МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л.Шупика

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

**ГОЛЯНОВСЬКИЙ ВОЛОДИМИР ОЛЕГОВИЧ**

УДК 618.33:616-053.2-056.54

# ДИСЕРТАЦІЯ

## «Оптимізація діагностики та профілактика затримки росту плода»

Спеціальність: 222 Медицина (спеціалізація 14.01.01«акушерство та гінекологія»)
Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних дослідження. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____В.О.Голяновський

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Вдовиченко Юрій Петрович

Київ 2021

# АНОТАЦІЯ

Голяновський В.О. Оптимізація діагностики та профілактика затримки росту плода. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). – Національна медичний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, Київ, 2021.

В дисертації представлена обґрунтована модель оптимізації діагностики та профілактика затримки росту плода – удосконалення методів діагностики та розробка алгоритму своєчасної профілактики розвитку затримки росту плода, виявлення жінок з прогнозованими факторами ризику на етапі спостереження у жіночій консультації та подальшим веденням і розродженням в умовах пологового стаціонару. Відповідно до розробленої програми, з використанням методології наукового дослідження та методичного інструментарію, що застосовується в медицині, дослідження виконано в чотири етапи.

*На першому етапі* дослідження розроблена регіональна таблиця гестаційних центилів маси тіла для новонароджених м.Києва та області. Інформація про масу тіла при народженні була зібрана у Перинатальному Центрі м. Києва за період з січня 2016р. по січень 2017р. Було проаналізовано 5244 новонароджених у терміні $40^{+0}$ – $40^{+6}$ тижнів вагітності. Для генерації відсоткових та кривих центильної таблиці був використаний метод стандартного відхилення маси тіла, а саме дані середньої маси тіла всіх новонароджених. Побудову таблиць виконували застосовуючи центильний калькулятор, розроблений Hadlock et al, за підтримки ВООЗ [37]. Гестаційний вік розраховувався, на основі першого дня останнього менструального циклу у тижнях і днях. Для жінок з нерегулярними менструаціями та/або кровотечами під час вагітності, а також у разі відсутності даних про перший день останнього менструального циклу, вагітність була вирахувана використовуючи дані УЗД. Вага при народженні вимірювалася навченої акушеркою з використанням спеціального вагоміру через дві

години після народження. Вся інформація про масу тіла вносилась до електронної госпітальної системи звітності Перинатального Центру м.Києва. Було виключено з дослідження передчасні пологи та пологи у жінок, які народили дітей з вродженими аномаліями розвитку. Значення гестаційного віку ± 2,5 стандартні відхилення від середнього значення використовувались як відсічення для неправдоподібних записів. За результатами дослідження вагітних у Київській області було 394 (7,5%), а жінок міста Києва – відповідно 4845 (92,3%). Іноземних громадян було зареєстровано 5, що склало 0,2%. Близько 70% новонароджених народилися у першонароджуючих жінок. За даними цього дослідження зроблено висновок, що маса тіла більшості новонароджених становить в межах 3490 – 3740г, що перевищує загальноєвропейські показники.

*На другому етапі* дослідження було визначено найбільш значущі фактори ризику розвитку ЗРП. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації Перинатального Центру м. Києва – 125 історій пологів розподілених на дві групи: I група (основна) – 75 випадків із розвитком ЗРП, II група (контрольна) – 50 випадків з нормальним перебігом вагітності. За даними історій пологів визначали основні фактори ризику, які прямо, або опосередковано впливають на виникнення ЗРП. Для отримання об'єктивних результатів прогнозованого ризику цієї патології нами проведено розробку уніфікованого підходу до діагностичних маркерів і оптимізацію переліку клінічних показників, що вказують на можливу вірогідність розвитку даного ускладнення. Тому, ми спробували прогнозувати виникнення ЗРП за найбільш впливовими прогностичними факторами ризику у разі впливу декількох найбільш значущих факторів. Оцінювали показники гравідограм, дані клініко-лабораторного, ультразвукового та допплерометричного досліджень; клінічні особливості та масо-зростові параметри новонароджених і оцінку їх стану за шкалою Апгар; масу та розміри плацент, плодово-плацентарний коефіцієнт.

За анамнестичними даними вагітної факторами ризику, які найбільш вірогідно могли вплинути на розвиток затримки росту плода, були: ускладнений перебіг попередніх вагітностей (викидні, ЗРП, мертвонародження), інфекційні процеси органів

малого таза до і під час вагітності, захворювання серцево-судинної системи (хронічна артеріальна гіпертензія) та шкідливі звички (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія). Найбільш інформативними, зважаючи на ускладнений перебіг вагітності, нами встановлені наступні фактори ризику: прееклампсія, загроза переривання вагітності у I та II триместрах та анемія вагітних. За даними ранніх ультразвукових факторів ризику найбільш прогностично значущими щодо розвитку ЗРП були наступні фактори: раннє маловоддя, відставання біометричних показників плода на 7-14 днів від гестаційного терміну, порушення показників матково-плацентарного кровоплину. Наявність комбінації декількох факторів ризику розвитку ЗРП із трьох основних груп суттєво підвищує вірогідність виникнення цієї патології в разі прогресування вагітності. За методом регресійного аналізу можна визначити вплив декількох значущих факторів ризику на ймовірність розвитку затримки росту плода. Подальші дослідження в цьому напрямку дадуть змогу визначити найбільш значущу комбінацію декількох факторів ризику і їх корелятивний вплив на розвиток ЗРП. На основі анамнестичних даних можна зробити висновок, що у жінок з ускладненим перебігом попередніх вагітностей (мертвонародження, ЗРП, мертвонародження), захворюваннями серцево-судинної системи та шкідливими звичками (алкоголь, тютюнопаління) мають підвищений ризик розвитку ускладнення під час наступної вагітності. Слід зазначити, що найбільш прогностично значущими факторами ризику розвитку ЗРП під час вагітності є, перш за все, прееклампсія, хронічна артеріальна гіпертензія, інфекційні процеси органів малого таза під час вагітності і загроза переривання вагітності у 1 та 2 триместрах.

*Третім етапом* дослідження було вивчення біохімічних та ультразвукових маркерів, які свідчать про ймовірний ризик розвитку ЗРП. Дослідження було проведено на базі Перинатального Центру м. Києва серед 102 жінок у терміні гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному Центрі. Вагітні були розподілені на 2 групи: основна група – 52 випадки та контрольна група – 50 випадків. В основну групи включено вагітних з низьким показником PAPP-A < 0,5MoM та змінами середнього об’єму тромбоцитів в бік їх збільшення (> 10фл) та ультразвукового дослідження плаценти – показники пікового індексу (ПІ) ПІ > 1,34 та індексу

резистентності (ІР) ІР > 0,65, що мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП. На наш погляд, ця група жінок більш вразлива щодо розвитку плацентарної дисфункції та розвитку затримки росту плода. До контрольної групи входили жінки з нормальними рівнями PAPP-A та СОТ і нормальним перебігом вагітності. Протягом терміну вагітності жінкам основної та контрольної групи, які увійшли до дослідження, ми проводили пренатальний догляд. А саме, ультразвукове обстеження (на 12-13 тижні – фетометрія та морфологія плода, розвиток плода та вигляд плаценти, на 22-24 тижні – фетометрія та морфологія плода, Допплерівське дослідження швидкості кровоплину в маткових артеріях; на 32-34 тижні – дослідження показників стану плода повторювалось залежно від стану плода і наявності захворювань, пов'язаних з вагітністю. Лабораторні дослідження: розгорнутий аналіз крові, СОТ, рівні глюкози, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, трансаміназ, антитіл проти токсоплазми, краснухи, герпесу, цитомегаловірусу (ЦМВ) в крові, та аналіз сечі, повторюючи їх в залежності від захворювання, пов'язаного з вагітністю. Подвійний тест, як частина біохімічного скринінгу (PAPP-A і бета-хоріонічний гонадотропін людини (B-HCG). Метою дослідження було визначення PAPP-A, СОТ та ультразвукових плацентарних змін, як потенційних предикторів ризику розвитку ЗРП. Визначення PAPP-A проводили під час біохімічного скринінгу першого триместру на анеуплоїдію в разі КТР 44,5 - 84,5 мм. Результати були виражені у вигляді кратних медіан (MoM). Вони були статистично значущими при 95% довірчому інтервалі. В даному дослідженні виявлено, що вагітні зі значенням білка PAPP-A менше 0,5 MOM, збільшенням середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищенням пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65 мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП.

*Останнім 4 етапом* роботи було проведення проспективного дослідження вагітних жінок у термін гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів, яке полягало у призначення комбінованої профілактичної терапії низьких доз аспірину, низькомолекулярного гепарину та комплексного препарату на основі фолієвої кислоти (400мкг), α-токоферолу (12мг), омега-3 жирної кислоти(200мг), калію йодиду (150мг) та холекальциферолу (5мкг) жінкам з біохімічними показниками, які свідчать про

вірогідний розвиток прееклампсії та ЗРП. Дане дослідження було проведено на базі спеціалізованої жіночої консультації Перинатального Центру м. Києва серед 137 жінок у терміні гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному Центрі. Вагітних було розподілено на 3 групи. В основу формування груп було покладено виявлені при проведенні першого комбінованого скринінгу ультразвукові та лабораторні ознаки високого ризику затримки росту плода – значення PAPP менше 0,5 MOM, збільшення середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищення пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65. До основної групи (n1-47) було віднесено вагітних з двома або більше з наведених критеріїв високого ризику формування затримки росту плода, яким з моменту включення до дослідження було призначено комплекс профілактичних заходів. А саме, аспірин в дозі 100 мкг на добу, низькомолекулярний гепарин в профілактичній дозі, зазначеній виробником, комплексний препарат вітамінів та мікроелементів. До групи порівняння (n2-45) включено  вагітних, у яких в першому триместрі було виявлено критерії ризику затримки росту плода, проте профілактичного лікування вони не отримували. Контрольну групу (n3-45) утворили жінки без факторів ризику затримки росту плода при обстеженні в першому триместрі. До дослідження не включали пацієнток з багатоплідною вагітністю та виявленим високим ризиком генетичних аномалій. Після пологів визначали масу тіла, відзначали стать і оцінювали гестаційний вік новонародженого. Посліди після цих пологів збирали для виконання дослідження. Проводили органометричне обстеження: послід зважували, відзначали її форму, розмір і колір, досліджували тип прикріплення пуповини і вимірювали її загальну довжину, колір пуповини і плідних оболонок, наявність істинних та/або хибних вузлів пуповини, стан кровоносних судин, крововиливи. Далі співвідношення маси плода і плаценти розраховували за наступною формулою: маса плода в грамах/маса плаценти в грамах (плодово-плацентарний коефіцієнт). Матеріал посліду направлявся на патоморфологічне дослідження, яке проводилось на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗ імені П.Л.Шупика. Зразки посліду для дослідження були забрані та досліджені згідно протоколу, який містить у собі дані

органометричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень. За даними цього дослідження плацентарна дисфункція спостерігалася в основній групі – 15,9% проти 63% в групі порівняння; p<0,05, прееклампсія в основній групі – 19% проти 53,2% в групі порівняння; p<0,05, загроза переривання вагітності в основна група – 20,6% проти 46,8% в контрольній групі; p<0,05. Завдяки використанню даного профілактичного методу знизилась частота загрози передчасних пологів у 2,2 рази, ПД (плацентарної дисфункції) в 4 рази; прееклампсії в 2,8 рази та анемії в 2,9 рази (p<0,05). Як результат, частота виникнення затримки росту плода в основній групі зменшилась у 2 рази (8,5% проти 17,8%).

Виявлені морфологічні порушення запального характеру в плацентах групи порівняння призводили, перш за все, до крововиливів, дрібних інфарктів та судинних порушень. При патоморфологічному досліджені спостерігали запально-дегенеративні зміни децидуальної оболонки та міометрію. Аналогічні зміни спостерігалися і на плацентарній тканині.

При спостереженні за перебігом пологів слід відмітити достовірне зниження частоти ускладнень, а саме: дистресу плода до початку пологової діяльності (основна група – 8,5% проти 11,1% в групі порівняння; p<0,05) та дистресу плода в 1 та 2 періодах пологів (основна група – 10,6% проти 24,4% в групі порівняння; p<0,05). Зниження частоти виникнення аномалій пологової діяльності, а також розвитку акушерських кровотеч, виявилось не достовірним (p>0,05). Частота проведення кесарева розтину в основній групи достовірно знизилась в 1,85 рази (19,1% в основній групі проти 35,5% в групі порівняння відповідно; p<0,05), що пов'язано зі зниженням розвитку ускладнень під час вагітності. Завдяки використанню запропонованої методики спостерігалось достовірне зниження ускладнень у неонатальному періоді, а саме: постгіпоксичної енцефалопатії (основна група – 35,5% проти 46,6% в групі порівняння; p<0,05); реалізації внутрішньоутробного інфікування (основна група – 13,2% проти 17% в групі порівняння; p<0,05); геморагічного синдрому (основна група – 15,4% проти 21,2% в групі порівняння; p<0,05) та гіпербілірубінемії (основна група –22,0% проти 27,6% в групі порівняння; p<0,05). Захворюваність новонароджених в достовірно знизилась в 1,3 рази (86,1% в основній групі проти 112,4% випадків в групі

порівняння, $p<0,05$). В основній групі відсутні негативні перинатальні наслідки, що також підтверджує ефективність запропонованого алгоритму.

Проведене дослідження з побудови таблиці центильної маси тіла для регіональної популяції м.Києва та Київської області дозволило більш чітко диференціювати плоди з нормальною масою тіла, малою для гестаційного віку масою тіла та затримкою росту плода. Дане дослідження дозволило виділити саме ті плоди, які мали показник нижче 10 центиля у терміні гестації 40 тижнів, що відповідало масі тіла плода меншої за 3023г і ймовірно свідчило про затримку росту плода, яка потребувала більш ретельного спостереження. На основі анамнестичних даних можна зробити висновок, що у жінок з ускладненим перебігом попередніх вагітностей (мертвонародження, ЗРП, мертвонародження), захворюваннями серцево-судинної системи та шкідливими звичками (алкоголь, тютюнопаління) мають підвищений ризик розвитку ускладнення під час наступної вагітності. Визначено, що найбільш прогностично значущими факторами ризику розвитку ЗРП під час вагітності є, перш за все, прееклампсія, хронічна артеріальна гіпертензія, інфекційні процеси органів малого таза під час вагітності і загроза переривання вагітності у 1 та 2 триместрах. Доведено, що вагітні зі значенням білка PAPP-A менше 0,5 MOM, збільшенням середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищенням пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65 мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП. Обґрунтовано модель запропонованого удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у вагітних на фоні ЗРП. Це дозволило попередити розвиток ранніх передчасних пологів та покращити показники перинатального та материнського здоров’я.

Проведені дослідження дозволили науково обґрунтувати можливість раннього прогнозування розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з наявними факторами ризику затримки росту плода. Профілактичний комплекс заходів дозволяє знизити розвиток затримки росту плода шляхом призначення медикаментозного лікування, що покращує перинатальні та акушерські ускладнення. Використання запропонованого лікувально-діагностичного алгоритму під час вагітності, на основі проведених досліджень, дозволяє знизити частоту ускладнень, а саме плацентарної дисфункції та

дистресу плода. Методика є простою, доступною і може широко використовуватися у практичній охороні здоров’я, особливо у жінок з високим акушерським ризиком.

**Публікації:** Результати дисертаційної роботи викладено у 5 публікаціях. 3 статті опубліковано у профільних українських журналах, 1 – у профільному закордонному періодичному виданні та 1 – у науковому збірнику НМАПО ім.П.Л.Шупика. Дві статті опубліковано одноосібно.

**Ключові слова:** аспірин, низькомолекулярний гепарин, затримка росту плода, діагностика, прогнозування, профілактика, асоційований з вагітністю білок плазми А (PAPP-A), середній об'єм тромбоцитів (СОТ), ультразвукове дослідження (УЗД), дистрес плода, плацентарна недостатність, патоморфологічні зміни плаценти.

## ANNOTATION

Golyanovsky V. Optimization of diagnostics and prevention of fetal growth restriction. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 “Health Care”, specialty 222 “Medicine” (specialization 14.01.01 "Obstetrics and Gynecology"). – P.L. Shupyk National Medical University of Health Care, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a substantiated model of optimization of diagnostics and prevention of fetal growth restriction - improvement of diagnostic methods and development of algorithm for timely prevention of fetal growth restriction, identification of women with predicted risk factors at the stage of observation in women 's consultation and further delivery in obstetric institution.

According to the program, using the methods of scientific research and methodological tools used in medicine, the study was performed in four stages.

*At the first stage* of the study, a regional table of gestational centiles of body weight for newborns in Kyiv and the region was developed. Information on the body weight of newborns were collected from the Perinatal Center in Kyiv for the period from January 2016 to January 2017. The total number included 5244 live newborns in the gestational age of $40^{+0}$ – $40^{+6}$ weeks of pregnancy. To generate percentages and curves of the centile table, the method of standard deviation of body weight, expressed as a percentage of the average body weight of all newborns. Construction of curves were made using centile calculator, developed by Hadlock et al, with the support of WHO (2008) [37]. Gestational age was calculated in weeks and days, based on the first day of the last menstrual cycle. For women with irregular periods and/or bleeding during pregnancy, as well as those who could not remember the first day of the last menstrual cycle, pregnancy was assessed on the basis of ultrasound examination. Birth weight was measured by a trained midwife using a special weight meter in two hours after birth. All information on body weight was entered into online reporting hospital system of Kyiv City Perinatal Center. Were excluded from the study premature births and women

who gave birth to babies with congenital malformations. Gestational age values ± 2,5 standard deviations from the mean were used as clippings for implausible records.

Upon the results of investigation there were 394 (7.5%) pregnant women living in Kyiv Oblast and in Kyiv City – 4845 (92.3%). Foreign women were registered only in 5 cases (0,2%). More than 70% of newborns were born from women who gave birth for the first time. According to this study, it was concluded that most newborns were in the weight range of 3490 - 3740g, which is higher compared to the average body weight for European countries.

*In the second stage* of the study, the most considerable risk factors for IUGR were identified. A retrospective analysis of medical data of Kyiv City Perinatal Center - 125 birth cases, divided into 2 groups: Group I (main) - 75 cases with the development of IUGR, group II (control) - 50 cases with a normal pregnancy. According to the medical documentation, the main risk factors were identified during pregnancy and the frequency of which affects the occurrence of IUGR, as well as has a direct or indirect relationship with it. To obtain objective results of the predicted risk of this pathology, we developed a unified approach to diagnostic markers and optimized the list of clinical indicators that shows the possibility of this complication. Therefore, we tried to predict the occurrence of IUGR by the most influential prognostic risk factors in the case of the influence of several of the most significant factors. We evaluated gravidogram indicators, data of clinical and laboratory tests, ultrasound and Doppler examinations; clinical conditions and mass-growth parameters of newborns and assessment of their condition on the Apgar scale; weight and size of the placenta, fetal-placental ratio.

According to the anamnestic data of the pregnant woman, the risk factors that could most likely affect the development of fetal growth restriction were: complicated previous pregnancies (miscarriages, IUGR, stillbirth), pelvic infections before and during pregnancy, cardiovascular disease (chronic hypertension) and bad habits (smoking, alcoholism, drug addiction). The most informative, upon complicated previous pregnancies, we have identified the following risk factors: preeclampsia, threatening abortion in the first and second trimesters and anemia in pregnant women. According to early ultrasound risk factors, the most prognostic factors for the development of IUGR were the following factors: early

decrease of amniotic fluid, fetal biometric delay in 7-14 days from gestational age, changes of uteroplacental blood flow. The presence of a combination of several risk factors for the development of IUGR from the three main groups significantly increases the likelihood of this pathology in the case of pregnancy progression. Using regression analysis method, we can determine the influence of several significant risk factors on the likelihood of fetal growth restriction. Further researches in this direction will identify the most significant combination of several risk factors and their correlative impact on the development of IUGR. Based on anamnestic data, it can be concluded that women with a complicated previous pregnancy (stillbirth, IUGR, stillbirth), cardiovascular diseases and bad habits (alcohol, smoking) have an increased risk of complications during next pregnancy. It should be noted that the most prognostic risk factors for IUGR during pregnancy are: preeclampsia, chronic hypertension, pelvic infections during pregnancy and threatening abortion in the first and second trimesters.

*The third stage* of the study was to review and analyze biochemical and ultrasound markers that indicate a probable risk of developing IUGR. The study was conducted in Kyiv City Perinatal Center among 102 women at a gestational age of $11^0$ - $13^6$ weeks. The pregnancy was observed in a specialized women's clinic, and further delivery was performed at the Kyiv City Perinatal Center. All pregnant women were divided into two groups: the main group – 52 cases and the control group – 50 cases.

The main group included women with low levels of PAPP-A (< 0,5MoM) and changes in mean platelet volume (MPV) in the direction of their increase (> 10fl) and ultrasound examination of the placenta - pulsatility index (PI) PI > 1,34 and resistance index (RI) RI > 0.65, with a high probability of preeclampsia and IUGR. In our opinion, this group of women is more vulnerable to the development of intrauterine growth restriction and placenta dysfunction. The control group included women with normal PAPP-A and MPV levels and a normal pregnancy. During pregnancy, we performed prenatal care for the women in the main and control groups included in the study. This included ultrasound examination (at 12-13 weeks - fetometry and morphology of the fetus, fetal development and placenta growth, at 22-24 weeks - fetometry and morphology of the fetus, Doppler examination of blood flow velocity in the uterine arteries; at 32-34 weeks – investigation of fetal condition was repeated

depending on the condition of the fetus and the presence of diseases associated with pregnancy. Laboratory tests: detailed blood count, MPV, glucose levels, urea, creatinine, uric acid, transaminases, antibodies to toxoplasma, rubella, herpes, cytomegalovirus (CM) in the blood, and urine analysis, repeating them depending on the disease associated with pregnancy. Double test as part of biochemical screening (PAPP-A and human beta-chorionic gonadotropin (ß-HCG)). The aim of the study was to identify PAPP-A, MPV and ultrasound of placental changes as potential risk predictors of developing IUGR. Investigation of PAPP-A was conducted as a part of biochemical screening in the first trimester for aneuploidy in the case of cranio-caudal size 44.5 - 84.5 mm. The results were described as multiples of the median (MoM) and were statistically significant at 95% confidence interval.

This study found that pregnant women with a PAPP-A protein value of less than 0,5, an increase in mean platelet volume greater than 10 fl, an increase in uterine pulsation index greater than 1,34, and a resistance index greater than 0,65 were more likely to develop preeclampsia and IUGR.

*The last 4$^{th}$ stage* of the work was a prospective study of pregnant women at a gestational age of $11^0$ - $13^6$ weeks, which consisted of a combination of prophylactic therapy of low doses of aspirin, low molecular weight heparin and a complex drug based on folic acid (400 mcg), α-tocopherol (12 mg), omega-3 acids (200 mg), potassium iodide (150 mg) and cholecalciferol (5 μg) for women with biochemical parameters that indicate the probable development of preeclampsia and IUGR. This study was conducted upon the basis of a specialized women's clinic of Kyiv City Perinatal Center among 137 women at a gestational age of $11^0$ – $13^6$ weeks. The pregnancy was observed in a specialized women's clinic, and further delivery was performed at the Perinatal Center. Pregnant women were divided into 3 groups. The formation of the groups was based on the ultrasound and laboratory signs of high risk of fetal growth restriction detected during the first combined screening – PAPP value less than 0.5 MoM, increase in mean platelet volume over 10 fl, increase in pulsation index of uterine arteries over 1,34 and resistance index over 0,65. The main group (n1-47) included pregnant women with two or more of the above criteria for high risk of fetal growth restriction, who from the moment of inclusion in the study were prescribed a set of preventive measures. It was aspirin at a dose of 75 mcg per day, low molecular weight heparin in a

prophylactic dose specified by the manufacturer, a complex of vitamins and microelements. The comparison group (n2-45) included pregnant women in whom the risk criteria for fetal growth retardation were identified in the first trimester, but they did not receive preventive treatment. The control group (n3-45) was formed by women without risk factors for fetal growth retardation during the examination in the first trimester. The study did not include patients with multiple pregnancies and a high risk of genetic abnormalities. After the delivery, assessed body weight, sex and the gestational age of the newborn. Placenta after these births was collected to perform the pathohistological study. An organometric examination of placenta was performed: assessed the weight, shape, size and color, type of umbilical cord attachment, its total length, color of the umbilical cord and amniotic membranes, presence of true and/or false umbilical cord nodes, condition of blood vessels, hemorrhages. The ratio of fetal weight to placenta was calculated by the following formula: fetal weight in grams / placental weight in grams (fetal-placental ratio). Placenta was sent for pathomorphological research, which was conducted at the Department of Pathological and Topographic Anatomy of P.L.Shupyk National University of Health Care. Placenta samples were taken and examined according to the protocol, which contains data on organometric, macroscopic and microscopic studies.

According to this study, placental dysfunction was observed in the main group – 15.9% against 63% in the comparison group; $p < 0.05$, preeclampsia in the main group – 19% vs. 53.2% in the comparison group; $p < 0.05$, threatening abortion in the main group - 20.6% against 46.8% in the control group; $p < 0.05$. Thanks to the use of this complex method, it was possible to reduce the incidence of preterm birth by 2.2 times, PD (placental dysfunction) by 4 times; preeclampsia 2.8 times and anemia 2.9 times ($p < 0.05$). As a result, the incidence of IUGR in the main group significantly lower in 2 times (8.5% vs 17.8%).

Morphological inflammatory-degenerative disorders in the placentas of women in the comparison group were characterized with hemorrhages, small infarctions and vascular disorders. The pathomorphological examination revealed the presence of inflammatory-degenerative changes of the myometrium and decidual membrane. Similar changes were observed in the studied placentas.

When assessing the complications in labor there is a significant decrease in the

frequency of: fetal distress before labor (main group - 8.5% vs 11.1% in the comparison group; $p < 0.05$) and fetal distress in 1st and 2nd stages of labor (main group) – 10.6% vs 24.4% in the comparison group; $p < 0.05$). The decrease in the frequency of labor abnormalities and obstetric bleeding, was not significant ($p > 0.05$). The frequency of C-section in pregnant women in the main group significantly decreased by 1.85 times (19.1% in the main group versus 35.5% in the comparison group, respectively; $p < 0.05$), which is associated with a decrease in the main complications during pregnancy.

Due to the use of the proposed technique, we observed a significant reduction in neonatal complications: posthypoxic encephalopathy (main group - 35.5% vs. 46.6% in the comparison group; p <0, 05); infections (main group - 13.2% vs. 17% in the comparison group; p <0,05); hemorrhagic syndrome (main group - 15.4% vs. 21.2% in the comparison group; $p < 0.05$) and hyperbilirubinemia (main group - 22.0% vs. 27.6% in the comparison group; p <0, 05). The total morbidity of newborns in neonatal period was significantly reduced by 1.3 times (86.1% in the main group against 112.4% of cases in the comparison group, $p < 0.05$). Perinatal losses in the main group were absent, which confirms the effectiveness of proposed algorithm.

A conducted study of developing centile body weight table for the regional population of Kyiv and Kyiv oblast allowed to more clearly differentiate fetuses with normal body weight, low body weight for gestational age and fetal growth restriction. This study identified those fetuses that had a rate below 10 centiles at 40 weeks of gestation, which corresponds to fetal body weight less than 3023 g and probably indicates the realization of fetal growth restriction, which requires closer monitoring. Based on anamnestic data, it can be concluded that women with a complicated previous pregnancy (stillbirth, IUGR, stillbirth), cardiovascular diseases and bad habits (alcohol, smoking) have an increased risk of complications during the next pregnancy. It is determined that the most prognostically significant risk factors for the development of IUGR during pregnancy are preeclampsia, chronic hypertension, pelvic infections during pregnancy and threatening abortion in the 1st and 2nd trimesters.

It was proved that pregnant women with a PAPP-A protein value less than 0.5 MoM, an increase in mean platelet volume greater than 10 fl, an increase in uterine pulsation index

greater than 1,34, and a resistance index greater than 0,65 have a high probability of developing preeclampsia and IUGR. The proposed model with improved algorithm of treatment-and-prophylactic measures in pregnant women with IUGR was substantiated. This prevented the development of early preterm birth and improves perinatal and maternal health.

Studies have scientifically proved the possibility of early detection of perinatal complications in pregnant women with existing risk factors for intrauterine growth restriction. The proposed prophylactic measures allow to reduce fetal growth restriction by prescribing medication that improves perinatal and obstetric complications. Proposed treatment and diagnostic algorithm during pregnancy, upon the results of the researches, significantly reduced the frequency of complications during pregnancy, especially placental dysfunction and fetal distress. The technique is simple, accessible and can be widely used in practical health care, especially in women at high risk of obstetrics.

**Publications:** The results of the dissertation are presented in 5 publications. 3 articles were published in profile Ukrainian journals, 1 - in a profile foreign periodical and 1 - in the scientific collection of P.L.Shupyk National University of Health Care. Two articles were published as mono-studies.

**Key words:** aspirin, low molecular weight heparin, fetal growth restriction, diagnostics, prediction, prevention, plasma protein associated with pregnancy (PAPP-A), mean platelet volume (MPV), ultrasound, fetal distress, placental insufficiency, pathomorphological changes.

## Список наукових публікації за темою дисертаційної роботи.

За темою кандидатської дисертації опубліковано 5 наукових робіт: 3 у профільних українських журналах, 1 – у профільному закордонному журналі та 1 - у науковому збірнику НМАПО ім.П.Л.Шупика.

1. В.О.Голяновський «Визначення основних факторів ризику затримки росту плода» Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика Київ, 2018 р. – випуск 29, 21стр.
2. В.В. Біла, В.О. Голяновський, В.М. Муравйов «Регіональна центильна таблиця маси тіла новонародженого для м. Києва та Київської області», Здоровье женщины №4 (130)/2018 ISSN 1992-5921, 30стр.
3. В.О. Голяновський, О.О. Дядик «Патоморфологічні особливості послідів у вагітних із затримкою росту плода», Здоровье женщины №4 (140)/2019 ISSN 1992-5921, 50стр.
4. Ю.П.Вдовиченко, В.О.Голяновський «Визначення діагностичних маркерів затримки росту плода в ранні терміни вагітності», Репродуктивне здоров’я жінки №1 (46)/2021 ISSN 2708-8723, стр.61-65
5. Golyanovskyi, V. (2021). Combined prevention of fetal growth restriction based on determination of diagnostic markers. EUREKA: Health Sciences, 3, 9–15. doi: http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001849

## ЗМІСТ

**АНОТАЦІЯ** .....2

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**.....20

**ВСТУП** .....21

**РОЗДІЛ 1** ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ ПЛОДА…….....25

**1.1** ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ТА ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА ……25

**1.2** СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА……...……32

**РОЗДІЛ 2** МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……...……41

**2.1** РОЗРОБКА ДИЗАЙНУ ДОСЛІДЖЕННЯ……...……41

**2.2** КЛІНІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……..……..45

**2.3** ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……..…..47

**2.4** ЛАБОРАТОРНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……..……48

**2.5** ПАТОЛОГОАНАТОМІЧНЕ ТА ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ……..….49

**2.6** МЕТОДИ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ……..……50

**РОЗДІЛ 3** КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ДОСЛІДЖЕННЯ……..52

**3.1** КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ……..52

**3.2** КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ЗА ДАНИМИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ……..58

**РОЗДІЛ 4** ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА ЗА ОСНОВНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ……..……62

**4.1** РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ……...62

**4.2** РОЗРОБКА РЕГІОНАЛЬНОЇ ЦЕНТИЛЬНОЇ ТАБЛИЦІ……...……67

**РОЗДІЛ 5** ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ГРУПИ РИЗИКУ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА…….....73

**5.1** ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ВИНИКНЕННЯ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА…….73

**5.2** РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ (PAPP-A БІЛКА ТА СОТ) У ВАГІТНИХ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП……..74

**5.3** РЕЗУЛЬТАТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ЖІНОК ОБСТЕЖУВАНИХ ГРУП……...79

**5.4** ПАТОГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ОБРАНИХ ГРУП ПОРОДІЛЬ……...82

**РОЗДІЛ 6** ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЗА ДАНИМИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ…….…..89

**6.1** АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ РОЗРОДЖЕННЯ……..89

**6.2** СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ……..92

**РОЗДІЛ 7** АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…...…104

**ВИСНОВКИ**……...……...…113

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**……...…115

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**……...……..117

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АП – артерія плода
БП – базальна пластина
БПР – біпарієтальний розмір плода
ГП – гіпотрофія плода
ДС – довжина стегна
ДРП – дихальні рухи плода
ЗРП – затримка росту плода
ІР – індекс резистентності
КШК – криві швидкості кровообігу
МА – маткова артерія
МВП – міжворсинчастий простір
МГВ – малий для гестаційного віку
МПК – матково-плацентарний кровообіг
НЦД – нейроциркуляторна дистонія
ОНВ – об’єм навколоплодових вод
П – прогестерон
ПД – плацентарна дисфункція
ПЗ – проміжно-зрілі ворсини
ПІ – пульсаційний індекс
ПЛ – плацентарний лактоген
ПНЗ – проміжно-незрілі ворсини
ППК – плодово-плацентарний коефіцієнт
РАП – рухова активність плода
СДВ – систоло-діастолічне відношення
СДЖ – середній діаметр живота
СЗП – ступінь зрілості плаценти
СКМ – синцитіокапілярні мембрани
СМА – середньомозкова артерія
СОТ – середній об’єм тромбоцитів
СП – структура плаценти
ТП – тонус плода
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
ХП – хоріальна пластина
ЩЗ – щитовидна залоза
PAPP-A - асоційований з вагітністю протеїн-А плазми

# ВСТУП

**Актуальність теми**

Однією з важливих проблем в сучасному акушерстві є збільшення кількості новонароджених із затримкою росту плода (ЗРП). За літературними даними, частота цього синдрому становить від 12 до 36%. Затримка росту плода є важкою перинатальною патологією і може бути причиною перинатальної захворюваності і смертності, особливо при передчасних пологах [1,2]. В останні роки частота, з якою зустрічається синдром затримки росту плода в популяції вагітних зростає. Не дивлячись на достатню вивченість даної теми та наявність значної кількості публікацій, ще й досі немає чіткого алгоритму ранньої діагностики та профілактики ЗРП та пов'язаної з цим можливості адекватного прогнозування наслідків для подальшого життя та розвитку дитини.

Встановлено, що перинатальні втрати при затримці росту плода істотно залежать від маси тіла дитини при народженні і становлять понад 90% серед новонароджених, які народились передчасно [3]. Поєднання затримки росту плода з недоношеністю є високим ризиком розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів, появою респіраторного дистрес-синдрому та подальшим ураженням ЦНС у новонароджених, що збільшує показники неонатальної смертності. Все це визначає актуальність даної проблеми у сучасному акушерстві. Затримка росту плода посідає друге місце серед причин перинатальної смертності після недоношеності. Близько 30% дітей із ЗРП, що народилися живими, мають високу вірогідність порушень неврологічного та фізичного розвитку, що потребує тривалого диспансерного нагляду та проведення коригуючої терапії [4]. Таким чином, ЗРП є одним з тих патологічних синдромів, які потребують ретельного спостереження як у антенатальному періоді, так і після пологів. Отже затримка росту плода представляє собою актуальну проблему, яка є важливою не тільки в акушерстві, але і в ряді інших спеціальностей (неонатологія та педіатрія), оскільки, є необхідність в подальшому спостереженні та лікуванні таких новонароджених [5].

Питання ранньої діагностики даного ускладнення, а також тактика розродження вагітної викликає труднощі у практичних лікарів, що диктує необхідність розробки додаткових алгоритмів діагностики та профілактики цієї патології.

Велика роль у роботі приділяється питанням прогнозування розвитку ЗРП на етапах планування та на ранніх термінах вагітності, що є особливо актуальним у сучасних умовах, зважаючи на зростання кількості даної патології.

**Мета дослідження:**

Поліпшення перинатальних наслідків у вагітних з затримкою росту плода на підставі вивчення прогностичних факторів ризику та виявлення критеріїв ранньої діагностики та профілактики даного синдрому.

**Завдання дослідження.**

1. Провести ретроспективний аналіз випадків ЗРП та встановити корелятивну залежність синдрому від факторів ризику.
2. Розробити регіональну таблицю гестаційних центилів маси тіла для новонароджених.
3. Провести дослідження із вивчення різних морфометричних і патоморфологічних змін плаценти, включаючи запальні, у випадках затримки росту плода, та встановлення кореляції цих результатів з етіологією і наслідками для плода.
4. Продемонструвати роль біохімічних та ультразвукових критеріїв, що дозволить знизити показники перинатальної захворюваності та смертності у новонароджених з цим ускладненням.
5. Провести проспективне дослідження вагітних жінок у термін гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів, яке полягає у призначення комбінованої профілактичної терапії низькими дозами аспірину, низькомолекулярного гепарину та комплексного препарату на основі вітамінів та мікроелементів жінкам з біохімічними показниками, які свідчать про вірогідний розвиток прееклампсії та ЗРП.

6. Розробити практичні рекомендації щодо прогнозування ЗРП.

**Об′єкт дослідження** – вагітні жінки із затримкою росту плода.

**Предмет дослідження** – перебіг вагітності та пологів, при затримці росту плода.

**Методи дослідження** – клінічні, допплерометричні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні.

**Наукова новизна**

Науково з’ясовано основні найбільш значущі фактори ризику розвитку ЗРП. За результатами проведеного анкетування, амнестичного, інструментального та клініко-функціонального досліджень досліджені особливості вагітних із затримкою росту плода, на основі яких в подальшому проводився відбір для організації дослідження. Вперше розроблено регіональну таблицю гестаційних центилів маси тіла для новонароджених, що дозволило більш ретельно підійти до правильності відбору вагітних у регіональній популяції. Науково доведена ефективність визначення білка PAPP-A, CGT та ультразвукового допплерометричного дослідження у 1-му триместрі вагітності у жінок з прогнозованим розвитком плацентарної дисфункції та затримки росту плода. Розроблено науково-обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, щодо зниження розвитку затримки росту плода у вагітних з виявленими факторами ризику в першому триместрі гестації.

**Практичне значення роботи**

Проведені дослідження надали можливість науково обґрунтувати необхідність ранньої ідентифікації розвитку перинатальних ускладнень у вагітних з наявними факторами ризику затримки росту плода. Покращений комплекс заходів дозволяє проводити профілактику розвитку затримки росту плода шляхом призначення медикаментозного лікування, що знижує перинатальні та акушерські ускладнення. Результатами проведених досліджень доведено, що використання покращеного лікувально-діагностичного алгоритму під час вагітності дозволяє знизити частоту ускладнень під час вагітності, особливо, плацентарної дисфункції та дистресу плода. Даний алгоритм є

простим та доступним і може використовуватися в акушерській практиці, особливо у жінок з прогнозованим ризиком даного ускладнення.

## Особистий внесок здобувача

Автором проведений пошук літературних джерел, опрацювання методики дослідження, відбір вагітних жінок з прогнозованим виникненням даного ускладнення, їх клініко-інструментальне обстеження з наступною обробкою та аналізом результатів. Самостійно визначено мету, завдання та напрямок планування і проведення всіх досліджень. Роботу виконано за період з 2016 по 2021 рр. Проведено клінічне, ультразвукове, біохімічне обстеження і лікування вагітних основної, контрольної та порівняльної груп. Самостійно проведено забір і підготовку біологічного матеріалу для подальшого біохімічного дослідження. Проведено аналіз результатів дослідження та виконано статистичну та математичну обробку отриманих даних. Практичні рекомендації щодо зниження частоти розвитку затримки росту плода розроблені автором персонально та впроваджені в клінічну практику. До публікації підготовлено 5 наукові праць, написаний та оформлений текст дисертаційної роботи і розроблені практичні рекомендації.

## Обсяг та структура дисертації

Дисертація надрукована на 130 сторінках і складається із вступу, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків та списку використаних джерел, який включає 164 посилання. Робота ілюстрована 21 таблицею та 20 рисунками.

# РОЗДІЛ 1

## Особливості ведення вагітності та розродження жінок із ЗРП

### 1.1 Етіологічні чинники та частота виникнення ЗРП

Затримка росту плода є однією з основних причин перинатальної смертності після недоношеності [11]. Близько 30% новонароджених із затримкою росту плода, які народилися живими, мають високі ризики порушень фізичного розвитку, що потребує подальшого спостереження та проведення лікування [12]. ЗРП є одним з ускладнень вагітності, яке потребує ретельного антенатального спостереження та інтенсивного нагляду у післяпологовому періоді. Затримка росту плода представляє собою досить важливу проблему, оскільки подальша реабілітація таких новонароджених вимагає постійного контролю та динамічного спостереження [13]. Дослідження, що виконуються в останні роки, з вивчення механізмів формування затримки росту плода дозволили переглянути алгоритми надання допомоги та формують необхідність у їх постійному удосконаленні. По-перше, на думку ряду авторів, формування ЗРП і ускладнення прееклампсією (захворюванням, специфічно пов'язаним з вагітністю) обумовлені відхиленням в процесі імплантації плодового яйця і розвитку плаценти [6]. По-друге, незважаючи на загальні механізми, що лежать в генезі цих двох ускладнень, клінічна маніфестація відзначається вражаючими відмінностями. Рано розпочавшись, прееклампсія маніфестує гіпертензією та протеїнурією, прогресуючими до системної гіпоперфузії багатьох материнських органів, часто супроводжуються відхиленнями у зростанні плода. ЗРП завжди проявляється тільки затримкою росту без видимої участі організму матері.

Механізми формування поліорганної недостатності у плода практично не вивчені, але чітко відомо, що в її основі лежить ендотеліальна дисфункція. Важливість діагностики плацентарної дисфункції (ПД) при затримці росту плода є необхідною умовою, яка дозволяє покращити перинатальні наслідки. Великі труднощі виникають при діагностиці та профілактичних заходах, направлених саме на первинну ПД, яка розвивається у 1-му та 2-му триместрах вагітності. Саме у даному проміжку часу відбувається формування та розвиток

плаценти, яка створює нормальні умови для подальшого розвитку плода. Тому плацентарні порушення, які відбуваються у ранні терміни вагітності можуть провокувати розвиток плацентарної дисфункції та затримки росту плода. За даними досліджень, профілактика та лікування ПД можлива лише на ранніх стадіях її розвитку [7,8]. Ефективність лікувальних заходів знижується у випадку наявності морфологічних змін у плаценті, що супроводжуються, гіпотрофією плода та прогресуванням ЗРП. Інтенсивна терапія за загальноприйнятою схемою сприяє пролонгуванню вагітності, але це не дозволяє знизити ризик розвитку затримку росту плода. Для забезпечення народження здорової дитини, необхідно мати достатньо даних про патогенетичні механізми та можливі профілактичні методи, які дозволять уникнути розвиток даного ускладнення. Необхідність раннього діагностики обумовлена тим, що збільшення розмірів плода відбувається саме у 1-му та 2-му триместрах вагітності. По досягненню терміну 28 тижнів вагітності ріст плода завершується на 90%. Тому, профілактика та лікування плацентарної дисфункції проведена в період до 28 тижнів вагітності, може забезпечити народження здорової дитини [9,10].

Слід зазначити, що в літературних джерелах недостатньо приділяється уваги діагностиці ранніх проявів плацентарної дисфункції. Також, недостатньо обґрунтовані підходи, щодо оптимального терміну розродження та комплексу лікувальних заходів у вагітних з плацентарною дисфункцією. Розвиток плацентарної дисфункції обумовлений розладом всіх компонентів фетоплацентарної системи, внаслідок якого формується ЗРП.

Не викликає сумнівів, що в основі малої маси плода і морфологічної незрілості лежать зміни метаболізму не тільки в плаценті, а й в організмі вагітної і плода, проте їх значимість в патогенезі синдрому залишається до кінця не розкритою. Однак, висока захворюваність і летальність серед доношених і недоношених новонароджених свідчить про те, що існуючі способи ранньої діагностики недосконалі, методи лікування недостатньо ефективні, доказові критерії оптимальних термінів розродження вагітних з ЗРП не розроблені. Все

вищевикладене визначає актуальність цього дослідження.

Відомо багато причин ЗРП, однак, приблизно в 50% випадків точну причину, що призвела до нього, встановити не вдається. Тому під час кожного огляду вагітної слід пам'ятати про вірогідність виникнення даного ускладнення. Причини розвитку ЗРП прийнято підрозділяти на материнські, плодові та плацентарні [14,15].

**А. Материнські фактори ризику розвитку ЗРП:**

*Соціально-побутові фактори:*

- Демографічні фактори: вік вагітної до 17 років та старше 34 років, низький соціальний статус родини;
- Соціальні фактори: професійні шкідливості, важка фізична праця, стресові фактори, шкідливі звички (куріння, алкоголізм, наркозалежність та токсикоманія). Вживання таких речовин пов'язане з високим ризиком розвитку фетального алкогольного та наркотичного синдрому. Також незбалансоване, або недостатнє харчування та відсутність перинатального спостереження в умовах жіночої консультації.

*Фактори, що передують вагітності:*

- Недостатня маса тіла жінки;
- Низький зріст;
- Аномалії розвитку статевих органів;
- Загальні захворювання: захворювання дихальної системи, запальні захворювання сечовидільної системи, серцево-судинні, ендокринні та гематологічні захворювання, хронічний тонзиліт;

*Порушення статевої функції:*

- Безпліддя в анамнезі, звичне невиношування, порушення менструального циклу, гінекологічні захворювання та операції,
- Ускладнений перебіг попередніх вагітностей (викидні, народження дітей із ЗРП, передчасні пологи в анамнезі).

*Фактори ризику, пов’язані з теперішньою вагітністю:*

- Високий паритет, індукована вагітність, багатоплідна вагітність, відшарування плаценти загрозливий аборт в перших 2 триместрах, прееклампсія [16,17];
- Соматичні захворювання вагітної – хронічні захворювання сечовидільної системи, гострі інфекційні захворювань під час вагітності, артеріальна гіпертензія, анемія, захворювання щитоподібної залози;
- Ізосерологічний конфлікт крові матері та плода.

Соматичні захворювання вагітної та ускладнення вагітності, які супроводжуються змінами периферичної гемодинаміки та реологічні порушення крові, можуть призвести до зниження плацентарно-плодової перфузії, і як наслідок, провокувати розвиток ЗРП [18].

Недостатня перфузія тканин плода обмежує ріст та розвиток всіх систем організму, включаючи розвиток внутрішніх органів, диференціювання скелетно-мязевої системи плода. У жінок з порушенням системи кровотворення, особливо з серповидно-клітинною анемією, а також з анеміями середнього та важкого ступенів, часто народжуються діти із ЗРП. Причиною затримки росту плода в даному випадку є гіпоксемія у матері [19,20].

Демонстративним є зв'язок між ЗРП і зловживанням цигарками та алкоголем. Частота народження дітей із затримкою росту плода у вагітних, які мають шкідливі звички (тютюнопаління) складає 2,27%, у той час як відмова від паління під час вагітності, зменшує ризик ЗРП на 27%. Тютюнопаління є саме тим фактором, який спричиняє народження дітей із ЗРП і своєчасна відмова від цієї шкідливої звички може забезпечити народження здорової дитини. За даними досліджень, у вагітних, які палили під час вагітності маса тіла плода при народженні на 200-400 гр. нижче, ніж у тих, які не мали такої шкідливої звички. Існує також корелятивна залежність, щодо збільшення викурених цигарок під час вагітності та ймовірність народження дітей із ЗРП [21].

Зловживання алкоголем також пов'язане з негативними наслідками для

плода і, звісно, може провокувати розвиток ЗРП. Тератогенний ефект постійного вживання алкоголю на плід, супроводжується розвитком алкогольного фетального синдрому, який характеризується порушенням розвитку центральної нервової системи та, в подальшому, затримкою росту плода. Вживання алкоголю більше одного разу на день спричиняє народження дітей, які мають достовірно низькі антропометричні показники (маса, довжина тіла, окружність голівки).

Негативний вплив на ріст плода мають також наркотичні речовини (героїн) та де-які хімічні речовини (триметадіон, фенітоїн, варфарин). Ці речовини, окрім розвитку затримки росту плода, призводять до виникнення вад розвитку (плоске обличчя, низько посаджені вуха, поглиблене перенісся, вузькі очні щілини) [22].

Також існує зв'язок між наявністю стресових факторів у вагітної та народженням дітей із ЗРП. Жінки, які виконувала важку фізичну роботу до терміну 28 тижнів, народжували дітей з істотно нижчою масою тіла та нижчими антропометричними показниками. Стресові фактори можуть призводити до змін нейроендокринного та психоемоційного станів вагітної. Під час стресу відбуваються зміни в балансі катехоламінів, зростають енергетичні витрати і, як наслідок, це призводить до зниження вагових показників плода.

Хронічна артеріальна гіпертензія та судинні порушення у вагітної, призводять до порушень трофіки плода. Хронічні захворювання шлунково-кишкової системи у вагітної також порушують надходження необхідних поживних речовин від матері до плода. Значна втрата поживних речовин пов'язана з хронічними захворюваннями нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит), які обмежують їх надходження до плода. Сучасними дослідженнями доведено, що у жінок з інфекціями сечостатевої системи (особливо хронічниий пієлонефрит) під час вагітності, ризик розвитку затримки росту плода, досягає 3,7% [23,24].

**Б. Плацентарні фактори ризику розвитку ЗРП:**

1. Передчасне відшарування плаценти;

2. Периферичне та аномальне прикріплення пуповини;

3. Атрезія  та тромбоз артерій пуповини;

4. Наявність гемангіом плаценти та локальних інфарктів плаценти.

Основним фактором у формуванні ЗРП є плацентарна дисфункції [25]. Плацентарна дисфункція – це патологічний стан, який характеризується морфологічними та функціональними порушеннями в плаценті, яка частково та вибірково виконує транспортну функцію від матері до плода, що і призводить до порушення трофіки та нормального росту плода.

У перших двох триместрах вагітності ріст плода визначається, перш за все, спадковою детермінованістю. Починаючи з 3 триместру переважають плацентарні фактори, оскільки плацента має забезпечувати плід необхідною кількістю поживних речовин, які потрібні для його повноцінного росту. Причинами патології плаценти є порушення її формування у жінок з соматичною та гінекологічною патологією, а саме: яєчниковими, гіпофізарними і надниркoвими порушеннями, хронічними інфекціями і захворюваннями серцево-судинної системи [26,27].

Будь-які анатомічні дефекти формування, такі як аномальне прикріплення, атрезія та тромбоз судин пуповини, наявність інфарктів, гіпоплазія, аномалії розвитку плаценти спостерігаються в десять разів частіше у дітей з ЗРП [28].

Серед причин ЗРП протягом всієї вагітності значне місце займають захворювання системи крові, які зумовлені наявністю аутоімунних порушень (антифосфоліпідний синдром, антинуклеарні антитіла). Патогенетична дія аутоантитіл пов'язана з розвитком тромбоемболічних ускладнень в плацентарній тканині та судинах пуповини. В залежності від масивності таких уражень відбувається або повна загибель плода на ранніх термінах, при незначних – відбувається затримка росту плода, обумовлена зменшенням циркуляції в судинах і розвитком дисфункції плаценти. Порушення умов розвитку призводить як до затримки росту плода, так і до порушення росту плаценти, тому у таких випадках, досить часто діагностують гіпоплазію

плаценти.

Таким чином, безпосередньою причиною затримки росту плода є дисфункція плаценти, яка виникає на фоні порушення плацентарно – плодового кровообігу. Патогенетичні механізми вказують, що затримка росту плода пов'язана не тільки з недостатньою трофікою, але і з факторами, які знижують його ріст.

**В. Плодові фактори ризику розвитку ЗРП:**

1. Генетичні фактори, вади розвитку;
2. Вроджені метаболічні порушення;
3. Внутрішньоутробне інфікування;
4. Недостатнє вироблення гормонів.

Генетичні чинники є основними у формуванні росту плода. Так, етнічні особливості впливають на антропометричні показники дитини при народженні, що, звісно, не залежить від соціально статусу родини. Новонароджені чоловічої статі мають масу тіла на 150-200 г більшу, ніж жіночої статі. Новонароджені китайської національності мають масу при народженні на 300-400 гр нижче, ніж діти інших національностей. Роль генетичних факторів у формуванні ЗРП вказує частота низької маси тіла при народженні в родоводі сім'ї, більше 50%. Батьківські ізодисомії (наявність в геномі ДНК новонародженого 2 хромосом одного з батьків, найчастіше хромосом 7,8,16) можуть проявитися виникненням гіпотрофії та розвитком ЗРП. Літературні дані свідчать, що синдром Сільвера-Русселя обумовлений материнською ізодісоміею 7 або 8 хромосом та відсутністю батьківських ізо-хромосом. Подвоєння довгого плеча третьої хромосоми виявлено у хворих з синдромом Корнелії де Ланге, який у всіх випадках супроводжується розвитком ЗРП. Генетично детерміновані синдром Дубовиця, синдром Секела також пов’язані з появою затримки росту плода. Синдрому Дауна, Патау, Едвардса, Шерешевського-Тернера супроводжується порушенням функціонування плаценти і сприяє появі ЗРП [29].

Вроджені порушення метаболізму такі, як фенілкетонурія, галактоземія, неонатальний діабет призводять до формування ЗРП. Порушення системи

кровообігу у плода, пов'язані з вродженими вадами серця (окрім тетради Фалло та транспозиції магістральних судин), також провокує порушення у матково-плацентарному кровообігу.

ЗРП часто супроводжує внутрішньоутробне інфікування. Патогенетичні механізми прояву затримки росту при різних інфекцій відрізняються. Так, у випадку краснухи, затримка росту пов'язана з дією пошкоджуючого фактора в період формування органів та систем плода, в той час як за цитомегалії, вона є результатом появи некротичних змін в органах [30].

Ріст плода не залежить від рівня основних гормонів вагітної, оскільки, вони не потрапляють до нього трансплацентарно. Відповідний рівень гормонів синтезується безпосередньо плодом, реалізація яких утруднена в умовах появи патологічних станів, які сповільнюють його ріст та розвиток [157].

Забезпечення необхідної концентрації інсуліну в крові плода має важливе значення для його адекватного росту та розвитку. Інсулін стимулює ріст і посилює доступність поживних речовин для клітин, що зростають за рахунок мітотичної активності. Інсулін посилює утилізацію глюкози, реагує на рівень поживних речовин і виступає у ролі індикатора їх достатності, завдяки чому формуються пропорційні темпи росту та розвитку плода [158].

Найважливішим ефектом кортизолу є його вплив на диференціювання клітин, тоді як інсулін має велике значення для збільшення маси плода. Кортизол активує механізми дозрівання клітин організму плода і має вплив на його біохімічні клітинні зміни, які спостерігаються в тканинах по мірі його дозрівання і росту. Рівень кортизолу підвищується у відповідь на виникнення дефіциту поживних речовин у випадку зниження його рівня в крові [159].

Літературні дані з приводу гормону росту (соматотропного гормону), який необхідний для нормального росту є суперечливими. Існують дані про відсутність в органах і тканинах плода рецепторів до соматотропного гормону, за участю яких здійснюється ефект зростання плода. Однак, соматотропний гормон гіпофізу індукує проліферацію В-клітин підшлункової залози і виділення інсуліну у плода, а значить, опосередковано має змогу впливати на

його ріст. Секреція соматотропного гормону може зменшуватись у перших 2 триместрах вагітності, особливо у випадку зменшення поживних речовин, які потрапляють до плода [31].

## 1.2 Сучасні погляди на діагностику та профілактику ЗРП

Найбільш частою причиною ЗРП плода є плацентарна дисфункція, яка в першу чергу виникає на тлі порушень периферичної і органної гемодинаміки в тому числі і матково-плацентарного кровоплину при різній патології у вагітних.

Найбільш інформативними у визначенні плацентарної дисфункції є:

1. Визначення рівнів плацентарних гормонів і специфічних білків, які визначаються під час вагітності.
2. Ультразвукове дослідження плаценти (локалізація, структура та розміри).
3. Вивчення матково-плацентарно-плодового кровообігу за допомогою ультразвукової допплерометрії.

*Оцінка гормональної функції плаценти*

Гормонами, які приймають участь у розвитку хоріона, плаценти і плода є: хоріонічний гонадотропін, альфа-фетопротеїн, прогестерон, естріол, плацентарний лактоген, асоційований з вагітністю білок PAPP-A.

Вміст плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну та прогестерону в крові вагітної характеризує розвиток та формування хоріона і плаценти, а рівень альфа-фетопротеїну та естріолу і відображає функціональний стан плода. Комплексне визначення вище перерахованих гормонів дозволяє встановити послідовність порушення функції плаценти або плода, а також оцінити ступінь тяжкості плацентарної дисфункції [160].

Ранньою ознакою плацентарної дисфункції є зниження концентрації всіх гормонів, які відповідають за функціональний стан системи плацента-плід, тому необхідно проводити періодичне визначення рівня гормонів починаючи з першого триместру вагітності і до народження дитини. Про гормональну

функцію трофобласта в ранні терміни вагітності судять по вмісту хоріонічного гонадотропіну в крові або по його екскреції з сечею. Визначення вмісту прогестерону в сироватці крові більшою мірою відображає стан плаценти в I триместрі вагітності. Його вміст знижується при органічних змінах плаценти, а також при ураженні тканин наднирників та печінки плода[161].

У II і III триместрах найбільш доцільно визначати рівень плацентарного лактогену (ПЛ). Критична концентрація ПЛ в сироватці крові при термінах вагітності більше 30 тижнів, що свідчить про плацентарну дисфункцію і про погіршення стану плода, становить 4 мкг/мл і менше. Зниження ПЛ на 50% і нижче середнього рівня свідчить про критичний стан функції плаценти і плода. При падінні концентрації ПЛ на 80% відбувається антенатальна загибель плода. Таким чином, динамічне дослідження ПЛ дозволяє оцінювати функцію плаценти, своєчасно діагностувати плацентарну дисфункцію, здійснювати контроль за ефективністю лікування, визначати час і оптимальну тактику розродження.

PAPP-A є глікопротеїдом великого розміру, продукується плацентою та децидуальною оболонкою. Є дані, що він впливає на певні функції, а саме:

- запобігання розпізнавання плода імунною системою матері;
- мінералізацію матриксу;
- розвиток судин плода.

Низький рівень PAPP-A зумовлений порушенням ранньої плацентації і може індукувати ускладнення перебігу вагітності, такі як:

- невиношування у 2-му триместрі;
- затримка росту плода;
- внутрішньоутробна загибель плода;
- передчасні пологи;
- прееклампсія.

У разі застосування допоміжних репродуктивних технологій, під час проведення першого скринінгу рівень PAPP-A може бути зменшеним, що може призводити до

збільшення хибнопозитивних результатів і необхідності проведення амніоцентезу та біопсії ворсин хоріона.

*Ультразвукове дослідження плаценти*

Велике значення в діагностиці плацентарної дисфункції належить ультразвуковому дослідженню, яке дозволяє проводити динамічну фотометрію, оцінювати стан плаценти, вимірювати швидкість кровотоку в спіральних артеріях плаценти, в судинах пуповини, аорті і сонній артерії плода. При проведенні ультразвукового сканування необхідно детально досліджувати плаценту з визначенням її товщини і ступеня «зрілості» в залежності від терміну вагітності.

Розрізняють чотири ступені "зрілості" плаценти (P. Grannum et al):

- *Плацента 0 ступеня* зрілості спостерігається в II триместрі фізіологічної вагітності, переважно до 28 тижнів. Для 0 стадії характерна плацента з однорідною структурою і рівною хоріальною мембраною. Базальний шар не ідентифікується.
- *Плацента I ступеня* зрілості спостерігається з 28 до 32 тижнів вагітності і характеризується наявністю в тканині плаценти окремих ехогенних зон, хоріальна пластина стає злегка хвилястою, базальний шар залишається незміненим.
- З 32-33 тижнів вагітності діагностують *II ступінь зрілості плаценти*, для якої характерна шорсткість хоріальної мембрани, яка не досягає базального шару, в останньому є множинні дрібні ехопозитивні включення, в плацентарній тканині виявляються рівномірно поширені ехогенні зони.
- *Плацента III ступеня* зрілості характерна для доношеної вагітності і спостерігається після 38 тижнів. При ній виявляється наявність шорсткої хоріальної мембрани, що досягає базального шару, плацентарна тканина розділена на ехопорожні множинні зони і набуває часточкову будову, в базальному шарі відзначається велика кількість зливних ехогенних зон.

Необхідно пам'ятати, що у 10-15% вагітних при доношеній вагітності може відзначатися плацента II стадії зрілості.

У 64% вагітних з синдромом ЗРП плода спостерігається передчасне дозрівання плаценти, і ступінь її вираженості відповідає тяжкості синдрому. Зміна кількості навколоплідних вод може також свідчити про передчасне дозрівання плаценти. Літературні джерела свідчать, що у 86% жінок із ЗРП виявляється маловоддя (глибина найбільшої кишені амніотичної рідини менше 2 см), набагато рідше – багатоводдя (глибина кишені навколоплідних вод більше 8 см) [32].

Існує 2 варіанти гемодинамічних порушень при компенсованій плацентарній дисфункції:

- Виникнення порушень кровотоку в матковій артерії (найбільш часто така ситуація виникає при екстрагенітальній патології, прееклампсії та артеріальній гіпертензії, яка супроводжується постійним підвищенням артеріального тиску). Спочатку відбувається зниження кровотоку в артерії пуповини, а потім в аорті та в інших судинах плода.
- Порушення виявляються спочатку тільки в системі плодово-плацентарного кровообігу. Кровоток в маткових артеріях не порушується. Це характерно для виникнення первинної плацентарної дисфункції, зумовленої вадами розвитку, хромосомними аномаліями, внутрішньоутробним інфікуванням плода.

*Ультразвукова допплерометрія*

При синдромі затримки росту плода виникають порушення в матково-плацентарному та плодовому кровообігу. Результати, отримані при проведенні радіоізотопної синцитіографії матково-плацентарного і плодового кровотоку свідчать про його зниження. Використання сучасної ультразвукової апаратури, заснованої на ефекті Допплера, дозволяє оцінювати швидкість кровотоку в маткових і спіральних артеріях плаценти, магістральних судинах пуповини і плода, порушення якого прямо пропорційні ступеню важкості плацентарної

дисфункції та ЗРП плода [32]. Допплерівське дослідження кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини дозволяє передбачати ЗРП (чутливість 60,7%, специфічність 81,3%).

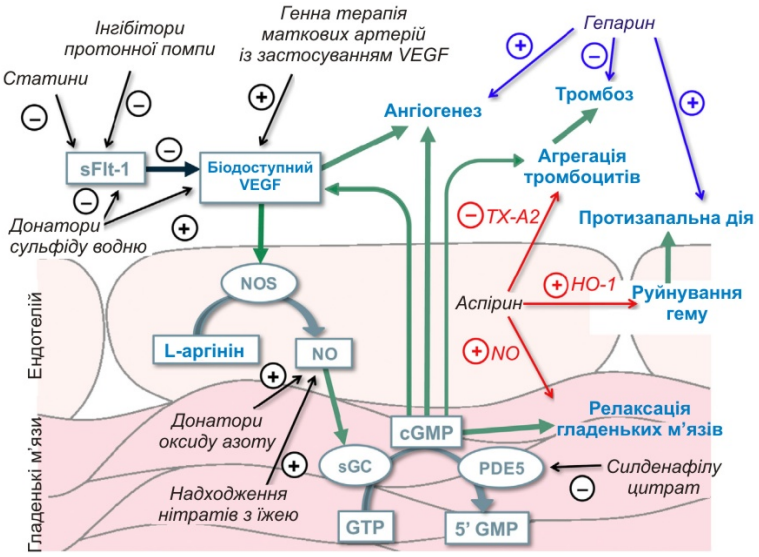
Велике значення в оцінці ступеня важкості порушень матково-плацентарної і плодової гемодинаміки має визначення систоло-діастолічного коефіцієнту (СДК), тобто відношення максимальної швидкості кровотоку в систолу до мінімальної в діастолу. При фізіологічному перебігу вагітності в терміни від 26 до 40 тижнів СДК поступово знижується, в середньому з 2,84 до 2,18. При синдромі ЗРП плода відзначається збільшення СДК більше 3 за рахунок зниження його діастолічного компонента. Ступінь збільшення СДК знаходиться в прямій залежності від ступеня тяжкості синдрому. Прогностично вкрай несприятливою є відсутність діастолічного компонента кровотоку, яка спостерігається ще за 1,5-2 тижні до антенатальної загибелі плода [33-35].

*Доступні методи профілактики розвитку ЗРП*

Багато втручань зосереджені на профілактиці та/або лікуванні прееклампсії, в результаті чого, все, що стосується затримки росту та гіпотрофії плода часто має патофізіологічні наслідки, що робить результати досліджень менш надійними для визначення їхньої клінічної значущості. Призначення аспірину з метою профілактики ЗРП, як показав недавній мета-аналіз великомасштабних досліджень та мета-аналіз індивідуальних даних пацієнток, помітно знижує показники гіпотрофії плода (ГП) у матерів високого ризику (відносний ризик, 0,90,95% довірчий інтервал, 0,81-1,00) [36]. Слід рекомендувати прийом аспірину в дозах > 100 мг, починаючи з 16 тижня вагітності або раніше. Ці результати підтримані рекомендаціями національних практичних настанов. Аспірин ацетилює ендотеліальну синтазу оксиду азоту, що призводить до вивільнення оксиду азоту з ендотелію судин [94]. Крім того, аспірин збільшує активність гемоксигенази-1 в ендотеліальних клітинах до катаболізації гема, що призводить до зниження окислювального стресу, ушкоджень та запалення [95]. Більшість досліджень аспірину були зосереджені на лікуванні прееклампсії, як первинному результаті, при цьому терапія ЗРП включалась лише як вторинний

результат. Однак, об'єм та якість отриманих доказових даних дозволяє тлумачити та впроваджувати ці результати досліджень. У 2018 році було одночасно опубліковано систематичні огляди на основі мета-аналізу на рівні досліджень [96], та мета-аналіз індивідуальних даних пацієнток [97] з рандомізованих досліджень аспірину та інших антитромбоцитарних засобів, що включали 20 909 та 32 217 жінок відповідно. Обидва аналізи підтвердили наявні докази того, що аспірин забезпечує незначне зниження ризику ЗРП та ГП (менше 5 або менше 10-го центиля) при народженні (аналіз індивідуальних даних пацієнток, відносний ризик, 0,90, 95% довірчий інтервал 0,81-1,00).

Рисунок 1.1




Результати досліджень in vitro та in vivo наводять на думку, що призначення низькомолекулярного гепарину може запобігти ЗРП; однак доказові дані рандомізованих контрольних досліджень є суперечливими. Нефракціонований гепарин (НФГ) та низькомолекулярний гепарин (НМГ) під час вагітності зазвичай застосовують для тромбопрофілактики та лікування венозної тромбоемболії. З недавніх пір перед НФГ віддають перевагу НМГ, який є безпечним та ефективним лікарським засобом для цих показань[98]. Початковий інтерес до застосування гепаринів з метою профілактики патологій плаценти був зосереджений на їх антикоагулянтних властивостях та

передбачуваній здатності запобігати тромбозу і подальшому інфаркту плаценти, що призводить до невиношування. Дані досліджень in vitro та in vivo свідчать, що гепарини мають різні додаткові біологічні властивості, включаючи протизапальну [99], інгібування комплементу [100], і протипухлинну [101] дію, а також є проангіогенними засобами [102-106] (Рисунок 1.1). Ці додаткові ефекти можуть позитивно впливати на розвиток та інвазію трофобласта, роблячи гепарини потенційними кандидатами для профілактики опосередкованих плацентою ускладнень вагітності, включаючи ЗРП. Мета-аналіз даних багатоцентрових досліджень не демонструє жодного позитивного профілактичного ефекту низькомолекулярного гепарину на первинний показник опосередкованих плацентою ускладнень, включаючи ЗРП (18% проти 18%; абсолютна різниця ризиків, 0,6%; 95% довірчий інтервал, 10.4-9.2). Таким чином, низькомолекулярний гепарин буде призначатись лише в умовах виконання даного дослідження, як один з препаратів для комбінованої профілактики розвитку ЗРП.

Діагностування ЗРП обмежує кількість варіантів лікування. В наш час єдиним варіантом менеджменту за високого ризику розвитку гіпоксії, ацидозу та внутрішньоутробної загибелі плода, є ятрогенні передчасні пологи, з призначенням матері під час пологів сульфату магнію для нейропротекції та кортикостероїдів для дозрівання легенів плода з метою запобігання несприятливих неонатальних наслідків. В описах потенційних методів терапії наведено різні стратегії, багато з яких мають на меті збільшити ріст плода за рахунок покращення плацентації та маткового кровотоку. Інгібітори фосфодиестерази 5 типу, що потенціюють доступність оксиду азоту, такі як силденафілу цитрат, були широко досліджені як у доклінічних, так і в клінічних випробуваннях. Зараз науковці з нетерпінням очікують результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень консорціуму з терапії силденафілом при поганому прогнозі затримки росту з раннім початком. Іншим підходом є орієнтація на покращення матково-плацентарного кровообігу з новими терапевтичними препаратами. Одним з найбільш

передових методів є генна терапія із застосуванням ендотеліального фактора росту судин матки, яка впроваджується в клінічну практику консорціумом з генотерапії з використанням ендотеліального фактора росту для безпечного покращення результатів при тяжкій ЗРП з раннім початком. Інші підходи з використанням таргетної терапії включають використання наночастинок та мікроРНК для місцевої доставки лікарських засобів до ендотелію маткових артерій або трофобласта. У дослідженнях in vitro та in vivo, й на тваринних моделях було продемонстровано вплив донаторів оксиду азоту, азотистих сполук, що надходять з їжею, донаторів сірководню, статинів та інгібіторів протонної помпи на материнський артеріальний тиск, показники опору матково-плацентарних артерій та ангіогенні/антиангіогенні фактори. Дані стосовно перебігу вагітності у людини і, зокрема, вагітності із ЗРП, залишаються дуже обмеженими. Ранні дослідження наслідків призначення препаратів мелатоніну, креатину та N-ацетилцистеїну під час вагітності свідчать, що вони можуть мати потенціал, як нейро- та кардіопротекторні засоби у лікуванні ЗРП.

# РОЗДІЛ 2

## Матеріали та методи дослідження

### 2.1 Розробка дизайну дослідження

Дослідження з розробки ефективних заходів профілактики розвитку затримки росту плода проводилися в чотири етапи.

*На 1-му етапі* дослідження виникла необхідність у розробці регіональної таблиці центилів маси при народженні у дітей, які народились в м.Києві та області. Інформація, щодо маси тіла при народженні була зібрана на основі даних електронного рєєстру Перинатального Центру м. Києва. Загальна кількість випадків живонародження становила 5244 у терміні вагітності $40^{+0}$ – $40^{+6}$ тижнів. При проведенні дослідження був використаний метод стандартного відхилення маси тіла, що забезпечило більш точну генерацію кривих центильної таблиці та відсоткових даних. Побудова таблиць виконувалась завдяки використанню центильного калькулятора, розробленого ВООЗ [37]. Термін вагітності розраховувався на основі першого дня останнього менструального циклу. У жінок з порушеннями менструального циклу, а також вагітних, які не пам'ятали 1-й день останнього менструального циклу, вагітність була підрахована на основі проведення УЗД. Маса тіла вимірювалася через дві години після народження з використанням спеціального вагоміру та зафіксована в мережевій електронній системі Перинатального Центру м.Києва. Було виключено з дослідження передчасні пологи, пологи у жінок, які народили дітей з генетичними аномаліями розвитку. Показники терміну вагітності у 2,5 стандартних відхилення від середнього значення використовувались як відсічення для хибних записів.

*Наступним 2 етапом* дослідження було визначення найбільш значущих факторів ризику розвитку ЗРП. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації Перинатального Центру м. Києва – 125 історій пологів за 2015-2017 рр., розподілених на дві групи: I група (основна) – 75 випадків із розвитком ЗРП, II група (контрольна) – 50 випадків з нормальним перебігом вагітності. За даними історій пологів визначали основні фактори ризику, які можливо визначити під час

вагітності, та їх безпосередній зв’язок на розвиток затримки росту плода. Для отримання об'єктивних результатів прогнозованого ризику цієї патології нами проведено розробку уніфікованого підходу до діагностичних маркерів і оптимізацію переліку клінічних показників, що вказують на можливу вірогідність розвитку даного ускладнення. Тому ми спробували прогнозувати виникнення ЗРП за найбільш впливовими прогностичними факторами ризику у разі впливу декількох найбільш значущих факторів. Оцінювали показники гравідограм, дані клініко-лабораторного, ультразвукового та допплерометричного досліджень; клінічні особливості та масо-зростові параметри новонароджених і оцінку їх стану за шкалою Апгар; масу та розміри плацент, плодово-плацентарний коефіцієнт. Групи були репрезентативні за віком, групами крові, соматичними захворюваннями, паритетом.

*Третім етапом* дослідження було вивчення біохімічних та ультразвукових маркерів, які свідчать про ймовірний ризик розвитку ЗРП. Дослідження було проведено на базі Перинатального Центру м. Києва серед 102 жінок у терміні гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному Центрі впродовж 2016 - 2017 рр. Вагітні були розподілені на дві групи: основна група – 52 пацієнтки та контрольна група – 50 пацієнток. До основної групи було включено вагітних з низьким рівнем PAPP-A (< 0,5MoM) та змінами середнього об’єму тромбоцитів в бік їх збільшення (> 10фл) та ультразвукового дослідження плаценти – показники пікового індексу (ПІ) ПІ > 1,34 та індексу резистентності (ІР) ІР > 0,65, що мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП. Саме в цій групі вагітних вірогідність розвитку плацентарних порушень та виникнення затримки росту плода превалювала. До контрольної групи входили жінки з нормальними рівнями PAPP-A та СОТ і нормальним перебігом вагітності.

Протягом терміну вагітності жінкам основної та контрольної групи, які увійшли до дослідження, ми проводили пренатальний догляд:

- ультразвукове обстеження (на 12-13 тижні – фетометрія та морфологія плода,

розвиток плода та вигляд плаценти, на 22-24 тижні – фетометрія та морфологія плода, Допплерівське дослідження швидкості кровоплину в маткових артеріях; на 32-34 тижні – дослідження показників стану плода повторювалось залежно від стану плода і наявності захворювань, пов'язаних з вагітністю;

- лабораторні дослідження: розгорнутий аналіз крові, СОТ, рівні глюкози, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, трансаміназ, антитіл проти токсоплазми, краснухи, герпесу, цитомегаловірусу (ЦМВ) в крові, та аналіз сечі, повторюючи їх в залежності від захворювання, пов'язаного з вагітністю;
- подвійний тест, як частина біохімічного скринінгу (PAPP-A і бета-хоріонічний гонадотропін людини (B-HCG).

Метою дослідження було визначення PAPP-A, СОТ та ультразвукових плацентарних змін, як потенційних предикторів ризику розвитку ЗРП. Критеріями включення до дослідження були:

- Термін вагітності $11^0$ – $13^6$ тижнів, краніотім'яний розмір (КТР): 44,5 - 84,5 мм;
- Нормальна фетометрія та морфологія плода.

Критерії виключення:

- Результати подвійного тесту з високим ризиком трисомії 13, 18, 21;
- Аномалії плода, діагностовані за допомогою УЗД в першому триместрі вагітності;
- Генетичні аномалії, підтверджені хромосомним аналізом клітин, отриманих під час біопсії ворсин хоріона;
- Багатоплодова вагітність.

Визначення PAPP-A проводили під час біохімічного скринінгу першого триместру на анеуплоїдію в разі КТР 44,5 - 84,5 мм. Результати були виражені у вигляді кратних медіан (MoM). Вони були статистично значущими при 95% довірчому інтервалі.

*Останнім 4 етапом* роботи було проведення проспективного дослідження

вагітних жінок у термін гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів, яке полягало у призначення комбінованої профілактичної терапії низьких доз аспірину, низькомолекулярного гепарину та комплексного препарату на основі фолієвої кислоти (400мкг), α-токоферолу (12мг), омега-3 жирної кислоти (200мг), калію йодиду (150мг) та холекальциферолу (5мкг) жінкам з біохімічними показниками, які свідчать про вірогідний розвиток прееклампсії та ЗРП.

Дане дослідження було проведено на базі спеціалізованої жіночої консультації Перинатального Центру м. Києва серед 137 жінок у терміні гестації $11^0$ – $13^6$ тижнів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному Центрі. Вагітних було розподілено на 3 групи. В основу формування груп було покладено виявлені при проведенні першого комбінованого скринінгу ультразвукові та лабораторні ознаки високого ризику затримки росту плода – значення PAPP менше 0,5 MOM, збільшення середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищення пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65. До основної групи (n1-47) було віднесено вагітних з двома або більше з наведених критеріїв високого ризику формування затримки росту плода, яким з моменту включення до дослідження було призначено комплекс профілактичних заходів. А саме, аспірин в дозі 100 мкг на добу, низькомолекулярний гепарин в профілактичній дозі, зазначеній виробником, комплексний препарат вітамінів та мікроелементів. До групи порівняння (n2-45) включено вагітних, у яких в першому триместрі було виявлено критерії ризику затримки росту плода, проте профілактичного лікування вони не отримували. Контрольну групу (n3-45) утворили жінки без факторів ризику затримки росту плода при обстеженні в першому триместрі. До дослідження не включали пацієнток з багатоплідною вагітністю та виявленим високим ризиком генетичних аномалій. Після пологів визначали масу тіла, відзначали стать і оцінювали гестаційний вік новонародженого. Посліди після цих пологів збирали для виконання дослідження. Проводили органометричне обстеження: послід зважували, відзначали її форму, розмір і колір, досліджували тип прикріплення пуповини і вимірювали її загальну

довжину, колір пуповини і плідних оболонок, наявність істинних та/або хибних вузлів пуповини, стан кровоносних судин, крововиливи. Далі співвідношення маси плода і плаценти розраховували за наступною формулою: маса плода в грамах/маса плаценти в грамах (плодово-плацентарний коефіцієнт). Матеріал посліду направлявся на патоморфологічне дослідження, яке проводилось на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗ імені П.Л.Шупика. Зразки посліду для дослідження були забрані та досліджені згідно протоколу, який містить у собі дані органометричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень [49,50].

## 2.2. Клінічні методи дослідження

Клінічні методи обстеження є основними в лікарській практиці й полягають в з'ясуванні зміни симптомів, порівнянні, зіставленні різниці, виявленні клінічних варіантів перебігу патологічних станів, в різних осіб і на різних етапах розвитку.

В основі первинної документації дослідження лежить спеціально розроблена інформаційно-реєстраційна карта (таблиця 2.1), яка ґрунтується на ретельно відібраних факторах ризику та ймовірності затримки росту плода.

*Таблиця 2.1*

**П.І.П. _____**
**Вік_____**
**Термін вагітності_____**

## Скринінг затримки росту плода

*(Оцінка у першому триместрі за даним 1-го візиту в жіночу консультацію.)*

**Незначні фактори ризику (1 бал)**

| Показник | Наявність |
|---|---|
| Вік матері ≥ 35 лет | |
| Відсутність вагітностей | |
| ІМТ 25-29.9 | |
| Паління 1-10 сигарет в день | |
| Прееклампсія | |
| Інтервал між вагітностями < 6 місяців | |
| Інтервал між вагітностями ≥ 60 місяців | |
| ЗРП у батька (вага менше 10 центиля) | |

**Значні фактори ризику(3 бали)**

| Показник | Наявність |
|---|---|
| Вік матері > 40 лет | |
| Паління ≥ 11 сигарет в день | |
| Попередня ЗРП | |
| Попереднє мертвонародження | |
| ЗРП у матері (вага менше 10 центиля) | |
| Хронічна гіпертензія | |
| Діабет і судинні захворювання | |
| Ниркова недостатність | |
| Антифосфоліпідний синдром | |
| Масивна кровотеча | |
| Ехогений кишківник | |
| Важка, викликана вагітністю, гіпертензія | |

**Наявність більше 3 балів** – Обстеження PAPP-A і СОТ (середній об’єм тромбоцитів) та у разі зниження PAPP-A та підвищення СОТ призначення профілактичного лікування:
- Аспірин перорально100мг/день до 34 тижнів
- Низькомолекулярний гепарин 20мг 1р/д до 34 тижнів
- Комплексний препарат вітамінів та мікроелементів – 1т 2р/д до 34 тижнів

## 2.3. Інструментальні методи дослідження

*Ультразвукові та допплерометричні методи*

Всім вагітним, починаючи з ранніх термінів вагітності, згідно протоколу та в залежності від групи ризику, проводили ехографію з допплерометрією матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку. Ультразвукове сканування та допплерометрію виконували на апараті General Electric Voluson E8. Трансабдомінальне сканування проводили конвексним датчиком частотою 2,5-6 мГц. Під час ультразвукового дослідження проводили фетометрію, оцінку стану плаценти та кількості навколоплідних вод, тонусу матки. Фетометрію проводили за загальноприйнятою методикою [38,39]. Мінімальний обов'язковий об'єм фетометрії включав визначення біпарієтального, лобно-потиличного розміру голівки, довжини стегнової кістки і окружності живота.

Ехографічна оцінка плаценти проводилася за загальноприйнятими стандартами і включала: визначення її структури, локалізації, товщини, ступеня зрілості згідно класифікації P. Grannum [40].

Для оцінки кровотоку в судинах матки та плода ми застосовували кольорове та енергетичне допплерівське картування, аналіз кривих швидкостей кровообігу за допомогою імпульсної допплерометрії. За допомогою ефекту Допплера вимірюється швидкість току крові причому відбиваюча поверхня це клітини крові, в першу чергу еритроцити. Для інтерпретації допплерограм застосовували якісний аналіз спектральних кривих, показники якого не залежать від діаметра судини та величини кута інсонації, оскільки якісна характеристика гемодинаміки базується на співвідношенні швидкостей кровотоку у різні фази серцевого циклу [41]. Для отримання максимально точних показників вимірювання проводили протягом 2-3-х кардіоциклах і враховували середні дані. За необхідну умову проведення допплерометрії вважали реєстрацію кривих швидкостей кровотоку в періоді рухового спокою і апное плода.

В ході дослідження визначали основні „кут-незалежні” показники кровоплину: індекс резистентності, пульсаційний індекс, систоло-діастолічний коефіцієнт.

Індекс резистентності (RI — resistive index) - відношення різниці між піковою систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до пікової систолічної швидкості.

Пульсаційний індекс (PI — pulsatility index) — відношення різниці між піковою систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровотоку.

Систоло-діастолічний коефіцієнт (СДК) — відношення пікової систолічної швидкості кровотоку до кінцевої діастолічної швидкості. Є опосередкованою характеристикою стану судинної стінки, зокрема її еластичності.

### 2.4. Лабораторні методи дослідження

Серед лабораторних методів дослідження використовувались визначення асоційованого з вагітністю білка А, як один з елементів комбінованого скринінгу 1 триместру вагітності на наявність хромосомних аномалій. Результати даного тесту були отримані в приватних лабораторіях «Сінево» та «Діла». Визначався також середній об'єм тромбоцитів, як один з елементів розгорнутого аналізу крові на базі клінічної лабораторії Перинатального Центру м.Києва

**PAPP-A** – високомолекулярний глікопротеїд, який синтезується трофобластом, і зі збільшенням терміну вагітності, його концентрація у вагітної зростає. Білок PAPP-A за своїми молекулярними властивостями відносять до групи металопротеаз. Цей білок має властивості розщеплювати один із протеїнів, який зв'язаний з інсуліноподібним фактором росту. Це призводить до зростання біологічної доступності інсуліноподібного фактора росту, який є одним із найголовніших умов для нормального розвитку плода. Дані літературних джерел свідчать про те, що цей білок приймає участь у модуляції імуннологічних реакцій в організмі вагітної. Слід відмітити, що низька концентрація даного білка визначається у невагітних жінок та чоловіків. Зниження концентрації білка PAPP-A пов'язано з порушенням плацентації та затримкою росту плода [42-47]. Багато достовірних клінічних спостережень підтримують думку про діагностичне значення білка PAPP-A, як біохімічного маркера ризику виникнення генетичних

аномалій плода у першому триместрі, що дозволяє вчасно проводити скринінг на аномалії розвитку плода. У плодів з трисомією 21 хромосоми (синдром Дауна) чи трисомії 18 хромосоми (синдром Едвардса) спостерігається зниження концентрації даного білка в сироватці крові вагітної. Більш того, визначення рівня цього білка на ранніх термінах вагітності дозволяє виявити загрозу переривання вагітності.

**СОТ** – середній об'єм тромбоцитів – це клінічний показник аналізу крові, який оцінює перш за все розмір кров'яних компонентів, ніж їх кількість. Даний показник включено до розгорнутого аналізу крові і позначено як «Mean platelet volume» (MPV). Даний показник крові визначає переважання саме зрілих і активних тромбоцитів в кров'яному руслі вагітної. Це особливо необхідно аналізувати у разі схильності до тромбозів, проблем зі згортанням крові та виникненням частих кровотечах. Зрілість тромбоцитів характеризується різними стадіями їх розвитку. Молоді тромбоцити мають більший розмір, тому і показник СОТ в цьому випадку буде більшим. Старі клітини тромбоцитів зазвичай менші за розміром, отже і об'єм також буде нижчим. При переважанні молодих форм тромбоцитів показних СОТ буде більшим, а при переважанні старих форм – зниженним. На підставі даного індикатора можна відслідковувати функціональну «спроможність» тромбоцитів. Одиниця виміру СОТ – фемтолітри. Нормальним рівнем вважається показник 7,5-10 фемтолітрів (фт). Збільшення СОТ відображає посилену активацію тромбоцитів, яка може бути викликана порушенням матково-плацентарного кровообігу та недостатньою інвазією трофобласта, не явно пов'язаною з ризиком прееклампсії (ПЕ) та ЗРП [43,44].

### 2.5. Морфологічні та гістологічні методи

У даному дослідженні всі обстежені пацієнтки були госпіталізовані у Перинатальний Центр м. Києва. В рамках регулярного антенатального обстеження та догляду всі пацієнтки під час дослідження були оглянуті на наявність фізичних ознак і симптомів, таких як лихоманка, надмірна втрата маси тіла, гепато-спленомегалія, лімфаденопатія, жовтяниця і шкірний висип.

Поряд з клінічним обстеженням, усі пацієнтки групи дослідження також були лабораторно обстежені на специфічні антигени TORCH інфекцій. Ці лабораторні тести є частиною рутинного клінічного дослідження під час антенатального обстеження та догляду у жіночих консультаціях. У поточному дослідженні 47 послідів породіль з затримкою росту плода та прийомом профілактичних заходів (основна група) порівнювались із 45 послідами з затримкою росту плода та без призначення їх призначення (група порівняння). Критеріями визначення затримки росту плода були гестаційний вік більше 30 тижнів і всі плоди з масою тіла менше 10-го центиля для даного терміну вагітності [48].

Після ретельного відбору клінічних випадків проводили дослідження послідів таких пацієнток. Для порівняння маси плаценти з масою плода було досліджено 92 посліди. Вагітні були обстежені в антенатальному періоді, з них були госпіталізовані ті, у кого діагностували такі фактори ускладнень, як гестаційна гіпертензія, анемія і серцево-судинні захворювання. Після проведення відповідних досліджень їм було надане лікування та спостереження до моменту пологів.

### 2.6. Статистично-математичні методи дослідження

Обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з визначенням середньої похибки, та обчисленням критерію Ст'юдента.

Інформативну цінність факторів ризику під час ретроспективного етапу дослідження обчислювали за допомогою алгоритму, застосованого на критерії Стьюдента в модифікації Амосова М. М. із співавт. [162]

Цей алгоритм полягає у порівнянні частоти результату у хворих при наявності певної досліджуваної ознаки (P1) з середньою частотою цього ж результату у всіх хворих, обстежених за даним показником (P0). Отримане математичне значення має наступний вигляд:

$$t=\frac{P_1-P_0}{\sqrt{m_1^2+m_0^2}}, \text{ де}$$

t - "цінність" ознаки (в балах); $m_1$ і $m_0$ - середні помилки величин $P_1$ і $P_0$

Отримані коефіцієнти інформативності були перевірені завдяки формулі С.Кульбака в модифікації Е.В.Гублера [163]:

$J(x_i)=$ □$J(x_{ij})=$ □$10\lg[P(x_{ij}/A_1)/P(x_{ij}/A_2)]$ 0,5 $[P(x_{ij}/A_1)$ — $P(x_{ij}/A_2)]$

Використовуючи формулу методу розрахунку найменших квадратів отримуємо наступне рівняння:

$$y=1-e^{-0,00175\cdot x^{3,00843}}, \text{ де}$$

y - ймовірність розвитку ЗРП, а x – сума балів за факторами ризику, яка розраховується за формулою:

$$x=\sum_{i=1}^{n}k_i\cdot x_i, \text{ де}$$

n - кількість показників, $k_i$ - інформативність показника, $x_i$ - коефіцієнт наявності ознаки, 1 – якщо ознака є, і з 0 – ознака відсутня.

Крім того, нами були визначені чутливість і специфічність моделі прогнозу та встановлено відносний ризик виникнення ЗРП. Розрахунки проводились з використанням "латинського квадрата". Для з'ясування сили незалежного впливу кожного з перерахованих факторів і розробки прогностичної моделі використано один з методів багатовимірного аналізу. Багатовимірний регресійний аналіз розглядає зв'язок між залежною дихотомічною змінною, яка вимірює наявність або відсутність досліджуваного стану (в нашому випадку ЗРП) і рядом предикторів, які приймають значення «0» або «1», у разі наявності, або відсутності певної ознаки або явища. Такий зв'язок показаний у вигляді математичної формули, в якій кожен з певних предикторів має відповідний коефіцієнт, що позначає ступінь впливу [51].

# РОЗДІЛ 3

## Клініко-анамнестична характеристика груп дослідження

### 3.1 Клінічна характеристика груп за даними ретроспективного дослідження

У ретроспективному дослідженні найбільш значущих факторів ризику було вивчено репродуктивну функцію, соматичний анамнез та клінічні особливості вагітних у досліджуваних групах. За методом експертних оцінок первинної медичної документації було визначено групу прогностичних факторів, що можуть впливати на виникнення ЗРП. Усі показники об'єднані у три основні групи: анамнестичні дані матері, ускладнений перебіг вагітності та ранні ультразвукові критерії.

У даному дослідженні були виділені 2 клінічні групи пацієнтів: основна група – 75 вагітних, у яких спостерігали ЗРП, і контрольна група – 50 з нормальним перебігом вагітності та пологів без ознак ЗРП.

У досліджуваних групах вік вагітних становив 18 – 40 років. Середній вік пацієнток в основній групі становить 28,1±1,1 року, а в контрольній групі цей показник був достовірно нижчим – 26,1±1,8 року. Такі розбіжності можна пояснити особливостями акушерського анамнезу, соціальним статусом та шкідливими звичками.

При вивченні соціального статусу привертає увагу те, що в основній групі переважали жінки з низьким соціальним статусом: 20 (26,6%) випадків, а у вагітних контрольної групи - 11 (22%) ($p>0,05$).

Шкідливі звички, а саме тютюнопаління (таблиця 3.1), відзначали 10% обстежених вагітних групи контролю. Кожна третя обстежена вагітна основної групи (29,3%) мала шкідливу звичку тютюнопаління, що є достовірно частіше ($p<0,05$) в порівнянні з контрольною групою, в якій кожна десята вагітна (10%) була такою, що палить ($p<0,05$).

*Таблиця 3.1*

**Тютюнопаління в досліджуваних групах вагітних абс.ч., (%)**

| **Показник** | **Групи жінок** | |
|---|---|---|
| | Основна група n=75 | Контрольна група n=50 |
| Палящі | 22 (29,3)* | 5 (10) |
| Не палящі | 53 (70,7) * | 45(90) |

*Примітка * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05).*

При об'єктивній оцінці антропометричних даних ми оцінювали показники маси тіла та зросту, а також підраховували індекс маси тіла (ІМТ) (таблиця 3.2). Було встановлено, що по масі тіла та рості групи вагітних були репрезентативними. Відповідно спостерігали і відсутність статистично значимих відмінностей.

*Таблиця 3.2*

**Показники маси тіла, зросту та ІМТ обстежених вагітних**

| **Показник** | **Групи жінок** | |
|---|---|---|
| | Основна група n=75 | Контрольна група n=50 |
| Маса, кг | 68,1±9,4* | 68,3±11,2 |
| Зріст, см | 165,4±5,4* | 163,7±6 |
| ІМТ | 29,4±1,7* | 29,2±1,8 |
| Загальна прибавка у масі за вагітність, кг | 9,7±1,5* | 13,6±1,7 |

*Примітка * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05).*

При аналізі загальної прибавки маси тіла за весь період вагітності, статистично значимі відмінності були виявлені у вагітних з передчасними пологами. Слід зазначити, що в основній групі, включаючи вагітних з народженням малих для гестаційного віку дітей, середня прибавка у масі тіла знаходилась у межах «фізіологічної» норми. Необхідно відмітити, що показник загальної прибавки не є остаточно інформативним, та не дає змогу передбачити народження дітей з низькою масою тіла.

Показник соматичних захворювань (таблиця 3.3) у досліджуваних жінок показав, що в основній та контрольній групах найчастіше спостерігалися захворювання серцево-судинної системи 62 (82,6%) та 10 (20%), запальні захворювання, такі як: хронічний тонзиліт – 8 (10,6%) та 5 (10%) випадків, захворювання ШКТ (хронічний холецистит, хронічний гастрит, хронічний гепатит) по 8 (10,6%) та 5 (10%) випадків, хронічний бронхіт по 1 (1,3%) та 7 (23,3%) випадків відповідно.

*Таблиця 3.3*

**Соматична захворювання у досліджуваних групах абс. ч., (%)**

| **Показник** | **Група жінок** | |
|---|---|---|
| | Основна група n=75 | Контрольна група n=50 |
| Хронічний тонзиліт | 8 (10,6)* | 5 (10,0) |
| Хронічний бронхіт | 1 (1,3)* | 7 (23,3) |
| Серцево-судинні захворювання:<br>- гіпертонія<br>- вади серця<br>- варикоз | 62 (82,6)*<br>20 (26,6)*<br>3 (4)*<br>39 (52)* | 10 (20)<br>5 (10)<br>2 (4)<br>3 (6) |
| НЦД | 14 (18,6)* | 3 (6) |
| Пієлонефрит | 10 (13,3)* | - |
| Захворювання ЩЗ | 12 (16)* | 5 (10) |
| Захворювання ШКТ | 8 (10,6) | 5 (10) |

*Примітка * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05)*

Захворювання серцево-судинної системи частіше (p<0,05) виникали серед вагітних з передчасними пологами та розвитком затримки росту плода, так і без – та спостерігались в 30% спостережень. Варикозна хвороба та гіпертензія переважали серед судинних захворювань, складаючи більш ніж половину зі всіх серцево-судинних захворювань.

Серед соматичної захворювань у вагітних найчастіше спостерігалися нейроциркуляторної дистонії 18,6% та 6%, захворювання ЩЗ – 12 (16%), – 5 (10%) в основній та контрольних групах відповідно.

Ранній початок статевих відносин спостерігався приблизно у 50% жінок основної групи, а у жінок контрольної групи цей показник знаходився у межах 25%. Настання менархе у жінок основної групи коливався від 11 до 16 років, складаючи в середньому 13,4±0,3, та у контрольній – 13,1±0,3 років, що є фізіологічним (таблиця 3.4). З представленої таблиці видно, що становлення менструальної функції, тривалість та характер менструального циклу не мають статистично достовірної різниці в досліджуваних групах.

*Таблиця 3.4*

**Становлення менструальної функції у обстежених жінок**

| **Показник** | **Група жінок** | |
|---|---|---|
| | Основна група n=75 | Контрольна група n=50 |
| Вік менархе, років | 13,1±0,3 | 13,3±0,3 |
| Нормальне становлення циклу | 52(69,3%) | 45 (90%) |
| Цикл регулярний | 45 (60%) | 40 (80%) |
| Тривалість mensis, дні | 4,68±0,31 | 5,42±0,72 |
| Тривалість менструального циклу, дні | 28,32±0,45 | 29,56±0,71 |

За такими показниками як тривалість менструацій і тривалість менструального циклу достовірних відмінностей між групами дослідження виявлено не було (p>0,05).

Серед факторів ризику розвитку затримки росту плода слід звернути увагу на гінекологічну патологію. Структура гінекологічних захворювань у досліджуваних груп вагітних представлена в таблиці 3.5. Так, число гінекологічних захворювань на одну жінку складало в основній групі 1,98, в контрольній групі – 1,26. Частота перенесених гінекологічних захворювань у обстежених жінок була достатньо високою. За даними індивідуальних карт вагітності встановлено, що найчастішими у жінок основної та контрольної груп

були запальні захворювання статевих органів. Запальні хронічні захворювання матки та придатків в анамнезі спостерігались у 41 (54,6%) та 16 (32%) жінок основної та контрольної груп відповідно, захворювання шийки матки – 27 (36%) і 12 (24%), вагініт – 20 (26,6%) та 9 (18%), TORCH-інфекція в 11(14,6%) та 6 (12%) жінок відповідно по групам (p<0,05). Оцінка структури гінекологічних захворювань показала, що вагітні основної групи вказували в анамнезі, в основному, на запальні захворювання матки і придатків та доброякісні захворювання шийки матки. Так, практично кожна третя вагітна основної групи та кожна четверта вагітна контрольної групи вказували на доброякісні захворювання шийки матки, що є достовірним показником (p<0,05). Хронічні запальні захворювання придатків спостерігалися у 54,6% жінок основної групи, що частіше в порівнянні з контрольною групою – 32%.

*Таблиця 3.5*

**Гінекологічні захворювання у обстежених груп жінок абс.ч., (%)**

| **Показник** | **Група жінок** | |
|---|---|---|
| | Основна група n=75 | Контрольна група n=50 |
| Захворювання ш/матки | 27 (36)* | 12 (24) |
| Хронічні запальні захворювання матки та придатків | 41 (54,6)* | 16 (32) |
| Вагініт | 20 (26,6)* | 9 (18) |
| TORCH-інфекція | 11 (14,6)* | 6 (12) |
| Лейоміома матки | 4 (5,3)* | 2 (4) |
| ССКЯ | 7 (9,3)* | 3 (6) |
| Аномалії розвитку | 5 (6,6)* | 2 (4) |
| Операції на шийці матки | 34 (45,3)* | 13 (26) |

*Примітка: * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05).*

Нами проведено аналіз акушерського анамнезу у обстежених жінок. Як свідчать результати репродуктивного анамнезу (таблиця 3.6) в контрольній групі значну більшість становили пацієнтки, які вагітні вперше – 41 (82%), в порівнянні

до основної групи 50 (66,6%) (p<0,05). Частота штучних переривань вагітності майже однакова серед жінок основної та контрольної груп і становить 18,6% та 20% відповідно (p<0,05).

Випадки самовільного переривання вагітності в 11-22 тижні спостерігалися в основній і контрольній групах в 10 (13,3%) та в 8 (16%) випадках відповідно. У жінок основної групи спостерігалися передчасні пологи у 20% випадків, в той час, як в контрольній лише 14%. У результаті 75 пологів основної групи народилося живими 73 (97,4%) немовлят, 2 (2,6%) загинули антенатально.

Серед жінок з затримкою росту плода при доношеній вагітності виявлено тенденцію до збільшення загального числа вагітностей, що припадає на одну жінку, в порівнянні з контролем, проте статистично значимих відмінностей виявлено не було. Також не встановлено достовірних відмінностей у кількості медичних абортів в анамнезі, які припадають на одну жінку.

*Таблиця 3.6*

**Репродуктивний анамнез у обстежених вагітних абс.ч., (%)**

| **Показник** | **Група жінок** | |
|---|---|---|
| | Основна група n=75 | Контрольна група n=50 |
| Вагітні вперше | 50 (66,6)* | 41 (82) |
| Народжують вперше | 55 (73,3)* | 44 (88) |
| Народжують повторно | 20 (26,7)* | 6 (12) |
| Медичні аборти | 14 (18,6) | 10 (20) |
| Самовільні викидні | 10 (13,3) | 8 (16) |
| Пологи термінові | 60 (80,0)* | 43 (86,0) |
| Пологи передчасні | 15 (20,0) | 7 (14,0) |
| Анте- та інтранатальна загибель | 2 (2,6) | 1 (2) |
| Живонародженні | 73 (97,4) | 49 (98) |

*Примітка * - різниця достовірна в порівнянні з контрольною групою (p<0,05).*

Отже, перебіг вагітності при затримці росту плода проходив на фоні обтяженого, як соматичного, так і гінекологічного анамнезу. Статистична обробка показників досліджуваних груп вагітних, не виявила достовірної різниці між пацієнтами основної групи та контрольної групи за основними критеріями, що дозволяє проводити їх порівняльний аналіз.

### 3.2 Клінічна характеристика груп за даними проспективного дослідження

В даному розділі представлені основні особливості клінічної характеристики груп жінок за результатами проспективного дослідження. Проспективне дослідження вагітних жінок у термін гестації $11^0$ - $13^6$ тижнів полягало у призначенні комбінованої профілактичної терапії низьких доз аспірину, низькомолекулярного гепарину та комплексного препарату на основі фолієвої кислоти (400мкг), α-токоферолу (12мг), омега-3 жирної кислоти(200мг), калію йодиду (150мг) та холекальциферолу (5мкг) жінкам з біохімічними показниками, які свідчать про вірогідний розвиток прееклампсії та ЗРП, а саме зниження рівня PAPP-A < 0,5МоМ, підвищення рівня СОТ > 10фл та ультразвукового дослідження плаценти – показники пікового індексу > 1,34 та індексу резистентності > 0,65, що мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП.

До основної групи (n1-47) було віднесено вагітних з двома або більше з наведених критеріїв високого ризику формування затримки росту плода, яким з моменту включення до дослідження було призначено комплекс профілактичних заходів. До групи порівняння (n2-45) включено вагітних, у яких в першому триместрі було виявлено критерії ризику затримки росту плода, проте профілактичного лікування вони не отримували. Контрольну групу (n3-45) утворили жінки без факторів ризику затримки росту плода при обстеженні в першому триместрі.

В даному розділі порівнювались основні показники репродуктивної функції, генітальна та екстрагенітальна патологія, яка зустрічалася у вагітних досліджуваних груп.

Середній вік вагітних в основній, контрольній групах та в групі порівняння в

склав 28,1±1,4 років. Серед факторів перинатального ризику основне місце належить захворюванням репродуктивної системи. У таблиці 3.7 вказана частота захворювань статевих органів у вагітних досліджуваних груп. Звертає на себе увагу переважання серед обстежених вагітних захворювань шийки матки (основна група – 31,9% , група порівняння – 35,5% та контрольна група – 26,6%) та запальних захворювань малого тазу (основна група – 21,3%, група порівняння – 17,8% і контрольна група – 20%). У групах вагітних спостерігався підвищений рівень порушень менструальної функції (основна група – 23,4%, група порівняння і контрольна група – 22,2%).

*Таблиця 3.7*

**Вихідна генітальна патологія абс.ч., (%)**

| **Показники** | **Основна група n=47** | **Група порівняння n=45** | **Контрольна група n=45** |
|---|---|---|---|
| Патологічні зміни шийки матки | 15 (31,9)* | 16 (35,5) | 12 (26,6) |
| Запальні захворювання малого тазу | 10 (21,3)* | 8 (17,8) | 9 (20) |
| Порушення менструальної функції | 11(23,4)* | 10 (22,2) | 10 (22,2) |
| Перенесені гінекологічні операції | 6 (12,7)* | 4 (8,9) | 5 (11,1) |

*Примітка * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05)*

За даними авторів, у жінок із затримкою росту плода виявляються різноманітні екстрагенітальні захворювання, які є першопричиною виникнення плацентарної дисфункції [52]. Одержані нами результати (таблиця 3.8) вказують, переважання серцево-судинних захворювань у досліджуваних груп вагітних (основна група – 25,5%, група порівняння - 17,8% та контрольна група – 13,3%), ендокринна патологія (основна група – 21,3%, група порівняння - 15,5% та контрольна група – 12,7%), захворювання нирок (21,3%, 12,7% та 15,5% відповідно) та шлунково-кишкового тракту (основна група – 17%, група порівняння – 8,9% і контрольна група – 6,6%).

*Таблиця 3.8*

**Екстрагенітальна патологія у жінок абс. ч., (%)**

| Показники | Основна група n=47 | Група порівняння n=45 | Контрольна група n=45 |
|---|---|---|---|
| Серцево-судинні хвороби | 12 (25,5)* | 8 (17,8)* | 6 (13,3) |
| Ендокринна патологія | 10 (21,3)* | 7 (15,5)* | 8 (12,7) |
| Захворювання нирок | 10 (21,3)* | 8 (12,7)* | 7 (15,5) |
| Патологія шлунково-кишкового тракту | 8 (17)* | 4 (8,9)* | 3(6,6) |
| Захворювання легенів | 5 (10,6)* | 3 (6,6)* | 3 (6,6) |
| Патологія ЛОР-органів | 2 (4,2)* | 1(2,2)* | 1(2,2) |

*Примітка * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05)*

Захворювання органів дихання зустрічались рідше (основна група – 10,6%, група порівняння і контрольна група – 6,6%) та патологія ЛОР-органів (основна група – 4,2% і група порівняння з контрольною групою по – 2,2%). Слід зазначити, що в приблизно в 50% випадків соматична патологія розвивалася у вагітних після попередніх ускладнень, пов’язаних з плацентарною дисфункцією. Найчастіше це була гіпофункція щитовидної залози та нейроциркуляторна дистонія. Майже всі вагітні спостерігали зв'язок між розвитком нових соматичних захворювань з плацентарною дисфункцією, яка спостерігалась при попередній вагітності.

При проведенні аналізу репродуктивного анамнезу жінок досліджуваних груп (таблиця 3.9) видно, що в основній групі 63,8% вагітні вперше, що нижче за групу порівняння та контрольну групу (71,1% та 75,5% відповідно). В основній групі більший показник медичних та самовільних абортів – загалом 17 випадків (36,1%), а в групі порівняння та контрольній групі цей показник становить 28,6% та 24,4% відповідно.

*Таблиця 3.9*

**Репродуктивний анамнез у досліджуваних жінок абс. ч., (%)**

| **Показник** | Основна група n=47 | Група порівняння n=45 | Контрольна група n=45 |
|---|---|---|---|
| Вагітні вперше | 30 (63,8)* | 32 (71,1) | 34 (75,5) |
| Народжують вперше | 37 (78,7)* | 34 (75,5) | 32 (71,1) |
| Народжують повторно | 10 (21,3)* | 11 (24,5) | 13 (28,9) |
| Медичні аборти | 11 (23,4) | 8 (17,7) | 7 (15,5) |
| Самовільні викидні | 6 (12,7) | 5 (11,1) | 4 (8,9) |

*Примітка * - різниця достовірна по відношенню до контрольної групи (p<0,05).*

Отже, як видно з результатів клінічного дослідження вагітних з затримкою росту плода, у них спостерігається досить суттєве збільшення частоти захворювань статевих органів та екстрагенітальної патології. Після проведення статистичного аналізу досліджуваних груп вагітних не встановлено суттєвих відмінностей, що дозволяє порівнювати їх між собою. Одержані дані потрібно використовувати для розробки покращеного алгоритму надання допомоги при затримці росту плода та плацентарній дисфункції у вагітних з груп підвищеного ризику розвитку даних ускладнень.

# РОЗДІЛ 4

## Прогнозування виникнення ЗРП за основними факторами ризику

### 4.1 Ретроспективний аналіз випадків ЗРП та визначення основних факторів ризику

Для визначення стану малого для гестаційного віку плода in utero існує прогностична оцінка маси плода, яка вимірюється як показник < 10-го центиля за даними УЗД. Цей діагноз не обов'язково означає наявність патологічних порушень росту і може просто описувати плід, який знаходиться біля нижньої межі нормального діапазону маси [53,54]. Затримкою росту називається стан плода з розрахунковою масою < 10-го центиля за даними УЗД, який внаслідок патологічного процесу не досягає свого біологічно визначеного потенціалу росту. Клінічна оцінка маси плода або висоти стояння дна матки над лоном має низьку чутливість і специфічність, тому на неї не слід покладатися при діагностиці стану затримки росту плода [55,56].

Встановлено, що перинатальні втрати при затримці росту плода істотно залежать від маси дитини при народженні і складають майже 90% серед передчасно народжених дітей [57]. Поєднання затримки росту плода з недоношеністю є суттєвим ризиком виникнення порушень не тільки центральної нервової системи, а і розвитком респіраторного дистрес-синдрому та внутрішньошлуночкових крововиливів у новонароджених, що є основою для формування патології в наступні періоди життя дитини [58,59]. Все це визначає як соціальну, так і медичну важливість даної проблеми. Зокрема, багато дослідників (Ness RB et al., 2006) пов'язують розвиток ЗРП із захворюваннями на цукровий діабет II типу, ішемічну хворобу серця, хронічну артеріальну гіпертензію та з іншою серцево-судинною патологією [60].

Кілька демографічних чинників та інших факторів ризику, в тому числі старший вік матері, застосування допоміжних репродуктивних технологій і перебіг вагітності на фоні супутніх захворювань матері, взаємодіючи разом, неухильно збільшують ризик ЗРП і мертвонародження в третьому триместрі [61,62]. Ефективніше використання наявних доказів щодо профілактики може

знизити цей ризик, але необхідні подальші дослідження, особливо для оцінки ролі систематичного скринінгу плацентарної функції в другому триместрі для поліпшення перинатального прогнозу в разі ЗРП, яка виникає внаслідок плацентарної дисфункції [63,64]. Через те, що ЗРП має безліч додаткових причин, слід проводити ретельне УЗД анатомії плода, в тому числі подальше тестування, коли є підозра на аномалії плода, наявність відповідних маркерів і присутність непрямих доказів плацентарної дисфункції [65]. Після пологів дослідження плаценти може надати ключові свідчення про причини відставання від гестаційних масо-ростових показників плода і сформувати основу післяпологової консультації для обговорення цих причин [66].

Ефективний скринінг затримки росту плода потребує точного встановлення терміну вагітності й включає в себе вивчення менструальної функції жінки, інформацію про застосування допоміжних репродуктивних технологій і проведення УЗД у першому триместрі вагітності або на початку другого триместру. Визначення висоти стояння дна матки над лоном має обмежену цінність для надання рутинної акушерської допомоги, але, як і раніше, залишається єдиним скринінговим тестом, доступним під час медичного огляду. Визначення маси плода між 10 і 90-м центилями лише за допомогою ультразвукової фетометрії має 10% рівень помилок протягом вагітності, але є однаково ефективним при окремому вимірюванні або в поєднанні з вимірюванням розміру голівки плода, окружності живота, довжини стегна для розрахунку очікуваної маси плода [67,68]. Визначення того, чи є затримка росту плода симетричною або асиметричною, має менше клінічне значення, ніж ретельна оцінки анатомії плода і ультразвукового дослідження артерій матки і пуповини [69].

У жінок з факторами ризику виникнення затримки росту плода за допомогою допплерографічного скринінгу маткових артерій у терміні 19-23 тижні можна оцінити ризик мертвонародження і передчасних пологів через затримку росту плода і патологію плаценти. У випадках настання вагітностей, під час яких діагностується затримка росту плода внаслідок матково-плацентарної дисфункції,

виправданим є спостереження за станом матері для запобігання розвитку тяжкої преекламсії. Допплерівське дослідження артерії пуповини і оцінка біофізичного профілю плода можуть бути використані як короткотермінові предиктори стану плода [70]. За наявності аномальних результатів допплерівських досліджень артерії пуповини, можна стверджувати про подальше дослідження серцево-судинної системи плода за допомогою допплерографії середньої мозкової артерії, венозної протоки і вени пуповини.

Для плода із затримкою росту, рішення щодо акушерського втручання, в тому числі проведення кесарева розтину у випадках аномального серцевого ритму плода або неправильного передлежання, в значній мірі базується на показниках життєздатності плода, які оцінюються за допомогою ультразвуку.

Тому метою нашого дослідження було визначення найбільш прогностично значущих факторів ризику розвитку затримки росту плода за даними ретроспективного аналізу історій пологів.

Наше дослідження було проведено на базі Перинатального Центру м.Києва за період з 2015 по 2017рр. Для цього нами було проаналізовано 125 історій пологів, із яких у 75 вагітних мала місце ЗРП (основна група – n1=75) і 50 історій нормального перебігу вагітності та пологів без ознак ЗРП (контрольна група – n2=50). Групи були репрезентативні за віком, групами крові, соматичними захворюваннями, паритетом. Було виявлено та проаналізовано основні фактори ризику розвитку ЗРП.

Серед усіх досліджуваних факторів виділено ті, які можливо визначити під час вагітності, і які спричиняють розвиток ЗРП. Для отримання об'єктивних результатів прогнозованого ризику цієї патології нами проведено розробку уніфікованого підходу до діагностичних маркерів і оптимізацію переліку клінічних показників, що вказують на можливу вірогідність розвитку даного ускладнення. Тому ми спробували прогнозувати виникнення ЗРП за найбільш впливовими прогностичними факторами ризику у разі впливу декількох найбільш значущих факторів.

Наступним етапом дослідження було визначення найбільш прогностично значущих (інформативних) факторів ризику – ознак, які впливали на виникнення ЗРП під час вагітності.

За методом експертних оцінок первинної медичної документації було визначено групу прогностичних факторів, що можуть впливати на виникнення ЗРП (таблиця 4.1). Усі показники об'єднані у три основні групи: анамнестичні дані матері, ускладнений перебіг вагітності та ранні ультразвукові критерії.

*Таблиця 4.1*

**Значимість (інформативність) прогностичних факторів ризику ЗРП, абс.ч. (%)**

| Показник | Основна група n1=75 | Контрольна група n2=50 |
|---|---|---|
| **І. Анамнестичні дані матері** | | |
| Ускладнений перебіг попередніх вагітностей (викидні, ЗРП, мертвонародження) | 70 (93) | 5 (10) |
| Інфекційні процеси органів малого таза до вагітності | 68 (90,7) | 6 (12) |
| Захворювання серцево-судинної системи (хронічна артеріальна гіпертензія) | 62 (82,7) | 10 (20) |
| Низький соціально-економічний статус | 20 (26,7) | 11 (22) |
| Шкідливі звички (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія) | 55 (73,3) | 7 (14) |
| Гінекологічні захворювання та операції | 42 (56) | 8 (16) |
| Запальні соматичні захворювання | 39 (52) | 7 (14) |
| Низька маса тіла та зріст вагітної | 35 (46,7) | 10 (20) |
| Вік вагітної до 17 і старше 34 років | 20 (26,7) | 3 (6) |
| **ІІ. Ускладнений перебіг вагітності** | | |
| Прееклампсія | 69 (92) | 5 (10) |
| Інфекційні процеси органів малого тазу під час вагітності | 68 (90,7) | 6 (12) |
| Загроза переривання в перших 2 триместрах | 64 (85,3) | 7 (14) |
| Анемія вагітних | 56 (74,7) | 8 (16) |

| III. Ранні ультразвукові ознаки ЗРП (14-18 тиж) | | |
|---|---|---|
| Збільшення допплерометричних індексів в матковій артерії (ПІ, ІР, СДВ) | 72 (96) | 6 (12) |
| Раннє маловоддя | 69 (92) | 4 (8) |
| Відставання біометричних показників на 7-14 днів від гестаційного терміну | 65 (86,7) | 5 (10) |
| Гіпоплазія або порушення морфології хоріона | 61 (81,3) | 3 (6) |
| Порушення матково-плацентарного кровотоку (збільшення ПІ, ІР в артеріях пуповини) | 55 (73,3) | 3 (6) |

За анамнестичними даними вагітної факторами ризику, які найбільш вірогідно могли вплинути на розвиток затримки росту плода, були: ускладнений перебіг попередніх вагітностей (викидні, ЗРП, мертвонародження), інфекційні процеси органів малого таза до і під час вагітності, захворювання серцево-судинної системи (хронічна артеріальна гіпертензія) та шкідливі звички (тютюнопаління, алкоголізм, наркоманія).

Найбільш інформативними, зважаючи на ускладнений перебіг вагітності, нами встановлені наступні фактори ризику: прееклампсія, загроза переривання вагітності у I та II триместрах та анемія вагітних.

За даними ранніх ультразвукових факторів ризику найбільш прогностично значущими щодо розвитку ЗРП були наступні фактори: раннє маловоддя, відставання біометричних показників плода на 7-14 днів від гестаційного терміну, порушення показників матково-плацентарного кровоплину.

За нашими даними, наявність комбінації декількох факторів ризику розвитку ЗРП із трьох основних груп суттєво підвищує вірогідність виникнення цієї патології в разі прогресування вагітності. За методом регресійного аналізу можна визначити вплив декількох значущих факторів ризику на ймовірність розвитку затримки росту плода. Подальші дослідження в цьому напрямку дадуть змогу визначити найбільш значущу комбінацію декількох факторів ризику і їх корелятивний вплив на розвиток ЗРП.

На основі анамнестичних даних можна зробити висновок, що у жінок з ускладненим перебігом попередніх вагітностей (мертвонародження, ЗРП, мертвонародження), захворюваннями серцево-судинної системи та шкідливими звичками (алкоголь, тютюнопаління) мають підвищений ризик розвитку ускладнення під час наступної вагітності.

Слід зазначити, що найбільш прогностично значущими факторами ризику розвитку ЗРП під час вагітності є, перш за все, прееклампсія, хронічна артеріальна гіпертензія, інфекційні процеси органів малого таза під час вагітності і загроза переривання вагітності у 1 та 2 триместрах.

Найбільш інформативним є проведення ультразвукового дослідження, яке з високим ступенем точності встановлює не тільки невідповідність маси плода нормальної для даного терміну вагітності, а й допомагає оцінити, наскільки розвиток плода є пропорційним. За допомогою різновиду УЗД - допплерометричного дослідження – можна отримати інформацію про швидкість і напрямок руху крові по судинах пуповини і великим артеріях плода. Аналіз кровотоку в судинах плода допомагає оцінити ступінь тяжкості ЗРП.

## 4.2 Розробка регіональної центильної таблиці

Маса тіла новонародженого та її відповідність терміну вагітності має чітку залежність, яка впливає на подальший ріст та розвиток дитини. Малий для гестаційного віку плід (МГВ) це плід, який має масу тіла меншу за 10-й центиль і є предиктором до розвитку затримки росту плода [71,72]. Перинатальна захворюваність та смертність, включаючи реалізацію хронічних хвороб, тісно пов'язані із ЗРП [73,74], тому, важливою задачею є рання діагностика всіх факторів ризику, які можуть призводити до цього ускладнення.

Затримка росту плода є однією з головних причин перинатальної смертності, яка конкурує з передчасними пологами. Приблизно 30% живих новонароджених із ЗРП, потребують ретельного спостереження внаслідок порушень центральної нервової системи і затримки фізичного розвитку, що потребує проведення тривалого лікування [75]. Ретельна діагностика даного ускладнення дозволяє

мінімізувати ризик розвитку захворювань, які можуть проявлятися в ранньому віці та попереджує проведення лікувальних симптоматичних заходів. Встановлено, що перинатальні втрати при затримці росту плода істотно залежать від маси дитини при народженні і залишаються понад 90% серед недоношених новонароджених [164]. Поєднання затримки росту плода з передчасними пологами є вкрай високим ризиком виникнення неврологічних порушень і формує основу для виникнення патології в наступні періоди життя дитини. Тому, затримка росту плода потребує інтенсивного нагляду як у антенатальному, так і постнатальному періодах.

Оскільки маса тіла при народженні варіює в залежності від етнічних особливостей тієї, чи іншої популяції, були побудовані спеціальні регіональні таблиці, які надають змогу більш ретельно підійти до проблеми точного розрахунку середньої маси тіла плода [76,77]. Центильна таблиця – це показник графічного відображення маси тіла новонародженого, який допомагає медичним працівникам в ідентифікації дітей, які потребують спеціального догляду, спостереження або лікування [78]. Важливим критерієм для діагностики МГВ та затримки росту плода є порівняння середньої маси тіла новонародженого у певному регіоні, що може бути корисним для подальшого виявлення дітей, які потребують ретельного спостереження [76-80]. У клінічній діяльності застосовують спеціально розроблені таблиці розподілу маси тіла новонародженого для певного регіону, які допомагають у виявлення ЗРП, малого та великого для гестаційного віку плода.

Раннє виявлення ЗРП має першочергове значення, оскільки належна оцінка та ведення можуть привести до сприятливого результату. Деякі вагітні мають високий ризик затримки росту плода, особливо у випадку виявлення екстрагенітальних захворювань [81]. Ріст плода визначально залежить від материнських, плацентарних та генетичних факторів. Літературні дані свідчать про те, що плід має генетично запрограмований потенціал росту, який зупиняється за нормальних умов у певний термін гестації. За оцінками експертів, затримка росту в загальній популяції становить приблизно 5% [82,83]. Проте захворюваність варіює в залежності від певної групи населення (географічного

розташування) та стандартних кривих росту, що використовуються у якості еталону. Аналізуючи дані оцінки перинатального результату у новонароджених, маса яких менше 2500 г у терміні вагітності 40 тижнів, маємо рівень перинатальної смертності у 5-30 разів більше, ніж дітей, пологи в яких настають на 50-му центилі [84-86]. Рівень перинатальної смертності у дітей з масою тіла до 1500 г перевищує у 70 – 100 разів рівень смертності у таких з масою 3000 г [87-92]. Отже, якісне та вчасне виявлення затримки росту плода, використовуючи дані центильних таблиць, дозволяє покращити ключові показники перинатальної захворюваності та смертності.

У даному дослідженні проаналізовано 5244 випадки пологів, серед яких жінок з м. Києва – 4845 (92,3%) і 394 (7,5%) пацієнток, які мешкають у Київській області. Більшість 84% матерів у віці 20-29 років, 0,5% у віці ≤20 років та 15,5% у віці ≥35 років. Близько 70% новонароджених народилися у жінок, які вперше народжували. На рисунку 4.2 вказано частоту розподілу маси тіла новонароджених у певних вагових категоріях. Як видно з даної таблиці більшість новонароджених знаходяться у межах 3490 – 3740г, що свідчить про високі показники, в порівнянні з більшістю Європейських країн.

*Рисунок 4.2*

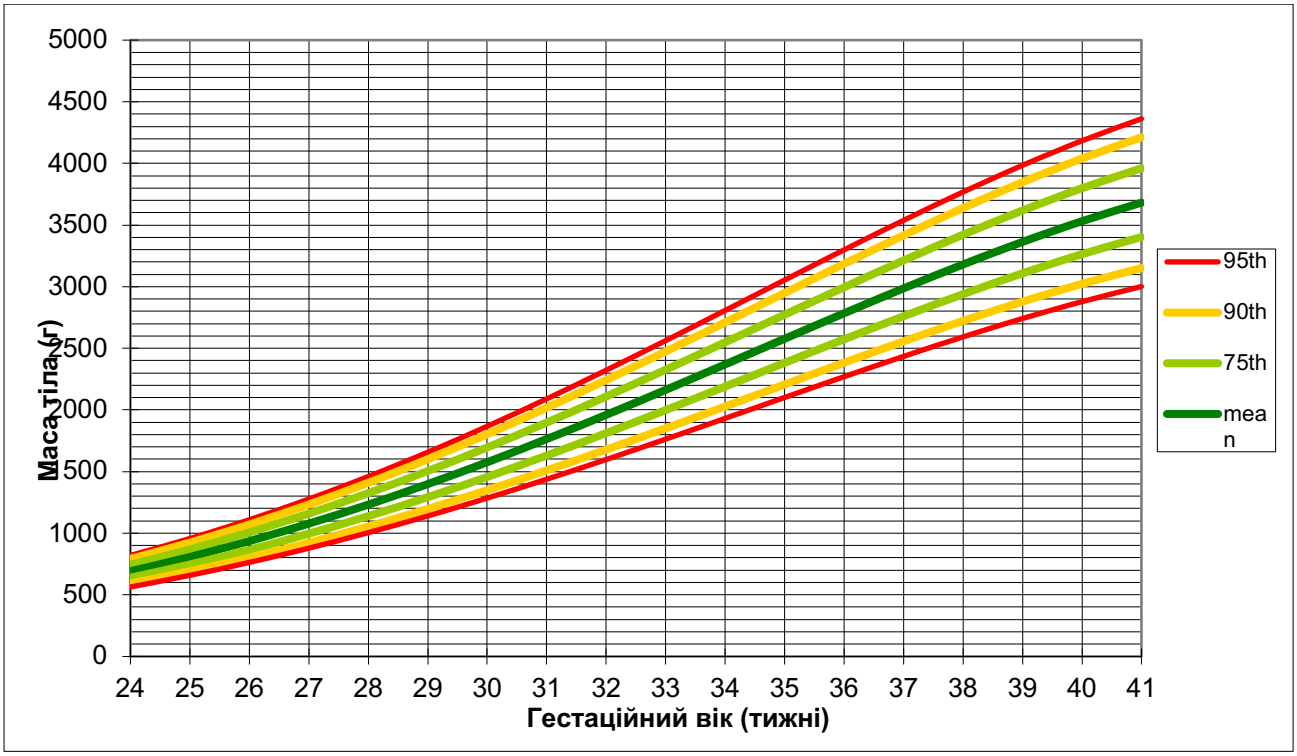
Для визначення нормальної ваги і росту новонародженого, а також для їх оцінки існує безліч формул, способів, таблиць, графіків. Але в більшості випадків слід орієнтуватися на норми Всесвітньої організації охорони здоров'я. Для зручності використання фахівцями ВООЗ складені так звані центильні таблиці, які дозволяють швидко і легко визначити відповідність маси новонароджених встановленим нормам. Центильні таблиці враховують відмінності в темпах зростання і особливості фізіології. У цій таблиці 10 центиль та менше відповідає малим для гестаційного віку плодам; 50 центиль - середнім (нормальним) за масою плодам; 90 центиль та більше - великим для гестаційного віку плодам. Центильна таблиця, розроблена і відповідає середнім, а також екстремально малим і великим, показникам маси тіла новонароджених, які відповідають певному гестаційному терміну вагітності. На основі отриманих нами даних, а також завдяки центильному калькулятору, розробленому Hadlock et al, за підтримки ВООЗ (2008р) [93] була побудована центильна таблиця для регіону м. Києва і Київської області (Рисунок 4.3)

*Рисунок 4.3*

| Центилі маси тіла новонароджених для регіональної популяції м.Київ та Київська область | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Гестаційний вік** | **Центилі** | | | | | | | | | | |
| | **99й** | **97й** | **95й** | **90й** | **75й** | **Середні** | **25й** | **10й** | **5й** | **3й** | **1й** |
| **24** | 872 | 838 | 819 | 791 | 744 | **692** | 639 | 592 | 564 | 545 | 511 |
| **25** | 1019 | 978 | 957 | 924 | 869 | **808** | 746 | 691 | 658 | 637 | 596 |
| **26** | 1181 | 1134 | 1109 | 1071 | 1007 | **936** | 865 | 801 | 763 | 738 | 692 |
| **27** | 1360 | 1306 | 1277 | 1233 | 1160 | **1078** | 996 | 923 | 879 | 850 | 796 |
| **28** | 1554 | 1492 | 1460 | 1410 | 1325 | **1232** | 1139 | 1055 | 1004 | 972 | 910 |
| **29** | 1764 | 1694 | 1657 | 1600 | 1504 | **1399** | 1293 | 1197 | 1140 | 1103 | 1033 |
| **30** | 1988 | 1909 | 1867 | 1803 | 1696 | **1576** | 1457 | 1349 | 1285 | 1243 | 1164 |
| **31** | 2225 | 2137 | 2090 | 2018 | 1898 | **1764** | 1630 | 1510 | 1438 | 1391 | 1303 |
| **32** | 2472 | 2374 | 2322 | 2242 | 2109 | **1960** | 1812 | 1678 | 1598 | 1546 | 1448 |
| **33** | 2728 | 2620 | 2562 | 2474 | 2327 | **2163** | 1999 | 1851 | 1763 | 1706 | 1597 |
| **34** | 2989 | 2870 | 2807 | 2710 | 2549 | **2369** | 2190 | 2028 | 1931 | 1869 | 1750 |
| **35** | 3251 | 3122 | 3054 | 2949 | 2773 | **2577** | 2382 | 2206 | 2101 | 2033 | 1904 |
| **36** | 3512 | 3372 | 3299 | 3185 | 2995 | **2784** | 2573 | 2383 | 2270 | 2196 | 2056 |
| **37** | 3767 | 3617 | 3538 | 3416 | 3212 | **2986** | 2760 | 2556 | 2434 | 2355 | 2206 |
| **38** | 4011 | 3852 | 3768 | 3638 | 3421 | **3180** | 2939 | 2722 | 2592 | 2508 | 2349 |
| **39** | 4242 | 4074 | 3984 | 3847 | 3618 | **3363** | 3108 | 2879 | 2741 | 2652 | 2484 |
| **40** | 4454 | 4277 | 4184 | 4040 | 3799 | **3531** | 3263 | 3023 | 2879 | 2785 | 2608 |
| **41** | 4644 | 4460 | 4362 | 4212 | 3961 | **3682** | 3403 | 3151 | 3001 | 2904 | 2719 |

За допомогою цих показників є змога отримати дані середньої ваги тіла новонародженого у відповідні терміні вагітності, завдяки чому виникає можливість диференціації затримки росту плода та надмірної ваги тіла від його нормальних показників саме для регіональної популяції Києва та Київської області. На рисунку 4.3 середня маса тіла плода у терміні гестації 40 тижнів становить 3531г, що відповідає показнику 50-го центиля. Показник нижче 10 центиля у терміні гестації 40 тижнів (рисунок 4.4) відповідає масі тіла плода, меншій за 3000г, і може вказувати на затримку росту плода, яка потребує більш ретельного спостереження. Показник вище 90-го центиля у терміні гестації 40 тижнів відповідає масі тіла плода, вищій за 4040г, що потребує більш ретельної оцінки клінічної відповідності розмірів плода тазу матері в пологах.

*Рисунок 4.4*




Проведене нами дослідження представляє собою узагальнений показник маси тіла новонароджених відповідно терміну вагітності для регіональної популяції м.Києва та області на основі електронного реєстру Перинатального Центру. Останнім часом відбулися значні зміни у показниках здоров’я матері та дитини, таких, як збільшення віку материнства, підвищення рівня освіти. Зростання середньої маси тіла при народженні може бути пов'язано з покращеним

антенатальним спостереженням за вагітною, поліпшеним харчуванням та призначенням біологічно активних речовин та полівітамінів під час вагітності.

Механізми, які лежать в основі етнічних відмінностей ваги при народженні залишаються не повністю обґрунтованими. Попередньо проведені дослідження показали, що, крім генетичних факторів, велику роль відіграє вплив навколишнього середовища [75]. Також, було з'ясовано, що етнічні фактори є більш впливовими щодо ваги при народженні, ніж для інших показників росту новонароджених [77-79]. Соціально-економічний статус [82] та інші характеристики матері [73,74] були пов'язані з вагою при народженні.

Як зазначалося раніше, ЗРП є важливим показником обмеження росту плода та існує висока частота помилково-позитивних і помилково-негативних діагнозів ЗРП, рекомендовано використання індивідуальної схеми центилів ваги новонароджених [72]. Проте свідоцтво того, що індивідуальні центильні маси тіла при народженні кращі за загальні, є суперечливими [85]. Однак, оцінка маси плоду з використанням індивідуальних центилів ваги при народженні призводить до точнішого прогнозування несприятливих перинатальних результатів [73]. Таким чином, відсоткові ваги народження народжуваності для гестаційного віку мають важливі наслідки як у соціальних, так і в медичних умовах.

**Резюме:**

Враховуючи, наявність певних відмінностей у показниках маси тіла при народженні, зібраних з електронної системи Центру, які можуть впливати на точність центилів, розбіжності у вимірах, були незначними, внаслідок ретельно підготовленого персоналу та високої якості надання перинатальної допомоги.

Таким чином, запропонована нами нова таблиця центилів маси тіла новонароджених для регіональної популяції м. Києва та області ґрунтується на даних електронного реєстру Перинатального Центру м. Києва, що дозволяє використовувати її для медичної практики та спонукає до проведення подальших досліджень. Це допомагає якісно та своєчасно проводити діагностику затримки росту плода і надавати професійну медичну допомогу вагітним.

# РОЗДІЛ 5

# Проспективне дослідження перебігу вагітності та пологів у жінок з групи ризику затримки росту плода.

## 5.1 Обґрунтування профілактичних заходів щодо виникнення ЗРП

Затримка росту плода передбачає умови, за яких плід не досягає свого повного потенціалу росту. ЗРП важко визначити і виміряти, тому малий для гестаційного віку (МГВ) плід, визначений центильною вагою, часто використовується як найнадійніший маркер. ЗРП та МГВ можуть бути викликані фетальними проблемами, такими як хромосомні аномалії, генетичні синдроми та інфікування плода; захворювання матері; токсини навколишнього середовища і найпоширеніша причина - плацентарна дисфункція. Даний розділ присвячено варіантам профілактики ЗРП, що тісно пов'язані з розвитком плацентарної дисфункції та прееклампсії.

Призначення аспірину з метою профілактики ЗРП, як показав недавній мета-аналіз великомасштабних досліджень та мета-аналіз індивідуальних даних пацієнток [122], помітно знижує показники гіпотрофії плода (ГП) у матерів високого ризику (відносний ризик, 0,90,95% довірчий інтервал, 0,81-1,00). Слід рекомендувати прийом аспірину в дозах > 100 мг, починаючи з 16 тижня вагітності або раніше. Ці результати підтримані рекомендаціями національних практичних настанов. Аспірин має низку ефектів на судинному рівні, які можуть перешкоджати розвитку ЗРП (рисунок 5.1.1). Протягом багатьох років було зрозуміло, що аспірин пригнічує вироблення простагландинів і тромбоксану шляхом необоротної інактивації ферменту циклооксигенази. Тромбоксан є потужним судинозвужувальним і протромботичним антитромбоцитарним засобом. Тривалий прийом низьких доз аспірину незворотньо блокує утворення тромбоксану А2 в тромбоцитах, пригнічуючи їх агрегацію [123]. Останнім часом дослідники звернули увагу на нові цитопротекторні та антиоксидантні механізми аспірину, які не залежать від пригнічення циклооксигенази [124].

Однією з патогенетичних ланок розвитку плацентарної дисфункції є дефіцит мікронутрієнтів, тому варіантом попередження гестаційних ускладнень є

призначення комплексного препарату, що містить 5 ретельно відібраних компонентів, необхідних для забезпечення фізіологічних потреб організму жінки в період вагітності, а саме: риб'ячий жир (ДГК) – 200 мг, фолієва кислота (вітамін В9) – 400 мкг, холекальциферол (вітамін Р3) – 5 мкг, вітамін Е натуральний (а-токоферол) – 12 мг, калію йодид – 150 мкг.

На сьогоднішній день очікуються результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з терапії силденафілом при прогнозі затримки росту з раннім початком. Іншим підходом є орієнтація на покращення матково-плацентарного кровообігу з новими терапевтичними препаратами. Одним з найбільш передових методів є генна терапія із застосуванням ендотеліального фактора росту судин матки, яка впроваджується в клінічну практику спеціалістами з генотерапії із використанням ендотеліального фактора росту для безпечного покращення результатів при тяжкій ЗРП з раннім початком [125]. Інші підходи з використанням таргетної терапії включають використання наночастинок та мікроРНК для місцевої доставки лікарських засобів до ендотелію маткових артерій або трофобласта [126].

## 5.2 Результати лабораторних методів дослідження (PAP-A білка та рівня тромбоцитів) у вагітних досліджуваних груп

Проспективне дослідження було проведено на базі спеціалізованої жіночої консультації Перинатального центру м.Києва. До дослідження включали пацієнток, що перебували на обліку в спеціалізованій жіночій консультації у терміні гестації 11 тижнів 0 днів – 13 тижнів 6 днів. За перебігом вагітності спостерігали в спеціалізованій жіночій консультації, а подальше розродження проводили в Перинатальному центрі м.Києва. Вагітних було розподілено на 3 групи.

В основу формування груп було покладено виявлені при проведенні першого комбінованого скринінгу ультразвукові та лабораторні ознаки високого ризику затримки росту плода – значення PAPP менше 0,5 MOM, збільшення середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл, підвищення пульсаційного індексу маткових

артерій понад 1,34 та індексу резистентності понад 0,65. **До основної групи** було віднесено 47 вагітних з двома або більше з наведених критеріїв високого ризику формування затримки росту плода, яким з моменту включення до дослідження було призначено комплекс профілактичних заходів: аспірин в дозі 100 мкг на добу, низькомолекулярний гепарин в профілактичній дозі, зазначеній виробником, комплексний препарат вітамінів та мікроелементів. **До групи порівняння** включено 45 вагітних, у яких в першому триместрі було виявлено критерії ризику затримки росту плода, проте профілактичного лікування вони не отримували. **Контрольну групу** утворили 45 жінок без факторів ризику затримки росту плода при обстеженні в першому триместрі. До дослідження не включали пацієнток з багатоплідною вагітністю та виявленим високим ризиком генетичних аномалій.

Протягом спостереження пацієнткам проводили ультразвуковий моніторинг в планові терміни – 20-21 тиждень та 32-34 тижні, крім того, при кожному відвідуванні жіночої консультації проводили вимірювання висоти стояння дна матки, при зменшенні приросту від 2 см\тиждень, ультразвукову фетометрію з допплерометрією повторювали поза планом. В динаміці спостереження аналізували частоту діагностики затримки росту плода (за передбачуваною масою менше 10-го центиля), порушення матково-плацентарного кровообігу (уповільнений кровоплин в артерії пуповини), дистресу плода до початку пологової діяльності (нульовий або реверсний кровоплин в артерії пуповини, оцінка біофізичного профілю плода 5 балів та менше) та дистресу плода в пологах (аномальна оцінка КТГ за критеріями NICE). Відмінності за частотою розвитку вказаних ускладнень в пологах оцінювали з використанням критерію Стьюдента, про статистичну вірогідність свідчило значення $p>0,05$.

Групи вагітних були придатними для порівняння за віком та паритетом. Середній вік вагітних в основній групі становив 25,5±3,3 роки, в групі порівняння – 26,5±3,4 роки, в контрольній групі – 27,3±3,1 ($p <0,05$). В усіх групах переважали жінки, які народжують вперше – 72,3% в основній групі, 66,7% - в контрольній, 71,1% - в групі порівняння ($p <0,05$).

В таблиці 5.1 наведено результати перебігу вагітності у обстежених жінок з урахуванням відмінностей між групами.

*Таблиця 5.1*

**Перебіг вагітності у обстежених вагітних**

| Гестаційне ускладнення | Основна група (n=47) | Група порівняння (n=45) | Контрольна група (n=45) |
|---|---|---|---|
| Затримка росту плода, % | 8,5*# | 17,8* | 4,4 |
| Затримка росту плода до 30 тижнів, % | 2,1# | 8,9* | 2,2 |
| Плацентарна дисфункція, % | 6,4*# | 13,3* | 2,2 |
| Дистрес плода до початку пологової діяльності, % | 8,5* | 11,1* | 2,2 |
| Дистрес плода до початку пологової діяльності до 36 тижнів,% | 2,1# | 8,9* | - |
| Дистрес плода в пологах, % | 10,6# | 23,4* | 6,7 |

Примітка

* відмінності вірогідні при порівнянні з контрольною групою

# відмінності вірогідні при порівнянні з групою порівняння

Оскільки основною задачею дослідження було попередження затримки росту плода, в першу чергу було проаналізовано відмінності між групами за частотою цього ускладнення. Серед жінок, що мали в першому триместрі високий ризик затримки росту плода та не отримували запропонованого лікування, частота розвитку вказаного ускладнення значно перевищувала показник контрольної групи – 17,8% проти 4,4%. Натомість призначення

запропонованого комплексу, хоч і не дозволяло досягнути показника контрольної групи, але значимо зменшило частоту затримки росту плода в основній групі до 8,5% проти 17,8% в групі порівняння.

Більш вираженою є відмінність, якщо враховувати ранній термін констатації затримки росту плода – до 30 тижнів. Якщо в групі порівняння 8,9% вагітних мали розвиток вказаного ускладнення до 30 тижнів, то основна група за цим показником наблизилась до контрольної. Саме ранній початок затримки росту плода є більш значимим для перинатальної смертності та неонатальної захворюваності, оскільки часто призводить до необхідності розродження в критично недоношені терміни та народження дитини з екстремально низкою масою тіла.

Плацентарні розлади у вигляді уповільнення кровоплину в артерії пуповини частіше мали місце у жінок з виявленими факторами ризику (13,3% в групі порівняння проти 2,2% в групі контролю), натомість застосування у жінок високого ризику запропонованого лікування призвело до зниження цього показника до 6,4%.

Дистрес плода до початку пологової діяльності було зареєстровано у 5 жінок (11,1%) з групи високого ризику, що значно перевищує показник контрольної групи. У 4 з 5 жінок в групі порівняння дистрес було зареєстровано до настання терміну гестаційної зрілості плода. В основній групі, попри наявність вказаних чинників ризику, застосування лікувальної схеми дозволило зменшити загальну частоту дистресу плода до настання пологової діяльності, максимально – при недоношеній вагітності до 2,1%.

Призначення лікувального комплексу препаратів дозволило відчутно знизити і частоту дистресу плода в пологах.

У більшості національних та міжнародних настанов рекомендована доза аспірину становить 100-150 мг для профілактики ЗРП і гіпотрофії плода (ГП) при вагітності високого ризику [107]. Однак, критерії вибору пацієнток та точна ідентифікація групи ризику ЗРП незрозумілі, оскільки, як і в більшості досліджень терапії з метою профілактики опосередкованих плацентою

ускладнень вагітності, дослідження були більш зосереджені на лікуванні прееклампсії, а не ЗРП. Це підкреслюють результати нещодавнього великого багатоцентрового, рандомізованого дослідження аспірину для профілактики розвитку прееклампсії на ранніх термінах. У доказовому дослідженні застосування аспірину з метою профілактики прееклампсії, для ідентифікації жінок високого ризику було використано складний алгоритм, що включав материнські фактори, середній показник артеріального тиску, пульсаційний індекс при допплерографії маткових артерій, та значення сироваткових біомаркерів матері (асоційованого з вагітністю білка А плазми крові матері та середнього об’єму тромбоцитів). Хоча прийом аспірину асоціювався зі зниженням ймовірності розвитку прееклампсії на ранніх термінах, показники ГП менше 10-го, 5-го або 3-го центилів залишались незмінними [108]. Це свідчить про потребу в альтернативних прогностичних моделях, перш ніж ми отримаємо змогу по-справжньому оцінити вплив аспірину на групи високого ризику.

Вплив терапії гепарином на матково-плацентарний кровообіг є більш зрозумілим. У невеликому відкритому дослідженні жінок з гестаційною гіпертензією, лікування НМГ призвело до зниження індексу опору маткових артерій [109]. Однак, більш тривале використання НМГ у рандомізованому контрольованому дослідженні ефективності НМГ та аспірину проти аспірину поодинці не виявило відмінностей в індексі резистентності маткових артерій на 22-24 тижнях, або в пульсаційному індексі артерій пуповини при їх допплерівському дослідженні на 22-24 тижнях та пізніших термінах гестації [110].

Оскільки ранні доказові дані свідчать про відносно сильний взаємозв'язок між спадковими тромбофіліями та розвитком прееклампсії і ЗРП, початкові рандомізовані дослідження застосування гепарину були спеціально зосереджені на популяціях жінок з тромбофілією або без неї [111-113]. Більш свіжі дані проспективних когортних досліджень свідчать, що будь-яка асоціація тромбофілії та опосередкованих плацентою ускладнень, якщо й

існує, то лише слабка, тому до нових випробувань включали жінок незалежно від їхнього статусу тромбофілії. У багатьох дослідженнях існують різноманітні [112] критерії включення, що ідентифікують жінок не тільки високого ризику розвитку ЗРП та прееклампсії, але й попередніх ускладнень вагітності, таких як звичне невиношування, та не пов'язаних з плацентою станів, таких як венозна тромбоемболія.

### 5.3 Результати УЗ дослідження у жінок обстежуваних груп

Провідне місце в діагностиці ЗРП належить ультразвуковому дослідженню, яке дозволяє не тільки виконувати динамічну фетометрію плода, а і проводити діагностику генетичних вади розвитку та оцінювати ступінь важкості ЗРП [127]. При фетометрії вимірюють біпарієтальний розмір голівки плода, діаметр грудей та живота і довжину стегна. В ранніх термінах вагітності проведення ультразвукової біометрії дає можливість визначити куприково-тім'яного розмір (КТР). Використання сучасної ультразвукової апаратури, заснованої на ефекті Допплера, дозволяє оцінювати швидкість кровоплину в маткових і спіральних артеріях, магістральних судинах пуповини, порушення якого прямо пропорційні ступеню тяжкості плацентарної дисфункції та ЗРП плода [117,118]. Під час першого УЗД, яке виконували на 12-13 тижні вагітності, також оцінювали ультразвукові структурні зміни плаценти (наявність децидуальної гематоми, ділянок ангіоматозної трансформації, ознак відшарування плаценти), що свідчить про порушення на початковому етапі інвазії трофобласта і, таким чином, можливий розвиток плацентарної дисфункції та вірогідний ризик розвитку ЗРП.

Велике значення в оцінці ступеня тяжкості порушень матково-плацентарної і плодової гемодинаміки має визначення, індексу резистентності (ІР) та пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях, починаючи з ранніх термінів вагітності (таблиця 5.2) [114-116].

*Таблиця 5.2*

**Показники кровоплину у вагітних із ЗРП**

| Досліджувана судина | Показники кровоплину | Групи вагітних | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Норма | ЗРП 1 ступеня | ЗРП 2 ступеня | ЗРП 3 ступеня |
| Маткова артерія | ПІ | 1,34±0,05 | 1,43±0,04 | 1,52±0,03 | 1,63±0,44 |
| | ІР | 0,65±0,03 | 0,43±0,04 | 0,68±0,03 | 0,78±0,03 |
| Спіральні артерії | ПІ | 0,44±0,02 | 0,62±0,02 | 0,71±0,03 | 0,75±0,03 |
| | ІР | 0,30±0,02 | 0,35±0,01 | 0,39±0,02 | 0,42±0,03 |

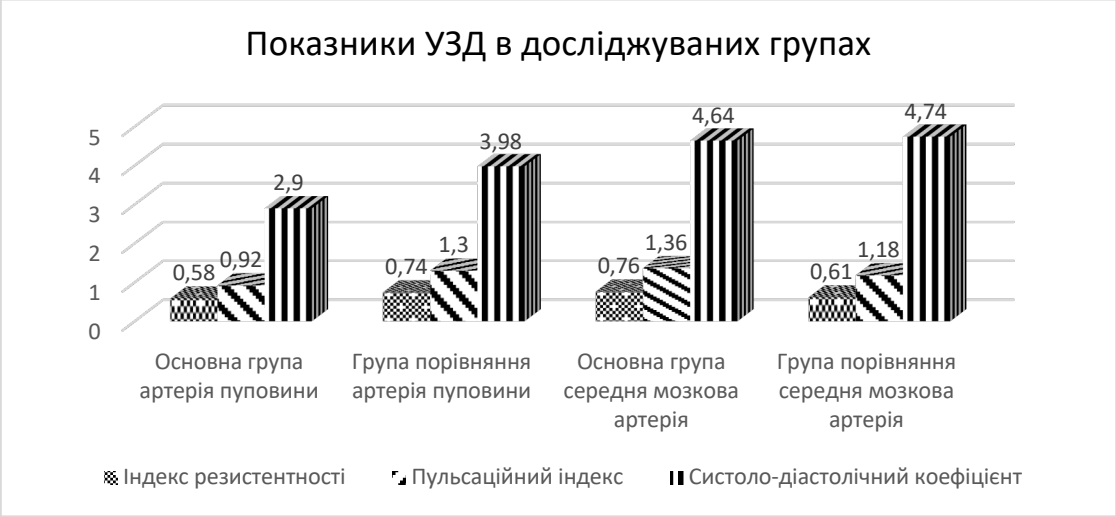
ПІ = (С-А) / М, де С – систолічна швидкість, А – максимальна діастолічна швидкість, М – середня швидкість кровоплину протягом всього циклу. ІР = (С-А) / С

Дефіцит кровопостачання у маткових артеріях може стати вкрай зниженним та призвести до розвитку плацентарної дисфункції, яка клінічно буде виражатись в затримці росту плода та подальшому формуванню гіпоксичного стану. Причиною, яка сприяє підвищенню резистентності кровоносних судин у вагітних є прееклампсія, тому збільшення числових значень ІР, ПІ в маткових артеріях слугує ранньою ознакою розвитку ЗРП. Дані проведеного дослідження свідчать про високу чутливість та специфічність допплерометричних індикаторів з визначенням індексів (ІР та ПІ) в маткових артеріях. Допплерометрична діагностика з визначенням вищезазначених індексів дозволяє також з високим ступенем вірогідності прогнозувати розвиток ЗРП.

Для підтвердження діагнозу ЗРП використовували результати фето- та допплерометрії, які проводилися під час третього УЗ – скринінгу в терміні 33 тижні. В групі порівняння в 60% випадків спостерігалася симетрична, а в 40% випадків асиметрична ЗРП. Діагноз асиметричний тип ЗРП встановлювали переважно за рахунок відставання окружності живота, яке становило в середньому 3,5+1,12 тижні. Натомість симетричний ЗРП ми розглядали як прогностично тяжчий, він характеризувався рівномірним відставанням всіх фетометричних показників.

Під час допплерометричного дослідження оцінювали кровоплин в артеріях пуповини та середній мозковій артерії за показниками індексу резистентності пульсаційного індексу та систоло-діастолічного коефіцієнту. У основній групі допплерометричні показники знаходилися в межах норми, натомість в групі порівняння спостерігали достовірне підвищення показників ПІ, ІР та СДК в артеріях пуповини та зниження ІР та ПІ в середній мозковій артерії (рисунок 5.3).

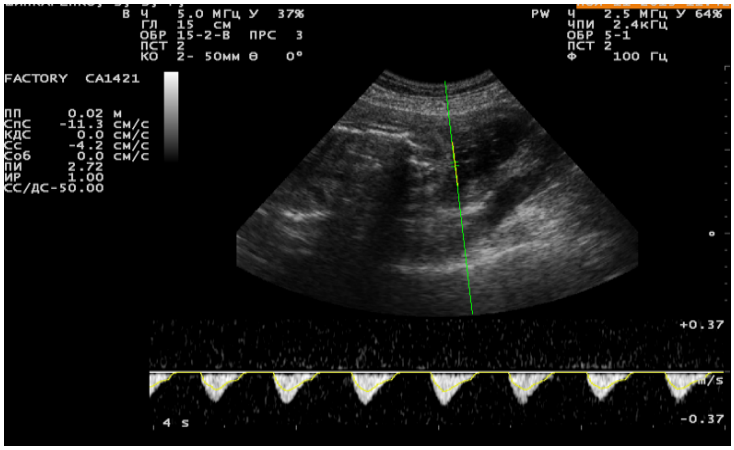
*Рисунок 5.3*




Ми вважаємо, що показником ранніх проявів дистресу плода на тлі ЗРП є зміни кровоплину в середній мозковій артерії, що спостерігалися в групі порівняння в 38% випадків. Показаннями до ургентного оперативного розродження були порушення кровотоку у вище названих судинах в стадії декомпенсації, наявність нульового та реверсного кровотоку (рисунок 5.4).

*Рисунок 5.4*

**Нульовий кровоток в артерії пуповини**



## 5.4 Патогістологічне дослідження плацент обраних груп породіль

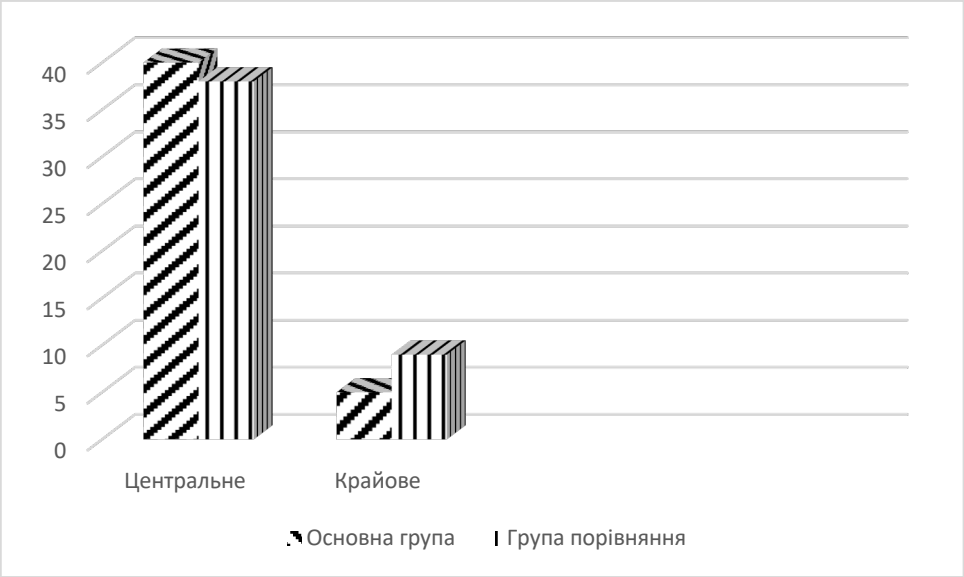
У цьому дослідженні ми хотіли дослідити також вплив патоморфологічних змін у плаценті й посліді на розвиток затримки росту плода. Крім того, з попередніх досліджень відомо, що внутрішньоматкова інфекція і запальні процеси в плаценті разом з її щільною кальцифікацією можуть мати згубний вплив на плід, що росте [119-121].

Тому, метою дослідження було вивчення впливу патоморфологічних змін послідів на розвиток ЗРП і перебіг вагітності.

При макроскопічному дослідженні плацент основної групи було 40 плацент овальної форми та 7 – округлої. Серед плацент групи порівняння виявлено 38 плацент овальної форми, 3 – округлої форми та 4 плацент з додатковими долями, що свідчить про порушення плацентації. Центральне прикріплення пуповини спостерігали відповідно у 40 випадках (основна група) та у 38 (група порівняння); ексцентричне прикріплення пуповини спостерігали відповідно у 5 та 9 випадках (рисунок 5.5). У 11-ти випадках групи порівняння визначали незвичне (оболонкове) прикріплення пуповини до плаценти, що можна пояснити порушенням первинного формування посліду.

*Рисунок 5.5*

**Тип прикріплення пуповини в групах дослідження**



У всіх послідах обстежених вагітних пуповина містила 3 судини. Центральний тип відгалужування виявлений у 40 пацієнток основної групи (85,1%) та у 37 пацієнток групи порівняння (82,2%), змішаний – відповідно у 5 (10,6%) та 5 (11,1%) випадках, розсипний – у 2 (4,2%) випадках основної групи та в 3 випадках (6,6%) групи порівняння.

У 34 плацент жінок групи порівняння (75,5%) спостерігали набряк Вартонового студня, а в 11 плацентах (24,4%) – локальні крововиливи. Плаценти (материнська поверхня) обох досліджуваних груп були сіро-червоного кольору. В основній групі – переважали котиледони середньої величини, в той час як в групі порівняння визначали здебільшого дрібні котеледони. На материнській поверхні плацент групи порівняння були виявлені локальні згортки крові темного кольору з формуванням фасеток у 17 випадках (37,7%). Крім згортків крові, на материнській поверхні плацент групи порівняння визначали дрібні інфаркти та ретроплацентарні гематоми – 11 випадків (24,4%), а в основній групі такий випадок був 1 (2,1%) ($p<0,01$).
При морфометричному обстеженні плацент виявлено, що середній діаметр в основній групі становив 18,4±1,1 см, а в групі порівняння – 13,7±1,0 см ($p<0,05$), товщина плацент (рисунок 5.6) у центральних відділах склала – 3,18±0,3см проти 2,0±0,2см ($p<0,05$), маса послідів - 539,0±25,2 г і 322,0±21,7 г відповідно ($p<0,01$). Середнє значення плодово-плацентарного коефіцієнту було суттєво меншим в групі порівняння (0,09±0,01) на відміну від цього показника в основній групі (0,17±0,02) – ($p<0,05$).

*Рисунок 5.6*

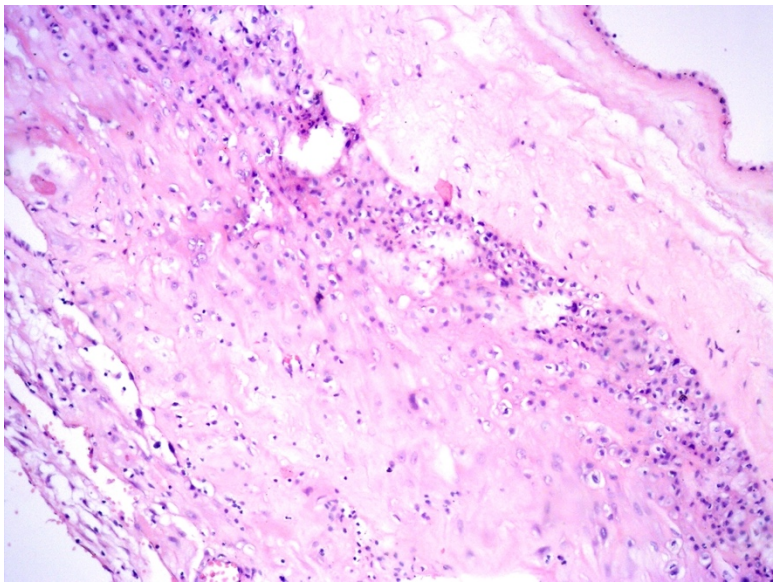
**Порівняння товщини плацент в групах дослідження**

Отже, плаценти породіль із групи порівняння (без призначеної профілактичної терапії) мали менший розмір, товщину та масу, і містили патоморфологічні прояви вираженого запалення, локальних інфарктів та крововиливів. Довжина пуповин не відрізнялася за групами і складала в основній групі – 55,4±4,3 см і групі порівняння – 59,7±5,5 см, (p>0,05).

При мікроскопічному дослідженні плацент як основної групи, так і групи порівняння були представлені всі морфофункціональні зони, включаючи методику проведення фарбування, яка була репрезентативною.

Децидуальна оболонка послідів групи порівняння була набряклою з дегенеративними змінами, проявами дисмукоїдозу у вигляді фібриноїдних мас (рисунок 5.7). Периваскулярно в зоні виявлення фібриноїдних мас, визначались локальні скупчення плазматичних клітин, лімфоцитів та макрофагів.

*Рисунок 5.7*



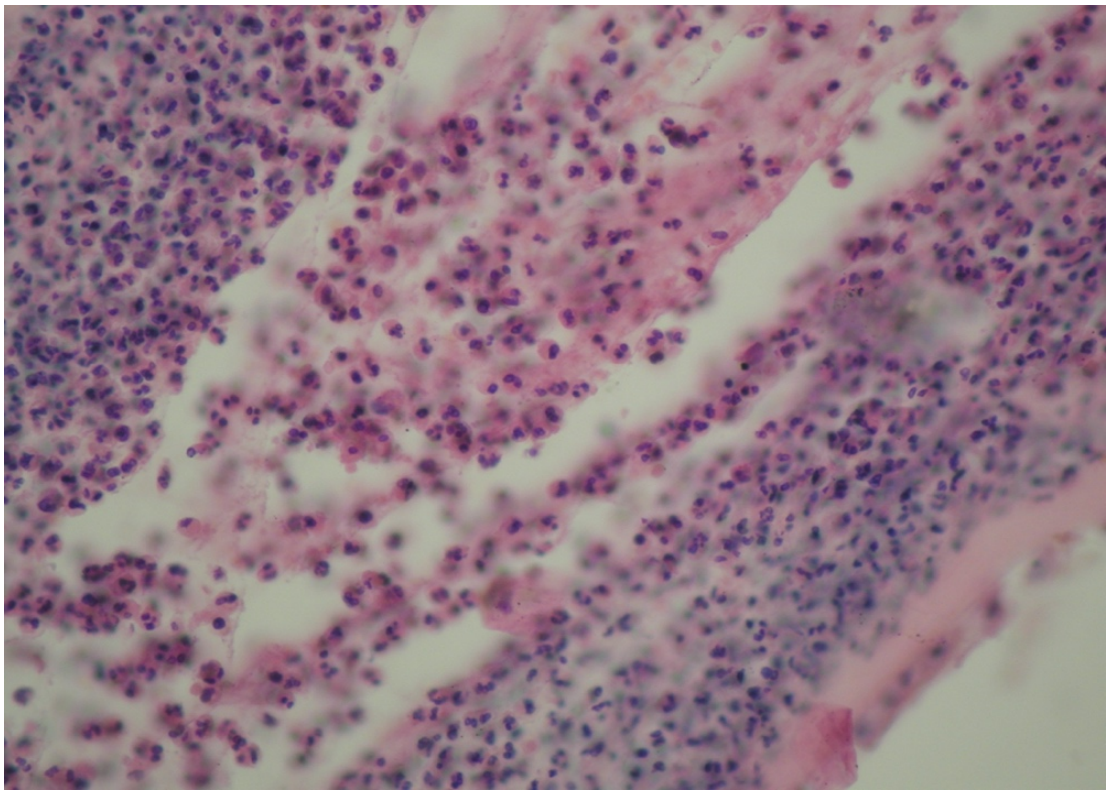
*Послід пацієнтки групи порівняння із ЗРП. Плодові оболонки, набряк, виражені дегенеративні зміни, прояви дисмукоїдозу, ділянки фібриноїдних мас, фібриноїдний некроз, лімфо-лейкоцитарні дрібні інфільтрати. Забарвлення гематоксилін-еозином х 100.*

У більшості спостережень групи порівняння визначались розширені, повнокровні судини децидуальної оболонки, які свідчили про наявність патоморфологічної картини хронічного запального процесу, в тому числі й мембраніту (рисунок 5.8) та амніоніту (рисунок 5.9).

Виявлені запальні та дегенеративні зміни в плацентах жінок групи порівняння, були характерними для всіх функціональних зон посліду та проявлялись у вигляді крововиливів, локальних інфарктів та судинних порушень. При патоморфологічному досліджені було встановлено наявність запально-дегенеративних змін міометрію та децидуальної оболонки, яка корелювала з аналогічними змінами досліджуваних плацент.

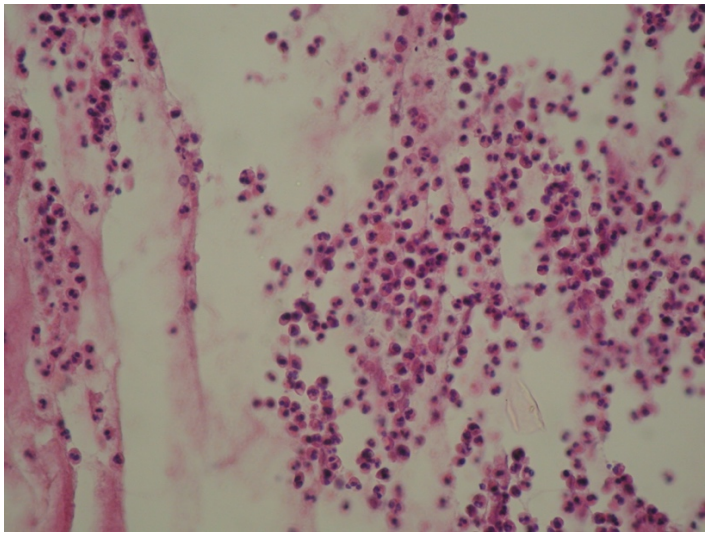
Під час мікроскопічного дослідження послідів породіль, у яких було діагностовано ЗРП, встановлено, що епітелій амніона в більшій частині плацент був відсутній, а в основній групі – збережений. Базальна мембрана плацент групи порівняння містила численні осередки лімфоцитарної, в частині випадків – 11 (20,4%) лейкоцитарної інфільтрації, а в основній групі це був тільки 1 випадок – 2,0% ($p < 0,01$).

*Рисунок 5.8*



*Послід пацієнтки групи порівняння із ЗРП. Плодові оболонки – картина гнійного мембраніту – виражена поліморфно-ядерна з домішкою еозинофільних лейкоцитів клітинна інфільтрація, вогнищево плазматичні клітини. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 200*

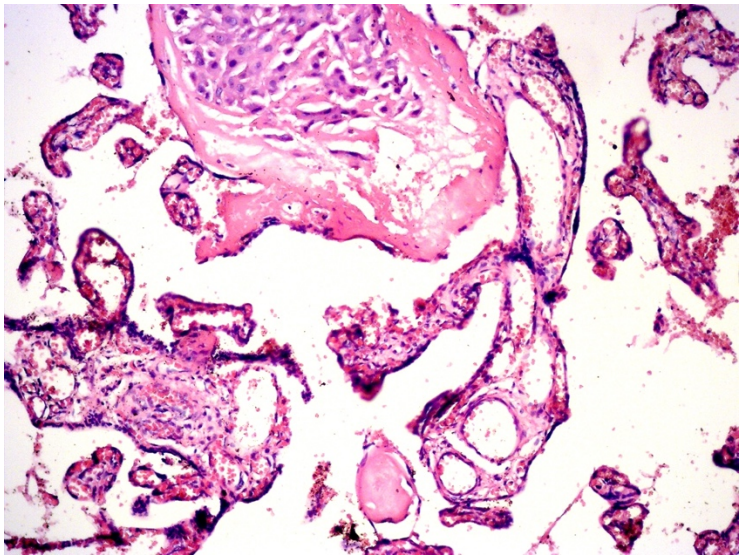
*Рисунок 5.9*



*Послід пацієнтки з групи порівняння із ЗРП. Картина амніоніту – поліморфно-ядерні, еозинофільні лейкоцити, вогнищево плазматичні клітини товщі оболонки. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 200*

У тканині плаценти жінок з групи порівняння ворсинки великого діаметру мали фіброзовану строму, в них частково був відсутній епітеліальний шар. Термінальні ворсинки у цих же жінок були переважно дрібними, з помірно пухкою стромою і незначною кількістю клітинних елементів. Судини в кількості 4-5 в одній ворсинці, розташовувалися під синцитіотрофобластом, місцями утворюючи синцитіокапілярні мембрани. Частина судин була розширена, наповнена кров'ю.

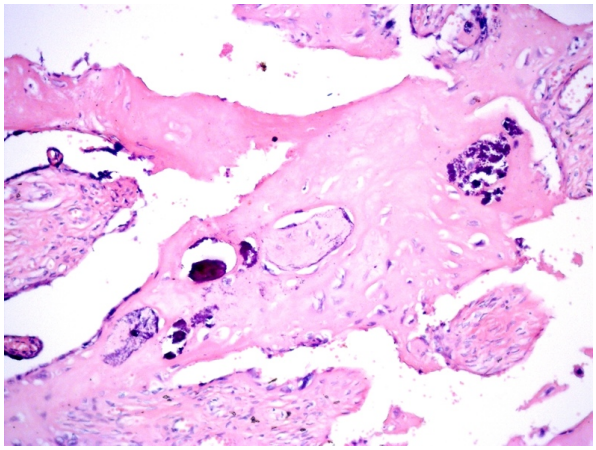
*Рисунок 5.10*



*Послід пацієнтки з групи порівняння із ЗРП. У плаценті зони фібриноїдного некрозу, прояви неоангіоматозу в ворсинах, утворення синцитіокапілярних мембран. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 100*

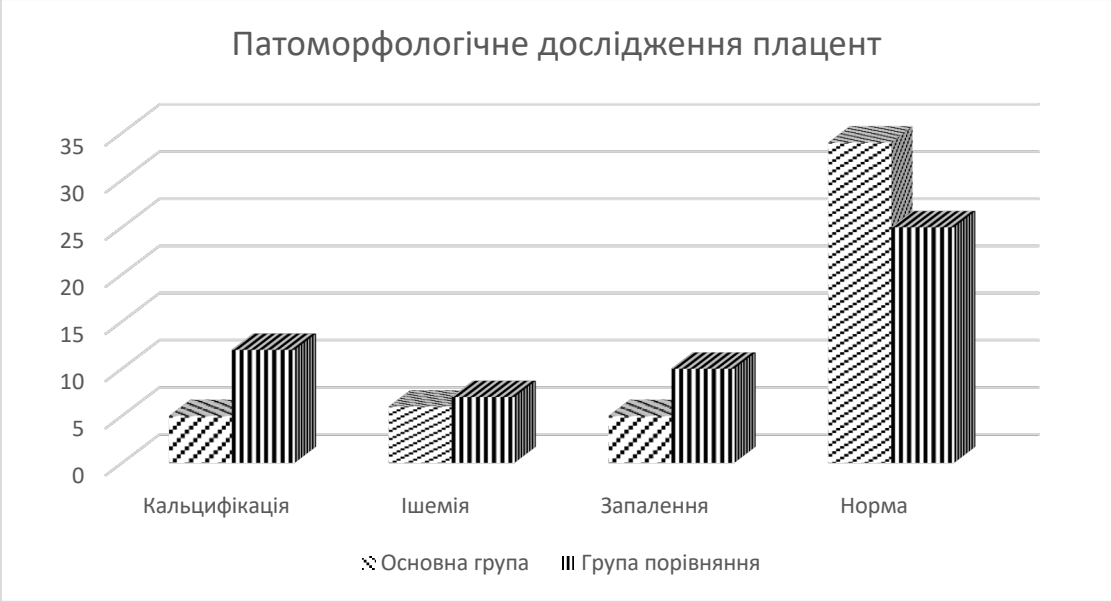
У більшості плацент породіль з групи порівняння (31 випадок) спостерігали невеликі ділянки фібриноїдного некрозу (рисунок 5.10), які частково виповнювали площу ворсин та міжворсинчастий простір (рисунок 5.11). На окремих ділянках спостерігався фіброз строми опорних ворсинок I та II-го порядків. На багатьох ділянках спостерігали виражену петрифікацію (кальцифікація) тканини плаценти, окремі дрібні ворсини без судин (рисунок 5.12).

*Рисунок 5.11*



*Послід пацієнтки з ЗРП із групи порівняння. У плаценті зона фібриноїдного некрозу, ділянки фіброзу строми, вогнищеві петрифікати. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 100.*

*Рисунок 5.12*




У більшості плацент групи порівняння визначали виразні інволютивно-дистрофічні зміни. На тлі запально-некротичних процесів в плацентах цієї

групи спостерігався неоангіогенез, аваскулярні ворсини, визначали васкуліти, ектазовані судини, утворення артеріо-венозних шунтів (рисунок 5.10).

У деяких випадках дослідження плацент групи порівняння на фоні дегенеративно-дистрофічного та запального процесів спостерігали крововиливи в міжворсинчастий простір, дегенеративні зміни у вигляді ваколізації ворсин, ділянки інфарктів, що клінічно проявлялось симптомами передчасного відшарування нормально розташованої плаценти на фоні ЗРП. Крім того, у плацентах породіль із групи порівняння спостерігали специфічні зміни характерні для певного інфекційного агента, що в подальшому підтверджувалося даними бактеріологічного дослідження та клінічними даними.

**Резюме:**

1.Серед жінок з підвищеним ризиком затримки росту плода, виявленими в першому триместрі вагітності, значно більш поширеними, ніж серед здорових вагітних, є і інші ускладнення, зокрема плацентарна дисфункція (13,3% проти 2,2%), дистрес плода до початку пологової діяльності (11,1% проти 2,2%) та в пологах (23,4% проти 6,7%), що підтверджує цінність діагностичних критеріїв стосовно порушеного функціонування плацентарного кровообігу.

2.Призначення комплексної терапії у складі низьких доз аспірину, профілактичних доз низькомолекулярного гепарину, комплексного препарату вітамінів та мікроелементів з першого триместру вагітності жінкам з виявленими чинниками ризику дозволяє знизити частоту затримки росту плода (з 17,8% без лікування до 8,5%), плацентарної дисфункції (13,% проти 6,4%), дистресу плода до пологової діяльності (11,1% проти 8,5%), дистресу плода в пологах (23,4% проти 10,6%).

# РОЗДІЛ 6
# ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ

## Особливості ведення вагітності та розродження за даними проспективного дослідження

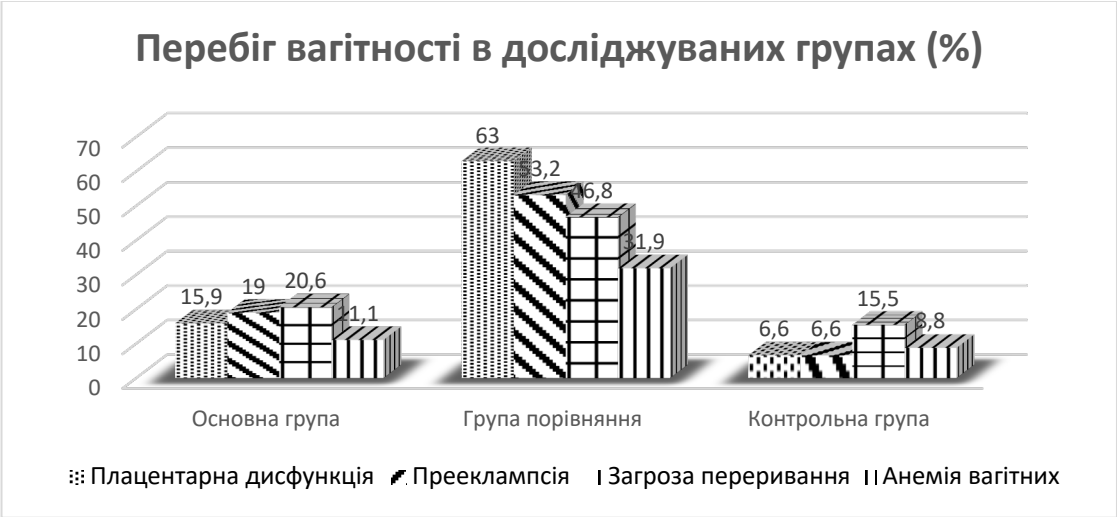
### 6.1. Акушерські та перинатальні наслідки розродження

Для вирішення задач з профілактики ускладнень у вагітних із затримкою росту плода ми акцентували увагу на комплексі лікувально-профілактичних заходів, які отримували жінки основної групи та оцінювали показники з групою порівняння. Крім того, спостерігали за контрольною групою, в якій не було виявлено факторів ризику розвитку ЗРП та які не отримували жодних лікувально-профілактичних заходів. З метою профілактики розвитку ЗРП вагітні основної групи отримували аспірин в дозі 100 мкг на добу, низькомолекулярний гепарин в профілактичній дозі, зазначеній виробником, комплексний препарат вітамінів та мікроелементів (доксагексаєнова кислота – 200 мг, фолієву кислота (вітамін В9) – 400 мкг, холекальциферол (вітамін Р3) – 5 мкг, вітамін Е натуральний (а-токоферол) – 12 мг, калію йодид – 150 мкг). Вагітна спостерігалася у спеціалізованій жіночій консультації. У разі появи симптомів переривання вагітності, або передчасних пологів, в залежності від терміну гестації, лікування проводилось згідно локального клінічного протоколу з ведення «Передчасних пологів» NICE. У разі наявності хронічної інфекції, визначалися специфічні збудники та чутливість до антибактеріальних препаратів, з наступним проведенням лікування. Профілактика статевих шляхів проводилася антибактеріальними препаратами широкого спектру дії. В основній групі та в групі порівняння ведення пологів і післяпологового періоду не відрізнялося, та відбувалося згідно локальних клінічних протоколів Перинатального Центру.

За паритетом, перенесеним захворюванням, акушерським анамнезом, та умовами праці і побуту досліджувані групи були ідентичні. При проведенні аналізу ефективності лікувальних та профілактичних заходів, слід відзначити відсутність побічних реакцій та алергічних проявів на використані препарати, а також випадків непереносимості.

Основні ускладнення протягом вагітності в досліджуваних групах ілюстровано на рисунку 6.1. Розбіжності між групами було проаналізовано за чотирма основними показниками.

Рисунок 6.1



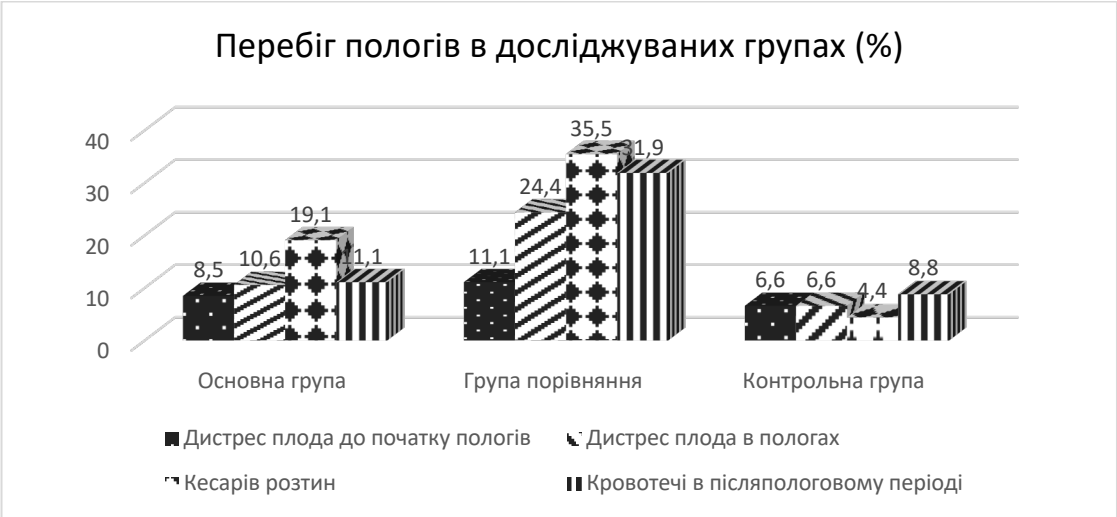

Так, ПД (плацентарна дисфункція) (основна група –15,9% проти 63% в групі порівняння; p<0,05), прееклампсія (основна група –19% проти 53,2% в групі порівняння; p<0,05), загроза переривання (основна група – 20,6% проти 46,8% в контрольній групі; p<0,05). За іншими індикаторами, між групами не виявлено достовірних відмінностей.

Так, завдяки використанню удосконаленого алгоритму знизилась частота загрози передчасних пологів у 2,2 рази, ПД (плацентарної дисфункції) в 4 рази; прееклампсії в 2,8 рази та анемії в 2,9 рази (p<0,05), при цьому частота розвитку синдрому ЗРП в основній групі достовірно менше у 2 рази (8,5% проти 17,8%).

Також слід відмітити суттєве зниження частоти ускладнень під час пологів (рисунок 6.2): дистресу плода до початку пологової діяльності (основна група – 8,5% проти 11,1% в групі порівняння; p<0,05) та дистресу плода в пологах (основна група – 10,6% проти 24,4% в групі порівняння; p<0,05). Зниження рівня аномалій пологової діяльності та акушерських кровотеч було не достовірним. Частота проведення оперативних втручань (кесарів розтин) у вагітних основної групи достовірно знизилась в 1,85 рази (19,1% в основній

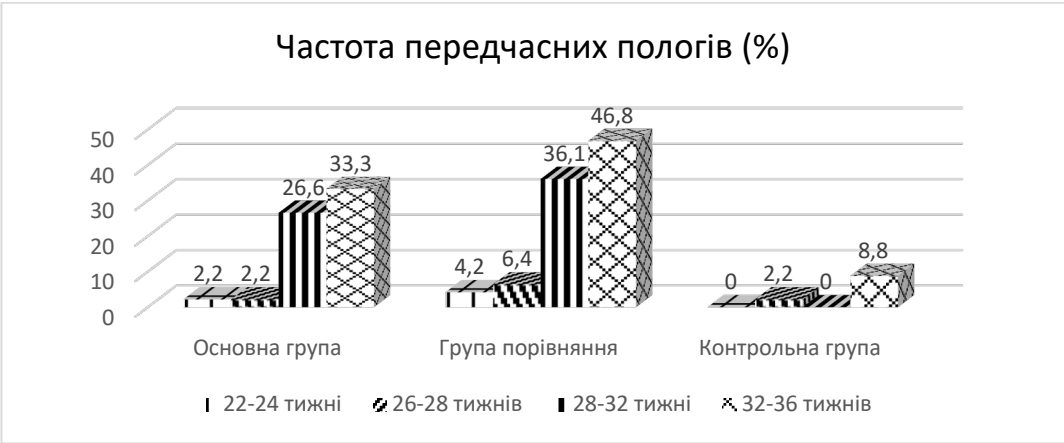
групі проти 35,5% в групі порівняння), що пов'язано зі зниженням основних ускладнень перебігу вагітності.

Рисунок 6.2




У вагітних основної групі спостерігалися передчасні пологи в 22-24 тижні та в 26-28 тижнів вагітності у 2 випадках (4,4%), а у вагітних групи порівняння вони складали 5 випадків (10,6%). Передчасні пологи в 28-32 тижня вагітності спостерігалися у 12 випадках (26,6%) з основної групи і 17 випадках із групи порівняння (36,1%). В 32-36 тижнів – 15 випадків (33,3%) з основної групи, порівняно з групою порівняння 22 випадки (46,8%) (рис. 6.3). Таким чином, завдяки удосконаленій лікувально-профілактичній методиці у вагітних основної групи вдалось попередити розвиток ранніх передчасних пологів, завдяки зменшенню кількості ускладнення під час вагітності.

Рисунок 6.3



## 6.2 Стан новонароджених

Важливою проблемою сучасного акушерства є збільшення кількості новонароджених із затримкою росту плода (ЗРП). Затримка росту плода є важкою перинатальною патологією і може бути причиною перинатальної захворюваності і смертності.

Стабільно високий і такий, що практично не має тенденції до зниження, рівень перинатальних і неонатальних втрат спричинює тривогу і необхідність розробки ефективних заходів у соціальному і медичному аспекті.

Перехід на позаутробне існування слугує серйозним випробуванням зрілості всіх функціональних систем самостійного життєзабезпечення плода і тих функцій, які до народження виконував материнський організм. За несприятливих умов, що діють у момент переходу до позаутробного життя, створюються передумови для формування патологічних станів у неонатальному періоді.

Проблеми ведення жінок з затримкою росту плода та особливості постнатальної адаптації їх новонароджених дітей набуває все більшого значення, враховуючи зростання частоти плацентарних порушень. Однак віддалені наслідки ЗРП привертають увагу вітчизняних і світових науковців, оскільки діти, народжені з ЗРП, мають ті чи інші відхилення здоров’я. Етіологія цих порушень є предметом наукових досліджень і пріоритетним питанням.

Жінки, що отримували запропонований нами комплекс профілактичних заходів народили 47 дітей. Група жінок, що не отримувала профілактичне лікування народили 45 дітей. Контрольну групу склали 45 дітей, вони були народжені при фізіологічному перебігу вагітності.

Один із найбільш важливих індикаторів ефективності даної методики є перинатальні результати розродження, які стосуються новонародженого.

Термінові пологи у жінок з ЗРП спостерігали в 15,9 %, що мала достовірну різницю з групою контролю (63 %), ($p < 0,05$).

Дуже ранні передчасні пологи траплялись в основній групі склали в 7 % та були відсутні в групі контролю (p < 0,05).

Ранні передчасні пологи спостерігали у 11 % вагітних основної групи та та були відсутні в групі контролю (p < 0,05).

Пізні передчасні пологи траплялись в 12,2 % жінок, що мали достовірну різницю з контролем — 2,0 %. (p < 0,05). Слід зазначити, що більшість передчасних пологів при ЗРП відбувались саме в ургентному порядку, що пов'язано з порушенням стану плода під час вагітності.

Одним з важливих показників адекватності надання акушерської допомоги є стан дітей при народженні. Стан новонароджених на 1-й та 5-й хвилинах життя оцінюють за шкалою Апгар. Принцип та шкалу було запропоновано австралійським реаніматологом Вірджінією Апгар для вирішення питання щодо необхідності реанімаційних процедур новонародженим. І хоча, численні обсерваційні дослідження показали відсутність чіткого зв'язку між оцінкою за шкалою Апгар та подальшим фізичним і розумовим розвитком дитини, ця оціночна шкала залишається однією із трьох характеристик новонародженого поряд із масою тіла і ростом (табл. 6.1).

*Таблиця 6.4*

**Характеристика новонароджених за шкалою Апгар, %**

| Оцінка за шкалою Апгар, бали | Основна група (*n* = 47) | Група порівнння (*n* = 45) | Контрольна група (*n* = 45) |
|---|---|---|---|
| *На 1-й хвилині* | | | |
| 1—2 | - | 1,4 | - |
| 3—4 | 2,2 | 10,8 | - |
| 5—6 | 26,4 | 67,5 | 1,2 |
| 7—8 | 40,2 | 20,3 | 36,5 |
| 9—10 | 31,2 | - | 62,3 |
| *На 5-й хвилині* | | | |
| 1—2 | - | - | - |
| 3—4 | - | 3,2 | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5—6 | 10,2 | 70,6 | - |
| 7—8 | 52,4 | 26,2 | 13,8 |
| 9—10 | 36,4 | - | 86,2 |

Висока оцінка за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах після народження асоціюється зі зменшенням ризику смерті і несприятливих неврологічних результатів у немовлят.

Недоношеність та глибока морфо-функціональна незрілість, притаманна дітям, народженим передчасно і чинить значний вплив на оцінку за шкалою Апгар, яка в групі порівняння була нижчою, ніж в основній групі. Із всіх обстежуваних дітей лише у 1,4 % новонароджених групи порівняння, виявлено оцінку за шкалою Апгар на 1-й хвилині 1—2 бали, яку не спостерігали в основній групі. Стан таких новонароджених мав негативну динаміку і в подальшому призвів до летальних наслідків.

На 1-й хвилині 3—4 бали за шкалою Апгар отримали 2,2 % новонароджених основної групи та 10,8 % малюків групи порівняння. Достовірно менше новонароджених основної групи мали оцінку за шкалою Апгар 3—4 бали порівняно з групою порівняння. Новонароджені основної групи мали оцінку за шкалою Апгар 5—6 балів (26,4 %) і лише 67,5 % у групі порівняння. За шкалою Апгар 7—8 балів новонароджених основної групи були більше, ніж групи порівняння (40,2 % проти 20,3 %).

Лише 31,2 % немовлят основної групи отримали найвищу оцінку за шкалою Апгар (9—10 балів) на 1-й хвилині життя, що достовірно вище, ніж у групі порівняння, оскільки новонароджених з такою оцінкою по Апгар в даній групі не було.

Усім новонародженим з низькою оцінкою за шкалою Апгар та наявністю показань до реанімаційних заходів, реанімаційну допомогу надано в повному обсязі в умовах пологового залу, тому на 5-й хвилині оцінка за шкалою Апгар підвищувалась (табл. 6.4).

Таким чином, у вагітних основної групи народилося 62,2% новонароджених в задовільному стані, проти 38,3% від вагітних групи

порівняння (p<0,05), що підтверджує ефективність запропонованого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Ґрунтуючись на основних антропометричних показниках плода, що відповідають певному терміну гестації, всіх новонароджених розділили відповідно до трьох форм ЗРП: асиметричної, симетричної та змішаної (таблиця 6.5).

*Таблиця 6.5*

**Основні форми ЗПР у новонароджених**

| Форма ЗРП | Основна група (*n* = 47) | | Група порівняння (*n* = 45) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Симетрична | 10 | 21,3 | 10 | 22,2 |
| Асиметрична | 32 | 68,1 | 33 | 73,3 |
| Змішана | 5 | 10,6 | 2 | 4,4 |

Асиметричний ЗРП є більш поширеним і реєструється з частотою до 73,3% в групі порівняння, проти 68,1% основної групи. При асиметричному варіанті ЗРП плід мав лише невелике обмеження поживних речовин і газообміну. Як виявлено в ході наших досліджень, патологічний фактор при асиметричному варіанті ЗРП впливав у III триместрі вагітності, про що свідчить ускладнений перебіг даної вагітності (прееклампсія, хронічна артеріальна гіпертензія, плацентарні порушення).

Симетричний варіант ЗРП характеризується симетричним зменшення всіх розмірів плода. Дана форма ЗРП вища в групі порівняння (22,2,% проти 21,3% в основній групі, p<0,05). Патологічний фактор, який впливав на розвиток даної форми ЗРП виявлявся на ранніх термінах розвитку плода, частіше у II триместрі вагітності (загроза переривання вагітності). У 96 % новонароджених з симетричним варіантом ЗРП всі параметри пропорційно

зменшені, зокрема окружність голови зменшена пропорційно до інших частин тіла. У 0,5 % новонароджених бути виявлені поодинокі стигми дизембріогенезу.

*Таблиця 6.6*

**Ступені важкості ЗПР у новонароджених**

| За ступенем | Основна група ($n$ = 47) | | Група порівняння ($n$ = 45) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| I ступінь | 22 | 46,8 | 2 | 4,4 |
| II ступінь | 25 | 53,2 | 39 | 86,7 |
| III ступінь | - | - | 4 | 8,9 |

$p \leq 0,05$ з групою порівняння.

Ступень важкості ЗРП (I, II ступеня) у новонароджених від жінок основної групи достовірно нижче, ніж в групі порівняння $p<0,05$, (таблиця 6.6), що є сприятливим прогнозом для розвитку немовлят.

На відміну від основної групи, в новонароджених групи порівняння у 8,9% випадків виявлено III ступінь ЗРП, що негативно вплинув на подальший розвиток немовлят.

Ранній неонатальний період є одним із критичних у житті людини внаслідок переходу організму дитини до позаутробного існування і перинатальна патологія, особливо критичні стани, що виникають у неонатальний період, вносить істотний внесок у формування майбутнього здоров'я.

Невідкладні стани висувають підвищені вимоги до адаптаційно-регуляторної системи, функціональний резерв якої багато в чому визначає результат критичного стану. Найбільш уразливими у цьому плані є діти із ЗРП в період новонародженості, адаптаційно-регуляторні механізми яких вже напружені, за рахунок природних для цього періоду пристосувальних реакцій.

Асфіксія новонароджених є саме тим критичним станом, який в подальшому впливає розвиток новонародженого та його подальше життя.

Завдяки запропонованій нами схемі профілактично-лікувальних заходів, відсоток асфіксії новонароджених основної групи значно нижче групи порівняння (таблиця 6.7). Таким чином, асфіксія легкого ступеня новонароджених основної групи виявлена лише у 26,6 % випадків, на відміну від групи порівняння де давний показник становить 29,9%. Показник важкої асфіксії зменшився в 2,4 рази (основна група – 4,4% та група порівняння – 10,6%; $p<0,05$), що дає сприятливий прогноз новонародженим.

*Таблиця 6.7*

**Асфіксія у новонароджених, %**

| За ступенем | Основна група ($n$ = 47) | Група порівняння ($n$ = 45) |
|---|---|---|
| Легкого ступеня | 26,6 | 29,9 |
| Тяжкого ступеня | 4,4 | 10,6 |

$p \leq 0,05$ з групою порівняння

Після впливу гіпоксії різної тривалості та вираженості, у новонароджених діагностувалася постгіпоксична енцефалопатія (рисунок 6.8).

*Рисунок 6.8*

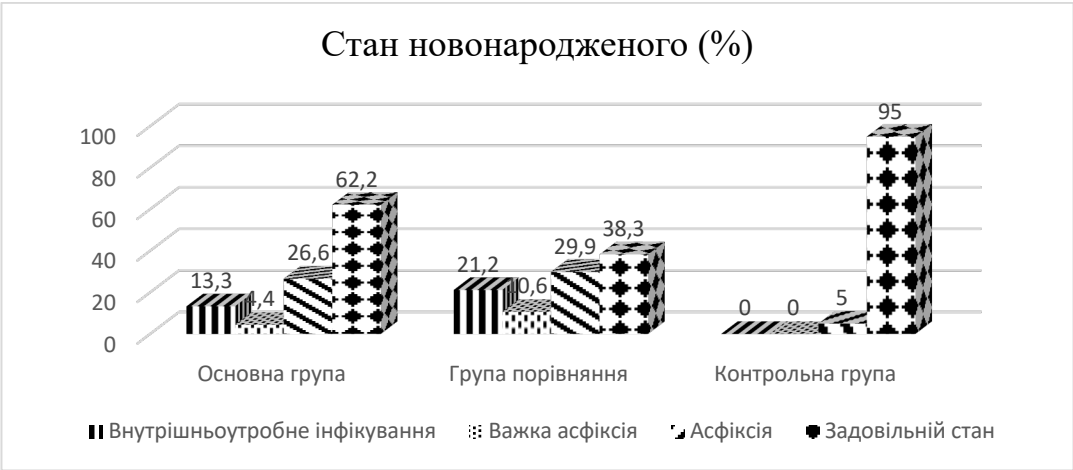
Високий рівнем вірусної та бактерійної захворюваності вагітних в більшості випадків призводить до ушкоджень плода і новонародженого, є однією із провідних проблем сучасного акушерства і перинатології.

Внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) призводить до невиношування вагітності, затримки росту плода, плацентарної дисфункції, підвищуючи показники захворюваності та смертності новонароджених.

Розвиток ВУІ, як правило, щільно пов'язаний зі станом імунологічного статусу вагітних. Відомо, що під час гестаційного періоду виникає фізіологічний імунодефіцит, на тлі якого підвищується ризик появи інфекційно-запальних захворювань як у матері, так і у плода та новонародженого, що й виявлено в ході нашого дослідження.

В ході проведеного нами дослідження частота видимих ознак інфікування новонароджених (рисунок 6.9) достовірно знизилась в 1,59 рази (13,3% в основній групі проти 21,2% в групі порівняння відповідно, $p<0,05$).

*Рисунок 6.9*




Діти, що народилися із ЗРП, перебувають у групі підвищеного ризику розвитку таких неонатальних ускладнень, як гіпотермія, гіпоглікемія, гіпокальціємія, висока в'язкість крові (поліцитемія), внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК), жовтяниця, некротичний ентероколіт (НЕК), тромбоцитопенія та ниркова недостатність.

Серед таких неонатальних ускладнень, як ВШК було виявлено лише в 12 випадках новонароджених основної групи, на відміну від групи порівняння –

25 випадків. III та IV ступінь ВШК не спостерігався у новонароджених основної групи, та був виявлений лише в одному випадку групи порівняння (таблиця 6.10).

*Таблиця 6.10*

**Частота та тяжкість ВШК у новонароджених**

| ВШК | Основна група (*n* = 47) | | Група порівняння (*n* = 45) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Відсутнє | 35 | 74,4 | 20 | 44,5 |
| I ступеню | 10 | 21,3 | 18 | 40 |
| II ступеню | 2 | 4,3 | 6 | 13,3 |
| III ступеню | - | - | 1 | 2,2 |
| IV ступеню | - | - | - | - |

Аналогічні закономірності було виявлено і за частотою НЕК у новонароджених (таблиця 6.11). Так, в групі порівняння діагноз НЕК було встановлено у 62,2 % новонароджених, причому домінували підгострі форми захворювання, які є більш типовими для недоношених дітей. Блискавичної форми НЕК не було виявлено в основній групі, на відміну від одного випадку в групі порівняння.

*Таблиця 6.11*

**НЕК у новонароджених**

| Форма НЕК | Основна група (*n* = 47) | | Група порівняння (*n* = 45) | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Відсутній | 38 | 80,5 | 17 | 37,8 |
| Блискавична | - | - | 1 | 2,2 |
| Гостра | 5 | 10,6 | 9 | 20,0 |
| Підгостра | 4 | 8,5 | 18 | 40,0 |

$p \leq 0,05$ з групою порівняння

В ході проведеного дослідження неонатальна жовтяниця була виявлена майже в кожного новонародженого обстежуваних груп. Особливостями

перебігу неонатальних жовтяниць є те, що вони можуть бути фізіологічними, зустрічатися у здорових дітей, однак можуть бути проявом цілого ряду захворювань. Фізіологічна жовтяниця була виявлена у 86,4% новонароджених основної групи та майже 92,5% в групі порівняння. Гіпербілірубіемія новонароджених основної групи була виявлена у 22,0% випадків проти 27,6% в групі порівняння відповідно ($p<0,05$).

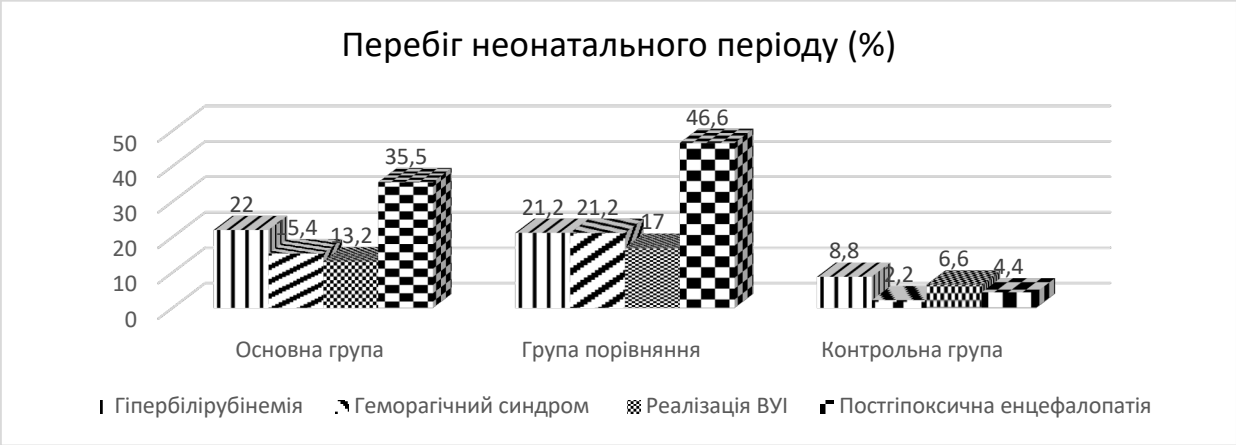
В одному випадку групи порівняння була зафіксована гіпотермія, яка була діагностована в першу добу життя, та мала транзиторний характер. В подальшому даний патологічний стан не спостерігався.

Гіпоглікемія була виявлена у 2,4 % новонароджених групи порівняння, та була корегована в першу добу життя. Таких ускладнень, як поліцитемія, тромбоцитопенія та ниркова недостатність в обстежуваних новонароджених не було виявлено.

Завдяки використанню лікувально-профілактичних заходів у неонатальному періоді (рисунок 6.12) спостерігалися суттєві та достовірні зменшення показників всіх патологічних станів: постгіпоксичної енцефалопатії (основна група – 35,5% проти 46,6% в групі порівняння відповідно; $p<0,05$); реалізації ВУІ (основна група – 13,2% проти 17% в групі порівняння відповідно; $p<0,05$); геморагічного синдрому (основна група – 15,4% проти 21,2% в групі порівняння відповідно; $p<0,05$) та гіпербілірубінемії (основна група – 22,0% проти 27,6% в групі порівняння відповідно; $p<0,05$).

Сумарна захворюваність дітей в ранньому неонатальному періоді знизилась в 1,3 рази (86,1% в основній групі проти 112,4% випадків в групі порівняння, $p<0,05$).

*Рисунок 6.12*




Наявність вище перерахованих неонатальних ускладнень, підвищує ризик розвитку перинатальних втрат в обстежуваних групах. Показники анте- та інтранатальної загибелі в основній групі відсутні, що також підтверджує ефективність досліджуваних лікувально-профілактичних заходів (таблиця 6.13).

*Таблиця 6.13*

**Клінічна характеристика новонароджених, %**

| Показник | Основна група ($n$ = 47) | Група порівняння ($n$ = 45) |
|---|---|---|
| Мертвонароджені | - | - |
| Рання неонатальна смертність | 4,2 | 13,3 |

$p \leq 0,05$ з групою порівняння

Оскільки в обстежуваних групах не було випадків мертвонародження, тому перинатальна смертність по групах визначалась лише ранньою неонатальною смертністю. Цей показник є досить високим в групі порівняння – 13,3 %, на відміну від основної групи (4,2 %).

Основними причинами смерті серед новонароджених основної групи та групи порівняння були ВШК та вроджене інфікування (таблиця 6.14).

*Таблиця 6.14*

**Основні причини перинатальної смертності, %**

| Показник | Основна група ($n$ = 47) | Група порівняння ($n$ = 45) |
|---|---|---|
| ВУІ | 2,1 | 4,4 |
| Асфіксія новонароджених | - | 2,2 |
| ВШК | - | 4,4 |
| Синдром полі-органної недостат-ності | - | 2,2 |
| Некротизуючий ентероколіт | 2,1 | - |

$p \leq 0,05$ з групою порівняння

Низькі показники перинатальної смертності, виявлені у жінок основної групи, підтверджують високу ефективність попередніх лікувально-профілактичних заходів та мають більш сприятливий перебіг розвитку їх новонароджених ($p < 0,05$).

Отже, враховуючи недостатню ефективність попередніх лікувально-профілактичних заходів, запропонована схема профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних із затримкою росту плода дозволила попередити розвиток ранніх передчасних пологів (22-28 тижнів), дистресу плода в 1,85 рази, реалізації ВУІ в 1,3 рази, ПРПО в 1,3 рази, плацентарної дисфункції в 4 рази, змінити структуру та тяжкість синдрому ЗРП, кесаревого розтину в 1,85 рази, що дає можливість рекомендувати запропоновану схему до застосування в умовах жіночих консультацій.

# РОЗДІЛ 7
# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом відбулися значні зміни у здоров'ї як матері, так і дитини, особливо збільшення віку вагітної, поліпшення освіти матерів, збільшення маси та довжини немовляти, а також покращення пренатальної допомоги. Зростання середньої маси тіла новонароджених може бути пов'язано з покращенням харчування, більш якісним антенатальним доглядом, та застосуванням комплексу полівітамінів та біологічно активних речовин під час вагітності.

**Проведене дослідження з побудови таблиці** центильної маси тіла для регіональної популяції м.Києва та області, на першому етапі дослідження, дозволило більш чітко диференціювати плоди з нормальною масою тіла, малою для гестаційного віку масою тіла та затримкою росту плода. Порівняння будь-якого новонародженого з нормою популяції може мати важливе значення для моніторингу росту плода. В епідеміологічних дослідженнях центилі маси при народженні використовуються для визначення немовлят малого для гестаційного віку (МГВ) та великих для гестаційного віку (ВГВ), щоб можна було визначити фактори ризику таких пологів [128]. Мають проводитись інші дослідження з метою визначення ризиків перинатальної смертності, вивчення детермінант росту та розвитку, порівняння розміру при народженні між популяціями та моніторинг змін у популяціях з часом [129].

Дане дослідження дозволило виділити саме ті плоди, які мали показник нижче 10 центиля у терміні гестації 40 тижнів, що відповідало масі тіла плода меншої за 3023г і ймовірно свідчило про затримку росту плода, яка потребувала більш ретельного спостереження. У дослідження включено 5244 вагітних, які мешкають у м. Києві – 4845 (92,3%) та у Київській області - 394 (7,5%), інші 5 (0,2%) становили іноземці. Більшість вагітних (84%) була у віковій групі 20–29 років, 0,5% вагітних у віці ≤20 років та 15,5% – у віковій групі ≥35 років. Близько 2/3 новонароджених народилися від матерів, які

народжували вперше. Використовуючи ці дані встановлено середню маси тіла новонародженого для відповідних термінів вагітності, що дозволить більш якісно та точно диференціювати затримку росту плода, надмірну масу тіла від нормальний росту плода для регіону Києва та області. Показник середньої маса плода у терміні вагітності 40 тижнів був 3531 г, що відповідає 50-му центилю. В тому ж терміні вагітності показник нижче 10-го центиля, відповідав масі плода меншій 3023 г, що свідчило про затримку росту плода, яка вимагає ретельного антенатального спостереження. Показник вище 90-го центиля відповідав масі плода понад за 4040 г. Це вимагає більш ретельної оцінки клінічної відповідності розмірів плода тазу матері в пологах.

У порівнянні з посиланнями з розвинених країн, таких як США [130], Австралія [131] та Канада [132], та КНР [133] були виявлені різні центилі маси тіла. Примітно, що нині 10-й центиль був меншим, ніж у норвежців на всіх тижнях вагітності, але більший за такий центиль для бразильців. Хоча механізми, що лежать в основі расових відмінностей у структурі маси при народженні, залишаються незрозумілими, попередні дослідження припустили, що фактори навколишнього середовища можуть бути важливішими за генетичний фон [134,135]. Також висловлюється припущення, що расові відмінності є більш очевидними для маси тіла при народженні, ніж для інших параметрів росту новонароджених [136].

Затримка росту плода є важливим показником обмеження росту плода, тому рекомендована індивідуальна діаграма центилів ваги при народженні [137].

Соціально-економічний статус [138] та інші материнські характеристики [139] були пов’язані з вагою при народженні. Відповідно до попередніх досліджень [140], поточне дослідження показало, що новонароджені в місті, які, як правило, мали кращі соціально-економічні умови, мали вищу вагу при народженні, ніж новонароджені у селах. У нашому дослідженні жінки старшого віку, як правило, народжували важчих дітей, ніж молодші жінки, а доношені новонароджені у повторно народжуючих важили більше, ніж у

першонароджуючих. Інші фактори, такі як метод ведення пологів, можуть впливати на розподіл ваги при народженні, але вплив на центилі неможливо оцінити через обмеження даних. Отже створена рекомендована центильна таблиця для даного регіону дозволила якісно провести подальший відбір вагітних, які мали затримку росту плода.

**Метою подальшого дослідження** було виявлення основних факторів ризику розвитку ЗРП на основі ретроспективного дослідження. На другому етапі дослідження, у процесі клінічного спостереження були виділені дві клінічні групи: основна група – n1=75 вагітних мала місце ЗРП і контрольна група n2=50 з нормальним перебігом вагітності та пологів без ознак ЗРП. Необхідно відзначити, що середній вік вагітних в основній групі становить 28,1±1,1 року, а в контрольній групі цей показник був достовірно нижчим – 26,1±1,8 року. Такі розбіжності пояснюються особливостями акушерського та гінекологічного анамнезу, соціальним статусом та шкідливими звичками. При вивченні соціального статусу в основній групі переважали жінки з низьким соціальним статусом: 20 (26,6%) випадків, а у вагітних контрольної групи - 11 (22%) ($p>0,05$). За даними авторів низький соціально-економічний статус був пов'язаний із збільшенням випадків затримки росту плода [141]. Соціально-економічні критерії, такі як якість житла, статус зайнятості батьків, рівень освіти, релігія були суттєво пов'язані з підвищеним ризиком.

Наявність шкідливих звичок, а саме паління, відзначали 10% обстежених вагітних групи контролю. Кожна третя обстежена вагітна основної групи (29,3%) була такою, що палить, що достовірно частіше ($p<0,05$) в порівнянні з контрольною групою - кожна десята вагітна (10%).

Паління завжди залишалося предметом багато дискусій щодо впливу на ріст плода. За даними де-яких авторів, вживання тютюну лише незначно асоціюється[142] з ризиком розвитку ЗРП, однак інші [143,144] відзначають, що куріння є найважливішим фактором ризику ЗРП у загальній популяції. Підтримку причинної ролі надали Лібермен та ін. [145], який продемонстрував критичний час у 3-му триместрі, підкреслюючи важливість куріння сигарет

навіть при вагітності у стадії розвитку. Зниження ваги при народженні коливається у межах 135-458 г у завзятих курців порівняно з некурящими [146]. Далі Kleijer et al. [147], також спостерігав сильний взаємозв'язок між курінням та ЗРП з (відносний ризик 3.24 та довірчий інтервал 2.32-4.54). У цьому дослідженні із загальних 60 випадків лише 10 (16,7%) були хронічними курцями. Однак кількість вибірки була занадто малою, щоб отримати якусь значну кореляцію між курінням та ЗРП.

Що стосується загальної прибавки маси тіла за період вагітності, то статистичні відмінності спостерігалися серед вагітних з передчасними пологами. За даними літератури показник загальної прибавки у масі, не є інформативним індикатором, якій свідчить про народження дітей з низькою масою тіла. Аналіз стану здоров’я досліджуваних груп пацієнток показав, що у вагітних основної та контрольної груп найчастіше спостерігалися захворювання серцево-судинної системи 62 (82,6%) та 10 (20%), запальні захворювання: хронічний тонзиліт – 8 (10,6%) та 5 (10%) випадків, захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит та гастрит) по 8 (10,6%) та 5 (10%) випадків, хронічний бронхіт по 1 (1,3%) та 7 (23,3%) випадків відповідно.

Серед вагітних з передчасними пологами як із ЗРП, так і без – практично в кожному третьому випадку спостерігалися захворювання серцево-судинної системи. Варикозна хвороба та гіпертензія переважали серед судинних захворювань, складаючи близько 50% всіх серцево-судинних захворювань. Затримка росту плода асоціюється з різноманітними материнськими факторами. Resnik at al [146]. встановили, що серцево-судинні захворювання матері, пов’язані зі зменшенням маточно-плацентарної перфузії, і це спостерігається у 20-30% новонароджених із ЗРП. У популяційному дослідженні, проведеному Гілбертом та співавт [148], встановлено, що частота хронічної гіпертензії становила 0,69% при збільшенні захворюваності новонароджених із ЗРП.

Ранній початок статевого життя за даними дослідження становив 50% у вагітних основної групи, а у жінок контрольної групи – цей індикатор спостерігався у кожної четвертої. Настання менархе у жінок основної групи, за даними опитування, становив 11 – 16 років, складаючи в загальному 13,4±0,3, та у контрольній – 13,1±0,3 років, що є фізіологічним показником.

Гінекологічна патологія займає також важливе місце серед факторів розвитку затримки росту плода. Кількість гінекологічної патології на одну жінку становило в основній групі 1,98, в контрольній групі – 1,26. Питома вага перенесених гінекологічних захворювань у досліджених пацієнток була досить високою. Оцінка структури гінекологічних захворювань показала, що вагітні в основній групі страждали, перш за все, на доброякісну патологію шийки матки  та запальні захворювання органів малого тазу. Так, практично у 30% вагітних основної групи та 25% вагітних контрольної групи вказували на доброякісні патологічні зміни шийки матки, що є достовірним показником ($p<0,05$). Хронічні запальні захворювання придатків матки зустрічались у 54,6% жінок основної групи, що статистично частіше ($p<0,05$) в порівнянні з контрольною групою.

При проведенні аналізу акушерського анамнезу виявлено, що в контрольній групі переважали жінки, які вперше вагітні 41 (82%), в порівнянні до основної групи 50 (66,6%)  ($p<0,05$). Відсоток штучних абортів приблизно однаковий серед жінок основної та контрольної груп і становить 18,6% та 20% відповідно ($p<0,05$). Серед вагітних із затримкою росту плода та доношеною вагітністю спостерігалася тенденція до зростання загального числа вагітностей, що припадає на одну жінку, в порівнянні з групою контролю, однак достовірних відмінностей виявлено не було. Також не встановлено статистичних відмінностей між кількістю абортів та пологів на кожну вагітну в досліджуваних групах.

За даними досліджень [141], як першороділлі, так і повторнороділлі мають ризики, щодо розвитку ЗРП. У дослідженні Fikree та співавторів, показано, що вік не є самостійною детермінантою ЗРП [141], і серед жінок, які

народжували вперше, мали частоту ЗРП 23,3%, на відміну від лише 12,9% у контрольній групі жінок (відносний ризик 2,3). Більшість випадків ЗРП спостерігались у жінок, які народжували від 1 до 3 разів і це становило 41,7% випадків. Загальновизнано, що у першонароджуючих жінок підвищений ризик розвитку ЗРП у популяцій (відносний ризик 1,3 до 2,1), порівняно з повторнонароджуючими жінками [149]. На відміну від вищезазначеного дослідження, зафіксовано, що максимальне число випадків, тобто 45 (75,0%), було у жінок з 2 і 3 вагітностями, на відміну від лише 15 (25%) у першонароджуючих [150].

Отже, як результат, вагітність із затримкою росту плода розвивалась на фоні обтяженого гінекологічного та соматичного анамнезів. Проведений статистичний аналіз не виявив суттєвої різниці між жінками основної групи та контрольної групи, що надає змогу порівнювати їх між собою.

**Наступне дослідження** було проведено для визначення методів ефективності профілактичної терапії у вагітних груп ризику на основі ретроспективного аналізу та біохімічних показників. Проспективне дослідження вагітних жінок полягало у призначення комбінованої профілактичної терапії низьких доз аспірину, низькомолекулярного гепарину та комплексного препарату на основі фолієвої кислоти (400мкг), α-токоферолу (12мг), омега-3 жирної кислоти (200мг), калію йодиду (150мг) та холекальциферолу (5мкг) жінкам з біохімічними показниками, які свідчать про вірогідний розвиток прееклампсії та ЗРП, а саме зниження рівня PAPP-A < 0,5MoM, підвищення рівня СОТ > 10фл та ультразвукового дослідження плаценти – показники пікового індексу > 1,34 та індексу резистентності > 0,65, що мають високу вірогідність розвитку прееклампсії та ЗРП. До основної групи (n1-47) було віднесено вагітних з двома або більше з наведених критеріїв високого ризику формування затримки росту плода, яким з моменту включення до дослідження було призначено комплекс профілактичних заходів. До групи порівняння (n2-45) включено вагітних, у яких в першому триместрі було виявлено критерії ризику затримки росту плода, проте

профілактичного лікування вони не отримували. Контрольну групу (n3-45) утворили жінки без факторів ризику затримки росту плода при обстеженні в першому триместрі.

Середній вік обстежених пацієнток з досліджуваних груп склав 28,1±1,4 років. Вихідна патологія репродуктивної системи у досліджуваних груп вагітних формує значний акушерський та перинатальний ризик. Серед обстежених вагітних превалюють патологічні зміни шийки матки (основна група – 31,9% , група порівняння – 35,5% та контрольна група – 26,6%) та запальних процесів органів малого тазу (основна група – 21,3%, група порівняння – 17,8% і контрольна група – 20%). Також, у пацієнток був виявлений і суттєвий рівень порушень менструального циклу (основна група – 23,4%, група порівняння і контрольна група – 22,2%). Одержані результати дослідження свідчать про переважання серцево-судинних хвороб (основна група – 25,5%, група порівняння - 17,8% та контрольна група – 13,3%), ендокринна патологія (основна група – 21,3%, група порівняння - 15,5% та контрольна група – 12,7%), захворювання нирок (21,3%, 12,7% та 15,5% відповідно) та шлунково-кишкового тракту (основна група – 17%, група порівняння – 8,9% і контрольна група – 6,6%). У більш ніж половині спостережень виявлено, що соматична патологія виникала у жінок після вагітності, внаслідок плацентарної дисфункції, причому, як правило, це були гіпофункція щитовидної залози та нейроциркуляторна дистонія. При проведенні аналізу репродуктивного анамнезу жінок досліджуваних груп видно, що в основній групі 63,8% вагітні вперше, що нижче за групу порівняння та контрольну групу (71,1% та 75,5% відповідно). В основній групі більший показник медичних та самовільних абортів – загалом 17 випадків (36,1%), а в групі порівняння та контрольній групі цей показник становить 28,6% та 24,4% відповідно. Таким чином, як було встановлено, у вагітних із затримкою росту плода виявлялась висока частота соматичної захворюваності та порушень репродуктивної системи.

У ході проспективного дослідження було проведено **патогістологічний аналіз** плаценти породіль досліджуваних груп проспективного дослідження. Центральне прикріплення пуповини спостерігали відповідно у 40 випадках (основна група) та у 38 (група порівняння); ексцентричне прикріплення пуповини спостерігали відповідно у 5 та 9 випадках. У 11-ти випадках групи порівняння виявлено оболонкове прикріплення пуповини, що також свідчило про порушення закладки посліду. У 34 плацент жінок групи порівняння (75,5%) спостерігали набряк Вартонового студня, а в 11 плацентах (24,4%) виявлялись локальні крововиливи. Материнська поверхня плацент у групах спостереження була сіро-червоного кольору. В основній групі – переважали котеледони середньої величини, в той час як в групі порівняння визначали здебільшого дрібні котеледони. На материнській поверхні плацент групи порівняння у 17 випадках (37,7%) були виявлені локальні згортки крові темно-червоного кольору з утворенням фасеток. Крім згортків крові, на материнській поверхні плацент групи порівняння визначали дрібні інфаркти та ретроплацентарні гематоми – 11 випадків (24,4%), а в основній групі такий випадок був 1 (2,1%) ($p<0,01$). Отже, плаценти породіль із групи порівняння (без призначеної профілактичної терапії) були меншими за масою, розмірами та товщиною, часто з патоморфологічними проявами переважно вираженого запалення, крововиливів та дрібних інфарктів.

Товщина плацентарного диска є непрямим показником ступеня розвитку поверхні обміну поживними речовинами, необхідної для успішної підтримки росту плода[151]. Будь-які патологічні зміни товщини плаценти, – і занадто велика, і занадто мала її товщина, – корелюють з несприятливими наслідками перебігу вагітності[152].

Виявлені морфологічні запальні та дегенеративні порушення в плацентах породіль групи порівняння, були характерними для всіх морфофункціональних зон посліду та призводили до судинних порушень, крововиливів, дрібних інфарктів. При патоморфологічному досліджені було встановлено наявність патологічних запальних та дегенеративних змін

децидуальної оболонки і міометрію, яка корелювала з такими ж змінами у досліджуваних плацентах. Дослідження також показало неспецифічне запалення ворсин хоріона з втратою судинного ложа в шарі синцитіотрофобласту, що призвело до розвитку ішемічного ушкодження плаценти [153]. У більшості плацент групи порівняння визначали виразні інволютивно-дистрофічні зміни, меншою була кількість синцитіальних вузлів із добре видимими ядрами, переважали функціонально неактивні вузли з обважненням. Ішемія і інфаркти плаценти часто спостерігалися у жінок з гіпертензією, при збільшенні тяжкості токсикозу вагітних всі плацентарні зміни відповідно зростають. Однак, плацентарні зміни подібної форми можуть бути виявлені навіть у нормотензивних жінок [154,155]. Крім того, було продемонстровано, що вагітність при ЗРП, яка ще більше ускладнюється материнською гестаційною гіпертензією, демонструє значне посилення старіння плаценти, з експоненціальним зниженням її функціональної здатності, що призводить до аномальних змін у плаценті та її запалення [156]. На фоні запальних та некротичних процесів в плацентах групи порівняння спостерігався неоангіогенез, аваскулярні ворсини, визначали васкуліти, ектазовані судини, утворення артеріо-венозних шунтів. Отримані результати дослідження свідчать, що вагітні, які не отримували профілактичного лікування, у порівнянні з плацентами пацієнток, які отримували запропоновану лікувально-профілактичну методику, спостерігається зміна у плодово-плацентарному коефіцієнті (середнє значення 0,13). Значна затримка в формуванні ворсин (приблизно на 5-7 тижнів), свідчіть про патологічну незрілість плацент і служить приводом до порушення адаптаційних механізмів фетоплацентарного комплексу. Отже, враховуючи отримані дані, можна стверджувати, що при застосуванні удосконаленої методики комплексної корекції патологічних порушень в фето-плацентарному комплексі у жінок групи порівняння, включаються всі морфо-функціональні механізми адаптації плаценти, які дозволяють зберегти морфометричні та дифузні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації.

# ВИСНОВКИ

У дисертації наведено практичне та теоретичне узагальнення, щодо зменшення рівня перинатальних ускладнень у вагітних із затримкою росту плода застосовуючи комплекс удосконалених діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасних літературних джерел показали, що ЗРП є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. Профілактична терапія плацентарної дисфункції, ЗРП та невиношування вагітності визначається багатьма факторами, що спонукає до пошуку основних принципів своєчасної діагностики, ранньої профілактики, та ефективної терапії цього ускладнення вагітності.
2. Запропонована таблиця центилів маси тіла новонароджених для ґрунтується на даних реєстру Перинатального Центру, та є найбільш інформативною для акушерської практики і спонукає до подальших досліджень у галузі охорони здоров'я.
3. Найчастіше серед жінок, які народили плодів з затримкою росту, мали місце серцево-судинні захворювання (основна група – 25,5%, група порівняння - 17,8% та контрольна група – 13,3%), ендокринна патологія (основна група – 21,3%, група порівняння - 15,5% та контрольна група – 12,7%), захворювання нирок (21,3%, 12,7% та 15,5% відповідно) та шлунково-кишкового тракту (основна група – 17%, група порівняння – 8,9% і контрольна група – 6,6%).
4. Серед жінок з підвищеним ризиком затримки росту плода, виявленими в першому триместрі вагітності, значно більш поширеними, ніж серед здорових вагітних, є і інші ускладнення, зокрема плацентарна дисфункція (13,3% проти 2,2%), дистрес плода до початку пологової діяльності (11,1% проти 2,2%) та в пологах (23,4% проти 6,7%), що підтверджує цінність діагностичних критеріїв стосовно порушеного функціонування плацентарного кровообігу.
5. Результати морфологічного дослідження плацент групи порівняння (без призначеного профілактичного лікування) свідчили про видимі порушення, які включали дегенеративно-дистрофічні та запальні процеси, крововиливи в

міжворсинчатий простір, дегенеративні зміни у вигляді ваколізації ворсин, ділянки інфарктів, що клінічно проявлялось симптомами передчасного відшарування нормально розташованої плаценти на фоні ЗРП. Крім того, у плацентах породіль із групи порівняння спостерігали специфічні зміни характерні для певного інфекційного агента, що в подальшому підтверджувалося даними бактеріологічного дослідження та клінічними даними.

**6.** Використання удосконаленого алгоритму профілактики починаючи з першого триместру вагітності, жінкам з виявленими чинниками ризику, дозволяє знизити частоту затримки росту плода (з 17,8% без лікування до 8,5%), плацентарної дисфункції (13,% проти 6,4%), дистресу плода до пологової діяльності (11,1% проти 8,5%), дистресу плода в пологах (23,4% проти 10,6%).

**7.** Удосконалений алгоритм лікувальних та профілактичних заходів у вагітних із ЗРП попереджає розвиток передчасних пологів (22-28 тижнів), дистресу плода в 1,85 рази, реалізації інфекції в 1,3 рази, передчасного розриву плодових оболонок в 1,3 рази, плацентарної дисфункції в 4 рази, змінити структуру та тяжкість синдрому ЗРП, кесарського розтину в 1,85 рази, що дає можливість рекомендувати даний алгоритм до застосування в лікувальній практиці.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прогнозування затримки росту плода потрібно враховувати наявність впливових та інформативних факторів ризику, до яких належать репродуктивний та соматичний анамнез, перебіг попередніх вагітностей та вік пацієнток.
2. Розроблена центильна таблиця дозволяє більш точно та якісно визначити залежність маси тіла від гестаційного терміну для певного регіону, а отже надає змогу своєчасно діагностувати затримку росту плода і проводити розродження таких вагітних, що покращить показники перинатальної захворюваності та смертності.
3. При веденні пацієнток із затримкою росту плода необхідна комплексна оцінка клінічних аналізів, визначення білка PAPP-A та середнього об’єму тромбоцитів в комбінації з УЗ допплерометричним дослідженням, а саме:
   - Значення PAPP-A менше 0,5 MOM;
   - Збільшення середнього об'єму тромбоцитів понад 10 фл.;
   - Підвищення пульсаційного індексу маткових артерій понад 1,34;
   - Підвищення індексу резистентності понад 0,65;

Саме зміна цих показників є репрезентативною у жінок з ризиком розвитку затримки росту плода. Це надає змогу більш ретельно підходити до відбору вагітних із даним прогнозованим ускладненням.

4. З метою зменшення рівня перинатальної патології у жінок із затримкою росту плода необхідно використовувати комплексний алгоритм профілактичних заходів, який включає:
   - Аспірин перорально 100мг/день
   - Низькомолекулярний гепарин 20мг 1р/д до 34 тижнів
   - Комплексний препарат вітамінів та мікроелементів (доксагексаєнова кислота – 200мг, фолієву кислота – 400мкг, холекальциферол – 5 мкг, а-токоферол – 12 мг, калію йодид – 150 мкг) – 1т 2р/д.

Тривалість курсу має розпочинатись з моменту постановки на облік до жіночої консультації і тривати до 34 тижнів вагітності.

# Список використаних джерел


1. Макаров І.О., Юдіна Є.В., Боровкова Є.І. Затримка розвитку плода. Лікарська тактика. – М.: Медпресс-інформ, 2014.
2. Figueras, Francesc, et al. "Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction." American journal of obstetrics and gynecology 218.2 (2018): S790-S802.
3. Zur, Rebecca L., W. Tony Parks, and Sebastian R. Hobson. "The placental basis of fetal growth restriction." Obstetrics and Gynecology Clinics 47.1 (2020): 81-98.
4. Recommendations and protocols for prenatal diagnosis / Eds. Carrera J.M, Di Renzo G.C. – Barcelona, 2007. – P. 31-42. Суханова Л.П., 2007
5. Серов В.Н. Практическое акушерство./ В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин - М.: Медицина, 2006.- 511с.
6. Ross MG, Ervin MG, Novak D. Fetal physiology. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2007.- P. 26-54
7. Дифференциальная диагностика и терапия плацентарной недостаточности при акушерской и экстрагенитальной патологии: Метод. Рекомендации. / [Е.Т. Михайленко, В.Е. Дашкевич, Т.Д. Задорожная, В.Е. Радзинский, М.Б. Чистякова] -К., 2005.-15с.
8. Писарева С.П. Клиническое течение беременности и последствие родов у женщин с плацентарной недостаточностью / С.П. Писарева, М.Л. Заболотная, И.И. Воробьёва - Здоровье женщины.,2008.- №3 (11).- С.7-9.
9. Бохман Я.П. Руководство по гинекологии. / Я. П. Бохман -Л.: Медицина, 2009.- 484с.
10. Kingdom, John C., et al. "A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction." American journal of obstetrics and gynecology 218.2 (2018): S803-S817.
11. Стріжаков А.Н., Ігнатко І.В., Тімохіна Є.В., Бєлоцерковцева Л.Д. Синдром затримки розвитку плода. Патогенез діагностика лікування акушерська тактика.

– М.: ГЕОТАР-Медіа, 2013.
12. Айламазян Е.К. Акушерство / Е.К. Айламазян - СПб: “ Специальная литература”, 2007.- 496с.
13. Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., Михайлова С.В. и др. Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6. № 5. С. 12-15.
14. Nardozza, Luciano Marcondes Machado, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Archives of gynecology and obstetrics, 2017, 295.5: 1061-1077.
15. Денисевич С.И. Факторы риска недоношенности / С.И. Денисевич, Л.Н. Мачулина // Здравоохранение Белоруссии. - 2006. - №5. - С. 37-38.
16. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N. (2016). Intrauterine growth restriction — part 1. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 29(24): 3977—3987
17. D’Anna R. Sulla patogenest della Gestosi EPH.// Minerva Ginecol.- 2009.-v.38, №1.2.-p.1-4.
18. Baschat A.A., Galan H.L., Ross M.G., Gabbe S.G. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., eds. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 6th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2012:chap.31.
19. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., et al. Fetal growth and development. In: Cunningham F.G., Leveno K.L., Bloom S.L., et al, eds. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010:chap 4.
20. Gable S.G. Obstetrics: normal and problem pregnancies.- N. Y.: Me Graw, 2009.- 674p.
21. Brown H.L., Miller J.M., Khawli O. Premature placental classification in maternal cigarette smokers // Obstetr. Gynecol . 2008.-Vol. 71, №6.- P.914-917.
22. Пучков В.А., Круть Ю.Я. (2020). Задержка роста плода в структуре перинатальных потер. Украинский журнал Перинатология и Педиатрия 1(81): 34-37;
23. Kwak D.W., Hwang H.S., Kwon J.Y. et al. Co-infection with vaginal Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes // J. Matern.

Fetal. Neonatal. Med. Early Online. 2013. Vol. 18. P. 1–5.

24. Каюпова Л.С. Плацентарная недостаточность у первородящих старшего возраста. / Л.С. Каюпова // Перинатальная охрана плода. - Алма-Ата, 2007.-С. 65-67.
25. Железнов Б.И. Характеристика плаценты при синдроме задержки роста плода / Б.И. Железнов, З.С. Ходжаева, Л.Э. Завалишина // Акушерство и гинекология.- 2004.-№7.-С. 26-28.
26. Temming, Lorene A., et al. "Early second-trimester fetal growth restriction and adverse perinatal outcomes." Obstetrics and gynecology 130.4 (2017): 865.
27. Манасова Г.С. Нові аспекти патогенетичних механізмів фетоплацентарної недостатності / Г.С. Манасова, А.І. Гоженко, О.О. Зелінський // Одеський медичний журнал. – 2009. - № 4 (54). – С. 53-55.
28. Ультразвукові та морфологічні ознаки фетоплацентарної недостатності при звичному невиношуванні вагітності / [Н.І. Сопко, О.В. Бурлака, Т.Д. Задорожня, Т.В. Арчакова] // ПАГ.- 2008.- №5.- С.62-64.
29. Резніченко Ю.Г. Хронічна плацентарна недостатність. / Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко– Запоріжжя, 2008. – 143 с.
30. Кулаков В.И. Пренатальная медицина и репродуктивное здоровье женщины / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология.-2007.-№5.- С.19-22.
31. Smith G. (2018). Universal screening for fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 49 (5): 16—28.
32. Stampalija, T., et al. "Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study." Ultrasound in obstetrics & gynecology 56.2 (2020): 173-181.
33. Бабкин П.С. Роды и новорожденный: Эволюционные, неврогенные и ятрогенные проблемы. Воронеж: Изд-во Воронеж. Гос. Ун-та. 2004. 248 с.
34. Баграмян Э.Р. Оценка эндокринной функции плаценты и фетоплацентарного комплекса / Э.Р. Баграмян // Акушерство и гинекология.- 2008.- №7.-С.10-13.
35. Filmar G, Panagopoulos G, Minior V, Barnhard Y, Divon MY. Elevated umbilical artery systolic/diastolic ratio in the absence of fetal growth restriction. Arch Gynecol

Obstet. 2013;288(2):279–285.
36. Snoep J.D., Hovens M.M., Pasha S.M. et al Time-dependent effects of low-dose aspirin on plasma renin activity, aldosterone, cortisol, and catecholamines. Hypertension. 2009; 54: 1136-1142
37. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. PLoS Med 2017;14: e1002220.
38. Gaccioli, Francesca, et al. "Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PlGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study." The Lancet Child & Adolescent Health 2.8 (2018): 569-581.
39. Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology / Ed. by Callen P.W. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 2000. 1078 p.
40. Granum P.A. Ultrasound examination of the placenta. Clin Obstet Gynaecol. 1983; 10 (3): 459- 473.
41. Bashat A., Gembruch U., Weiner C.P. et al. Combining Doppler and biophysical assessment improves prediction of critical perinatal outcomes in growth restricted fetuses (IUGR) // Ultrasound Obstet. Gynec. 2003. V. 22 № 1. P.30-31.
42. Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S. et al. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 201 (4). — P. 412-416.
43. Bersinger N.A., Odegard R.A. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83. — P. 37-45.
44. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, et al. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:89–94.
45. Солуянова Л.А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин: автореф. дис. … канд. мед. наук / Л.А. Солуянова. — Пермь, 2007. — 25 с.
46. Горин В.С., Серов В.Н., Жабин С.Г. Ассоциированный с беременностью

протеин А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода // Акушерство и гинекология. — 2000. — №2. — С. 3-5.

47. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Байрамова М.А., Кирпикова Е.И. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10, №2. — С. 62-67.
48. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, et al. The World Health Organisation fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. Am J Obstet Gynecol. 2018; 218(2S):S619-29.
49. Форма №013-2/0, затверджена наказом МЗ України №417 від 19.08.2004.
50. Autopsy Performance & Reporting, Third Edition/ Edited by Kim A. Collins, MD.- Northfield, Illinois, USA: CAP Press.-2017-Ch18.-pp149-184.
51. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации. / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов - Киев: Вища школа, 2008. – 160 с.
52. Затримка росту внутрішньоутробного плода : метод. вказ. для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів /І.О. Тучкіна, Л.А. Вигівська, Г.В. Мальцев та ін. – Харків : ХНМУ, 2014. – 40 с.
53. М. Энкин, М. Кейрс, Дж. Нейлсон, К. Краутер и др.; Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Пер. с англ. А. В. Михайлова. СПб.: Петрополис, 2003. 480 с.
54. Shah PS, Zao J. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta–analyses. BJOG 2009;116:1425–42.
55. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dic Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:62–7.
56. Odibo AO, Francis A, Cahill AG, Macones GA, Crane JP, Gardosi J. Association between pregnancy complications and small–for–gestational–age birth weight defined by customized fetal growth standards versus a population–based standard. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:411–7.
57. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta–analysis. Bull World Health Organ 1987;65:663–737

58. Каюпова Н.А. Критерии выделения групп риска акушерских осложнений у беременных / Н.А. Каюпова // Акушерство и гинекология.- 2008.- №1.- С.5-8.
59. Lees, C. C., et al. "ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction." Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 56.2 (2020): 298-312.
60. Martins, Juliana Gevaerd, et al. "Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series# 52: diagnosis and management of fetal growth restriction:(replaces clinical guideline number 3, April 2012)." American journal of obstetrics and gynecology 223.4 (2020): B2-B17
61. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. Obstet Gynecol 2007;110:128–33.9.
62. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. Am J Perinatol 2006;23:325–8.
63. Figueras F, Gratacos E. (2017). An integrated approach to fetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 38: 48—58.
64. Радзинский В.Е. Плацентарная недостаточность при гестозе / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 1. – С.11-16.
65. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol 1992;80:1030–8.
66. Перинатальная патология // Под. Ред. М.Я. Студеникина, Ю.Кюльца, Г. Эггерса. - М.:Медицина, 2004.- 268с.
67. Баркова С.Н. Допплерографии кровотока в венах плода. I. Неосложненная беременность // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.2000. Т. 8. № 4. С. 254-260.
68. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD007529.
69. Pedroso, Marianna Amaral, et al. "Uterine artery Doppler in screening for preeclampsia and fetal growth restriction." Revista brasileira de ginecologia e

obstetricia 40 (2018): 287-293.

70. Медведев М.В., Юдина Е.В. Маточно-плацентарный кровоток. Артериальный плодово-плацентарный кровоток // Допплерография в акушерстве / Под ред. Медведева М.И., Курьяка А., Юдиной Е.В. М.: Реальное Время, 1999. С. 15-46.
71. Miranda, J., et al. "Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester." Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 50.5 (2017): 603-611.
72. 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.\
73. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. Semin Perinatol. 2017 Nov;41(7):387-391.
74. Selvaratnam, R. J., et al. "Increasing obstetric intervention for fetal growth restriction is shifting birthweight centiles: a retrospective cohort study." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 127.9 (2020): 1074-1080.
75. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31) [Internet] 2015. Available at: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/
76. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's mothers and babies 2016: in brief (Cat. no. PER 97; Perinatal statistics series no. 34). Canberra: AIHW, 2018.
77. Michele Hansen, Paul K Armstrong, Carol Bower and Gareth S Baynam. Prevalence of microcephaly in an Australian population-based birth defects register, 1980–2015. Med J Aust 2017; 206 (8): 351-356.
78. Hoftiezer L, Hof MHP, Dijs-Elsinga J, et al. From population reference to national standard: new and improved birthweight charts. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 383.e1–383.e17.
79. Melamed, N., et al. "Customized birth-weight centiles and placenta-related fetal growth restriction." Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 57.3 (2021): 409-416.
80. Bower C, Baynam G, Rudy E, et al. Report of the Western Australian Register of

Developmental Anomalies 1980–2014 (Report No. 22). Perth: King Edward Memorial Hospital, 2015.

81. Norris T, Seaton SE, Manktelow BN, et al Updated birth weight centiles for England and Wales Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2018;103:F577-F582
82. Malacova, Eva, et al. "Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 125.2 (2018): 183-192.
83. Johnson C.D., Jones S., Paranjothy S. Reducing low birth weight: prioritizing action to address modifiable risk factors. J Public Health (Oxf) 2016
84. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55: 621– 628.
85. Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ , et al. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. Am J Prev Med 2010;39:263–72.
86. Dobbins TA, Sullivan EA, Roberts CL, Simpson JM. Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age, 1998–2007. *Med J Aust*2012; 197: 291–294.
87. Sayers SM, Powers JR. Birth size of Australian Aboriginal babies. Med J Aust 1993; 159: 586-591.
88. Joseph FA, Hyett JA, McGeechan K, et al. A new approach to developing birth weight reference charts: a retrospective observational study. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 148–155.
89. Daniel-Spiegel E, Weiner E, Yarom I, et al. Establishment of fetal biometric charts using quantile regression analysis. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 23–33.
90. Ford, E.J., Cade, T.J., Doyle, L.W. et al. Pregnancy risk factors associated with birthweight of infants born to Australian Aboriginal women in an urban setting - a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 18, 382 (2018).
91. Australian Institute of Health and Welfare. The health and welfare of Australia's Aboriginal and Torres Strait Islander peoples 2015. Cat. no. IHW 147. Canberra: AIHW; 2015.

92. Thrift AP, Callaway LK. The effect of obesity on pregnancy outcomes among Australian indigenous and non-indigenous women. Med J Aust. 2014;201:592–5.
93. World Health Organization weight percentiles calculator http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/
94. Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schroder H, Grundemann D, Schomig E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novelmechanism of action. Br J Pharmacol 2004;143:159-65.
95. Grosser N, Abate A, Oberle S, et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. Biochem Biophys Res Commun 2003;308:956-60.
96. Loussert, Lola, et al. "Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction." Prenatal diagnosis 40.5 (2020): 519-527.
97. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2017;216:121-8.e2.
98. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecularweight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005;106:401-7.
99. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. Adv Pharmacol Sci 2015;2015:507151.
100. Oberkersch R, Attorresi AI, Calabrese GC. Low-molecular-weight heparin inhibition in classical complement activation pathway during pregnancy. Thromb Res 2010;125:e240-5.
101. Mousa SA, Petersen LJ. Anticancer properties of low-molecularweight heparin: preclinical evidence. Thromb Haemost 2009;102: 258-67.
102. Bose P, Black S, Kadyrov M, Bartz C, Shleb, et al. Adverse effects of lupus anticoagulant positive blood sera on placental viability can be prevented by heparin in vitro. Am J Obstet Gynecol 2004;191:2125-31.
103. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. Am J Obstet

Gynecol 2005;192:23-30.

104. McLaughlin K, Baczyk D, Potts A, Hladunewich M, Parker JD, Kingdom JC. Low molecular weight heparin improves endothelial function in pregnant women at high risk of preeclampsia. Hypertension 2017;69:180-8.

105. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. Obstet Gynecol 2011;117:1375-83.

106. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. Placenta 2015;36:121-4.

107. McCowan LM. Evidence-based guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison and convergence. Am J Obstet Gynecol 2017.

108. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med 2017;377: 613-22.

109. Torricelli M, Reis FM, Florio P, et al. Low-molecularweight heparin improves the performance of uterine artery Doppler velocimetry to predict preeclampsia and small-for-gestational age infant in women with gestational hypertension. Ultrasound Med Biol 2006;32:1431-5.

110. Abheiden C, Van Hoorn ME, Hague WM, Kostense PJ, van Pampus MG, de Vries J. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset utero-placental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results. BJOG 2016;123: 797-805.

111. De Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. J Thromb Haemost 2012;10:64-72.

112. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. Lancet 2014;384:1673-83.

113. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. Br J Haematol 2015;168:619-38.
114. Dugoff L., Lynch A.M. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 193. — P. 1208-1212.
115. Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P. et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 29. — P. 135-140.
116. Bansal S, Deka D, Dhadwal V, Mahendru R. Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetuses. Srp Arh Celok Lek. 2016;(144(1-2)):69–73.
117. Бунин А.Т. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение / А.Т. Бунин, М.В. Федорова // Акушерство и гинекология.- 2005.- №7.-С.74-78.
118. Агеева М.И. Диагностическое значение допплерографии в оценке функционального состояния плода: Дис. докт.мед.наук. – М., 2008
119. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathologyin fetal growth restriction. Eur J Obstetr Gynecol Reproduct Biol 2011;155:36-40.
120. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Seminars inPerinatology 2004;28:67-80.
121. Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterinegrowth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related still births. BMC Public Health2011;11:S1.
122. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2017;216:110-20.e6.
123. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Anti- platelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an indi- vidual participant data meta-analysis.

Am J Obstet Gynecol 2017;216:121-8.e2.

124. Wang JL, Cheng HF, Harris RC. Cyclo-oxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of reno-vascular hypertension. Hypertension 1999;34: 96-101.

125. Sheppard M, Spencer RN, Ashcroft R, David AL; EVERREST Consortium. Ethics and social acceptability of a proposed clinical trial using maternal gene therapy to treat severe early-onset fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47:484-91.

126. Beards F, Jones LE, Charnock J, Forbes K, Harris LK. Placental homing peptide-microRNA inhibitor conjugates for targeted enhancement of intrinsic placental growth signaling. Theranostics 2017;7: 2940-55.

127. Torricelli M, Reis FM, Florio P, et al. Low molecular-weight heparin improves the performance of uterine artery Doppler velocimetry to predict preeclampsia and small for gestational age infant in women with gestational hypertension. Ultrasound Med Biol 2006;32:1431-5.

128. Dashe, Jodi S., and Anne M. Ambía. "Fetal Growth Restriction." Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach (2020): 421-429.

129. Nir Melamed, Joel G. Ray, Prakesh S. Shah, Howard Berger, John C. Kingdom, Should We Use Customized Fetal Growth Percentiles in Urban Canada?, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, Volume 36, Issue 2, 2014, Pages 164-170.

130. Kjell Haram, Eirik Søfteland, Radek Bukowski Intrauterine Growth Restriction: Effects of Physiological Fetal Growth Determinants on Diagnosis Obstet Gynecol Int. 2013; 2013: 708126. Published online 2013 Jun 23.

131. Dobbins TA, Sullivan EA, Roberts CL, Simpson JM (2012) Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age, 1998–2007. *Med J Aust* 197: 291–294.

132. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, et al. (2001) A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 108: E35.

133. Li Dai, Changfei Deng, Yanhua Li, Jun Zhu, Birth Weight Reference Percentiles for

Chinese PLoS One. 2014; 9(8): e104779. Published online 2014 Aug 15. doi: 10.1371/journal.pone.0104779

134. Bakketeig LS (1998) Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. Eur J Clin Nutr 52 Suppl 1S1–4.

135. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J , et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. J Epidemiol Community Health 2015;69:826–33.

136. Sadovsky AD, Matijasevich A, Santos IS , et al. LBW and IUGR temporal trend in 4 population-based birth cohorts: the role of economic inequality. BMC Pediatr 2016;16:115.

137. Resnik R (2007) One size does not fit all. *Am J Obstet Gynecol* 197: 221–222.

138. Glinianaia SV, Ghosh R, Rankin J , et al. No improvement in socioeconomic inequalities in birthweight and preterm birth over four decades: a population-based cohort study. BMC Public Health 2013;13:345.

139. Swamy GK, Edwards S, Gelfand A, James SA, Miranda ML (2012) Maternal age, birth order, and race: differential effects on birthweight. J Epidemiol Community Health 66: 136–142.

140. Ogunyemi D, Manigat-Wilson B, Bazargan M, Pan D (2007) Birth weight for gestational age patterns by ethnicity, gender, and parity in an urban population. South Med J 100: 615–616.

141. Suhag, A., Berghella, V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. Curr Obstet Gynecol Rep 2, 102–111 (2013).

142. Haram K, Svendsen E, Myking O (2007) Growth Restriction: Etiology, Maternal and Neonatal Outcome. A Review. Current Women's Health Reviews 3: 145-160.

143. Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. Nutr Rev. 2011;69 Suppl 1(Suppl 1):S23-S29.

144. Little MP, Brocard P, Elliott P, Steer PJ (2005) Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study. Am J Obstet Gynecol 193: 220-226.

145. van den Berg G, van Eijsden M, Galindo-Garre F, et al. Smoking overrules many

other risk factors for small for gestational age birth in less educated mothers. Early Hum Dev 2013;89:497–501.

146. Resnik R (2002) Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 99: 490-496.

147. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR (2005) Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. J Matern Fetal Neonatal Med 18: 23-30.

148. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B (2007) Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. J Reprod Med 52: 1046-1051.

149. McCowan L, Horgan RP (2009) Risk factors for small for gestational age infants. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 23: 779-793.

150. Tara Manandhar, Bharat Prashad, Mahindra Nath Pal Risk Factors for Intrauterine Growth Restriction and Its Neonatal Outcome, Manandhar et al., Gynecol Obstet 2018, 8:2

151. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathology in fetal growth restriction. Eur J Obstetr Gynecol Reproduct Biol 2011;155:36-40.

152. Патология плаценты / [Ред. Ю.Г. Антипкина, Т.Д. Задорожная, О.І.Парницкая]. – К.: ООО «Атопол», 2016. – 127 с.

153. Günyeli I, Erdemoğlu E, Ceylaner S, Zergeroğlu S, Mungan T. Histopathological analysis of the placental lesions in pregnancies complicated with IUGR and stillbirths in comparison with noncomplicated pregnancies. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2011;12(2):75-79. Published 2011 Jun 1.

154. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W, Charles AK, Erwich JJ, Plösch T, Gordijn SJ. The Possible Role of Placental Morphometry in the Detection of Fetal Growth Restriction. Front Physiol. 2019 Jan 8;9:1884.

155. Andescavage N., duPlessis A., Metzler M., Bulas D., Vezina G., Jacobs M., et al. . (2017). *In vivo*assessment of placental and brain volumes in growth-restricted fetuses with and without fetal Doppler changes using quantitative 3D MRI. J. Perinatol. 37, 1278–1284. 10.1038/jp.2017.129

156. Burton, Graham J., and Eric Jauniaux. "Pathophysiology of placental-derived fetal

growth restriction." American journal of obstetrics and gynecology 218.2 (2018): S745-S761.

157. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. Endocr Rev. 2006;27(2):141–69.
158. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. Reproduction. 2004;127(5):515–26.
159. Rosenberg A. The IUGR newborn. Semin Perinatol. 2008;32(3):219–24.
160. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. (2018) 218:S745–61. 10.1016/j.ajog.2017.11.577
161. Ross M.G.. Fetal growth restriction. In: Smith C.V., Fetal growth restriction. New York, NY: Updated: July 25, 2018. Accessed: May 2, 2019.
162. Амосов Н.М., Сидоренко Л.М., Минцер О.П. и др. (1975) Факторы риска протезирования митрального клапана. Грудная хирургия, 3: 9–16
163. Кульбак С. (1967) Теория информации и статистика. Москва, Наука, 408 с.
164. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Карданова МА. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(4):5- 14.