головне вирішити оптимальний гестаційний термін для розродження у жінок зі ЗВУРП [101, 102]. Але нажаль доплерометрія не забезпечує диференціальну діагностику між маловаговим плодом та ЗВУРП, тому завжди використовують в поєднанні з вимірюванням біпаріетального розміру [103, 104].

Aditya I. та співавтори рекомендують для діагностичного і прогностичного скринінгу ЗВУРП використовувати доплерометрію з оцінкою кровотоку в основних судинах, включаючи пуповинну артерію, венозну протоку та середню мозкову артерію. Пуповинна артерія є найбільш часто досліджуваною судиною із-за її доступності та прямим зв'язком з плодом. Діастолічний нульовий потік крові і зворотній діастолічний кровоток, особливо в пуповинній артерії, зазвичай пов'язані з негативним перинатальним результатом при наявності ЗВУРП [102]. Аномалії у вигляді венозного протоку можуть вказувати на підвищену резистентність в правому передсерді із-за аномалій плаценти [105, 106]. Доплерометрію середньої мозкової артерії слід проводити в доповненні з пуповинною артерією при визначенні ЗВУРП. Середня мозкова артерія є вивченою ембріональною церебральною артерією та може визначати мозковий кровоток і направлення току крові [107].

Коефіцієнт церебро-плацентарного співвідношення (ЦПС), який розраховується шляхом поділу пульсового індексу (ПІ) середньої мозкової артерії на пульсовий індекс (ПІ) пуповинної артерії, також дуже корисний для моніторингу ЗВУРП, оскільки низьке ЦПС стає важливим предиктором для виявлення несприятливих перинатальних наслідків вагітності, незалежно від розмірів плода [108].

Під час ультразвукової діагностики ЗВУРП складно відрізнити від конституціональної малої дитини [109]. В роботі Ernst S. A. та співавторів антенатальне виявлення ЗВУРП констатується у 47,8% випадків [110]. Вагітність, ускладнена ЗВУРП, підвищує ризик антенатальної загибелі плода після 37 тижня вагітності та рекомендоване розродження до 38⁺⁷ тижня вагітності для зниження малюкової та неонатальної смертності [111].

Новітня технологія магнітно-резонансної томографії (МРТ) – це неінвазійний метод оцінювання гемодинаміки плода, який може надати додаткову інформацію до звичайної доплерометрії. МРТ може виявити очікуване порушення кровообігу у відповідь на гіпоксію у плодів зі ЗВУР. Зменшене поступлення кисню до плода зі ЗВУР, вказує на порушення транспорту плацентарного кисню. Тоді відбувається зниження потреби в кисню у плода, що імовірно відображає метаболічну адаптацію до зменшеної доставки поживних речовин та призводить до більш уповільненого зростання плода. Вимірювання кровотоку в пуповинній артерії та вені за допомогою МРТ можуть бути корисними маркерами ЗВУРП з пізнім початком [108].

1.1.5. Ускладнення затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода визначається, як зменшення зростання плода від норми, для даної дитини в залежності від статі та етнічної належності. В нормі, достатня вага новонародженого до гестаційного віку, коли за шкалою Баллард знаходиться в межах від 10-ї до 90-ї перцентилі та немає ознак недоїдання або гіпотрофії. В Україні дитина з затримкою внутрішньоутробного розвитку – яка народилась та має менше 10-ї перцентилі показники фізичного розвитку для даного терміну гестації [7]. Деякі автори вважають, що маловаговий плід або мала вага до гестаційного віку та ЗВУРП майже взаємозамінні поняття, з різницею в тім, що діти народжені з вагою менше 10-ї перцентилі при ЗВУРП мають ознаки недоїдання або виснаження [14]. Інші дослідження доводять, що маловаговий плід має вагу менше 10-ї перцентилі без порушення плодово-плацентарного

кровообігу, натомість ЗВУРП має аномальну доплерометрію маткових та судин пуповини [112]. Маловаговий плід визначається, як початкова або рання стадія ЗВУРП. При маловаговому плоді вага зменшується нижче 10-ї перцентилі, але після народження показники всіх органів та систем відповідають нормі. При ЗВУРП плід не зміг досягти свого запрограмованого потенціалу росту в зв'язку з дисфункцією плаценти, що в послідуєчому викликало неонатальні ускладнення [113]. Але ці поняття складно диференціювати антенатально [15, 91-92, 114]. Тому при діагностуванні під час ультразвукового дослідження маловагового плода, потенційно вважати, як ЗВУРП [17]. Натомість практика та дослідження доводять, що маловаговий плід, ЗВУРП можливо вважати синонімами [20].

Новонароджені, які народились після вагітності ускладненою ЗВУРП мають підвищений ризик неонатальної смертності та високий ризик захворюваності. Захворюваність при ЗВУРП розділяють на несприятливі короткострокові неонатальні ускладнення та довгострокову захворюваність, віддалені наслідки, які проявляються розладами різних систем [115]. При народженні та в перші дні життя малюки зі ЗВУРП мають порушення адаптації, підвищений ризик асфіксії, гіпотермії, гіпоглікемії або гіперглікемії [116]. У новонароджених зі ЗВУРП, які народились передчасно або з ознаками асфіксії визначається гіпокальціємія [117]. В ранньому неонатальному періоді такі діти зазвичай мають проблеми з дихальною системою, у вигляді бронхолегеневої дисплазії, легеневої гіпертензії, синдрому дихальних розладів, тому часто потребують використання апарату ШВЛ, навіть з регульованим тиском. З боку травної системи неодноразово виявляється некротизуючий ентероколіт. Найчастіші ускладнення діагностують в нервовій системі, а саме перивентрикулярні лейкомаляції, внутрішлуночкові кровотечі. Навіть піддаються впливу органи зору, у вигляді ретинопатій. З боку гематологічних показників визначається поліцетемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія та зниження в периферичній крові кількості Т- та В- клітин. В зв'язку з цим у дітей підвищений ризик інфікування та розвиток сепсису [118].

В подальшому підвищується ризик довгострокових захворювань нирок, серцево-судинної, ендокринної та нервової систем [16, 119]. Новонароджені діти з малою вагою до гестаційного віку мають зменшену кількість нефронів, що в свою чергу підвищує ризик виникнення в дорослому віці нефриту, гломерулонефриту, ниркової недостатності, гіпертонії ниркового генезу [120].

Дослідження показують, що ЗВУРП призводить до виникнення метаболічного синдрому, а потім, як наслідок, підвищується ризик серцево-судинних захворювань [121-123].

Також доведено, що при ЗВУРП виникає дисфункція жирової тканини плода та β -клітин підшлункової залози. В свою чергу β -клітин підшлункової залози грають центральну роль в регуляції толерантності до глюкози. В послідуєчому виникають стійкі зміни в метаболізмі глюкози та інсуліну, що знижує секрецію інсуліну і резистентність до інсуліну. При тяжкому ЗВУРП в підшлунковій залозі плода визначається зменшена кількість островців Лангерганса, зі зменшеною кількістю β -клітин та більш низькою секрецією інсуліну. Дані зміни призводять до накопичення жиру в організмі, тому в дорослому віці мають схильність до цукрового діабету 2 типу [124-126].

Також визначаються не менш тяжкі та тривожні розлади нервової системи [127]. Самим складним для лікування є дитячий церебральний параліч [128]. Визначається також велика кількість неврологічних дефіцитів, таких як когнітивні порушення з мовними труднощами через 5 років, з подальшою гіперактивністю, порушенням дефіциту уваги та труднощами у навчанні через 8 років [129, 130].

ЗВУРП – тяжка акушерська патологія, яка на теперішній час не тільки медична, а й соціальна проблема. Дана патологія підвищує ризик перинатальної захворюваності, а також і смертності. Прослідковується взаємозв'язок між ЗВУРП та несприятливими короткостроковими наслідками та тяжкими довготривалими розладами нервової, ендокринної та серцево-судинної систем. В послідуєчому діти народжені після ЗВУРП мають високий ризик інвалідизації.

Незважаючи на численні дослідження цієї проблеми, дотепер триває пошук нових методів ранньої діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода, прогнозування виникнення цього ускладнення, адекватних методів розродження та лікування, що сприятиме зниженню дитячої захворюваності та смертності.

1.2. Патогенетична роль трансформуючого фактору росту β та розчинного ендогліна при затримці внутрішньоутробного розвитку плода

Розвиток фізіологічної вагітності залежить від нормального розвитку плодово-плацентарного комплексу. Фактори росту стимулюють проліферацію, інвазію трофобласта та контролюють зростання, розвиток спіральних артерій матково-плацентарного комплексу. Плацента в свою чергу продукує і виділяє в материнський кровообіг ангіогенні фактори росту, такі як фактор росту плаценти, трансформуючий фактор росту β та їх розчинні ко-рецептори FMS- подібна тироксинкіназа-1 та розчинний ендоглін [131].

1.2.1. Роль трансформуючого фактору росту β при ЗВУРП

ТФР- β – медіатор, який важливий не тільки на ранніх термінах вагітності для формування плаценти, а й впливає на зростання та розвиток плода. Надає інгібуючу дію на процеси синтезу ДНК в клітинах трофобласта, а також регулює його інвазію, сприяє процесам репарації ран та стимулює зростання нових судин. В ранніх термінах вагітності висока експресія ТФР- β сприяє нормальній інвазії клітин трофобласта в тканину ендометрія та підтримує фізіологічний розвиток вагітності. Пік експресії ТФР- β припадає на 17 та 34 тижні вагітності. Дане зростання відповідає завершенню інвазії цитотрофобласта в дуцидуалізацію та імплантацію на 18 тижні вагітності, та завершенням росту плода на 35 тижні вагітності. Низький рівень ТФР- β в свою

чергу сприяє недостатній імунній толерантності у матері та порушує ембріональну імплантацію та плацентажію [132].

Prossler J. з співавторами вважають, що в основі дисфункції плаценти лежить порушення ремоделювання спіральних артерій матері, неадекватна перфузія матково-плацентарного кровообігу та порушення обміну газів, поживних речовин та продуктів життєдіяльності плода. Ці зміни впливають на розвиток патологічної вагітності, до яких входять ЗВУРП, прееклампсія, мертвонародження [133].

Закордонні та вітчизняні вчені проводили дослідження ангіогенних факторів, що відображало плацентарну недостатність та сприяло ранньому виявленню патологічних вагітностей, зокрема й ЗВУРП [24, 134, 135].

ТФР- β багатофункціональний цитокін, який регулює різні імунні та клітинні функції, включаючи інвазію, проліферацію клітин, диференціювання, апоптоз, міграцію, матричний синтез та останнім часом встановили його причетність до проникнення трофобласта в децидуальну оболонку материнського ендометрія, для нормального формування і функціонування плаценти [31]. ТФР- β відіграє важливу роль в запальних захворюваннях та фіброзних процесах, проявляючи імуносупресивні властивості. Під час вагітності даний цитокін зменшує продукцію простагландинів в амніоні і децидуальних клітинах. Доведено, що патологічні стани вагітності асоціюються з дефіцитом супресивних клітин, які продукують ТФР- β , який потенційно має відношення до виникнення самовільних викиднів, ЗВУРП, прееклампсії [25, 31, 136].

Вважається, що ТФР- β приймає участь в патогенезі ЗВУРП, але нажалі кількість даних досліджень вкрай мала та має суперечливі результати.

Набережнев Ю. И. та Луценко В. Д. проводили дослідження факторів росту при ЗВУРП. Довели, що до числа факторів росту, які сприяють формуванню плаценти і внутрішньоутробного розвитку плода, можна віднести трансформуючий фактор росту β [137].

Hernandez-Valencia M. визначив, що ТФР- β збільшується, у жінок вагітність яких ускладнена ЗВУРП, тільки в перший триместр вагітності [138].

Натомість Гнатко Е. П. з співавторами рекомендують визначати ТФР- β_1 , як діагностичний маркер при ЗВУРП. Встановлене зниження ТФР- β_1 в групі жінок зі ЗВУРП в порівнянні з контрольною групою та змінювався рівень ТФР- β_1 при різних стадіях ЗВУРП [135].

ТФР- β відіграє важливу роль в модуляції росту плода, що підтверджено Singh M. при дослідженні рівня материнського ТФР- β в циркулюючий сироватці крові на 34 та 38 тижнях вагітності. Визначено, що середній рівень ТФР- β на 34 тижні вагітності при ЗВУРП значно нижче, ніж у плодів з достатньою вагою до терміну гестації, в той час коли на 38 тижні вагітності середній рівень ТФР- β в даних групах був аналогічний [139].

Briana D. D. досліджував ТФР- β_1 в пуповинній крові та виявив підвищену його концентрацію при ЗВУРП, що підтверджувало компенсаторну реакцію на запалення. Високі концентрації ТФР- β_1 він також пов'язував з підвищеним напруженням судин плода при ЗВУРП в результаті аномального їх розвитку [140].

При порівнянні біохімічних маркерів, в тому числі ТФР- β , з доплерометричними параметрами маткових артерій при ЗВУРП та вагітністю з фізіологічним перебігом статистичної різниці не виявили [141].

Згідно міжнародних та Українських протоколів ведення жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП, рекомендовано проводити профілактику синдрому дихальних розладів, введенням дексаметазону [112, 142]. Тому Ahmed R. G. дослідив та визначив, що рівень ТФР- β знижується в групі, яка отримувала дексаметазон, що свідчить про протизапальний, антифіброзний та імуносупресивний ефект [143].

Натомість Cift T. з співавторами, вивчаючи ТФР- β в сироватці крові матері та амніотичній рідині на однакових термінах вагітності при ЗВУРП, не виявили достовірної різниці в отриманих результатах [144].

Патогенетичні основи ЗВУРП та прееклампсії однакові, в основі яких лежить порушення інвазії трофобласта в спіральних артеріях матері, що викликає порушення плацентації. З цього можливо зробити висновок, що прееклампсія часто ускладнюється ЗВУРП і навпаки, ЗВУРП супроводжується прееклампсією [145].

Досліджуючи ТФР- β при прееклампсії визначався значно підвищений його рівень під час раннього початку прееклампсії та не змінний рівень при пізньому початку прееклампсії [146]. Данні зміни допомагають прогнозувати початок та тяжкість прееклампсії в поєднанні зі ЗВУРП.

Рівень ТФР- β в материнській та пуповинній крові значно знижувався в групі жінок, які мали пізню прееклампсію з еклампсією. Виявлена позитивна кореляція між рівнем ТФР- β та результатом вагітності [147].

Достовірно підвищений рівень ТФР- β при прееклампсії тяжкого ступеня, рекомендований, як діагностичний маркер тяжкої прееклампсії [148]. В зв'язку з тим, що прееклампсія та ЗВУРП мають однаковий патогенез, можливо прогнозувати і й ЗВУРП.

ТФР- β на сьогоднішній день залишається маловивченим фактором росту, особливо при ЗВУРП. Такі схожі патології вагітності, як ЗВУРП та прееклампсія, можуть підтверджуватись змінами однакових цитокінів. Але для діагностики ЗВУРП недостатньо одного ТФР- β , тому для достовірності потрібний близький або схожий за структурою фактор, такий як розчинний ендоглін.

1.2.2. Роль розчинного ендогліна при ЗВУРП

Ендоглін (Енг) відноситься до ангіогенних факторів та являється ізоформою ко-рецептора сигнального комплексу родини ТФР- β , який здебільшого експресується на ендотеліальних клітинах та відіграє ключову роль в ангіогенезі. Відомо, що його позаклітинна молекула може бути відщеплена та випущена в кровообіг у вигляді розчинного Енг (pЕнг) [149]. Даний ангіогенний білок, розповсюджуючись по організму матері, викликає

масивне поширення ураження епітелію, що завершується мультисистемним пошкодженням органів. Високий рівень циркулюючого рЕнг сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, яка лежить в основі патогенезу таких ускладнень вагітності, як ЗВУРП, прееклампсія, передчасні пологи, антенатальна загибель плода [150, 151].

Stepan H. визначив, що при ЗВУРП рівень рЕнг підвищується, починаючи з другого триместру вагітності та пік підвищення визначається після 37 тижня вагітності [152].

Під час вагітності ангіогенні фактори відіграють основну роль в загальному ремоделюванні судинної сітки матки. Тільки плацента продукує декілька факторів з проангіогенною та антиангіогенною активністю. Регулювання експресії та секреції цих факторів необхідно для фізіологічної плацентації, імунної адаптації матері до вагітності, а в послідуєчому для розвитку та росту плода. З цього можна зробити висновки, що високий рівень ангіогенного фактору, рЕнг, у матері в першому триместрі вагітності пов'язаний в подальшому з прееклампсією та ЗВУРП. Зниження швидкості зменшення рЕнг, між першим та другим триместром вагітності, матері мали більш високий ризик несприятливого завершення вагітності, включаючи ЗВУРП. Натомість при підвищеній концентрації рЕнг в плазмі, протягом другого і третього триместру вагітності, матері народжували немовлят з малою вагою до гестаційного віку [134].

Враховуючи однакові ангіогенні профілі та однаковий патогенез прееклампсії і ЗВУРП, дозволяє зробити висновок, що профілі ангіогенних маркерів не визначаються специфічністю для ідентифікації окремо ЗВУРП, а окремо прееклампсії. Підвищений рівень рЕнг можливо включити в профіль біомаркерів для прогнозування не тільки прееклампсії, а й ЗВУРП [153].

Alahakoon T. I. з співавторами підтвердив, що чим вищий рівень рЕнг в плазмі при ЗВУРП в поєднанні з прееклампсією, тим більша поверхнева експресія на проміжних та некласичних моноцитах. Експресія рЕнг на

фетальних моноцитах корелювалась зі збільшенням терміну вагітності при ЗВУРП, що вірогідно було відповіддю на пошкодження плаценти [154].

Досліджуючи сироватку крові жінок від 11⁺⁰ до 13⁺⁶ тижнів вагітності виявлене значне зростання рівня рЕнг при прееклампсії з раннім початком в поєднанні зі ЗВУРП в порівнянні з фізіологічною вагітністю. Натомість показник рЕнг при ранній прееклампсії без ЗВУРП та при ранній прееклампсії зі ЗВУРП був сталий [155].

Raia-Barjat T. з співавторами досліджуючи ранні та пізні форми ЗВУРП, проводили визначення рівня рЕнг на різних термінах. В плазмі підвищувався рівень рЕнг у жінок з ЗВУРП по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, на 28, 32 та 36 тижнях вагітності. Вагітність, яка ускладнилась раннім та пізнім початком ЗВУРП, та пізньою прееклампсією мала високі показники ангіогенного фактору на 32 та 36 тижнях вагітності. Натомість, при порівнянні ЗВУРП з прееклампсією, рівень рЕнг у плазмі жінок суттєво не змінився. Дане дослідження доводить, що рЕнг може бути предиктором для ранньої діагностики ЗВУРП [151].

Порівняння рівня біохімічних маркерів, в тому числі і рЕнг, з доплерометричними параметрами маткових артерій у плодів зі ЗВУР, виявлено, що концентрація рЕнг значно вища при ЗВУРП, ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Проаналізована підвищена концентрація рЕнг, яка корелюється з патологічними змінами кровотока в маткових артеріях при доплерометричному дослідженні [141].

Вивчаючи вплив рівня рЕнг та факторів пов'язаних з ангіогенезом, на 19-25 та 26-31 тижнях вагітності по відношенню до пологів в терміні 35-41 тижнів вагітності з маловаговою дитиною до гестаційного віку, а також до отримання плаценти з малою вагою, науковцями виявлено, що рівень рЕнг в сироватці на 19-25 тижні вагітності позитивно корелював з рівнем рЕнг в сироватці на 26-31 тижнях вагітності. Високий рівень рЕнг на 26-31 тижнях вагітності був фактором ризику народження дитини з малою вагою до гестаційного віку в терміні 35 тижнів вагітності і більше [156].

ТФР- β та його ізоформа рЕнг відносяться до ангіогенних факторів. Вони приймають участь в інвазії трофобласта, стимулюють ремодулювання спіральних артерій, що відповідає нормальній, фізіологічній плацентації з подальшим розвитком та ростом плода. Аналізуючи кількість проведених досліджень, можливо зробити висновок про кореляційний зв'язок між рЕнг та ЗВУРП в поєднанні з преєклампсією. Натомість отримана низка суперечливих результатів, щодо взаємозв'язку ТФР- β зі ЗВУРП. Мізерна кількість досліджень, які вивчають зміни рівня ТФР- β та рЕнг в сироватці крові та їх кореляційний зв'язок з народженням маловагової дитини до 37 тижня вагітності.

1.3. Роль та клінічне значення макрофагів M1/M2 у формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Під час вагітності імунна система жінки має підвищену толерантність до полуалогенного плода. Імунна система вибірково зберігає вагітність, натомість активно протидіє різним інфекційним агентам. Тому імунні клітини, які знаходяться на межі між плацентою і маткою, відіграють важливу роль при розвитку фізіологічної вагітності. Імунні клітини присутні протягом всієї вагітності та зазнають значних змін в міру прогресування вагітності. Тому більш поглиблене їх вивчення може дати значну уяву про патогенез багатьох ускладнень вагітностей, включаючи ЗВУРП [157]. Під час формування фізіологічної вагітності ремодулювання імунної системи включає в себе природні клітини–кілери (NK), макрофаги, які складають 90% лейкоцитів плацентарного ложа [158]. До інших 10% імунних клітин відносять Т-клітини та дендритні клітини, тучні клітини, гранулоцити, В-клітини, які змінюють мікрооточення в децидуах. Унікальна популяція NK-клітин в периферичній крові складає основний компонент вродженого імунітету, що дозволяє розпізнавати чужорідні агенти. Також ці клітини виділяють специфічні цитокіни та хемокіни, які в свою чергу забезпечують антиген-специфічний

імунітет. Серед всіх клітин ендометрія NK-клітини досягають 70% [159]. Маючи основні антигенні маркери CD56 та CD16 приймають участь в регуляції інвазії трофобласта та відіграють ключову роль в материнській адаптації до вагітності [157, 160]. NK-клітини не проявляють цитотоксичної активності, але продукують цитокіни, фактори зросту та інші хемокини. Їх кількість зменшується після першого триместру вагітності та майже відсутня в другому та третьому триместрах. Зазвичай NK-клітини можна знайти біля інвазивних клітин трофобласта плода та навколо ремоделюючих спіральних артерій [161]. Тому при формуванні імунної відповіді, в децидуах спостерігається зв'язок між материнськими NK-клітинами та зростом плода [157, 162]. Доведено, що кількість NK-клітин в міжворсинчатому трофобласті зменшується, а ТФР- β з цих клітин значно вищий у плодів народжених зі ЗВУРП [163]. Під час вагітності розвиток плаценти та плацентарного шару також дуже важливий для розвитку плода [164]. Фізіологічний розвиток плацентарного шару залежить не тільки від інвазії ембріонального трофобласта, але і від наявності імунних клітин, не тільки NK-клітин матки, а й макрофагів [165]. На ранніх термінах вагітності макрофаги разом з NK-клітинами найпомітніші імунні клітини плацентарної ділянки [164]. Тому, що дані типи клітин приймають участь в ангіогенезі та ремоделюванні спіральних артерій [161].

Макрофаги являються переважною субпопуляцією антигенпрезентуючих клітин, які знаходяться на межі толерантності матері, плода та розвитку фізіологічної вагітності. Вони складають 20-25% від усіх децидуальних лейкоцитів та знаходяться безпосередньо біля міжворсинчатого трофобласту та спіральних артерій. Функціонально складають підтипи мононуклеарних фагоцитів вродженої імунної системи з високою пластичністю та неоднорідністю [26]. При розвитку вагітності макрофаги присутні на всіх її стадіях, таких як регуляція активності імунних клітин, децидуалізація, розростання плацентарних клітин, ангіогенез, розродження і інволюція післяпологової матки. Макрофаги являються гетерогенними, а їх

фенотип і функції регулюються оточуючим мікросередовищем. Тому порушення мікрооточення матки може глибоко вплинути на активність макрофагів і в послідуєчому вплинути на результат вагітності [166]. Враховуючи експресію маркерів клітинної поверхні, продукцію факторів та біологічної активності виділяють декілька класів макрофагів. Визначаються дві основні субпопуляції макрофагів, які мають різні функції: класично активовані або запальні макрофаги профілю M1 та альтернативно активовані або протизапальні, профілю M2. Перехід макрофагів з профілю M1 в профіль M2 та навпаки визначається, як «поляризація макрофагів» [29, 30].

Вагітність – це поступовий та чітко регульований імунологічний процес. Протягом всієї вагітності статус активації макрофагів змінюється. Таким чином, адекватна та своєчасна регуляція поляризації макрофагів вважається ключовим фактором успішної вагітності [167]. Під час періоду імплантації макрофаги індукуються к активації профілю M1 макрофагів. Однак, коли трофобласти прикріплюються до ендометрія та відбувається проникнення їх в матку, макрофаги переключаються на змішаний профіль M1\M2 [27]. Змінена картина поляризації проходить через весь перший триместр в ранню фазу другого триместру вагітності, тоді судинна сітка матки піддається ремоделюванню, щоб встановити адекватний плодово-плацентарний кровообіг. Тому порушення даної поляризації призводить до плацентарної дисфункції, а згодом до ЗВУРП [19, 168]. Після завершення плацентації макрофаги зсуваються до профілю M2, що попереджує відторгнення плода і дозволяє плоду рости до самих пологів [169]. Накопичення M1 макрофагів в матці викликає прозапальне явище. Цей запальний процес сприяє скороченню матки, пологам, народженню плаценти та в послідуєчому інволюції матки. Однак порушення поляризації макрофагів, незалежно від того, коли вона виникає, зазвичай пов'язана з патологічною вагітністю, такою як спонтанний аборт, передчасні пологи, прееклампсія, ЗВУРП і внутрішньоматкове інфікування [28, 170].

Макрофаги завдяки пластичності переключаються з одного фенотипу на інший. Поляризація макрофагів визначає формування певного фенотипу і функціональну реакцію на стимули та сигнали мікрооточення. Тому оточення місцевих цитокінів впливає на визначення поляризації макрофагів.

Поляризація макрофагів ініціюється різними сигналами, які присутні в навколишньому середовищі, супроводжується набором сигнальних шляхів, транскрипційних та посттранскрипційних регуляторних мереж [171]. Підтип M1 являється продуктом шляху індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS), який керує перетворення аргініна в цитрулін та NO. Індукують поляризацію макрофагів M1 зазвичай цитокінами Th1, такими як інтерферон-гама (IFN- γ), фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), бактеріального ліпополісахариду (LPS) та колонієстимулюючого фактору гранулоцитарного макрофага (GM-CSF) [172]. IFN- γ індукує подальшу фосфориляцію сигнальних перетворювачів і активаторів транскрипції-1 (STAT1) янус-кіназами (JAK) [173, 174]. LPS специфічно активує толл-подібні рецептори (TLR)-4 [175]. Дані рецептори впливають на шлях мітогенно-активованої протеїнкінази, шлях фактору регуляції інтерферону та шлях ядерного фактору κ B (NF- κ B), та здійснюється за рахунок інактивації інгібітору кінази NF- κ B (IKK)-2 [176]. Також в макрофагах M1 шлях NF- κ B приймає участь в регуляції активності STAT1 [177]. При зниженні активності NF- κ B, активність STAT1 посилюється, що в свою чергу сприяє поляризації M1. Поляризація M1 відбувається з утворенням оксиду азоту (NO) та секрецією більш високого рівня прозапальних цитокінів, таких як IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α і циклооксигенази-2 (COX-2), а також низький рівень IL-10 [178]. Шлях передачі сигналів Notch також приймає участь в індукованій експресії LPS-TLR-4 запальних цитокінів макрофагів M1. Обробка LPS активує шлях Notch за допомогою шляху, залежного від N-кінцевої Jun кінази (JNK), який посилює фосфорилювання NF- κ B та секрецію прозапальних цитокінів (IFN- γ и TNF- α) [171, 179]. Функціонально макрофаги M1 за рахунок системи нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксигенази (НАДФН) приймають

участь у видаленні патологічних агентів під час інфікування, з послідуєчим утворенням активних форм кисню (АФК). Макрофаги M1 мають маркери CD80, CD86, CD68, MHC-II, IL-1R, TLR-2, TLR-4. З цього можна зробити висновки, що макрофаги M1 мають сильну антимікробну і протипухлинну активність та опосередковано пошкоджують тканини та погіршують їх регенерацію.

Підтип макрофага M2 є продуктом шляху аргінази, в якому аргінін гідролізується до орнітину та сечовини. Макрофаги M2 мають протизапальний ефект та поляризуються цитокінами Th2, IL-4 і IL-13, за рахунок активації STAT6 та через рецептор IL-4 альфа (IL-4R α) [180]. Поляризація макрофагів M2 може бути досягнута також макрофагальним колонієстимулюючим фактором (M-CSF), IL-10, IL-33 і/або трансформуючим фактором росту бета (ТФР- β) [181]. В свою чергу цитокін IL-10 керує поляризацією за рахунок активації STAT3, через рецептор IL-10 (IL-10R). IL-33 пов'язаний з Th2-асоційованим цитокіном, посилює індукцію IL-13, що характеризує підвищення регуляції аргінази-1(Arg-1), CCL17 и CCL24. В макрофагах M2 продукується NO і утворюються протизапальні цитокіни, такі як ТФР та IL-10. Маркерами ідентифікації для макрофагів M2 є CD206, CD163, CD209, CD301, FIZZ1, Ym1/2 [182, 183]. Функціонально макрофаги M2 мають сильну здатність к фагоцитозу, стимулюють ремоделювання тканин та загоєння ран, мають проангіогенні та профібротичні властивості, послаблюють запалення. Дія IL на макрофаги вивчена достатньо, ТФР залишається самим загадковим цитокіном у відношенні до його дії на макрофаги. Передбачають, що прозапальні цитокіни та їх різноманітний поліморфізм відіграють важливу роль в патології, такій як ЗВУРП.

Для ідентифікації макрофагів в зрізах тканин найчастіше використовують маркери CD68 та CD163 [184]. В плацентарній тканині на ранніх термінах вагітності під час оптимального ремоделювання спіральних артерій в судинній стінці збільшується кількість НК-клітин матки та активованих макрофагів CD68. Натомість в більш пізніх термінах вагітності

накопичуються наповнені ліпідами CD68 макрофаги в субендотеліальному шарі спіральних артерій, що відповідає атерозу матки (ураження децидуальної оболонки) [27].

Під час вивчення макрофагів профілю M1, у вигляді маркеру CD68, виявлено збільшену кількість при ускладненій вагітності [185, 186].

Досліджуючи вагітності, які були ускладнені хоріоамніонітом, виявлено зменшення CD68 та підвищення CD163, що свідчить про маркер тяжкості інфекційного ускладнення [187].

Кількість та інтенсивність забарвлення макрофагального тканинного маркеру CD68 збільшувалась у жінок в плацентарній тканині, вагітність, яких була ускладнена ЗВУРП, про що свідчить створення прозапального мікросередовища [168, 188].

При порівнянні спонтанних передчасних пологів та прееклампсії, дослідження доводять, що маркери макрофагів M1 і M2 (CD68 та CD163) зменшуються в групі з прееклампсією [189].

Порушення матково-плацентарного кровотоку, яке відбувається при ЗВУРП, починає формуватися в першому триместрі вагітності та припускають, що аналогічне походження мають самовільні викидні. Децидуальна оболонка демонструє значне збільшення CD68-позитивних прозапальних макрофагів M1 та зменшення кількості CD163-позитивних макрофагів M2 [170].

Вивчаючи поляризацію макрофагів M1 та M2, досліджуючи їх поверхневі маркери CD68 та CD163, можливо правильно інтерпретувати патогенетичні та імунологічні зміни при ЗВУРП. Своєчасна та правильно відрегульована поляризація макрофагів є ключовим фактором успішної вагітності. Орієнтування та вплив на адекватну поляризацію макрофагів може бути ефективною стратегією підтримки імунного гомеостазу матері і плода при фізіологічному розвитку вагітності.

Резюме

В огляді літератури представлені матеріали про одну із ланок патологічної вагітності, таку як затримка внутрішньоутробного розвитку плода. ЗВУРП тяжка акушерська патологія, яка призводить до дитячої захворюваності, інвалідизації та смертності. Висвітлені етіологія, патогенетичні причини та класифікаційні форми. Стандартом в діагностиці ЗВУРП залишається ультразвукове дослідження при якому проводять фетометрію плода в порівнянні з терміном гестації. Основним додатком до УЗД є доплерометрія судин плода та матки.

Найголовнішою причиною ЗВУРП – є плацентарний фактор. Плацента в материнський кровообіг виділяє фактори росту, які впливають не тільки на адекватний розвиток плаценти, а й на зростання плода. Також при формуванні плацентарної недостатності порушується ремоделювання судин, що призводить до зниженого транспортування поживних речовин та кисню до плода. Дані зміни відображаються на клітинному рівні, що порушує гомеостаз.

Із аналізу літератури виходить, що УЗД діагностує ЗВУРП тільки в близько 50% випадків. Ранні форми ЗВУРП більш складно діагностувати. Саме тому необхідно визначити можливість використання ангіогенних факторів роста для ранньої діагностики ЗВУРП. Провести розширене вивчення патогенетичних плацентарних клітинних змін при ЗВУРП в різні терміни гестації, що й обумовило мету нашої роботи.

Розділ 2. Матеріали та методи досліджень

Клінічні дослідження проводились на кафедрі акушерства і гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії на базі КП «Міський клінічний пологовий будинок ПМР», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР», Полтавського обласного патологоанатомічного бюро, НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії. Відповідно, дані дослідження були схвалені етичною комісією з біомедичних досліджень з участю людини при Українській медичній стоматологічній академії (протокол № 192 від 24.03.2021 р.). Дослідні вагітні були проінформовані про мету дослідження і підписали індивідуальну інформовану згоду.

Загальна вибірка вагітних була розподілена на три етапи досліджень (рис.2.1). Для кращого розуміння структури ускладнення, групі вагітних жінок із ЗВУРП проведений I етап досліджень А – ретроспективний (протягом 3-х років 2015-2017 рр.) аналіз 126 історій вагітностей та пологів, медичних карт новонароджених. До основної групи А (n=63) увійшли жінки, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку (Шифр МКХ R05.0). Група порівняння А (n=63) – жінки, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками.

Метою нашого дослідження було оцінити клінічний перебіг вагітності та пологів у жінок зі ЗВУРП, визначити прогностичну цінність ангіогенних маркерів, встановити поляризацію макрофагів при формуванні ЗВУРП. Тому, основним критерієм включення в групу були вагітні, яким антенатально під час ультразвукового дослідження діагностовано ЗВУРП, а саме зменшення біпаріетального розміру голівки, діаметру живота, довжини стегна та невідповідність цих розмірів до терміну гестації з порушенням кровотоку в магістральних судинах.

В практичному бюлетні № 204 Американського коледжу акушер-гінекологів та суспільстві материнсько-фетальної медицини (ACOG) при вагітності зі ЗВУРП, плодів поділяють на маловагових та конституційно малих. Для скринінгу вони рекомендують використовувати дані медичного огляду (вимірювання висоти стояння дна матки) та анамнестичні дані вагітності в термінах між 24-38 тижнях вагітності з подальшим ультразвуковим скринінгом [96]. Тому спираючись на дані ACOG проведений II (проспективний) етап дослідження Б. В проспективне дослідження були включенні 53 жінки. Одразу після клінічної, об'єктивної та ультразвукової ідентифікації ЗВУРП проведений перший забір крові для дослідження ангіогенних факторів. Ретельно вивчена медична документація та зібраний анамнез життя, акушерський і гінекологічний анамнез, проаналізована дана вагітність. Зібрані дані занесені в статистичні карти та збережені в дослідній базі. УЗД при якому виявлено ЗВУРП позначається, як початкове, а контрольне УЗД позначається, як повторне. Перед розродженням проведений повторний забір крові 41 жінці основної Б групи для дослідження ангіогенних факторів в динаміці. Групу клінічного порівняння Б, склали 12 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками, із них для порівняння результатів ангіогенних факторів було обстежено 8 жінок (Рис. 2.1).

В зв'язку з тим, що метою нашої роботи було визначити достовірні прогностичні критерії ЗВУРП, а в результаті пологів народжуються діти з достатньою вагою до гестаційного терміну, хоча при УЗД діагностований ЗВУРП. Тому для визначення різниці між групою жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групою жінок, вага новонароджених, яких була достатня до гестаційного терміну при розрахунку перцентилів ваги новонароджених за шкалою Баллард [7] та рекомендаціям ACOG [96] досліджуваних жінок основної групи Б після пологів ми розділили на дві додаткові групи: Б1 група – жінки, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку нижче 10-ї перцентилі (n=25) та група Б2 – жінки, в яких

народились конституційно малі діти з достатньою вагою до гестаційного віку вище 10-ї перцентилі (n=16). Для порівняння результатів ангіогенних факторів в різні терміни вагітності при яких відбулись пологи, основну групу Б жінок (n=41) додатково поділено на групи: група Б3 – вагітні зі ЗВУРП у яких пологи відбулися після 37 тижня вагітності (n=23) та група Б4 – вагітні зі ЗВУРП у яких пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності (n=18) (Рис. 2.1).

На заключному етапі після пологів досліджували послід жінок морфологічно, морфометрично та імуногістохімічно (n=26). Дані дослідження проводились для кращого розуміння стану фето-плацентарного комплексу жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження. При дослідженні послідів, основна група В (n=16) поділена на: групу В1 – куди увійшли жінки, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП, за даними УЗД, та пологи відбулися після 37 тижня вагітності (n=7); групу В2 – увійшли жінки зі ЗВУРП та пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності (n=9). Групу порівняння В, склали жінки, у яких був фізіологічний перебіг даної вагітності, ультразвукові показники плода відповідали терміну гестації та пологи завершилися народженням дитини з нормальними антропометричними показниками, після 37 тижня вагітності (n=10) (Рис. 2.1).

Критеріями включення вагітних в дане дослідження було діагностовано ЗВУРП клінічно, об'єктивно та при ультразвуковому методі дослідження, підписання інформованої згоди жінок на участь у дослідженні. Критеріями виключення з дослідження вагітних слугувала тяжка екстрагенітальна патологія (цукровий діабет, вади серця, гіпертонічна хвороба III ст.) та асиметричний ЗВУРП, який здебільшого детермінований з генетичною патологією.

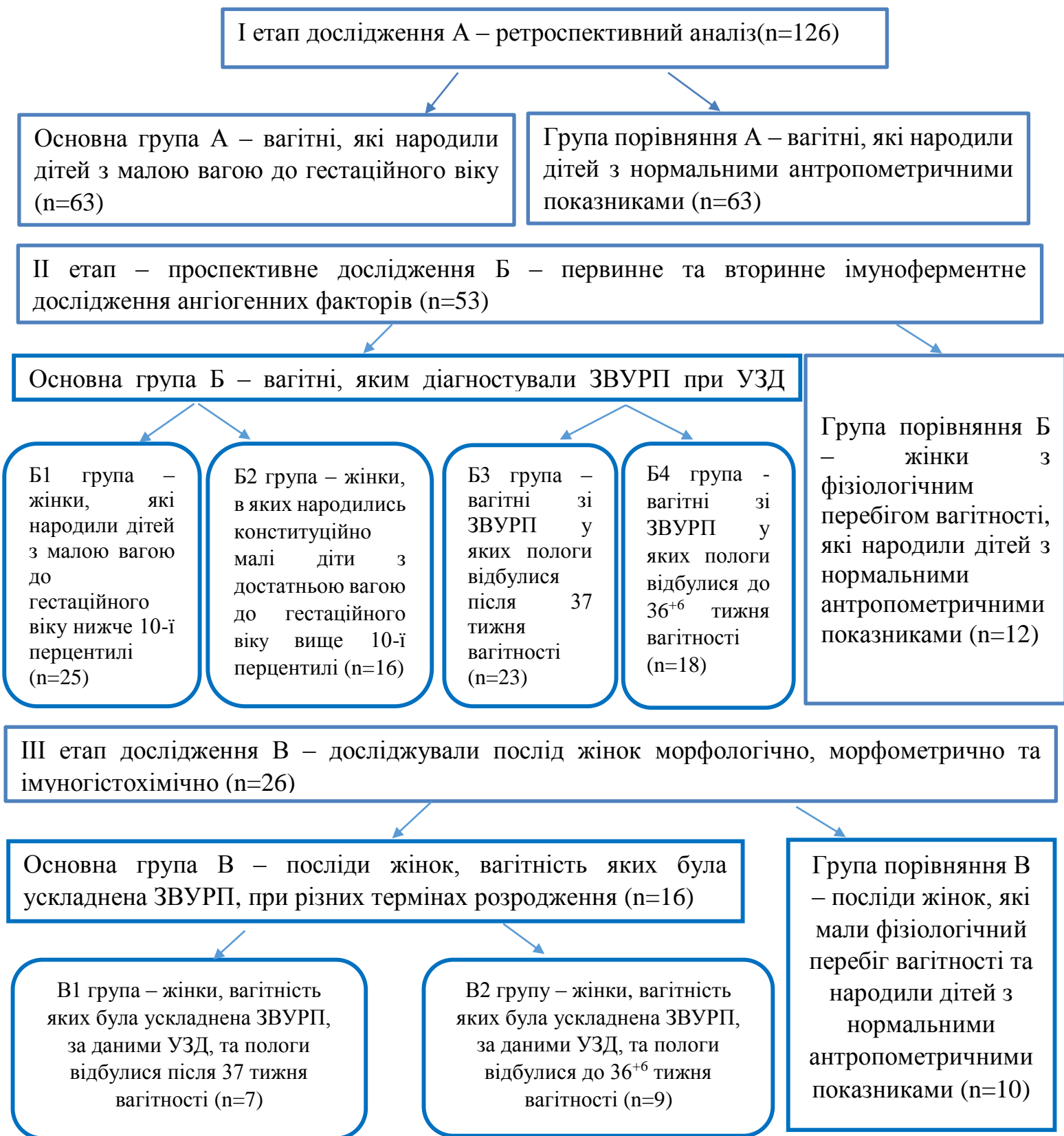


Рис. 2.1 Схеми дослідження

Інформація про вагітних та їх новонароджених вносились в базу даних персонального комп'ютера, за допомогою програми Microsoft Excel. Для отримання ретроспективних та проспективних даних нами була розроблена індивідуальна «Статистична карта». Дана карта включала паспортні дані, комплекс анамнестичної інформації, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, дані про новонароджених. Паспортні дані включали прізвище, ім'я та по-батькові, постійне місце проживання, сімейний та соціальний стан, місце роботи. Збір анамнезу проводився шляхом особистої співбесіди з вагітною, документації відомостей з індивідуальних карт вагітних, історій вагітностей та пологів. Особливу увагу звертали на сімейний та спадковий анамнез, соматичний та інфекційний анамнез, гінекологічний (перенесені гінекологічні захворювання, непліддя) та акушерський анамнез (результати попередніх вагітностей, паритет, ускладнення вагітностей, перебіг післяабортних та післяпологових періодів). Клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження вагітних проводилось відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [190]. Вагітних, яким діагностували маловаговий плід ультразвуковим методом дослідження, спостерігали та лікували згідно наказу МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Затримка росту плода» [90]. Ретельно збиралась інформація, щодо даної вагітності та пологів: загроза викидня та загроза передчасних пологів визначалась за критеріями, регламентованим в наказі МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Невиношування вагітності» [142]; анемія під час вагітності діагностувалась по критеріям зазначеним у наказі МОЗ України № 709 від 02.11.2015 р. «Залізодефіцитна анемія» [191]; перенесення ГРВІ під час вагітності та наявність інфікування згідно наказу МОЗ України № 906 від 27.12.2007 р. «Клінічний протокол з акушерської допомоги. Перинатальні інфекції» [192]; критерії дистресу плода, метод розродження відповідно до наказу МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. «Дистрес плода під час вагітності та під час пологів» [193]. В подальшому при діагностуванні ультразвуковим методом

ЗВУРП нами були проведені імуноферментні, патогістологічні та імуногістохімічні обстеження вагітних.

2.1. Ультразвукове дослідження вагітних

Ехографічне дослідження вагітних проводилось на ультразвукових апаратах РАДМИР ULTIMA PA EXPERT з конвексними датчиками з частотою від 3 до 5 МГц у режимах кольорового доплеру та MyLab Class C №2587, виробник Esaote Europe B.V., використовуючи практичні рекомендації Комітету клінічних стандартів ISUOG (The ISUOG Clinical Standards Committee – CSC). Наші дослідження включали фетометрію з розрахуванням ваги плода з визначенням перцентильного співвідношення до гестаційного віку. Обсяг фетометрії включав вимірювання біпаріетального розміру голівки, обводу голови, обводу живота, довжини стегнової кістки [99]. Всі формули для обчислення фетометричних розмірів запрограмовані в ультразвуковому апараті РАДМИР ULTIMA PA EXPERT. Крім того проводилась плацентометрія, при якій визначалась ступінь зрілості плаценти; вимірювався індекс амніотичної рідини та визначався біофізичний профіль плода в поєднанні з КТГ. Також за допомогою доплерографічного дослідження вимірювався кровоток судин плода з обчисленням індексів судинного опору.

2.1.1. Вимірювання біпаріетального розміру та обводу голівки

Вимірювання біпаріетального розміру проводили шляхом поперечного сканування голівки плода в осьовій площині від зовнішньої поверхні верхнього контуру до внутрішньої поверхні нижнього контуру м'яких тканин при візуалізації М-еха серпа мозку, за виключенням ділянки, де воно переривається за рахунок порожнини прозорої перегородки та чотиригорбикового тіла таламусів. В даній площині також вимірювали обвід голівки за її зовнішнім контуром. Також дане вимірювання було похідним від вимірювання потилично-фронтального діаметра та біпаріетального діаметра за формулою:

$$ОГ = 1,62 \times (БПР + ПФР)$$

де ОГ – обвід голівки, БПР – біпаріетальний розмір голівки, ПФР – потилично-фронтальний розмір.

2.1.2. Вимірювання обводу живота та довжини стегнової кістки

Важливим у постановці діагнозу ЗВУРП – є вимірювання обводу живота, тому що точність даної фетометрії впливає на достовірний розрахунок передбачуваної ваги плода. Для правильного вимірювання обводу живота при поперечному скануванні тулуба візуалізували шлунок та зріз пупкової вени, розташованої на 1/3 відстані між передньою черевною стінкою і хребтом, на рівні порталного синуса. При проведенні вимірювання діаметра та обводу живота плода форма повинна бути округлою. Обвід живота розраховували за формулою:

$$ОЖ = 1,57 \times (ПЗРЖ + ПРЖ)$$

де ОЖ – обвід живота, ПЗРЖ – передньо-задній розмір живота, ПРЖ – поперечний розмір живота.

Вимірювання довжини стегнової кістки проводили при чіткій візуалізації всієї кальцифікованої частини діафізу при куті розташування датчика нижче 45° до горизонталі.

Для розрахунку очікуваної ваги плода (ОВП) ми використовували формулу F. Hadlock, 2 варіант та 4 варіант, які включені в програму ультразвукового приладу [194]:

$$\begin{aligned} \text{- Hadlock(2) } \text{Log}_{10}(\text{ОВП}) &= 1,335 - 0,0034 \times (\text{ОЖ}) \times (\text{ДС}) + 0,0316 \times (\text{БПР}) \\ &+ 0,0457 \times (\text{ОЖ}) + 0,1623 \times (\text{ДС}) \end{aligned}$$

де ОВП – очікувана вага плода, ОЖ – обвід живота, ДС – довжина стегна, БПР – біпаріетальний розмір.

$$\begin{aligned} \text{- Hadlock(4) } \text{Log}_{10}(\text{ОВП}) &= 1,3596 + 0,0064 \times (\text{ОГ}) + 0,0424 \times (\text{ОЖ}) + \\ &0,174 \times (\text{ДС}) + 0,00061 \times (\text{БПР}) \times (\text{ОЖ}) - 0,00386 \times (\text{ОЖ}) \times (\text{ДС}) \end{aligned}$$

де ОВП – очікувана вага плода, ОГ – обвід голови, ОЖ – обвід живота, ДС – довжина стегна, БПР – біпаріетальний розмір.

Дані формули включають усі показники (біпаріетальний розмір, обвід голови, обвід живота, довжина стегна), які більш точно дають можливість розрахувати передбачувану вагу плода.

2.1.3. Вимірювання індексу амніотичної рідини

Обсяг навколоплідних вод проводили підрахунком індексу амніотичної рідини (ІАР) по Мооге, який вимірювався в чотирьох квадрантах матки та являв собою суму від складання максимальних вертикальних карманів. В табл. 2.1 представлені нормативні значення індексу амніотичної рідини для різних термінів вагітності [195].

Таблиця 2.1

Значення індексів амніотичної рідини для різних термінів вагітності (Phelan J. et al., 1987)

| Термін вагітності, тиж | Індекс амніотичної рідини, мм | | |
|------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 5-й перцентиль | 50-й перцентиль | 95-й перцентиль |
| 25–27 | 95–97 | 146–147 | 221–226 |
| 28–29 | 92–94 | 145–146 | 228–231 |
| 30 | 90 | 145 | 234 |
| 31–32 | 86–88 | 144 | 238–242 |
| 33 | 83 | 143 | 245 |
| 34–35 | 79–81 | 140–142 | 248–249 |
| 36 | 77 | 148 | 249 |
| 37 | 75 | 135 | 244 |
| 38 | 73 | 132 | 239 |
| 39 | 72 | 127 | 226 |
| 40 | 71 | 123 | 214 |
| 41 | 70 | 116 | 194 |

2.1.4. Ультразвукова плацентометрія

Стан фето-плацентарного комплексу дозволяла визначити плацентометрія. При ультразвуковій плацентометрії виявляли ехографічні зміни в залежності від морфологічних змін в плаценті, які починалися з 16 тижня вагітності. Виявляли 4 ступені зрілості плаценти в залежності від змін у хоріальній мембрані, паренхімі плаценти та в її базальному шарі за P.Granum та співав. (1979).

0 ступінь – гомогенна структура паренхіми плаценти та добре візуалізована, рівна без заглиблень хоріальна пластинка. Базальний шар зливається з тканиною плаценти – виявляється в кінці I-го та на початку II-го триместру.

I ступінь – у плаценті з'являються ділянки підвищеної ехопозитивності, мілкі дифузні поодинокі включення кальцинатів, хоріальна пластина має незначні заглиблення. Базальна пластина не визначається – спостерігається з середини II-го до початку III-го триместру (18-29 тижнів вагітності).

II ступінь – візуалізуються кальцинати вздовж базальної пластинки у вигляді пунктиру, визначаються більш значні заглибини хоріальної пластини, які не доходять до базального шару – дані зміни починають діагностувати з III-го триместру вагітності (з 29 тижнів) та в 45% визначаються до 40 тижня.

III ступінь зрілості – у хоріальній пластині значні вдавлення, паренхіма плаценти розділена на округлі щільні часточки (кателедони) з розрідженням в центрі, неоднорідна дифузна кальцифікація – плацента має такий вигляд з 38 тижня.

2.1.5. Визначення біофізичного профілю плода

Внутрішньоутробний стан плода в динаміці оцінювали ультразвуковим визначенням біофізичного профілю плода та за допомогою КТГ. При визначенні біофізичного профілю плода (БПП) використовували методику по F. A. Manning згідно таблиці 2.2. Ультразвуковий моніторинг проводився тривалістю не менше 30 хвилин при якому оцінювався внутрішньоутробний

стан плода. УЗ-дослідження включало кількісну оцінку обсягу навколоплідної рідини та деяких типів рухової активності таких, як генералізованих рухів тіла, дихальних рухів і м'язового тону плода [196].

Таблиця 2.2

**Оцінка результатів визначення показників біофізичного профілю
плода**

| Параметри | Бали | | |
|--|--|---|--|
| | 2 | 1 | 0 |
| Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними КТГ) | 5 і більше акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв., тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хвилин спостереження | 2-4 акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд./хв., тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хвилин спостереження | 1 акцелерація або відсутність її за 20 хв. спостереження |
| Дихальні рухи плода (ДРП) | Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 с. і більш за 30 хв. спостереження | Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с. за 30 хв. спостереження | ДРП тривалістю менше 30 с. або їх відсутність за 3 хв. спостереження |
| Рухова активність плода | Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв. спостереження | 1 або 2 генералізованих рухів за 30 хв. спостереження | Відсутність генералізованих рухів |
| Тонус плода | Один епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення | Не менше одного епізоду розгинання із поверненням у згинальне | Кінцівки в розгинальному положенні |

| | | | |
|---------------------------|---|---|--|
| | хребта та кінцівок за 30 хв. спостереження | положення за 30 хв. спостереження | |
| Об'єм навколо плідних вод | Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см і більше | Вертикальний розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не більше 2 см | Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки менше 1 см |
| Оцінка БПП | 7-10 балів - задовільний стан плода; 5-6 балів - сумнівний тест (повторити через 2-3 дні) 4 балів і нижче - патологічна оцінка БПП (вирішити питання про термінове розродження) | | |

БПП визначався лише при ультразвуковому дослідженні. Але дане дослідження проводилось один раз на три дня для динамічного контролю за станом плода. Тому окрім УЗД, постійний стан плода (2 рази на добу) оцінювали за даними КТГ.

Нестресовий тест за даними КТГ дозволяє оцінити стан плода за змінами серцевої діяльності, відносно рухів плода та скорочень матки. Фетальний монітор FC-700, FN 0100028 та «Corometrics 170 Series Model 171» №SAS08422925PA, виробник GE Medical systems зі швидкістю руху записуючої стрічки 1см/хв. КТГ проводилось жінкам під час вагітності та пологів. Під час вагітності починаючи з 24-26 тижнів КТГ проводилось з комп'ютерним аналізом по критеріям Доуза-Редмана, після 32 тижня вагітності КТГ оцінювалось за шкалою Фішера. Запис кардіотокограми проводився під час вагітності протягом 10-60 хвилин в положенні на боку, 2 рази на добу, в пологах – кожні 30 хвилин та безперервний моніторинг плода. Ультразвуковий датчик встановлювався в зоні кращої чутності серцебиття плода, на передній черевній стінці та матковий (токо) датчик встановлювався в ділянці дна матки. Датчик рухів плода вагітні брали в руку та самостійно відмічали динаміку рухів плода, що відображалось на паперовому записі КТГ.

Під час запису КТГ оцінені такі параметри, як базальна частота серцевих скорочень, варіабельність базального ритму, акцелерації, децелерації (табл.2.3).

Базальна частота серцевих скорочень – протягом 10 хвилин і більше визначали середню частоту серцевих скорочень, з урахуванням того, що нормальні показники в межах 110 – 170 уд./хв.

Варіабельність базального ритму включала частоту і амплітуду миттєвих осциляцій. Частота осциляцій – оцінена в кількості піків ЧСС за хвилину, в порівнянні з нормою, більше 6 циклів за хвилину. Амплітуда осциляцій – визначалась різниця між максимальним та мінімальним ЧСС за хвилину, з нормальними показниками від 10 до 25 уд./хв.

Акцелерації – прискорення ЧСС плода більше 15 уд./хв. та тривалістю 15 сек і більше в порівнянні з базальним ритмом. Нормальна кількість акцелерацій вважається 5 і більше за 30 хвилин запису КТГ.

Децелерації – зменшення ЧСС плода нижче базального ритму при амплітуді більше 15 уд./хв. та тривалістю 15 сек і більше. В нормі децелерації відсутні.

Таблиця 2.3

Шкала оцінки КТГ (W. Fisher, 1976)

| Параметри КТГ | Бали | | |
|---|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Базальний ритм , уд/хв | < 100 > 180 | 100 – 119 161 – 180 | 120 – 160 |
| Варіабельність : Частота, в хвилину Амплітуда, уд./хв | < 3 < 3 | 3 – 6 3 – 5 | > 6 6 – 25 |
| Акцелерації, за 30 хв | немає | 1 – 4 поодиноких | 5 і більше поодиноких |
| Децелерації, за 30 хв | пізні, атипові, варіабельні | поодинокі або варіабельні | Немає або ранні |

Оцінка балів за W. Fisher:

8 – 10 балів – задовільний стан плода;

5 – 7 балів – сумнівний стан плода з початковими порушеннями, який потребує динамічного спостереження;

4 бали і менше – свідчить про внутрішньоутробне страждання плода.

Проведений запис КТГ фіксувався у вигляді паперового запису. Даний неінвазійний метод пренатальної діагностики, простий у використанні, швидкий, тому його можливо провести у будь який час, навіть середнім медичним персоналом. В подальшому визначення параметрів КТГ за W. Fisher проводилось лікарем акушер-гінекологом, що дозволяло опосередковано оцінити стан плода.

Критерії Доуза-Редмана вираховувались фетальним монітором в автоматичному режимі. До критеріїв Доуза-Редмана відносяться: базальна частота – 116-160 уд./хв, наявність хоча б одного ворухіння плода або 3 акцелерацій, наявність епізодів високої варіабельності, STV не менше 4 мілісекунд, відсутність децелерацій та синусоїдального ритму, відсутність помилок в кінці запису. Якщо всі дані критерії дотримані, стан плода розцінюється як задовільний (тобто йому в даний момент нічого не загрожує). Особлива увага зверталась на показник внутрішньохвилинної варіабельності ритму – STV (short-term variation). Це показник різниці між середніми пульсовими інтервалами, зареєстрованими протягом попередніх і наступних проміжків, рівних 1/16 хвилини. Це синтетичний показник, розрахунок якого доступний лише автоматизованим системам. Його введення продиктоване бажанням замінити показник амплітуди миттєвих осциляцій, точний розрахунок якого був би вкрай важкий зважаючи на велику кількість миттєвих осциляцій, що реєструються в ході дослідження. Оцінка і розрахунок даного показника відображає ступінь метаболічної ацидемії крові (кисневої недостатній) у плода. У нормі STV повинен становити більше 4 мілісекунд (мс), показник 3,5 – свідчить про початкові ознаки внутрішньоутробного

страждання; від 3,0 до 3,49 – про тяжкі порушення, від 2,5 до 2,99 – вказує про важкий стан плода, і менше 2,5 – загроза внутрішньоутробної загибелі плода.

2.1.6. Доплерографічне дослідження кровотока плода

Головним дослідженням для визначення ступеню ЗВУРП та оцінки внутрішньоутробного стану плода залишається доплерографія. За допомогою якої забезпечується дослідження матково-плацентарно-плодового кровотока. Для клінічного акушерства, доплерографія потрібна, щоб оцінити потік крові в судинах матки, плаценти, плода. Для більш детального вивчення плацентарного профіля визначали кровоток в артеріях пуповини (АП), оцінювали фетальну середню мозкову артерію (СМА). Більш якісний аналіз стану кровотока проводили обчислення індексів судинного опору (ІСО): ІР та ІІ.

Індекс резистентності – ІР (Pourcelot L., 1974 p.) обчислюється за формулою

$$ІР = (С-Д)/С$$

де С – пікова систолічна швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість

Пульсаційний індекс – ІІ (Gosling R., 1975 p.) обчислюється за формулою:

$$ІІ = (С-Д)/Ср$$

де С – пікова систолічна швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість, Ср – середня швидкість кровотока.

Криві швидкості кровотока обчислювались усереднені значення показників, які отримані протягом 5-7 кардіоциклів.

Церебро-плацентарне співвідношення (ЦПС) за даними літератури є більш ранім предиктором несприятливих наслідків при внутрішньоутробному погіршенні стану плода та змінюється пропорційно його зростанню. ЦПС розраховувалось, як відношення ІІ середньої мозкової артерії до ІІ пупкової артерії [106].

Під час ультразвукової антенатальній ехографії ми розрізняли маловаговий плід до гестаційного віку та затримку внутрішньоутробного

розвитку плода. Маловаговий плід до гестаційного віку визначається при вазі менше 5-10-ї перцентилі з нормальними показниками доплерометрії в магістральних судинах. ЗВУРП встановлюють при розрахуванні ваги плода менше 5-10-ї перцентилі для даного гестаційного терміну, з аномальною доплерометрією в артеріях пуповини та/або середньомозкової артерії. Ультразвукові стадії затримки внутрішньоутробного розвитку плода:

0 ст. – маловаговий плід з нормальною доплерометрією артерій пуповини і середньомозкової артерії;

I ст. – маловаговий плід з високорезистентним доплером артерій пуповини і/або низькорезистентним доплером середньомозкової артерії;

II ст. – маловаговий плід з нульовим або реверсним кровотоком в артеріях пуповини;

III ст. – маловаговий плід з реверсним кровотоком в венозній протоці [197].

Визначення ультразвукових стадій ЗВУРП важливо для розуміння межі між маловаговим плодом і ЗВУРП. Також при УЗД плода в динаміці дані стадії свідчать про погіршення внутрішньоутробного стану плода.

2.2. Дослідження новонароджених

Новонародженим із ЗВУРП після пологів оцінювали фізичний розвиток відповідно гестаційному віку за шкалою Баллард [7]. Дане оцінювання, за шкалою Баллард, базується на врахуванні сумарної оцінки показників нервово-м'язової і фізичної зрілості для встановлення гестаційного віку дитини у межах 20-44 тижнів гестації. При цьому точність визначення віку, як здорової, так і хворої дитини коливалась в межах двох тижнів гестації.

Оцінка фізичного розвитку дитини

А



Рис.2.2 (А, Б) - оцінка фізичного розвитку дитини (маса, зріст, обвід голови).

Оцінка фізичного розвитку дитини (маса, зріст, обвід голови – рис.2.2 А, Б) –відповідно до терміну гестації проводилась згідно наказу МОЗ України № 584 від 29.08.2006 р. «Про медичний догляд за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні» [7]. По отриманим антропометричним показникам після народження (маса, зріст, обвід голови) відповідно до перцентильним шкалам визначена ступінь недоїдання (нижче 10-ї перцентилі, нижче 5-ї перцентилі, нижче 3-ї перцентилі)

Б



| ОЦІНКА НОВОНАРОДЖЕНОЇ ДИТИНИ * | Маса | Зріст | Окруж- ність голови |
|---|------|-------|---------------------------|
| Велика щодо гестаційного віку (> 90-го перцентиля) | | | |
| Відповідає гестаційному віку (від 10-го до 90-го перцентиля) | | | |
| Мала щодо гестаційного віку (< 10-го перцентиля) | | | |

* Помістіть "X" у відповідну клітинку для маси, зросту та окружності голови

Рис.2.2 (А, Б) - оцінка фізичного розвитку дитини (маса, зріст, окружність голови).

З метою дослідження стану нервової, серцево-судинної, сечової та шлунково-кишкової систем новонародженого проводили нейросонографію, ультразвукове дослідження серця та органів черевної порожнини. Проводили

ультразвукове дослідження на апаратах MyLab Five» №05-04193, виробник Esaote та DP-6600, BE7B-7928.

2.3. Дослідження ангіогенних факторів росту в сироватці вагітних

Основним протизапальним цитокіном є ТФР- β , який суттєво сприяє фізіологічному перебігу вагітності та є фактором росту, який регулює інвазію трофобласта, що сприяє нормальному зростанню плода. рЕнг – являється одним із доменів суперродини ТФР- β . Доведено, що при патологічних вагітностях, включаючи ЗВУРП, ангіогенні фактори починають змінюватися вже на ранніх стадіях. Тому ми вирішили дослідити ці цитокін для диференційної діагностики ЗВУРП. Для визначення ТФР- β_1 в сироватці крові у вагітних використовували DRG Instruments GmbH, Germany, ТФР- β_1 ELISA, імуноферментний набір для кількісного визначення людського ТФР- β_1 EIA-1864. Ендоглін людини – імуноферментний набір для кількісного визначення людського ендогліна в супернатанте клітинних культур, сироватці, плазмі крові. Elabscience Biotechnology Inc. ELAB-EK-L2AFH8APSS Людський рЕнг (розчинний ендоглін) ELISA набір № E-EL-H5309; 96T (США).

Використовували венозну кров в кількості 20мл. Проводили центрифугування для відділення сироватки від еритроцитарного згортка, без гемолізованих або ліпемічних зразків. Потім сироватку поміщали в одноразові епіндорфи для заморожування при температурі -20°C . Всі зразки сироватки до початку аналізу повільно розморожували при кімнатній температурі. Показники ТФР- β_1 та рЕнг визначали у сироватці крові вагітних імуноферментним методом відповідно до протоколів виробника при довжині хвилі 450 нм за допомогою імуноферментного аналізатора «StatFax 303 Plus».

2.4. Морфофункціональне дослідження тканини посліду

Для визначення стану фето-плацентарного комплексу матеріалом для морфологічного та морфометричного дослідження були посліди, в склад яких входили оболонки, пуповина та плацента. Морфологічне дослідження послідів

проведено на підставі протоколу ф.№013-1/0, затверджений наказом МОЗ України № 417 від 19.08.2004 р. «Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби».

Вивчення посліду проводилось одразу після його народження. Проведена органометрія, при якій визначалась вага посліду – змивши попередньо фосфатним буфером (рН – 7,4) згортки крові з материнської поверхні; розмір посліду – вимірювали перпендикулярно розташовані мінімальні та максимальні діаметри материнської поверхні; товщину плаценти визначали проколюванням розміченою голкою в ділянці прикріплення пуповини. Макроскопічний опис продовжився оглядом плодової поверхні (колір, наявність гематом, варикозне розширених судин, кіст, вогнищевих ущільнень, пухлин, набряку, валику, обідку), плідних оболонок (товщина, колір, включення, набряк), пуповинного канатика (вимірювання довжини, поперечного розрізу, прикріплення, набряк, тромбоз судин, наявність справжніх та несправжніх вузлів, гематом, ушкоджень та варикозне розширення вен), материнської поверхні (цілісність, форма, додаткові долі, борозни, інфаркти та їх локалізація, кісти та їх локалізація, кровонаповнення).

Для мікроскопічного та мікроморфометричного дослідження плацент брали шматочки паренхіми розмірами 1×1×1 см, з центральних, парацентральных та периферичних місць, з середньої товщі плаценти, плаценти фіксовані у 10% розчині забуференого нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафінові блоки [198]. На мікротомі готували серії гістологічних зрізів товщиною 5-7 мкм, з наступною депарафінізацією для забарвлення гематоксиліном та еозином. Отримані зрізи досліджували під мікроскопом Olympus BX-41 з набором ліцензованих програм. У кожному гістологічному зрізі вивчалось по 10 випадкових полів зору та сфотографовані при збільшені (×10, ×20 та ×40). Після випадкової вибірки було отримано 234 зрізів та 702 мікроскопічних полів. Для отримання стереометричних даних було використано планіметричний метод з підрахунком крапок шляхом накладання сітки з

кроком ділення 3 мкм, при збільшенні $\times 40$. Всі вимірювання та розрахунки проводилися з утриманням принципів викладених Г.Г. Автонділовим [199].

При мікроскопічному дослідженні оцінювали плацентарний амніон (епітелій, хоріальну платівку, шар Лангганса), ворсинковий хоріон: ворсини стовбурові, середнього калібру, термінальні (їх форму, епітелій, строму, кровоносні судини), міжворсинчатий простір та базальний шар децидуальної оболонки (проліферацію термінальних ворсин, фібриноїд, тромби, інфільтрації, запалення, тромбоз, ділянки некрозу або дегенерації, відкладання солей кальцію). При морфометричному дослідженні вимірювали в термінальних ворсинах хоріона розміром до 80 мкм: діаметр та площу термінальних ворсин; діаметр та площу капілярів термінальних ворсин; середню кількість капілярів та синцитіокапілярних мембран; товщину синцитиотрофобласта (СТФ); об'ємну щільність (V_{vi}) структурних компонентів термінальних ворсин (гемокапілярів, синцитиотрофобласта, цитотрофобласта сполучно-тканинної строми). Судинний індекс термінальних ворсин розраховувався за формулою

$$CI = \frac{V_{\text{судин}}}{V_{\text{строми}} + V_{\text{епітелій}}}$$

де V – об'єм структурних компонентів ворсини в умовних одиницях.

2.5. Імуногістохімічне дослідження посліду

Імунні клітини, які знаходяться на межі матки та плаценти, присутні протягом всієї вагітності та кількість їх змінюється під час розвитку патологічної вагітності. Такі імунні клітини, як макрофаги займають провідні позиції при ремодулюванні плацентарного ложа та їх визначення обґрунтує імунологічні зміни при ЗВУРП. Визначення макрофагів M1 та M2 профілю, а також моноцитів проводили імуногістохімічним методом (тест система Mouse/Rabbit PolyVue Plus™ HRP/DAB Detection System; Diagnostic Biosystem, США) на парафінових зрізах товщиною 3-4 мкм. Далі проводили депарафінізацію, регідратацію та блокування ендогенної клітинної

пероксидази. Демаскування антигену (руйнування формальдегідних місточків, які утворюються в результаті фіксації формаліном) проводили із застосуванням технології мікрохвильової обробки – препарати занурювали у цитратний буфер (pH 6,0) і поміщали у мікрохвильову піч (Мрія МВ, Україна). Встановлювали потужність 650-750 Вт та час обробки – 3 рази по 5 хв. з інтервалом між циклами 1-2 хв. Після закінчення обробки препарати охолоджували у цитратному буфері при кімнатній температурі 15-20 хв. Після цього препарати інкубували з первинними антитілами проти мембранного білка моноцитів/макрофагів CD163 (Mob460: клон 1006, субклас IgG1, kappa, Diagnostic BioSystem, США) і білка макрофагів CD68 (Mob167: клон KP1, субклас IgG1, kappa, Diagnostic BioSystem, США) у вологій камері протягом 24 годин при 4°C. Потім препарати обробляли відповідно до інструкції протоку виробника: інкубували з PolyVue Plus™ Enhancer, з вторинними PolyVue Plus™ HRP біотинільованими антитілами проти первинних антитіл, інкубували з стрептавідин-біотин-пероксидазним комплексом DAB/Plus™, який формує коричневе забарвлення на місці цільового антигену. Контрастували ядра клітин гематоксиліном Майєра, заключали під покривне скло у кедровий бальзам. Для негативного контролю використовували буфер розведення антитіл. Тканини лімфовузлів використовували як позитивний контроль визначення макрофагів.

Оцінку імуногістохімічного забарвлення проводили світлооптично з об'єктивом $\times 40$ шляхом підрахунку CD68+ M1-макрофагів / моноцитів і CD163+ M2-макрофагів під світловим мікроскопом AxioLab A.1 (Carl Zeiss, Німеччина). Підрахунок макрофагів кожної популяції загалом проведено у 15 полях зору інтенсивної ІГХ-реакції кожного зрізу, обчислюючи середньоарифметичне, в межах виділених компартментів тканини. У підрахунок включали імунопозитивні клітини з морфологією макрофагів. Мікрофотографії отримували за допомогою мікроскопу AxioLab A.1 (Carl Zeiss, Німеччина) з об'єктивом $\times 40$.

2.6. Методи статистичної обробки отриманих даних

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми “STATISTICA 6.0” (StatSoft Inc, США). Отримані кількісні показники представлені у вигляді середнього арифметичного значення та стандартної помилки середнього значення ($M \pm m$), якісні показники – у вигляді абсолютних або відносних часток ($n, \%$). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію χ^2 . При аналізі достовірності різниці середніх величин між групами (в залежності від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок або U-критерію Манна-Уїтні. При проведенні порівнянь парних показників всередині групи застосовували парний t-критерій Ст'юдента або критерій Вілкоксона. Порівняння значень з розподілом якісних ознак проводили за допомогою критерію χ^2 . Різницю вважали вірогідною при досягненні рівня значущості (p) не більше 0,05. Ступінь ризику виникнення захворювання розраховували за допомогою відносного ризику. Відносний ризик – це відношення показника захворюваності (або її наслідків) у осіб, які підпадали під вплив досліджуваного чинника, до величини показника захворюваності (або її наслідків) у осіб, які не підпадали під вплив цього чинника. Якщо відносний ризик більше 1,0 говорить про те, що підвищений ризик виникнення захворювання в основній групі.

Для встановлення взаємозв'язку кількісних параметрів визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали вірогідним у разі імовірності помилки $p < 0,05$, яка визначалась шляхом співставлення із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності помилок. Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників та їх зв'язків з кількісними, розраховували непараметричний критерій рангової кореляції R Спірмена або τ Кендала, використовували метод логістичної регресії, для оцінки діагностичної ефективності досліджуваного методу використовували

ROC-аналіз. Дані ROC-аналізу представлені у вигляді площі під кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Різницю вважали вірогідною при досягненні рівня значущості (p) не більше 0,05. Для усіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$, при $0,05 < p \leq 0,1$ відмічали тенденцію до відмінності.

РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК, ЩО НАРОДИЛИ ДІТЕЙ З МАЛОЮ ВАГОЮ ДО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ ТА ДІТЕЙ З НОРМАЛЬНИМИ АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

З метою проведення оцінки перебігу вагітності та пологів у жінок, що народили дітей з малою вагою до гестаційного віку та дітей з нормальними антропометричними показниками на базі КП «Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради» (КП «МКПБ ПМР») впродовж 2015-2017 рр. нами проведений ретроспективний аналіз історій вагітностей та пологів жінок основної та порівняльної груп. До основної групи А (n=63) увійшли жінки, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку (Шифр МКХ R05.0). Група порівняння А (n=63) – жінки, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками.

Оцінка клініко-анамнестичних даних жінок показала, що середні показники віку, зросту та маси тіла були врівноважені та вірогідно не відрізнялись між обома групами А ($p>0,05$; $p>0,05$; $p>0,05$, відповідно).

До основної групи А увійшли жінки віком від 19 до 44 років ($M\pm m$ - $30,0\pm0,76$ років), а до групи порівняння А – від 18 до 38 років ($M\pm m$ - $28,09\pm0,59$ років).

Показники зросту матерів основної групи А становили від 156 до 180 см ($M\pm m$ - $164,4\pm0,76$ см), а матерів групи порівняння А – від 150 до 179 см ($M\pm m$ - $165,67\pm0,79$ см).

Показники маси тіла жінок основної групи А склали від 56,6 до 125 кг ($M\pm m$ - $69,7\pm1,48$ кг), а жінок групи порівняння А – від 47,2 до 101,7 кг ($M\pm m$ - $76,47\pm1,68$ кг).

Подальший аналіз детального розподілу жінок за віком, зростом та масою тіла представлено у табл. 3.1.

Встановлено, що переважна більшість жінок обох груп А була віком від 20 до 29 років: в основній групі А – 33 особи (52,4%), а в групі порівняння А – 37 осіб (58,7%). При цьому, кількість жінок віком від 40 і старше років була

вірогідно на 9,5% більшою в основній групі А, ніж у групі порівняння А (p=0,01).

Таблиця 3.1

Розподіл жінок за віком, зростом та вагою порівняльної та основної груп

А

| Показники | Група порівняння А n=63 | | Основна група А n=63 | | р |
|---------------|----------------------------|------|-------------------------|------|------|
| | абс | % | абс | % | |
| Вік, роки: | | | | | |
| менше 19 | 3 | 4,8 | 1 | 1,6 | 0,3 |
| 20-29 | 37 | 58,7 | 33 | 52,4 | 0,2 |
| 30-39 | 23 | 36,5 | 23 | 36,5 | 0,6 |
| 40 і більше | 0 | 0 | 6 | 9,5 | 0,01 |
| Зріст, см: | | | | | |
| 150-159 | 11 | 17,5 | 12 | 19 | 0,5 |
| 160-169 | 34 | 54,0 | 37 | 58,7 | 0,4 |
| 170-179 | 16 | 25,4 | 14 | 22,2 | 0,4 |
| 180 і вище | 2 | 3,2 | - | - | 0,3 |
| Маса тіла, кг | | | | | |
| до 59 | 5 | 7,9 | 11 | 17,5 | 0,05 |
| 60-69 | 16 | 25,4 | 20 | 31,8 | 0,3 |
| 70-79 | 19 | 30,2 | 20 | 31,8 | 0,5 |
| 80-89 | 14 | 22,2 | 8 | 12,7 | 0,07 |
| 90-99 | 6 | 9,5 | 2 | 3,2 | 0,07 |
| 100 і більше | 3 | 4,8 | 2 | 3,2 | 0,3 |

Примітка: р – при порівнянні показників основної та порівняльної груп А.

Встановлено, що переважна більшість жінок обох груп мали зріст від 160 до 169 см: в основній А – 37 осіб (58,7%), а в групі порівняння А – 34 особи (54,0%). За даним показником вірогідної різниці між обома групами не встановлено.

Переважна більшість жінок основної групи А мали масу тіла від 60 до 79 кг (20 осіб (31,8%); 20 осіб (31,8%), відповідно), тоді як в порівняльній А –

від 60 до 79 кг (16 осіб (25,4%); 19 осіб (30,2%)). Таким чином, у жінок з масою тіла до 59 кг вагітність у 2,2 рази частіше ускладнювалась ЗВУРП ($p=0,05$). Тоді як, у жінок з вагою від 80 до 89 кг у 1,75 рази менше, та від 90 до 99 кг у 3 рази менше, діагностували під час вагітності ЗВУРП ($p=0,07$; $p=0,07$, відповідно).

Таким чином, аналізуючи вік жінок, зріст та масу тіла вірогідно вищими були вікові показники від 40 років і вище та показники маси тіла до 59 кг у групі жінок вагітність, яких була ускладнена ЗВУРП. Проте, серед групи жінок із ЗВУРП вірогідно рідше були показники маси тіла від 80 до 99 кг, на відміну від групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

На наступному етапі проведено аналіз соціальних факторів ризику ЗВУРП, серед яких нами виділено соціальну адаптацію жінок (сімейний стан, побутові умови проживання, професійну зайнятість), диспансеризацію під час вагітності, проходження ними обстежень з наглядом лікаря акушера-гінеколога та шкідливі звички (паління).

Встановлено, що 47 жінок (74,6%) основної групи А були одруженими, тоді як 16 жінок (25,4%) перебували у незареєстрованому шлюбі або були неодруженими, що ймовірно, сприяло психоемоційному перенавантаженню та хронічному стресу вагітної. У групі порівняння А 63 жінки (100%) були одруженими. За сімейним станом кількість одружених жінок в основній групі А була вірогідно меншою, ніж у контрольній групі А ($p=0,0001$).

В основній групі А 50 жінок (79,4%) були жителями міста, решта 13 жінок (20,6%) – жителями села. У групі порівняння А 63 жінки (100%) були жителями міста. За місцем проживання кількість жінок, що проживають у місті в основній групі А була вірогідно меншою, ніж у групі порівняння А ($p=0,0001$), що можливо пов'язане з навколишнім середовищем та вживанням в їжу продуктів з обмеженим терміном придатності.

Не менш важливий і соціальний статус для розвитку нормальної вагітності. Вивчаючи професії виявлено, що в основній групі А вірогідно менша кількість жінок – 21 особа (33,3%) були непрацюючими

(домогосподарками), з низьким рівнем матеріального статку у родині, на відміну від жінок порівняльної групи А – 32 особи (50,8%; $p=0,03$). Даний показник також відображає якість життя вагітних жінок та відповідальність за майбутнє покоління.

Працюючих жінок було вірогідно більше в основній групі А – 42 особи (66,7%), ніж у порівняльній А – 31 особа (49,2%; $p=0,03$). Серед працюючих жінок в основній групі А фізичною працею були зайняті 14 осіб (22,2%) та розумовою працею – 28 осіб (44,4%), а групі порівняння А трудова зайнятість складала відповідно 12 осіб (19,0%; $p=0,4$) та 19 осіб (30,2%; $p=0,07$). Тому жінки, які були задіяні в розумовій праці, вели малоактивний спосіб життя, порушували режими харчування та відпочинку, що призводило до метаболічних порушень.

При аналізі термінів при яких жінкам розпочата диспансеризація в жіночій консультації відмічене, що переважна більшість жінок обох груп А стали своєчасно на облік. Проте, вперше звернулись у жіночу консультацію після 12 тижнів вагітності в основній групі А 2 жінки (3,2%), а в групі порівняння А 1 жінка (1,6%; $p=0,3$). Пізні терміни першого звернення вагітних в жіночу консультацію, ймовірно могли слугувати причиною несвоечасного виявлення і корекції порушень, як з боку здоров'я матері, так і з боку патологічного перебігу поточної вагітності.

Виявлено, що незначна частка матерів в обох групах зловживали тютюнопалінням: в основній групі А – 2 особи (3,2%), а в порівняльній А – 1 особа (1,6%; $p=0,3$). Доведено, що не тільки активне тютюнопаління, а й пасивне зловживання тютюновим димом впливає на організм жінки в цілому та на розвиток майбутньої дитини [200].

Загалом, нами встановлено найвищий рівень соціально неадаптованих жінок, які не мали постійного місця проживання, вели аморальний спосіб життя та до яких залучали соціальні служби – таких серед основної групи А було 5 осіб (7,9%), на відміну від жінок групи порівняння А – 1 особа (1,6%; $p=0,1$).

Таким чином, серед жінок основної групи А вірогідно частіше виявлено факти соціальної дезадаптації (порушення інституції шлюбу, проживання у сільській місцевості, відсутність постійного місця працевлаштування або наявність роботи, пов'язаної з підвищеним розумовим навантаженням), на відміну від жінок групи порівняння А, що опосередковано можна вважати основою для розвитку ЗВУРП.

З метою оцінки впливу екстрагенітальної патології у жінок на розвиток ЗВУРП проведено вивчення структури соматичної патології матерів основної та порівняльної груп А (рис.3.1, табл. 3.2).

Відзначено (рис. 3.1), що у жінок обох груп А запліднення, вагітність, пологи та післяпологовий період перебігав на тлі хронічних захворювань, зокрема переважно серцево-судинної, сечостатевої та дихальної систем, а також неврологічного профілю та шлунково-кишкового тракту.

Серед жінок основної групи А на відміну від жінок групи порівняння А встановлено вірогідно вищу частоту захворювань серцево-судинної системи (30 осіб, 47,6% проти 3 осіб, 4,8%; $p=0,0001$, відповідно), захворювань шлунково-кишкового тракту (10 осіб, 15,9% проти 2 осіб, 3,2%; $p=0,02$, відповідно), захворювань сечовидільної (12 осіб; 19,0% проти 1 особи; 1,6%; $p=0,002$, відповідно) та дихальної (14 осіб; 22,2% проти 1 особи; 1,6%; $p=0,0002$, відповідно) систем.

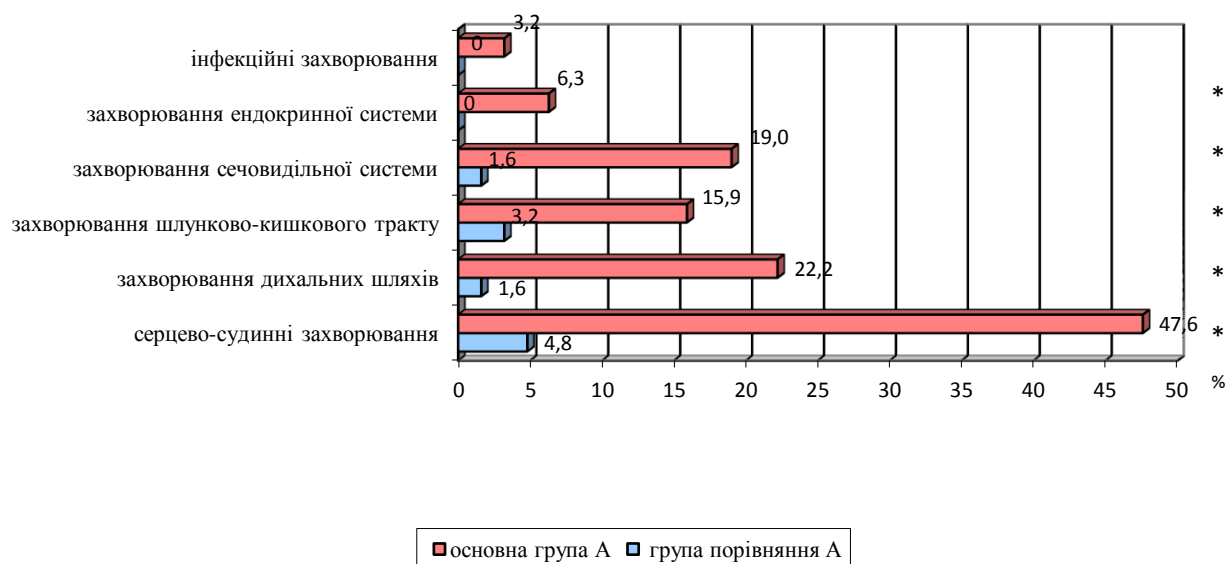


Рис. 3.1. Показники розподілу соматичної патології серед жінок, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками (група порівняння А) та жінок, які народили дітей з діагнозом мала вага до гестаційного віку (основна група А).
Примітка: * $p < 0,05$ – при порівнянні показників з порівняльною групою А.

Виявлено, що матері основної групи А на відміну від матерів групи порівняння А мали вищу частоту одночасного поєднання кількох захворювань. Найбільш часто поєднання одночасно декількох патологій виявлено серед захворювань серцево-судинної системи: поєднання двох захворювань частіше виявлено серед жінок основної групи А – 15 осіб (23,8%) на протипагу порівняльній групі А – 3 особи (4,8%; $p = 0,0003$), а також трьох захворювань – в основній групі А у 3 осіб (4,8%) та в групі порівняння А у 0 осіб ($p = 0,12$, відповідно) та чотирьох захворювань – в основній групі А у 1 особи (1,6%) та в порівняльній групі А у 0 осіб ($p = 0,16$, відповідно).

Детальний аналіз структури соматичної патології показав, що вегето-судинну дистонію відзначено у вірогідно вищій кількості жінок основної групи А – 20 осіб (31,7%), на відміну від жінок групи порівняння А – 2 особи (3,2%; $p = 0,0001$). Також відзначено, що вагітність жінок основної групи А у зіставленні з жінками порівняльної групи А вірогідно частіше супроводжували варикозне розширення вен (9 осіб, 14,3% та 1 особа, 1,6%; $p = 0,03$), артеріальна гіпертензія (5 осіб, 7,9% та 0 осіб; $p = 0,03$), пролапс мітрального клапана (6

осіб, 9,5% та 0 осіб; $p=0,02$), міопія, астигматизм (9 осіб; 14,3% та 0 осіб; $p=0,003$) та часті пневмонії в анамнезі (5 осіб; 7,9% та 0 осіб; $p=0,03$).

Таблиця 3.2

Розподіл соматичної патології у жінок основної Ата групи порівняння А

| Показники | Порівняльна група А n=63 | | Основна група А n=63 | | p |
|---------------------------------|-----------------------------|-----|-------------------------|------|--------|
| | абс | % | абс | % | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Нейроциркуляторна дистонія | 1 | 1,6 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Вегето-судинна дистонія | 2 | 3,2 | 20 | 31,7 | 0,0001 |
| Варикозне розширення вен | 1 | 1,6 | 9 | 14,3 | 0,003 |
| Артеріальна гіпертензія | 0 | 0 | 5 | 7,9 | 0,03 |
| Пролапс мітрального клапану | 0 | 0 | 6 | 9,5 | 0,02 |
| Міокардіофіброз | 0 | 0 | 4 | 6,3 | 0,06 |
| Блокада ніжок пучка Гісса | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Синусова тахікардія | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |
| Дискінезія жовчовивідних шляхів | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |
| Гастрит, гастродуоденіт | 2 | 3,2 | 7 | 11,1 | 0,08 |
| Холецистит | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |

| | | | | | |
|--------------------------|---|-----|---|------|-------|
| Панкреатит | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Міопія, астигматизм | 0 | 0 | 9 | 14,3 | 0,003 |
| Пієлонефрит | 1 | 1,6 | 4 | 6,3 | 0,18 |
| Цистит | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Сечокислий діатез | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |
| Нефроптоз | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Вузловий зоб | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Еутиреоз | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Дифузний нетоксичний зоб | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |
| Аутоімунний тиреоїдит | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Ангіна | 0 | 0 | 4 | 6,3 | 0,06 |
| Тонзиліт | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Гайморит | 1 | 1,6 | 4 | 6,3 | 0,18 |
| Отит | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Бронхіт | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |
| Пневмонія | 0 | 0 | 5 | 7,9 | 0,03 |
| Сифіліс | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |

| | | | | | |
|--------------------|---|---|---|-----|------|
| Вірусний гепатит | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Туберкульоз легень | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Гнійний мастит | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Артрит | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |

Примітка: р – при порівнянні показників основної та порівняльної груп А.

Таким чином, серед супутніх соматичних захворювань у жінок основної групи А найчастіше відмічена серцево-судинну патологія (різні варіанти вегето-судинної дистонії, артеріальна гіпертензія, пролапс мітрального клапану, варикозне розширення вен). Далі, у жінок основної групи А по частоті виявлення були захворювання пов'язані з застудою, ЛОР-органів та дихальних шляхів (ангіна, тонзиліт, гайморит, бронхіт, пневмонія), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (дискінезія, гастрит, виразкова хвороба, холецистит, панкреатит) та патологія нирок (цистит, пієлонефрит, сечокислий діатез, нефроптоз), порушення ендокринної системи (вузловий зоб, еутиреоз, дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит) та інфекційні захворювання в анамнезі (сифіліс, вірусний гепатит, туберкульоз легень та гнійний мастит) матері. Проведений аналіз показав, що серед жінок із ЗВУРП коефіцієнт захворюваності (кількість захворювань на одну жінку) склав 1,88, що говорить про наявність майже 2-х захворювань у кожної жінки з основної групи А. Натомість коефіцієнт захворюваності в групі порівняння А 0,13.

З метою визначення TORCH-інфікування проведений аналіз наявності збудників (уреаплазма, мікоплазма, токсоплазма, цитомегаловірус та вірус простого герпесу), які визначались у жінок під час вагітності, згідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [190] або протягом прегравідарної підготовки, здебільшого методом імуноферментного аналізу. Наявність хронічного TORCH-інфікування, особлива увага якого приділяється на загострення під час вагітності, впливає на розвиток місцевого запалення ворсин хоріона в плаценті, що згодом призводить до дисфункції плаценти та порушення зростання плода [60].

Наявність інфекційних агентів в основній групі А виявлена у 12 жінок (19,0%), а в групі порівняння А – у 8 жінок (12,7%; $p=0,23$). При цьому, моноінфікування в основній групі А визначено у 8 осіб (12,7%), а в порівняльній А – у 6 осіб (9,5%; $p=0,54$), тоді як одночасне поєднання двох інфекційних агентів визначено в основній групі А – у 3 жінок, 4,8% (цитомегаловірус+вірус простого герпесу, цитомегаловірус+токсоплазма, уреоплазма+мікоплазма), а в групі порівняння А – у 2 жінок, 3,2%, $p=0,7$ (уреоплазма+мікоплазма, уреоплазма+вірус простого герпесу), лише у 1 особи (1,6%) основної групи А виявлено одночасне поєднання трьох інфекційних агентів (цитомегаловірус, вірус простого герпесу та токсоплазма).

Уреоплазма зафіксована в основній групі А у 7 жінок (11,1%) та у порівняльній А – у 7 жінок (11,1%; $p=0,5$), цитомегаловірус визначено в основній групі А у 4 жінок (6,3%) та у порівняльній А – 1 жінки (1,6%; $p=0,18$), вірусу простого герпесу виявлено в основній групі А у 3 жінок (4,8%) та у порівняльній А – у 2 жінок (3,2%; $p=0,12$), мікоплазму виявили по 1 жінці у кожній групі А (по 1,6% відповідно; $p=0,16$), а токсоплазму виявлено лише у 2 жінок (3,2%; $p=0,3$) основної групи А.

Бактеріальне інфікування сечовивідного (бакурія) та цервікального каналів частіше супроводжувало вагітність жінок основної групи А (11 осіб, 17,5% та 21 особа, 33,3%, відповідно) на відміну від жінок групи порівняння А (2 особи, 3,2%; $p=0,01$; та 2 особи, 3,2%; $p=0,0001$, відповідно).

Таким чином, серед жінок основної групи А виявляється висока частота бактеріального та TORCH-інфікування. При цьому, вагітність жінок обох груп А протікала на фоні поодинокого чи комплексного персистування інфекційних мікроорганізмів, що ймовірно, сприяло інфікуванню сечостатевого шляху.

На наступному етапі роботи з метою аналізу гінекологічних факторів ризику, проведено визначення наявності гінекологічних захворювань в анамнезі жінок (табл. 3.3).

Виявлено, що вагітність була обтяжена наявністю гінекологічних захворювань у вірогідно більшої частини жінок основної групи А – 33 жінки

(52,4%) на противагу групі порівняння А – 21 жінка (33,3%; $p=0,02$). При цьому, у жінок наявність в анамнезі гінекологічних захворювань досить часто супроводжувалось поєднанням перебігом декількох патологій. Так, в основній групі А наявність одного захворювання виявлено у 21 жінки (33,3%), двох захворювань – у 6 жінок (9,5%), трьох захворювань – у 5 жінок (7,9%) та семи патологій – у 1 жінки (1,6%), а в групі порівняння А наявність одного захворювання виявлено у 18 жінок (28,6%), а двох – лише у 3 жінок (4,8%). Найбільш часто у жінок виявлено ендометріоз шийки матки, яка в основній групі А поєднувалась з хронічним сальпінгоофоритом (1 особа; 1,6%), порушенням менструального циклу (2 особи; 3,2%), двурогою маткою (2 особи; 3,2%), а в групі порівняння А з наявністю кіст яєчників (1 особа; 1,6%), поліпом цервікального каналу (1 особа; 1,6%) та фіброаденомою молочної залози (1 особа; 1,6%).

Детальний розгляд структури гінекологічної патології у жінок обох груп показав, що анамнез жінок основної групи А вірогідно частіше був обтяжений наявністю лейоміоми матки – у 5 жінок (7,9%) та непліддям – у 6 жінок (9,5%) на відміну від жінок групи порівняння А (0 осіб, $p=0,03$; та 0 осіб $p=0,02$, відповідно).

Таблиця 3.3

Розподіл гінекологічного анамнезу у жінок порівняльної та основної груп А

| Показники | Порівняльна група А n=63 | | Основна група А n=63 | | p |
|--------------------------------|-----------------------------|-----|-------------------------|-----|------|
| | абс | % | абс | % | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Хронічний сальпінгоофорит | 1 | 1,6 | 5 | 7,9 | 0,1 |
| Лейоміома матки | 0 | 0 | 5 | 7,9 | 0,03 |
| Кісти яєчників | 1 | 1,6 | 2 | 3,2 | 0,27 |
| Склерополікістоз яєчників | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Дворога матка | 0 | 0 | 4 | 6,3 | 0,06 |
| Порушення менструального циклу | 1 | 1,6 | 5 | 7,9 | 0,1 |
| Мастопатія | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |

| | | | | | |
|---------------------------------|----|------|----|------|------|
| Гірсутизм | 0 | 0 | 3 | 4,8 | 0,12 |
| Внутрішньоматковий контрацептив | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Непліддя | 0 | 0 | 6 | 9,5 | 0,02 |
| Лапароскопія | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Стимульована овуляція | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 0,3 |
| Екстракорпоральне запліднення | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| Фібroadенома молочної залози | 1 | 1,6 | 0 | 0 | 0,16 |
| Ендоцервікоз шийки матки | 18 | 28,6 | 20 | 31,7 | 0,42 |
| Поліп цервікального каналу | 2 | 3,2 | 2 | 3,2 | 0,5 |

Примітка: р – при порівнянні показників основної та порівняльної груп А.

Таким чином, у жінок основної групи А анамнез суттєво обтяжений наявністю гінекологічної патології, яка носить поєднаний характер, який ускладнює перебіг вагітності. Серед гінекологічних патологій у жінок основної групи А визначальну частку займають лейоміома 7,9% ($p=0,03$) та непліддя 9,5% ($p=0,02$), що впливає на гормональний фон жінки та скорочувальну функцію матки в пологах. Тому наявність гінекологічної патології у жінки в свою чергу впливає на вибір методу розродження, а саме збільшення частоти кесаревого розтину з розширенням об'єму операції.

З метою оцінки впливу акушерських факторів ризику проведено аналіз перебігу вагітності жінок обох груп А. На першому етапі оцінений паритет даної категорії жінок (рис. 3.2). У жінок основної групи А відмічене, що серед них більша кількість мали першу вагітність – 35 осіб (55,6%; $p<0,05$) та перші пологи – 42 особи (66,7%; $p<0,05$), ніж жінки групи порівняння А – 19 осіб (30,2%) та 23 особи (36,5%), відповідно.

Проте, удвічі менше жінок основної групи А мали другу вагітність – 12 осіб (19,0%; $p<0,05$) та другі пологи – 11 осіб (17,5%, $p<0,05$), ніж жінки групи порівняння А – 26 осіб (41,3%) та 33 особи (52,4%), відповідно.

Серед усієї когорти жінок основної групи А віком від 20 до 29 років пологи були першими – у 29 осіб (46,0%), дещо у меншій кількості жінок пологи були другими – 4 особи (6,3%). У більшості старших за віком жінок даної групи, від 30 до 39 років пологи також були першими – 10 осіб (15,9%),

дещо у меншій кількості другими – 6 осіб (9,5%), третіми – 4 особи (6,3%) або четвертими – 3 особи (4,8%). У найстаршій віковій категорії серед жінок зареєстровано перші пологи у 2 осіб (3,2%), другі – у 1 особи (1,6%), треті – у 1 особи (1,6%) та шості – у 2 осіб (3,2%). І лише у 1 наймолодшої особи (1,6%) за віком (до 19 років) пологи були першими.

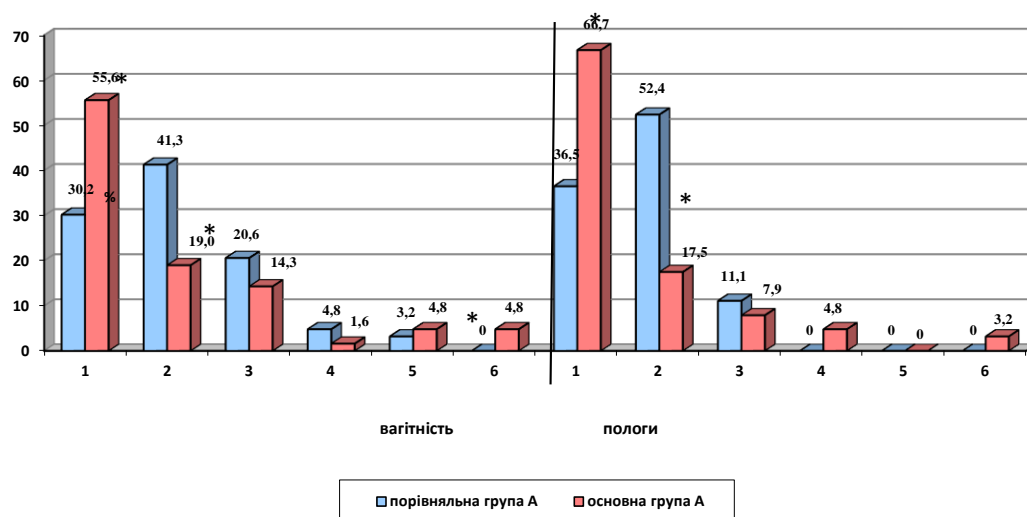


Рис. 3.2. Кількісний показник вагітності та пологів серед жінок, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками (група порівняння А) та жінок, які народили дітей з діагнозом ЗВУРП (основна група А).

Примітка: * $p < 0,05$ – при порівнянні показників з порівняльною групою А.

Найчастіше жінки групи порівняння А віком від 20 до 29 років мали другі пологи – 19 осіб (30,2%), але дещо менша кількість перші пологи – 15 осіб (23,8%) або треті – 3 особи (4,8%). Переважна більшість жінок групи порівняння А старшої вікової категорії, віком від 30 до 39 років, мала другі пологи – 14 жінок (22,2%), тоді як значно менша їх кількість мала перші чи треті пологи – 5 жінок (7,9%) та 4 жінки (6,3%), відповідно. Серед жінок молодшої вікової категорії, віком до 19 років, пологи були лише першими у 3 жінок (4,8%).

Встановлено, що серед усієї когорти жінок групи порівняння А переважну більшість склали жінки масою від 70 до 79 кг – 13 осіб (20,6%), що мали другі пологи, тоді як серед основної групи А переважну більшість

складали жінки з масою від 60 до 69 кг – 17 осіб (27,0%) та масою від 70 до 79 кг – 12 осіб (19,0%), які народили вперше.

При вивченні особливостей перебігу вагітності у пацієнток встановлено, що акушерський анамнез мав високий відсоток таких ускладнень, як загроза викидня та загроза передчасних пологів в основній групі А у 13 жінок (20,6%) та 7 жінок (11,1%) відповідно, а в порівняльній А – у 6 жінок (9,5%; $p > 0,05$) та 4 жінок (6,3%; $p > 0,05$), відповідно. Отже, загроза переривання вагітності в терміні до 21⁺⁶ тижня гестації, спостерігалась у кожної четвертої жінки, що народила дитину із ЗВУРП.

Анемію, здебільшого залізодефіцитну, зареєстровано у вірогідно більшої кількості жінок основної групи А – 23 жінки (36,5%), ніж у жінок групи порівняння А – 4 жінки (6,3%; $p < 0,05$). Дана патологія також підтверджує механізм кисневого голодування плода.

Відміченою є частота захворюваності жінок під час вагітності ГРЗ або ГРВЗ, що було у 3,5 рази вірогідно вище в основній групі А – у 21 жінки (33,3%), ніж у групи порівняння А – у 6 жінок (9,5%; $p < 0,05$).

Слід зазначити, що прееклампсію діагностовано лише у матерів основної групи А – у 20 жінок (31,7% проти 0 осіб; $p < 0,05$), що на сам перед пов'язане зі спільним патогенезом із ЗВУРП.

Таким чином, у жінок із ЗВУРП анамнез суттєво обтяжений наявністю акушерської патології. Дана група жінок мали достовірно вищу частку виявлених факторів ризику, таких як анемія (36,5%), перенесені під час вагітності ГРВІ або ГРЗ (33,3%) та прееклампсія (31,7%).

«Золотим» стандартом при діагностиці ЗВУРП залишається ультразвукове дослідження, при якому визначається маса плода для даного терміну вагітності, його пропорційність та гармонійний розвиток, функціонування внутрішніх органів плода, структура плаценти, пуповини та кількість навколоплідної рідини. Під час ультразвукового дослідження встановлюється ЗВУРП, коли при розрахуванні ваги плода < 5 -10-ї перцентилі для даного гестаційного терміну присутні ознаки аномальної доплерометрії в

артеріях пуповини та/або середньомозкової артерії (високо- або низькорезистентний, нульовий, реверсний кровоток). З метою виявлення ЗВУРП проведена оцінка додаткових УЗ показників у жінок обох груп А, які свідчать про порушення формування та розвиток плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу, стану амніону та як наслідок, слугуватимуть більш раннім предиктором ЗВУРП (табл. 3.4).

При вивченні УЗ даних встановлено, що перебіг вагітності вірогідно частіше супроводжувався дисфункцією плаценти без порушень матково-плацентарного кровотоку в основній групі А у 18 жінок (28,6%) на відміну від групи порівняння А у 1 жінки (1,6%; $p<0,05$).

Перебіг вагітності з дисфункцією плаценти з порушенням матково-плацентарного кровотоку виявлено лише в основній групі А у 27 жінок (42,9%), в групі порівняння А даних порушень не визначено ($p<0,05$).

Ознаки УЗ гіпоплазії плаценти виявлено в основній групі А лише у 8 матерів (12,7%), тоді як у жінок групи порівняння А дане порушення не виявлено у жодної ($p<0,05$), що пояснює вагову плацентарну недостатність з подальшим розвитком ЗВУРП.

Таблиця 3.4

Характеристика перебігу вагітності матерів основної та порівняльної груп А обстежених ультразвуковим дослідженням

| Показник | Порівняльна група А n=63 | | Основна група А n=63 | | p |
|--|-----------------------------|-----|-------------------------|------|--------|
| | абс. од. | % | абс. од. | % | |
| Дисфункція плаценти без порушення кровотоку | 1 | 1,6 | 18 | 28,6 | 0,0001 |
| Дисфункція плаценти з порушенням кровотоку | 0 | 0 | 27 | 42,9 | 0,0001 |
| Гіпоплазія плаценти | 0 | 0 | 8 | 12,7 | 0,005 |
| Маловоддя | 1 | 1,6 | 18 | 28,6 | 0,0001 |
| Багатоводдя | 2 | 3,2 | 2 | 3,2 | 0,5 |
| Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, мала вага плода | 0 | 0 | 31 | 49,2 | 0,0001 |
| Внутрішньоутробне інфікування, матково-плацентарне інфікування | 0 | 0 | 9 | 14,3 | 0,003 |

Примітка: р – при порівнянні показників основної та порівняльної груп А.

Маловоддя є складовим показником ЗВУРП. Отримані дані показали, що маловоддя вірогідно частіше супроводжувало вагітність жінок основної групи А – 18 осіб (28,6%), на відміну від жінок групи порівняння А – 1 особа (1,6%; $p < 0,05$).

Виявлено інфікування (внутрішньоутробне або матково-плацентарне) виключно серед жінок основної групи А – у 9 осіб (14,3%), в співвідношенні з групою порівняння А (0%, $p < 0,05$).

Таким чином, проведений нами аналіз даних УЗД показав, що у жінок із ЗВУРП основну частку, становить діагностоване ультразвуковим дослідженням ЗВУРП або мала вага плода (49,2%), дисфункція плаценти з порушенням матково-плацентарного (42,9%) або без порушення матково-плацентарного кровотоку (28,6%), маловоддя (28,6%), інфікування (14,3%) та гіпоплазія плаценти (12,7%).

ЗВУРП або маловаговий плід виявляється при УЗД лише у 31 жінки (49,2%) основної групи А, натомість не встановлено у жодної жінки групи порівняння А ($p < 0,05$). Отримані нами данні співпадають з закордонними, які також намагаються підвищити рівень антенатального виявлення ЗВУРП [110].

Для розуміння ступеня внутрішньоутробного страждання плода та стану новонародженого після пологів, ми вирішили проаналізувати терміни при якому відбулося розродження. Термін розродження варіював у жінок основної групи А від 33 до 41 тижнів, а групи порівняння А – від 37 до 41 тижнів. Серед жінок основної групи А розродження відмічене в 33 тижні у 1 жінки (1,6%), в 34 тижні – у 2 жінок (3,2%), в 35 тижнів – у 4 жінок (6,3%), в 36 тижнів – у 9 жінок (14,3%), в 37 тижнів – у 14 жінок (22,2%), в 38 тижнів – 10 жінок (15,9%), в 39 тижнів – у 12 жінок (19,0%), в 40 тижнів – у 10 жінок (15,9%), на 41 тижні – у 1 особи (1,6%). Серед жінок групи порівняння А зареєстровано початок пологів в 37 тижнів у 6 осіб (9,5%), в 38 тижнів у 20 осіб (31,7%), в 39 тижнів у 19 осіб (30,2%), в 40 тижнів у 14 осіб (22,2%), в 41 тиждень у 4 осіб (6,3%).

Пологи відбулись в 36 та 37 тижнів вагітності вірогідно частіше у жінок основної групи А, на відміну від жінок групи порівняння А ($p<0,05$; $p<0,05$, відповідно). Тоді як, народження дітей в 38 тижнів вагітності відмічене серед вірогідно меншої кількості жінок основної групи А, ніж групи порівняння А ($p<0,05$).

Аналізуючи методи розродження встановлено, що в основній групі А пологи завершено шляхом кесаревого розтину у 24 матерів (38,1%) та через природні пологові шляхи – 39 матерів (61,9%), тоді як у групи порівняння А пологи відбулися лише через природні пологові шляхи у 63 жінок (100%; $p<0,0001$). Необхідно зазначити, що у жінок основної групи А пологи були передчасними у 16 осіб (25,4%), а у жінок групи порівняння А пологи були вчасними у всіх 63 матерів (100%; $p<0,0001$). Попри фізіологічні пологи у жінок основної групи А виявлено післяпологову кровотечу (більше 1 л) з наступною екстерпацією матки та матковими трубами – 1 особа (1,6%), а у жінок групи порівняння А відзначалися такі ускладнення в пологах, як вторинна слабкість пологової діяльності у 3 осіб (4,8%) та післяпологова кровотеча у 1 особи (1,6%). Отже треба зазначити, що у жінок, вагітність яких ускладнилась ЗВУРП, при погіршенні внутрішньоутробного стану плода за даними УЗД або посиленні ознак акушерської патології, переважно прееклампсії, вирішувалось питання про завершення даної вагітності. При готовності пологових шляхів обиралась індукція пологової діяльності, при відсутності умов для розродження – терміновий кесарів розтин. Здебільшого розродження припадало на 36-37 тижднів вагітності 36,5% ($p<0,05$).

Аналіз історій розвитку новонароджених показав, що за висновком неонатолога, у дітей, народжених матерями групи порівняння А абсолютно здоровий стан, тоді як у дітей, народжених матерями основної групи А відзначено затримку внутрішньоутробного розвитку плода, а саме, діагностовано, як мала вага до гестаційного віку.

Серед новонароджених дітей з діагнозом ЗВУРП у відділенні сумісного перебування матері і дитини знаходилось 55 дітей (10 (18,2%) передчасно

народжених та 45 (81,8%) доношених) і у відділенні інтенсивної терапії новонароджених – 8 дітей (2 (25%) доношених та 6 (75%) передчасно народжених). Отже, загалом серед новонароджених дітей з діагнозом ЗВУРП народилось 47 доношених дітей (74,6%) та 16 передчасно народжених дітей (25,4%).

Стан дітей оцінювали відразу після пологів за шкалою Баллард, при якому визначали фізичний розвиток дитини на момент народження у відповідності до його терміну гестації з використанням графіків центильного типу. У новонароджених дітей із ЗВУРП нижче 10-ї перцентилі виявлено у 56 дітей (88,9%), нижче 5-ї перцентилі – лише 7 дітей (11,1%), що свідчить про затримку їх внутрішньоутробного розвитку.

За статтю новонароджені в обох групах вірогідно не відрізнялися (табл. 3.5). Маса тіла немовлят основної групи А при народженні менше 1500 гр встановлено у 1 дитини (1,6%), від 1500 до 2000 гр – 12 дітей (19,0%), від 2001 до 2500 гр – 44 дітей (69,8%), від 2501 до 3000 гр – 6 дітей (9,5%), тоді як у немовлят контрольної групи А масу тіла при народженні від 2501 до 3000 гр мали 2 дитини (3,2%), від 3001 до 4000 гр – 53 дитини (84,1%), більше 4000 гр – 8 дітей (12,7%).

Серед новонароджених із ЗВУРП виявлено вірогідно більшу кількість дітей, які мали масу тіла при народженні від 1500 до 2000 гр ($p=0,0001$) та від 2001 до 2500 гр ($p=0,0004$), ніж серед здорових дітей. Натомість, серед новонароджених малят із ЗВУРП відзначено вірогідно меншу кількість дітей із масою тіла від 3001 до 4000 гр ($p=0,0001$) та більше 4000 гр ($p=0,003$).

Таблиця 3.5

Показники статі та маси тіла новонароджених дітей порівняльної та основної груп А

| Показник | Порівняльна група А n=63 абс. од. / % | | Основна група А n=63 абс. од. / % | | p |
|-----------------|---|------|---|------|-----|
| | абс. од. | % | абс. од. | % | |
| Стать: дівчатка | 37 | 58,7 | 36 | 57,1 | 1,0 |

| хлопчики | 26 | 41,3 | 27 | 42,9 | |
|------------------------|----|------|----|------|--------|
| Маса тіла: до 1500 гр; | 0 | 0 | 1 | 1,6 | 0,16 |
| 1500-2000 гр; | 0 | 0 | 12 | 19,0 | 0,0001 |
| 2001-2500 гр | 0 | 0 | 44 | 69,8 | 0,0001 |
| 2501-3000 гр; | 2 | 3,2 | 6 | 9,5 | 0,14 |
| 3001-4000 гр; | 53 | 84,1 | 0 | 0 | 0,0001 |
| більше 4000 гр | 8 | 12,7 | 0 | 0 | 0,003 |

Примітка: р – при порівнянні показників основної А та групи порівняння А.

У всіх дітей основної групи із ЗВУРП, що знаходились під спостереженням виявлено декілька патологічних станів (рис. 3.3). Аналіз клінічного стану новонароджених виявив значну частку уражень нервової системи. Серед новонароджених малят набряк мозку встановлено у 24 дітей (38,1%), морфо-функціональну незрілість головного мозку – у 15 дітей (23,8%), ішемію мозку – у 11 дітей (17,5%), субепендимальний крововилив – у 10 дітей (15,9%), інтравентрикулярний крововилив – у 9 дітей (14,3%).

Окрім ураження нервової системи у новонароджених спостерігається патологія серцево-судинної системи. Серед уражень серцево-судинної системи новонароджених малюків основної групи А зареєстровано відкрите овальне вікно у 18 дітей (28,6%), малу аномалію розвитку серця – у 12 дітей (19,0%), діагональну трабекулу правого шлуночка серця – у 7 дітей (11,1%) та дефект міжшлуночкової перетинки серця – у 1 дитини (1,6%).

У немовлят із ЗВУРП встановлено внутрішньоутробне інфікування, про що свідчили наявність кон'юнктивіту – у 11 дітей (17,5%), піодермії – у 6 дітей (9,5%), пневмонії – у 1 дитини (1,6%) окремо або в поєднанні з синдром дихальних розладів та дихальною недостатністю – у 4 дітей (6,3%). Вроджені вади розвитку, так як крипторхізм, гіпоспадія, розщілина верхньої губи та альвеолярного відростку діагностовано виключно у 9 дітей (14,3%) із ЗВУРП.

Таким чином, новонароджені із ЗВУРП, вірогідно частіше мали вагу при народженні від 1500 до 2500 гр, з ускладненням загального стану здоров'я особливо з боку нервової, серцево-судинної та дихальної систем.

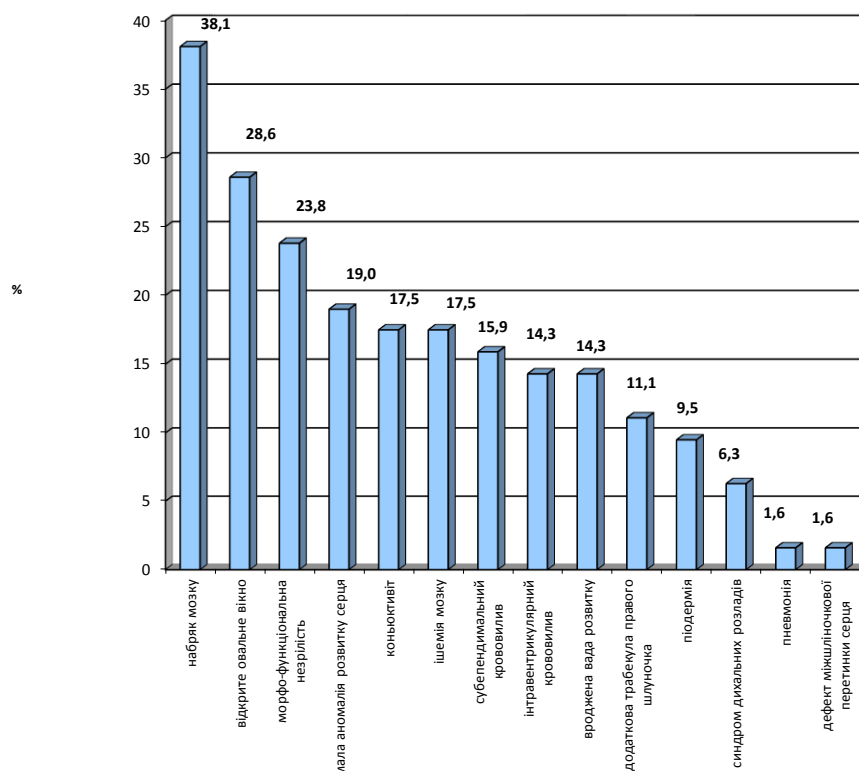


Рис. 3.3. Частота виявлених ускладнень у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода.

Проведено аналіз відносного ризику (ВР) (табл. 3.6) для визначення сили несприятливих факторів на формування затримки внутрішньоутробного розвитку плода у дитини.

Встановлено, що превалюючими за ступенем сили є фактори TORCH - інфікування (мікоплазма); гінекологічні фактори (вагітність на тлі внутрішньоматкового контрацептиву, непліддя з послідуючим екстракорпоральним заплідненням, склерополікістоз яєчників) у матерів. Так, ВР кожного з даних факторів складає 31 [95% ДІ 4,36-220; $p=0,0001$].

Відносний ризик розвитку ЗВУРП при інфікуванні токсоплазмою, проведення лапароскопії, стимуляції овуляції, кіст яєчників, мастопатії та поліпу цервікального каналу дещо нижчий та складає 15,5 [95% ДІ 3,87-62,04; $p=0,0001$].

Відносний ризик формування ЗВУРП внаслідок інфікування вірусом простого герпесу та наявності гірсутизму становить 10,33 [95% ДІ 3,32-32,08; $p=0,0001$]

Виявлено поступове зниження сили відносного ризику народження дитини із діагнозом ЗВУРП при наступних показниках: інфікуванні цитомегаловірусом та наявності двурої матки ВР становить 7,75 [95% ДІ 2,9-20,67; $p=0,0001$]; при наявності лейоміоми матки, порушень менструального циклу та хронічного сальпінгоофориту ВР складає 6,2 [95% ДІ 2,58-14,9; $p=0,0001$]; при наявності в анамнезі непліддя ВР складає 5,17 [95% ДІ 2,32-11,52; $p=0,0001$]; при інфікуванні уреоплазмою та наявності загрози переривання пологів ВР становить 4,42 [95% ДІ 2,1-9,3; $p=0,0001$]; при загрозі викидня ВР складає 2,38 [95% ДІ 1,38-4,11; $p=0,0007$]; при наявності преклампсії та ерозії шийки матки ВР складає 1,55 [95% ДІ 0,99-2,4; $p=0,003$], що свідчить про менший вплив даних факторів на підвищення ризику розвитку ЗВУРП.

Таблиця 3.6

Аналіз відносного ризику розвитку ключових факторів затримки внутрішньоутробного розвитку плода

| Показник | Відносний ризик (ВР) | 95% Довірчий інтервал (ДІ) | p |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|--------|
| Мікоплазма | 31 | 4,36-220 | 0,0001 |
| Внутрішньоматковий контрацептив | 31 | 4,36-220 | 0,0001 |
| Екстракорпоральне запліднення | 31 | 4,36-220 | 0,0001 |
| Склерополікістоз яєчників | 31 | 4,36-220 | 0,0001 |
| Токсоплазма | 15,5 | 3,87-62,04 | 0,0001 |
| Лапароскопія | 15,5 | 3,87-62,04 | 0,0001 |
| Стимульована овуляція | 15,5 | 3,87-62,04 | 0,0001 |
| Кісти яєчника | 15,5 | 3,87-62,04 | 0,0001 |
| Мастопатія | 15,5 | 3,87-62,04 | 0,0001 |
| Поліп цервікального каналу | 15,5 | 3,87-62,04 | 0,0001 |
| Вірус простого герпесу | 10,33 | 3,32-32,08 | 0,0001 |
| Гірсутизм | 10,33 | 3,32-32,08 | 0,0001 |
| Цитомегаловірус | 7,75 | 2,9-20,67 | 0,0001 |
| Дворога матка | 7,75 | 2,9-20,67 | 0,0001 |
| Лейоміома | 6,2 | 2,58-14,9 | 0,0001 |
| ПМЦ | 6,2 | 2,58-14,9 | 0,0001 |

| | | | |
|-----------------------------|------|------------|--------|
| Хронічний сальпінгоофорит | 6,2 | 2,58-14,9 | 0,0001 |
| Непліддя | 5,17 | 2,32-11,52 | 0,0001 |
| Уреаплазма | 4,42 | 2,1-9,3 | 0,0001 |
| Загроза переривання пологів | 4,42 | 2,1-9,3 | 0,0001 |
| Загроза викидня | 2,38 | 1,38-4,11 | 0,0007 |
| Прееклампсія | 1,55 | 0,99-2,4 | 0,03 |
| Ерозія шийки матки | 1,55 | 0,99-2,4 | 0,03 |

Примітка: р – при порівнянні показників основної А та групи порівняння А.

Таким чином, проведене нами ретроспективне дослідження медичної документації дозволяє стверджувати, що сукупність акушерсько-гінекологічної патології, інфікування безпосередньо впливає на порушення фето-плацентарного комплексу. Плацентарна дисфункція призводить до значних ускладнень перебігу вагітності, які негативно відображаються на зростанні і розвитку плода та сприятимуть розвитку ускладнень стану здоров'я новонароджених дітей. В ході ретроспективного дослідження було встановлено, що при ЗВУРП важливе значення мають антропометричні показники вагітних, такі як вік жінок від 40 років і старше (9,5%, $p=0,01$) та при вазі тіла до 59 кг (17,5%, $p=0,05$). Також соціальні фактори – одинокі або неодружені жінки (25,4%, $p=0,0001$), при відсутності постійного місця працевлаштування (33,3%, $p=0,03$). В екстрагенітальній патології виявлена достовірно висока частка поєднання двох захворювань серцево-судинної системи (23,8%, $p=0,0003$) та сечовидільної системи (19,0%, $p=0,002$). Серед ускладненого гінекологічного анамнезу треба виділити наявність лейоміоми матки (7,9%, $p=0,03$) та непліддя (9,5%, $p=0,02$). До одних із важливих факторів належить інфікування, а саме бактеріурія (17,5%, $p=0,0096$) та бактеріальне інфікування цервікального каналу (33,3%, $p=0,0001$). Поміж факторів ризику акушерської патології виділяють анемію (36,5%, $p=0,0001$), перенесені під час вагітності ГРВІ або ГРЗ (33,3%, $p=0,0012$) та прееклампсію (31,7%, $p=0,0001$). Значущими факторами залишаються – ультразвукові, серед яких можна виділити достовірно значущі, а саме діагностований ЗВУРП або мала вага плода (49,2%, $p=0,0001$), дисфункція плаценти з порушенням

матково-плацентарного (42,9%, $p=0,0001$) або без порушення матково-плацентарного кровотоку (28,6%, $p=0,0001$), маловоддя (28,6%, $p=0,0001$).

Отримані нами дані дозволили виділити ключові фактори ризику розвитку ЗВУРП, проте їх етіологія і механізми патогенезу затримки внутрішньоутробного розвитку плода є складними і потребують подальшого дослідження із застосуванням сучасних методів дослідження.

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК, ВАГІТНІСТЬ ЯКИХ УСКЛАДНИЛАСЬ ЗВУРП ТА ЖІНОК З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ

4.1. Загальна клінічна характеристика перебігу вагітності ускладненої затримкою внутрішньоутробного розвитку плода у жінок, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку та конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками

В попередньому розділі проведений ретельний аналіз групи жінок, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку. Встановлено, що ряд факторів впливають на таке ускладнення вагітності, як затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Але встановлено й той факт, що ЗВУРП діагностується при УЗД лише в 49,2% випадків. Тому на наступному етапі роботи проведено загальноклінічний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок, яким під час УЗД діагностовано ЗВУРП – основна група Б (n=41). Після пологів основну групу Б додатково розділено на групу Б1 – жінки, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (n=25) та групу Б2 – жінки, які народили конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку (n=16). Групу порівняння Б – склали жінки, які мали фізіологічний перебіг вагітності та народили дітей з нормальними антропометричними показниками (n=12).

Вік жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку знаходився у межах від 18 до 37 років (середній вік – $26,9 \pm 1,03$ років), а жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – від 17 до 38 років (середній вік – $29,1 \pm 1,5$ років), і жінок групи порівняння Б – від 22 до 30 років (середній вік – $25,8 \pm 0,8$ років). Вірогідної відмінності між групами не виявлено ($p=0,26$; $p=0,52$; $p=0,1$, відповідно).

Показники росту жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку становили від 151 до 174 см (середній зріст – $164,9 \pm 1,3$ см),

а жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – від 158 до 175 см (середній зріст – $167,4 \pm 1,4$ см), жінок групи порівняння Б – від 163 до 176 см (середній зріст – $168,6 \pm 1,7$ см). Вірогідної відмінності між групами не виявлено ($p=0,2$; $p=0,16$; $p=0,8$).

На початковому етапі дослідження показники маси тіла жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку склали від 41 до 86 кг (середня маса – $62,8 \pm 2,2$ кг), а у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – від 42 до 83 кг (середня маса – $58,4 \pm 3,0$ кг), жінок групи порівняння Б – від 52,0 до 83,0 кг (середня маса – $62,4 \pm 2,7$ кг), вірогідної відмінності між групами не виявлено ($p=0,24$; $p=0,9$; $p=0,34$).

В динаміці показники маси тіла на момент госпіталізації перед пологами у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку склали від 49 до 98 кг (середня маса – $73,8 \pm 2,5$ кг), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – від 52 до 92 кг (середня маса – $69,7 \pm 3,1$ кг), а у жінок групи порівняння Б – від 64 до 92 кг (середня маса – $76,2 \pm 2,5$ кг), вірогідної відмінності між групами не виявлено ($p=0,31$; $p=0,56$; $p=0,13$).

Виявлено у вагітних усіх груп вірогідно вищі показники маси тіла на момент госпіталізації перед пологами, ніж на початковому етапі вагітності: у жінок, що народили дитину з малою вагою ($p=0,00001$) або з достатньою вагою до гестаційного віку ($p=0,00001$), жінок групи порівняння Б ($p=0,00001$).

Детальний аналіз показників віку, росту та маси тіла вагітних усіх груп представлено у табл. 4.1.1 (див. додаток А1). Виявлено вірогідно меншу кількість осіб віком від 20 до 29 років серед групи жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б ($p=0,02$). Відмічена вірогідно більша кількість осіб віком від 30 до 39 років серед групи жінок, які народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б ($p_2=0,01$; $p_3=0,001$, відповідно). Не виявлено вірогідних відмінностей між групами за показниками ваги та росту.

Отже, аналіз антропометричних даних жінок підтвердив врівноваженість усіх груп Б за показниками віку, росту та маси тіла. У віці від 30 до 39 років серед жінок найбільш часто відзначено народження дітей з малою вагою до гестаційного віку. Тоді як, виявлено вірогідно меншу частку 20-29-річних, але вірогідно більшу – 30-39-річних осіб серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

На перебіг вагітності жінок, які народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку суттєвий вплив чинили соціальні фактори, а саме сімейний стан, умови праці та побуту, професія. Так, за сімейним станом серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку виявлено у офіційному шлюбі 14 осіб (56,0%) та у неофіційних подружніх стосунках 11 осіб (44,0%), серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – відповідно 12 осіб (75,0%) та 4 особи (25,0%), тоді як у групі порівняння Б – відповідно 11 осіб (91,7%) та 1 особа (8,3%).

Зареєстровано вірогідно нижчу кількість упорядкованих шлюбних стосунків серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від жінок групи порівняння Б ($p=0,03$).

За місцем проживання зареєстровано у місті 15 осіб (60,0%) та у селі – 10 осіб (40,0%) групи жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, у місті 14 осіб (87,5%) та у селі 2 особи (12,5%) групи жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, а також відповідно 10 осіб (83,3%) та 2 особи (16,7%) групи порівняння Б. Вірогідної відмінності за місцем проживання між групами жінок не виявлено.

Професійна зайнятість серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку відмічена у 12 осіб (48,0%) та безробіття у 13 осіб (52,0%), серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – відповідно у 9 осіб (56,25%) та у 7 осіб (43,75%), а серед жінок групи порівняння Б – відповідно у 10 осіб (83,3%) та у 2 осіб (16,7%).

Серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку непрацюючих вагітних з недостатнім рівнем матеріального статку у родині

було вірогідно у 1,7 рази більше, ніж серед жінок групи порівняння Б (52,0% проти 16,7%; $p=0,043$).

Оцінка характеру трудової діяльності показала, що в групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку фізичною працею зайнято було 6 осіб (24,0%), розумовою – 8 осіб (32,0%), в групі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – 2 особи (12,5%) та 4 особи (25,0%) відповідно, а в групі порівняння Б – 3 особи (25%) та 7 осіб (58,3%) відповідно. Зрештою, при порівнянні характеру праці між групами нами не встановлено вірогідної відмінності ($p_1=0,44$; $p_2=1,0$; $p_3=0,62$).

Консультативно-діагностична та лікувальна допомога вчасно надана вагітним, які своєчасно диспансеризувались (до 12 тижнів вагітності) – 5 жінкам (20,0%), які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та 1 жінці (6,25%), яка народила дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, а також 12 жінкам (100,0%) групи порівняння Б.

Можна констатувати вірогідно вищий рівень несвоєчасної диспансеризації та надання пренатальної допомоги жінкам, які народили дитину з малою або достатньою вагою до гестаційного віку, ніж жінкам групи порівняння Б ($p_1=0,0001$; $p_2=0,0001$, відповідно).

Шкідливі звички, а саме тютюнопаління, виявлено у 6 жінок (24,0%), які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 2 жінок (12,5%), які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,0001$). Відмічена тенденція до вірогідності у переважанні жінок із шкідливими звичками, серед осіб, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж серед осіб групи порівняння Б ($p_2=0,07$).

Таким чином, оцінка соціального середовища показала, що найчастіше вагітність у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та дещо у меншій мірі у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку супроводжували ряд таких обтяжливих факторів, як нестійке сімейне та матеріальне становище, несприятливі умови праці та проживання,

несвоєчасна диспансеризація та отримання пренатальної допомоги, тютюнопаління на відміну від вагітних групи порівняння Б.

Аналіз перенесеної соматичної патології у досліджуваних групах представлено у таблиці 4.1.2. Виявлено серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку високий рівень захворювань сечовидільної (12 осіб, 48,0%) та серцево-судинної (8 осіб; 32,0%) систем, а серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – серцево-судинні (5 осіб; 31,3%) та неврологічні (5 осіб; 31,3%) захворювання, тоді як у жінок групи порівняння Б переважала патологія серцево-судинної (3 особи; 25,0%) та сечовидільної (2 особи; 16,7%) систем.

Визначено тенденцію близьку до достовірної вищої частоти перебігу захворювань сечовидільної та нервової систем під час вагітності у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p_1=0,07$; $p_2=0,09$, відповідно) (табл.4.1.2).

Зареєстровано одночасний поєднаний перебіг соматичної патології у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку за участю двох систем у 9 осіб (36,0%), а за участю трьох систем – у 2 осіб (8,0%). Зокрема, відмічене одночасне комбіноване поєднання патології серцево-судинної та сечовидільної систем (3 особи; 12,0%), сечовидільної і нервової систем (4 особи; 16,0%) серед вагітних даної групи Б1. У незначної частини жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, також встановлено поєднану екстрагенітальну патологію за двома (3 особи; 18,8%) та трьома (3 особи; 18,8%) системами. Лише у 1 жінки (8,3%) групи порівняння Б виявлено коморбідне поєднання патологій серцево-судинної та шлунково-кишкової систем.

Встановлено тенденцію, близьку до вірогідної, частішого виявлення поєднаної подвійної соматичної патології у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б (9 осіб, 36,0% проти 1 особи, 8,3%; $p_2=0,08$).

Таблиця 4.1.2

Розподіл екстрагенітальної патології у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (Б1), у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (Б2) та у жінок групи порівняння Б

| Показники | Жінки, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку – група Б1 n=25 | | Жінки, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – група Б2 n=16 | | Жінки групи порівняння Б n=12 | | p ₁ , p ₂ , p ₃ |
|--|--|------|---|------|----------------------------------|------|--|
| | абс | % | абс | % | абс | % | |
| Серцево-судинні захворювання | 8 | 32,0 | 5 | 31,3 | 3 | 25,0 | P ₁ =0,48 P ₂ =0,48 P ₃ =0,36 |
| Захворювання сечовидільної системи | 12 | 48,0 | 4 | 25,0 | 2 | 16,7 | P ₁ =0,13 P ₂ =0,07 P ₃ =0,47 |
| Захворювання шлунково-кишкового тракту | 1 | 4,0 | 4 | 25,0 | 1 | 8,3 | P ₁ =0,06 P ₂ =0,29 P ₃ =0,26 |
| Неврологічні захворювання | 6 | 24,0 | 5 | 31,3 | 0 | 0 | P ₁ =0,41 P ₂ =0,09 P ₃ =0,17 |
| Ендокринні захворювання | 3 | 12,0 | 3 | 18,8 | 0 | 0 | P ₁ =0,44 P ₂ =0,27 P ₃ =0,17 |
| Захворювання дихальної системи | 1 | 4,0 | 1 | 6,3 | 0 | 0 | P ₁ =0,37 P ₂ =0,24 P ₃ =0,19 |
| Інфекційні захворювання | 0 | 0 | 1 | 6,3 | 0 | 0 | P ₁ =0,41 P ₃ =0,19 |

Примітка: p₁- вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; p₂- вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; p₃- вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б.

Таким чином, серцево-судинна, сечовидільна та нервова соматична патологія найбільш часто супроводжують вагітність жінок усіх груп Б. Проте,

у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку найбільш часто виявляються захворювання сечовидільної та нервової систем, а також коморбідне поєднання двох захворювань одночасно, на відміну від жінок інших груп Б.

Оцінка гінекологічних факторів ризику показала (табл. 4.1.3), що у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку в анамнезі переважав хронічний сальпінгофорит (3 особи; 12,0%) або кісти яєчників (2 особи; 8,0%). У анамнезі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку також найчастіше відзначено хронічний сальпінгофорит (2 особи; 12,5%), порушення менструального циклу (2 особи; 12,5%) та непліддя (2 особи; 12,5%). Тоді як, серед жінок групи порівняння Б не виявлено обтяженості анамнезу гінекологічною патологією. Нами не визначено достовірної відмінності за рівнем розподілу гінекологічної патології між усіма групами вагітних жінок.

Встановлено, що наявність в анамнезі гінекологічних захворювань досить часто супроводжувалась поєднанням перебігом декількох патологій переважно у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, на відміну від жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку. Так, одночасну наявність двох гінекологічних захворювань у 3 рази частіше відзначено в анамнезі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок, яка народила дитину з малою вагою до гестаційного віку (2 особи, 12,5% проти 1 особа, 4,0%; $p=0,055$). Наявність в анамнезі поєднаного перебігу 4 гінекологічних захворювань встановлено лише у 1 жінки (6,3%), які народила дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Розподіл гінекологічної патології у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (Б1), у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (Б2) та у жінок групи порівняння Б

| Показники | Жінки, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку – група Б1 n=25 | | Жінки, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – група Б2 n=16 | | Жінки групи порівняння Б n=12 | | P ₁ P ₂ P ₃ |
|--------------------------------|--|------|---|------|----------------------------------|---|--|
| | абс | % | абс | % | абс | % | |
| Хронічний сальпінгоофорит | 3 | 12,0 | 2 | 12,5 | 0 | 0 | P ₁ =0,66 P ₂ =0,3 P ₃ =0,32 |
| Лейоміома | 0 | 0 | 1 | 6,3 | 0 | 0 | P ₁ =0,68 P ₃ =0,57 |
| Кісти | 2 | 8,0 | 1 | 6,3 | 0 | 0 | P ₁ =0,67 P ₂ =0,45 P ₃ =0,57 |
| Порушення менструального циклу | 1 | 4,0 | 2 | 12,5 | 0 | 0 | P ₁ =0,33 P ₂ =0,67 P ₃ =0,32 |
| Гірсутизм | 1 | 4,0 | 1 | 6,3 | 0 | 0 | P ₁ =0,63 P ₂ =0,67 P ₃ =0,57 |
| Непліддя | 0 | 0 | 2 | 12,5 | 0 | 0 | P ₁ =0,15 P ₃ =0,32 |

Примітка: p₁- вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; p₂- вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; p₃- вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б.

Таким чином, вагітність була обтяжена гінекологічною патологією (переважно хронічний сальпінгоофорит) у жінок, що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, на відміну від жінок групи порівняння Б.

Аналізуючи перебіг вагітності, виявлено, що анемія була у 11 жінок (44,0%), які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, у 7 жінок

(43,8%), які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та у 8 жінок (66,7%) групи порівняння Б.

Захворюваність матерів під час вагітності на ГРЗ або ГРВЗ відзначено у 14 жінок (56,0%), які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, у 11 жінок (68,8%), які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та у 1 жінки (8,3%) групи порівняння Б. Встановлено вірогідно вищу частоту інфікування у жінок, які народили дитину з малою або достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p_2=0,008$; $p_3=0,0001$, відповідно).

Прееклампсію відзначено у 10 жінок (40,0%), які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, у 2 жінок (12,5%), які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та у 1 жінок (8,3%) групи порівняння Б.

Встановлено тенденцію наближену до вірогідної, щодо вищої частоти виявлення прееклампсії серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p=0,059$) та серед жінок групи порівняння Б ($p=0,051$).

Таким чином, лише в анамнезі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку є такі обтяжливі акушерські фактори як перенесенні ГРЗ або ГРВІ під час вагітності та приєднання прееклампсії.

Аналіз акушерських факторів ризику з урахуванням частоти вагітностей та пологів обстежуваних жінок усіх груп представлено на рис. 4.1.2. Виявлено, що частота вагітностей у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку представлена наступним чином: першу вагітність відзначено у 13 осіб (52,0%), другу – у 5 осіб (20,0%), третю – у 4 осіб (16,0%), четверту – у 1 особи (4,0%), п'яту – у 1 особи (4,0%), шосту – у 1 особи (4,0%).

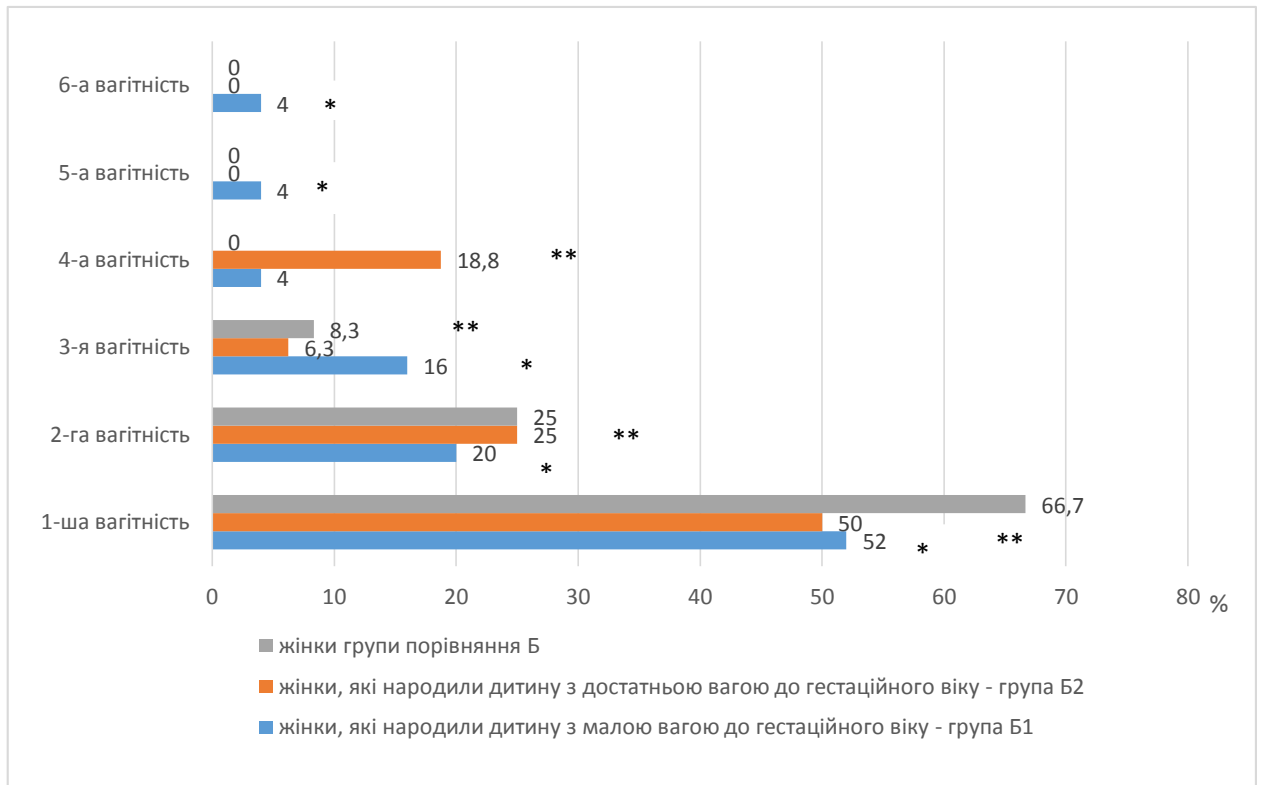


Рис. 4.1.1. Показники розподілу частоти вагітності серед жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, серед жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та серед жінок групи порівняння Б.

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та показників групи порівняння Б; ** - $p < 0,05$ при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та показників групи порівняння Б.

У групі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку першу вагітність відзначено у 8 осіб (50,0%), другу – у 4 осіб (25,0%), третю – у 1 особи (6,3%), четверту – у 3 осіб (18,8%).

У жінок групи порівняння Б першу вагітність зареєстровано у 8 осіб (66,7%), другу вагітність – у 3 осіб (25%), третю вагітність – у 1 особи (8,3%). Нами не виявлено вірогідної відмінності за показником частоти вагітності між жінками усіх груп Б.

Відзначено, що переважно для групи жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку характерні високі показники кількості вагітностей (від 1 до 6) та пологів (від 1 до 3) на відміну від інших груп жінок.

Показник паритету (рис. 4.1.3) в групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку є наступними: перші пологи відзначено у 17 осіб (68,0%), другі – у 6 осіб (24,0%), треті – у 2 осіб (8,0%). У групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку перші пологи встановлено у 11 осіб (68,8%), другі – у 3 осіб (18,8%), треті – у 1 особи (6,3%), четверті – у 1 особи (6,3%). У жінок групи порівняння Б перші пологи зареєстровано у 11 осіб (91,7%), другі пологи – у 1 особи (8,3%).

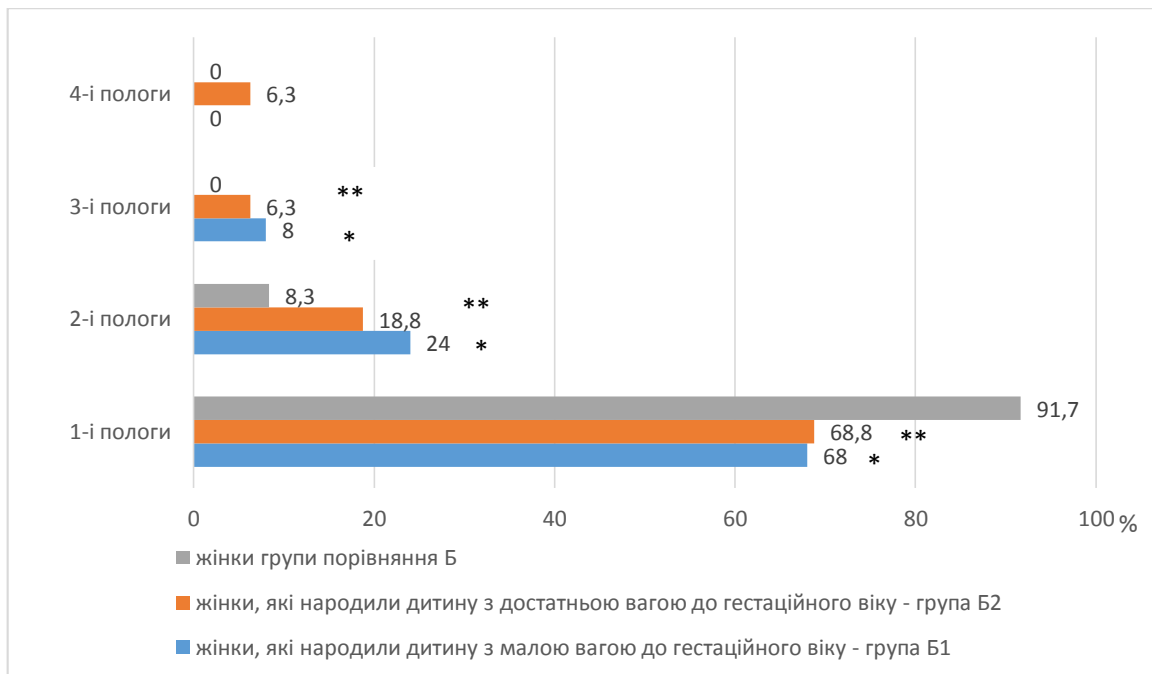


Рис. 4.1.2. Показники розподілу частоти пологів серед жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, серед жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та серед жінок групи порівняння Б.

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та показників групи порівняння Б; ** - $p < 0,05$ при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та показників групи порівняння Б.

Пологи відбулися після 37 тижня вагітності у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку у 13 осіб (52,0%) і до 36⁺⁶ тижня вагітності у 12 осіб (48,0%), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку пологи почалися вчасно у 10 осіб (62,5%) і передчасно у 6 осіб (37,5%), у жінок групи порівняння Б пологи були вчасними у 12 матерів (100%).

Передчасний початок пологів вірогідно частіше реєстрували у жінок, які народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку на відміну від жінок групи порівняння Б ($p_2=0,005$; $p_3=0,02$, відповідно).

Розродження шляхом операції кесаревого розтину зареєстровано у 17 осіб (68,0%) та через природні пологові шляхи у 8 осіб (32,0%) групи жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, кесаревим розтином у 3 осіб (18,8%) та через природні пологові шляхи у 13 осіб (81,3%) групи жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, кесаревим розтином у 1 особи (8,3%) та через природні пологові шляхи у 11 осіб (91,7%) групи порівняння Б. Вірогідної відмінності між групами Б за даним показником не виявлено.

Основними показаннями до проведення кесаревого розтину у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку були: дистрес плода, за даними УЗД – 12 осіб (48,0%), прееклампсія – 4 особи (16,0%), витончення рубця на матці – 1 особа (4,0%), в групі у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку: витончення рубця на матці – 1 особа (6,3%), низька плацентація, кровотеча – 1 особа (6,3%), а в групі порівняння Б встановлено лише дистрес плода, який виник в першому періоді пологів – 1 особа (8,3%).

Дистрес плода вірогідно частіше був показанням до кесаревого розтину у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,002$) або у жінок групи порівняння Б ($p_2=0,02$).

Термін розродження у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку починався з 30 тижня вагітності та в середньому склав $36,4 \pm 0,7$, у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку починався з 35 тижня та в середньому склав $37,3 \pm 0,4$, а у жінок групи порівняння Б – з 38 тижня та в середньому склав $39,4 \pm 0,2$. Пологи вірогідно раніше починались у жінок, які народили дитину з малою та з достатньо вагою

до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p_1=0,004$; $p_2=0,0006$, відповідно).

Початок розродження у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, починаючи з 30 тижня визначено у 2 осіб (8,0%), на 31 тижні – у 1 особи (4,0%), на 32 тижні – у 2 осіб (8,0%), 34 тижні – у 2 осіб (8,0%), 35 тижні – у 1 особи (4,0%), на 36 тижні – у 4 осіб (16,0%), на 37 тижні – у 3 осіб (12,0%), 38 тижні – у 1 особи (4,0%), 39 тижні – у 3 осіб (12,0%), 40 тижні – у 5 осіб (20,0%), 41 тижні – у 1 особи (4,0%).

Початок пологів у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку на 35 тижні відмічене у 3 жінок (18,8%), на 36 тижні – у 3 осіб (18,8%), на 37 тижні – у 3 осіб (18,8%), 38 тижні – у 2 осіб (12,5%), 39 тижні – у 3 осіб (18,8%), 40 тижні – у 2 осіб (12,5%). Початок пологів у жінок групи порівняння Б на 38 тижні відмічене у 1 жінки (8,3%), на 39 тижні – у 6 осіб (50,0%), на 40 тижні – у 4 осіб (33,3%), 41 тижні – у 1 особи (8,3%).

Встановлено вірогідно меншу кількість пологів на 39-му тижні вагітності у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б (12,0% проти 50,0%; $p=0,03$).

Таким чином вагітність жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку відзначалась такими характерними рисами як більша їх кількість (від 1 до 6), передчасний початок пологів, переважно за рахунок індукції пологової діяльності, починаючи з 30-го тижня. При цьому до 35 тижня вагітність завершувалась шляхом операції кесаревого розтину, викликаного переважно дистресом плода, за даними УЗД. Вагітність жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку характеризувалась дещо меншою їх кількістю (від 1 до 4), але більшою кількістю пологів (від 1 до 4), пологи мали вчасний початок, починаючи з 35 тижня, самостійний початок, переважно через природні пологові шляхи.

Вивчаючи стан здоров'я новонароджених за висновком неонатолога, у малюків, народжених матерями групи порівняння Б мали абсолютно здоровий

стан, тоді як у малюків обох груп жінок, що народили їх з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, під час вагітності діагностували ЗВУРП.

Антропометричні показники новонароджених представлені в табл. 4.1.4 (див. додаток А2). У жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку народилось у 3 рази більше дівчаток – 19 дітей (76,0%), ніж хлопчиків – 6 дітей (24,0%). Співвідношення дівчаток та хлопчиків 2:1 відзначено у групах жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та порівняння Б. У жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку народилось 11 дівчаток (68,7%) та 5 хлопчиків (31,3%), а в групі порівняння Б 8 дівчаток (66,7%) та 4 хлопчики (33,3%). За показником статі групи достовірно не відрізнялися.

Встановлено, що маса тіла новонароджених у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку склала від 1010,0 гр до 2560,0 гр, що в середньому склало $1873,8 \pm 99,3$ гр, у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – від 2100,0 гр до 3500,0 гр, що у середньому склало $2686,2 \pm 98,1$ гр, а у жінок групи порівняння Б – від 2820,0 гр до 3750,0 гр, що у середньому становило – $3330,8 \pm 82,6$ гр.

Показники зросту новонароджених у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку склали від 35,0 см до 48,0 см, що в середньому склало $43,1 \pm 0,8$ см, у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – від 44,0 см до 52,0 см, що у середньому склало $48,1 \pm 0,6$ см, а у жінок групи порівняння Б – від 49,0 см до 52,0 см, що у середньому становило – $50,7 \pm 0,4$ см.

Встановлено вірогідно нижчу масу тіла та росту новонароджених немовлят у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,00002$; $p_1=0,00008$, відповідно) та у жінок групи порівняння Б ($p_2=0,00001$; $p_2=0,00001$, відповідно). Встановлено вірогідно нижчу масу тіла та росту новонароджених немовлят у жінок, які народили дитину з достатньою

вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p_3=0,0006$; $p_3=0,003$, відповідно).

Детальний аналіз показників маси тіла виявив (табл. 4.1.4 – див. додаток А2) вірогідно вищу кількість новонароджених з масою тіла від 1010 гр до 2000 гр у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (56,0% проти 0, $p_1=0,03$; $p_1=0,01$, відповідно). Тоді як, новонароджених із масою тіла від 1500 до 2500 гр було вірогідно більше серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж серед жінок групи порівняння Б (68,0% проти 0, $p_2=0,03$; $p_2=0,01$, відповідно). Також, новонароджених із масою тіла від 2001 до 2500 гр було вірогідно більше серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж серед жінок групи порівняння Б (43,8% проти 0, $p_3=0,01$).

Також встановлено, що масу тіла у немовлят від 2501 до 3000 гр зареєстровано у вірогідно меншій кількості жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,01$).

Масу тіла при народженні від 3001 до 4000 гр визначено у вірогідно більшій кількості жінок групи порівняння Б, ніж у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку ($p_2=0,0001$) або у жінок які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_3=0,0003$) (див. додаток А2, табл. 4.1.4).

Отже, антропометричні показники (ріст, вага) новонароджених із малою вагою були вірогідно нижчими, за показники новонароджених із достатньою вагою або нормальними антропометричними показниками.

Оцінка гестаційного віку дитини за шкалою Баллард на момент народження й відповідності його терміну гестації показала, що показники більше 10-ї перцентилі мали 16 дітей (100%) жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та 12 дітей (100%) жінок групи порівняння Б. Показники менше 10-ї перцентилі виявлено у 25

новонароджених (100%) жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку.

На наступному етапі проведено оцінювання новонароджених обох груп за шкалою Апгар через 5 хвилин після народження (рис. 4.1.4).

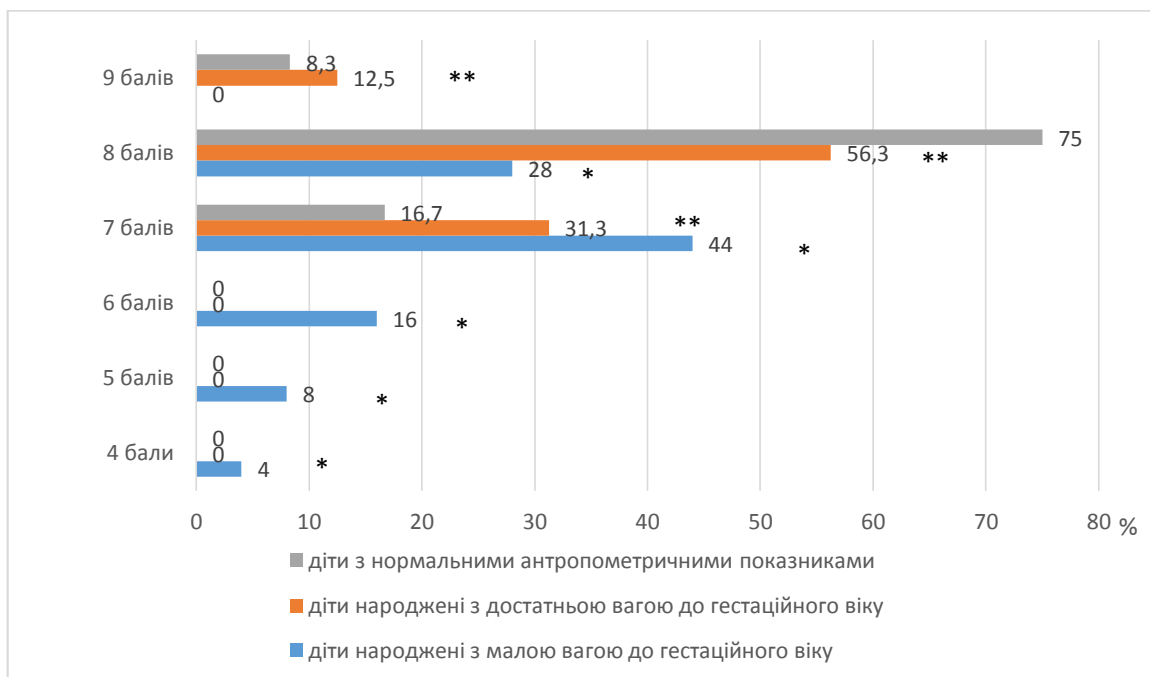


Рис. 4.1.3. Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар у дітей, народжених з малою вагою до гестаційного віку, у дітей, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку та у дітей з нормальними антропометричними показниками.

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні показників немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку та немовлят, народжених з нормальними антропометричними показниками; ** - $p < 0,05$ при порівнянні показників немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку та немовлят, народжених з нормальними антропометричними показниками.

Відмічено, що у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку показники відповідно склали: 4 бали встановлено у 1 новонародженого (4,0%), 5 балів – у 2 дітей (8,0%), 6 балів – у 4 дітей (16,0%), 7 балів – у 11 дітей (44,0%), 8 балів – у 7 дітей (28,0%); у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку: 7 балів зареєстровано у 5 дітей (31,3%), 8 балів – у 9 дітей (56,3%), 9 балів – у 2 дітей (12,5%), а у жінок групи жінок групи порівняння Б: 7 балів – у 2 дітей (16,7%), 8 балів – у 9 дітей (75,0%), 9 балів – у 1 дитини (8,3%).

Задовільний стан розвитку новонароджених із показником 7 балів і більше за шкалою Апгар вірогідно частіше констатовано у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (100% проти 72,0%, $p_1=0,005$) або у жінок групи порівняння Б (100% проти 72,0%, $p_2=0,005$). Разом з тим, необхідно відзначити, що загалом 28,0% новонароджених мали незадовільний стан лише у групі Б1 жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку.

Наявність інфікування встановлено у 9 дітей (36,0%), народжених з малою вагою до гестаційного віку, у 7 дітей (43,8%), народжених з достатньою вагою до гестаційного віку, 1 немовляти (8,3%) групи порівняння Б.

У немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку виявлено персистенцію бактеріальної мікрофлори: *Staphylococcus epidermalis* у 5 дітей (20,0%), *Klebsiella pneumoniae* – у 2 дітей (8,0%), *Escherichia coli* – у 3 дітей (12,0%), *Hemolytic staphylococcus* – у 2 дітей (8,0%) та *Staphylococcus aureus* – у 1 дитини (4,0%).

У немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку виявлено персистенцію бактеріальної мікрофлори: *Staphylococcus epidermalis* виявлено у 6 дітей (37,5%), *Klebsiella pneumoniae* – у 1 дитини (6,3%), *Escherichia coli* – у 2 дітей (12,5%), *Hemolytic staphylococcus* – у 1 дитини (6,3%), *Enterococcus hemolytic* – у 1 дитини (6,3%) та *Staphylococcus aureus* – у 1 дитини (6,3%).

У немовлят, народжених з нормальними антропометричними показниками виявлено персистенцію бактеріальної мікрофлори: *Staphylococcus epidermalis* у 2 дітей (16,7%), *Escherichia coli* у 1 дитини (8,3%) та *Staphylococcus aureus* у 1 дитини (8,3%).

У немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку виявлено ряд ознак інфікування, зокрема піодермію – у 1 дитини (4,0%), пневмонію – у 8 дітей (32,0%). У немовлят народжених з достатньою вагою до гестаційного

віку виявлено піодермію у 3 дітей (18,8%), кон'юнктивіт – у 3 дітей (18,8%) та ВІЛ-інфікування – у 1 дитини (6,3%).

Виявлено вірогідно вищий рівень захворюваності пневмонією серед немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку на відміну від немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку ($p1=0,01$) або народжених з нормальними антропометричними показниками ($p2=0,03$).

Отже, лише немовлята народжені з малою вагою до гестаційного віку вірогідно частіше страждали інфекційними запальними захворюваннями легень, а саме пневмонією, на відміну від інших дітей груп Б.

Аналіз клінічних параметрів новонароджених допоміг визначити наявність патологічних станів (рис. 4.1.5). Відзначено у немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку наявність уражень нервової системи: набряк головного мозку виявлено у 23 дітей (92,0%), морфо-функціональну незрілість головного мозку – у 13 дітей (52,0%), субependимальний крововилив – у 15 дітей (60,0%), інтравентрикулярний крововилив – у 4 дітей (16,0%). Вроджені вади розвитку не діагностовано.

У немовлят народжених з достатньою вагою до гестаційного віку подібно констатовано наявність уражень нервової системи: набряк головного мозку виявлено у 13 дітей (81,3%), морфо-функціональну незрілість головного мозку – у 4 дітей (25,0%), субependимальний крововилив – у 6 дітей (37,5%), інтравентрикулярний крововилив – лише у 1 дитини (6,3%). Синдром Дауна запідозрено у 1 дитини (6,3%).

У немовлят, народжених з нормальними антропометричними показниками відзначено набряк головного мозку 3 дітей (25,0%), морфо-функціональну незрілість головного мозку – у 1 дитини (8,3%), субependимальний крововилив – у 3 дітей (25,0%), діагностовано вроджену ваду розвитку – синдром Штурге-Вебера у 1 дитини (8,3%).

Серед уражень серцево-судинної системи у немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку зареєстровано відкрите овальне вікно у 21 дітей (84,0%), діагональну трабекулу лівого шлуночка серця – у 12 дітей

(48,0%); у немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку виявлено відкрите овальне вікно у 11 дітей (68,8%), діагональну трабекулу лівого шлуночка серця – у 4 дітей (25,0%) та у новонароджених малюків з нормальними антропометричними показниками встановлено відкрите овальне вікно у 2 дітей (16,7%), діагональну трабекулу лівого шлуночка серця – у 1 дитини (8,3%).

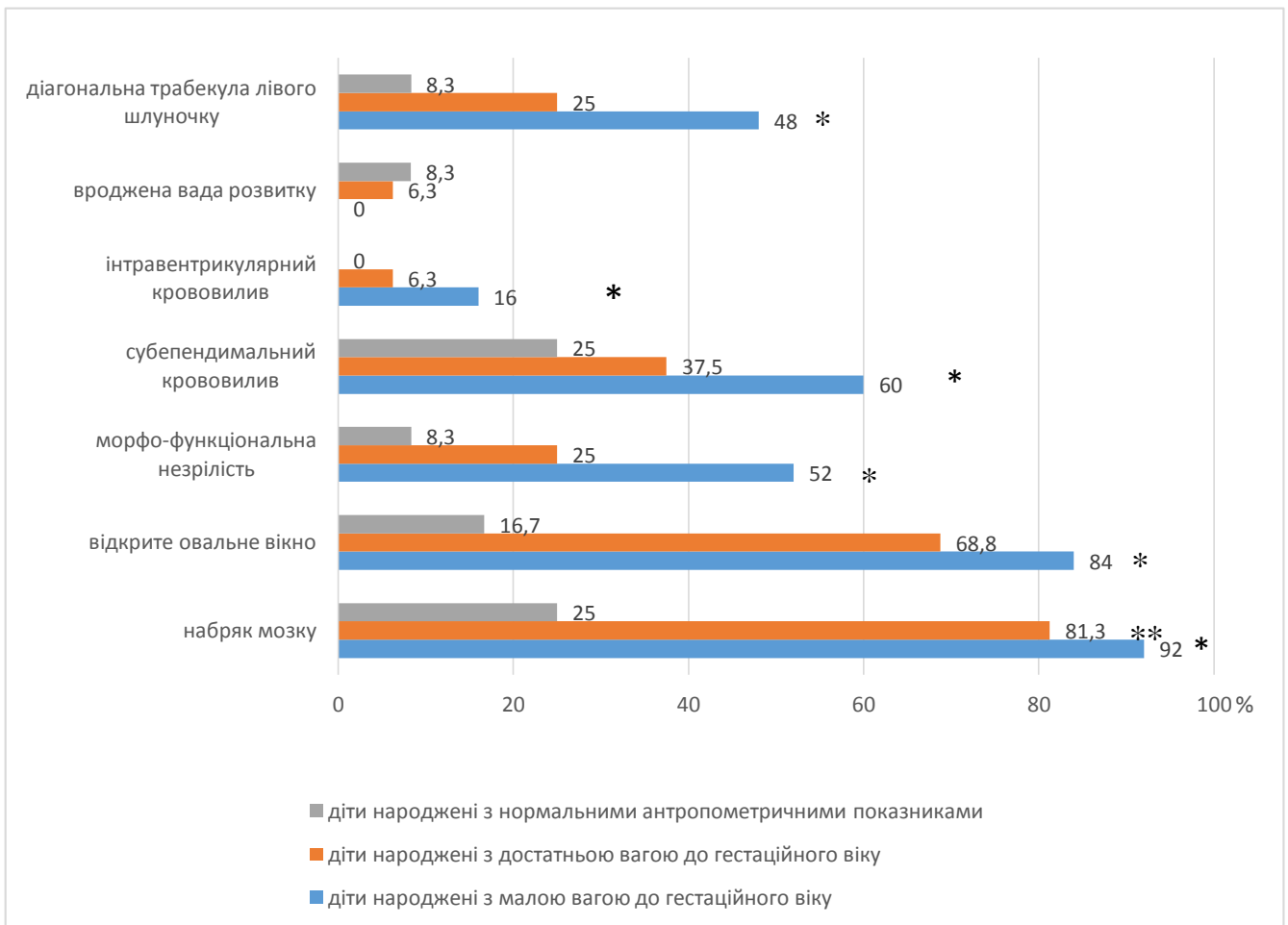


Рис. 4.1.4. Показники частоти виявлених ускладнень у дітей, народжених з малою вагою до гестаційного віку, у дітей, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку та у дітей з нормальними антропометричними показниками.

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні показників немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку та немовлят, народжених з нормальними антропометричними показниками; ** - $p < 0,05$ при порівнянні показників немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку та немовлят, народжених з нормальними антропометричними показниками.

Виявлено вірогідно вищу частоту виникнення ускладнень, таких як набряк головного мозку, морфо-функціональну незрілість головного мозку,

субепендимальний крововилив, відкрите овальне вікно та діагональну трабекулу лівого шлуночка серця у немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку у порівнянні з немовлятами, народженими з нормальними антропометричними показниками ($p=0,0001$; $p=0,01$; $p=0,04$; $p=0,0001$; $p=0,02$, відповідно). Подібно, відзначено вірогідно вищу частоту виникнення ускладнень, таких як набряк головного мозку та відкрите овальне вікно серця у немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку у порівнянні з немовлятами, народженими з нормальними антропометричними показниками ($p=0,004$; $p=0,008$, відповідно).

Отже, у немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку вірогідно частіше розвиваються патологічні ускладнення загального стану здоров'я з боку нервової (набряк або морфо-функціональн незрілість головного мозку, субепендимальний крововилив) та серцево-судинної (відкрите овальне вікно та діагональна трабекула лівого шлуночка серця) систем. Тоді як, помірний розвиток ускладнень відзначено і у немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку з боку нервової (набряк головного мозку) та серцево-судинної (відкрите овальне вікно серця) систем.

Таким чином, вагітність та пологи жінок, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку переважно проходили у віці від 30 до 39 років, обтяжувались несприятливими соціально-побутовими умовами, шкідливими звичками, супроводжувались соматичною (сечовидільної та нервової систем), гінекологічною (хронічний сальпінгоофорит) та акушерською (ГРЗ або ГРВІ та прееклампсія) патологіями, відзначались підвищеною кількістю вагітностей (від 1 до 6), передчасним початком пологів (від 30-го тижня) з переважним розродженням шляхом кесаревого розтину, викликаного дистресом плода на відміну від жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку або з нормальними антропометричними показниками.

Вагітність та пологи жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку частіше були у 30-39-річних осіб, аналогічно з низьким рівнем соціально-побутових та матеріальних умов проживання, високою

часткою факторів ризику, а саме соматичної (серцево-судинної та нервової систем) та гінекологічною (хронічний сальпінгоофорит) патологією, підвищеною кількістю пологів (від 1 до 4) з самостійним початком пологової діяльності (від 35 тижня) через природні пологові шляхи.

Немовлята, народжені з малою вагою до гестаційного віку мали достовірно нижчі антропометричні показники (ріст, вага), 28,0% мали незадовільний стан при народженні, мали високий рівень виникнення пневмонії, з високим рівнем розвитку патологічних ускладнень стану здоров'я з боку нервової (набряк або морфо-функціональна незрілість головного мозку, субепендимальний крововилив) та серцево-судинної (відкрите овальне вікно та діагональна трабекула лівого шлуночка серця) систем, тоді як немовлята, народжені з достатньою вагою до гестаційного віку при народженні відзначались фізіологічним рівнем антропометричних даних та стану здоров'я при народженні, але невисоким рівнем розвитку ускладнення з боку нервової (набряк головного мозку) та серцево-судинної (відкрите овальне вікно серця) систем.

4.2. Загальна характеристика параметрів ультразвукового обстеження вагітності ускладненої затримкою внутрішньоутробного розвитку плода у жінок, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку та конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками

Враховуючи те, що за даними УЗД встановлюється та підтверджується ЗВУРП, а також контролюється внутрішньоутробний стан плода в динаміці, то нами вирішено проаналізувати параметри ультразвукового обстеження при вагітності ускладненої ЗВУРП. Тому вагітним основної групи Б, яким під час УЗД встановлено ЗВУРП (n=41), проведена загальна характеристика параметрів ультразвукового обстеження з доплерометричним контролем. В залежності від того, з якою вагою народилась дитина групу жінок (Б) зі ЗВУРП розділили на Б1 групу – жінки, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (n=25) та Б2 групу – жінки, які народили конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку (n=16). Групу порівняння Б – склали жінки, які мали фізіологічний перебіг вагітності та народили дітей з нормальними антропометричними показниками (n=12).

Зазначаємо, що УЗД при якому виявлено ЗВУРП позначаємо, як початкове. В подальшому жінкам проводили УЗД кожні 2 тижня для контролю за внутрішньоутробним станом плода. Останнє УЗД перед розродження позначаємо, як повторне.

Аналізуючи термін гестації при якому проводилось початкове УЗД жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, то даний огляд починали здійснювати з 24 тижня вагітності (в середньому – на $32,0 \pm 4,4$ тижні), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку даний огляд проведено з 30-го тижня вагітності (в середньому – на $34,0 \pm 2,0$ тижні), тоді як в групі порівняння Б – після 30-го тижня вагітності (в

середньому – на $32,4 \pm 1,4$ тижні). Дані терміни відповідають 3-му ультразвуковому скринінгу.

Початкове обстеження проведено вірогідно пізніше лише у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б ($p=0,03$).

Остаточний УЗ-моніторинг вірогідно раніше проводився у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку – з 30-го тижня вагітності (в середньому – на $36,4 \pm 3,4$ тижні) та у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – з 35-го тижня вагітності (в середньому – на $37,3 \pm 1,7$ тижні), на відміну від жінок групи порівняння Б – з 38-го тижня вагітності (в середньому – на $39,4 \pm 0,8$ тижні).

Повторне обстеження проведено вірогідно раніше у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p=0,004$) та ніж у групі порівняння Б ($p=0,0006$).

При розподілу за стадіями ЗВУРП, визначалось, що у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку 0-а стадія була встановлена 14 особам (56,0%), 1-а стадія – 5 особам (20,0%), 2-а стадія 5 особам також (20,0%) та 3-а стадія визначалась лише у 1 жінки (4,%). У групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку 0-у стадію встановили 9 жінкам (56,25%), 1-у стадію 6 жінкам (37,5%), 2-у стадію тільки 1 жінці (6,25%), 3-у стадію не визначили жодній жінці.

Зважаючи на те, що при зростанні терміну гестації в групі жінок (Б) із ЗВУРП зареєстроване відставанням усіх фетометричних показників розміру плода з формуванням симетричної форми ЗВУРП на пізніх термінах. Проведений аналіз даних фетометрії показав (табл. 4.2.1 – див. додаток Б1), що при початковому обстеженні показники ОЖ та ДС плода були вірогідно нижчими у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,04$; $p_1=0,03$; відповідно). Також виявлено, що при

початковому обстеженні показники БПР голівки, ОГ та ОЖ плода (Рис. 4.2.1) були вірогідно нижчими у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б ($p_2=0,03$; $p_2=0,02$; $p_2=0,02$, відповідно).



Рис. 4.2.1. УЗ-ознаки вимірів обводу живота плода, 33 тижні вагітності, жінок основної групи Б.

Примітка: пацієнтка П., візит 03.05.2019, 32-33 тижні вагітності – вимірювання ОЖ – 223 мм, відповідає 29 тижням вагітності.

Вірогідних відмінностей між групою жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групою порівняння Б не виявлено.

При повторному обстеженні показники ОЖ та ДС плода були вірогідно нижчими у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_4=0,001$; $p_4=0,04$, відповідно). Аналогічно, при повторному обстеженні показники БПР голівки (рис. 4.2.2), ОГ, ОЖ та ДС плода були вірогідно нижчими у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б ($p_5=0,0003$; $p_5=0,02$; $p_5=0,00004$; $p_5=0,00002$, відповідно).

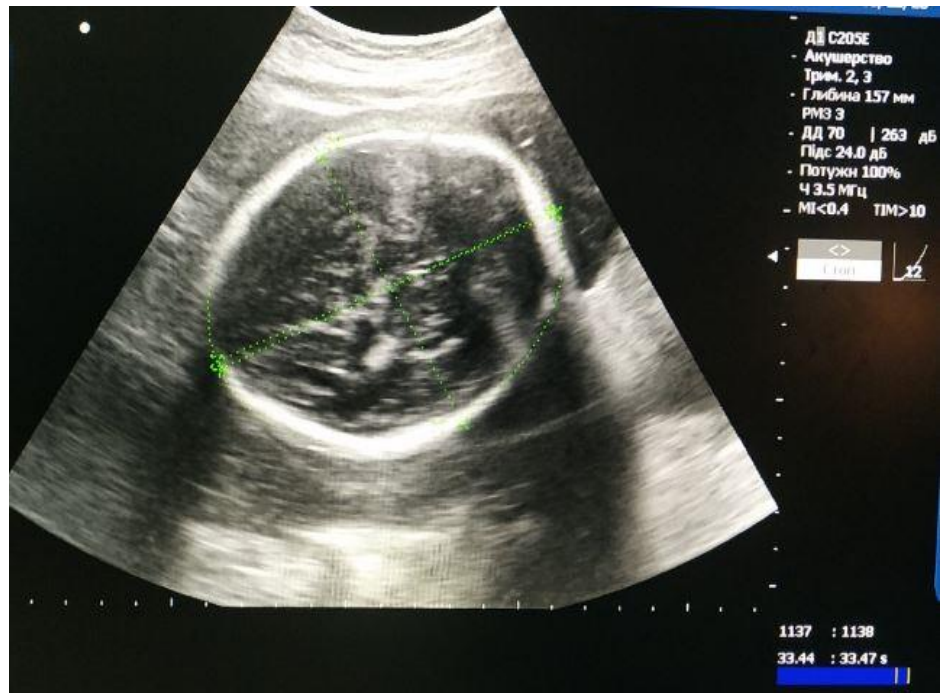


Рис. 4.2.2. УЗ-ознаки вимірів біпаріетального розміру голівки плода, 33 тижні вагітності, жінок групи порівняння Б.

Примітка: пацієнтка Б., візит 10.12.2018, 32-33 тижні вагітності, БПР – 86 мм; ОГ – 314 мм, розмір голівки плода відповідає терміну гестації.

Також при повторному обстеженні показники БПР голівки, ОГ, ОЖ та ДС (Рис. 4.2.3) плода були вірогідно нижчими у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б ($p=0,005$; $p=0,03$; $p=0,008$; $p=0,0002$, відповідно).

Встановлено вірогідне зростання в динаміці впродовж вагітності усіх фетометричних показників кожної з трьох груп (Б1, Б2, порівняння Б), за винятком показника ОГ плода у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (див. додаток Б1, табл. 4.2.1).



Рис. 4.2.3. УЗ-ознаки вимірів діаметру стегнової кістки плода, 33 тижні вагітності, жінок групи порівняння Б.

Примітка: пацієнтка Б., візит 10.12.2018, 32-33 тижнів вагітності – вимірювання ДС – 70 мм відповідає терміну гестації.

Відповідно до представлених даних у табл. 4.2.2 (див. додаток Б2), показано, що на початковому УЗД обстеженні немає жодних вірогідних відмінностей у показниках обстежених плодів нижче 10-ї перцентилі між групою жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групою жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку. Проте, при повторному обстеженні виявляється вірогідно вища частота показників БПР голівки, ОЖ та ДС у плодів нижче 10-ї перцентилі групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,01$; $p_1=0,04$; $p_1=0,02$, відповідно).

На початковому УЗД обстеженні виявлено вірогідно вищі показники БПР голівки та ОЖ плодів нижче 10-ї перцентилі у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі порівняння Б ($p_2=0,009$; $p_2=0,005$). Проте, при повторному обстеженні виявляється вірогідно вища частота показників БПР голівки, ОЖ та ДС у плодів нижче 10-ї перцентилі групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до

гестаційного віку ($p_1=0,01$; $p_1=0,04$; $p_1=0,02$, відповідно) та вищі усі показники плода у даної групи Б1, ніж у групі порівняння Б ($p_2=0,0001$; $p_2=0,04$; $p_2=0,008$; $p_2=0,0002$, відповідно).

Аналогічно на початковому УЗД обстеженні виявлено вірогідно вищі показники БПР голівки та ОЖ плодів нижче 10-ї перцентилі у групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у групи жінок порівняння Б ($p_3=0,003$; $p_3=0,03$, відповідно). Проте, при повторному обстеженні виявляється вірогідно вища частота показників БПР голівки плодів нижче 10-ї перцентилі у групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у групи порівняння Б ($p_3=0,04$).

Отже, при фетометрії у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку при початковому УЗ обстеженні виявлено вірогідно нижчі показники розміру тіла плода (ОЖ та ДС) на відміну від показників групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку. Характерно, що частота виявлення плодів за означеними показниками менше 10-ї перцентилі при початковому обстеженні не була вірогідною між обома групами жінок, що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, тоді як, при повторному обстеженні вірогідно зросла частота виявлення плодів менше 10-ї перцентилі за показниками ОЖ та ДС серед групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, на відміну від групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Аналізуючи розрахунок ОВП виявлено, що показники у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку становлять $2086,9 \pm 83,7$ г (від 1000,0 до 2650,0 г), а у групі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – $2299,7 \pm 47,0$ г (від 2000,0 до 2600,0 г) та у групі порівняння Б – $2818,1 \pm 104,3$ г (від 2300,0 до 3440,0 г).

Встановлено, що показники ОВП груп жінок, що народили дитину з малою або достатньою вагою до гестаційного віку вірогідно нижчі, ніж у групі порівняння Б ($p_2=0,000009$; $p_3=0,0004$, відповідно).

Детальний аналіз розрахункових показників ОВП співставно до перцентилів виявив (рис. 4.2.4), що у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку плоди нижче 3-ї перцентилі були у 13 осіб (52,0%), нижче 10-ї перцентилі – у 6 осіб (24,0%), нижче 50-ї перцентилі – у 3 осіб (12,0%) та нижче 95-ї перцентилі – у 3 осіб (12,0%).

У групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку показники ОВП співставно до перцентилів встановлено для плоду нижче 3-ї перцентилі у 6 осіб (37,5%), нижче 10-ї перцентилі – у 2 осіб (12,5%), нижче 50-ї перцентилі – у 8 осіб (50,0%).

У жінок групи порівняння Б показники ОВП співставно до перцентилів для плоду нижче 3-ї перцентилі визначено у 2 осіб (16,7%), нижче 10-ї перцентилі – у 4 осіб (33,3%), нижче 50-ї перцентилі – у 5 осіб (41,7%) та нижче 95-ї перцентилі – у 1 особи (8,3%).

Зареєстровано тенденцію до вірогідно більшої кількості плодів з ОВП менше 3-ї перцентилі у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б (52,0% проти 16,7%, $p=0,07$), а також вірогідно меншу кількість плодів з ОВП менше 50-ї перцентилі у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (12,0% проти 50,0%, $p=0,01$).

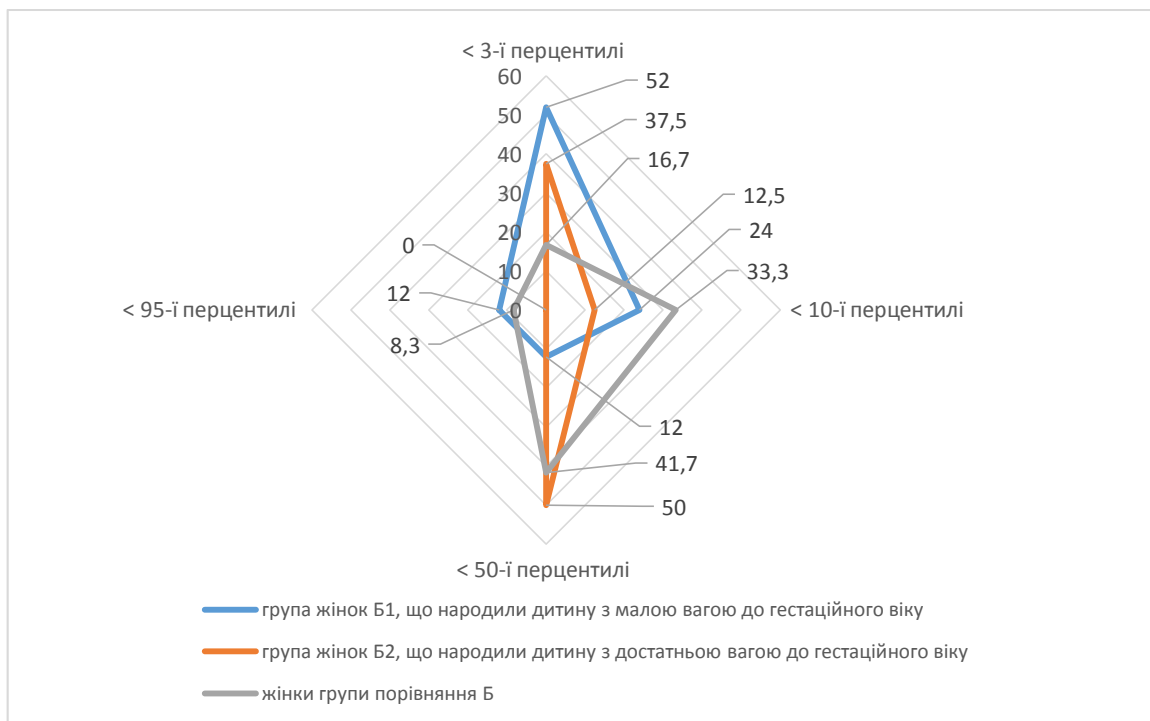


Рис. 4.2.4. Частота визначення (%) показників очікуваної ваги плода у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та жінок групи порівняння Б.

Отже, встановлено вірогідне зниження розрахункових показників ОВП, ймовірно за рахунок переважання кількості плодів менше 3-ї перцентилі, у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від групи порівняння Б.

На наступному етапі проведено оцінку показників нестресової КТГ (рис. 4.2.5, 4.2.6 а, б). Встановлено, в групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку стан плоду у 6 балів було оцінено у 2 осіб (8,0%), у 7 балів – у 13 осіб (52,0%), у 8 балів – у 8 осіб (32,0%) та у 9 балів – у 2 осіб (8,0%), а в групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку стан плоду у 6 балів визначено у 1 особи (6,3%), у 7 балів – у 4 осіб (25,0%), у 8 балів – у 10 осіб (62,5%) та у 9 балів – у 1 особи (6,3%). Тоді як, у групі порівняння Б нами відзначено наступне: у 8 балів оцінено стан плоду у 7 осіб (58,3 %) та у 9 балів – у 5 осіб (41,7%).

За даними КТГ стан плоду у 7 балів вірогідно більше виявлено серед групи жінок Б1, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж серед групи порівняння Б ($p=0,03$). Тоді як, стан плоду у 8 балів вірогідно

менше встановлено серед групи жінок Б1, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі жінок Б2, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,002$) та ніж у групі порівняння Б ($p_2=0,01$). Стан плода у 9 балів вірогідно рідше визначено у групі жінок, які народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку (Б1, Б2) на відміну від групи порівняння Б ($p_2=0,002$; $p_3=0,04$, відповідно) (рис. 4.2.5).

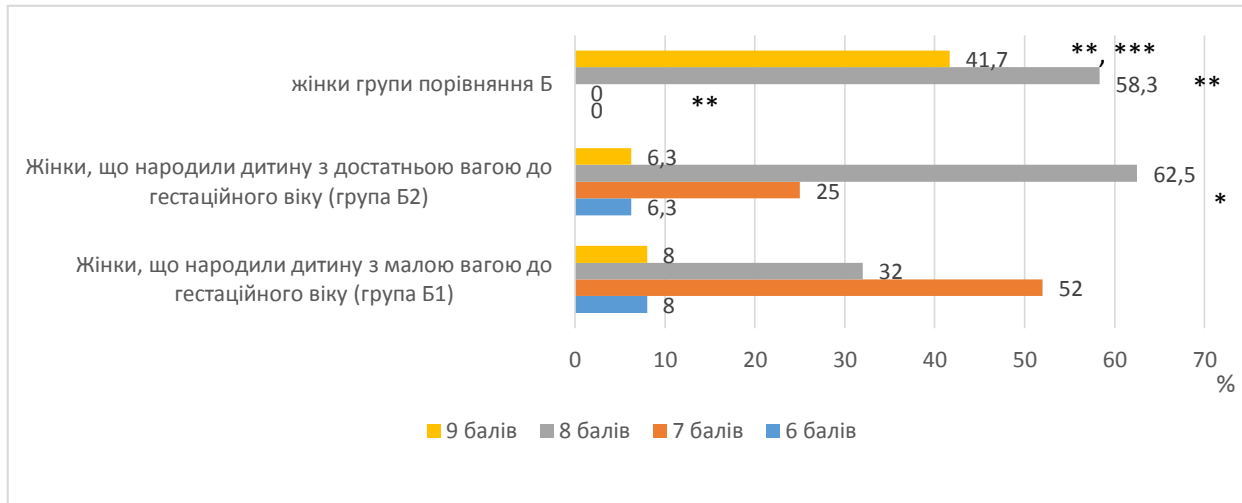


Рис. 4.2.5. Аналіз показників нестресової кардіотокограми плода жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та жінок групи порівняння Б.

Примітка: * - вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; ** - вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; *** - вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б.

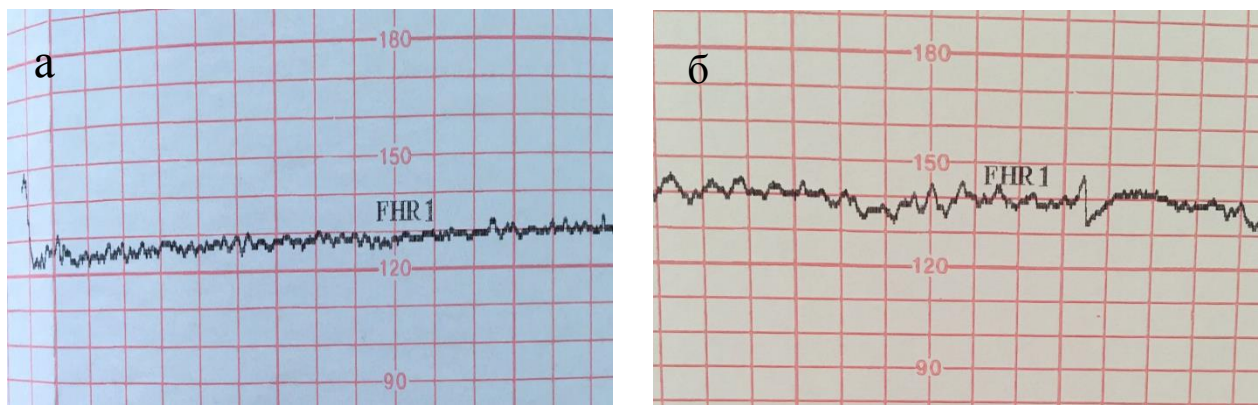


Рис. 4.2.6. Аналіз показників нестресової кардіотокограми плода жінки, що народила дитину з малою вагою до гестаційного віку (а) та жінки, що народила дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (б).

Примітка: а) пацієнтка Г., візит 21.10.2018, 32 тижнів вагітності, стан плоду оцінено у 7 балів; б) пацієнтка Ж., візит 20.12.2018, 35 тижнів вагітності, стан плоду оцінено у 6 балів.

Отже, аналіз показників КТГ загалом свідчить, що у 60,0% жінок, які народили дитину з малою вагою та у 31,3% жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку стан плоду визначається як сумнівний з початковими порушеннями, і відповідно потребує динамічного спостереження.

При визначенні БПП (рис. 4.2.7) у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку внутрішньоутробні параметри плода у 6 балів оцінено у 8 осіб (32, 0%), у 7 балів – у 9 осіб (36,0%), у 8 балів – у 7 осіб (28,0%) та у 9 балів – у 1 особи (4,0%), а у групі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку параметри плода визначені у 4 бали у 1 особи (6,3%), у 6 балів – у 4 осіб (25,0%), у 7 балів – у 5 осіб (31,3%) та у 8 балів – у 6 осіб (37,5%), в групі порівняння Б параметри плоду у 7 балів у 1 особи (8,3%) та у 8 балів – у 11 осіб (91,7%).

Виявлено, що частота визначення БПП у 6 балів вірогідно частішою є у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі порівняння Б ($p=0,03$), тоді як, навпаки частота визначення БПП у 8 балів вірогідно рідшою є групі жінок, які народили дитину з малою вагою до

гестаційного віку, ніж у групі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,002$) та ніж у групі порівняння Б ($p_2=0,0001$).

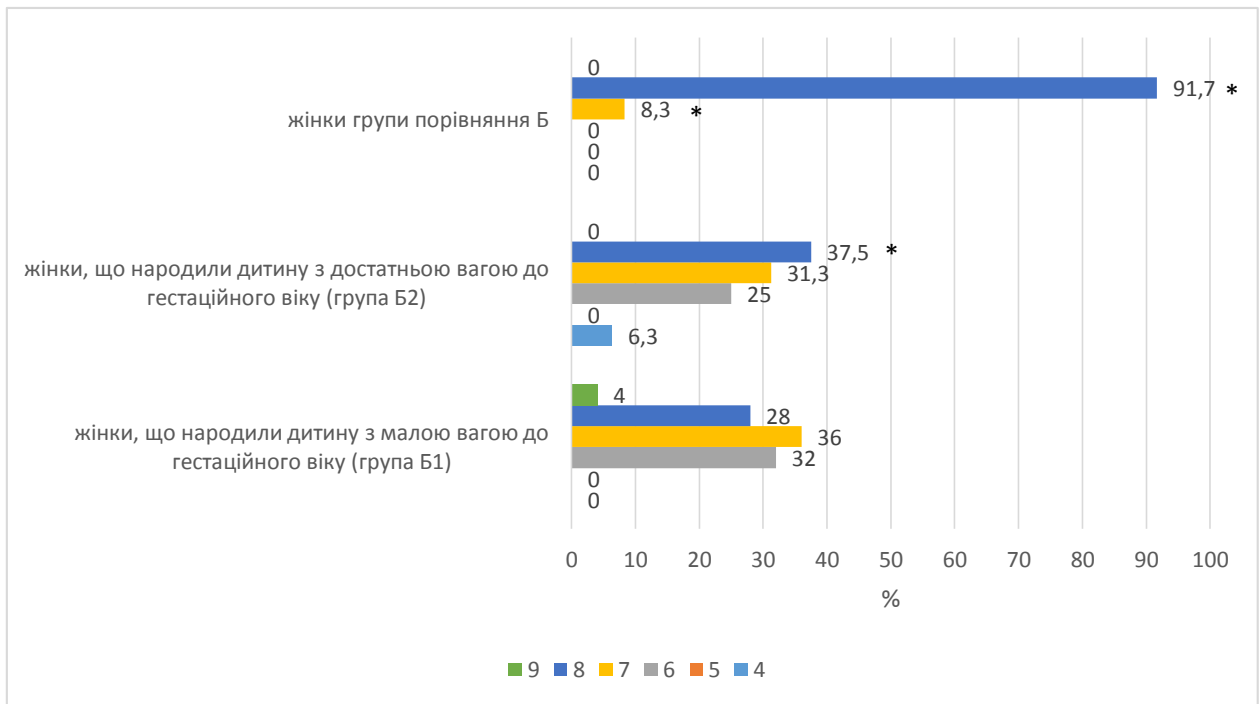


Рис. 4.2.7. Аналіз показників біофізичного профілю плода групи жінок (Б1), що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, групи жінок (Б2), що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та жінок групи порівняння Б.

Примітка: * - вірогідність відмін при порівнянні показників групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Отже, за показниками БПП стан плода, який можна оцінити як сумнівний внаслідок хронічної гіпоксії (відповідно за шкалою загалом 6-7 балів) визначено у 68,0% жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 62,6% жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, при цьому стан плода оцінений у 6 балів виявляється вірогідно частіше саме у жінок, які народили дитину з малою вагою. Також, стан плода, який можна визначити, як виражену його внутрішньоутробну гіпоксію і високий ризик розвитку перинатальних ускладнень (відповідно за шкалою 4 бали) відмічене лише у 1 жінки (6,3%), яка народила дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Аналіз даних обсягу навколоплідних вод за ІАР встановив, що при початковому УЗД у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку показники становили $160,0 \pm 6,0$ мл, у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – $174,1 \pm 8,7$ мл ($p=0,18$), у жінок групи порівняння Б – $198,2 \pm 9,4$ мл ($p=0,002$). Визначено, що ІАР був вірогідно нижчим у групи жінок, як народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p=0,02$).

Повторне обстеження виявило вірогідно нижчі показники ІАР у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку – $132,6 \pm 8,1$ мл, на відміну від жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – $165,0 \pm 10,6$ мл ($p=0,02$), а також на відміну від жінок групи порівняння Б – $177,3 \pm 7,9$ мл ($p=0,001$).

Встановлено вірогідне зниження показника ІАР в динаміці впродовж вагітності лише у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку ($p=0,005$) та в групі порівняння Б ($p=0,005$).

Оцінка обсягу навколоплідних вод за показником ІАР з використанням перцентилів відповідно до терміну вагітності представлена на рис. 4.2.8. Виявлено, що показник ІАР у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку менше 5-ї перцентилі початково визначено у 1 особи (4,0%), а при повторному обстеженні – у 3 осіб (12,0%), менше 50-ї перцентилі початково виявлено у 6 осіб (24,0%), повторно – у 12 осіб (48,0%), менше 95-ї перцентилі початково виявлено у 18 осіб (72,0%), повторно – у 10 осіб (40,0%; $p=0,04$).

Показник ІАР співставно до перцентилів у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку менше 50-ї перцентилі початково виявлено у 3 осіб (18,8%), а повторно – у 4 осіб (25,0%), менше 95-ї перцентилі початково – у 13 осіб (81,3%), повторно – 12 осіб (75,0%).

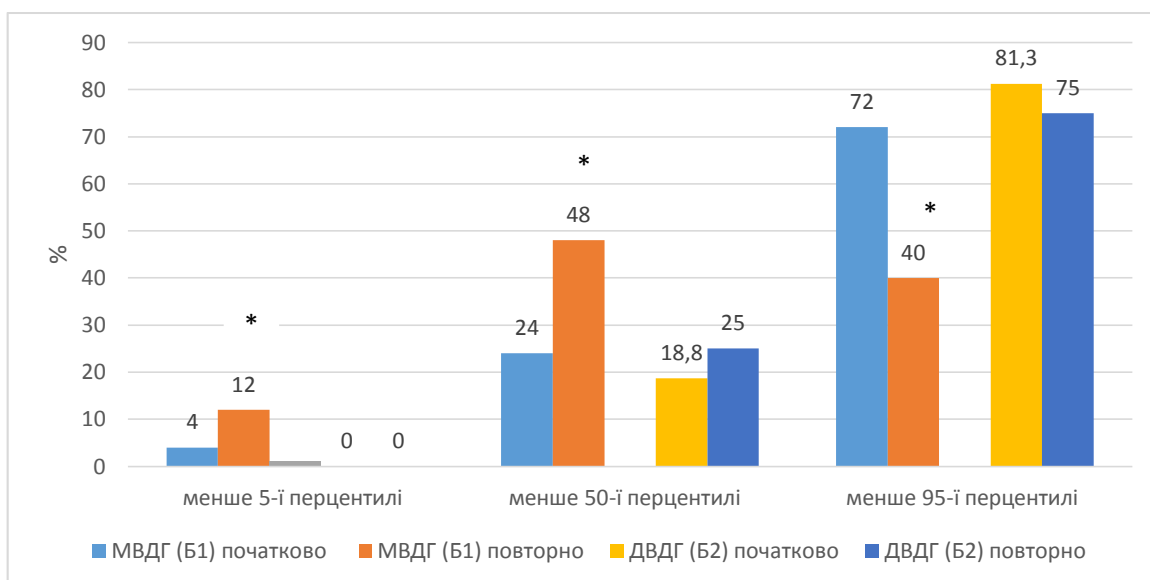


Рис. 4.2.8. Частота виявлення індексу амніотичної рідини (мм) співставно до перцентилів при початковому та повторному обстеженнях у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестації (МВДГ – група Б1) та жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестації (ДВДГ – група Б2).

Примітка: *- вірогідність відмінності при порівнянні показників жінок групи Б1 та групи Б2.

Показник ІАР у жінок групи порівняння Б співставно до стану плода, менше 95-ї перцентилі визначено при початковому обстеженні – у 12 осіб (100%) та при повторному – у 12 осіб (100%).

Отже, частота виявлення маловоддя за показником ІАР нижче 5-го перцентилі відповідно до даного терміну вагітності у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку при первинному огляді становить 4,0%, а при повторному огляді – 12,0%. Тоді як, у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку маловоддя за показником ІАР співставно до перцентилі не визначено.

Оцінюючи стан фетоплацентарного комплексу у 3 триместрі встановлено, що товщина плаценти у групі жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку склали $31,3 \pm 0,5$ мм, у групі жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку – $31,9 \pm 1,0$ мм, а у групі порівняння Б – $36,0 \pm 0,9$ мм. Показано, що товщина плаценти вірогідно вища у групі порівняння Б, ніж у групах жінок, що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку ($p_2=0,00003$, $p_3=0,009$, відповідно).

Гіпоплазію плаценти виявлено у 2 жінок (8,0%), що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 2 жінок (12,5%), що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку. У структурі плаценти зареєстровано петрифікати у 13 жінок (52,0%), що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 11 жінок (68,8%), що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Встановлено, що петрифікати плаценти вірогідно частіше визначались у групах жінок, що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку на відміну від жінок групи порівняння Б ($p_2=0,002$; $p_3=0,0003$, відповідно).

Зрілість плаценти встановлена переважно II ступеню у 8 осіб (32,0%) та III ступеню – у 17 жінок (68,0%), що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, аналогічно II ступеню у 5 жінок (31,3%) та III ступеню у 11 жінок (68,8%), що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, тоді як I ступінь встановлено у 1 жінки (8,3%), II ступінь – у 9 жінок (75,0%) та III ступінь – у 2 жінок (16,7%) групи порівняння Б.

Виявлено II ступінь зрілості плаценти вірогідно меншої, та навпаки III ступінь зрілості – у вірогідно більшої частки жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж жінок групи порівняння Б ($p_2=0,03$; $p_2=0,005$, відповідно). Вірогідно частіше визначено III ступінь зрілості плаценти у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p=0,009$). Підвищення ступеня зрілості плаценти до терміну гестації свідчить про передчасне старіння плаценти.

Детальний аналіз зрілості плаценти у III триместрі показав, що у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку у 32 тижні вагітності плацента мала III ступінь зрілості у 1 особи (4,0%), у 34 тижні – у 1 особи (4,0%), у 35 тижнів – у 1 особа (4,0%) та у 36 тижнів – у 3 осіб (12,0 %).

Аналогічно, у III триместрі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку у 35 тижнів ідентифіковано III ступінь зрілості

плаценти у 2 осіб (12,5%) та у 36 тижнів – у 1 особи (6,3 %). Вірогідної відмінності між всіма групами Б1 та Б2 не виявлено.

Таким чином, аналіз стану фетоплацентарного комплексу жінок, що народили дитину з малою або достатньою вагою до гестаційного віку дозволив виявити односпрямовані структурні зміни, без виражених ознак відмінностей. При цьому, загалом передчасне старіння плаценти відмічене у 24,0% жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 18,8% жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Для оптимальної оцінки плодово-плацентарної та плодової гемодинаміки проведено аналіз показників доплерометрії одночасно в обох артеріях пуповини та у середній мозковій артерії плода.

Аналіз даних ІР показав (табл. 4.2.3 – див. додаток Б3), що у одночасно в обох артеріях пуповини при початковому обстеженні показники були вірогідно вищі у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у групі порівняння Б ($p_6=0,004$; $p_8=0,01$; $p_6=0,005$; $p_8=0,02$, відповідно).

Показники ІР у середній мозковій артерії плода при початковому обстеженні були вірогідно вищі у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у групі порівняння Б ($p=0,0002$).

У динаміці показники ІР у середній мозковій артерії вірогідно знижувались впродовж вагітності в обох групах жінок що народили дитину з малою або достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,0002$; $p_2=0,00008$, відповідно), але, навпаки, вірогідно підвищувались у жінок групи порівняння Б ($p_3=0,0001$).

Аналіз даних ІІ встановив, що у правій артерії пуповини при початковому та при повторному обстеженнях показники були вірогідно вищі у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та у групі порівняння Б ($p_4=0,003$; $p_5=0,0008$; $p_6=0,002$; $p_7=0,0005$, відповідно).

Аналогічно рівень ПІ при початковому та при повторному обстеженні був вірогідно вищим у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б ($p_8=0,005$; $p_9=0,008$). Показники ПІ у середній мозковій артерії у динаміці вірогідно знижувались впродовж вагітності в обох групах жінок що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,004$; $p_2=0,0001$, відповідно) (табл. 4.2.4 – див. додаток Б4).

Оцінка ЦПС (табл. 4.2.5 – див. додаток Б5) показала, що даний показник є вірогідно нижчим як при початковому, так і при повторному обстеженні у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж у групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($p_4=0,02$; $p_5=0,006$, відповідно), і ніж у групі порівняння Б ($p_6=0,003$; $p_7=0,0001$, відповідно).

У динаміці показники ЦПС вірогідно знижувались впродовж вагітності лише у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку ($p_1=0,01$).

За даними УЗ обстеження верифіковано плацентарну дисфункцію плаценти з порушенням кровотоку у 10 жінок (40,0%), що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 7 жінок (43,8%), що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Плацентарну дисфункцію без порушення кровотоку встановлено у 13 жінок (52,0%), що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та у 9 жінок (56,3%), що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку. Таким чином, показники плодово-плацентарної гемодинаміки за ІР одночасно в обох артеріях пуповини симетрично при початковому обстеженні є вірогідно вищими у обох групах жінок Б1 та Б2, що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б, що є, ймовірно відображенням підвищеного опору кровотоку. Разом з тим, показники гемодинаміки за ПІ одночасно в обох артеріях пуповини симетрично при початковому та при повторному обстеженнях є вірогідно

вищими, а за показником ЦПС вірогідно нижчими у обох групах жінок (Б1, Б2), що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б [234].

Нами встановлено, що показники плодово-плацентарної гемодинаміки за ПІ та ЦПС в обох артеріях пуповини антагоністично при початковому та повторному обстеженні були вірогідно відмінними між групою жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та між групою жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, а саме відмічене вірогідно вищий рівень ПІ та навпаки, вірогідно нижчий рівень ЦПС у групі Б1, на відміну від Б2. При цьому, між обома групами жінок, вагітність, яких була ускладнена ЗВУРП вірогідної відмінності за показником ІР в обох артеріях пуповини не виявлено.

Показники плодової гемодинаміки відображають зниження у середній мозковій артерії показників ІР та ПІ в динаміці в обох групах жінок, що народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку упродовж вагітності, що ймовірно, свідчить про односпрямовану компенсаторну централізацію кровообігу з перерозподілом кровотоку.

Оцінка компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу показала (рис. 4.2.9), що у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку компенсована форма плацентарної дисфункції визначається у 13 осіб (52,0%), субкомпенсована форма – у 9 осіб (36,0%) та декомпенсована форма – у 3 осіб (12,0%).

Тоді як, у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку переважно встановлено компенсовану форму плацентарної дисфункції у 13 осіб (81,3%), лише у незначної частини, у 3 вагітних (18,8%), встановлено субкомпенсовану форму плацентарної дисфункції.

Компенсована форма плацентарної дисфункції встановлена у 12 вагітних (100%) групи порівняння Б. Вірогідної відмінності між групами не виявлено.

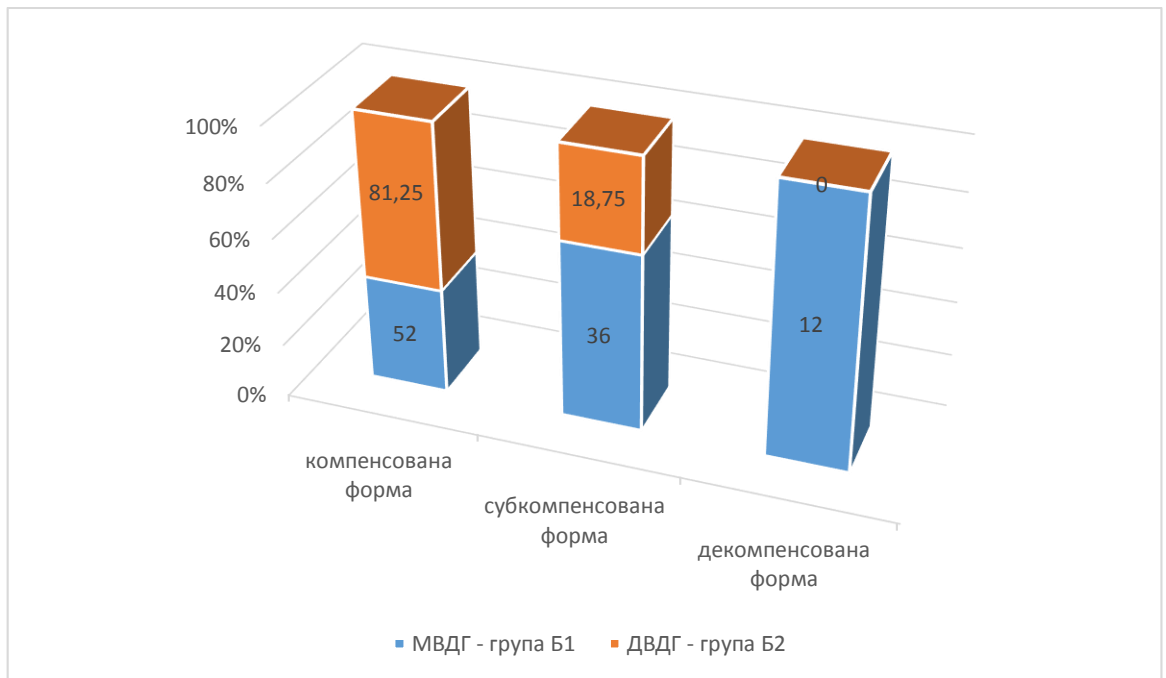


Рис. 4.2.9. Частота виявлення компенсованої, субкомпенсованої та декомпенсованої форм плацентарної дисфункції у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестації (МВДГ – група Б1) та жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестації (ДВДГ – група Б2).

Отже, на основі інтегральної оцінки даних усіх вище перерахованих методів обстеження нами виявлено лише у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестації високу частоту субкомпенсованої та декомпенсованої форм плацентарної дисфункції, що дає підстави відносити дану когорту вагітних до зони підвищеного ризику та уваги на предмет тактики подальшого вибору терміну та методу розродження.

Таким чином, отримані нами дані ультразвукового обстеження вагітних зі ЗВУРП показали, що повторне дослідження у 32-36 тижнів вагітності є оптимальним терміном для виявлення відмінностей між групами жінок, які народили дитину з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, що свідчить про ускладнений перебіг вагітності та сумнівний стан плода на більш ранніх термінах вагітності.

У жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку розвиваються впродовж вагітності більш виражені зміни, що

відзначаються невідповідністю фетометричних показників (ОЖ та ДС) до гестаційному терміну, маловоддя, порушення реактивності серцево-судинної системи плода за даними нестресової КТГ, зміною фетоплацентарного комплексу, зокрема структурні зміни та передчасне старіння плаценти, порушення гемодинаміки плода та плацентарно-плодової гемодинаміки, формування субкомпенсованої та декомпенсованої форм плацентарної недостатності, що дає підстави та створює передумови для подальшого пошуку ефективного прогностичного маркеру ЗВУРП на ранніх термінах вагітності.

4.3. Аналіз показників трансформуючого фактору росту β_1 та розчинного ендогліну при затримці внутрішньоутробного розвитку плода

З метою вивчення ключових ангіогенних факторів, які регулюють механізми розвитку та функціонування плаценти під час вагітності проведено визначення рівнів ТФР- β_1 та його ко-рецептора – рЕнг у 41 жінки (основна група Б), яким під час УЗД діагностовано ЗВУРП. В залежності від того, з якою вагою народилась дитина основну групу Б розділили на групу Б1 – 25 жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групу Б2 – 16 жінок, які народили конституційно малих дітей з достатньою вагою до гестаційного віку. Доповнюючи знання про зміни рівнів ангіогенних факторів при різних термінах розродження основну групу Б (n=41) додатково поділено на групи: Б3 – вагітні зі ЗВУРП у яких пологи відбулися після 37 тижня вагітності (n=23) та Б4 – вагітні зі ЗВУРП у яких пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності (n=18). Групу порівняння Б – склали жінки, які мали фізіологічний перебіг вагітності та народили дітей з нормальними антропометричними показниками (n=8).

Рівень концентрації ТФР- β_1 та рЕнг оцінювали у жінок основної групи Б в динаміці розвитку вагітності: початково – одразу після УЗД ідентифікації ЗВУРП та повторно – перед розродженням. У жінок групи порівняння Б визначали лише у 30-35 тижні вагітності, відповідно 3-му скринінгу вагітності.

У таблиці 4.3.1 показано, що у жінок основної групи Б впродовж вагітності при повторному визначенні рівень концентрації ТФР- β_1 вірогідно у 2 рази знижується (p=0,000001), а рівень концентрації рЕнг, навпаки – вірогідно у 1,3 рази підвищується (p=0,00001) у порівнянні з початковим рівнем показників.

Таблиця 4.3.1

Показники рівня трансформуючого фактору роста β_1 (ТФР- β_1) та розчинного ендогліна (рЕнг) у жінок основної групи Б та групи порівняння Б

| Показник и | Основна група Б n=41 | | Група порівняння Б n=8 | P ₁ | P ₂ |
|---------------------------|-------------------------|----------------|------------------------------|----------------|----------------|
| | початково | повторно | | | |
| ТФР- β_1 , нг/мл | 87,6 \pm 7,2 | 43,1 \pm 2,0 | 137,1 \pm 18,6 | 0,000001 | 0,000001 |
| рЕнг, нг/мл | 7,2 \pm 0,2 | 9,5 \pm 0,1 | 3,7 \pm 0,3 | 0,000001 | 0,000001 |

Примітка: p₁ – при порівнянні показників при початковому та повторному визначенні; p₂ – при порівнянні показників у основній групі Б та групі порівняння Б.

Визначено, що рівень концентрації ТФР- β_1 достовірно у 3,2 рази нижче у жінок основної групи Б, ніж у жінок групи порівняння Б (p=0,000001). Тоді як, рівень концентрації рЕнг достовірно у 2,6 рази вище у жінок основної групи Б, ніж у жінок групи порівняння Б (p=0,00001).

З метою визначення зміни рівня концентрації ангіогенних факторів при первинному встановленні діагнозу ЗВУРП та перед початком пологів в залежності від строку вагітності нами проведено аналіз показників ТФР- β_1 та рЕнг в обох групах вагітних.

У жінок основної групи Б виявлено, що початково після УЗД виявлення ЗВУРП, рівні обох показників ТФР- β_1 та рЕнг паралельно поступово зростали відповідно до збільшення строку гестації, на якому відбувалось визначення показників (рис. 4.3.1). Ангіогенні фактори мали коливання рівня концентрації впродовж початкового визначення, зокрема ТФР- β_1 виявлено найнижчі показники у 36 тижнів вагітності (48,3 нг/мл) та найвищі – у 30 тижнів вагітності (144,5 нг/мл); тоді як для рЕнг встановлено найнижчі показники у 27 тижнів вагітності (5,1 нг/мл) та найвищі – у 30 тижнів вагітності (7,9 нг/мл).

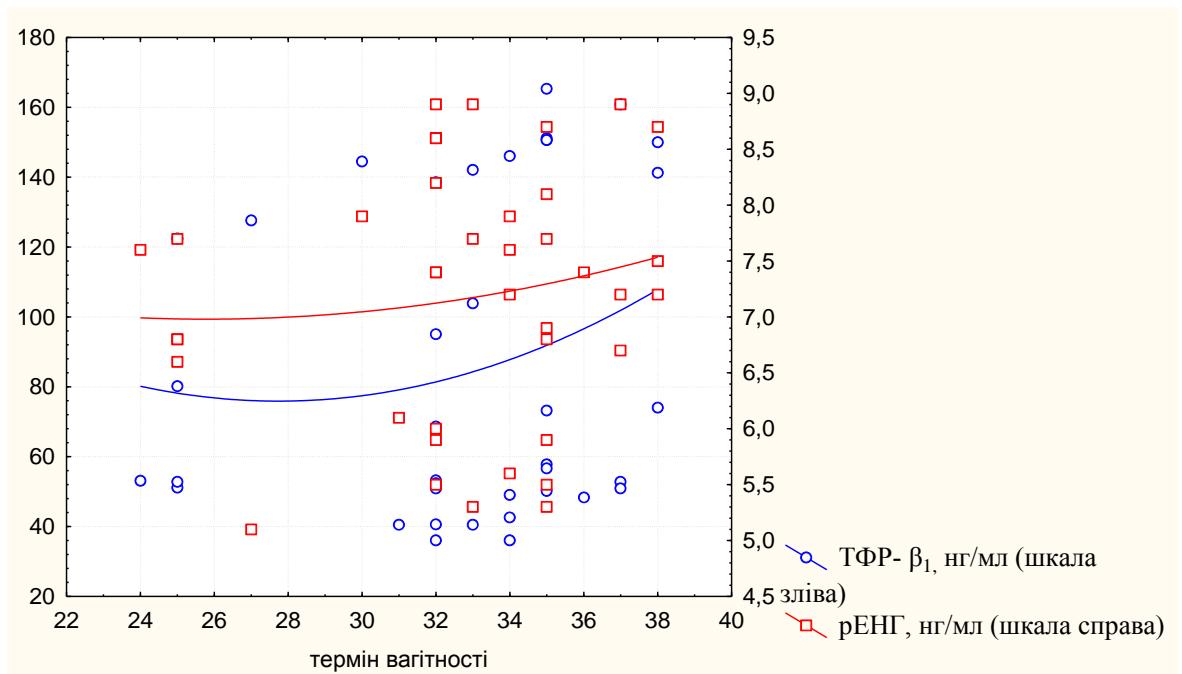


Рис. 4.3.1. Тренд рівнів трансформуючого фактору роста β_1 (ТФР- β_1) та розчинного ендогліна (рЕНГ) у жінок основної групи Б при первинному встановленні діагнозу ЗВУРП в залежності від строку вагітності.

У жінок основної групи Б повторно виявлено взаємно протилежний тренд обох показників в залежності від збільшення строку гестації (рис. 4.3.2) з перехрестом у 35 тижнів гестації, зокрема із підвищенням строку гестації рівень ТФР- β_1 поступово знижувався, та навпаки, рівень рЕНГ – поступово підвищувався. Так, показники ТФР- β_1 на найнижчому рівні виявлено у 39 тижнів вагітності (34,8 нг/мл) та найвищому – у 34 тижні вагітності (58,8 нг/мл); тоді як показники рЕНГ на найнижчому рівні зареєстровано у 31 тиждень вагітності (8,2 нг/мл) та на найвищому – у 37 тижнів вагітності (10,3 нг/мл).

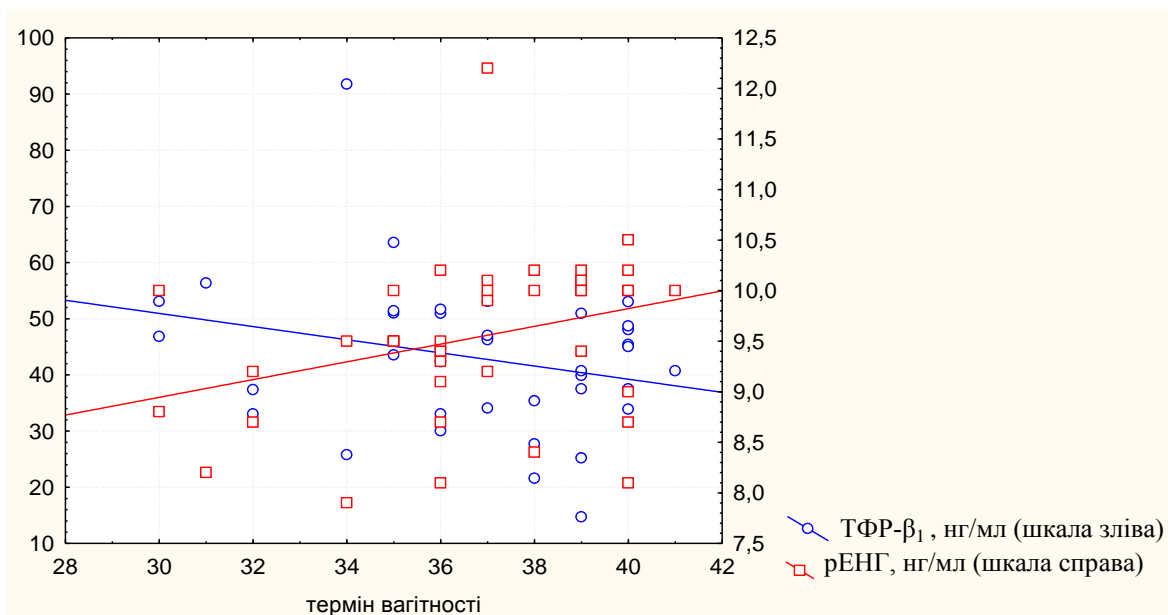


Рис. 4.3.2. Тренд рівнів трансформуючого фактору росту β_1 (ТФР- β_1) та розчинного ендогліна (рЕнг) у жінок основної групи Б при повторному визначенні в залежності від строку вагітності.

У жінок групи порівняння Б при визначенні ангіогенних факторів виявлено подібний взаємно протилежний тренд рівня обох показників ТФР- β_1 та рЕнг в залежності від збільшення строку гестації (рис. 4.3.3) з перехрестом у 40,2 тижні гестації, зокрема із підвищенням строку гестації рівень ТФР- β_1 поступово знижувався, та навпаки, рівень рЕнг – поступово підвищувався. Так, показники ТФР- β_1 на найнижчому рівні виявлено у 40 тижнів вагітності (112,3 нг/мл) та найвищому – у 38 тижнів вагітності (169,9 нг/мл); тоді як показники рЕнг на найнижчому рівні зареєстровано у 38 тижнів вагітності (2,3 нг/мл) та на найвищому – у 40 тижнів вагітності (4,2 нг/мл).

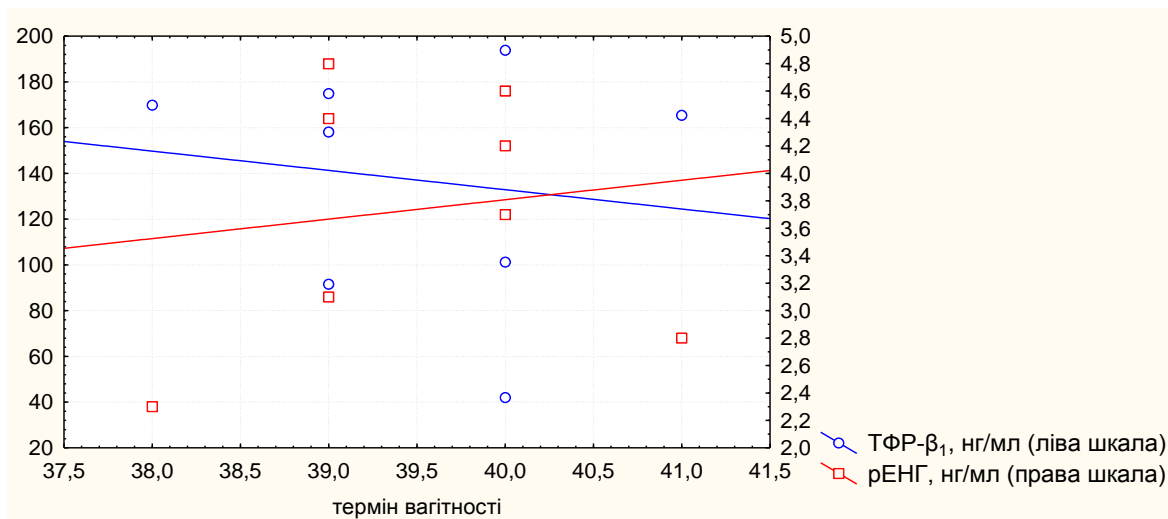


Рис. 4.3.3. Тренд рівнів трансформуючого фактору роста β_1 (ТФР- β_1) та розчинного ендотліна (рЕНГ) у жінок групи порівняння Б в залежності від строку вагітності.

Отже, вибір терміну гестації вагітної має ключове значення при визначенні рівня ангіогенних факторів ТФР- β_1 та рЕНГ, що потрібно враховувати при подальшому скринінгу.

Враховуючи важливу роль терміну гестації у коливанні рівня показників нами проведено оцінку рівня ТФР- β_1 та рЕНГ у сироватці крові жінок основної групи, що народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня вагітності ($n=23$) та до 36⁺⁶ тижня вагітності ($n=18$) – групи Б3 та Б4.

Рівень концентрації ТФР- β_1 в основній групі (рис. 4.3.4) у жінок, які народили дітей із ЗВУРП до 36⁺⁶ тижня становив при початковому визначенні $80,6 \pm 10,7$ нг/мл, а при повторному – $47,2 \pm 3,5$ нг/мл, а у жінок, які народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня вагітності при початковому визначенні $93,3 \pm 9,9$ нг/мл, а при повторному – $39,7 \pm 2,2$ нг/мл.

При повторному виявленні рівень концентрації ТФР- β_1 був вірогідно вищий у жінок, які народили дітей із ЗВУРП до 36⁺⁶ тижня, ніж у жінок, народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня ($p=0,03$).

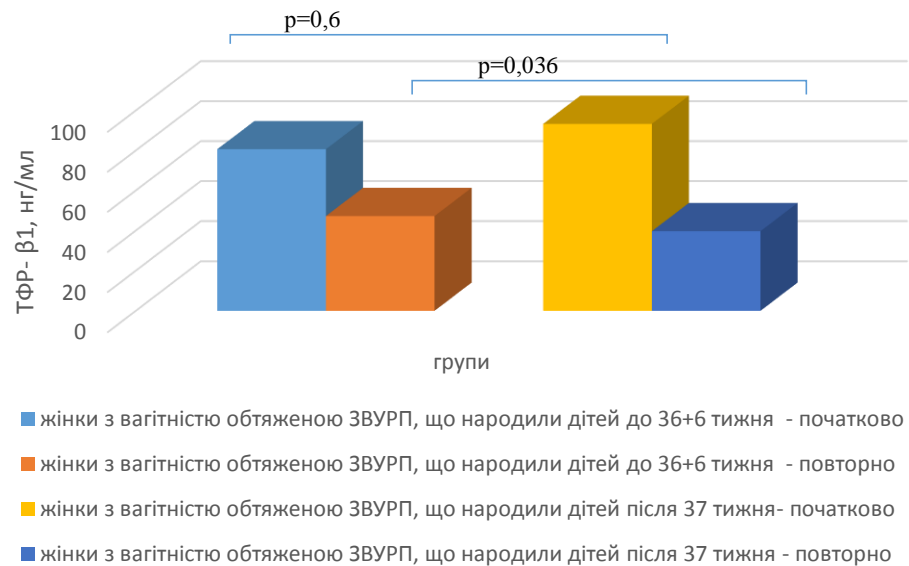


Рис. 4.3.4. Показники рівня ТФР-β₁ у сироватці крові жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня (початково та повторно) та жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня (початково та повторно).

Рівень концентрації рЕНГ в основній групі (рис. 4.3.5) у жінок, які народили дітей із ЗВУРП до 36⁺⁶ тижня становив при початковому визначенні $7,5 \pm 0,2$ нг/мл, а при повторному – $9,2 \pm 0,2$ нг/мл, а у жінок, які народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня при початковому визначенні $6,9 \pm 0,2$ нг/мл, а при повторному – $9,8 \pm 0,2$ нг/мл.

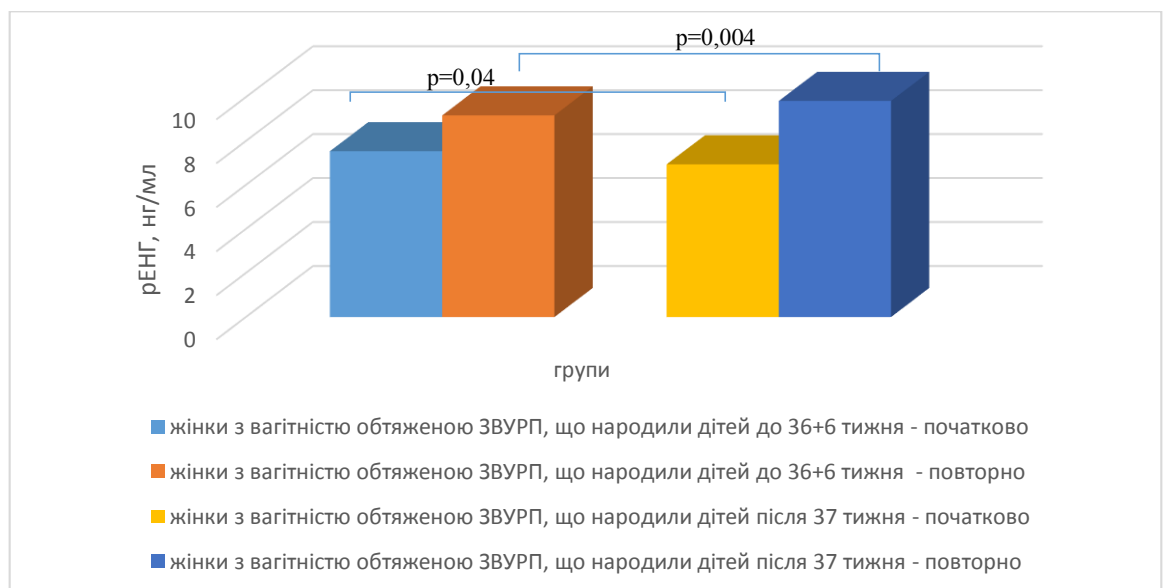


Рис. 4.3.5. Показники рівня рЕНГ у сироватці крові жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня (початково та повторно) та жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня (початково та повторно).

Рівень концентрації рЕнг при початковому визначенні був вірогідно вищий, а при повторному визначенні, навпаки, вірогідно нижчий у жінок, які народили дітей із ЗВУРП до 36⁺⁶ тижня, ніж у жінок, народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня ($p=0,04$; $p=0,004$, відповідно).

Отже, визначення вірогідно вищого рівня концентрації рЕнг при первинній верифікації УЗ - діагнозу ЗВУРП може мати прогностичне значення у ранній оцінці ризиків передчасного народження дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

Водночас, перед пологами рівень концентрації ТФР- β_1 вірогідно вище, а рівень рЕнг вірогідно нижче у жінок, які народили дітей із ЗВУРП до 36⁺⁶ тижня, ніж у жінок, народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня, що також може мати прогностичне значення.

На наступному етапі проведено кореляційний аналіз виявлення взаємозв'язків між рівнем ТФР- β_1 і рЕнг з клініко-анамнестичними показниками стану вагітної та плода (табл. 4.3.2).

Встановлено наявність вірогідного середньої сили асоціативного зв'язку між початковим рівнем ТФР- β_1 та показниками ПІ та ІР артерії пуповини ($r=-0,408$, $p<0,05$; $r=-0,378$, $p<0,05$, відповідно) та маловоддям ($r=0,339$, $p<0,05$).

Виявлена достовірна середньої сили асоціація між рівнем ТФР- β_1 визначеним повторно та наявністю в анамнезі вагітної туберкульозу ($r=0,465$, $p<0,05$), ГРВІ ($r=0,325$, $p<0,05$), внутрішньоутробного інфікування ($r=0,34$, $p<0,05$) та інтравентрикулярного крововиливу у новонароджених ($r=0,35$, $p<0,05$).

Встановлено вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок між початковим рівнем рЕнг та набряком головного мозку ($r=0,36$, $p<0,05$).

Виявлено достовірний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем рЕнг визначеним повторно та фетометричними показниками плода: БПП ($r=-0,359$, $p<0,05$), БПР ($r=0,325$, $p<0,05$), ДС ($r=0,391$, $p<0,05$), ОЖ ($r=0,432$, $p<0,05$), гіпоплазією плаценти ($r=0,315$, $p<0,05$), вагою та ростом

новонароджених ($r=0,445$, $p<0,05$), наявністю вад розвитку при народженні ($r=0,528$, $p<0,05$).

Таблиця 4.3.2

Кореляційний аналіз ультразвукових, інфекційних та неонатальних показників з ТФР- β_1 та рЕнг у жінок основної групи Б

| Показники | ТФР- β_1 , нг/мл | | рЕнг, нг/мл | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Початково | Повторно | Початково | Повторно |
| Пульсаційний індекс артерії пуповини | $r=-0,408^*$ | $r=0,03$ | $r=0,118$ | $r=-0,148$ |
| Індекс резистентності артерії пуповини | $r=-0,378^*$ | $r=0,023$ | $r=-0,038$ | $r=0,117$ |
| Маловоддя | $r=0,339^*$ | $r=-0,013$ | $r=-0,147$ | $r=0,118$ |
| Біофізичний профіль плода | $r=-0,102$ | $r=0,036$ | $r=-0,025$ | $r=-0,359^*$ |
| Біпаріетальний розмір плода | $r=0,245$ | $r=-0,124$ | $r=0,086$ | $r=0,325^*$ |
| Довжина діафіза стегнової кістки | $r=0,085$ | $r=-0,263$ | $r=-0,11$ | $r=0,391^*$ |
| Обвід живота | $r=0,237$ | $r=-0,283$ | $r=-0,06$ | $r=0,432^*$ |
| Гіпоплазія плаценти | $r=0,159$ | $r=-0,022$ | $r=0,235$ | $r=0,315^*$ |
| Вага новонародженого | $r=0,23$ | $r=-0,173$ | $r=-0,235$ | $r=0,424^*$ |
| Зріст новонародженого | $r=0,233$ | $r=-0,097$ | $r=-0,212$ | $r=0,445^*$ |
| Туберкульоз | $r=-0,219$ | $r=0,465^*$ | $r=-0,094$ | $r=-0,152$ |
| ГРВІ | $r=-0,159$ | $r=0,325^*$ | $r=-0,25$ | $r=0,065$ |
| Внутрішньоутробне інфікування | $r=-0,295$ | $r=0,34^*$ | $r=-0,261$ | $r=-0,216$ |
| Інтравентрикулярний крововилив | $r=-0,183$ | $r=0,35^*$ | $r=-0,077$ | $r=-0,129$ |
| Набряк головного мозку | $r=0,262$ | $r=0,019$ | $r=0,36^*$ | $r=-0,129$ |
| Вада розвитку | $r=0,058$ | $r=0,045$ | $r=0,07$ | $r=0,528^*$ |

Примітка: * - $p<0,05$.

Отже, даний факт свідчить про патогенетичну роль факторів ТФР- β_1 та рЕнг у розвитку затримки зростання плода в період гестації (УЗД показники стану плода та гемодинаміки, інфікування в анамнезі) та після розродження (вади розвитку плода). Так, виявлено взаємозв'язок між рядом показників УЗД та рівнем продукції маркерів ТФР- β_1 та рЕнг у сироватці крові вагітної. Показано, що рівень концентрації ТФР- β_1 на початковому етапі верифікації ЗВУРП методом УЗД асоційований з показниками плодово-плацентарної гемодинаміки, а рівень концентрації рЕнг на повторному етапі – з фетометрією плода. Доведено кореляцію між рівнем концентрації ТФР- β_1 взятим повторно та наявністю інфікування в анамнезі вагітної (табл. 4.3.2).

Існуючі предиктори розвитку ЗВУРП мають низьку прогностичну значущість, оскільки відображають лише окремі механізми патологічних змін формування малої або достатньої за вагою до гестаційного віку дитини на тлі розвитку ЗВУРП. Підвищення інформативності прогнозу раннього виявлення дитини з малою вагою до гестаційного віку необхідно шукати в багатокомпонентному підході до прогнозування. За допомогою методів логістичної регресії, ROC-аналізу розрахована прогностична значущість досліджуваних маркерів – ТФР- β_1 та рЕнг.

Початково нами проведено аналіз рівня концентрації ТФР- β_1 та рЕнг у жінок, при вагітності ускладненій ЗВУРП, а саме у 25 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), у 16 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та у 8 жінок групи порівняння Б, що народили дітей з нормальними антропометричними показниками.

У групі порівняння Б рівень концентрації ТФР- β_1 становив $137,1 \pm 18,6$ нг/мл, а рівень концентрації рЕнг – $3,7 \pm 0,3$ нг/мл.

Рівень концентрації ТФР- β_1 (рис. 4.3.6) у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку становив при початковому визначенні $84,3 \pm 9,1$ нг/мл, а при повторному – $42,9 \pm 3,01$ нг/мл, а у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили з достатньою вагою до гестаційного віку при початковому визначенні $92,6 \pm 12,1$ нг/мл, а при повторному – $41,6 \pm 2,8$ нг/мл.

В динаміці спостерігали вірогідне зниження рівня ТФР- β_1 у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили дітей з малою вагою до гестаційного віку, його рівень концентрації був вірогідно у 2 рази вище при початковому визначенні, ніж при повторному ($p=0,0004$).

В динаміці спостерігали вірогідне зниження рівня ТФР- β_1 у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, його рівень концентрації був вірогідно у 2,2 рази вище при початковому визначенні, ніж при повторному ($p=0,001$).

Нами не виявлено вірогідної відмінності між рівнем ТФР- β_1 у жінок, які народили дітей з малою вагою або у жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку при початковому визначенні ($p=0,58$) та при повторному визначенні ($p=0,76$).

Проте рівень концентрації ТФР- β_1 був вірогідно нижчий у жінок, які народили дітей з малою вагою та у жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж рівень даного цитокіну у жінок групи порівняння Б ($p=0,00001$, $p=0,00001$, відповідно).

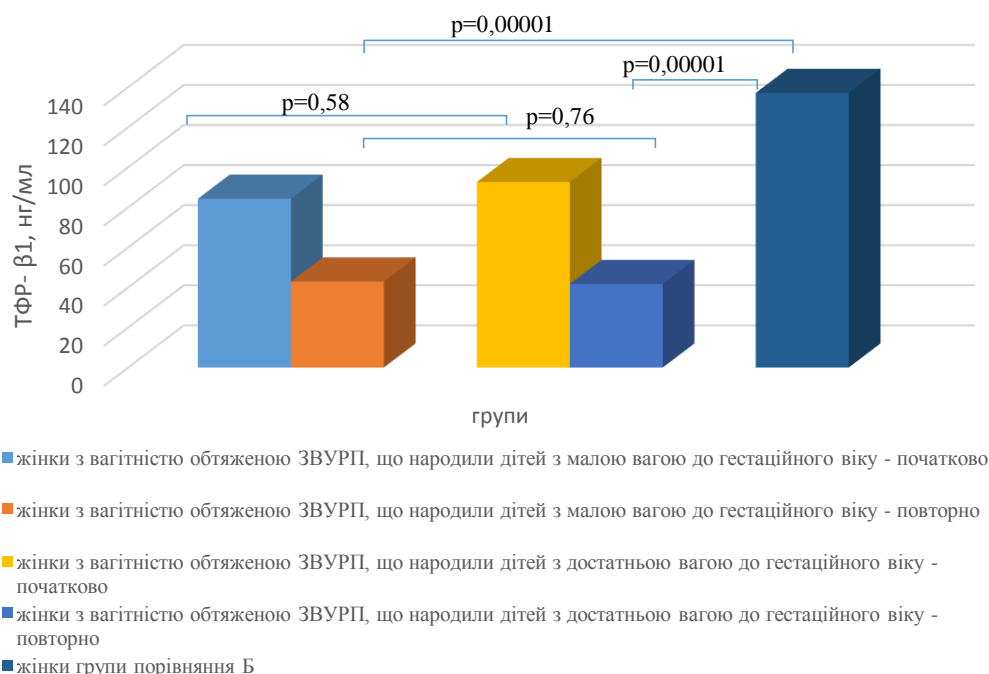


Рис. 4.3.6. Показники рівня ТФР- β_1 у сироватці крові жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей з малою вагою до гестаційного віку (початково та повторно) та жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку (початково та повторно), жінок групи порівняння Б.

Рівень концентрації рЕнГ (рис. 4.3.7) у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили дітей з малою вагою до гестаційного віку становив при початковому визначенні $7,3 \pm 0,2$ нг/мл, а при повторному – $9,3 \pm 0,1$ нг/мл, а у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку при початковому визначенні $6,9 \pm 0,3$ нг/мл, а при повторному – $9,8 \pm 0,2$ нг/мл.

В динаміці спостерігали вірогідне підвищення рівня рЕнг у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили дітей з малою вагою до гестаційного віку, оскільки його рівень концентрації був вірогідно у 1,3 рази нижче при початковому визначенні, ніж при повторному ($p=0,00001$).

Аналогічно, в динаміці спостерігали вірогідне підвищення рівня рЕнг у жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, оскільки його рівень концентрації був вірогідно у 1,4 рази нижче при початковому визначенні, ніж при повторному ($p=0,00001$).

Виявлено вірогідно вищий рівень рЕнг у жінок, які народили дітей з малою вагою, ніж у жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку при початковому визначенні ($p=0,017$, тест Вілкоксона).

Проте, виявлено вірогідно нижчий рівень рЕнг у жінок, які народили дітей з малою вагою, ніж у жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку при повторному визначенні ($p=0,03$, непарний t-test).

Встановлено, що рівень концентрації рЕнг був вірогідно вищий у жінок, які народили дітей з малою вагою або у жінок, які народили дітей з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж рівень даного фактору у жінок групи порівняння Б ($p=0,00001$, $p=0,00001$, відповідно).

Таким чином, отримані дані об'єктивують відмінність між двома групами жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП з народженням дітей з малою або достатньою вагою до гестаційного віку з ключовим акцентом на порушенні синтезу та функціонування ко-рецептора ТФР- β_1 – рЕнг. Встановлено вірогідно вищий рівень рЕнг при верифікації ЗВУРП у вагітних, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж з достатньою вагою до гестаційного віку. При цьому, рівень рЕнг перед пологами вірогідно нижче у вагітних, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, ніж з достатньою вагою до гестаційного віку.

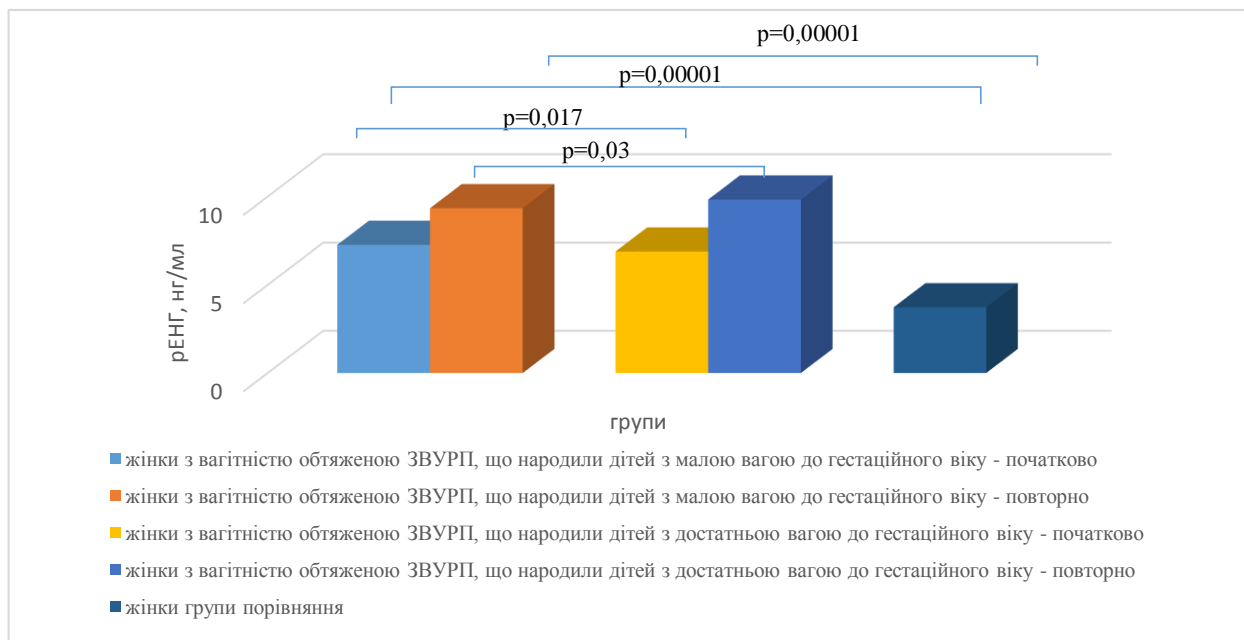
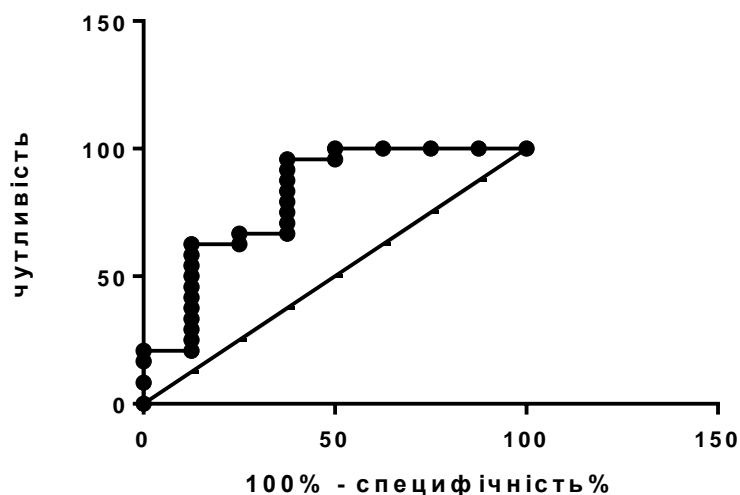


Рис. 4.3.7. Показники рівня рЕНг у сироватці крові жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей з малою вагою до гестаційного віку (початково та повторно) та достатньою вагою до гестаційного віку (початково та повторно), жінок групи порівняння Б.

Для визначення значущості даних показників ТФР- β_1 та рЕНг в якості діагностичного прогностичного тесту нами проведено ROC-аналіз (рис. 4.3.8), який охарактеризував отриману модель як задовільну і обґрунтував перспективність використання на початкових етапах верифікації ЗВУРП у відношенні визначення народження дітей з малою вагою до гестаційного віку таких показників:

- ТФР- β_1 (AUC=0,807; Std. Error=0,102; 95%ДІ 0,6075–1,007; $p=0,01$). Якість прогнозування раннього виявлення малої ваги при точці розподілу $d=143,7$ з чутливістю 83,3% та специфічністю 62,5%, значення $d<143,7$ – свідчить про високий ризик розвитку ЗВУРП;
- рЕНг (AUC=1,0; Std. Error=0; 95%ДІ 1–1; $p<0,0001$). Якість прогнозування раннього виявлення малої ваги при точці розподілу $d=4,5$ з чутливістю 100% та специфічністю 75%, значення $d>4,5$ – свідчить про високий ризик розвитку ЗВУРП;

А



Б

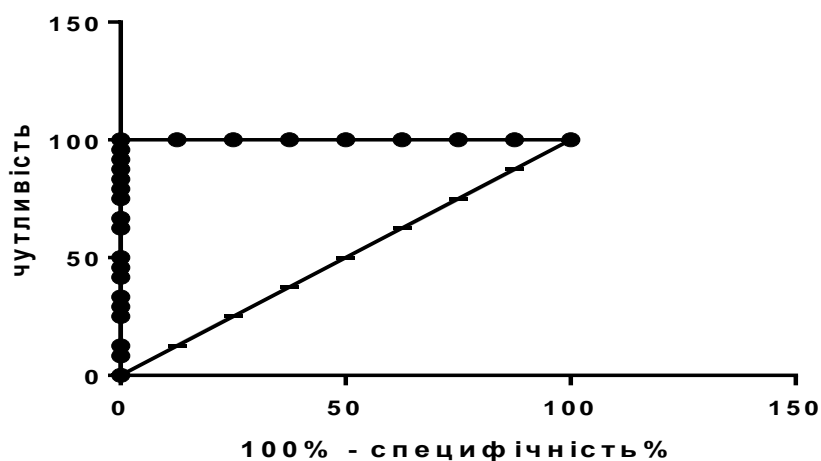


Рис. 4.3.8. Аналіз ROC-кривих потенційних біомаркерів у сироватці крові вагітних для диференціювання групи дітей народжених з малою вагою: А - ТФР- β_1 , Б - рЕнг.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна дійти висновку, що визначені нами маркери ТФР- β_1 та рЕнг з високою інформативністю дозволяють використовувати їх прогностичну значущість у ризику розвитку малої ваги при народженні у вагітних із ЗВУРП.

Для визначення показників, які мають вирішальне значення у прогнозуванні малої ваги при народженні у жінок, вагітність яких обтяжена

ЗВУРП проведено регресійний аналіз. У покроковий дискримінантний аналіз нами включені показники ТФР- β_1 , рЕнг та показники УЗД обстеження.

У обстежуваній когорті виявлено функціональний зв'язок між параметрами ваги новонародженого з малою вагою до гестаційного віку і зміною показників терміну вагітності та рівня концентрації рЕнг, які описуються рівнянням лінійної регресії:

$$\text{Вага новонародженого} = 106,582 \times \text{термін вагітності} - 172,87 \times \text{рЕнг}$$

при умові, що $d_{\text{рЕнг}} < 6,85$ – дана модель підвищує чутливість методу

За даними ROC-аналізу за показником рЕнг відмічене зниження якості прогнозування раннього виявлення малої ваги при точці розподілу $d=6,85$ з чутливістю 66,67% та специфічністю 100%, значення $d < 6,85$ – свідчить про підвищення якості методу у прогнозуванні ризику розвитку малої ваги новонароджених у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП, що потрібно враховувати у запропонованій нами моделі оцінки ваги малюка.

Приклад розрахунку № 1:

Пацієнтка, стат. карта № 400

Вага новонародженого – $106,582 \times 35$ тижнів - $172,87 \times 5,9$ нг/мл = 2710,0гр

За розрахунками УЗ-дослідження очікувана вага новонародженого = 2050 гр, а при народженні вага склала – 2970 гр.

Приклад розрахунку № 2:

Пацієнтка, стат. карта № 3111

Вага новонародженого – $106,582 \times 37$ тижні - $172,87 \times 10$ нг/мл = 2214 гр

За розрахунками УЗ-дослідження очікувана вага новонародженого = 1980 гр, а при народженні вага склала – 2140 гр.

Отже, запропонована нами модель дозволяє найбільш ефективно прогнозувати масу новонародженого.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що у вагітних при розвитку ЗВУРП відмічене зниження рівня концентрації ТФР- β_1 та підвищення рівня

pЕнг на відміну від фізіологічної вагітності. Виявлені кореляційні зв'язки даних маркерів з показниками УЗД стану плода та гемодинаміки, інфікування в анамнезі, розвитком вад визначають можливість їх комплексного застосування у поєднанні з визначенням показників функціональної діагностики в клінічній практиці на антенатальному етапі для підвищення їх прогностичної значущості. Побудована нами прогностична модель ризику розвитку малої ваги у новонародженого на основі методу регресії та ROC-аналізу володіє високою інформативністю для обґрунтування початку превентивних заходів на ранніх етапах вагітності.

РОЗДІЛ 5. СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ ЗАТРИМЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

5.1. Особливості морфофункціонального стану плацент жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками

Для оцінки морфофункціонального стану плацент проведено комплексне макро- та мікроскопічне гістологічне дослідження, а також органо- та морфометричний аналіз тканинних зразків посліду жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження ($n=26$). При дослідженні послідів, основна група В ($n=26$) поділена на: групу В1 – жінки, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП, за даними УЗД, та пологи відбулися після 37 тижня вагітності ($n=7$); групу В2 – жінки зі ЗВУРП та пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності ($n=9$). Групу порівняння В склали жінки, у яких був фізіологічний перебіг даної вагітності, ультразвукові показники плода відповідали терміну гестації та пологи завершилися народженням дитини з нормальними антропометричними показниками, після 37 тижня вагітності ($n=10$).

Клінічна характеристика перебігу вагітностей та розродження даних груп жінок представлена в додатку В.

Аналіз показників органометричного дослідження показав (табл. 5.1.1), що у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками маса плацент знаходилася в межах від 392,0 до 600,0 г, що в середньому склало $484,2 \pm 25,4$ г, а загальний обсяг площі плацент у даній групі коливався від 480,0 см³ до 1140,0 см³, середній обсяг склав $788,5 \pm 58,4$ см³. У В1 групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП маса плацент коливалась від 290,0 г до 590,0 г, що в середньому становило $421,1 \pm 51,0$ г, а обсяг площі – від 324,0 см³ до 1194,4 см³, що в середньому склало $631,3 \pm 134,0$ см³. У В2 групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижнів вагітності маса плацент коливалась

від 238,0 г до 478,0 г, що в середньому склало $347,8 \pm 23,0$ г, а обсяг площі плаценти визначався межами від $336,0 \text{ см}^3$ до $765,0 \text{ см}^3$, що в середньому склало $537,4 \pm 52,8 \text{ см}^3$.

Виявлено вірогідно нижчі показники маси та площі плацент у групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижнів вагітності у порівнянні з показниками групи жінок, що мали фізіологічний перебіг вагітності ($p_2=0,001$ та $p_2=0,006$; відповідно).

Таблиця 5.1.1

Комплексні вагометричні параметри плода і посліду в досліджуваних групах

| Показники | Жінки з фізіологічним перебігом вагітності n=10 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів вагітності n=7 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижнів вагітності n=9 | P |
|--------------------------------------|--|---|---|---|
| Маса плаценти, г | $484,2 \pm 25,4$ | $421,1 \pm 51,0$ | $347,8 \pm 23,0$ | $P_1=0,24$ $P_2=0,001$ $P_3=0,17$ |
| Площа плаценти, см^3 | $788,5 \pm 58,4$ | $631,3 \pm 134,0$ | $537,4 \pm 52,8$ | $P_1=0,24$ $P_2=0,006$ $P_3=0,49$ |
| Плацентарно-плідний коефіцієнт (ППК) | $0,145 \pm 0,0007$ | $0,153 \pm 0,02$ | $0,224 \pm 0,03$ | $P_1=0,75$ $P_2=0,01$ $P_3=0,08$ |

Примітка: p_1 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p_2 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижня вагітності; p_3 – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижня вагітності.

Плацентарно-плідний коефіцієнт (ППК) є об'єктивним морфометричним індикатором циркуляторно-метаболічної рівноваги фето-плацентарної системи і в умовах нормального перебігу вагітності коливається в межах 0,11-0,14. Нами встановлено, що в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності ППК коливався від 0,111 до 0,174, що в середньому склало $0,145 \pm 0,0007$. В

групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ППК коливався в діапазоні від 0,098 до 0,280, що в середньому склало $0,153 \pm 0,02$. В групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижнів вагітності ППК знаходився в межах від 0,138 до 0,409, що в середньому склало $0,224 \pm 0,03$.

Встановлено вірогідно вищі показники ППК у групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, які народили дітей до 36⁺⁶ тижнів вагітності порівняно з групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,01$).

При макроскопічному огляді плацент в усіх групах відзначено монохоріальний послід без наявності видимих дефектів плодової поверхні, а саме гематом, вогнищевих ущільнень, варикозного розширення судин, кіст, пухлин та набряків.

Макроскопічне дослідження плаценти групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності показало (рис. 5.1.1), що плодова поверхня плаценти мала сірувато-білуватий (8 осіб, 80,0%) або голубуватий (2 особи, 20,0%) колір.

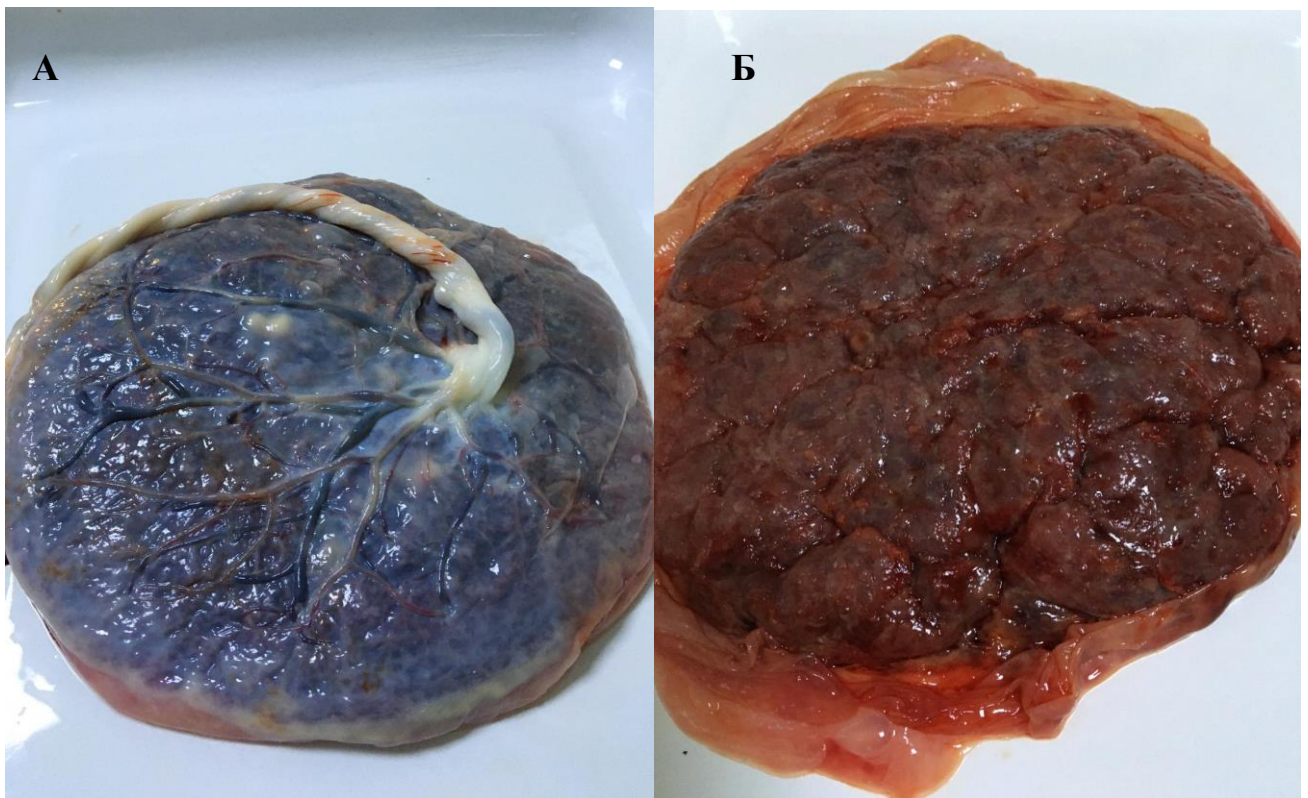


Рис. 5.1.1. Макроскопічне дослідження плаценти групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками: плодова (А) та материнська (Б) частини.

При огляді плодових оболонок встановлено, що у всіх вони були тонкими, не мали включень крові, мали переважно сірувато-білуватий колір у 8 осіб (80,0%), дещо рідше рожевий – у 2 осіб (20,0%), з слабо або помірно вираженими набряками – у 6 осіб (60,0%) та у 4 осіб (40,0%), відповідно. При огляді пуповинного канатика виявлено, що показники середньої довжини склали $26,4 \pm 2,3$ см, поперечний розріз – $0,8 \pm 0,04$ см. Прикріплення пуповинного канатика було переважно центральним (4 особи, 40,0%) або крайовим (4 особи; 40,0%), дещо рідше парацентральною (2 особи, 20,0%), без ознак (8 осіб, 80,0%) або з помірними проявами (2 особи, 20,0%) набряку. Огляд материнської поверхні показав, що форма була переважно круглою – у 7 осіб (70,0%) або дещо рідше овальною – у 3 осіб (30,0%) з неглибокими борознами – у 8 осіб (80,0%), нерівномірним – 1 особа (10,0%), помірним (7 осіб, 70,0%) або повнокровним (2 осіб, 20,0%) кровонаповненням.

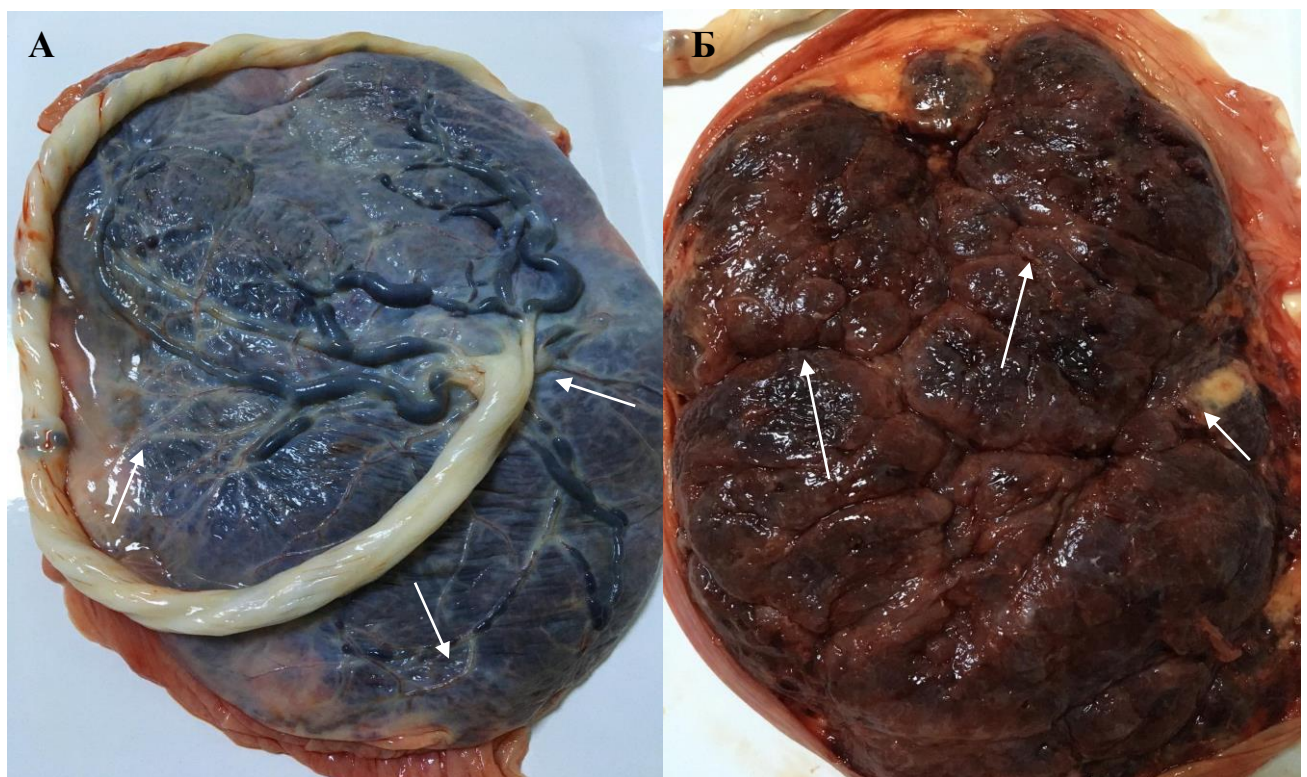


Рис. 5.1.2. Макроскопічне дослідження плаценти групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності: плодова частина (А) з парацентральною прикріпленням пуповини з склерозованими судинами та материнська частина (Б) з явищами фіброзу, наявністю кальцинатів, глибокими борознами.

У В1 групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП виявлено (рис. 5.1.2), що плодова поверхня плаценти мала колір сірувато-білуватий у 3 осіб (42,9%) або голубуватий у 4 осіб (57,1%). Плодові оболонки плацент мали тонку товщину у 5 осіб (71,4%) і явища вогнищевого ущільнення у 2 осіб (28,6%), включення крові виявлено у 1 особи (14,3%), колір оболонок переважно визначався сірувато-білим – у 5 осіб (71,4%) або жовтим – у 2 осіб (28,6%), з набряком слабкого (5 осіб; 71,4%) або помірного (1 особа; 14,3%) характеру.

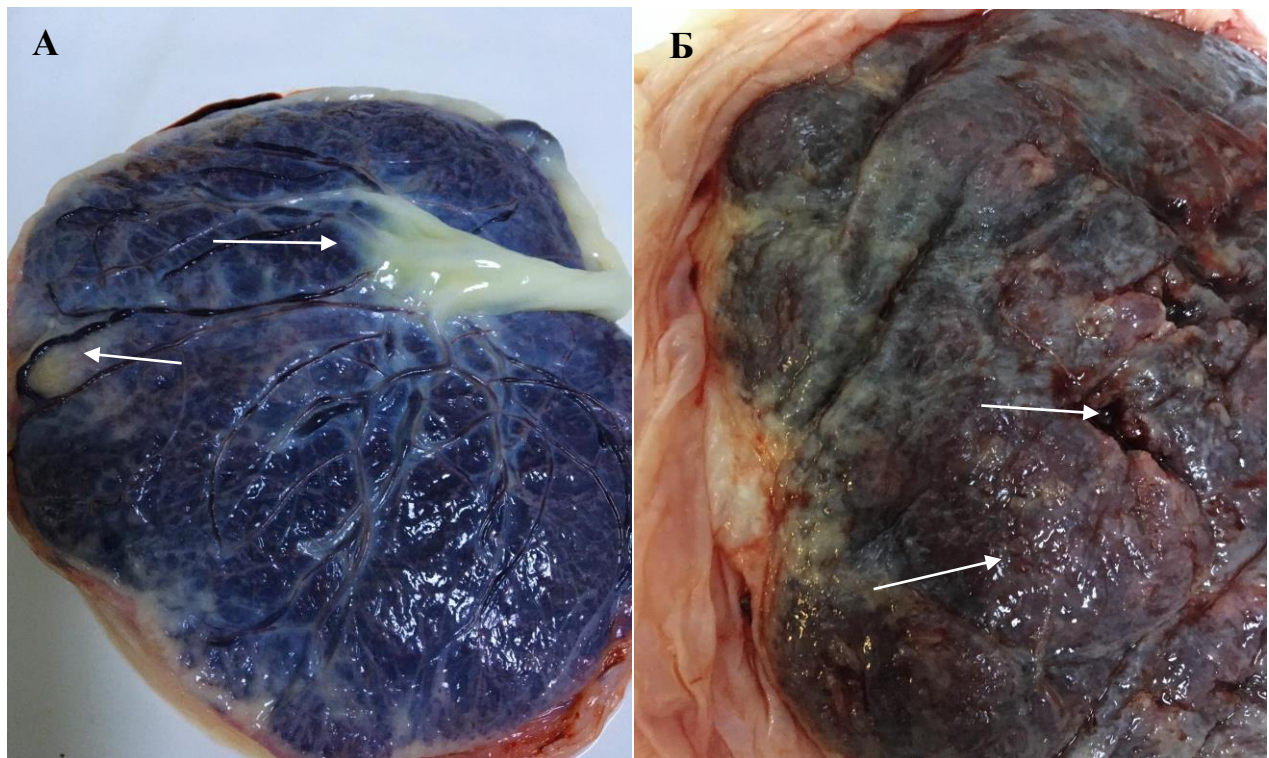


Рис. 5.1.3. Макроскопічне дослідження плаценти групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶:тижня вагітності та плодова частина (А) з парацентральною прикріпленням пуповини, явищами фіброзу та материнська частина (Б) з явищами гіпертрофії, фіброзу та глибокими борознами.

При огляді пуповинного канатика виявлено, що показники середньої довжини складали $18,9 \pm 0,9$ см, поперечний розріз – $0,7 \pm 0,1$ см. Прикріплення пуповинного канатика було парацентральною (3 особи, 42,9%), центральним (2 особи, 28,6%) або крайовим (2 особи, 28,6%), з помірним набряком у 2 осіб (28,6%). Огляд материнської поверхні показав, що форма була переважно круглою – у 5 осіб (71,4%) або дещо рідше овальною – у 2 осіб (28,6%), частіше

з неглибокими (4 особи; 57,1%) або глибокими (2 особи; 28,6%) борознами, з повнокровним (5 осіб; 71,4%) або помірним (2 особи; 28,6%) кровонаповненням.

У В2 групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП відзначено (рис. 5.1.3), що плодова поверхня мала колір сірувато-білуватий у 4 осіб (44,4%) або голубуватий у 5 осіб (55,6%).

Плодові оболонки були переважно тонкими (6 осіб; 66,7%), а також мали ущільнення (2 особи; 22,2%) або з вогнищевими їх проявами (1 особа; 11,1%), незначна частка мала включення крові (1 особа; 11,1%), колір сірувато-білуватий (5 осіб; 55,6%), жовтий (2 особи; 22,2%) або рожевий (2 особи; 22,2%), з слабо (6 осіб; 66,7%) або помірно (3 особи; 33,3%) вираженим набряком. При огляді пуповинного канатика виявлено, що показники середньої довжини складали $18,2 \pm 2,3$ см, поперечний розріз – $0,8 \pm 0,07$ см. Прикріплення пуповинного канатика було переважно парацентральною (6 осіб; 66,7%), рідше крайовим (3 особи; 33,3%), з ознаками слабого (5 осіб; 55,6%) або помірного (4 особи; 44,4%) набряку. Огляд материнської поверхні показав, що форма була овальною (5 осіб; 55,6%) або круглою – у 4 особи (44,4%), з неглибокими (8 осіб; 88,9%) або різної глибини (1 особа; 11,1%) борознами; помірним (5 осіб; 55,6%), нерівномірним (1 особа; 11,1%) або повнокровним (2 особи; 22,2%) кровонаповненням та анемією (1 особа; 11,1%), інфарктом (1 особа; 11,1%).

Встановлено вірогідно коротшу довжину пуповинного канатика у В1 та у В2 групах вагітних із ЗВУРП, які народили дітей після 37 тижня або до 36⁺⁶ тижня вагітності порівняно з групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p_1=0,02$; $p_2=0,02$, відповідно), тоді як між обома групами вагітних із ЗВУРП вірогідної різниці у даному показнику не виявлено. Виявлено тенденцію до вірогідно вищої частоти повнокровного кровонаповнення у В1 групі вагітних обтяжених ЗВУРП та парацентрального прикріплення пуповинного канатика у В2 групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП у

порівнянні з групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p_1=0,052$; $p_1=0,055$, відповідно).

Мікроскопічне дослідження включало опис плацентарного амніону, ворсинкового хоріону, міжворсинчастого простору та базального шару децидуальної оболонки плацент. Загальною рисою для всіх досліджуваних груп було наявність у ворсинковому хоріоні стовбурових, середнього калібру та термінальних ворсин звичайної форми та васкуляризації.

Мікроскопічно (рис. 5.1.4) в плаценті жінок з фізіологічним перебігом вагітності в плацентарному амніоні епітелій залишився без змін у 10 осіб (100%), хоріальна платівка зберігала ознаки набрякlostі, але без ознак розволокнення, повнокров'я та запальної інфільтрації – у 10 осіб (100%), шар Лангганса звичайної товщини – у 9 осіб (90,0%) і його стоншення – у 1 особи (10,0%). В стромі ворсинкового хоріону виявлено сталу незмінену структуру у 9 осіб (90,0%), явища фіброзу – у 1 особи (10,0%), солі кальцію – у 2 осіб (20,0%), клітини Кащенко-Гофбауера – у 10 осіб (100%), кровоносні судини: з неоднорідним кровонаповненням – у 1 особи (10,0%), малокровні – у 5 осіб (50,0%), повнокровні – у 4 осіб (40,0%). У міжворсинчастому просторі виявлено проліферацію термінальних ворсин у 7 осіб (70,0%), кров – у 2 осіб (20, 0%) та фібриноід – у 9 осіб (90,0%). В базальному шарі децидуальної оболонки не встановлено запальної інфільтрації, ділянок некрозу та дегенерації, але відзначено відкладання солей кальцію – у 5 осіб (50,0%).

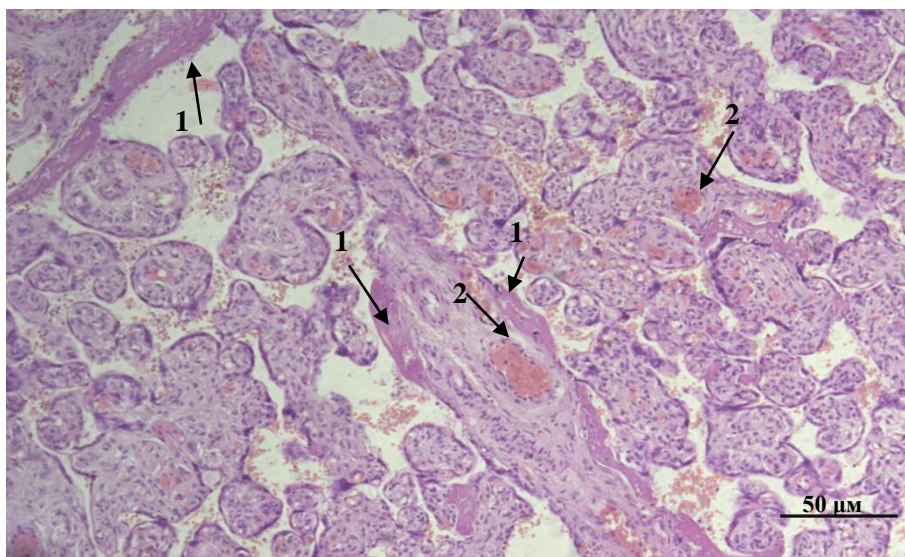


Рис.5.1.4. Термінальні, проміжні та стовбурові ворсини з помірним кровонаповненням судин, ділянками відкладення фібриноїду (1) у міжворсинчастому просторі, загальна картина повнокров'я судинного русла (2) жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 100$.

В плацентах В1 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП визначено, що в плацентарному амніоні епітелій залишився переважно без змін у 5 осіб (71,4%), з дегенеративними змінами у 1 особи (14,3%) та з явищами запальної інфільтрації у 1 особи (14,3%), хоріальна платівка мала ознаки набрякlostі – у 7 осіб (100%) та розволокнення – у 2 осіб (28,6%), відмічене повнокров'я (1 особа; 14,3%) та запальна інфільтрація (1 особа; 14,3%), стоншення шару Ланганса – у 1 особи (14,3%). Строма ворсинкового хоріону мала незмінену структуру у 4 осіб (57,1%) та фіброз у 3 осіб (42,9%), кальцинати – у 5 осіб (71,4%), клітини Кашценко-Гофбауера – у 7 осіб (100%). Кровоносні судини в стромі ворсинкового хоріону мали неоднорідне кровонаповнення – у 1 особи (14,3%), малокров'я – у 3 осіб (42,9%), повнокров'я – у 3 осіб (42,9%). У міжворсинчастому просторі виявлено проліферацію термінальних ворсин у 3 осіб (42,9%), кров – у 4 осіб (57,1%) та фібриноїд – у 5 осіб (71,4%). В базальному шарі децидуальної оболонки встановлено лише ділянки дегенерації – у 1 особи (14,3%), відкладання солей кальцію – у 4 осіб (57,1%).

При дослідженні плацент В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП виявлено (рис. 5.1.5-5.1.7), що в плацентарному амніоні епітелій залишився без змін у 5 осіб (55,6%), відзначено явища дегенерації (2 особи; 22,2%) та запальної інфільтрації (2 особи; 22,2%), в хоріальній платівці ознаки набрякості – у 7 осіб (77,8%), розволокнення – у 2 осіб (22,2%), повнокров'я – у 2 осіб (22,2%), запальної інфільтрації – у 3 осіб (33,3%), шар Лангганса звичайної товщини залишився у 4 осіб (44,4%), з ознаками стоншення – у 4 осіб (44,4%) та потовщення – у 1 особи (11,1%).

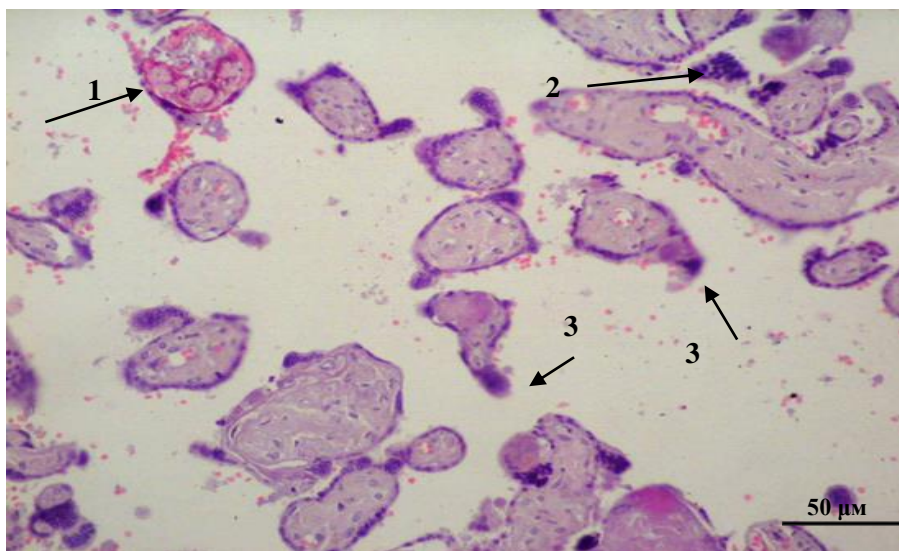


Рис. 5.1.5. Аваскулярні ворсини, ділянки редукції судинного русла (1) плацент В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності. Проліферація синцитію з утворенням симпластичних вузликів (2) Ділянки дистрофічного звапніння у термінальних ворсинах (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 200$.

В стромі ворсинкового хоріону виявлено незмінену структуру у 7 осіб (77,8%) та фіброз – у 2 осіб (22,2%), солі кальцію – у 1 особи (11,1%), клітини Кашенко-Гофбауера – у 9 осіб (100%). Кровоносні судини в стромі ворсинкового хоріону були неоднорідного кровонаповнення – у 2 осіб (22,2%), малокровні – у 5 осіб (55,6%) або повнокровні – у 2 осіб (22,2%).

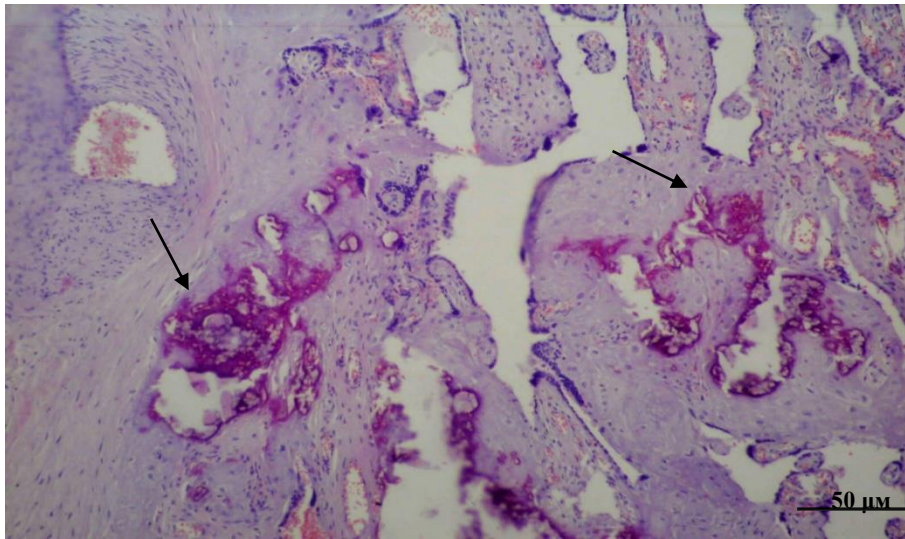


Рис. 5.1.6. Ділянки відкладення солей кальцію у стромі ворсинкового хоріону плацент В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності. Розростання сполучної тканини у ворсинах та облітерація судинного русла. Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 200$.

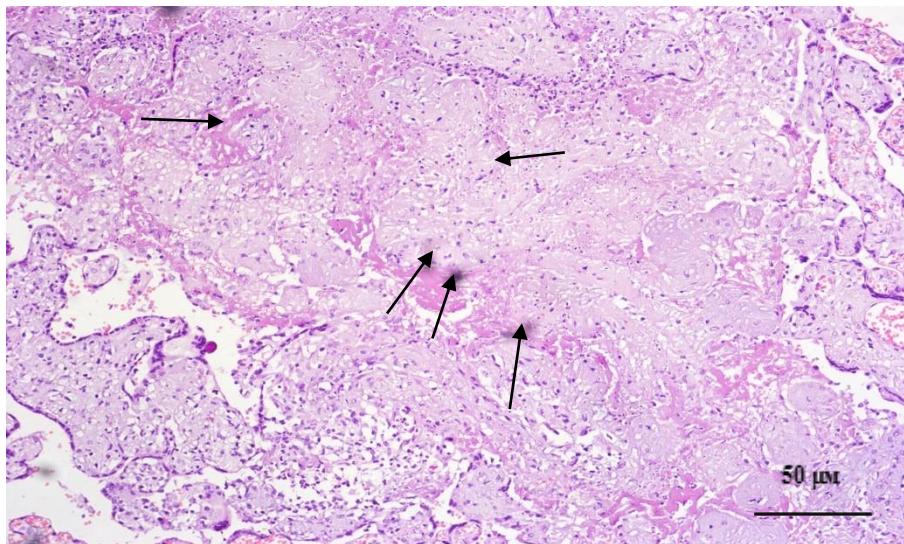


Рис. 5.1.7. Ділянки некрозу у стромі ворсинкового хоріону плацент В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності. Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 200$.

В частині плацент відмічалась наявність частково або повністю склерозованих термінальних ворсин, а також ділянок з повною або частковою облітерацією судинного русла. У міжворсинчастому просторі виявлено проліферацію термінальних ворсин у 1 особи (11,1%), кров – у 4 осіб (44,4%) та фібриноїд – у 7 осіб (77,8%). В базальному шарі децидуальної оболонки

встановлено запальну інфільтрацію у 1 особи (11,1%), ділянки некрозу – у 1 особи (11,1%), кальцинати – у 1 особи (11,1%).

На наступному етапі проведено морфометричне дослідження плацент (табл. 5.1.2). В плацентарній тканині групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності середній діаметр термінальних ворсин становив $41,4 \pm 1,8$ мкм, їх середня площа – $1452,7 \pm 42,0$ мкм², товщина їх синцитіотрофобласту – $3,6 \pm 0,03$ мкм, середній діаметр гемокапілярів – $11,0 \pm 0,6$ мкм, їх середня площа – $102,7 \pm 21,6$ мкм² та середня кількість – $3,9 \pm 0,1$, судинний індекс термінальних ворсин – 0,0132 ум. од.

Таблиця 5.1.2

Морфометричні показники плаценти в досліджуваних групах

| Показник | Жінки з фізіологічним перебігом вагітності n=10 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності n=7 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36 ⁺⁶ тижня вагітності. n=9 | P |
|--|--|--|--|--|
| Середній діаметр термінальних ворсин, мкм | 41,4±0,7 | 33,2±0,5 | 34,1±0,7 | P ₁ =0,0001 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,3 |
| Середня площа термінальних ворсин, мкм ² | 1452,7±42,0 | 930,3±25,4 | 1024,4±44,6 | P ₁ =0,0001 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,11 |
| Товщина синцитіотрофобласту термінальних ворсин, мкм | 3,6±0,03 | 3,1±0,03 | 4,1±0,02 | P ₁ =0,0001 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,0001 |
| Середній діаметр гемокапілярів, мкм | 11,0±0,6 | 13,7±0,6 | 11,7±0,3 | P ₁ =0,006 P ₂ =0,323 P ₃ =0,005 |
| Середня площа гемокапілярів, мкм ² | 102,7±21,6 | 162,9±14,1 | 116,6±24,0 | P ₁ =0,016 P ₂ =0,274 P ₃ =0,03 |
| Середня кількість гемокапілярів | 3,93±0,1 | 3,2±0,3 | 3,2±0,1 | P ₁ =0,006 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,97 |

Примітка: р₁ – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; р₂ – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності; р₃ – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

Плацента В1 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності відзначалась наступними показниками: середній діаметр термінальних ворсин становив $33,2 \pm 0,5$ мкм, їх середня площа – $930,3 \pm 25,4$ мкм², товщина їх синцитіотрофобласту – $3,1 \pm 0,03$ мкм, середній діаметр гемокапілярів – $13,7 \pm 0,61$ мкм, їх середня площа – $162,9 \pm 14,1$ мкм² та середня кількість – $3,2 \pm 0,3$, судинний індекс термінальних ворсин – 0,0139 ум. од.

В плацентах В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності середній діаметр термінальних ворсин становив $34,1 \pm 0,7$ мкм, їх середня площа – $1024,4 \pm 44,6$ мкм², товщина їх синцитіотрофобласту – $4,1 \pm 0,02$ мкм, середній діаметр гемокапілярів – $11,7 \pm 0,3$ мкм, їх середня площа – $116,6 \pm 24,0$ мкм² та середня кількість – $3,2 \pm 0,1$, судинний індекс термінальних ворсин – 0,0124 ум. од.

Встановлено, що морфометричні показники, а саме середній діаметр, площа та товщина синцитіотрофобласту термінальних ворсин, середня кількість гемокапілярів були вірогідно нижчі у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності у порівнянні з показниками жінок з фізіологічною вагітністю ($p_1=0,0001$; $p_1=0,0001$; $p_1=0,0001$; $p_1=0,006$, відповідно). Навпаки, середній діаметр та площа гемокапілярів були вірогідно вищими у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності у порівнянні з показниками жінок з фізіологічною вагітністю ($p_1=0,006$; $p_1=0,016$, відповідно). Аналогічно, показники середнього діаметру, площі та середньої кількості гемокапілярів були вірогідно нижчі у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності у порівнянні з показниками жінок з фізіологічною вагітністю ($p_2=0,0001$; $p_2=0,0001$; $p_2=0,0001$; $p_2=0,0001$, відповідно). Встановлено, що показники діаметру та площі гемокапілярів були вірогідно нижчі, тоді як показник товщини синцитіотрофобласту термінальних ворсин вірогідно вищі у В2 групі, ніж у В1 групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП (табл. 5.1.2).

На наступному етапі проведено оцінку синцитіокапілярних мембран (СКМ) ворсинкового хоріону – ділянок зближення стінки судини з потоншеним синцитієм, що забезпечує облегшення та прискорення обмінних процесів, і також є одним з пристосувальних механізмів.

Частка утворення СКМ від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти у групі жінок з фізіологічною вагітністю становила $24,5 \pm 0,2\%$, а в В1 групі вагітних із ЗВУРП – $32,3 \pm 0,5\%$, а в В2 групі вагітних із ЗВУРП – $16,2 \pm 0,2\%$ (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Показники відсотку утворення синцитіокапілярних мембран від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти в досліджуваних групах

| Показник | Жінки з фізіологічним перебігом вагітності n=10 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності n=7 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36 ⁺⁶ тижня вагітності n=9 | P |
|--------------------------------|--|--|---|--|
| Синцитіо-капілярна мембрана, % | $24,5 \pm 0,2$ | $32,3 \pm 0,5$ | $16,2 \pm 0,2$ | P ₁ =0,0001 P ₂ =0,0001 P ₃ =0,0001 |

Примітка: p₁ – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p₂ – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності; p₃ – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

Показано, що відсоток утворення СКМ мембран від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти був вірогідно вище у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності (рис. 5.1.8), ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (p=0,0001).

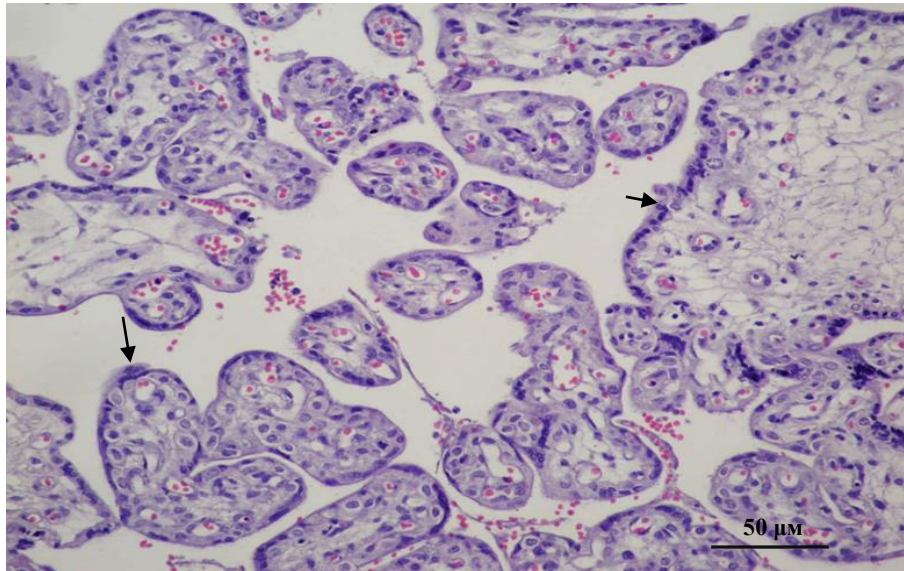


Рис. 5.1.8. Ділянки збільшення кількості синцитіокапілярних мембран ворсинкового хоріону у плацентах В1 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП. Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 200$.

Тоді як, відсоток утворення СКМ від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти даний показник був вірогідно нижчий у жінок, з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (рис. 5.1.9), ніж у жінок з фізіологічною вагітністю та у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p=0,0001$, $p=0,0001$; відповідно).

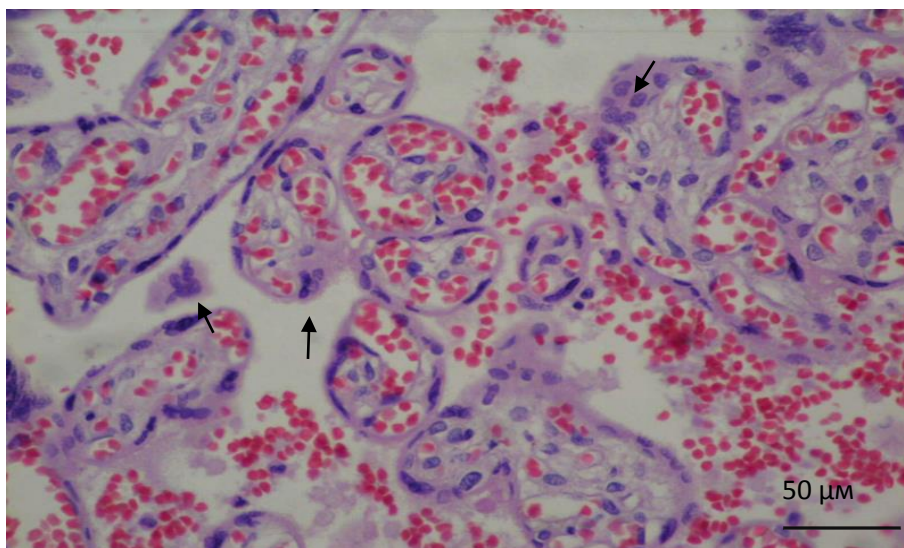


Рис. 5.1.9. Ділянки відкладення солей кальцію у стромі ворсинкового хоріону. Розростання сполучної тканини у ворсинах та облітерація судинного русла у плацентах В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП. Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 200$.

При дослідженні об'ємної щільності компонентів термінальних ворсин (табл. 5.1.4) виявлено, що у жінок з фізіологічною вагітністю частка капілярних судин становить $24,1 \pm 0,7$, частка синцитіотрофобласту – $33,3 \pm 1,0$, а сполучної тканини – $42,6 \pm 1,6$. В групі жінок В1 з вагітністю обтяженою ЗВУРП частка капілярних судин становить $27,5 \pm 1,9$, частка синцитіотрофобласту – $38,3 \pm 1,4$, а сполучної тканини – $34,2 \pm 1,8$. В групі жінок В2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП частка капілярних судин становить $19,1 \pm 1,7$, частка синцитіотрофобласту – $38,9 \pm 1,6$, а сполучної тканини – $41,9 \pm 2,5$.

Відзначено, що у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності об'ємна щільність синцитіотрофобласту була вірогідно вище, тоді як об'ємна щільність сполучної тканини вірогідно нижче, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю ($p_1=0,009$, $p_1=0,003$, відповідно) (табл. 5.1.4).

Таблиця 5.1.4

Показники об'ємної щільності (Vvi) структурних компонентів термінальних ворсин плаценти в досліджуваних групах

| Показник | Жінки з фізіологічним перебігом вагітності n=10 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності n=7 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36 ⁺⁶ тижня вагітності n=9 | P |
|--------------------|--|--|---|--|
| Капіляри | $24,1 \pm 0,7$ | $27,5 \pm 1,9$ | $19,1 \pm 1,7$ | $P_1=0,07$ $P_2=0,01$ $P_3=0,004$ |
| Синцитіотрофобласт | $33,3 \pm 1,0$ | $38,3 \pm 1,4$ | $38,9 \pm 1,6$ | $P_1=0,009$ $P_2=0,006$ $P_3=0,76$ |
| Сполучна тканина | $42,6 \pm 1,6$ | $34,2 \pm 1,8$ | $41,9 \pm 2,5$ | $P_1=0,003$ $P_2=0,82$ $P_3=0,03$ |

Примітка: p_1 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p_2 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності; p_3 – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

Навпаки, у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності об'ємна щільність капілярів була вірогідно нижче, а об'ємна щільність синцитіотрофобласту вірогідно вище, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю ($p_2=0,01$, $p_2=0,006$, відповідно).

Разом з тим, у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності об'ємна щільність капілярів була вірогідно нижче, а об'ємна щільність сполучної тканини, навпаки, вірогідно вище, ніж у жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p_3=0,004$, $p_3=0,03$, відповідно).

На наступному етапі проведено оцінку проліферації синцитіотрофобласту з утворенням симпластичних вузликів, наявність яких може розглядатися як компенсаторно-приспосувальний процес (рис. 5.1.10).

Встановлено, що частка симпластичних вузликів у ворсинчастому хоріоні плацент вагітних жінок з фізіологічною вагітністю становила 18,3%, плацент В1 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП – 27,7%, а серед плацент В2 групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП – 15,1%.

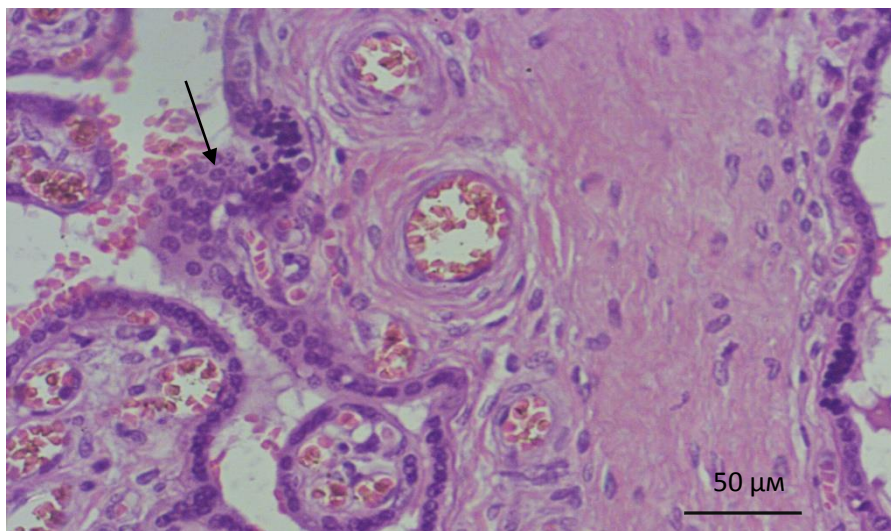


Рис. 5.1.10. Ділянки з утворенням симпластичного вузлика у стромі ворсинкового хоріону. Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 400$.

Встановлено, що частка симпластичних вузликів була вірогідно вищою у жінок В1 групи, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю ($p=0,001$); навпаки

частка симпластичних вузликів була вірогідно нижчою у жінок В2 групи, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю та жінок В1 групи ($p=0,001$; $p=0,001$, відповідно).

Проведений аналіз кореляційних взаємозв'язків досліджуваних показників показав, що в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності встановлено вірогідний кореляційний зв'язок між площею плаценти та вагою дитини ($r=0,839$, $p=0,002$), прикріпленням ($r=0,67$, $p=0,03$), довжиною ($r=0,834$, $p=0,003$) та товщиною ($r=0,75$; $p=0,01$) пуповинного канатика, кровонаповненням материнської поверхні плаценти ($r=0,674$, $p=0,03$); виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між об'ємною щільністю строми сполучної тканини та об'ємною щільністю гемокапілярів ($r=-0,852$; $p=0,002$), а також об'ємною щільністю синцитіотрофобласта ($r=-0,923$; $p=0,0002$).

В групі В1 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності (рис. 5.1.11) виявлено позитивний високої сили кореляційний зв'язок між масою новонародженої дитини та середньою кількістю гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні ($r=0,912$, $p=0,04$). В даній групі жінок також виявлено вірогідний позитивний високої сили кореляційний зв'язок між запальними процесами плацентарного амніону та запальною інфільтрацією хоріальної пластинки ($r=0,88$; $p=0,009$) та запальною інфільтрацією шару Лангганса ($r=0,88$; $p=0,009$).

В групі В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності виявлено високої сили кореляційні зв'язки між масою новонародженої дитини та: площею плаценти ($r=0,71$, $p=0,03$), поперечним розрізом пуповинного канатика ($r=0,734$, $p=0,02$), ППК ($r=-0,728$, $p=0,03$), середньою площею термінальних ворсин ($r=0,712$, $p=0,03$), середньою площею гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні ($r=0,811$, $p=0,008$). В даній групі жінок виявлено високої сили кореляційний зв'язок між середньою площею термінальних ворсин та середньою площею гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні ($r=0,72$, $p=0,03$); середнім діаметром гемокапілярів та явищами

набряклості хоріальної платівки ($r=0,807$, $p=0,009$) та кровонаповнення материнської поверхні плаценти ($r=0,753$, $p=0,02$).

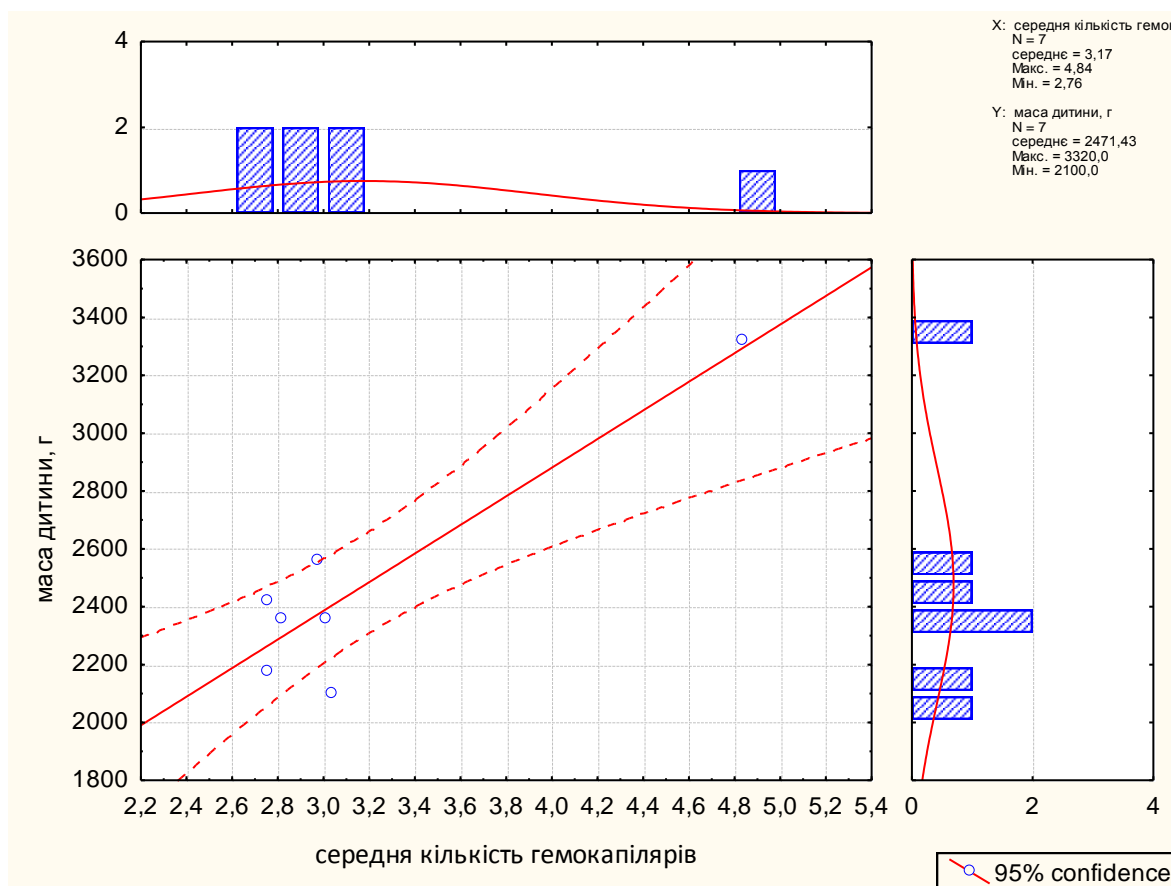


Рис. 5.1.11. Кореляційний зв'язок у групі В1 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності між показниками середньої кількості гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні та масою новонародженої дитини ($r=0,912$, $p=0,04$).

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що розвиток ЗВУРП асоційований з морфометричними змінами показників у плаценті. Аналіз морфофункціонального стану плацент вагітних із ЗВУРП на противагу плацентам вагітних з фізіологічним перебігом дозволив виявити, як загальні структурно-адаптаційні зміни (голубуватий або сірувато-білуватий колір плодової поверхні; стоншені плодові оболонки сірувато-білуватого кольору з слабо вираженими набряками, атипове парацентральне прикріплення короткого пуповинного канатику, збільшення об'ємної щільності трофобласту та капілярного русла, зменшення об'ємної щільності сполучно-тканинної

строми, зменшення діаметра ворсин), так і структурно-морфологічні зміни, характерні для ЗВУРП (зменшення кількості судин, їх середнього діаметра, стоншення синцитіотрофобласту, збільшення синцитіокапілярних мембран), що свідчить про компенсаторну гіперплазію плацентарної тканини у вагітних зі ЗВУРП, яка характерна для компенсованої стадії хронічної плацентарної недостатності (ХПН).

Морфо-функціональний стан плацент вагітних із ЗВУРП має відмінності між жінками, які народили дітей до 36⁺⁶ тижня та після 37 тижня вагітності. Плацента жінок, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності має більш характерні ознаки плацентарної недостатності з порушенням компенсаторних механізмів, про що свідчить зміна наступних показників: помірний набряк плодових оболонок, переважно крайове прикріплення пуповинного канатика, овальної форми материнські поверхні, порушення її кровонаповнення з явищами анемії та інфаркту, збільшення ППК, зменшення об'ємної щільності капілярів, відсотку утворення синцитіокапілярних мембран від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти, симпластичних вузликів із одночасним збільшенням об'ємної щільності сполучної тканини, а також вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між масою плода при народженні та морфометричними показниками плаценти (площею плаценти, поперечним розрізом пуповинного канатика, ППК, середньою площею термінальних ворсин та гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні). В свою чергу, знайдена статистично достовірна різниця у низці показників між В1 та В2 групами вагітних дає змогу говорити про стан гіперфункції з включенням компенсаторно-приспосувальних механізмів у вагітних, що народили дітей після 37 тижня вагітності, та інтерпретувати отримані дані для вагітних, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, як порушення диференціювання судинно-стромального компоненту ворсинчастого хоріону і підвищеного відкладання фібрину в епітелії даних ворсин з гіпофункцією термінальних ворсин в стадії субкомпенсації з недостатнім включенням компенсаторних процесів у плаценті.

5.2. Особливості M1 та M2 типів макрофагів плаценти жінок, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження та жінок з фізіологічним перебігом вагітності, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками

Для оцінки стану та ролі поляризації макрофагів при ЗВУРП проведено імуногістохімічне дослідження з визначенням локалізації та характеристики субпопуляційного складу клітин в плацентарній тканині жінок основної групи, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП при різних термінах розродження – група В (n=26). При дослідженні, основна група В (n=26) поділена на В1 групу, в яку увійшли жінки, вагітність яких була ускладнена ЗВУРП, за даними УЗД, та пологи відбулися після 37 тижня вагітності (n=7); та В2 групу, в яку увійшли жінки зі ЗВУРП та пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності (n=9). Групу порівняння В склали жінки, у яких був фізіологічний перебіг даної вагітності, ультразвукові показники плода відповідали терміну гестації та пологи завершилися народженням дитини з нормальними антропометричними показниками, після 37 тижня вагітності (n=10). Для ідентифікації субпопуляцій макрофагів обрано наступні маркери: M1 прозапальний тип клітин – маркер CD68, M2 протизапальний тип клітин – маркер CD163.

На початковому етапі визначено загальну локалізацію субпопуляцій макрофагів у різних компартментах плаценти: плацентарному амніоні, стромі, фібротично змінених ділянках та кровоносних судинах термінальних ворсин ворсинкового хоріону, міжворсинчастому просторі. Показано, що макрофаги з фенотипом CD68 мали цитоплазматичну експресію з розташуванням їх в стромі та фібриноїді проміжних та термінальних ворсин, зрідка в ділянці амніотичної оболонки, моноцитах та В-лімфоцитах всередині капілярів термінальних ворсин та у міжворсинчастому просторі (рис. 5.2.1).

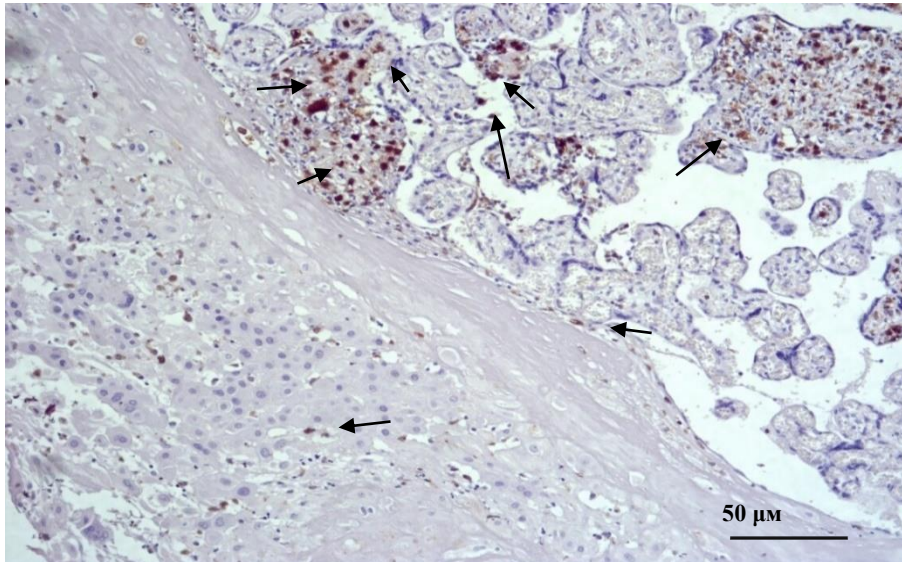


Рис. 5.2.1. Варіанти експресії CD68 в плаценті, імуногістохімічна реакція. Позитивна реакція в стромі термінальних ворсин, амніотичній оболонці, моноцитах міжворсинчастого простору, забарвлення гематоксиліном, зб. $\times 200$.

Експресію макрофагів з фенотипом CD163 зареєстровано переважно в плазматичній мембрані макрофагів з розташування клітин даного профілю переважно у фібриноїді та стромі проміжних та термінальних ворсин, у моноцитах всередині капілярів термінальних ворсин та у міжворсинчастому просторі (рис. 5.2.2).

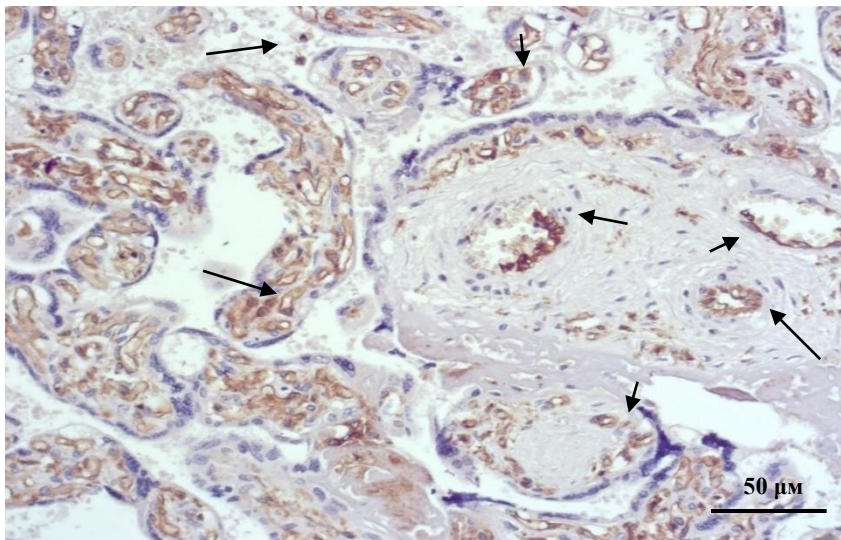


Рис. 5.2.2. Варіанти експресії CD163 в плаценті, імуногістохімічна реакція. Позитивна реакція в стромі та навколо капілярів термінальних ворсин, у моноцитах міжворсинчастого простору, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 200$.

Аналіз субпопуляційного складу макрофагів у плацентарному амніоні показав (рис. 5.2.3), що в групі з фізіологічним перебігом вагітності середній

рівень експресії CD68 макрофагів становив $7,6 \pm 0,7\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $6,8 \pm 1,1\%$. Вірогідної відмінності між рівнем експресії M1 та M2 макрофагів не виявлено ($p=0,57$). В даній групі показник співвідношення між популяціями клітин становив 1,1.

В групі B1 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності середній рівень експресії CD68 макрофагів у плацентарному амніоні становив $4,8 \pm 1,0\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $8,2 \pm 0,4\%$. Виявлено вірогідну відмінність між рівнем експресії M1 та M2 макрофагів ($p=0,008$). В даній групі показник співвідношення між M1 та M2 популяціями клітин становив 0,6.

В групі B2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижня вагітності середній рівень експресії CD68 макрофагів у плацентарному амніоні становив $4,6 \pm 0,9\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $13,1 \pm 1,4\%$. Встановлено вірогідну відмінність між рівнем експресії M1 та M2 макрофагів ($p=0,0001$). В даній групі показник співвідношення між популяціями клітин становив 0,4.

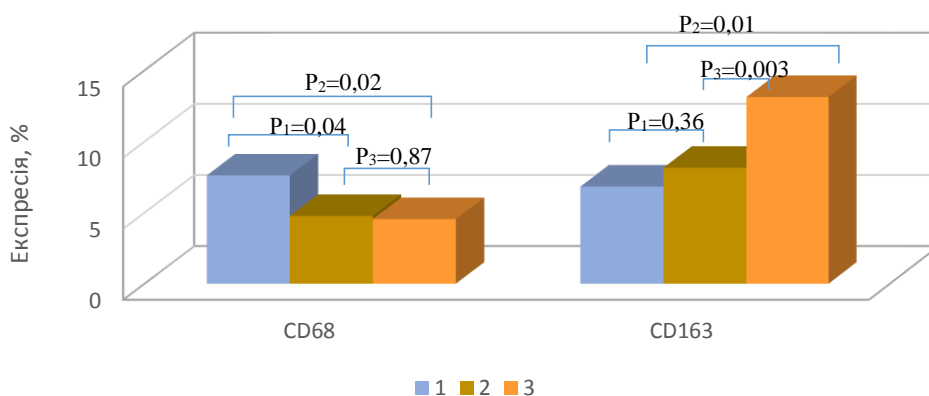


Рис. 5.2.3. Показники рівня експресії CD68 та CD163 макрофагів у плацентарному амніоні жінок з фізіологічним перебігом вагітності (1), жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності (2) та жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижня вагітності (3).

Примітка: p_1 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p_2 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижня вагітності; p_3 – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36^{+6} тижня.

Встановлено у плацентарному амніоні вірогідно вищий рівень експресії CD68 макрофагів у групі з фізіологічним перебігом вагітності, ніж у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p=0,04$) та ніж у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,02$), тоді як між обома групами жінок із ЗВУРП різниця у показниках була не вірогідною ($p=0,87$).

Виявлено у плацентарному амніоні вірогідно нижчий рівень експресії CD163 макрофагів в групі з фізіологічним перебігом вагітності лише у порівнянні з групою з вагітністю обтяженою ЗВУРП, народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,003$). Зареєстровано вірогідно нижчий рівень даного показника у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності у порівнянні з групою з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,01$). Рівень експресії CD163 макрофагів вірогідно не відрізнявся між групою з фізіологічним перебігом вагітності та групою з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів ($p=0,36$).

Характеристика субпопуляційного складу макрофагів у термінальних ворсинах ворсинкового хоріону представлено на рис. 5.2.4-5.2.10. Показано, що в групі з фізіологічним перебігом вагітності у термінальних ворсинах ворсинкового хоріону середній рівень експресії CD68 макрофагів становив $18,5 \pm 1,3\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $29,2 \pm 1,4\%$. Встановлено вірогідно вищий рівень експресії M2 макрофагів, ніж M1 макрофагів у даній групі жінок ($p=0,00002$). Показник співвідношення між популяціями клітин становив 0,6.

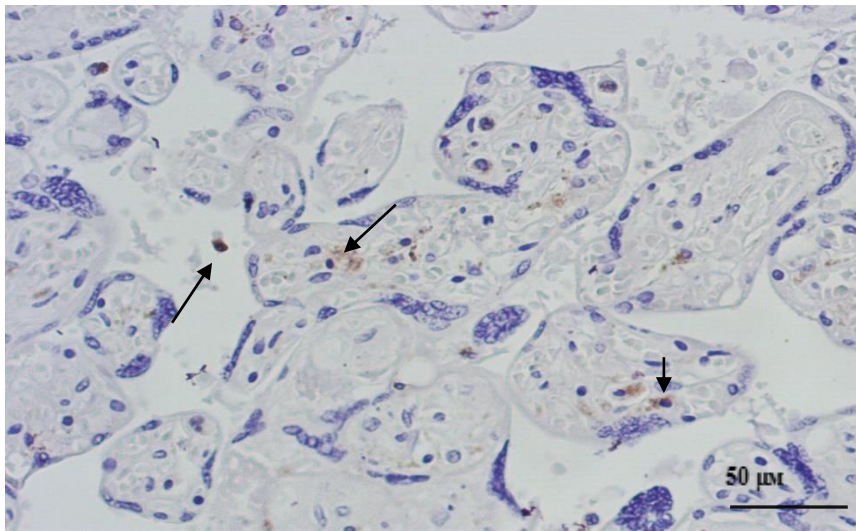


Рис. 5.2.4. Експресія CD68 в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 200$.

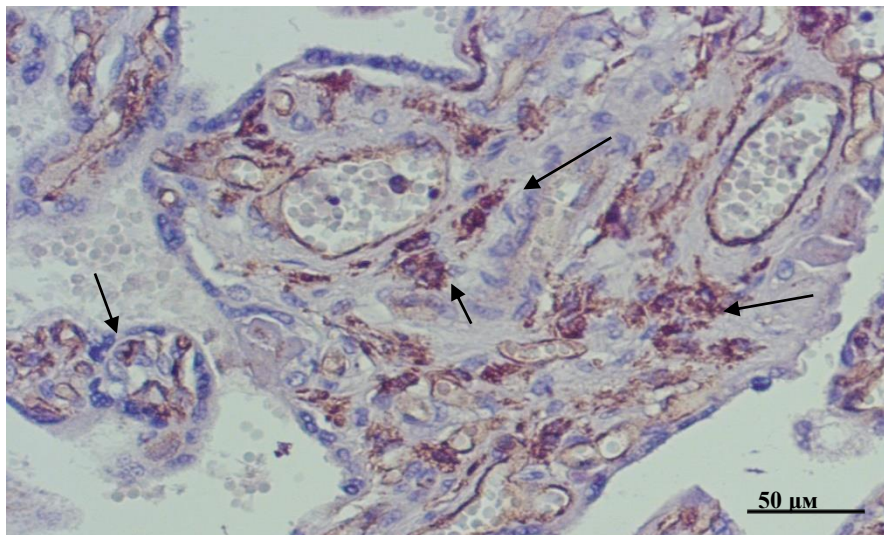


Рис. 5.2.5. Експресія CD163 в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності, забарвлення гематоксиліном, зб. $\times 200$.

В групі В1 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону середній рівень експресії CD68 макрофагів становив $7,1 \pm 0,8\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $19,0 \pm 1,0\%$. Виявлено, що рівень експресії M2 макрофагів був вірогідно вище, ніж рівень експресії M1 макрофагів у даній групі жінок ($p=0,00001$), показник співвідношення між популяціями клітин становив 0,4.

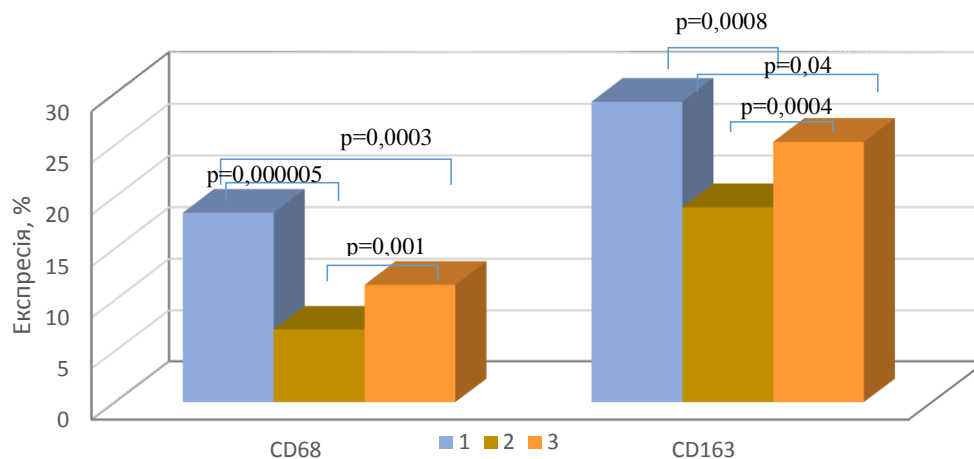


Рис. 5.2.6. Показники рівня експресії CD68 та CD163 макрофагів в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону жінок з фізіологічним перебігом вагітності (1), жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності (2) та жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (3).

Примітка: p_1 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p_2 – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності; p_3 – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня.

В групі В2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону середній рівень експресії CD68 макрофагів становив $11,5 \pm 0,8\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $25,3 \pm 0,9\%$. Встановлено вірогідну відмінність між рівнями експресії M1 та M2 макрофагів ($p=0,00001$) в даній групі жінок, показник співвідношення між популяціями клітин становив 0,5.

Встановлено в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону вірогідно вищий рівень експресії CD68 макрофагів у групі з фізіологічним перебігом вагітності, ніж у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів ($p=0,000005$) та ніж у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,0003$). Рівень експресії CD68 макрофагів був вірогідно вище у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня, ніж у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів вагітності ($p=0,001$).

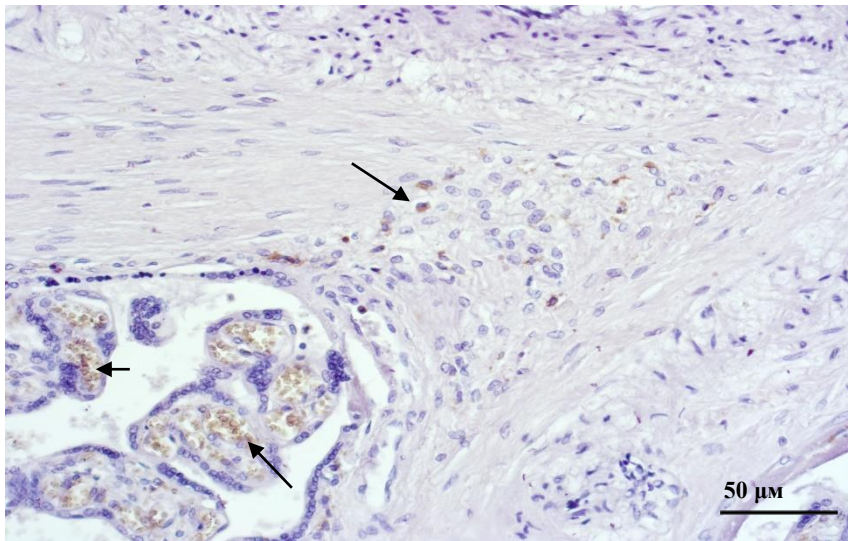


Рис. 5.2.7. Експресія CD68 в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 200$.

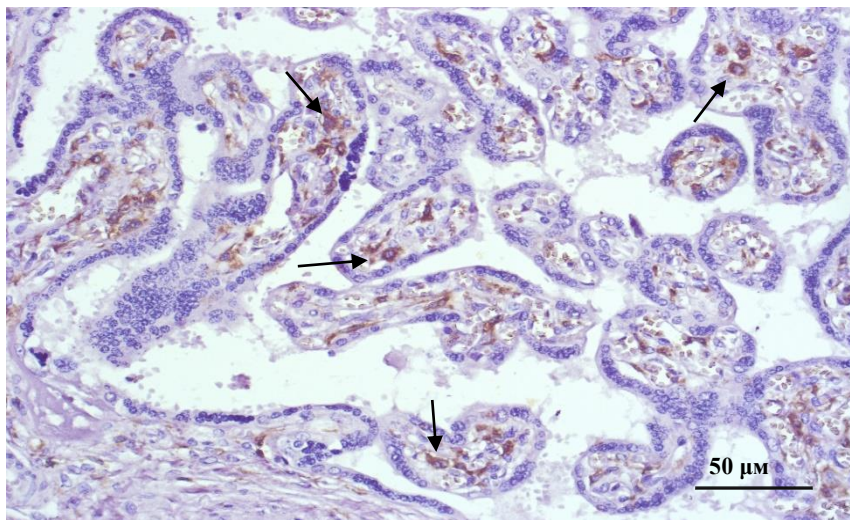


Рис. 5.2.8. Експресія CD163 в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 200$.

Виявлено в термінальних ворсинках ворсинкового хоріону вірогідно вищий рівень експресії CD163 макрофагів в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності у порівнянні з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p=0,00008$) та ніж у групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,04$). Рівень експресії CD163 макрофагів був вірогідно нижчий у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня у

порівнянні з групою В2, у яких вагітність обтяжена ЗВУРП та народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,0004$).

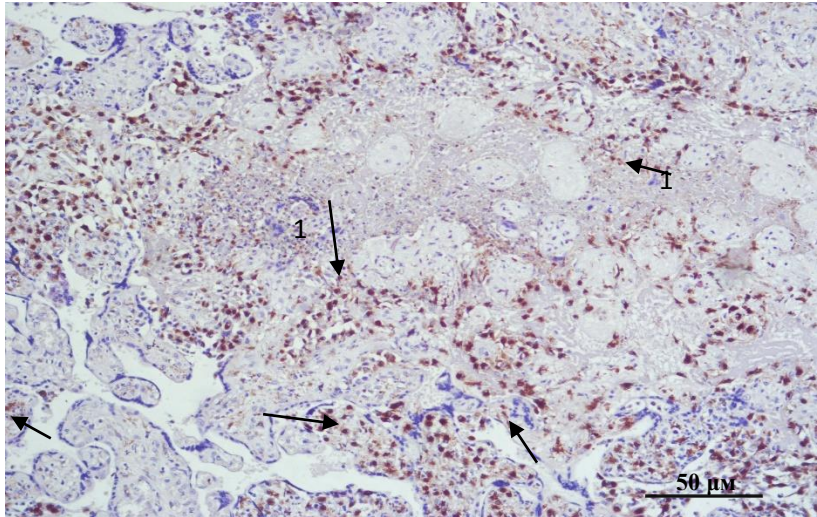


Рис. 5.2.9. Експресія CD68 в термінальних ворсинках та у місцях некрозу (1) ворсинкового хоріону плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

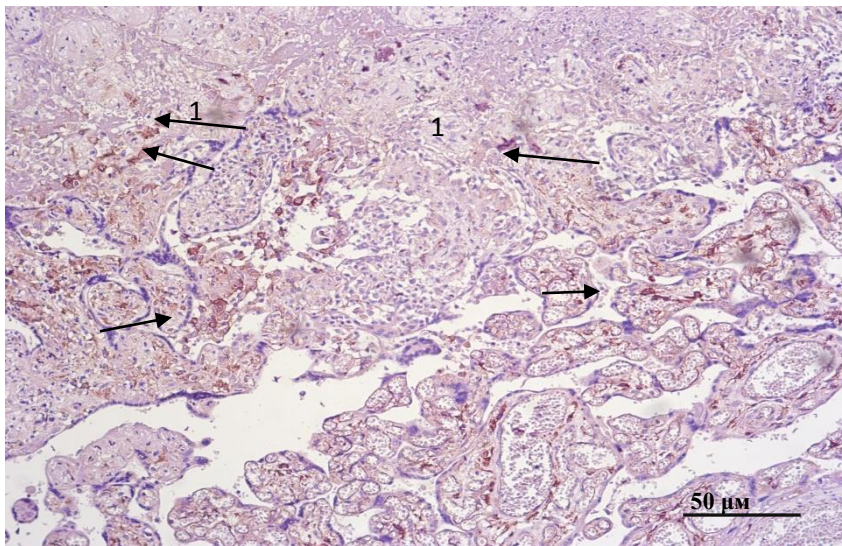


Рис. 5.2.10. Експресія CD163 в термінальних ворсинках та у місцях некрозу (1) ворсинкового хоріону плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

Окремо варто відзначити участь M1 та M2 субпопуляцій макрофагів у некротичних процесах, які виявлені нами у групі В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (рис. 5.2.9-5.2.10). Як видно з представлених рисунків, участь макрофагів прозапального профілю CD68 визначалась посиленою міграцією та локалізацією навколо

вогнища некрозу, на противагу, присутність даних клітин у стромі ворсинкового хоріону була представлена значно меншою кількістю клітин. Рівень експресії CD68 макрофагів саме в вогнищі некрозу склав – 84-89%. Тоді як, перебування макрофагів протизапального профілю CD163 у вогнищі некрозу характеризувалось поодинокую присутністю клітин, переважна більшість їх знаходилась поза його межами. Рівень експресії CD163 макрофагів у вогнищі некрозу склав – 12-18%.

Аналіз субпопуляційного складу макрофагів у фіброзно змінених термінальних ворсинах показав (рис. 5.2.11), що в групі з фізіологічним перебігом вагітності середній рівень експресії CD68 макрофагів становив $7,4 \pm 0,9\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $12,4 \pm 0,9\%$. Встановлено вірогідно нижчий рівень експресії M1 макрофагів у порівнянні з рівнем експресії M2 макрофагів ($p=0,0008$) в даній групі, показник співвідношення між популяціями клітин становив 0,6.

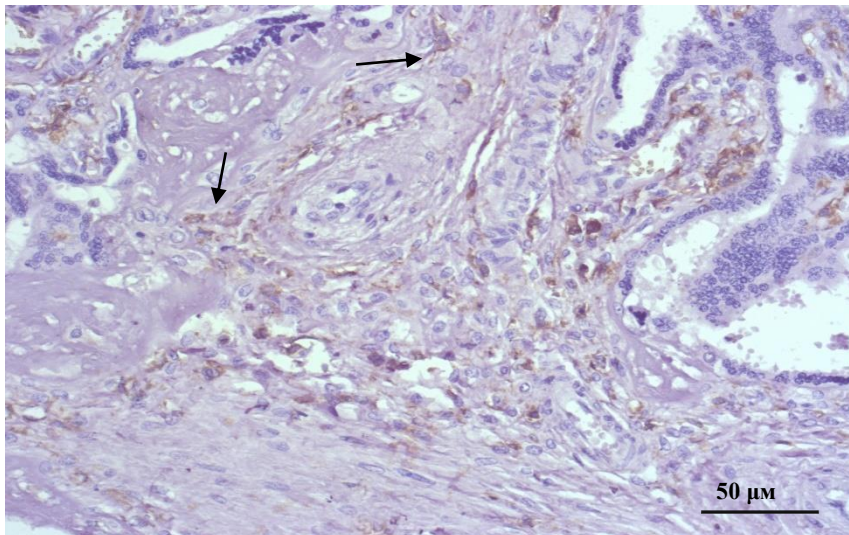


Рис. 5.2.11. Експресія CD163 у фіброзно змінених термінальних ворсинах ворсинкового хоріону плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 200$.

В групі В1 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності у фіброзно змінених термінальних ворсинах середній рівень експресії CD68 макрофагів становив $14,0 \pm 1,4\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $15,9 \pm 2,3\%$. В даній групі показник співвідношення між

популяціями клітин становив 0,9, між рівнем експресії M1 та M2 макрофагів не виявлено вірогідної відмінності ($p=0,49$).

В групі B2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності у фіброзно змінених термінальних ворсинах середній рівень експресії CD68 макрофагів становив $10,9 \pm 1,2\%$, а середній рівень експресії CD163 макрофагів – $16,3 \pm 1,02\%$. Встановлено, що рівень експресії M2 макрофагів був вірогідно вище, ніж рівень експресії M1 макрофагів у даній групі вагітних ($p=0,003$), показник співвідношення між популяціями клітин становив 0,7.

Встановлено вірогідно вищий рівень експресії CD68 макрофагів у фіброзно змінених термінальних ворсинах у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів, ніж даний показник у групі жінок з фізіологічною вагітністю ($p=0,0008$) та у групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,03$). Проте, між обома групами жінок, вагітність яких була обтяжена ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності і у жінок з фізіологічною вагітністю не виявлено вірогідної відмінності у рівні експресії CD68 макрофагів у фіброзно змінених термінальних ворсинах ($p=0,12$).

Виявлено вірогідно вищий рівень експресії CD163 макрофагів у фіброзно змінених термінальних ворсинах в групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, ніж у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,009$). Навпаки, не відмічена вірогідна відмінність між групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня і групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,12$) або групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,88$).

Визначення показників субпопуляційного складу мононуклеарних клітин (моноцитів та В-лімфоцитів) всередині кровоносних судин ворсинкового хоріону показало (табл. 5.2.1), що в групі з фізіологічним перебігом вагітності середній рівень експресії CD68 у загальній популяції мононуклеарних клітин

становить $10,0 \pm 1,1\%$, а для CD163 моноцитів – $3,8 \pm 0,4\%$. Виявлено вірогідно вищий у 2,6 рази рівень експресії M1, ніж M2 мононуклеарів у даній групі ($p=0,0006$), показник співвідношення між популяціями клітин складає 2,6.

В групі В1 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів всередині кровоносних судин ворсинкового хоріону середній рівень експресії CD68 мононуклеарів становив $5,3 \pm 0,7\%$, а середній рівень експресії CD163 мононуклеарних клітин – $5,0 \pm 0,06\%$. Нами не виявлено вірогідної відмінності між рівнем експресії M1 та M2 мононуклеарних клітин ($p=0,06$) в даній групі, показник співвідношення між популяціями клітин становив 1,1.

Таблиця 5.2.1

**Показники рівня експресії CD68 та CD163 в мононуклеарах
всередині кровоносних судин ворсин та міжворсинчастого простору
плаценти в групах вагітних жінок**

| Показник | Жінки з фізіологічним перебігом вагітності n=10 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності n=7 | Жінки з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36 ⁺⁶ тижня вагітності n=9 | Р |
|--|--|--|---|--|
| Клітини всередині судин ворсинкового хоріону: CD68 CD163 | 10,0±1,1 | 5,3±0,7 | 7,1±0,4 | P ₁ =0,006 P ₂ =0,03 P ₃ =0,04 |
| | 3,8±0,4 | 5,0±0,06 | 3,1±0,6 | P ₁ =0,04 P ₂ =0,3 P ₃ =0,01 |
| Клітини у міжворсинчастому просторі: CD68 CD163 | 5,7±0,9 | 9,2±1,1 | 6,8±0,4 | P ₁ =0,02 P ₂ =0,3 P ₃ =0,03 |
| | 3,3±0,4 | 7,1±0,9 | 4,6±0,5 | P ₁ =0,0008 P ₂ =0,04 P ₃ =0,02 |

Примітка: p₁ – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p₂ – при порівнянні групи жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності; p₃ – при порівнянні групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи жінок вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

В групі В2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності всередині кровоносних судин ворсинкового хоріону середній рівень експресії CD68 в мононуклеарних клітинах становив $7,1 \pm 0,4\%$, а середній рівень експресії CD163 в мононуклеарних клітинах – $3,1 \pm 0,6\%$. Визначено вірогідно вищий рівень експресії M1, ніж M2 мононуклеарних клітин ($p=0,0001$) в даній групі, показник співвідношення між популяціями клітин становив 2,3.

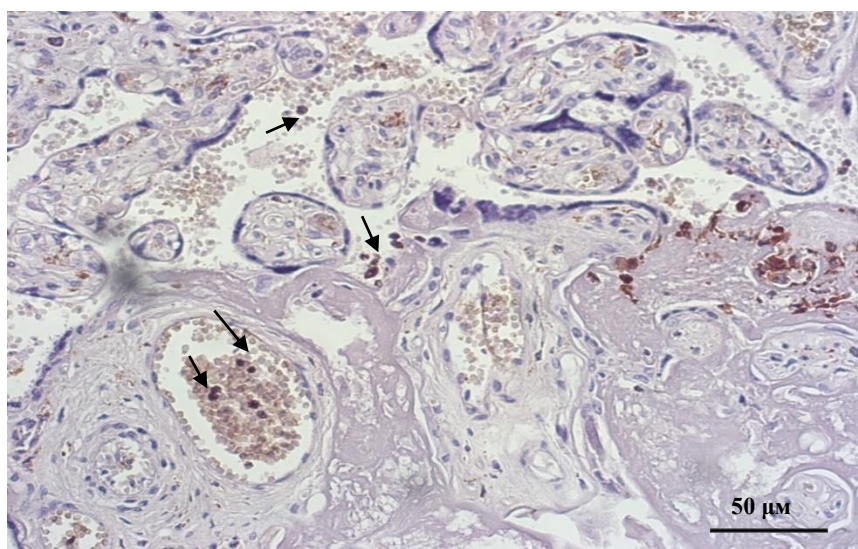


Рис. 5.2.12. Експресія CD68 всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

Встановлено вірогідно вищий рівень експресії CD68 в мононуклеарних клітинах всередині судин ворсинкового хоріону у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності, у порівнянні з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня ($p=0,006$) та з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,03$). Виявлено вірогідно вищий рівень експресії маркера CD68 в мононуклеарних клітинах у жінок, з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня, ніж у жінок, з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p=0,04$).

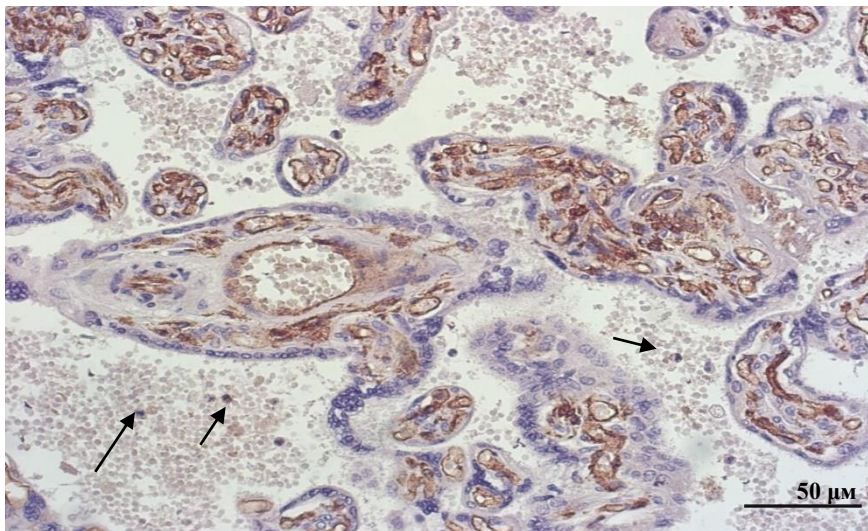


Рис. 5.2.13. Експресія CD163 всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

Виявлено вірогідно нижчий рівень експресії CD163 в мононуклеарних клітинах всередині судин ворсинкового хоріону у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності в порівнянні з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p=0,04$). Зареєстровано вірогідно нижчий рівень даного показника у групі з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня у порівнянні з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності ($p=0,01$). Тоді як, даний показник вірогідно не відрізнявся між групою з фізіологічним перебігом вагітності та групою з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,3$).

Аналіз субпопуляційного складу мононуклеарних клітин у міжворсинчастому просторі показав (табл. 5.2.1), що в групі з фізіологічним перебігом вагітності (рис. 5.2.12-5.2.13) середній рівень експресії CD68 клітин становив $5,7 \pm 0,9\%$, а середній рівень експресії CD163 клітин – $3,3 \pm 0,4\%$. Відзначено вірогідно вищий рівень експресії прозапального профілю M1 клітин, ніж протизапального профілю M2 у даній групі жінок ($p=0,02$), показник співвідношення між популяціями клітин становив 1,7.

В групі B1 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів (рис. 5.2.14-5.2.15) у міжворсинчастому просторі середній

рівень експресії CD68 мононуклеарів становив $9,2 \pm 1,1\%$, а середній рівень експресії CD163 мононуклеарів – $7,1 \pm 0,9\%$. Нами не виявлено вірогідної відмінності між рівнем експресії M1 та M2 мононуклеарів ($p=0,3$) у даній групі, показник співвідношення між популяціями клітин становив 1,3.

В групі B2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (5.2.16-5.2.17) у міжворсинчастому просторі середній рівень експресії CD68 мононуклеарів становив $6,8 \pm 0,4\%$, а середній рівень експресії CD163 мононуклеарів – $4,6 \pm 0,4\%$. Виявлено вірогідно вищий рівень експресії M1, ніж M2 мононуклеарів ($p=0,0004$) у даній групі жінок, показник співвідношення між популяціями клітин становив 1,5.

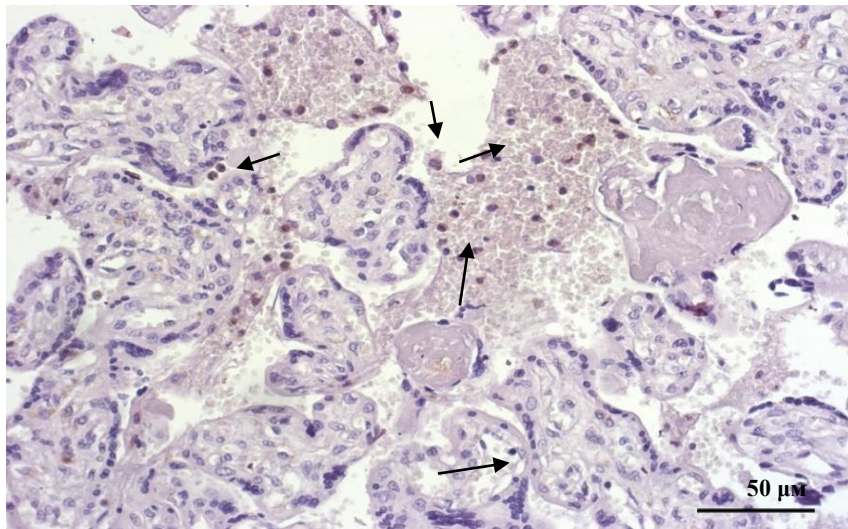


Рис. 5.2.14. Експресія CD68 всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

Встановлено вірогідно вищий рівень експресії CD68 мононуклеарів у міжворсинчастому просторі у групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності у порівнянні з групою з фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,02$) та у порівнянні з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,03$). Нами не встановлено вірогідної відмінності між показниками рівня експресії CD68 мононуклеарів групи жінок з фізіологічним перебігом

вагітності та групи жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,3$).

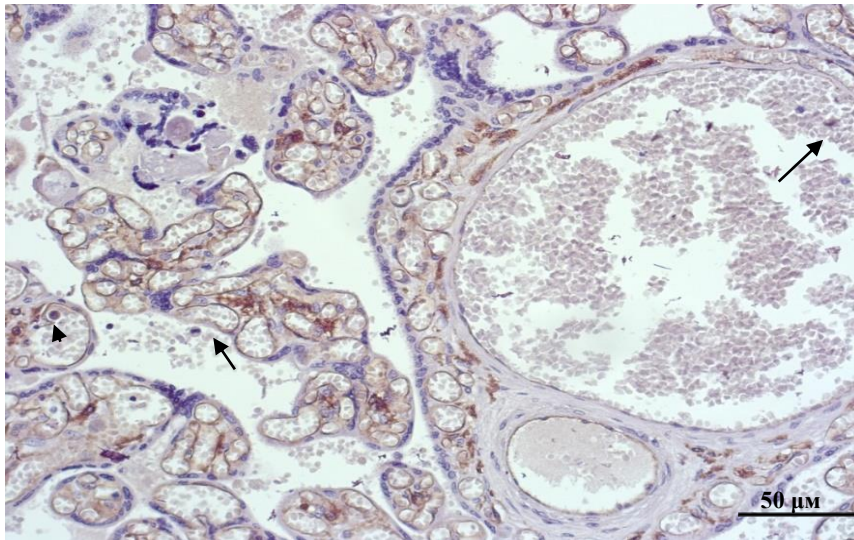


Рис. 5.2.15. Експресія CD163 всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

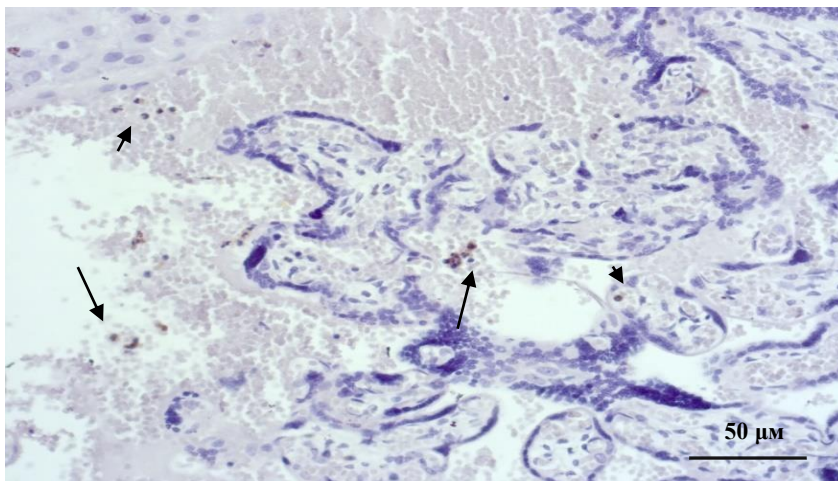


Рис. 5.2.16. Експресія CD68 всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 100$.

Виявлено вірогідно вищий рівень експресії CD163 мононуклеарів в групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів у порівнянні з групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,0008$) та з групою жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності ($p=0,02$). Виявлено вірогідно вищий рівень експресії CD163 мононуклеарів в групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили

дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності у порівнянні з групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p=0,04$).

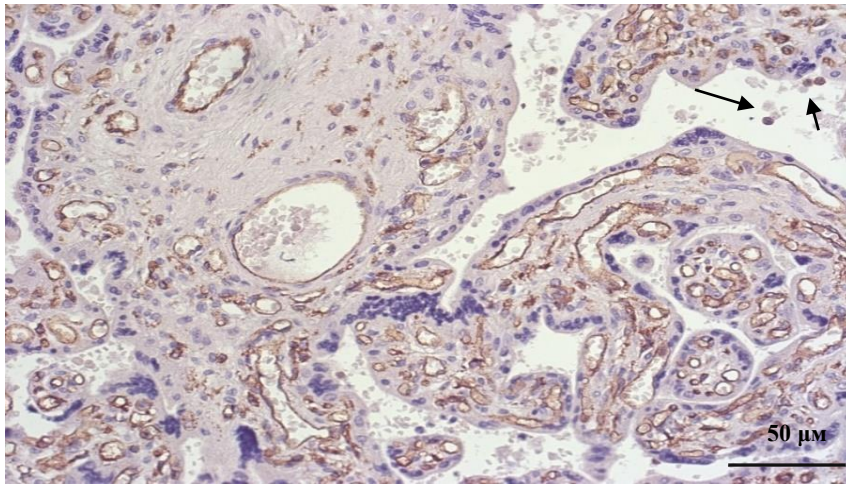


Рис. 5.2.17. Експресія CD163 всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі плацент жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, забарвлення гематоксилін, зб. $\times 200$.

Проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків досліджуваних показників показав, що в групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності (рис. 5.2.18) виявлено вірогідний негативний високої сили зв'язок між рівнем експресії CD68 та рівнем експресії CD163 макрофагів у стромі термінальних ворсин ворсинкового хоріону ($r=-0,787$; $p=0,007$), а також між рівнями експресії маркера CD163 стромі та маркера CD163 фібротично змінених ділянок термінальних ворсин ворсинкового хоріону ($r=-0,869$; $p=0,001$).

В групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявлено також наступні взаємозв'язки: вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем експресії CD68 макрофагів у фіброзно зміненій стромі термінальних ворсин та об'ємною щільністю синцитіотрофобласта ($r=-0,782$; $p=0,008$) та об'ємною щільністю стромі термінальних ворсин ($r=0,823$; $p=0,003$); виявлено вірогідний кореляційний зв'язок між рівнем експресії CD68 у міжворсинчастому просторі та відсотком утворення синцитіокапілярних мембран ($r=0,639$; $p=0,047$).

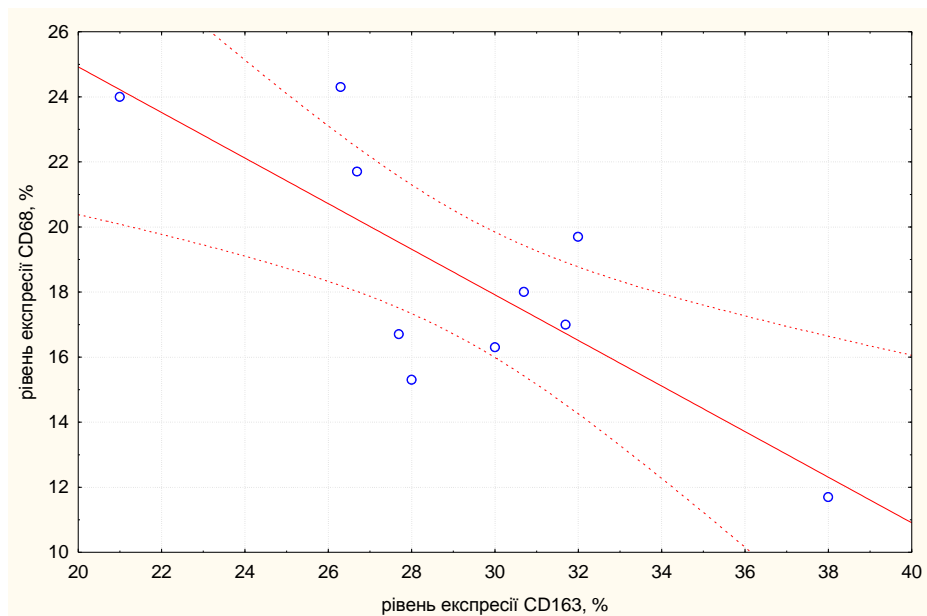


Рис. 5.2.18. Кореляційний вірогідний негативний високої сили зв'язок у групі з жінок з фізіологічним перебігом вагітності між рівнем експресії CD68 та рівнем експресії CD163 макрофагів у стромі термінальних ворсин ворсинкового хоріону ($r=-0,787$; $p=0,007$).

У групі В1 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності виявлено наступні кореляційні зв'язки: позитивний високої сили між рівнем експресії CD68 макрофагів стромі термінальних ворсин та запальною інфільтрацією епітелію ($r=0,93$, $p=0,002$); а також хоріальної платівки ($r=0,771$, $p=0,04$); шару Лангганса ($r=0,771$, $p=0,04$) амніотичної оболонки та розволокненням хоріальної платівки ($r=0,909$, $p=0,001$) плацентарного амніону; позитивний високої сили між рівнем експресії CD68 мононуклеарів всередині кровоносних судин термінальних ворсин та проліферацією термінальних ворсин ($r=0,766$, $p=0,04$); позитивний високої сили між рівнем експресії CD68 мононуклеарів міжворсинчастого простору та запальною інфільтрацією хоріальної платівки ($r=0,837$, $p=0,02$); шару Лангганса ($r=0,837$, $p=0,02$) плацентарного амніону; позитивний високої сили між рівнем експресії CD163 мононуклеарів міжворсинчастого простору та середньою площею ($r=0,952$, $p=0,001$) та діаметром термінальних ворсин ($r=0,873$, $p=0,01$); позитивний високої сили між рівнем експресії CD163 макрофагів термінальних ворсин ворсинкового хоріону та кровонаповненням

кровоносних судин плаценти ($r=0,791$, $p=0,03$); між рівнем експресії CD163 всередині кровоносних судин ворсин хоріону та кровонаповненням кровоносних судин плаценти ($r=0,772$, $p=0,04$) та об'ємною щільністю синцитіотрофобласта ($r=-0,814$, $p=0,03$) термінальних ворсин.

У групі В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності виявлено наступні вірогідні кореляційні зв'язки: між рівнем експресії CD68 макрофагів у амніотичній оболонці та явищами запальної інфільтрації епітелію плацентарного амніону ($r=0,853$; $p=0,003$), або включенням крові у плідній оболонці ($r=0,68$; $p=0,04$); між рівнем експресії CD68 макрофагів у стромі термінальних ворсин та середньою кількістю гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні ($r=-0,67$; $p=0,048$); між рівнем експресії CD68 макрофагів у фіброзно змінених ділянках термінальних ворсин та середнім діаметром гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні ($r=0,67$; $p=0,048$); між рівнем експресії CD68 мононуклеарів у міжворсинчастому просторі та відсотком утворення СКМ ($r=-0,812$; $p=0,008$), та масою новонародженої дитини ($r=-0,765$; $p=0,016$); довжиною та поперечним розрізом пуповинного канатика ($r=-0,869$; $p=0,002$; $r=-0,693$; $p=0,038$, відповідно), та ППК ($r=-0,811$; $p=0,008$); між рівнем експресії CD163 мононуклеарів у міжворсинчастому просторі та об'ємною щільністю кровоносних судин або сполучної тканини ($r=-0,683$, $p=0,04$; $r=0,672$, $p=0,047$, відповідно); або рівнем експресії CD163 мононуклеарів усередині кровоносних судин ($r=0,802$; $p=0,009$).

Для встановлення взаємозв'язку між рівнем показників ТФР- β_1 та розчинного ендогліну з рівнем експресії макрофагів про- та протизапального профілю у плаценті нами проведено кореляційний аналіз (рис. 5.2.19-5.2.20).

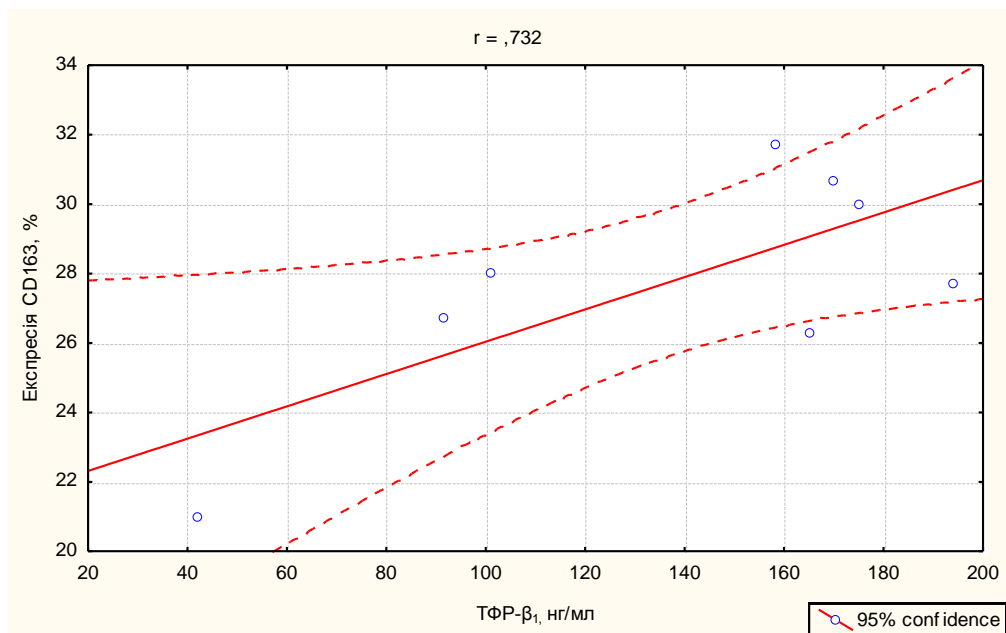


Рис. 5.2.19. Достовірний кореляційний зв'язок між рівнем концентрації ТФР- β_1 та рівнем експресії CD163 макрофагів у стромі термінальних ворсин жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($r=0,73$; $p=0,038$).

В групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявлено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем концентрації ТФР- β_1 та рівнем експресії CD163 макрофагів у стромі термінальних ворсин ($r=0,73$; $p=0,038$), а також між рівнем ТФР- β_1 та рівнем експресії CD163 макрофагів у фіброзно змінених ділянках термінальних ворсин ($r=-0,763$; $p=0,03$).

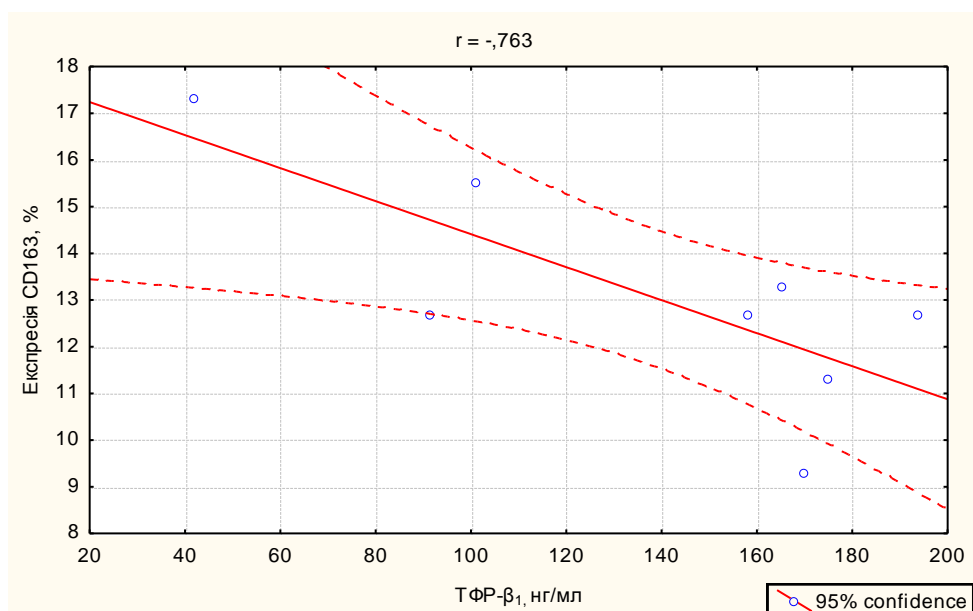


Рис. 5.2.20. Достовірний кореляційний зв'язок між рівнем концентрації ТФР- β_1 та рівнем експресії CD163 макрофагів у фіброзно змінених ділянках термінальних ворсин жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($r=-0,763$; $p=0,03$).

В групі В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності рівень концентрації ТФР- β_1 достовірно корелював з рівнем експресії CD68 макрофагів в амніотичній оболонці плаценти ($r=0,73$; $p=0,03$), а також рівень концентрації розчинного ендогліну достовірно корелював з рівнем експресії CD68 мононуклеарів у міжворсинчастому просторі плаценти ($r=0,74$; $p=0,02$).

Отже, для оцінки функціонального стану макрофагів у плаценті нами запропоновано вираховувати коефіцієнт співвідношення прозапальної та протизапальної субпопуляцій макрофагів CD68/CD163, який може підтвердити запальні зміни в різних компартментах плацентарної тканини при розродженні в різних термінах (рис. 5.2.21).

У жінок з фізіологічним перебігом вагітності коефіцієнт в амніоні складає 1,1, в стромі термінальних ворсин – 0,6, фіброзно змінених ділянках ворсин – 0,6, а в мононуклеарах всередині кровоносних судин та міжворсинчастому просторі – 2,6 та 1,7, відповідно.

У жінок при вагітності обтяженій ЗВУРП, які народили дітей після 37 тижня вагітності коефіцієнт в амніоні складає – 0,6, в стромі ворсин – 0,4, фіброзно змінених ділянках ворсин – 0,9, а в мононуклеарах всередині кровоносних судин та міжворсинчастому просторі – 1,1 та 1,3, відповідно.

Коефіцієнт співвідношення CD68/CD163 при вагітності обтяженій ЗВУРП, які народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності в амніоні складає – 0,4, в стромі ворсин – 0,5, фіброзно змінених ділянках ворсин – 0,7, а в мононуклеарах всередині кровоносних судин та міжворсинчастому просторі – 2,3 та 1,5, відповідно.

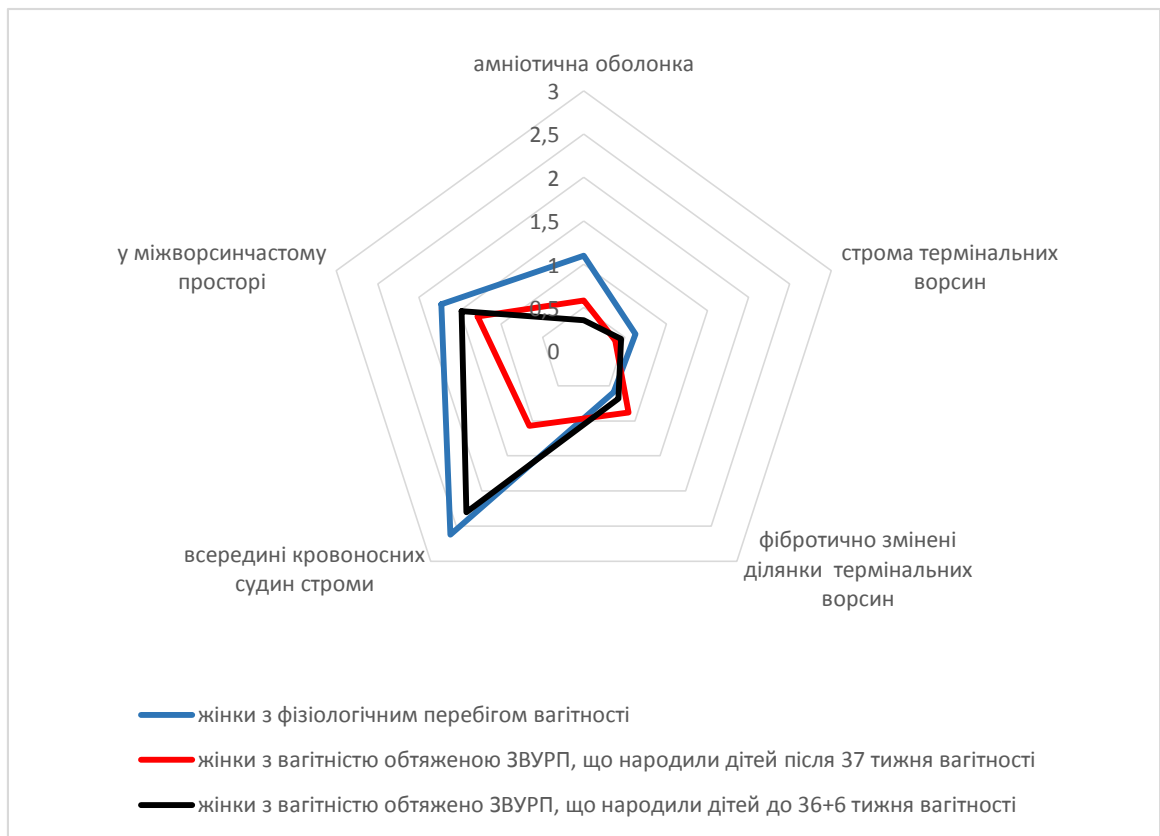


Рис. 5.2.21. Коефіцієнт співвідношення CD68/CD163 прозапальної та протизапальної субпопуляцій макрофагів у вагітних обстежуваних груп.

Таким чином, проведене нами дослідження свідчить про наявність макрофагальної інфільтрації обох підтипів M1 (CD68) та M2 (CD163) в основні аналізованих нами компартментів плаценти, зокрема в амніотичній оболонці, в стромі та фіброзно змінених ділянках термінальних ворсин ворсинкового хоріону, а також визначено рекрутинг мононуклеарів клітин в кровоносних судинах та міжворсинчастому просторі ворсинкового хоріону.

Таким чином, сукупний аналіз субпопуляційного складу макрофагів в групі з фізіологічним перебігом вагітності показав вірогідно вищий рівень експресії M2 макрофагів, ніж M1 макрофагів у стромі та у фіброзно змінених ділянках термінальних ворсин ворсинкового хоріону, та навпаки вірогідно вищий рівень експресії M1, ніж M2 мононуклеарів всередині кровоносних судин та у міжворсинчастому просторі.

В групі B1 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності виявлено вірогідно вищий рівень експресії M2 макрофагів,

ніж M1 у плацентарному амніоні та в термінальних ворсинах ворсинкового хоріону.

В групі B2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності визначено вірогідно вищий рівень експресії M2 макрофагів, ніж рівень експресії M1 макрофагів у плацентарному амніоні, в стромі та фіброзно змінених ділянках термінальних ворсин ворсинкового хоріону, але навпаки, вірогідно вищий рівень експресії M1, ніж M2 моноклеарних клітин всередині кровоносних судин ворсинкового хоріону та міжворсинчастому просторі.

У групі з фізіологічним перебігом вагітності на відміну від груп з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня або до 36⁺⁶ тижня вагітності вірогідно вищий рівень експресії CD68 макрофагів у плацентарному амніоні, стромі та всередині кровоносних судин термінальних ворсин ворсинкового хоріону.

Тоді як, вірогідно нижчий рівень експресії CD68 макрофагів у групі з фізіологічним перебігом вагітності при порівнянні з групою вагітних обтяжених ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності виявлено у міжворсинчастому просторі, а при порівнянні з групою вагітних обтяжених ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності – у фібротично зміненій стромі.

У групі B1 вагітних обтяжених ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня при порівнянні з групою B2, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності виявлено вірогідно вищий рівень експресії CD68 макрофагів у фібротично зміненій стромі та міжворсинчастому просторі термінальних ворсин, але нижчий рівень CD68 моноклеарів у кровоносних судинах термінальних ворсин.

У групі з фізіологічним перебігом вагітності на відміну від груп B1 та B2 з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня або до 36⁺⁶ тижня вагітності вірогідно вищий рівень експресії CD163 макрофагів у стромі термінальних ворсин ворсинкового хоріону.

Тоді як, вірогідно нижчий рівень експресії CD163 макрофагів у групі з фізіологічним перебігом вагітності при порівнянні з групою В1 вагітних обтяжених ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності виявлено у кровоносних судинах ворсин та у міжворсинчастому просторі, а при порівнянні з групою В2 вагітних обтяжених ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності – визначено у амніоні, фібротично змінений стромі та у міжворсинчастому просторі.

У групі В1 вагітних обтяжених ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності при порівнянні з групою В2, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності виявлено вірогідно вищий рівень експресії CD163 моноклеарів у кровоносних судинах та міжворсинчастому просторі термінальних ворсин, але нижчий рівень CD163 макрофагів у амніоні.

Узагальнюючи отримані нами дані по групам вагітних жінок можна констатувати, що при фізіологічному перебігу вагітності протизапальний профіль CD163 макрофагів відіграє важливу у підтриманні імунного фетоплацентарного балансу спрямованого на реалізацію захисних механізмів за рахунок збереження балансу про- та протизапальних факторів мікрооточення (зокрема, секреція ТФР- β_1) у стромі плаценти, сприяючи формуванню передумов для поступових інволютивно-дистрофічних змін, характерних ознак «старіння».

Водночас, при вагітності обтяженій ЗВУРП макрофаги беруть участь у регуляції компенсаторно-пристосувальних механізмів плаценти. В плаценті жінок групи В1, що народили дитину після 37 тижня вагітності можна відзначити порушення компенсаторних механізмів з частковою їх адаптацією, оскільки CD68 макрофаги прозапального пулу прямо асоційовані із запальною інфільтрацією плаценти та збільшенням проліферації термінальних ворсин з компенсацією обмінних процесів, тоді як CD163 макрофаги протизапального пулу впливають на формування гемодинамічних пристосувальних реакцій за рахунок збільшення об'ємної щільності СТФ та перебудови кровонаповнення плаценти. Проте, в плаценті жінок групи В2, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня

вагітності роль макрофагів є значно ширшою, і на наш погляд, асоційована саме з порушенням компенсаторних механізмів у плаценті, оскільки кількість CD68 макрофаги прозапального пулу зворотно асоційована із запальною інфільтрацією плаценти, ймовірно через їх дисрегуляцію, асоційоване з ними зниження кількості гемокапілярів та СКМ, ймовірно, визначає порушення транспорту біологічно активних сполук та газообміну, незрілість структурних елементів, а також кореляцію з масою новонародженої дитини, водночас CD163 макрофаги протизапального пулу взаємопов'язані зі зменшенням об'ємної щільності кровоносних судин та потовщення СТФ, що в цілому, ймовірно, й визначає розвиток хронічної плацентарної недостатності і посилює формування ЗВУРП.

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

ЗВУРП – це гостра акушерська проблема, що призводить до несприятливих соціальних, психологічних та економічних наслідків, є однією з ключових причин дестабілізації здоров'я жінок та дітей, зростання показників захворюваності та ускладнень постнатального розвитку дітей. Своєчасність діагностики та корекції факторів ризику даної нозології повною мірою залежать від розуміння глибоких механізмів етіопатогенезу ЗВУРП, що спонукає до подальшого їх вивчення.

На сьогоднішній день більш пильної уваги заслуговує категорія дітей малих за вагою, які за параметрами фізичного розвитку на момент свого народження не відповідають встановленим до гестаційного віку, мають затримку внутрішньоутробного розвитку. Так, під ЗВУРП розуміють хронічний розлад живлення плоду, що призводить до уповільнення його зростання і розвитку, що проявляється на момент народження зниженням антропометричних показників (маси тіла, довжини тіла і інших параметрів) в порівнянні з відповідними показниками для даного гестаційного віку дитини.

Поняття ЗВУРП пов'язано з уявленням про відповідність маси тіла конкретного плода середньостатистичній масі тіла для даного терміну вагітності. За даними зарубіжної та вітчизняної літератури для визначення ЗВУРП практично у рівній мірі використовуються такі терміни, як «гіпотрофія плода», «затримка внутрішньоутробного розвитку плода», а в англійській літературі використовується термін «внутрішньоутробна затримка роста» (intrauterine growth retardation, IUGR), «затримка внутрішньоутробного роста» (intrauterine growth restriction), «синдром затримки роста» (growth delay syndrome), «мозок-спаринг» (brain-sparing). При описі відхилення від середньостатистичної маси тіла при народженні в зарубіжній літературі використовують термін "small for gestational age, SGA", що відповідає масі тіла менше 10-ї перцентилі.

Мала вага до гестаційного віку (SGA) – це термін, що використовується для опису новонародженого з вагою тіла менше 10-ї перцентилі з урахуванням терміну гестації та статі. Необхідно підкреслити, що статус SGA не розрізняє етіологію малої ваги тіла плодів зі ЗВУРП по відношенню до здорових плодів, але конституційно зменшених. Новонароджений з SGA може бути з конституційно малою вагою тіла через генетичну детермінованість або виникати вторинно, внаслідок патологічного впливу на внутрішньоутробне середовище. На жаль, до недавнього часу спроб стандартизувати спосіб визначення ЗВУРП не було.

Американський коледж акушерів-гінекологів опублікував в 2019 році рекомендації, в яких пропонується термін «обмеження росту плода» замінити ЗВУРП, а також оцінювати ряд конкретних показників росту плоду на додаток до оціненої ваги плода, наприклад, окружність живота для діагностики ЗВУРП [104]. Важливо, що новонароджений може бути малої ваги до гестаційного віку (SGA), ЗВУРП, або і те, і інше разом, залежно від пренатальної антропометрії та ваги при народженні. Незчисленні існують дослідження, які варіативно припускають, що статус малої ваги до гестаційного віку може бути фактором ризику для більш важкого постнатального розвитку дитини та її лікування. Однак, нині, є обмежена кількість робіт, які окремо оцінюють перебіг вагітності, ускладненої ЗВУРП та стан новонароджених із малою або достатньою вагою до гестаційного віку.

Для вирішення поставлених завдань дослідження проведено ретроспективний аналіз історій вагітностей та пологів жінок основної групи А, які народили дітей з малою вагою до гестаційного віку та жінок контрольної групи А, які народили дітей з нормальними антропометричними даними [201, 202].

Вивчення антропометричних факторів (вік, ріст, маса тіла) показали, що серед жінок, які народили дітей із ЗВУРП вірогідно частіше показники віку складають від 40 років і старше, показники маси тіла до 59 кг та рідше – понад

80 кг, ніж у жінок, які народили дітей з нормальними антропометричними даними. Переважна більшість жінок обох груп мали зріст від 160 до 169 см. Отримані нами результати узгоджуються з даними, що такі параметри, як вік, ріст та маса тіла батька та матері можуть суттєво впливати на вагітність обстежуваних матерів та визначати детермінований розвиток ЗВУРП [14]. Зокрема, невисокий зріст обох батьків, а особливо маленький зріст матері, низька вага до вагітності, молодий вік, є причинами народження дітей, що мають масу тіла нижче норми. За даними ряду авторів є пряма залежність між віком матері та розвитком ЗВУРП, а саме відзначено значну кореляцію між віком матері до 20 років із розвитком ЗВУРП. Так, авторами показано, що серед 1000 вагітних, у жінок молодше 20 років частота народження дітей із ЗВУРП складає 15,7% на противагу народженню дітей із достатньою вагою до гестаційного віку – 10,5% [203].

Аналіз досліджуваних нами соціальних факторів ризику у жінок, які народили дітей із ЗВУРП виявив високий рівень соціально-побутової та економічної дезадаптації, що визначається вищою часткою у зареєстрованих шлюбних стосунках (74,6%), переважним проживанням у сільській місцевості з низьким рівнем доходу (20,6%), професійним навантаженням (66,7%) розумовою працею (44,4%), на відміну від жінок, які народили дітей з нормальними антропометричними даними. Є дані, що у 63,3% випадків низький соціально-економічний статус пов'язаний із збільшенням частоти розвитку ЗВУРП [204, 205]. Соціально-економічні критерії, такі як якість житла, статус безробіття, рівень освіти, релігія, тип харчування, суттєво пов'язані з підвищеним ризиком ЗВУРП.

Оцінка впливу екстрагенітальної патології на розвиток ЗВУРП показала, що вагітність жінок основної групи А вірогідно частіше ускладнена захворюваннями серцево-судинної (47,6%), сечовидільної (19,0%) та дихальної (22,2%) систем, шлунково-кишкового тракту (15,9%). Детальний аналіз структури соматичної патології показав, що у жінок основної групи А

вірогідно частіше зареєстровано вегето-судинну дистонію (31,7%), варикозне розширення вен (14,3%), артеріальну гіпертензію (7,9%), пролапс мітрального клапана (9,5%), міопію, астигматизм (14,3%) та пневмонію (7,9%). За даними Manandhar T. та спіавт. (2018), серед факторів ризику розвитку ЗВУРП найбільш поширеними є материнські (41,7%), за якими слідують плацентарні (16,7%) та фетальні (1,7%) чинники [204]. Так, Resnik R. (2002) повідомляє, що материнські судинні захворювання та пов'язане з ними зниження внутрішньоплацентарної перфузії, спричиняють розвиток ЗВУРП у 20-30% всіх немовлят [206]. У популяційному дослідженні, проведеному Workalemahu T. та спіавт., виявлено, що генетична сприйнятливість вагітних до високого артеріального тиску сприяє зменшенню росту плода [207].

Аналіз збудників інфікування жінок, які народили дітей із ЗВУРП показав персистенцію уреаплазми (11,1%), цитомегаловірусу (6,3%), вірусу простого герпесу (4,8%), мікоплазми (1,6%) та токсоплазми (3,2%). Виявлено високий рівень бактеріального інфікування сечовивідного (бакурія, 17,5%) та цервікального (33,3%) каналів при ЗВУРП. При цьому, вагітність жінок обох груп А протікала на фоні поодинокого чи поєднаного персистування інфекційних мікроорганізмів, що ймовірно, сприяло негативному кумулятивному ефекту у розвитку ЗВУРП [39]. В даний час доведений взаємозв'язок між інфікуванням верхніх статевих шляхів та ранніми передчасними пологами (менше 32 тижнів гестації) та несприятливими наслідками для новонароджених [208]. Відомо про негативний вплив червонічки та цитомегаловірусу на розвиток малої ваги новонародженого при ЗВУРП [209]. У роботах показано, що 25-40% усіх передчасних пологів пов'язані з інфікуванням вагітної уреаплазмою [210]. Хоча, рівень уреаплазмової інфекції досягає 42% при передчасних пологах, роль уреаплазми у патогенезі ЗВУРП є складною, оскільки інфекції статевих шляхів, що виявляються у термін до 32 тижнів гестації часто є полімікробними [209, 211].

Аналіз впливу гінекологічних факторів ризику на перебіг ЗВУРП виявив обтяженість анамнезу поєднаною патологією (19,0%), а саме ендометріоз шийки матки поєднувався з хронічним сальпінгоофоритом (1,6%), або з порушенням менструального циклу (3,2%), або з двома маткою (3,2%). У структурі гінекологічної патології жінок основної групи А переважала така патологія, як лейоміома матки (7,9%) та непліддя (9,5%).

Оцінка впливу акушерських факторів ризику виявила, що у жінок, які народили дітей із ЗВУРП частіше вагітність була першою (55,6%) та пологи першими (66,7%), термін вагітності на момент розродження переважно складав 37 тижнів (22,2%), розродження проводили шляхом кесаревого розтину (38,1%). Так Simões R. та співавтори, показали, що у жінок, які народили дітей із ЗВУРП пологи завершено кесаревим розтином у 65% випадків з середнім гестаційним віком немовлят 36 тижнів (28-40 тижнів) та середньою вагою 1595 г (740-2280 г) з переважанням симетричної статури (80%). Ретроспективний аналіз довів, що ризик ранньої смерті значно менший серед немовлят у 24-31 тижні гестації [212].

У проведеній нами роботі показано, що перебіг вагітності, ускладненої ЗВУРП був обтяжений анемією в анамнезі (36,5%), ГРВІ або ГРЗ (33,3%) та преєклампсією (31,7%). Відомо, що ГРЗ / ГРВЗ та анемія є одним із тригерних факторів розвитку плацентарної недостатності, оскільки інфікування або дефіцит заліза у крові матері і в плаценті викликає порушення переносу заліза до плода [213]. Преєклампсія займає основне місце серед ускладнень вагітності, які частіше призводять до плацентарної недостатності, викликані порушенням матково-плацентарного кровообігу [203].

Оцінка антенатальних факторів ризику методом УЗД підтвердила високу частоту діагностованих змін у вигляді ЗВУРП або малої ваги (49,2%), дисфункції плаценти з порушенням (42,9%) або без порушення кровотоку (28,6%), маловоддя (28,6%) та гіпоплазію плаценти (12,7%). Jakó M. і співавтори доводять, що порушення формування плаценти або її

функціонування є одним із важливих факторів ризику ЗВУРП. Порушення кровопостачання плаценти, а саме плацентарного кровообігу і транспорту, можуть впливати на формування гіпоплазії плаценти, плацентарної недостатності, недоотримання плодом поживних речовин та кисню, що асоційовано зі зменшенням розміру та затримкою розвитку плода. Порушення навколоплідного середовища (багатоводдя або маловоддя) також є значним ускладненням вагітності, яке впливає на плацентарний гомеостаз та визначає високий ризик перинатальної захворюваності та смертності [214].

Розвиток дитини визначається домінуванням окремих процесів у різні періоди життя, тому є загальновизнаним, що стан здоров'я дитини формується до народження, під час народження і в перші роки життя, а отже, потребує особливої уваги для вивчення на пре- та постнатальному етапах.

Отримані нами дані показали, що пологи у жінок зі ЗВУРП частіше зареєстровано на 36-37 тижнях вагітності, маса тіла новонароджених складає від 1500 до 2500 гр, але значно рідше діти мають масу від 3001 гр і більше. Загалом серед новонароджених дітей з діагнозом ЗВУРП народилось 74,6% доношених та 25,4% недоношених дітей. Відповідно до критеріїв шкали Баллард у новонароджених відмічена затримка їх внутрішньоутробного розвитку, оскільки у 88,9% дітей із ЗВУРП стан їх оцінено нижче 10-ї перцентилі та у 11,1% дітей – нижче 5-ї перцентилі. Відзначено у новонароджених ускладнення загального стану здоров'я особливо з боку нервової (у 38,1% дітей відмічений набряк мозку, у 23,8% дітей морфофункціональна незрілість головного мозку, у 17,5% дітей ішемія мозку, у 15,9% субепендимальний крововилив, у 14,3% інтравентрикулярний крововилив), серцево-судинної (у 28,6% дітей встановлено відкрите овальне вікно, у 19,0% дітей – малу аномалію розвитку серця, у 11,1% дітей – діагональну трабекулу правого шлуночка серця, у 1,6% дітей – дефект міжшлуночкової перетинки серця) та дихальної систем (у 6,3% дітей синдром дихальних розладів або дихальної недостатності). Встановлено, що при

ЗВУРП кожний орган та тканина плода по-різному пристосовуються до змін у обмеженні надходження поживних речовин та кисню, але особливо чутливим до цих змін є головний мозок [215,216]. Автори Malhotra A. та ін. (2019) показали, що ЗВУРП асоціюється з респіраторними, серцево-судинними та неврологічними захворюваннями після народження, що може вимагати додаткового лікування новонароджених в реанімації. Стан тяжкості новонароджених у повній мірі залежить від тривалості дефіциту дихання, серцево-судинної та неврологічної діяльності, раннього чи пізнього виявлення ЗВУРП, тяжкості обмеження росту, ступеню адаптації серцево-судинної системи плода та терміну гестації при народженні. Показано, що лише у новонароджених із затримкою розвитку плода, але не у дітей народжених з малою вагою до гестаційного віку зберігається відкрита артеріальна протока після народження, що ще раз підкреслює важливість розмежування понять малої ваги до гестаційного віку та затримки розвитку плода в клінічних дослідженнях [217].

Таким чином, проведене нами ретроспективне дослідження показало, що при ЗВУРП важливе значення мають антропометричні, гінекологічні, акушерські та антенатальні фактори ризику, які можуть негативно впливати на перебіг вагітності та сприяти розвитку ускладнень стану здоров'я новонароджених дітей. Етіологія і патогенез ЗВУРП є складними і потребують подальшого дослідження, що сприятиме покращенню прогнозування та своєчасного виявлення даної патології.

На наступному етапі роботи проведено загальноклінічний аналіз перебігу вагітності ускладненої ЗВУРП у жінок, що народили дитину з малою або з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б1 та Б2) та у жінок групи порівняння Б, що народили дітей з нормальними антропометричними показниками [218].

Аналіз обстежених жінок показав, що жінки, які народили дитину з малою або достатньою вагою до гестаційного віку (група Б1 та Б2) переважно

за віком були 30-39 років, але лише жінки, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) мали вік 20-29 років на відміну від групи порівняння Б.

Обтяжливий вплив соціальних факторів ризику відзначено у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), а саме нестійке сімейне та матеріальне становище внаслідок відсутності працевлаштування, наявність шкідливих звичок (тютюнопаління). В однаковій мірі відзначено в обох групах жінок (Б1 та Б2), вагітність яких ускладнена ЗВУРП, несвоєчасність диспансеризації з приводу вагітності та отримання пренатальної допомоги. Отримані нами дані знайшли підтвердження у роботі Sharma D. та ін. (2016) [92], які представили, що у матерів, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку значно частіше визначались гірші соціально-побутові умови, ніж у матерів, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку.

Аналіз екстрагенітальних, гінекологічних та акушерських факторів ризику дозволив констатувати, що в групах жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та завершилась народженням дитини з малою та достатньою вагою до гестаційного віку, найбільш часто відзначають в анамнезі серцево-судинну, сечовидільну, нервову або гінекологічну патологію (переважно хронічний сальпінгоофорит). Разом з тим, у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) найбільш часто виявляють поодинокий або поєднаний перебіг захворювань сечовидільної та нервової систем, а також такі акушерські фактори, як прееклампсія. Підтверджено, що прееклампсія є ключовим фактором ризику народження плода з малою вагою до гестаційного віку при ЗВУРП [203].

Встановлено, що жінки, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку мали значно більшу кількість вагітностей (від 1 до 6), з передчасним початком на більш ранніх термінах гестації, починаючи з 30-го тижня, розродженні шляхом кесаревого розтину, викликаного переважно

дистресом плода. Більшість плодів із ЗВУРП на тлі порушень функцій плаценти погано витримують стрес під час пологів, тому шанси на оперативне розродження у них набагато вищі. У роботі Marsál K. (2009) встановлено, що у 35% вагітних із ЗВУРП розродження здійснено шляхом кесаревого розтину та у 3% за допомогою акушерських інструментів [219]. У вагітних із ЗВУРП лише у 13,3% випадків пологи розпочинались самовільно, а у 46,7% випадках – пологи були індуковані за різними показаннями, причому найбільш часто – у 54,2% внаслідок гострого олігогідроаміону, значно рідше – у 4,2% внаслідок внутрішньоутробного виснаження плода [204].

Аналіз антропометричних показників народжених із малою вагою до гестаційного віку (група Б1) виявив у більшій кількості значно нижчі параметри ваги (від 1010 гр до 2000 гр) та росту (від 35,0 см до 48,0 см), але у меншій кількості параметри ваги тіла більше ніж 3000 гр. Показано, що переважна більшість новонароджених із малою вагою до гестаційного віку мала задовільний стан за шкалою Апгар, попри те, що лише у цій групі виявлено 28,0% дітей із незадовільним станом. У народжених із достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) показники ваги (від 2100 гр до 3500 гр) та зросту (від 44,0 см до 52,0 см) були практично співставними із групою дітей з нормальними антропометричними даними (група Б), але саме у цій групі у більшій частині дітей реєстрували вагу від 2501 до 3000 гр. Раніше, у дослідженні Jones D. C. та Hayslett J. P. вивчали 82 вагітності із підозрою на ЗВУРП із наявними первинно-нирковими захворюваннями та спостерігали середню масу тіла при народженні 2239 ± 839 г., маса тіла при народженні нижче 10-ї перцентилі відзначена у 37% немовлят і майже в 4 рази перевищувала очікувану вагу. У цьому дослідженні всі 60 випадків були зараховані після клінічно підтвердженого ЗВУРП і пройшли відповідне лікування. При цьому, із загальної когорти у 60 випадків з клінічним діагнозом ЗВУРП лише у 36 випадках (60,0%) вага малюків при народженні склала від 2501 до 3000 гр, лише у 17 (28,3%) випадків новонароджених не спостерігали значного поліпшення ваги при народженні попри лікування і 7 (11,7%)

випадків, вага тіла малюків при народженні не перевищувала 3000 гр. Авторами показано, що вага дитини при народженні може не відображати справжній статус ЗВУРП [220].

Наявність інфікування встановлено у 36,0% дітей, народжених з малою та у 43,8% дітей з достатньою вагою до гестаційного віку. Проте, лише немовлята народжені з малою вагою до гестаційного віку вірогідно частіше страждали інфекційними запальними захворюваннями легень, а саме пневмонією, на відміну від інших груп. Нещодавно показано, що у дітей народжених передчасно (до 32 тижнів) з малою вагою до гестаційного віку на відміну від народжених з достатньою вагою при ЗВУРП відтерміновано здійснює негативний ефект на функціонування дихальних шляхів у шкільному віці [221].

Постнатально, у немовлят, народжених з малою вагою до гестаційного віку частіше розвиваються патологічні ускладнення загального стану здоров'я з боку нервової (набряк або морфо-функціональна незрілість головного мозку, субependимальний крововилив) та серцево-судинної (відкрите овальне вікно та діагональна трабекула лівого шлуночка серця) систем. Подібно, у немовлят, народжених з достатньою вагою до гестаційного віку відзначено дещо помірний розвиток ускладнень з боку нервової (набряк головного мозку) та серцево-судинної (відкрите овальне вікно серця) систем. В експериментальній моделі розвитку ЗВУРП підтверджено отримані нами дані про порушення нейророзвитку у новонароджених за рахунок запальної реакції, яка може бути пов'язана з пошкодженням нейронів та порушенням білої речовини [222]. При ЗВУРП обмежений резерв харчування призводить до перерозподілу у плода кровотоку для підтримки функції і розвитку життєво важливих органів: головного мозку (феномен щадіння головного мозку), серця, наднирників з «обкраданням» кісткового мозку, м'язів, легень, органів шлунково-кишкового тракту, нирок [92]. Гіпоксія плода і підвищена опірність в судинному руслі плаценти при ЗВУРП викликають специфічні порушення в серцево-судинній

системі, що підвищує наступний ризик розвитку атерогенезу та метаболічного синдрому [223].

На даний момент значний інтерес представляє з'ясування механізмів розвитку ЗВУРП, асоційованих із станом матері разом із вивченням стану плода на пренатальному етапі розвитку, які носять компенсаторний характер та виникають у відповідь на несприятливі чинники. «Золотим стандартом» у допологовому моніторингу та діагностиці стану плода є ультразвукове антенатальне дослідження жінок, що допомагає здійснити прогнозування та виявлення патологічних змін. Проте, дуже важко діагностувати малу вагу до гестаційного віку до початку пологів та на ранніх термінах вагітності [224]. Попередні дані свідчать про те, що ефективність встановлення діагнозу малої ваги до гестаційного віку при УЗД у третьому триместрі коливається від 53% до 73% [225, 226]. Тим не менше, прогностична значущість даного методу на етапі допологової діагностики досі не втрачає своєї актуальності.

На наступному етапі роботи проведено оцінку показників плода та перебігу вагітності ускладненої ЗВУРП методом ультразвукового антенатального дослідження у жінок, що народили дитину з малою вагою або з достатньою вагою до гестаційного віку (групи Б1 та Б2) та у жінок групи порівняння Б, що народили дітей з нормальними антропометричними показниками [227].

Результати роботи показали, що строки проведення початкового УЗД були співставними в усіх групах Б: у жінок, що народили дитину з малою ($32,0 \pm 4,4$ тижні) або достатньою ($34,0 \pm 2,0$ тижні) вагою до гестаційного та жінок групи порівняння ($32,4 \pm 1,4$ тижні). Остаточне обстеження вірогідно раніше було у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку ($36,4 \pm 3,4$ тижні), ніж у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку ($37,3 \pm 1,7$ тижні) або у жінок групи порівняння ($39,4 \pm 0,8$ тижні). Нині діючі протоколи по догляду за вагітними включають проведення УЗД на 20 тижні гестації для оцінки вроджених аномалій та розміру плода

[228]. Ультразвуковий скринінг третього триместру в основному застосовується в окремих групах населення, при цьому ефективність звичайного ультразвукового скринінгу третього триместру, незалежно від інших характеристик матері та плода, не є високою та однозначною. За літературними даними не виявлено суттєвих переваг УЗД плода з малою вагою до гестаційного віку після 24 тижнів вагітності [229]. У проспективному когортному дослідженні 3977 новонароджених від жінок із ЗВУРП зроблено висновок, що УЗД у третьому триместрі додатково до УЗД другого триместру, сприяє виявленню плодів, що народилися в подальшому з малою вагою до гестаційного віку в 3 рази частіше, порівняно з селективним УЗД третього триместру [230, 231]. Тому, є необхідним подальший пошук підходів до вибору оптимального періоду для ультразвукового скринінгу, щодо несприятливих наслідків пологів.

Аналіз фетометрії плода виявив у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) при початковому та повторному обстеженні вірогідно нижчі показники ОЖ та ДС плода, ніж у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2). Тоді як, у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) показники БПР голівки, ОГ та ОЖ плода при початковому, а також показник ДС плода при повторному обстеженні вірогідно нижчі. Виявлення плодів з малою вагою до народження сприяє зменшенню несприятливих перинатальних наслідків та мертвонародження, дозволяють попереджати та прогнозувати розвиток ускладнень [232]. Більшість попередніх досліджень вивчають діагностичну цінність параметрів (доплер АП, СМА, венозної протоки, аортального перешийка та ін.) переважно у третьому триместрі вагітності [95]. Для ультразвукової діагностики ЗВУРП у II і III триместрах вагітності використовують виміри БПР або обвід голови, живота, діаметр трубчастих кісток (стегнова, плечова кістки) і їх співвідношення. Розміри голови і трубчастих кісток мало змінюються в залежності від порушень в живленні плода, тому точність виявлення ЗВУРП тільки за цими ознаками

становить близько 50%. Перш за все, при дефіциті поживних речовин змінюється розмір живота плода, який є непропорційно менше відповідних до терміну гестації розмірів голови і трубчастих кісток. Встановлено, що точність діагностики ЗВУРП при визначенні ОЖ становить 73,3%, а при комбінованому використанні більшого числа параметрів (розмір живота і голови, розрахункова ОВП, довжина стегна, відношення довжини стегна до ОЖ) перевищує 90% [17]. На підставі результатів фетометрії можна визначити ступінь затримки розвитку плода, яка, як правило, корелює зі ступенем тяжкості ПН і несприятливими наслідками: I ступінь – відставання на 2 тижні; II ступінь – відставання на 3-4 тижні; III ступінь – відставання більш ніж на 4 тижні.

Аналіз нестресової КТГ показав, що у 60,0% жінок, які народили дитину з малою вагою (група Б1) та у 31,3% жінок, що народили дитину з достатньою вагою (група Б2) стан плода за змінами серцевої діяльності оцінено як сумнівний (6-7 балів) з початковими порушеннями, і відповідно потребує динамічного спостереження. Показано, що поєднання визначення БПР плода методом УЗД та КТГ плода може додатково покращити виявлення плодів з плацентарною дисфункцією або ризиком передчасних пологів, з послідуєчим впровадженням вчасних терапевтичних заходів прийому стероїдів для дозрівання легень плода. Попередні дослідження показали, що новонароджені з малою або достатньою вагою до гестаційного віку, які були ідентифіковані антенатально, мають менший ризик захворюваності та смертності порівняно з тими, кого не ідентифікували антенатально [233, 234].

Результати нашої роботи підтвердили положення про вірогідно нижчі показники ОВП у групах Б1 та Б2 жінок, які народили дитину з малою ($2086,9 \pm 83,7$ г) або з достатньою ($2299,7 \pm 47,0$ г) вагою до гестаційного віку, ніж у групі порівняння Б ($2818,1 \pm 104,3$ г). Проте, відзначено відмінності у показниках ОВП нижче 3-ї та 10-ї перцентилі плодів: їх частка відповідно склала 52,0% та 24,0% у жінок, які народили дитину з малою вагою (група Б1)

та 37,5% та 12,5% у жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2).

Сумнівний стан плоду внаслідок хронічної гіпоксії за показниками БПП (6-7 балів) визначено у 68,0% жінок, які народили дитину з малою вагою (група Б1) та у 62,6% жінок, які народили дитину з достатньою вагою (група Б2), при цьому стан плоду оцінений у 6 балів виявляється вірогідно частіше саме у жінок, які народили дитину з малою вагою (група Б1). Маловоддя проявлялось значно частіше у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1): при початковому обстеженні у 4,0% осіб, а при повторному – у 12,0% осіб, тоді як його не виявлено у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2). Оцінка стану фетоплацентарного комплексу показала у жінок, що народили дитину з малою або достатньою вагою односпрямовані структурні зміни, що визначалось підвищенням рівня гіпоплазії, наявністю петрифікатів та зрілістю плаценти III ступеню. Передчасне старіння плаценти відмічене у 24,0% жінок, що народили дитину з малою та у 18,8% жінок, що народили дитину з достатньою вагою.

Оцінка плодово-плацентарної гемодинаміки показала, що одночасно в обох АП показники ІР та ІІ симетрично при початковому обстеженні, а також ІІ і при повторному обстеженні були вірогідно вищими, але показник ЦПС вірогідно нижчим у обох групах жінок Б1 та Б2, що народили дитину з малою або з достатньою вагою до гестаційного віку, ніж у жінок групи порівняння Б, що свідчить про підвищений опір кровотоку. Показники плодової гемодинаміки, ІР та ІІ демонструють зниження у СМА в динаміці вагітності у жінок, що народили дитину з малою або з достатньою вагою, що є відображенням односпрямованої компенсаторної централізації кровообігу з перерозподілом кровотоку. Виявлено високу частоту субкомпенсованої (36,0%) та декомпенсованої (12,0%) форм плацентарної дисфункції лише у жінок, які народили дитину з малою вагою до гестації (група Б1), що дає підстави відносити дану когорту вагітних до зони підвищеного ризику та уваги на предмет тактики подальшого вибору терміну та методу розродження.

При УЗД стану вагітної із ЗВУРП виявлене порушення плацентації, оксигенації та перерозподілу кровообігу плода, що відображається у підвищенні ПІ в АП, зниженні ПІ в СМА та рівні навколоплідних вод [235]. Показано, що вагітність ускладнена ЗВУРП більш часто, ніж вагітність з плодом малої ваги, викликає порушення фізіологічної адаптації матері, що відображається підвищенням периферичного судинного опору та зменшенням серцевого викиду [236]. Порушення ЦПС при ЗВУРП асоціюється зі зменшеною середньою вагою при народженні, яка менше 10-ї перцентилі та вищим рівнем кесаревого розтину при дистресі плода в пологах, нищим показником балів за шкалою Апгар менше 7 на 5 хвилин, підвищеним коефіцієнтом ацидозу новонароджених, зростанням тривалості перебування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії, вищим рівнем несприятливих наслідків та більшою частотою перинатальної смертності, що дозволяє використовувати його [237] разом з додатковою оцінкою БПП, доплером АП та швидкістю кровообігу в ворітній вені [238, 239] в якості ефективного раннього прогностичного маркера розвитку малої ваги до гестаційного віку (до 34 тижня вагітності).

Таким чином, УЗД перебігу вагітності на пізніх термінах (32-36 тижні) дозволяє з високою точністю та ефективністю проводити диференціальну діагностику затримки внутрішньоутробного розвитку плода і прогнозувати народження дитини з малою або достатньою вагою до гестаційного віку, але не дозволяє здійснювати допологовий моніторинг на ранніх термінах вагітності.

У жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку на відміну від жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку розвиваються впродовж вагітності більш виражені зміни, що відзначаються невідповідністю фетометричних показників (ОЖ та ДС) гестаційному терміну, маловоддям, порушенням реактивності серцево-судинної системи плода за даними нестресової КТГ, зміною фетоплацентарного комплексу, зокрема це структурні зміни та передчасне

старіння плаценти, порушення гемодинаміки плода та плацентарно-плодової гемодинаміки, формування субкомпенсованої та декомпенсованої форм плацентарної недостатності, що визначає формування малої ваги до гестаційного віку при народженні дитини і створює передумови для подальшого пошуку ефективного прогностичного маркеру ЗВУРП на ранніх термінах вагітності.

На наступному етапі дослідження для виявлення ранніх прогностичних маркерів розвитку ЗВУРП проведено вивчення ключових ангіогенних факторів, які регулюють механізми розвитку та функціонування плаценти – ТФР- β_1 та його ко-рецептора – рЕнг у жінок основної групи Б, які народили дітей із ЗВУРП та у жінок групи порівняння Б, що народили дітей з нормальними антропометричними показниками [240].

Дослідження ангіогенних факторів є важливим у патогенезі ЗВУРП. Відомо, що плейотропний цитокін ТФР- β_1 в основному продукується лейкоцитами, проявляючи переважно протизапальну дію, і тим самим сприяє підтримці імунної толерантності та цілісності ендотелію. рЕнг – це розчинний рецептор ТФР- β , який зв'язує ТФР- β і зменшує його біодоступність. рЕнг пригнічує імунорегуляторну дію TGF- β та діє, як антиангіогенний фактор у плаценті, пригнічуючи проникність судин та опосередковану оксидом азоту вазодилатацію [241]. Показано, що завдяки протизапальному та імунодепресивному ефекту ТФР- β регулює кілька аспектів вагітності: як ключовий регулятор клітин Th17, бере участь у регуляції інвазії матки трофобластами та є ключовим регулятором фетоплацентарного ангіогенезу. Під час заключної фази гестації ТФР- β продукується синцитіотрофобластами, клітинами хоріонічної пластинки та екстравільозними трофобластами. Нерегульована активність ТФР- β у трофобластах стимулює секрецію медіаторів у позаклітинний матрикс, активує фіброз та диференціювання міофібробластів, пригнічує регенерацію міоцитів [242], що ймовірно, перешкоджає фізіологічній функції плаценти і, отже, і нормальному внутрішньоутробному розвитку плода.

У проведеному дослідженні нами показано, що у III триместрі рівень концентрації ТФР- β_1 достовірно у 3,2 рази нижче у жінок, які народили дітей із ЗВУРП, ніж у жінок групи порівняння Б. Тоді як, рівень концентрації рЕнг достовірно у 2,6 рази вище у жінок, які народили дітей із ЗВУРП, ніж у жінок групи порівняння Б. Аналіз секреції обох маркерів, проведений у паралелі із УЗД виявив поступове зростання їх рівня при збільшенні строку гестації. При повторному обстеженні визначено однаковий взаємно протилежний тренд обох показників, зокрема із підвищенням строку гестації рівень ТФР- β_1 поступово знижувався, та навпаки, рівень рЕнг – поступово підвищувався з перехрестом у 35 тижнів гестації у жінок основної групи Б і з перехрестом у 40,2 тижні гестації у жінок групи порівняння Б, що необхідно враховувати при прийнятті рішення про необхідність визначення рівня маркерів ТФР- β_1 та рЕнг у відповідності до терміну гестації вагітної.

Рівень концентрації ТФР- β_1 у жінок із ЗВУРП, які народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група Б4) вірогідно вище, ніж у жінок із ЗВУРП, які народили дітей після 37 тижня вагітності (група Б3). Рівень концентрації рЕнг при початковому визначенні вірогідно вище, а при повторному – вірогідно нижче у жінок із ЗВУРП, які народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група Б4), ніж у жінок із ЗВУРП, які народили дітей після 37 тижня вагітності (група Б3), що може мати прогностичне значення у ранній оцінці ризиків передчасного народження дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності. Кореляційним аналізом підтверджено зв'язок маркерів ТФР- β_1 і рЕнг зі станом плода та вадами розвитку плода, гемодинамікою, інфікуванням. Виявлено зв'язок рівня концентрації ТФР- β_1 на початковому етапі верифікації ЗВУРП методом УЗД з показниками плодово-плацентарної гемодинаміки, а також взаємозв'язок між рівнем концентрації рЕнг на повторному етапі з фетометрією плода. Встановлено кореляцію між рівнем концентрації ТФР- β_1 взятим повторно та наявністю інфікування в анамнезі вагітної.

Для визначення значущості ТФР- β_1 та рЕнг в якості діагностичних маркерів при ЗВУРП проведено ROC-аналіз, який продемонстрував отриману

модель як задовільну і обґрунтував перспективність їх використання на ранніх етапах верифікації ЗВУРП у визначенні народження дітей з малою вагою до гестаційного віку, що додатково поглиблює уявлення про їх участь в реалізації адаптаційно-ангіогенних функцій при ЗВУРП.

Потенційна роль ТФР- β_1 та рЕнг у розвитку вагітності, ускладненої ЗВУРП недостатньо добре з'ясована. Отримані нами дані про зниження рівня ТФР- β_1 у третьому триместрі при ЗВУРП узгоджуються з іншими даними [138, 139]. Є дані про вищий рівень ТФР- β_1 у першому триместрі при ЗВУРП у материнській та пуповинній крові плода, ніж у крові немовлят, що народились з достатньою вагою до гестаційного віку вчасно до строку [140]. Але, також, є дослідження, які не виявили різниці у рівні ТФР- β_1 у крові при нормотензивній вагітності та вагітності ускладненій ПЕ [243], в плаценті жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП та ПЕ [244] та змін у експресії гена ТФР- β_1 у зразках плаценти жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку [245]. У роботах ряду авторів показано, що у вагітних з ПЕ та ЗВУРП вищий рівень рЕнг прямо корелює з передчасним народженням плода раніше 34 тижнів гестації, є незалежним маркером ризику розвитку плода з малою вагою до гестаційного віку, тяжкістю перебігу патології [246, 247]. Ймовірним є припущення, що внутрішньоутробне запалення, пов'язане з недозрілістю та низькою вагою при народженні, може спричинити протирегуляторну протизапальну реакцію, що призводить до збільшення вироблення ТФР- β_1 на початкових строках гестації у матері, і є своєрідним компенсаторним механізмом, але недоношені діти, рівно як і діти з малою вагою до гестаційного віку, не завжди можуть отримати повну перевагу від материнського ТФР- β_1 за рахунок посиленого синтезу рЕнг, що призводить лише до розвитку ендотеліальної дисфункції та часткової компенсації.

Таким чином, на основі отриманих нами даних можна дійти висновку, що визначені нами маркери ТФР- β_1 та рЕнг з високою інформативністю дозволяють використовувати їх прогностичну значущість у ризику розвитку малої ваги при народженні у вагітних із ЗВУРП. Встановлено взаємозв'язок

рівня концентрації ангіогенних маркерів ТФР- β_1 та рЕнг розвитку ЗВУРП з рівнем показників УЗД стану плода та гемодинаміки, інфікування в анамнезі, розвитком вад, що розкриває перспективи їх прогностичної значущості та комплексного застосування у поєднанні з визначенням показників функціональної діагностики в клінічній практиці на антенатальному етапі. Побудована нами прогностична модель ризику розвитку малої ваги у новонародженого за участю ТФР- β_1 та рЕнг на основі методу регресії та ROC-аналізу володіє високою інформативністю для обґрунтування початку превентивних заходів на ранніх етапах вагітності.

Розвиток плода повністю залежить від плаценти, яка виконує важливу роль у забезпеченні імунного захисту, транспорті поживних речовин, секреції гормонів та обмеженні впливу шкідливих чинників. Дисфункція плаценти, асоційована з ушкодженням одного або декількох з цих процесів, може призвести до передчасних пологів, ЗВУРП та інших ускладнень, пов'язаних із захворюваністю та смертністю плода та новонародженого [248]. Тому оцінка стану плаценти є важливою частиною акушерської допомоги.

На наступному етапі роботи проведено морфофункціональний аналіз стану плацент та вивчено роль M1 і M2 макрофагів у плаценті жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня або до 36⁺⁶ тижня гестації [249, 250].

Аналіз органометричного дослідження відзначив вірогідно нижчі показники маси та площі плацент та вищі показники ППК у групі В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, ніж у групі порівняння В. Під час гістологічного дослідження плацент жінок групи В, вагітність яких обтяжена ЗВУРП, на відміну від жінок групи порівняння В, відзначено невідповідність її зрілості терміну гестації, порушення дозрівання ворсин хоріона переважно за дисоціативним типом. Так, серед зрілих термінальних ворсин в препаратах даної групи часто виявляли як зрілі, так і незрілі проміжні ворсини, групи хаотичних склерозованих ворсин. Нерідко реєстрували зони інволютивно-дистрофічних

процесів у вигляді афункціональних ділянок, зокрема внаслідок надлишкового відкладення фібриноїда у міжворсинчастому просторі. Значно частіше в плаценті жінок із ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності (група В1), на відміну від жінок, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2) відзначали в стромі ворсин збільшення сполучної тканини (42,9% проти 22,2%), посилення колагеноутворення – фіброзу (42,9% проти 22,2%), значні ділянки локації дистрофічного кальциноза (71,4% проти 11,1%). Проте в плаценті жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2), на відміну від жінок, що народили дітей після 37 тижня (група В1) відзначено більш виражені ознаки гіповаскуляризації – кровоносні судини в стромі ворсинкового хоріону неоднорідного кровонаповнення (22,2% проти 14,3%), малокров'я (55,6% проти 42,9%), а також більш виражену гіпоплазію ворсин хоріона за рахунок зниженої проліферації термінальних ворсин (11,1% проти 42,9%), що свідчило про нездатність термінальних ворсин здійснювати компенсаторні реакції в повному обсязі.

Разом з тим, в обох групах (В1 та В2) жінок, вагітність яких пов'язана зі ЗВУРП деструктивні і дегенеративні процеси поєднувалися з ознаками компенсаторно-приспосувальних реакцій в термінальних ворсинах з утворенням синцитіальних вузликів, гіперплазією капілярів і активним утворенням сінцитіокапілярних мембран.

Морфометричний аналіз показав, що у плаценті жінок зі ЗВУРП, які народили дітей до 36⁺⁶ тижня, на відміну від жінок, які народили дітей після 37 тижня вагітності вірогідно нижчі показники діаметру та площі гемокапілярів, об'ємної щільності капілярів, відсотку утворення СКМ від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти та частки симпластичних вузликів, але вірогідно вищі показники товщини синцитіотрофобласту та об'ємної щільності сполучної тканини термінальних ворсин, що свідчило про трансформацію ворсин хоріона і судинного компонента плаценти.

В групі жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня виявлено позитивний високої сили кореляційний зв'язок між масою

новонародженої дитини та середньою кількістю гемокапілярів у ворсинчастому хоріон. У жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП і завершилася народженням дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності виявлено позитивний кореляційний зв'язок між масою новонародженого і площею плаценти, поперечним розрізом пуповинного канатика, середньою площею термінальних ворсин та середньою площею гемокапілярів у ворсинчастому хоріоні.

Отримані нами дані узгоджуються з дослідженнями, в яких вивчався взаємозв'язок між післяпологовою морфометрією плаценти і масою тіла дитини при народженні. Показано, що низька маса тіла при народженні співставна з низькими показниками маси, об'єму і площі плаценти при ЗВУРП [251]. Висловлено припущення, що морфологічні зміни плаценти при ЗВУРП можуть бути викликані перфузією плаценти внаслідок зменшення судинного русла і гіповаскуляризації термінальних ворсин [252]. Однак, дані, що стосуються дослідження морфометричних параметрів у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП і завершилася народженням дітей після 37 тижня або до 36⁺⁶ тижня вагітності залишаються нечисленними.

Результати морфометричного дослідження показали, що при ЗВУРП відзначаються характерні ознаки плацентарної недостатності. Особливо важливим морфологічним показником стану плаценти є васкуляризація, розвиток і зростання ворсин. При цьому, морфофункціональні зміни, виявлені нами в плаценті жінок, вагітність яких завершилася після 37 тижня вагітності свідчать про наявність стану гіперфункції з включенням компенсаторно-приспосувальних механізмів, тоді як зміни в плаценті жінок, вагітність яких завершилася до 36⁺⁶ тижня вагітності свідчать про наявність недостатності компенсаторних процесів, відображаються порушенням судинно-стромального компонента ворсинчастого хоріона і розвитком інволютивно-дистрофічних змін. До відмінних рис морфофункціональних показників плацент жінок, вагітність яких пов'язана зі ЗВУРП і завершилася до 36⁺⁶ тижня вагітності, можна віднести більш виражені ознаки гіповаскуляризації і

гіпоплазії ворсин хоріона, що виражалось підвищенням утворенням фіброзу, зниженою проліферацією термінальних ворсин і зменшенням середньої площі гемокапілярів на відміну від показників плацент жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП і завершилася після 37 тижня вагітності. Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших авторів [45], які показали, що при ЗВУРП відзначається зменшення кількості, довжини, обсягу і площі капілярів в термінальних ворсин. У двох дослідженнях [253], проведених в популяції з ПЕ і ЗВУРП (пологи в терміні гестації від 22 до 32 тижнів вагітності) показано, що характерними морфологічними змінами в плаценті при ЗВУРП, яка завершилася передчасними пологами є комбінація ушкоджень плацентарного ложа і строми ворсин, а саме надлишковий фіброз і гіповаскуляризація. Отже, виявлені зміни в плаценті можуть свідчити про єдиний механізм у системному ураженні ворсин хоріона не тільки на тканинному, а й на клітинному рівні, що викликає порушення регуляції адаптаційних гомеостатичних реакцій.

У проведеному нами дослідженні встановлено локалізацію CD68⁺ (M1 тип) і CD163⁺ (M2 тип) макрофагів / моноцитів у плацентах, як жінок з фізіологічним перебігом вагітності, так і жінок, вагітність яких ускладнена ЗВУРП, що підтверджує важливу роль даних клітин у регуляції гомеостатичних процесів в плаценті. Проте, нині залишається відкритим питання їх ролі у плаценті при ЗВУРП, оскільки, ймовірно, що вони зазнають впливу факторів локального мікрооточення, яке сприяє поляризації з урахуванням виниклих умов в плаценті під час вагітності. Разом з тим, не можна виключити вплив самих макрофагів на розвиток і ремоделювання ворсин хоріона шляхом стимуляції або пригнічення проліферації інших мезенхімальних клітин, контроль ангіогенезу ворсин шляхом секреції ангіогенних цитокінів, регуляції трансформації трофобласта за допомогою індукції апоптозу трофобластів і утворення синцитіальних вузликів [254-256].

Важливо відзначити, нами вперше досліджено поляризацію про- та потизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів (CD68⁺ та CD163⁺) у різних тканинних компартментах – амніоні, стромі, фібротично змінених ворсинах та

кровоносних капілярах ворсин, міжворсинчастому просторі, що дозволило комплексно оцінити рівень дисбалансу імунних механізмів макрофагальної системи у плаценті при ЗВУРП. Механізм участі макрофагів різних компартментів плаценти у регуляції процесів при ЗВУРП залишається досі повністю не вивченим, а представлені дані є обмеженими і суперечливими.

Отримані нами результати показали, що у плацентарному амніоні рівень експресії CD163+ макрофагів вірогідно вищий у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2), ніж у групі порівняння В. В амніоні зареєстровано вірогідно нижчий рівень CD163+ макрофагів у жінок, що народили дітей із ЗВУРП після 37 тижня (група В1) на відміну від жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2). В даному компартменті плаценти співвідношення CD68+/CD163+ у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності склало 0,6, а у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності – 0,4. У нещодавно представленому дослідженні було показано [257], що CD14+ CD68+ моноцити / макрофаги в амніотичній рідині та амніотичній оболонці переважно мають фетальне походження і виконують «сторожову» функцію у відповідь на запалення або інфікування навколоплідних вод. Ймовірно, що фетальні клітин у відповідь на подразнення шляхом хемотаксису мігрують із судин плода через пуповину та хоріальну платівку для подальшої інфільтрації навколоплідних вод [258]. Встановлено, що підвищений рівень моноцитів / макрофагів в амніотичній рідині та амніотичній оболонці виявляється у жінок, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності, при внутрішньоамніотичному запаленні або інфекції [259]. Ймовірно, що підвищений рівень прозапального профілю CD68 макрофагів при передчасних пологах може пояснюватися участю даних клітин в декількох процесах одночасно (дозрівання фето-плацентарної тканини, підготовка матки до пологів, розрив амніотичних оболонок і т.п.), які супроводжуються активацією запальних процесів [260]. Підтвердженням залучення макрофагів в етіологію передчасних пологів є дані про підвищення концентрації CCL2 в навколоплідних водах жінок, які народили передчасно дітей, як при наявності,

так і при відсутності внутрішньоамніотичної інфекції, в порівнянні з жінками, які народили в строк [261]. У кількох дослідженнях було висловлено протилежне припущення про те, що макрофаги не є необхідними для дозрівання шийки матки, але грають роль в післяпологовій репарації [262].

В стромі термінальних ворсин хоріону рівень експресії CD68+ та CD163+ макрофагів вірогідно нижчий у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів або до 36⁺⁶ тижнів вагітності (групи B1 та B2), ніж у групі порівняння В. В стромі ворсин зареєстровано вірогідно нижчий рівень CD68+ та CD163+ макрофагів у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів (група B1) на відміну від жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижнів вагітності (група B2). В стромі термінальних ворсин рівень співвідношення CD68+/CD163+ макрофагів у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижнів вагітності склав 0,4, а у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижнів вагітності – 0,5. Виявлене нами переважання популяції CD163 M2 макрофагів над фенотипом CD68 M1 макрофагів в стромі термінальних ворсин плаценти всіх груп жінок знайшли підтвердження у роботах інших авторів [183], які досліджували їх роль при передчасних пологах, спричинених хоріоамніонітом, ПЕ тяжкого ступеня та HELLP синдромом. Два незалежні дослідження показали, що щільність CD68 + макрофагів (клітин Гофбауера) значно зменшується при хоріоамніоніті [187, 263]. Основний механізм зменшення клітин Гофбауера під час хоріоамніоніту чи ПЕ невідомий, але припускають, що зменшення цих клітин обумовлено апоптозом, посиленою участю в процесах фагоцитозу (CD163 макрофаги), зниженням толерогенної активності, що може сприяти запальному пошкодженню тканин. Окрім того, CD163 макрофаги, ймовірно, конститутивно експресуються в плаценті протягом усієї вагітності, тоді як CD68 макрофаги мають змінну експресію з плином часу, інтенсивність якої сягає піку у другому триместрі і знижується в міру прогресування вагітності у третьому триместрі [183, 263, 264]. Показано, що зниження рівня CD68 макрофагів асоціюється з передчасним дозріванням стромы плаценти та передчасними пологами до строку гестації [263].

У фіброзно змінених термінальних ворсинах рівень експресії CD68+макрофагів вірогідно вищий у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності (група В1), ніж у групі порівняння В. У фіброзно змінених термінальних ворсинах рівень експресії CD68+макрофагів вірогідно вищий у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня (група В1), ніж у жінок зі ЗВУРП, що народили до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2). У фіброзно змінених термінальних ворсинах рівень експресії CD163+макрофагів вірогідно вищий у жінок зі ЗВУРП, що народили до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2), ніж у групі порівняння В. В фіброзно змінених термінальних ворсинах рівень співвідношення CD68+ (M1 макрофаги) до рівня CD163+ (M2 макрофаги) у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня – 0,9, а у жінок зі ЗВУРП, що народили до 36⁺⁶ тижня вагітності – 0,7. У роботі Costa M. L. показано, що шар синцитіотрофобласту, який вкриває поверхню плаценти, завжди містить місця пошкодження під час здорової вагітності, особливо у місцях між двома ворсинками. Відкладення фібрину, як правило, присутні в місцях розривів синцитію [265]. Thomas J. R. та співавтори роботи припускають, що макрофаги, які виявляються в місцях пошкодження синцитію, і є посередниками процесу відновлення, оскільки вони набувають фенотипу відновлення тканин, подібно до макрофагів при фіброзі печінки. Виявлені авторами макрофаги переповнені краплями ліпідів і не реалізують фагоцитоз, можливо, внаслідок досягнення клітинами точки "насичення" через поглинання клітинних уламків на поверхні плаценти, що призводить до зменшення подальшого фагоцитозу [266].

Всередині кровоносних судин ворсинкового хоріону рівень експресії CD68+ мононуклеарних клітини (моноцити та В-лімфоцити) вірогідно нижчий, а CD163+мононуклеарів – вище у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня або до 36⁺⁶ тижня вагітності (групи В1 та В2), ніж у групі порівняння В. Всередині кровоносних судин ворсин зареєстровано вірогідно нижчий рівень CD68+ мононуклеарів та навпаки, вищий рівень CD163+мононуклеарів у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня

(група В1) на відміну від жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2). Всередині судин термінальних ворсинах рівень співвідношення CD68⁺ (М1 макрофаги) до рівня CD163⁺ (М2 макрофаги) у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня – 1,1, а у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності – 2,3. У міжворсинчастому просторі рівень експресії CD68⁺ та CD163⁺ мононуклеарних клітини (моноцити та В-лімфоцити) вірогідно вищий у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня (група В1), ніж у групі порівняння В. Рівень експресії CD163⁺ мононуклеарів вірогідно вищий у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2), ніж у групі порівняння В. У міжворсинчастому просторі зареєстровано вірогідно вищий рівень CD68⁺ та CD163⁺мононуклеарів у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня (група В1) на відміну від жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (група В2). У міжворсинчастому просторі рівень співвідношення CD68⁺ (М1 макрофаги) до рівня CD163⁺ (М2 макрофаги) у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня – 1,3, а у жінок зі ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності – 1,5. Виявлена нами гіперекспресія CD68 прозапальних моноцитів у жінок, вагітність яких завершилася передчасними пологами узгоджуються з результатами ряду авторів [267, 268] про те, що мононуклеари периферичної крові, які надходять в міжворсинчастий простір можуть почати диференціюватися в зрілі макрофаги М1 профілю під впливом М1-активуючих запальних стимулів навколишнього середовища, однак, при необхідності, вони можуть реполяризуватися в М0 або навіть в М2 макрофаги в залежності від потреб та впливу факторів мікрооточення [269].

Таким чином, при ЗВУРП в плаценті відзначається розвиток патоморфологічних змін характерних для плацентарної недостатності. У цьому дослідженні в плаценті жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП і завершилася після 37 тижня вагітності (група В1) на відміну від фізіологічної вагітності (група порівняння В) встановлена трансформація ворсин хоріона і судинного компонента плаценти за рахунок зниження середньої площі термінальних

ворсин і збільшення середньої площі гемокапілярів, зменшення кількості CD68 макрофагів, що відносяться до профілю M1 з переважанням популяції CD163, M2 макрофагів. Отже, можна відзначити порушення компенсаторних механізмів з частковою їх адаптацією, оскільки CD68 макрофаги прозапального пулу прямо асоційовані з запальною інфільтрацією плаценти і збільшенням проліферації термінальних ворсин з компенсацією обмінних процесів, тоді як CD163 макрофаги протизапального пулу впливають на формування гемодинамічних пристосувальних реакцій.

У плаценті жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП і завершилася до 36⁺⁶ тижня вагітності (група B2) мали місце порушення судинно-стромального компонента ворсинчатого хоріона з розвитком інволютивно-дистрофічних змін за рахунок зниження середньої площі термінальних ворсин. В даному випадку роль макрофагів необхідно розглядати значно ширше. На наш погляд, їх участь асоційоване з порушенням компенсаторних механізмів в плаценті, так як кількість CD68 макрофагів прозапального пулу негативно асоційована з запальною інфільтрацією плаценти, ймовірно, внаслідок дисрегуляторних процесів, викликаних гіповаскуляризацією, що також асоційоване зі зниженою масою новонароджених, що в цілому, ймовірно, і визначає розвиток хронічної плацентарної дисфункції і підсилює формування ЗВУРП. Вважаємо, що результати проведеного дослідження сприятимуть поліпшенню в діагностиці ЗВУРП і недоношеності плоду, і, отже, до своєчасного виявлення, запобігання і лікування.

Таким чином, в ході проведеного дослідження встановлено ключову роль ангіогенного фактора ТФР- β_1 та його корецептор – рЕнг в якості ранніх прогностичних предикторів розвитку ЗВУРП, що є особливо актуальним при клінічному застосуванні (рис. 1).

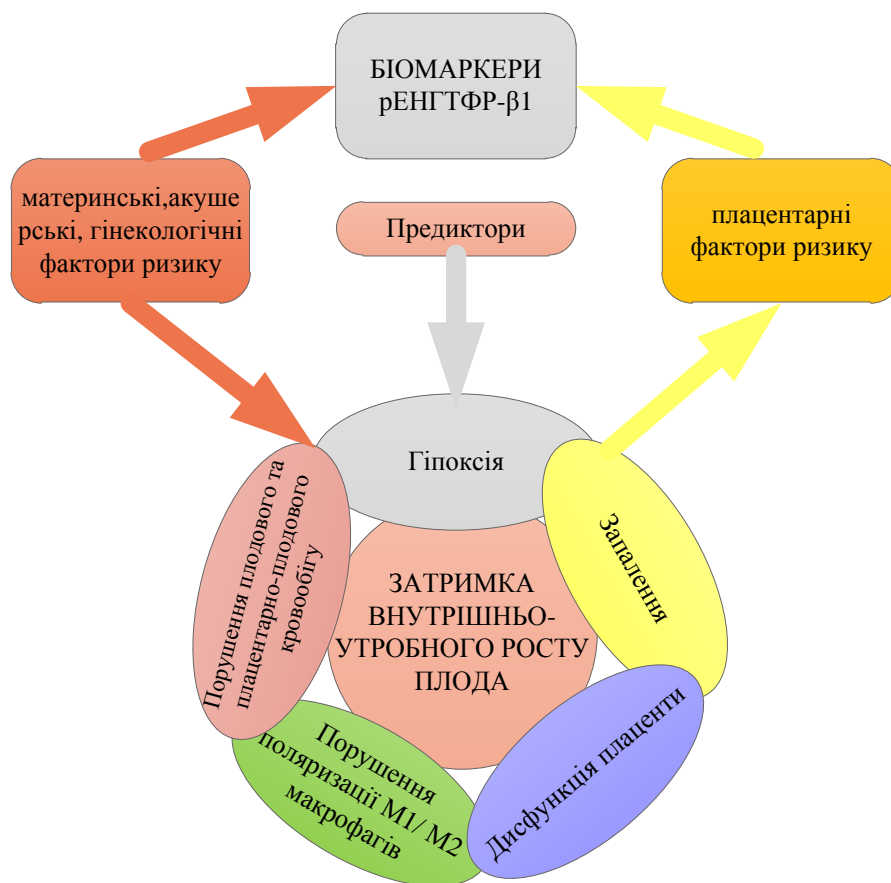


Рис.1. Схема ролі ТФР-β₁ та рЕнг, як ранніх прогностичних предикторів розвитку ЗВУРП.

Раннє прогнозування уповільненого зростання плоду, малої ваги до гестаційного віку і передчасних пологів на допологовому етапі є особливо важливим, оскільки ретельний моніторинг і своєчасне розродження можуть запобігти розвитку несприятливих або летальних наслідків серед немовлят. Багатокомпонентний вплив різноманітних факторів може сприяти підвищеному ризику виникнення та прогресування ЗВУРП, тому своєчасна корекція факторів ризику сприятиме оптимізації ведення вагітності та покращенню перинатальних наслідків.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства та гінекології, яке полягає у визначенні прогностичних критеріїв розвитку ЗВУРП на основі вивчення клініко-діагностичних та додаткових ангіогенних факторів ризику.

1. За даними ретроспективного аналізу факторами ризику ЗВУРП були: патологія серцево-судинної системи (47,6%), інфекційне ураження сечостатевої системи (69,8%), обтяжений гінекологічний анамнез (25,3%) та соціальна дезадаптація (11,1%).
2. У жінок зі ЗВУРП, які народили дитину з МВДГ, на відміну від жінок, які народили дитину з ДВДГ вагітність проходила на тлі анемії (44,0% проти 43,8%), респіраторних захворювань (56,0% проти 68,8%), гіпертензивних розладів (40,0% проти 12,5%). Пологи відбулися до 36⁺⁶ тижня вагітності (в 48,0% проти 37,5%), розродженні шляхом кесаревого розтину – в 68,0% проти 18,8%, з основними показаннями в групі з МВДГ – дистрес плода під час вагітності (48,0%) та приєднання прееклампсії (16,0%).
3. При УЗД у жінок з МВДГ в 1,2 рази нижчий рівень маловоддя, знижені показники розміру плода ОЖ (80,0% проти 50,0%) та ДС (68,0% проти 31,3%), вищий рівень ПІ АП (1,8 проти 0,9) та нижчий рівень ЦПС (1,03 проти 1,5).
4. При ЗВУРП відмічається зниження концентрації ангіогенного фактору ТФР- β_1 у 3,2 рази та підвищення концентрації його корецептора – рЕнг у 2,6 рази. Зниження рівня концентрації ТФР- β_1 нижче 143,7 нг/мл, та підвищення рівня рЕнг вище 4,5 нг/мл – свідчить про високий ризик розвитку плода малої ваги до гестаційного віку у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП.
5. У плаценті виявлено компенсаторну гіперплазію плацентарної тканини при ЗВУРП, морфологічна структура якої у жінок, що народили дітей після

37 тижнів характеризувалася збільшенням сполучної тканини в 1,9 рази, підвищеним колагеноутворенням в 1,9 рази та ділянками дистрофічного кальциноза (в 6,4 рази); тоді як у жінок, що народили до 36⁺⁶ тижня – відзначено в 1,6 рази більш виражені ознаки гіповаскуляризації, в 1,3 рази частіше визначається малокровне кровонаповнення судин стромы; нижчі показники діаметру (в 1,2 рази) та площі (в 1,4 рази) гемокапілярів, нижче в 2 рази показники відсотку утворення СКМ від всіх капілярів термінальних ворсин плаценти. Крім того є ознаки вираженої гіпоплазії ворсин хоріона, а саме зниження проліферації термінальних ворсин в 3,9 рази; збільшення об'ємної щільності сполучної тканини в 1,2 рази та зменшення частки симпластичних вузликів в 1,8 рази.

6. При ЗВУРП відбуваються зміни в плаценті, які супроводжується порушенням поляризації про- та протизапальної M1 та M2 субпопуляцій макрофагів (CD68+ та CD163+) у різних тканинних компартментах (амніоні, стромі та кровоносних капілярах ворсин, міжворсинчастому просторі). При вагітності ускладненій ЗВУРП у жінок, які народили дитину після 37 тижня на відміну від жінок, які народили дитину до 36⁺⁶ тижня рівень експресії CD68+ макрофагів / мононуклеарів зростає в 1,3 рази у фіброзно змінених термінальних ворсинах і в 1,4 рази в міжворсинчастому просторі, але знижується в 1,3 рази у стромі всередині кровоносних судин ворсин, тоді як рівень експресії CD163+ макрофагів / мононуклеарів зростає в 1,6 рази в всередині кровоносних судин ворсин і міжворсинчастому просторі, але знижується в 1,6 рази в амніотичній оболонці та в 1,3 рази у стромі термінальних ворсин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП з народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку використовувати визначення концентрації ТФР- β_1 та рЕнг в крові матері. Зниження рівня концентрації ТФР- β_1 нижче 143,7 нг/мл та підвищення рівня рЕнг вище 4,5 нг/мл – свідчить про потенційно високий ризик розвитку плода малої ваги до гестаційного віку у жінок, вагітність яких обтяжена ЗВУРП.
2. Для підтвердження діагнозу ЗВУРП розроблено та впроваджено в практику нові методи визначення локалізації М1 та М2 макрофагів / мононуклерів в амніоні та всередині кровоносних судин ворсин, що може застосовуватися в клініко-діагностичних лабораторіях для диференційної діагностики між маловаговою і конституційно малою дитиною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рогач ІМ, Керецман АО, Гаджега ІІ. Огляд динаміки демографічної ситуації в Україні та її регіонах на фоні країн ЄС та світу: проблеми та перспективи. Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини. 2019;2(44):49-56. doi: 10.24144/1998-6475.2019.44.49-56.
2. Марушко РВ, Дудіна ОО. Сучасні аспекти перинатальної смертності в Україні. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020;2(82): 76-85. doi: 10.15574/pp.2020.82.76.
3. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;2(6): 332-6.
4. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 May;295(5):1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
5. Sheridan C. Intrauterine growth restriction-diagnosis and management. *Aust Fam Physician.* 2005 Sep;34(9):717-23.
6. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):400-8. doi: 10.1002/uog.13190.
7. Протокол медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні. Затверджено наказом МОЗ України № 584 від 29.08.2006:1-16.
8. Макаренко МВ. Сравнительный анализ причин задержки внутриутробного развития плода. *Здоровье женщины.* 2014;6(92): 103-105.
9. Жук СІ, Пехньо НВ, Ночвіна ОА. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода/малий для гестаційного віку плід: діагностичні критерії

- та алгоритм ведення. Здоровье женщины. 2019;7(143):25–30. doi: 10.15574/HW.2019.143.25.
10. Жук СІ, Щуревська ОД. Стрес програмування плода. Здоровье женщины. 2017;1(117): 116-119.
 11. Пасиешвили НМ, Лупояд ВС, Ильченко ВА, Мошко ЮА. Плацентарная дисфункция (недостаточность) и задержка роста плода. Міжнародний Медичний журнал. 2019;1: 43-51.
 12. Овчарук ВВ. Оптимізація методів діагностики при затримці росту плода у вагітних. Актуальні Питання Педіатрії, Акушерства та Гінекології. 2016;2: 87-90. doi: 10.11603/24116-4944.2016.2.6870.
 13. Sherin UD, Chu A. Intrauterine Growth Restriction: Hungry for an Answer. Physiology (Bethesda). 2016 Mar;31(2):131-46. doi: 10.1152/physiol.00033.2015.
 14. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clin Med Insights Pediatr. 2016 Jul 14;10:67-83. doi: 10.4137/CMPed.S40070.
 15. Tesfa D, Tadege M, Digssie A, Abebaw S. Intrauterine growth restriction and its associated factors in South Gondar zone hospitals , Northwest Ethiopia, 2019. Arch Public Health. 2020 Sep 29;78(89):2-9. doi: 10.1186/s13690-020-00475-2. eCollection 2020.
 16. Darendeliler F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Jun;33(3):101260. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.001.
 17. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Guideline No. 31. 2013;31:1-16. [Online]. Available: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf.
 18. Kapaya H, Dimelow ER, Anumba D. Is portable foetal electrocardiogram monitor feasible for foetal heart rate monitoring of small for gestational age

- foetuses in the home environment. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Nov;39(8):1081-1086. doi: 10.1080/01443615.2019.1587394.
19. Bezemer RE, Schoots MH, Timmer A, Scherjon SA, Erwich JJHM, van Goor H et al. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology. *Front Immunol.* 2020 Aug 20;11:1-14. doi: 10.3389/fimmu.2020.01898. eCollection 2020.
20. Villamor-Martinez E, Kilani MA, Degraeuwe PL, Clyman RI, Villamor E. Intrauterine growth restriction and patent ductus arteriosus in very and extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 8;10:58. doi: 10.3389/fendo.2019.00058. eCollection 2019.
21. Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 May;55(5):613-620. doi: 10.1002/uog.20414.
22. Okai CA, Russ M, Wölter M, Andresen K, Rath W, Glocker MO et al. Precision diagnostics by affinity-mass spectrometry: a novel approach for fetal growth restriction screening during pregnancy. *J Clin Med.* 2020 May 7;9(5):1374. doi: 10.3390/jcm9051374.
23. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ondrackova M, Pirkova P, Kestlerova A, Novotna V et al. Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue in pregnancy-related complications. *DNA Cell Biol.* 2015 Jun;34(6):437-57. doi: 10.1089/dna.2014.2687.
24. Мараховская ТА. Роль факторов роста в патологии беременности. *Биология. Химия.* 2018;4(70): 91-111.
25. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Гужевская ИВ. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье женщины.* 2013;1(77): 126-129.

26. Ning F, Liu H, Lash GE. The Role of Decidual Macrophages During Normal and Pathological Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Mar;75(3):298-309. doi: 10.1111/aji.12477.
27. Brown MB, von Chamier M, Allam AB, Reyes L. M1/M2 macrophage polarity in normal and complicated pregnancy. *Front Immunol*. 2014 Nov 24;5:606. doi: 10.3389/fimmu.2014.00606.
28. Zhang Y-H, He M, Wang Y, Liao A-H. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy. *Front Immunol*. 2017 Feb 9;8:120. doi: 10.3389/fimmu.2017.00120.
29. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10;79:541-566. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339.
30. Кайдашев ИП. Поляризация макрофагов и регуляция иммунного ответа. *Журнал НАМН України*. 2017;23(1-2):9-22.
31. Li X, Shen L, Tan H. Polymorphisms and plasma level of transforming growth factor-Beta 1 and risk for preeclampsia: a systematic review. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e97230. doi: 10.1371/journal.pone.0097230.
32. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am J Perinatol*. 2015 Mar;32(4):307-16. doi: 10.1055/s-0034-1387927.
33. Nasiri K, Moodie EEM, Abenhaim HA. To what extent is the association between race/ethnicity and fetal growth restriction explained by adequacy of prenatal care? A mediation analysis of a retrospectively selected cohort. *Am J Epidemiol*. 2020 Nov 2;189(11):1360-1368. doi: 10.1093/aje/kwaa054.
34. Chigladze M. The predictive value of the maternal risk factors in fetal growth retardation. *Georgian Med News*. 2019 Oct;(295):30-34.
35. Mohammad N, Sohaila A, Rabbani U, Ahmed S, Ahmed S, Ali SR. Maternal Predictors of Intrauterine Growth Retardation. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Sep;28(9):681-685. doi: 10.29271/jcpsp.2018.09.681.

36. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol*. 2015 Apr;5(2):997-1025. doi: 10.1002/cphy.c140036.
37. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Oct;42(7):780-788. doi: 10.1055/s-0036-1592336.
38. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr;32(2):246-252. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659.
39. Huang Q-T, Hang L-L, Zhong M, Gao Y-F, Luo M-L, Yu Y-H. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4777. doi: 10.1097/MD.00000000000004777.
40. Sebastiani G, Borrás-Novell C, Casanova MA, Tutusaus MP, Martínez SF, Gómez Roig MD et al. The effects of alcohol and drugs of abuse on maternal nutritional profile during pregnancy. *Nutrients*. 2018 Aug 2;10(8):1008. doi: 10.3390/nu10081008.
41. Reddy UM, Davis JM, Ren Z, Greene MF. Opioid use in pregnancy, neonatal abstinence syndrome, and childhood outcomes. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):10-28. doi: 10.1097/AOG.0000000000002054.
42. Vomhof-DeKrey E, Darland D, Ghribi O, Bundy A, Roemmich J, Claycombe K. Maternal low protein diet leads to placental angiogenic compensation via dysregulated M1/M2 macrophages and TNF α expression in sprague-dawley rats. *J Reprod Immunol*. 2016 Nov;118:9-17. doi: 10.1016/j.jri.2016.08.009.
43. Hayward CE, Lean S, Sibley CP, Jones RL, Wareing M, Greenwood SL et al. Placental adaptation: what can we learn from birthweight:placental weight ratio? *Front Physiol*. 2016 Feb 5;7:28. doi: 10.3389/fphys.2016.00028.
44. Schneider H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia. *Dev Period Med*. 2017;21(4):309-316.

45. Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):117-28. doi: 10.1159/000359969.
46. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S803-S817. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.575.
47. Grati FR. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis. *J Clin Med.* 2014 Jul 24;3(3):809-37. doi: 10.3390/jcm3030809.
48. Eggermann T, Oehl-Jaschkowitz B, Dicks S, Thomas W, Kanber D, Albrecht B et al. The maternal uniparental disomy of chromosome 6 (upd(6)mat) "phenotype": result of placental trisomy 6 mosaicism? *Mol Genet Genomic Med.* 2017 Nov;5(6):668-677. doi: 10.1002/mgg3.324.
49. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* Sep-Oct 2006;27(9-10):939-58. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006.
50. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
51. Chen A, Roberts DJ. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! *APMIS.* 2018 Jul;126(7):589-601. doi: 10.1111/apm.12796.
52. Alsaied T, Tseng S, King E, Hahn E, Divanovic A, Habli M et al. Effect of fetal hemodynamics on growth in fetuses with single ventricle or transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Oct;52(4):479-487. doi: 10.1002/uog.18936.
53. Zaki MN, Lusk LA, Overcash RT, Rao R, Truong YN, Liebowitz M et al. Predicting birth weight in fetuses with gastroschisis. *J Perinatol.* 2018 Feb;38(2):122-126. doi: 10.1038/jp.2017.171.

54. Zhang G-B, Wang H, Hu J, Guo M-Y, Wang Y, Zhou Y et al. Cadmium-induced neural tube defects and fetal growth restriction: Association with disturbance of placental folate transport. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016 Sep 1;306:79-85. doi: 10.1016/j.taap.2016.07.007.
55. Vanlieferinghen S, Bernard J-P, Salomon LJ, Chalouhi GE, Russell NE, Ville Y. Second trimester growth restriction and underlying fetal anomalies. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Sep;42(9):567-71. doi: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.002.
56. Lee MK, Lee YS. Anesthesia of a patient with Dubowitz syndrome -a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2010 May;58(5):495-9. doi: 10.4097/kjae.2010.58.5.495.
57. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Feb;13(2):105-124. doi: 10.1038/nrendo.2016.138.
58. Yau D, De Franco E, Flanagan SE, Ellard S, Blumenkrantz M, Mitchell JJ. Case report: maternal mosaicism resulting in inheritance of a novel GATA6 mutation causing pancreatic agenesis and neonatal diabetes mellitus. *Diagn Pathol*. 2017 Jan 3;12(1):1. doi: 10.1186/s13000-016-0592-1.
59. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Nov;35(6):993-9. doi: 10.1007/s10545-012-9491-0.
60. Chung MH, Shin CO, Lee J. TORCH (toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus) screening of small for gestational age and intrauterine growth restricted neonates: efficacy study in a single institute in Korea. *Korean J Pediatr*. 2018 Apr;61(4):114-120. doi: 10.3345/kjp.2018.61.4.114.

61. Fouché C, van Niekerk E, du Plessis L M. Anthropometric parameters of HIV-infected and HIV-uninfected mothers and their premature infants. *J Trop Pediatr*. 2018 Aug 1;64(4):255-261. doi: 10.1093/tropej/fmx056.
62. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction: the controversial role of perinatal adipocytokines in the prediction of metabolic adult disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Sep 25;1-6. doi: 10.1080/14767058.2019.1669556.
63. Estienne A, Bongrani A, Reverchon M, Ramé C, Ducluzeau P-H, Froment P et al. Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 9;20(18):4431. doi: 10.3390/ijms20184431.
64. Dugalić S, Petronijevic M, Stefanovic A, Jeremic K, Vrzic Petronijevic S, Soldatovic I et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(41):e12799. doi: 10.1097/MD.00000000000012799.
65. Docheva N, Romero R, Chaemsaihong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P et al. The profiles of soluble adhesion molecules in the "great obstetrical syndromes". *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jul;32(13):2113-2136. doi: 10.1080/14767058.2018.1427058.
66. He Q, Liu X, Zhong Y, Xu SS, Zhang ZM, Tang LL et al. Arginine bioavailability and endothelin-1 system in the regulation of vascular function of umbilical vein endothelial cells from intrauterine growth restricted newborns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Dec;28(12):1285-1295. doi: 10.1016/j.numecd.2018.09.002.
67. Bjørke-Monsen A-L, Vollsæter M, Ueland PM, Markestad T, Øymar K, Halvorsen T. Increased bronchial hyperresponsiveness and higher asymmetric dimethylarginine levels after fetal growth restriction. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017 Jan;56(1):83-89. doi: 10.1165/rcmb.2016-0210OC.

68. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CAJ, Ruivenkamp CAL, Oostdijk W. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr.* 2012;77(4):250-60. doi: 10.1159/000338341.
69. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol.* 2015 Apr;16(4):328-34. doi: 10.1038/ni.3131.
70. Priante E, Verlato G, Giordano G, Stocchero M, Visentin S, Mardegan V et al. Intrauterine growth restriction: new insight from the metabolomic approach. *Metabolites.* 2019 Nov 6;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267.
71. Zullino S, Buzzella F, Simoncini T. Nitric oxide and the biology of pregnancy. *Vascul Pharmacol.* 2018 Nov;110:71-74. doi: 10.1016/j.vph.2018.07.004.
72. Chimini JS, Possomato-Vieira JS, Santos da Silva ML, Dias-Junior CA. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Apr;124(4):385-393. doi: 10.1111/bcpt.13149.
73. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Gourgiotis D, Marmarinos A et al. N-terminal parathyroid hormone-related protein levels in human intrauterine growth restricted pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(8):945-9. doi: 10.1080/00016340701417497.
74. Baserga M, Kaur R, Hale MA, Bares A, Yu X, Callaway CW et al. Fetal growth restriction alters transcription factor binding and epigenetic mechanisms of renal 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in a sex-specific manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Jul;299(1):R334-42. doi: 10.1152/ajpregu.00122.2010.
75. Joó JG, Rigó J, Börzsönyi B, Demendi C, Kornya L. Placental gene expression of the placental growth factor (PlGF) in intrauterine growth

- restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun;30(12):1471-1475. doi: 10.1080/14767058.2016.1219993.
76. Hoeller A, Ehrlich L, Golic M, Herse F, Perschel FH, Siwetz M et al. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens Pregnancy.* 2017 May;36(2):151-160. doi: 10.1080/10641955.2016.1273363.
 77. Huang L, Shen Z, Xu Q, Huang X, Chen Q, Li D. Increased levels of microRNA-424 are associated with the pathogenesis of fetal growth restriction. *Placenta.* 2013 Jul;34(7):624-7. doi: 10.1016/j.placenta.2013.04.009.
 78. Kumar N, Leverence J, Bick D, Sampath V. Ontogeny of growth-regulating genes in the placenta. *Placenta.* 2012 Feb;33(2):94-9. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.018.
 79. Harris LK, Pantham P, Yong HEJ, Pratt A, Borg AJ, Crocker I et al. The role of insulin-like growth factor 2 receptor-mediated homeobox gene expression in human placental apoptosis, and its implications in idiopathic fetal growth restriction. *Mol Hum Reprod.* 2019 Sep 1;25(9):572-585. doi: 10.1093/molehr/gaz047.
 80. Alonso-Larruscain IS, Ruibal Francisco JL, Granizo Martínez JJ, García-García ML, Fuentes Ferrer ME. Early markers of endocrinometabolic disease in newborns with delayed intrauterine growth. *Clin Nutr Espen.* 2019 Dec;34:37-44. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.09.006.
 81. Nawathe AR, Christian M, Kim SH, Johnson M, Savvidou MD, Terzidou V. Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. *Clin Epigenetics.* 2016 Jan 27;8:11. doi: 10.1186/s13148-016-0178-5.
 82. Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, Joó JG. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):96-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.020.

83. Leeuwerke M, Eilander MS, Puijs MGM, Lendvai Á, Erwich JJHM, Scherjon SA et al. DNA methylation and expression patterns of selected genes in first-trimester placental tissue from pregnancies with small-for-gestational-age infants at birth. *Biol Reprod.* 2016 Feb;94(2):37. doi: 10.1095/biolreprod.115.131698.
84. Chelbi ST, Wilson ML, Veillard A-C, Ingles SA, Zhang J, Mondon F et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases. *Hum Mol Genet.* 2012 May 1;21(9):1968-78. doi: 10.1093/hmg/dds006.
85. Thulluru HK, Park C, Dufort D, Kleiverda G, Oudejans C, van Dijk M. Maternal Nodal inversely affects NODAL and STOX1 expression in the fetal placenta. *Front Genet.* 2013 Aug 27;4:170. doi: 10.3389/fgene.2013.00170.
86. Azari I, Ghafouri-Fard S, Omrani MD, Arsang-Jang S, Tamandani DMK, Rigi MS et al. Expression of long non-coding RNAs in placentas of intrauterine growth restriction (IUGR) pregnancies. *Rep Biochem Mol Biol.* 2019 Apr;8(1):25-31.
87. Gremlich S, Damnon F, Reymondin D, Braissant O, Schittny JC, Baud D et al. The long non-coding RNA NEAT1 is increased in IUGR placentas, leading to potential new hypotheses of IUGR origin/development. *Placenta.* 2014 Jan;35(1):44-9. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.003.
88. Fahlbusch FB, Dawood Y, Hartner A, Menendez-Castro C, Nögel SC, Tzschoppe A et al. Cullin 7 and Fbxw 8 expression in trophoblastic cells is regulated via oxygen tension: implications for intrauterine growth restriction? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov;25(11):2209-15. doi: 10.3109/14767058.2012.684166.
89. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. *Clin Obstet Gynecol.* 2006 Jun;49(2):214-8. doi: 10.1097/00003081-200606000-00004.
90. Клінічний протокол з акушерської допомоги "Затримка росту плода" наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 [Online]. Available:

https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2015/08/Daygest_N13_p01-32s.pdf.

91. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):3977-87. doi: 10.3109/14767058.2016.1152249.
92. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):4037-48. doi: 10.3109/14767058.2016.1154525.
93. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S700-S711.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.014.
94. Machado Nardozza LM, Júnior EA, Barbosa MM, Rabachini Caetano AC, Re Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jul;286(1):1-13. doi: 10.1007/s00404-012-2330-6.
95. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98. doi: 10.1159/000357592.
96. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. Practice Guideline *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;137(2):e16-e28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004251.
97. Тучкіна ІО, Вигівська ЛА, Мальцев ГВ, Благовещенський ЄВ, Демиденко ОД, Піонтковська ОВ та ін. Використання методу ультразвукового дослідження стану фетоплацентарного комплексу при затримці внутрішньоутробного росту та розвитку плода. Метод. реком. Київ. 2016:1-22.
98. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2019 May 14;5(5):CD012245. doi: 10.1002/14651858.CD012245.pub2.

99. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-723. doi: 10.1002/uog.20272.
100. Villalaín C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez-Arriaga PI, Gómez-Montes E, Galindo A. Fetal biometry and doppler study for the assessment of perinatal outcome in stage I late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(4):264-270. doi: 10.1159/000485124.
101. Lee VR, Pilliod RA, Frias AE, Rasanen JP, Shaffer BL, Caughey AB. When is the optimal time to deliver late preterm IUGR fetuses with abnormal umbilical artery Dopplers? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(5):690-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1018170.
102. Aditya I, Tat V, Sawana A, Mohamed A, Tuffner R, Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): a review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016 May 18;9(2):117-26. doi: 10.3233/NPM-16915132.
103. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S790-S802.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.003.
104. American college of obstetricians and gynecologists' committee on practice bulletins—obstetrics and the society for maternal-fetal medicine. ACOG practice bulletin No. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):e97-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003070.
105. Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N, Nath M, Agarwal P, Bhide A et al. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Jun;216(6):606.e1-606.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.005.

106. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E et al. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Apr;53(4):454-464. doi: 10.1002/uog.20102.
107. Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017 Nov;77(11):1157-1173. doi: 10.1055/s-0043-118908.
108. Zhu MY, Milligan N, Keating S, Windrim R, Keunen J, Thakur V et al. The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):367.e1-367.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.004.
109. Parisi S, Monzeglio C, Attini R, Biolcati M, Masturzo B, Mensa M et al. Evidence of lower oxygen reserves during labour in the growth restricted human foetus: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jul 1;17(1):209. doi: 10.1186/s12884-017-1392-7.
110. Ernst SA, Brand T, Reeske A, Spallek J, Petersen K, Zeeb H. Care-related and maternal risk factors associated with the antenatal nondetection of intrauterine growth restriction: a case-control study from Bremen, Germany. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1746146. doi: 10.1155/2017/1746146.
111. Pilliod RA, Page JM, Sparks TN, Caughey AB. The growth-restricted fetus: risk of mortality by each additional week of expectant management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb;32(3):442-447. doi: 10.1080/14767058.2017.1381904.
112. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and

- Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
113. Shrivastava D, Master A. Fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol India.* 2020 Apr;70(2):103-110. doi: 10.1007/s13224-019-01278-4.
114. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S855-S868. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
115. Flamant C, Gascoin G. Short-term outcome and small for gestational age newborn management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 Dec;42(8):985-95. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.020.
116. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine growth restriction: postnatal monitoring and outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Apr;66(2):403-423. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.009.
117. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari A, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2010 Oct;77(10):1123-8. doi: 10.1007/s12098-010-0176-0.
118. Mukhopadhyay D, Weaver L, Tobin R, Henderson S, Beeram M, Newell-Rogers MK et al. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns. *J Pediatr Surg.* 2014 May;49(5):727-32. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.02.055.
119. Gascoin G, Flamant C. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 Dec;42(8):911-20. doi: 10.1016/j.jgyn.2013.09.014.
120. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr.* 2007 Apr;137(4):1066-72. doi: 10.1093/jn/137.4.1066.
121. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and

- opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S869-S879. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.012.
122. Menendez-Castro C, Rascher W, Hartner A. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life. *Mol Cell Pediatr*. 2018 Mar 20;5(1):4. doi: 10.1186/s40348-018-0082-5.
 123. Chatmethakul T, Roghair RD. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. *J Endocrinol*. 2019 Jul 1;242(1):T21-T32. doi: 10.1530/JOE-18-0687.
 124. Boehmer BH, Limesand SW, Rozance PJ. The impact of IUGR on pancreatic islet development and β -cell function. *J Endocrinol*. 2017 Nov;235(2):R63-R76. doi: 10.1530/JOE-17-0076.
 125. Rashid CS, Bansal A, Simmons RA. Oxidative stress, intrauterine growth restriction, and developmental programming of type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)*. 2018 Sep 1;33(5):348-359. doi: 10.1152/physiol.00023.2018.
 126. Vaiserman A, Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: focus on epigenetics. *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100957. doi: 10.1016/j.arr.2019.100957.
 127. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni RM, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015 Jan;135(1):126-41. doi: 10.1542/peds.2014-1143.
 128. Vollmer B, Edmonds CJ. School age neurological and cognitive outcomes of fetal growth retardation or small for gestational age birth weight. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 28;10:186. doi: 10.3389/fendo.2019.00186.
 129. Twilhaar ES, Wade RM, De Kieviet JF, Van Goudoever JB, Van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: a meta-analysis and meta-

- regression. *JAMA Pediatr.* 2018 Apr 1;172(4):361-367. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5323.
130. Sacchi C, Marino C, Nosarti C, Vieno A, Visentin S, Simonelli A. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020 Aug 1;174(8):772-781. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1097.
131. Torchin H, Combarel D, Aubelle M-S, Lopez C, Dubray L, El Ayoubi M et al. Association of serum angiogenic factors with bronchopulmonary dysplasia. The angiodyc cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2019 Oct;18:82-87. doi: 10.1016/j.preghy.2019.09.015.
132. Приходько НГ. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019;74:111–118. doi: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118.
133. Prossler J, Chen Q, Chamley L, James JL. The relationship between TGF β , low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy. *Cytokine.* 2014 Jul;68(1):9-15. doi: 10.1016/j.cyto.2014.03.001.
134. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S725-S737. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.002.
135. Гнатко ЕП, Курченко АИ, Коростиль МА. Трансформирующий фактор роста (TGF- β) в крови беременных с синдромом задержки роста плода. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2014;4: 63-67. [Online]. Available: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ita_2014_4_15.
136. Romero-Valdovinos M, Galván-Montaña A, Olivo-Díaz A, Maravilla P, Bobadilla NA, Vadillo-Ortega F et al. The amniotic band syndrome in the

- rat is associated with the activation of transforming growth factor- β . *Am J Pathol.* 2015 Aug;185(8):2076-82. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.006.
137. Набережнев ЮИ, Луценко ВД. Диагностика задержки внутриутробного развития плода. Вестник ВГУ, серия: химия. биология. фармация. 2012;2: 227-232.
 138. Hernandez-Valencia M, Zarate A, Ochoa R, Fonseca ME, Amato D, De Jesus Ortiz M. Insulin-like growth factor I, epidermal growth factor and transforming growth factor beta expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* 2001 Dec;3(6):457-62. doi: 10.1046/j.1463-1326.2001.00168.x.
 139. Singh M, Orazulike NC, Ashmore J, Konje JC. Changes in maternal serum transforming growth factor beta-1 during pregnancy: a cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2013;2013:318464. doi: 10.1155/2013/318464.
 140. Briana DD, Liosi S, Gourgiotis D, Boutsikou M, Marmarinos A, Baka S et al. Fetal concentrations of the growth factors TGF- α and TGF- β 1 in relation to normal and restricted fetal growth at term. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):157-61. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.005.
 141. Zamarian ACP, Júnior EA, Daher S, Rolo LC, Moron AF, Nardoza LMM. Evaluation of biochemical markers combined with uterine artery Doppler parameters in fetuses with growth restriction: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Oct;294(4):715-23. doi: 10.1007/s00404-016-4024-y.
 142. Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності" наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008:1-44. [Online]. Available: https://medprosvita.com.ua/wpcontent/uploads/2015/08/Daygest_N9-11sR.pdf.
 143. Ahmed RG. Gestational dexamethasone alters fetal neuroendocrine axis. *Toxicol Lett.* 2016 Sep 6;258:46-54. doi:10.1016/j.toxlet.2016.05.020.

144. Cift T, Uludag S, Aydin Y, Benian A. Effects of amniotic and maternal CD-146, TGF- β 1, IL-12, IL-18 and IFN- γ , on adverse pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jan;26(1):21-5. doi: 10.3109/14767058.2012.722712.
145. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development.* 2019 Nov 27;146(22):dev163428. doi: 10.1242/dev.163428.
146. Wang Y, Chen Q, Zhao M, Walton K, Harrison C, Nie G. Multiple soluble TGF- β receptors in addition to soluble endoglin are elevated in preeclamptic serum and they synergistically inhibit TGF- β signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Aug 1;102(8):3065-3074. doi: 10.1210/jc.2017-01150.
147. Vinayagam V, Bobby Z, Habeebullah S, Chaturvedula L, Bharadwaj SK. Maternal and cord blood plasma sEng and TGF- β 1 in patients with hypertensive disorders of pregnancy: a pilot study in a south Indian population. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar;11(3):QC32-QC34. doi: 10.7860/JCDR/2017/22790.9600.
148. Щербина НА, Липко ОП, Щербина ИН, Дынник АА. Состояние маточно-плацентарного ангиогенеза при позднем гестозе. *Врачебное дело.* 2018;5-6: 81-84. doi: [https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2018\(14\)](https://doi.org/10.31640/JVD.5-6.2018(14)).
149. Lawera A, Tong Z, Thorikay M, Redgrave RE, Cai J, Van Dinther M et al. Role of soluble endoglin in BMP9 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019 Sep 3;116(36):17800-17808. doi: 10.1073/pnas.1816661116.
150. Brownfoot F, Kaitu'u-Lino T, Beard S, Tong S, Hannan N. sFlt-1 and soluble endoglin concentrations in serum vs plasma in preterm preeclampsia: Are they interchangeable for biomarker studies? *Pregnancy Hypertens.* 2017 Oct;10:18-21. doi: 10.1016/j.preghy.2017.07.138.
151. Raia-Barjat T, Prioux C, Gris J-C, Chapelle C, Laporte S, Chauleur C. Angiogenic factors for prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction onset in high-risk women: angiopred study. *J Matern Fetal*

- Neonatal Med. 2019 Jan;32(2):248-257. doi: 10.1080/14767058.2017.1378325.
152. Stepan H, Krämer T, Faber R. Maternal plasma concentrations of soluble endoglin in pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2831-4. doi: 10.1210/jc.2006-2774.
 153. Alahakoon TI, Zhang W, Trudinger BJ, Lee VW. Discordant clinical presentations of preeclampsia and intrauterine fetal growth restriction with similar pro- and anti-angiogenic profiles. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Dec;27(18):1854-9. doi: 10.3109/14767058.2014.880882.
 154. Alahakoon TI, Medbury H, Williams H, Fewings N, Wang X, Lee V. Maternal Flt-1 and endoglin expression by circulating monocyte subtype and polarization in preeclampsia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Apr 30;3:100024. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100024.
 155. Chang Y, Chen X, Cui H-Y, Li X, Xu Y-L. New predictive model at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ gestational weeks for early-onset preeclampsia with fetal growth restriction. *Reprod Sci.* 2017 May;24(5):783-789. doi: 10.1177/1933719116669053.
 156. Hirashima C, Ohkuchi A, Takahashi K, Suzuki H, Shirasuna K, Matsubara S. Independent risk factors for a small placenta and a small-for-gestational-age infant at 35-41 weeks of gestation: An association with circulating angiogenesis-related factor levels at 19-31 weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Aug;43(8):1285-1292. doi: 10.1111/jog.13360.
 157. Fu B, Wei H. Decidual natural killer cells and the immune microenvironment at the maternal-fetal interface. *Sci China Life Sci.* 2016 Dec;59(12):1224-1231. doi: 10.1007/s11427-016-0337-1.
 158. Fu B, Zhou Y, Ni X, Tong X, Xu X, Dong Z et al. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors. *Immunity.* 2017 Dec 19;47(6):1100-1113.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.018.

159. Курченко АИ, Калинин АБ, Бисюк ЮА. Децидуальные НК-клетки: уникальный фенотип и функциональные свойства (Обзор). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2015;1:73-78.
160. Tao Y, Li Y-H, Piao H-L, Zhou W-J, Zhang D, Fu Q et al. CD56(bright) CD25+ NK cells are preferentially recruited to the maternal/fetal interface in early human pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2015 Jan;12(1):77-86. doi: 10.1038/cmi.2014.26.
161. Faas MM, De Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta*. 2017 Aug;56:44-52. doi: 10.1016/j.placenta.2017.03.001.
162. Cartwright JE, James-Allan L, Buckley RJ, Wallace AE. The role of decidual NK cells in pregnancies with impaired vascular remodelling. *J Reprod Immunol*. 2017 Feb;119:81-84. doi: 10.1016/j.jri.2016.09.002.
163. Lin F, Yang C, Feng T, Yang S, Zhou R, Li H. The maternal-fetal interface in small-for-gestational-age pregnancies is associated with a reduced quantity of human decidual nk cells with weaker functional ability. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Sep 3;8:633. doi: 10.3389/fcell.2020.00633.
164. Faas MM, De Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2018 Sep;69:125-133. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.012.
165. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili S-A, Mardani F et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018 Sep;233(9):6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429.
166. Nagamatsu T, Schust DJ. The contribution of macrophages to normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):460-71. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00813.x.
167. Zhao C, Mirando AC, Sové RJ, Medeiros TX, Annex BH, Popel AS. A mechanistic integrative computational model of macrophage polarization: Implications in human pathophysiology. *PLoS Comput Biol*. 2019 Nov 18;15(11):e1007468. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007468.

168. Dunk C, Kwan M, Hazan A, Walker S, Wright JK, Harris LK et al. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Mar 20;10:160. doi: 10.3389/fendo.2019.00160.
169. Loegl J, Hiden U, Nussbaumer E, Schliefssteiner C, Cvitic S, Lang I et al. Hofbauer cells of M2a, M2b and M2c polarization may regulate feto-placental angiogenesis. *Reproduction*. 2016 Nov;152(5):447-55. doi: 10.1530/REP-16-0159.
170. Piao L, Chen C-P, Yeh C-C, Basar M, Masch R, Cheng YC et al. Chinese herbal medicine for miscarriage affects decidual micro-environment and fetal growth. *Placenta*. 2015 May;36(5):559-66. doi: 10.1016/j.placenta.2015.02.006.
171. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol*. 2014 Nov 28;5:614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
172. Huang Z, Li S, Fan W, Ma Q. Transforming growth factor β 1 promotes invasion of human JEG-3 trophoblast cells via TGF- β /Smad3 signaling pathway. *Oncotarget*. 2017 May 16;8(20):33560-33570. doi: 10.18632/oncotarget.16826.
173. Liang Y-B, Tang H, Chen Z-B, Zeng L-J, Wu J-G, Yang W et al. Downregulated SOCS1 expression activates the JAK1/STAT1 pathway and promotes polarization of macrophages into M1 type. *Mol Med Rep*. 2017 Nov;16(5):6405-6411. doi: 10.3892/mmr.2017.7384.
174. Juhas U, Ryba-Stanisławowska M, Szargiej P, Myśliwska J. Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Apr 22;69:496-502. doi: 10.5604/17322693.1150133.
175. Young OM, Tang Z, Niven-Fairchild T, Tadesse S, Krikun G, Norwitz ER et al. Toll-like receptor-mediated responses by placental Hofbauer cells (HBCs): a potential pro-inflammatory role for fetal M2 macrophages. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Jan;73(1):22-35. doi: 10.1111/aji.12336.

176. Christian F, Smith EL, Carmody RJ. The regulation of NF- κ B subunits by phosphorylation. *Cells*. 2016 Mar 18;5(1):12. doi: 10.3390/cells5010012.
177. Кайдашев ІП. Роль NF- κ B в функціонуванні окремих тканин, розвитку і синтропії захворювань основних систем організму. *Журнал НАМН України*. 2012;18(2): 186-198.
178. Ліхачов ВК, Тарановська ОО, Семенюк ЛМ, Яремчук ЛВ. Динаміка змін оксиду азоту та розвитку гестаційної ендотеліопатії при преєклампсії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3(112):146-149.
179. Lin Y, Zhao J-L, Zheng Q-J, Jiang X, Tian J, Liang S-Q et al. Notch signaling modulates macrophage polarization and phagocytosis through direct suppression of signal regulatory protein α expression. *Front Immunol*. 2018 Jul 30;9:1744. doi: 10.3389/fimmu.2018.01744.
180. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:816460. doi: 10.1155/2015/816460.
181. Весніна ЛЕ, Шликова ОА, Ізмайлова ОВ, Микитюк МВ, Мамонтова ТВ, Кайдашев ІП. Експериментальна модель дослідження поляризації макрофагів. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2017;1: 8-9.
182. Jena MK, Nayak N, Chen K, Nayak NR. Role of macrophages in pregnancy and related complications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019 Oct;67(5):295-309. doi: 10.1007/s00005-019-00552-7.
183. Reyes L, Golos TG. Hofbauer Cells: Their Role in Healthy and Complicated Pregnancy. *Front Immunol*. 2018 Nov 15;9:2628. doi: 10.3389/fimmu.2018.02628.
184. Barros MHM, Hauck F, Dreyer JH, Kempkes B, Niedobitek G. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PLoS One*. 2013 Nov 15;8(11):e80908. doi: 10.1371/journal.pone.0080908.

185. Tsao F-Y, Wu M-Y, Chang Y-L, Wu C-T, Ho H-N. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. *J Formos Med Assoc.* 2018 Mar;117(3):204-211. doi: 10.1016/j.jfma.2017.03.011.
186. Gustafsson AM, Fransson E, Dubicke A, Hjelmstedt AK, Ekman-Ordeberg G, Silfverdal S-A et al. Low levels of anti-secretory factor in placenta are associated with preterm birth and inflammation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Mar;97(3):349-356. doi: 10.1111/aogs.13282.
187. Amara AB, Gorvel L, Baulan K, Derain-Court J, Buffat C, V  rollet C et al. Placental macrophages are impaired in chorioamnionitis, an infectious pathology of the placenta. *J Immunol.* 2013 Dec 1;191(11):5501-14. doi: 10.4049/jimmunol.1300988.
188. Chu A, Najafzadeh P, Sullivan P, Cone B, Elshimali R, Shakeri H et al. Aldehyde dehydrogenase isoforms and inflammatory cell populations are differentially expressed in term human placentas affected by intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2019 Jun;81:9-17. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.015.
189. Tang Z, Buhimschi IA, Buhimschi CS, Tadesse S, Norwitz E, Niven-Fairchild T et al. Decreased levels of folate receptor-   and reduced numbers of fetal macrophages (Hofbauer cells) in placentas from pregnancies with severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2013 Aug;70(2):104-15. doi: 10.1111/aji.12112.
190. Клінічний протокол «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» Наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011. [Online]. Available: <https://z-l.com.ua/upload//moz%20docs/417.pdf>.
191. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» МОЗ України №709 від 02.11.2015. [Online]. Available: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_709_ykpm�_zda.pdf.

192. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2007. [Online]. Available: <https://z-l.com.ua/upload/moz%20docs/906.pdf>.
193. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006. [Online]. Available: <https://studfile.net/preview/4510908/>.
194. Khadka R. Validation of Hadlock's and Shepard formulae of fetal weight estimation in eastern region of Nepal. BJHS 2019;4(2)9: 738 – 743. doi: <https://dx.doi.org/10.3126/bjhs.v4i2.25457>
195. Magann EF, Sandlin AT, Ounpraseuth ST. Amniotic fluid and the clinical relevance of the sonographically estimated amniotic fluid volume: oligohydramnios. J Ultrasound Med. 2011 Nov;30(11):1573-85. doi: 10.7863/jum.2011.30.11.1573.
196. Manning FA. Fetal biophysical profile. Obstet Gynecol Clin North Am. 1999 Dec;26(4):557-77. doi: 10.1016/s0889-8545(05)70099-1.
197. Сафонова И.Н. Антенатальный эхографический мониторинг и прогнозирование перинатальных результатов при раннем и позднем вариантах задержки роста плода. Український радіологічний журнал. 2016;24(1):27-33.
198. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень: монографія; за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.
199. Автандилов ГГ. Основы патологоанатомической практики. / ГГ Автандилов. – М.: Медицина, 1994. – 517 с.
200. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. J Transl Med. 2015 Oct 15;13:327. doi: 10.1186/s12967-015-0690-y.

201. Громова АМ, Бережна ВА. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018;3(63):301-307.
202. Громова АМ, Бережна ВА. Акушерські й антенатальні фактори ризику затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз). Запорізький медичний журнал. 2020; Т. 22, № 3(120):395-401. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204949.
203. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005 Jul;18(1):23-30. doi: 10.1080/14767050500127674.
204. Manandhar T, Prashad B, Nath Pal M. Risk Factors for Intrauterine growth restriction and its neonatal outcome. Gynecology & Obstetrics. 2018 Feb;8(2):464. doi:10.4172/2161-0932.1000464.
205. Гараева СЗ. Роль соціального положення родителів в формуванні затримки внутрішнього розвитку плода. Казанський медичний журнал, 2015;96(2): 165-170. doi:10.17750/kmj2015-165.
206. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstetrics and Gynecology. 2002;99(3): 490-496. doi: 10.1016/S0029-7844(01)01780-X.
207. Workalemahu T, Rahman ML, Ouidir M, Wu J, Zhang C, Tekola-Ayele F. Associations of maternal blood pressure-raising polygenic risk scores with fetal weight. J Hum Hypertens. 2021 Feb 3. doi: 10.1038/s41371-021-00483-x.
208. Vedmedovska N, Rezeberga D, Donder Gilbert GG. Is abnormal vaginal microflora a risk factor for intrauterine fetal growth restriction? Asian Pacific Journal of Reproduction 2015; 4(4): 313–316. doi: 10.1016/j.apjr.2015.07.010.
209. Germain M, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Genital flora in pregnancy and its association with intrauterine growth retardation. J Clin Microbiol. 1994 Sep;32(9):2162-8. doi: 10.1128/JCM.32.9.2162-2168.1994.

210. Sweeney EL, Kallapur SG, Gisslen T, Lambers DS, Chougnet CA, Stephenson S-A et al. Placental infection with ureaplasma species is associated with histologic chorioamnionitis and adverse outcomes in moderately preterm and late-preterm infants. *J Infect Dis.* 2016 Apr 15;213(8):1340-7. doi: 10.1093/infdis/jiv587.
211. Cheah F-C, Lai CH, Tan GC, Swaminathan A, Wong KK, Wong YP et al. Intrauterine *Gardnerella vaginalis* infection results in fetal growth restriction and alveolar septal hypertrophy in a rabbit model. *Front Pediatr.* 2021 Jan 22;8:593802. doi: 10.3389/fped.2020.593802.
212. Simões R, Bernardo WM, Salomão AJ, Baracat EC. Cesarean delivery and small newborn for gestational age. *Rev Assoc Med Bras (1992).* Jan-Feb 2016;62(1):16-20; quiz 14-5. doi: 10.1590/1806-9282.62.01.16.
213. Гулиев НД, Гараева СЗ, Рагимова ШШ, Велиева ГМ. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;5:51-54.
214. Jakó M, Surányi A, Kaizer L, Németh G, Bártfai G. Maternal hematological parameters and placental and umbilical cord histopathology in intrauterine growth restriction. *Med Princ Pract.* 2019;28(2):101-108. doi: 10.1159/000497240.
215. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay Jr WW. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med.* 2011 May;29(3):225-36. doi: 10.1055/s-0031-1275516.
216. Al-Qashar F, Sobaih B, Shajira E, Al Saif S, Ahmed IA, Al-Shehri H, Jabari M et al. Impact of intrauterine growth restriction and birth weight on infant's early childhood neurodevelopment outcome. *J Clin Neonatol* 2018;7:1-6. doi: 10.4103/jcn.jcn_16_17.
217. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology

- and impact. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 7;10:55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055.
218. Громова АМ, Бережна ВА. Роль гінекологічних захворювань при затримці внутрішньоутробного росту плода. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(155):116-120. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-116-120.
219. Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J Prenat Med*. 2009 Jan;3(1):6-9.
220. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996 Jul 25;335(4):226-32. doi: 10.1056/NEJM199607253350402.
221. Arigliani M, Stocco C, Valentini E, De Pieri C, Castriotta L, Ferrari ME et al. Lung function between 8 and 15 years of age in very preterm infants with fetal growth restriction. *Pediatr Res*. 2021 Jan 19. doi: 10.1038/s41390-020-01299-0.
222. Wixey JA, Lee KM, Miller SM, Goasdoue K, Colditz PB, Bjorkman ST et al. Neuropathology in intrauterine growth restricted newborn piglets is associated with glial activation and proinflammatory status in the brain. *J Neuroinflammation*. 2019 Jan 8;16(1):5. doi: 10.1186/s12974-018-1392-1.
223. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Feb;26(3):222-5. doi: 10.3109/14767058.2012.715006.
224. McCowan LME, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EHY, Kenny LC et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG*. 2010 Dec;117(13):1599-607. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02737.x.
225. Bakalis S, Silva M, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30-34

- weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May;45(5):551-8. doi: 10.1002/uog.14771.
226. Di Lorenzo G, Monasta L, Ceccarello M, Cecotti V, D'Ottavio G. Third trimester abdominal circumference, estimated fetal weight and uterine artery doppler for the identification of newborns small and large for gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Feb;166(2):133-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.010.
 227. Berezhna VA. Features of ultrasound imaging in fetal intrauterine growth retardation. *Проблеми екології та медицини.* 2021;25(1-2):3-6. doi: 10.31718/mep.2021.25.1-2.01.
 228. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):451-61. doi: 10.1097/AOG.0b013e31819930b0.
 229. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 29;2015(6):CD001451. doi: 10.1002/14651858.CD001451.pub4.
 230. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015 Nov 21;386(10008):2089-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
 231. Erkamp JS, Voerman E, Steegers EAP, Mulders AGMGJ, Reiss IKM, Duijts L et al. Second and third trimester fetal ultrasound population screening for risks of preterm birth and small-size and large-size for gestational age at birth: a population-based prospective cohort study. *BMC Med.* 2020 Apr 7;18(1):63. doi: 10.1186/s12916-020-01540-x.
 232. Beksac MS, Fadiloglu E, Tanacan A, Mamopoulos A, Basol M, Muresan D et al. A cut-off value for gestational week at birth for better perinatal outcomes in early- and late-onset fetal growth restriction. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2019 Oct;223(5):289-296. doi: 10.1055/a-0882-7425.

233. De Reu PAOM, Oosterbaan HP, Smits LJM, Nijhuis JG. Avoidable mortality in small-for-gestational-age children in the Netherlands. *J Perinat Med*. 2010 May;38(3):311-8. doi: 10.1515/jpm.2010.027.
234. Boulvain M, Senat M-V, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 27;385(9987):2600-5. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61904-8.
235. Roberts LA, Ling HZ, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):507-514. doi: 10.1002/uog.19067.
236. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):437-43. doi: 10.1161/hypertensionaha.112.194159.
237. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):5-15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.024.
238. Fatihoglu E, Aydin S. Diagnosing Small for Gestational Age during second trimester routine screening: Early sonographic clues. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;59(2):287-292. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.019.
239. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;38:48-58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.
240. Бережна ВА. Імунологічна оптимізація методів діагностики при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;1(159):23-26. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-23-26
241. Liu Z, Lebrin F, Maring JA, van den Driesche S, van der Brink S, van Dinther M et al. Endoglin is dispensable for vasculogenesis, but required for

- vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. PLoS One. 2014 Jan 28;9(1):e86273. doi: 10.1371/journal.pone.0086273.
242. Contreras O, Soliman H, Theret M, Rossi FMV, Brandan E. TGF- β -driven downregulation of the transcription factor TCF7L2 affects Wnt/ β -catenin signaling in PDGFR α + fibroblasts. J Cell Sci. 2020 Jun 19;133(12):jcs242297. doi: 10.1242/jcs.242297.
 243. Ayatollahi M, Dehaghani AS, Tabe Z. Maternal serum levels of Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) in normal and preeclamptic pregnancies. Iranian Journal of Immunology. 2005;1(4):50-55.
 244. Lyall F, Simpson H, Bulmer JN, Barber A, Robson SC. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. Am J Pathol. 2001 Nov;159(5):1827-38. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63029-5.
 245. Rab A, Szentpéterib I, Korniyac L, Börzsönyid B, Demendid C, Valent S et al. Placental gene expression of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in small for gestational age newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(14):1701-5. doi: 10.3109/14767058.2014.966673.
 246. Leños-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, Ramírez-Valenzuela KL, Isordia-Salas I, Jiménez-Trejo LM. Soluble Endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. Hypertension. 2019 Oct;74(4):991-997. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.13348.
 247. Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, Godoi LC, Alpoim PN, Pinheiro MB et al. Soluble endoglin, transforming growth factor-Beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia. PLoS One. 2014 May 22;9(5):e97632. doi: 10.1371/journal.pone.0097632.
 248. Sehgal A, Dahlstrom JE, Chan Y, Allison BJ, Miller SL, Polglase GR. Placental histopathology in preterm fetal growth restriction. J Paediatr Child Health. 2019 May;55(5):582-587. doi: 10.1111/jpc.14251.

249. Berezna VA, Mamontova TV, Gromova AM. CD68 + M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. *Wiadomości Lek.* 2021;74(2):213–219. doi: 10.36740/WLek202102107.
250. Berezna VA, Gromova AM, Mamontova TV, Udovyt'ska NO, Starchenko II, Vesnina LE. Morphometric analysis of placental and m1/m2 macrophages polarization in the detection of fetal growth restriction. *Світ медицини та біології.* 2021;1(75):012-017. doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-12-17.
251. Balihallimath RL, Shirol VS, Gan AM, Tyagi NK, Bandankar MR. Placental morphometry determines the birth weight. *J Clin Diagn Res.* 2013 Nov;7(11):2428-31. doi: 10.7860/JCDR/2013/7478.3564.
252. Junaid TO, Brownbill P, Chalmers N, Johnstone ED, Aplin JD. Fetoplacental vascular alterations associated with fetal growth restriction. *Placenta.* 2014 Oct;35(10):808-15. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.013.
253. Almasry SM, Elfayomy AK. Morphometric analysis of terminal villi and gross morphological changes in the placentae of term idiopathic intrauterine growth restriction. *Tissue Cell.* 2012 Aug;44(4):214-9. doi: 10.1016/j.tice.2012.03.006.
254. Graham C, Chooniedass R, Stefura WP, Becker AB, Sears MR, Turvey SE et al. In vivo immune signatures of healthy human pregnancy: Inherently inflammatory or anti-inflammatory? *PLoS One.* 2017 Jun 21;12(6):e0177813. doi: 10.1371/journal.pone.0177813.
255. Grigoriadis C, Tympa A, Creatsa M, Bakas P, Liapis A, Kondi-Pafiti A et al. Hofbauer cells morphology and density in placentas from normal and pathological gestations. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2013 Sep;35(9):407-12. doi: 10.1590/s0100-72032013000900005.
256. Guenther S, Vrekoussis T, Heublein S, Bayer B, Anz D, Knabl J et al. Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express FasL: a potential role for macrophages in

- trophoblast apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2012;13(7):9069-80. doi: 10.3390/ijms13079069.
257. Gomez-Lopez N, Romero R, Leng Y, Xu Y, Slutsky R, Levenson D et al. The origin of amniotic fluid monocytes/macrophages in women with intra-amniotic inflammation or infection. *J Perinat Med.* 2019 Oct 25;47(8):822-840. doi: 10.1515/jpm-2019-0262.
258. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, Papadopoulos G, Gourgiotis D, Puchner KP et al. Perinatal plasma monocyte chemotactic protein-1 concentrations in intrauterine growth restriction. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:65032. doi: 10.1155/2007/65032.
259. Hayashi M, Zhu K, Sagesaka T, Fukasawa I, Inaba N. Elevation of amniotic fluid macrophage colony-stimulating factor in normotensive pregnancies that delivered small-for-gestational-age infants. *Am J Reprod Immunol.* 2007 Jun;57(6):488-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00480.x.
260. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol.* 2014 Nov;11(6):571-81. doi: 10.1038/cmi.2014.46.
261. Esplin MS, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Edwin S, Gomez R et al. Monocyte chemotactic protein-1 is increased in the amniotic fluid of women who deliver preterm in the presence or absence of intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Jun;17(6):365-73. doi: 10.1080/14767050500141329.
262. Timmons B, Akins M, Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Jun;21(6):353-61. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.011.
263. Vinnars M-TN, Rindsjö E, Ghazi S, Sundberg A, Papadogiannakis N. The number of CD68(+) (Hofbauer) cells is decreased in placentas with chorioamnionitis and with advancing gestational age. *Pediatr Dev Pathol.* Jul-Aug 2010;13(4):300-4. doi: 10.2350/09-03-0632-OA.1.

264. Ingman K, Cookson VJKW, Jones CJP, Aplin JD. Characterisation of Hofbauer cells in first and second trimester placenta: incidence, phenotype, survival in vitro and motility. *Placenta*. 2010 Jun;31(6):535-44. doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.003.
265. Costa ML, Robinette ML, Bugatti M, Longtine MS, Colvin BN, Lantelme E et al. Two distinct myeloid subsets at the term human fetal-maternal interface. *Front Immunol*. 2017 Oct 25;8:1357. doi: 10.3389/fimmu.2017.01357.
266. Thomas JR, Appios A, Zhao X, Dutkiewicz R, Donde M, Lee CYC et al. Phenotypic and functional characterization of first-trimester human placental macrophages, Hofbauer cells. *J Exp Med*. 2021 Jan 4;218(1):e20200891. doi: 10.1084/jem.20200891.
267. Porcheray F, Viaud S, Rimaniol A-C, Léone C, Samah B, Dereuddre-Bosquet N et al. Macrophage activation switching: an asset for the resolution of inflammation. *Clin Exp Immunol*. 2005 Dec;142(3):481-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02934.x.
268. Das A, Ganesh K, Khanna S, Sen CK, Roy S. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation. *J Immunol*. 2014 Feb 1;192(3):1120-9. doi: 10.4049/jimmunol.1300613.
269. Schliefssteiner C, Ibesich S, Wadsack C. Placental Hofbauer cell polarization resists inflammatory cues in vitro. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 22;21(3):736. doi: 10.3390/ijms21030736.

Додатки

Додаток А1

Таблиця 4.1.1

Розподіл жінок за віком, ростом та масою жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та жінок групи порівняння Б

| Показники | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), n=25 | | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2), n=16 | | Група порівняння Б n=12 | | P1 | P2 | P3 |
|----------------|---|------|--|------|-------------------------|------|------|-------------|--------------|
| | абс. од. | % | абс. од. | % | абс. од. | % | | | |
| Вік, роки: | | | | | | | | | |
| менше 19 | 2 | 8,0 | 2 | 12,5 | 0 | 0 | 0,63 | 1,0 | 0,49 |
| 20-29 | 14 | 56,0 | 6 | 37,5 | 10 | 83,3 | 0,34 | 0,15 | 0,02 |
| 30-39 | 9 | 36,0 | 8 | 50,0 | 2 | 16,7 | 1,0 | 0,01 | 0,001 |
| Зріст, см: | | | | | | | | | |
| 150-159 | 5 | 20,0 | 2 | 12,5 | 1 | 8,3 | 0,68 | 0,64 | 1,0 |
| 160-169 | 13 | 52,0 | 7 | 43,8 | 6 | 50,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 170-179 | 7 | 28,0 | 7 | 43,8 | 5 | 41,7 | 0,31 | 0,47 | 1,0 |
| Маса тіла, кг: | | | | | | | | | |
| до 59 | 2 | 8,0 | 4 | 25,0 | 0 | 0 | 0,17 | 1,0 | 0,11 |
| 60-69 | 9 | 36,0 | 4 | 25,0 | 3 | 25,0 | 0,51 | 0,71 | 1,0 |
| 70-79 | 6 | 24,0 | 5 | 31,3 | 4 | 33,3 | 0,44 | 0,7 | 1,0 |
| 80-89 | 5 | 20,0 | 2 | 12,5 | 4 | 33,3 | 0,69 | 0,43 | 0,36 |
| 90-99 | 3 | 12,0 | 1 | 6,3 | 1 | 8,3 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |

Примітка (тут і в табл. 4.1.4): p₁- вірогідність відмін при порівнянні показників групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; p₂- вірогідність відмін при порівнянні показників групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; p₃- вірогідність відмін при порівнянні показників групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б.

Додаток А2

Таблиця 4.1.4

Показники статі та маси тіла новонароджених дітей серед жінок, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), серед жінок, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та серед жінок групи порівняння Б

| Показники | Жінки, які народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1 n=25 | | Жінки, які народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2 n=16 | | Жінки групи порівняння Б n=12 | | P ₁ | P ₂ | P ₃ |
|--------------|---|------|--|------|----------------------------------|------|----------------|----------------|----------------|
| | абс | % | абс | % | абс | % | | | |
| Стать: | | | | | | | | | |
| дівчатка | 19 | 76,0 | 11 | 68,8 | 8 | 66,7 | 0,44 | 0,41 | 0,61 |
| хлопчики | 6 | 24,0 | 5 | 31,3 | 4 | 33,3 | | | |
| Маса тіла: | | | | | | | | | |
| 1010-1500 гр | 6 | 24,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,03 | 0,07 | - |
| 1501-2000 гр | 8 | 32,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,01 | 0,03 | - |
| 2001-2500 гр | 9 | 36,0 | 7 | 43,8 | 0 | 0 | 0,43 | 0,01 | 0,01 |
| 2501-3000 гр | 2 | 8,0 | 7 | 43,8 | 2 | 16,7 | 0,01 | 0,39 | 0,13 |
| 3001-4000 гр | 0 | 0 | 2 | 12,5 | 10 | 83,3 | 0,14 | 0,0001 | 0,0003 |

Додаток Б1

Таблиця 4.2.1

Аналіз показників фетометрії у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та у жінок групи порівняння Б

| Показники | Групи, що обстежувались початково | | | p ₁ , p ₂ , p ₃ | Групи, що обстежувались повторно | | | p ₄ p ₅ p ₆ | p ₇ p ₈ p ₉ |
|----------------------------------|---|--|---------------------------------|--|---|--|---------------------------------|---|--|
| | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1 (n=25) | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2 (n=16) | Жінки групи порівняння Б (n=12) | | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1 (n=25) | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2 (n=16) | Жінки групи порівняння Б (n=12) | | |
| Біпаріетальний розмір голови, мм | 75,4±2,4 | 80,7±1,7 | 83,3±1,1 | p ₁ =0,11 p ₂ =0,03 p ₃ =0,24 | 81,2±1,7 | 85,6±1,6 | 91,6±0,6 | p ₄ =0,09 p ₅ =0,0003 p ₆ =0,005 | p ₇ =0,001 p ₈ =0,0008 p ₉ =0,0001 |
| Обвід голови, мм | 259,8±12,6 | 269,0±16,2 | 303,0±3,6 | p ₁ =0,65 p ₂ =0,02 p ₃ =0,08 | 281,9±12,5 | 271,1±119,9 | 323,2±2,6 | p ₄ =0,6 p ₅ =0,02 p ₆ =0,03 | p ₇ =0,0003 p ₈ =0,87 p ₉ =0,002 |
| Обвід живота, мм | 255,4±9,1 | 279,8±4,6 | 289,2±4,6 | p ₁ =0,04 p ₂ =0,02 p ₃ =0,17 | 272,9±6,5 | 302,6±3,9 | 318,4±3,7 | p ₄ =0,001 p ₅ =0,00004 p ₆ =0,008 | p ₇ =0,03 p ₈ =0,0007 p ₉ =0,0006 |
| Довжина стегнової кістки, мм | 59,5±2,0 | 65,2±0,9 | 63,7±1,0 | p ₁ =0,03 p ₂ =0,15 p ₃ =0,29 | 64,0±1,5 | 68,3±0,7 | 76,8±2,0 | p ₄ =0,04 p ₅ =0,00002 p ₆ =0,0002 | p ₇ =0,002 p ₈ =0,0007 p ₉ =0,00002 |

Примітка: p₁- вірогідність відмін при порівнянні показників первинного обстеження групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) та групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2); p₂- вірогідність відмін при порівнянні показників первинного обстеження групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) та групи порівняння Б; p₃ - вірогідність відмін при порівнянні показників первинного обстеження групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та групи порівняння Б; p₄- вірогідність відмін при порівнянні показників повторного обстеження групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) та групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2); p₅- вірогідність відмін при порівнянні показників повторного обстеження групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1) та групи порівняння Б; p₆ - вірогідність відмін при порівнянні показників повторного обстеження групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та групи порівняння Б; p₇- вірогідність відмін при

порівнянні первинного та повторного обстежень групи жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1); р8- вірогідність відмін при порівнянні показників первинного та повторного обстежень групи жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2); р9 - вірогідність відмін при порівнянні показників первинного та повторного обстежень групи порівняння Б.

Додаток Б2

Таблиця 4.2.2

Аналіз показників фетометрії відповідно до розподілу за перцентилями у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2), у жінок групи порівняння Б

| Параметри | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1, n=25, n / % | | | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2, n=16, n / % | | | Група порівняння Б, n=12, n / % | | | P ₁ | P ₂ | P ₃ |
|------------------------------|---|------------------|-----------------|--|------------------|-----------------|---------------------------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| | < 10 перцентилей | < 50 перцентилей | <90 перцентилей | < 10 перцентилей | < 50 перцентилей | <90 перцентилей | < 10 перцентилей | < 50 перцентилей | <90 перцентилей | | | |
| Біпаріетальний розмір голови | | | | | | | | | | | | |
| початково | 13 / 52,0 | 12 / 48,0 | 0 / 0 | 9 / 56,3 | 7 / 43,8 | 0 / 0 | 0 / 0 | 9 / 75,0 | 3 / 25,0 | 0,39 | 0,009 | 0,003 |
| повторно | 23 / 92,0 | 2 / 8,0 | 0 / 0 | 9 / 56,3 | 7 / 43,8 | 0 / 0 | 2 / 16,7 | 10 / 83,3 | 0 / 0 | 0,01 | 0,0001 | 0,04 |
| Обвід голови | | | | | | | | | | | | |
| початково | 8 / 32,0 | 15 / 60,0 | 2 / 8,0 | 6 / 37,5 | 8 / 50,0 | 2 / 12,5 | 1 / 8,3 | 9 / 75,0 | 2 / 16,7 | 0,49 | 0,12 | 0,09 |
| повторно | 13 / 52,0 | 12 / 48,0 | 0 / 0 | 8 / 50,0 | 8 / 50,0 | 0 / 0 | 2 / 16,7 | 10 / 83,3 | 0 / 0 | 0,45 | 0,04 | 0,07 |
| Обвід живота | | | | | | | | | | | | |
| початково | 12 / 48,0 | 12 / 48,0 | 1 / 4,0 | 6 / 37,5 | 10 / 62,5 | 0 / 0 | 0 / 0 | 9 / 75,0 | 3 / 25,0 | 0,37 | 0,005 | 0,03 |
| повторно | 20 / 80,0 | 5 / 20,0 | 0 / 0 | 8 / 50,0 | 8 / 50,0 | 0 / 0 | 4 / 33,3 | 8 / 66,7 | 0 / 0 | 0,04 | 0,008 | 0,3 |
| Довжина стегнової кістки | | | | | | | | | | | | |
| початково | 6 / 24,0 | 10 / 40,0 | 9 / 36,0 | 3 / 18,8 | 7 / 43,8 | 6 / 37,5 | 1 / 8,3 | 7 / 58,3 | 4 / 33,3 | 0,5 | 0,24 | 0,41 |
| повторно | 17 / 68,0 | 7 / 28,0 | 1 / 4,0 | 5 / 31,3 | 9 / 56,3 | 2 / 12,5 | 0 / 0 | 8 / 66,7 | 4 / 33,3 | 0,02 | 0,0002 | 0,051 |

Примітка: р₁ - вірогідність відмін при порівнянні показників < 10-ї перцентилі групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; р₂- вірогідність відмін при порівнянні показників < 10-ї перцентилі групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; р₃ - вірогідність

відмін при порівнянні показників < 10-ї перцентилі групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б.

Додаток Б3

Таблиця 4.2.3

Середні значення індексу резистентності артеріальних судин пуповини та середньої мозкової артерії плода у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2) та у жінок групи порівняння Б

| Параметри | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1, n=25, M±m | | P ₁ | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2, n=16, M±m | | P ₂ | Група порівняння Б, n=12, M±m | | P ₃ | P ₄ /P ₅ | P ₆ /P ₇ | P ₈ / P ₉ |
|-------------------------|---|----------|----------------|--|----------|----------------|-------------------------------|----------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | початково | повторно | | початково | повторно | | початково | повторно | | | | |
| Артерія пуповини права | 0,6±0,02 | 0,7±0,02 | 0,21 | 0,6±0,02 | 0,6±0,02 | 0,82 | 0,6±0,02 | 0,6±0,02 | 0,84 | 0,67/ 0,98 | 0,004/ 0,65 | 0,01/ 0,61 |
| Артерія пуповини ліва | 0,6±0,02 | 0,6±0,2 | 0,63 | 0,6±0,02 | 0,6±0,02 | 0,33 | 0,6±0,02 | 0,6±0,02 | 0,93 | 0,43 /0,57 | 0,005/ 0,76 | 0,02/ 0,48 |
| Середня мозкова артерія | 0,8±0,03 | 0,7±0,02 | 0,0002 | 0,8±0,02 | 0,8±0,02 | 0,00008 | 0,7±0,07 | 0,8±0,01 | 0,0001 | 0,13/ 0,08 | 0,32/ 0,08 | 0,0002/ 0,8 |

Примітка (тут і далі в табл. 4.2.4, 4.2.5): p₁ - вірогідність відмін при порівнянні показників початкового та повторного обстеження групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку; p₂ - вірогідність відмін при порівнянні показників початкового та повторного обстеження групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; p₃ - вірогідність відмін при порівнянні показників початкового та повторного обстеження жінок групи порівняння Б; p₄ - вірогідність відмін при порівнянні показників початкового обстеження групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку; p₅ - вірогідність відмін при порівнянні показників повторного обстеження групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи Б2 жінок, що народили дитину з

достатньою вагою до гестаційного віку; p_6 - вірогідність відмін при порівнянні показників початкового обстеження групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; p_7 - вірогідність відмін при порівнянні показників повторного обстеження групи Б1 жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; p_8 - вірогідність відмін при порівнянні показників первинного обстеження групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б; p_9 - вірогідність відмін при порівнянні показників повторного обстеження групи Б2 жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку та групи порівняння Б.

Додаток Б4

Таблиця 4.2.4

Середні значення пульсаційного індексу артеріальних судин пуповини та середньої мозкової артерії плода у жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), у жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2), групі порівняння Б

| Параметри | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1, $n=25$, $M \pm m$ | | P_1 | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2, $n=16$, $M \pm m$ | | P_2 | Група порівняння Б, $n=12$, $M \pm m$ | | P_3 | P_4 / P_5 | P_6 / P_7 | P_8 / P_9 |
|-------------------------|--|---------------|-------|---|----------------|--------|--|----------------|-------|------------------|------------------|-----------------|
| | початково | повторно | | початково | повторно | | початково | повторно | | | | |
| Артерія пуповини права | $1,7 \pm 0,2$ | $1,8 \pm 0,2$ | 0,35 | $1,0 \pm 0,1$ | $0,9 \pm 0,1$ | 0,56 | $0,8 \pm 0,03$ | $0,8 \pm 0,03$ | 0,41 | 0,003/ 0,0008 | 0,002/ 0,0005 | 0,005/ 0,008 |
| Артерія пуповини ліва | $1,3 \pm 0,2$ | $1,3 \pm 0,1$ | 0,49 | $0,9 \pm 0,04$ | $0,9 \pm 0,04$ | 0,06 | $0,8 \pm 0,03$ | $0,8 \pm 0,03$ | 0,87 | 0,58/ 0,04 | 0,76/ 0,03 | 0,48/ 0,11 |
| Середня мозкова артерія | $1,4 \pm 0,1$ | $1,2 \pm 0,1$ | 0,004 | $1,6 \pm 0,1$ | $1,4 \pm 0,1$ | 0,0001 | $1,4 \pm 0,1$ | $1,4 \pm 0,1$ | 0,34 | 0,08/ 0,13 | 0,64/ 0,16 | 0,06/ 0,98 |

Таблиця 4.2.5

Середні значення церебро-плацентарного співвідношення у групі жінок, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку (група Б1), групі жінок, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку (група Б2), групі порівняння Б

| Параметри | Жінки, що народили дитину з малою вагою до гестаційного віку, група Б1, (n=25), $M \pm m$ | | P_1 | Жінки, що народили дитину з достатньою вагою до гестаційного віку, група Б2, (n=16), $M \pm m$ | | P_2 | Група порівняння Б (n=12), $M \pm m$ | | P_3 | P_4 / P_5 | P_6 / P_7 | P_8 / P_9 |
|------------------------------------|---|----------------|-------|--|---------------|-------|--------------------------------------|---------------|-------|----------------|------------------|---------------|
| | початково | повторно | | початково | повторно | | початково | повторно | | | | |
| Церебро-плацентарне співвідношення | $1,2 \pm 0,1$ | $1,03 \pm 0,1$ | 0,01 | $1,6 \pm 0,1$ | $1,5 \pm 0,1$ | 0,38 | $1,8 \pm 0,1$ | $1,7 \pm 0,1$ | 0,56 | 0,02/ 0,006 | 0,003/ 0,0001 | 0,23/ 0,29 |


Додаток В

Характеристика жінок, групи порівняння В з фізіологічним перебігом вагітності (n = 10), жінок групи В1, вагітність яких обтяжена ЗВУРП і завершилася народженням дітей після 37 тижня вагітності (n = 7) та жінок групи В2, вагітність яких обтяжена ЗВУРП і завершилася народженням дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності (n = 9)

| Параметри | Клінічна характеристика вагітності для плаценти, що вивчається на основі Середнє значення ± SD, медіана [IQR] або n (%) | | | |
|--|---|--|---|--|
| | Жінки з фізіологічною вагітністю, група порівняння В n = 10 | Жінки, вагітність яких пов'язана зі ЗВУРП і завершилася народженням дітей після 37 тижня вагітності, група В1 n = 7 | Жінки, вагітність яких пов'язана зі ЗВУРП і завершилася народженням дітей до 36 ⁺⁶ тижня вагітності, група В2 n = 9 | P1 p2 p3 |
| Вагітність | 1 [1-3] | 1 [1-2] | 3 [1-4] | |
| Пологи | 1 [1-2] | 1 [1-1] | 1 [1-2] | |
| Гестаційний вік | 38,9±1,0 | 38,9±1,2 | 34,6±1,5 | P1>0.05 P2<0.001 P3<0.001 |
| Вік матері | 27,5±5,6 | 25,0±4,1 | 30,3±7,5 | P1>0.05 P2>0.05 P3>0.05 |
| Раса | 10 (100%) | 7 (100%) | 9 (100%) | P1>0.05 P2>0.05 P3>0.05 |
| Етнічність : українці | 10 (100%) | 7 (100%) | 9 (100%) | P1>0.05 P2>0.05 P3>0.05 |
| Прийом медикаментів залізо тівортин прогестерон азітромацін | 2 (20,0%) - 2 (20,0%) - | 2 (28,6%) 3 (42,9%) 3 (42,9%) - | 8 (88,9%) 8 (88,9%) 7 (77,8%) 3 (33,3%) | 0.55 0.04 0.02 0.051 0.0001 0.08 0.31 0.02 0.2 - 0.051 0.09 |
| Паління | 1 (10,0%) | 1 (14,3%) | 1 (11,1%) | 0.67 0.74 0.7 |
| Попередній пренатальний діагноз встановлений: ЗВУРП МВП (маловаговий плід) | - - - | 7 (100%) 3 (42,9%) 4 (57,1%) | 9 (100%) 8 (88,9%) 1 (11,1%) | 0.0001 0.0001 0.07 |
| Артеріальний тиск <140/90 мм рт ст >140/90 мм рт ст | 10 (100%) - | 7 (100%) - | 7 (77,8%) 2 (22,2%) | 0.21 0.3 |
| Обстеження на діабет | так | так | так | |
| Антибіотики в пологах: Пеніцилін Цефазолін | 1 (10,0%) 1 (10,0%) | 0 3 (42,9%) | 1 (11,1%) 5 (55,6%) | 0.59 0.74 0.56 0.16 0.04 0.5 |
| Статус бета-стрептококів: позитивний | - | - | 1 (11,1%) | 0.47 0.56 |
| Антенатально стероїди: 30 тижнів 32 тижнів 33 тижнів | - - - - | 2 (28,6%); - 1 (14,3%), - | 8 (88,9%) 1 (11,1%) 3 (33,3%) 3 (33,3%) | 0.15 0.0001 0.02 0.47 0.56 |

| | | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| 34 тижнів | - | 1 (14,3%) | 1 (11,1%) | 0.41 0.08 0.39 0.08 0.15 0.41 0.47 0.7 |
| Сульфат магнезії | - | - | 3 (33,3%) | 0.15 |
| Анестезія: епідуральна загальна | 3 (30,0%) 0 | 4 (57,1%) 1 (14,3%) | 5 (55,6%) 1 (11,1%) | 0.26 0.26 0.67 0.41 0.47 0.7 |
| Засіб для дозрівання шийки матки: Не було Механічний | 10 (100%) - | - 1 (14,3%) | - 1 (11,1%) | 0.73 |
| Пологи, так Пологи, години | 8 (80,0%) 7,04±0,3 | 5 (71,4%) 5,8±4,2 | 3 (33,3%) 2,2±3,4 | 0.55 0.054 0.16 0.55 0.01 0.08 |
| Розродження: Повторний кесарів розтин, без пологів Повторний кесарів розтин, з пологами Первинний кесарів розтин, без пологів Первинний кесарів розтин, з пологами | - - 1 (10,0%) 1 (10,0%) | - - 2 (28,6%) 1 (14,3%) | 2 (22,2%) - 3 (33,3%) 1 (11,1%) | 0.21 0.3 0.36 0.25 0.63 0.67 0.74 0.7 |
| Кисень для матері надається під час пологів | 2 (20,0%) | 3 (42,9%) | 6 (66,7%) | 0.31 0.054 0.33 |
| Вага при народженні (грами) | 3321±292,5 | 2484,3±394,8 | 1955,6±558,9 | 0.0001 0.000003 0.052 |
| Вага плаценти (грами) | 484,2±80,5 | 421,1±134,8 | 347,8±68,9 | 0.2 0.001 0.18 |
| Стать дитини: Жінки / Чоловіки | 6 (60,0%) / 4 (40,0%) | 4 (57,1%) / 3 (42,9%) | 8 (88,9%) / 1 (11,1%) | 0.64 0.18 0.19 |
| Тривалість операції (хв.) | 7,6±16,3 | 16,1±20,6 | 29,1±22,3 | 0.35 0.03 0.25 |

Примітка: p1 – при порівнянні групи В жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи В1 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності; p2 – при порівнянні групи В жінок з фізіологічним перебігом вагітності та групи В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності; p3 - при порівнянні групи В1 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей після 37 тижня вагітності та групи В2 жінок з вагітністю обтяженою ЗВУРП, що народили дітей до 36⁺⁶ тижня вагітності.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
професор  Фуштей І.М.
« ____ » ____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Фактори ризику та роль макрофагів в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Установа-розробник: «УМСА», м. Полтава, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода /А.М. Громова, В.А. Бережна// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.
2. Акушерські й антенатальні фактори затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз)/А.М. Громова, В.А. Бережна// Запорізький медичний журнал. – 2020. – Т.22, №3(120).

Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра акушерства і гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»

Термін впровадження: вересень 2019 – січень 2020 року.

Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з акушерства і гінекології за темою «Затримка внутрішньоутробного розвитку плода»: конкретизувати етіологічні фактори ЗВУРП, розширити поняття про імунний патогенез при ЗВУРП, зазначити роль поляризації макрофагів при ЗВУРП.

Завідувач кафедри акушерства і гінекології
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
д.мед.н., професор



Луценко Н.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Української медичної
стоматологічної академії
професор *В.А. Кайдашев*
«*10.01.2021*» 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: виявлення локалізації та визначення рівня експресії підтипів макрофагів M1 та M2 в плацентарній тканині при затримці внутрішньоутробного розвитку плода з застосуванням імуногістохімічного дослідження.

Установа-розробник: Українська медична стоматологічна академія, 36044, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

Автори розробки : аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 Бережна В. А., к.б.н, мол.наук.спів. Мамонтова Т.В.

Джерела інформації: 1. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода / А.М. Громова, В.А. Бережна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.

2. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. / V.A. Berezhna, T.V. Mamontova, A.M. Gromova // Wiadomości Lekarskie. 2021. – V.74(2). – P. 213-219.

Базова установа, яка проводить впровадження: науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ)

Термін впровадження: 2019 - 2020 роки.

Форма впровадження: у експериментальну та наукову роботу лабораторії. В результаті проведення імуногістохімічного дослідження по виявленню локалізації та визначення рівня експресії підтипів макрофагів M1 та M2 в плацентарній тканині при затримці внутрішньоутробного розвитку плода з'ясовано, що підвищена кількість макрофагів підтипу M1 (CD68) визначається в стромі, міжворсинчатому просторі термінальних ворсин та зменшена кількість макрофагів підтипу M2 (CD163) в амніоні.

Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження

директор науково-дослідного інституту
генетичних та імунологічних основ розвитку
патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ)
Української медичної стоматологічної академії
к.мед.н., ст.наук.співр.

Шликова О.А.



ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор з науково-педагогічної роботи Української медичної стоматологічної академії
професор Дворник В.М.
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Прогностичні критерії трансформуючого фактора росту β та роль макрофагів в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Установа-розробник: Українська медична стоматологічна академія.

Джерела інформації:

1. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода / А.М. Громова, В.А. Бережна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.
2. Критерії факторів ризику затримки внутрішньоутробного розвитку плода при УЗД дослідженні / В.А. Бережна, А.М. Громова // Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання : пленум асоціації акушер-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю (Київ, 3-4 жовтня 2019р.) : мат. доп. – Київ, 2019. – С. 3- 4.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології №1 Української медичної стоматологічної академії

Термін впровадження: вересень 2018 – січень 2019 року.

Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з акушерства і гінекології за темою «Затримка внутрішньоутробного розвитку плода»

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження: доц. Мітюніна Н.І.

Затверджено на засіданні кафедри від 21.09.2020., протокол №2

Завідувач кафедри акушерства та гінекології №1
Української медичної стоматологічної академії,
д.мед.н., професор

 Громова А.М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КН «МКСБ ПМР»
к.мед.н. Удовина Н.О.
«04» вересня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Прогностичні критерії трансформуючого фактора росту β та роль макрофагів в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Установа-розробник: Українська медична стоматологічна академія.

Джерела інформації:

1. Клініко-діагностичні зміни при затримці внутрішньоутробного розвитку плода / В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини. – 2020. - №4(158). – С. 96-100.
2. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction / Varvara A. Berezhna, Tetiana V. Mamontova, Antonina M. Gromova // Wiadomości Lekarskie. – 2021. – Vol. 74, Is. 2. P. 213-219.

Базова установа, яка проводить впровадження: Комунальне підприємство «Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради»

Термін впровадження: вересень 2020 – січень 2021 року.

Форма впровадження: додаткове дослідження плацентарної тканини для визначення затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Медичний директор Комунального підприємства
«Міський клінічний пологовий будинок
Полтавської міської ради»

 Коротич О.М.

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЗАТВЕРДЖУЮ
професор
«___» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: виявлення локалізації макрофагів М1 та М2 в плацентарній тканині при затримці внутрішньоутробного розвитку плода з застосуванням імуногістохімічного дослідження.

Установа-розробник: Українська медична стоматологічна академія, 36044, м. Полтава, вул. Шевченка, 23

Автори розробки: аспірант кафедри акушерства та гінекології №1 Бережна В. А., к.б.н, мол.наук.спів. Мамонтова Т.В.

Джерела інформації:

1. CD68+ M1 macrophages is associated with placental insufficiency under fetal growth restriction. / V.A. Berezhna, T.V. Mamontova, A.M. Gromova // Wiadomości Lekarskie. 2021. – V.74(2). – P. 213-219.
2. Імунологічні зміни при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Всеукраїнській науково-практичній онлайн конференції з міжнародною участю «ІІ ПОЛТАВСЬКІ ПЕРИНАТАЛЬНІ ЧИТАННЯ ІМ. Н.М. МАКСИМОВИЧА-АМБОДИКА», присвяченій 100-річчю Української медичної стоматологічної академії ПЕРИНАТАЛЬНА ДОПОМОГА В УМОВАХ РЕФОРМУВАННЯ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ: ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ. (Полтава, 27-28 листопада 2020р.) : доп. Полтава, 2020. – С.13.

Базова установа, яка проводить впровадження: *ЛНУ*....., протокол засідання кафедри акушерства та гінекології №2 від 14.09.2020р.

Термін впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з діагностики макрофагів м1, м2.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Завідувач кафедри
д.мед.н., професор

Мурещко ВВ

ІПБ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Декан Медичного факультету
Харківського національного
університету імені В.Н.Каразіна
Професор  Ігор БЕЛОЗЬОРОВ
«___» _____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції для впровадження: Фактори ризику та роль макрофагів в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Установа-розробник: «УМСА», м. Полтава, кафедра акушерства та гінекології №1

Джерела інформації:

1. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода /А.М. Громова, В.А. Бережна// Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.
2. Акушерські й антенатальні фактори затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз)/А.М. Громова, В.А. Бережна// Запорожский медицинский журнал. – 2020. – Т.22, №3(120).

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Термін впровадження: вересень 2019 – січень 2020 року.

Форма впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з акушерства і гінекології за темою «Затримка внутрішньоутробного розвитку плода»: конкретизувати етіологічні фактори ЗВУРП, розширити поняття про імунний патогенез при ЗВУРП, зазначити роль поляризації макрофагів при ЗВУРП.

Професор кафедри акушерства та гінекології
Харківського національного університету
імені В.Н.Каразіна, д.мед.н.



Ольга ГРИЩЕНКО



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ*

Пропозиції для впровадження: Прогностичні критерії трансформуючого фактора росту β та роль макрофагів в формуванні затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Установа-розробник: Українська медична стоматологічна академія.

Джерела інформації:

1. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода / А.М. Громова, В.А. Бережна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т.18, №3(63). – С. 301-307.
2. Імунологічна оптимізація методів діагностики при затримці внутрішньоутробного розвитку плода. / В.А. Бережна // Вісник проблем біології і медицини – 2021. – №1(159). – С. 23-26.

Базова установа, яка проводить впровадження: Комунальне підприємство «Міський клінічний пологовий будинок Полтавської міської ради»

Термін впровадження: січень - грудень 2021 року.

Форма впровадження: Запропоновано для прогнозування на ранніх етапах розвитку ЗВУРП з народженням дитини з малою вагою до гестаційного віку використовувати визначення концентрації ТФР- $\beta 1$ та рЕнг в крові матері.

Медичний директор Комунального підприємства
«Міський клінічний пологовий будинок
Полтавської міської ради»

Коротич О.М.