

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТЕР-ТУМАСОВА АННА ГРИГОРІВНА

УДК: 618.36-008.6:618.33:612.115

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ МАТЕРИНСЬКОГО ТА ПЛОДОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ
ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ ДИСФУНКЦІЇ**

Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Спеціальність: 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ А.Г. ТЕР-ТУМАСОВА

Науковий керівник: Леуш Сергій Станіславович, доктор медичних
наук, доцент

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Тер-Тумасова А.Г. Особливості материнського та плодового фібринолізу при плацентарній дисфункції. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, 2026.

Дисертаційну роботу присвячено питанням встановлення нових патогенетичних чинників розвитку плацентарної дисфункції та оптимізації тактики ведення жінок з плацентарною дисфункцією.

Плацентарна дисфункція (ПД) – складний клінічний синдром, обумовлений морфологічними і функціональними змінами, а також порушенням компенсаторно-приспосувальних реакцій, які забезпечують повноцінність плаценти як органа, адекватний фетальний ріст, нормальний розвиток органів і систем плода.

Причини розвитку ПД можна поділити на ендогенні (генетичні, інфекційні, ендокринні фактори, які викликають порушення плацентації, ангиогенеза і васкуляризації, порушення диференцювання ворсин хоріона, що призводить до формування первинної ПД) та екзогенні (екстрагенетичні захворювання, ускладнення вагітності, які призводять до порушення матково-плацентраного та плодово-плацентарного кровообігу, в результаті чого формується вторинна ПД).

Клінічно ПД проявляється у вигляді хронічного або гострого дистресу плода, може призводити до затримки росту плода (ЗРП). Серед вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією частота ПД складає 24-45%, при загрозі переривання вагітності її діагностують у 85-99% жінок, при бактеріально-вірусних інфекціях – у 60%, при артеріальній гіпертензії – у 45%, при преєклампсії – у 30%. В 40-60 % випадків перинатальної смертності пов'язано з патологією плацент, частота зв'язаної з ПД перинатальної захворюваності

складає від 587 ‰ до 880 ‰. При цьому на долю гіпоксично-ішемічних уражень центральної нервової системи (ЦНС) припадає 50% (за деякими даними до 60-90%), дихальні порушення та синдром меконіальної аспірації зустрічаються у 11 ‰, а проведення реанімаційних заходів – у 15%.

ЗРП також є однією з найважливіших медичних проблем, що сполучена з високою перинатальною захворюваністю та смертністю, інвалідизацією дітей та розвитком у них хронічної патології. У відповідності до МКХ - 10 та Наказу МОЗ України № 1718 від 02.10.2005р., ЗРП - ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної недостатності та призводить до народження немовля з масово - ростовими параметрами нижче 10 - і процентілі для даного терміну гестації. За даними ВООЗ частота ЗРП коливається від 6,5% в країнах Європи до 31,1% в країнах Центральної Азії. За даними перинатальної статистики, в Україні частота ЗРП у різних регіонах складає від 10 до 22% серед доношених новонароджених та від 18 до 22% серед недоношених. У дітей, що народилися з ЗРП, спостерігаються прояви неврологічного та інтелектуального дефіциту. Вони мають нижчі показники розумово - психічного розвитку, проблеми з навчанням та поведінкою. У цих дітей частіше виявляються затримка розумового розвитку, церебральний параліч, епілепсія, розвиток артеріальної гіпертензії. В 1 - 3% випадків дітей з ЗРП зустрічається синдром раптової дитячої смерті.

Мета дослідження: зниження перинатальних ускладнень у жінок з плацентарною дисфункцією шляхом вивчення особливостей фібринолізу новонароджених і оптимізація тактики ведення жінок з плацентарною дисфункцією.

Матеріали та методи дослідження. Проспективне когортне дослідження було проведено на базі Комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр міста Києва» протягом 2022-2024 років. На базі КНП «Перинатального центру м. Києва» розташовується кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, дослідження було проведено в рамках науково-дослідницької роботи кафедри.

Враховуючи сформульовану мету, до дослідження включали вагітних жінок, яким було діагностовано плацентарну дисфункцію та/або затримку росту плода (як основний клінічний прояв плацентарної дисфункції). Не включали до дослідження жінок з багатоплідною вагітністю, антенатально підтвердженими вадами розвитку плода, а також вагітних з декоменсованою екстрагентіальною патологією та онкопатологією в анамнезі (будь-якої локалізації та стадії).

164 роділлі та відповідно 164 новонароджених було включено до дослідження. Досліджувані були розподілені на дві групи: I група – 67 роділь з затримкою росту плода, які під час вагітності вживали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) і відповідно 67 новонароджених.

II група – 51 роділля з затримкою росту плода, які під час вагітності не вживали АСК і відповідно – 51 новонароджений.

Контрольну групу (КГ) склали 46 роділь з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічним перебігом пологів і відповідно 46 новонароджених.

Ацетилсаліцилова кислота була призначена перорально у профілактичній дозі 150 мг вагітним 1 раз на добу з 12-го по 16-й тиждень, урахувавши фактори ризику розвитку прееклампсії згідно з Наказом МОЗ України «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 р. №1437.

Всі включені до дослідження жінки підписували «Проінформовану згоду» на участь, де було прописано потенційну користь від проведеного дослідження. Дане дослідження було проведено без додаткових ризиків для пацієнтів. Забір венозної крові відбувався під час рутинних діагностичних маніпуляцій у роділь. Забір крові новонародженого проводився з артерії пуповини після її перетискання. Маніпуляції здійснювались досвідченим персоналом під контролем дослідника. Фінансування дослідження проводилось за рахунок дисертанта.

У всіх пацієнток був ретельно зібраний соматичний та репродуктивний анамнез, проведено аналіз перебігу даної вагітності, проведено розподіл за віком та індексом маси тіла. З урахуванням соціально-психологічних чинників, також було проведено оцінку психоемоційного стану жінок за допомогою шкали Бека.

На наступному етапі дослідження проводили оцінку лабораторних показників пацієток, а саме результати гемограми, коагулограми та ротаційної тромбоеластометрії, а також проводили аналіз газового складу крові. За допомогою інструментальних методів дослідження був проведений розподіл в досліджуваних групах за ступенем прояву плацентарної дисфункції, встановлені критерії діагностики дистресу.

Виявлені відмінності у віковому розподілі між групами є закономірними та клінічно обґрунтованими. Переважання вагітних віком 35 років і старше у першій групі може бути пов'язано зі зростанням частоти плацентарної дисфункції, ендотеліальних порушень та супутньої екстрагенітальної патології у жінок пізнього репродуктивного віку. Саме ця категорія вагітних частіше потребує призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти з профілактичною метою згідно сучасних рекомендацій. У другій групі домінували жінки середнього репродуктивного віку (25-34 роки), що може свідчити про відсутність показань до призначення АСК, незважаючи на наявність затримки росту плода.

Вищий середній вік вагітних у групах із затримкою росту плода, особливо у жінок 35 років і старше, асоціювався з більшою частотою підвищеного індексу маси тіла, гіпертензивних розладів вагітності та прееклампсії. Зазначені стани сприяють порушенню матково-плацентарного кровообігу, що підтверджується результатами доплерометрії, зокрема індексом резистентності маткових артерій та артерії пуповини у вагітних старшого репродуктивного віку.

Досліджувані групи відрізнялися за ІМТ. У першій групі переважали вагітні з надлишковою масою та ожирінням, тоді як у контрольній групі у більшості жінок відзначали нормальний ІМТ. Зазначене важливо враховувати при оцінці ризику плацентарної дисфункції та стану гемостазу, адже підвищений ІМТ асоціюється з порушеннями прокоагулянтного та фібринолітичного балансу і може впливати на ефективність профілактичної терапії, такої, як прийом АСК. Натомість у контрольній групі переважали роділлі віком до 25 років, що відповідає більш сприятливому репродуктивному профілю, меншій частоті соматичної патології та нижчому ризику плацентарних ускладнень, що зумовлює

фізіологічний перебіг вагітності. За результатами комбінованого скринінгу першого триместру у жінок в контрольній групі визначались фізіологічні доплерометричні характеристики, що зумовлювало сприятливий перебіг вагітності.

Ранні ускладнення вагітності — загрозливий аборт, ретрохоріальна гематома та ранні гестози — зустрічалися з подібною частотою у жінок першої та другої груп. Так, загрозливий аборт спостерігався у 17,9% вагітних першої групи та у 27,5% пацієток другої групи, ретрохоріальна гематома — у 10,4% та 15,7% відповідно, ранні гестози — у 22,4% та 29,4%. Статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність впливу аспірину на розвиток ранніх ускладнень вагітності. Пізні ускладнення вагітності мали інший характер. Гіпертензивні розлади після 20 тижнів, включно з преєклампсією, реєструвалися у 17,9% жінок першої групи та у 27,5% жінок другої групи. Хоча різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,26$), спостерігалася чітка тенденція до зниження частоти гіпертензивних ускладнень у жінок, які отримували ацетисаліцилову кислоту, що узгоджується з сучасними рекомендаціями щодо його профілактичного застосування. набряки вагітних зустрічалися у 25,4% жінок першої групи та у 21,6% другої групи, а гепатози вагітних — у 11,9% та 9,8% відповідно, без статистично значущих відмінностей між групами. Анемія вагітних була поширеним ускладненням у жінок з плацентарною дисфункцією і спостерігалася у 28,4% жінок першої групи та у 33,3% другої групи ($p > 0,05$). У контрольній групі анемія виявлялася лише у 4,3% випадків. Усі вагітні контрольної групи, за винятком поодиноких випадків анемії, мали фізіологічний перебіг вагітності без ускладнень, що підтверджує адекватність формування груп порівняння.

Прийом АСК за рахунок плацентарної регуляції дозволяє досягнути більшого гестаційного терміну до настання дистресу плода. Середній гестаційний вік у першій групі був вищий - 33-36 тижнів, що склало 50,75% всіх досліджуваних, що приймали АСК (34 жінок). Натомість у другій групі, дистрес плода виникав раніше, в терміні гестації 28-32 тижнів у 54,9% випадків (28

жінок). Відмінність є статистично значимою на рівні значимості $p < 0.05$. На підставі отриманих даних можна дійти висновку, що при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти порушення плацентарної регуляції формуються не гостро, а поступово, що, ймовірно, створює умови для активації адаптаційних механізмів у системі мати–плацента–плід, що у свою чергу, проявляється розвитком компенсаторних процесів, спрямованих на підтримання адекватного плацентарного кровообігу.

Короткострокова варіабельність (STV) серцевого ритму плода є одним із найбільш інформативних і чутливих показників функціонального стану плода та має доведену кореляцію з показниками кислотно-лужного стану, зокрема рівнем рН крові плода. Зниження короткочасної варіабельності відображає пригнічення автономної нервової регуляції серцевої діяльності, що зазвичай супроводжує розвиток гіпоксії та метаболічного ацидозу. Водночас STV не може розглядатися як єдиний критерій оцінки ацидемії плода, оскільки на зміни рН крові також впливають інші кардіотокографічні параметри, зокрема характер і тривалість децелерацій, рівень загальної варіабельності, базальний серцевий ритм, а також дані біофізичного профілю плода (БПП). Таким чином, STV слід розцінювати як незалежний і високочутливий, проте не ізольований маркер порушень кислотно-лужної рівноваги плода, яка має найбільшу діагностичну цінність у поєднанні з комплексною оцінкою інших показників антенатального моніторингу. Доцільно підкреслити, що використання STV у клінічній практиці набуло особливого значення з упровадженням комп'ютеризованого аналізу кардіотокограм, який забезпечує об'єктивність оцінки та зменшує короткострокову варіабельність. Саме кількісна оцінка короткострокової варіабельності дозволяє виявляти ранні прояви порушення оксигенації плода ще до розвитку виражених змін базального ритму або появи патологічних децелерацій. Разом із тим, інтерпретація показників STV повинна здійснюватися з урахуванням гестаційного терміну, фази сну й активності плода, а також супутніх материнських і плацентарних факторів, що можуть впливати на автономну регуляцію серцевої діяльності.

Таким чином, інтеграція STV в алгоритми комплексного фетального моніторингу підвищує прогностичну точність оцінки ризику ацидемії.

У пацієток з ЗРП спостерігається підвищення рівня фібриногену та D-димеру, що відображає гіперкоагуляційний профіль та активацію фібринолітичного компонента системи гемостазу. Прийом АСК у першій групі призводить до статистично значущого зниження D-димеру порівняно з другою групою, що підтверджує його антиагрегантний та профілактичний ефект. Інші показники — протромбіновий час, АЧТЧ та тромбоцити — статистично не відрізнялися між групами, що свідчить про відносну стабільність коагуляційної системи при профілактичній терапії. Таким чином, ацетилсаліцилова кислота ефективно нормалізує показники фібринолізу у вагітних з ЗРП і може зменшувати ризик тромбоемболічних ускладнень. Метод РОТЕМ дозволив оцінити динаміку формування згортка та активність фібринолізу. У групах із ЗРП спостерігається: збільшення α , A5, A10, A20 і MCF, що характеризує швидке та міцне формування згортка, що відповідає гіперкоагуляційному профілю; зниження ML, що відповідає за уповільнення фібринолізу; СТ не відрізняється значущо, що свідчить про стабільність ініціації коагуляції. У вагітних із ЗРП спостерігається гіперкоагуляційний профіль: підвищений фібриноген, збільшена швидкість та міцність формування згустку (α , A5–A20, MCF) та уповільнений фібриноліз (ML).

У новонароджених із ЗРП спостерігається метаболічний ацидоз із компенсаторними змінами газового складу крові. Прийом АСК матерями (I група) дещо зменшує різницю між рН матері та плода та впливає на $p\text{CO}_2$ і ВЕ, однак не усуває повністю порушень кислотно-лужного стану. У контрольній групі усі показники газів крові матері та новонароджених залишаються у межах фізіологічної норми, що підтверджує безпечний перебіг вагітності та нормальний розвиток плода. Кореляційний аналіз показав, що рН матері та HCO_3^- корелюють із рН та ВЕ плода ($r = 0,65-0,72$, $p < 0,05$). Тобто порушення кислотно-лужної рівноваги у матері прямо пов'язані з формуванням

метаболічного ацидозу у плода. Респіраторна складова ($p\text{CO}_2$) не мала статистично значущого впливу на ацидоз плода.

Також був проведений кореляційний аналіз показників кислотно-лужної рівноваги з доплерометричними параметрами та клінічними чинниками. Проведений аналіз взаємозв'язків між показниками кислотно-лужного стану крові матері та новонародженого і параметрами матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу виявив наявність чітких патофізіологічно обґрунтованих асоціацій. Встановлено, що у пацієток першої групи, для яких характерні підвищені значення пульсаційного індексу та індексу резистентності в маткових артеріях і артерії пуповини, спостерігалось зниження рН крові новонароджених та зростання $p\text{CO}_2$, що свідчить про розвиток метаболічного та респіраторного ацидозу.

Зокрема, підвищення ПІ та ІР в артерії пуповини асоціювалося зі зменшенням $p\text{O}_2$ у крові пуповинної артерії та зниженням концентрації бікарбонатів (HCO_3^-), що вказує на погіршення газообміну та зниження компенсаторних можливостей плода.

Негативна динаміка показників ВЕ (більш виражений дефіцит основ) у новонароджених першої групи корелювала з зниженням цереброплацентарного співвідношення (ЦПС), що підтверджує зв'язок між централізацією плодового кровообігу та формуванням внутрішньоутробної гіпоксії.

Зв'язок з показниками СМА та ЦПС. Зменшення ЦПС у першої групі супроводжувалося більшим градієнтом рН між матір'ю та плодом (Δ рН), що свідчить про напруження компенсаторних механізмів кислотно-лужної рівноваги. Водночас у другій та контрольній групах з вищими значеннями ЦПС відзначалася стабільність рН та менш виражені зміни ВЕ, що вказує на ефективну адаптацію плода до внутрішньоутробних умов.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, затримка росту плода, передчасні пологи, пологи, вагітність, плацента, пуповина, артерія пуповини, дистрес плода, доплерометрія, біофізичний профіль плода, кардіотокографія, кислотно-

лужний баланс, фібриноліз, ацетилсаліцилова кислота, система «мати-плацента-плід».

ABSTRACT

Ter-Tumasova A.H. Features of Maternal and Fetal Fibrinolysis in Placental Dysfunction. A qualified scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in the Field of Knowledge 22 Health Care, Specialty 222 Medicine. – O.O Bohomolets National Medical University, Kyiv, 2026.

The dissertation is focused on the identification of new pathogenetic factors in the development of placental dysfunction and the optimization of management strategies for women with placental dysfunction.

Placental dysfunction (PD) is a complex clinical syndrome caused by morphological and functional changes, as well as impaired compensatory and adaptive responses that ensure the full functioning of the placenta as an organ, adequate fetal growth, and normal development of fetal organs and systems.

The causes of PD development can be divided into endogenous (genetic, infectious, endocrine factors that cause placental disorders, angiogenesis and vascularization, and impaired differentiation of chorionic villi, leading to the formation of primary PD) and exogenous (extra-genetic diseases, complications of pregnancy that lead to impaired uterine-placental and fetal-placental blood circulation, resulting in the formation of secondary PD).

Clinically, PD manifests itself in the form of chronic or acute fetal hypoxia and can lead to fetal growth restriction (FGR). Among pregnant women with obstetric and extragenital pathology, the frequency of PD is 24-45%; in cases of threatened miscarriage, it is diagnosed in 85-99% of women; in cases of bacterial and viral infections, it is diagnosed in 60% of women; in cases of arterial hypertension, it is diagnosed in 45% of women; and in preeclampsia, it is diagnosed in 30% of women. In 40-60% of cases of perinatal mortality, it is associated with placental pathology, and

the frequency of perinatal morbidity associated with PD ranges from 587 ‰ to 880 ‰. At the same time, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system (CNS) account for 50% (according to some data, up to 60-90%), respiratory disorders and meconium aspiration syndrome occur in 11%, and resuscitation measures are performed in 15%.

IUGR is also one of the most important medical problems associated with high perinatal morbidity and mortality, disability in children, and the development of chronic pathology in them. In accordance with ICD-10 and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 782 of 29.12.2005, SGA is a complication of pregnancy that develops as a result of placental insufficiency and leads to the birth of an infant with weight and height parameters below the 10th percentile for the given gestational age. According to WHO data, the incidence of IUGR ranges from 6.5% in European countries to 31.1% in Central Asian countries. According to perinatal statistics, in Ukraine, the incidence of IUGR in different regions ranges from 10 to 22% among full-term newborns.

Materials and methods. The research was conducted at the Kyiv Perinatal Centre, a municipal non-profit enterprise, between 2022 and 2024. The Department of Obstetrics and Gynaecology No. 1 of the Bogomolets National Medical University is located at the Kyiv Perinatal Centre, and the study was conducted as a part of the department's research work.

The research was conducted using a prospective cohort design.

Considering the stated objective, the research included pregnant women diagnosed with placental dysfunction and/or fetal growth restriction (as the main clinical manifestation of placental dysfunction). Women with multiple pregnancies, antenatally confirmed fetal malformations, as well as pregnant women with decompensated extragenital pathology and a history of oncopathology (of any location and stage) were not included in the study.

164 parturients and 164 newborns were included in the research. The women under study were divided into two groups: Group I – 67 parturients with fetal growth restriction who used acetylsalicylic acid (ASA) during pregnancy and 67 newborns.

Group II – 51 women with fetal growth restriction who did not use ASA during pregnancy and 51 newborns.

The control group (CG) consisted of 46 women with a physiological course of pregnancy and a physiological course of labour and 46 newborns.

Acetylsalicylic acid was prescribed orally in a prophylactic dose of 150 mg to pregnant women once a day from the 12th to the 16th week, taking into account the risk factors for the development of preeclampsia in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine "On the organisation of outpatient obstetric - gynaecological care in Ukraine" dated 15 July 2011 № 417 and the Order of the Ministry of Health of Ukraine "Normal pregnancy" dated 9 August 2022 № 1437.

All women included in the study signed an 'Informed Consent' form for participation, which outlined the potential benefits of the research. This study was conducted without additional risks to patients. Venous blood samples were taken during routine diagnostic procedures in women in labour, and blood samples from newborns were taken from the umbilical artery after it had been clamped. The procedures were performed by experienced personnel under the supervision of the researcher. The study was self-funded.

All patients had their somatic and reproductive history carefully collected, the course of the pregnancy analysed, and were classified by age and body mass index. Considering the current situation (the ongoing war), the women's psycho-emotional state was also assessed using the Beck scale. Next, the subjects' laboratory parameters were assessed, namely the results of a complete blood count, coagulogram and rotational thromboelastometry, and blood gas composition was analysed. Using instrumental research methods, the women under study were divided into groups according to the degree of placental dysfunction, and criteria for the diagnosis of distress were established.

The differences in age distribution between the groups are consistent and clinically justified. The predominance of pregnant women aged 35 years and older in group I may be associated with the known increase in the frequency of placental dysfunction, endothelial disorders and concomitant extragenital pathology in women

of late reproductive age. It is this category of pregnant women that more often requires the prescription of low doses of acetylsalicylic acid for prophylactic purposes in accordance with current recommendations.

The higher average age of pregnant women in groups with fetal growth restriction, especially in women aged 35 and older, was associated with a higher frequency of increased body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and preeclampsia. These conditions contribute to impaired uteroplacental blood flow. This is confirmed by Doppler ultrasound results, in particular the resistance index of the uterine arteries and umbilical artery in pregnant women of advanced reproductive age.

The study groups differed in terms of BMI. Group I consisted mainly of pregnant women who were overweight or obese, while most women in the control group had BMI within a healthy range. This is important to consider when assessing the risk of placental dysfunction and haemostasis, as increased BMI is associated with disturbances in procoagulant and fibrinolytic balance and may affect the effectiveness of preventive therapy, such as aspirin use.

In contrast, the control group was dominated by women under the age of 25, which corresponds to a more favourable reproductive profile, a lower incidence of somatic pathology and a lower risk of placental complications, resulting in a physiological course of pregnancy. Based on the results of combined first trimester screening, women in the control group had physiological Doppler characteristics, which led to a favourable course of pregnancy.

Early complications of pregnancy — threatened miscarriage, retrochorial haematoma and early gestosis — occurred with similar frequency in groups I and II. Thus, threatened miscarriage was observed in 17.9% of females in group I and in 27.5% in group II, retrochorial haematoma — in 10.4% and 15.7%, respectively, and early gestosis — in 22.4% and 29.4%. No statistically significant difference between the groups was found ($p > 0.05$), indicating no effect of aspirin on the development of early pregnancy complications. Late pregnancy complications were of a different nature. Hypertensive disorders after 20 weeks, including preeclampsia, were recorded in 17.9% of women in group I and in 27.5% of women in group II. Although the

difference was not statistically significant ($p=0.26$), there was a clear trend towards a decrease in the frequency of hypertensive complications among patients receiving acetylsalicylic acid, which is consistent with current recommendations for its prophylactic use. Oedema among pregnant women was found in 25.4% of women in group I and 21.6% in group II, and hepatosis among patients was found in 11.9% and 9.8%, respectively, with no statistically significant differences between the groups. Anaemia among females was a common complication among women with placental dysfunction and was observed in 28.4% of women in group I and 33.3% in group II ($p>0.05$). In the control group, anaemia was found in only 4.3% of cases. All pregnant women in the control group, with the exception of isolated cases of anaemia, had a physiological course of pregnancy without complications, which confirms the adequacy of the formation of comparison groups.

Taking ASA due to placental regulation allows for a longer gestation period before foetal distress occurs. The average gestational age in group I was higher - 33-36 weeks, which accounted for 50.75% of all subjects taking ASA (34 women in labour). In contrast, in group II, fetal distress occurred earlier, at 28-32 weeks of gestation in 54.9% of cases (28 women). The difference is statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

Based on the data obtained, it can be concluded that when acetylsalicylic acid is used, placental regulation disorders develop gradually rather than acutely, which probably creates conditions for the activation of adaptive mechanisms in the mother-placenta-fetus system. This, in turn, manifests itself in the development of compensatory processes aimed at maintaining adequate placental blood flow.

STV (short-term variability) of the fetal heart rate is one of the most informative and sensitive indicators of the functional state of the fetus and has a proven correlation with indicators of acid-base status, in particular the pH level of the fetal blood. A decrease in STV reflects suppression of the autonomic nervous regulation of cardiac activity, which usually accompanies the development of hypoxia and metabolic acidosis. At the same time, STV cannot be considered as the sole criterion for assessing fetal acidemia, since other cardiotocographic parameters also influence blood pH

changes, in particular the nature and duration of decelerations, the level of overall variability, the basal heart rate, and fetal biophysical profile data. Thus, STV should be regarded as an independent and highly sensitive, but not isolated, marker of fetal acid-base balance disorders, which has the greatest diagnostic value in combination with a comprehensive assessment of other antenatal monitoring indicators. It should be emphasised that the use of STV in clinical practice has become particularly important with the introduction of computerised analysis of cardiotocograms, which ensures objectivity of assessment and reduces inter-observer variability.

It is the quantitative assessment of short-term variability that allows detecting early signs of fetal oxygenation disorders even before the development of pronounced changes in the basal rhythm or the appearance of pathological decelerations. At the same time, the interpretation of STV indicators should be carried out taking into account the gestational age, the phase of sleep and fetal activity, as well as concomitant maternal and placental factors that may affect the autonomic regulation of cardiac activity. Thus, the integration of STV into comprehensive fetal monitoring algorithms increases the prognostic accuracy

Pregnant women with fetal growth restriction have increased levels of fibrinogen and D-dimer, reflecting a hypercoagulable profile and activation of the fibrinolytic component of the haemostatic system. Taking ASA in group I leads to a statistically significant decrease in D-dimer compared to group II, confirming its antiplatelet and prophylactic effect. Other indicators — prothrombin index, APTT, and platelets — did not differ statistically between the groups, indicating relative stability of the coagulation system during prophylactic therapy. Thus, acetylsalicylic acid effectively normalises fibrinolysis parameters in pregnant women with fetal growth restriction and may reduce the risk of thromboembolic complications. The newborns with FGR have metabolic acidosis with compensatory changes in blood gas composition. Taking ASA by mothers (group I) slightly reduces the difference between the pH of the mother and the fetus and affects $p\text{CO}_2$ and BE, but does not completely eliminate acid-base disturbances. In the control group, all blood gas parameters of mothers and newborns remain within physiological norms, confirming a safe pregnancy and normal fetal

development. The ROTEM method allowed us to assess the dynamics of clot formation and fibrinolysis activity. In groups with DIC, the following was observed: an increase in α , A5, A10, A20 and MCF, which characterises rapid and strong clot formation, corresponding to a hypercoagulable profile; a decrease in ML, which is responsible for slowing down fibrinolysis; CT did not differ significantly, indicating the stability of coagulation initiation. Pregnant women with DIC have a hypercoagulable profile: increased fibrinogen, higher clot formation rate and strength (α , A5–A20, MCF) and slowed fibrinolysis (ML).

Newborns with FGR have metabolic acidosis with compensatory changes in blood gas composition. Taking ASA by mothers (group I) slightly reduces the difference between the pH of the mother and the fetus and affects $p\text{CO}_2$ and BE, but does not completely eliminate acid-base disturbances. In the control group, all blood gas parameters of mothers and newborns remain within physiological norms, confirming a safe pregnancy and normal fetal development.

Correlation analysis showed that maternal pH and HCO_3^- correlate with fetal pH and BE ($r = 0.65\text{--}0.72$, $p < 0.05$). That is, disturbances in the acid-base balance in the mother are directly related to the development of metabolic acidosis in the fetus. The respiratory component ($p\text{CO}_2$) had no statistically significant effect on fetal acidosis.

A correlation analysis of acid-base status indicators with Doppler parameters and clinical factors was also performed. The analysis of the relationships between the acid-base status indicators of the mother's and newborn's blood and the parameters of uteroplacental and foetal-placental blood flow revealed the presence of clear pathophysiologically grounded associations.

The negative dynamics of VE indicators (more pronounced base deficiency) in newborns of group I correlated with a decrease in the cerebroplacental ratio, confirming the link between the centralisation of fetal blood circulation and the formation of intrauterine hypoxia.

Connection with MCA and CPR indicators. A decrease in CPR in group I was accompanied by a greater pH gradient between the mother and the fetus (ΔpH),

indicating the strain on the compensatory mechanisms of acid-base balance. At the same time, in groups II and the control group with higher CPR values, pH stability and less pronounced changes in VE were noted, indicating effective adaptation of the fetus to intrauterine conditions. Key terms: placental dysfunction, fetal growth restriction (FGR), small for gestational age (SGA) fetus, preterm delivery, fetal distress, Doppler ultrasound assessment, biophysical profile (BPP), computerized cardiotocography (cCTG), acid-base balance, fibrinolysis, acetylsalicylic acid (ASA)

Key terms: placental dysfunction, fetal growth restriction (FGR), preterm delivery, delivery, pregnancy, placenta, umbilical cord, umbilical artery, fetal distress, Doppler ultrasound assessment, biophysical profile (BPP), cardiotocography, acid-base balance, fibrinolysis, acetylsalicylic acid (ASA), «mother-placenta-fetus» system.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Леуш С. & Тер-Тумасова А. (2024). Вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на адаптацію плода при плацентарній дисфункції. Репродуктивне здоров'я жінки. (1): 42–47. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2024.301595> (Дисертанткою підготовлено огляд літературних джерел, аналіз отриманих результатів).
2. Леуш С.С., Слободяник О.Я., Осадчук С.В., Тер-Тумасова А.Г. (2024). Ефект «збереження мозку» та тромбоеластометричні особливості новонароджених із затримкою росту. Репродуктивна ендокринологія. 3-4(73): 45-50. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.45-50> (Авторові належить дизайн дослідження, добір літератури, збір та аналіз даних).
3. Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. (2024). Коагуляційні характеристики пуповинної крові при затримці росту плода. Український журнал Здоров'я жінки. 3(172): 67-71. <https://doi.org/10.15574/HW.2024.172.67> (Автором сформульовано дизайн дослідження, проведено статистичні обчислення та сформульовано висновки).

4. Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. (2024). Коагуляційні та гемодинамічні показники в недоношених і плодів із недостатнім ростом. Український журнал Здоров'я жінки. 5(174): 42-47. [https://doi.org/10.15574/HW.2024.5\(174\).4247](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).4247) (Авторові належать оформлення дизайну дослідження та обгрунтовані висновки).

5. Protsyk M., Ter-Tumasova A. & Leush S. (2024). Prematurity and growth retardation: different causes of fetal coagulation disorders. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 139-145.

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.139-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.139-145) (Дисертантові належить добір літературних джерел, аналіз отриманих результатів).

6. Тер-Тумасова А. Г., Леуш С. С. (2024). Фібриноліз пуповинної крові при затримці росту плода. Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини». Харків: 77-81. <https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/6e6a5a07-31cb-4fe6-8189-ae773698982d/content> (Дисертантові належать оформлення дизайну дослідження, формування його груп, а також обгрунтування висновків).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції	27
1.2 Сучасний погляд на патогенетичні чинники розвитку плацентарної дисфункції	30
1.3 Роль порушень системи гемостазу (коагуляції-фібринолізу) у розвитку плацентарної дисфункції	48
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1 Дизайн дослідження	58
2.2 Методи дослідження	60
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ	72
3.1 Соматичний анамнез обстежуваних пацієнток	72
3.2 Репродуктивний та гінекологічний анамнез обстежуваних пацієнток	76
РОЗДІЛ 4. ДАНІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	85
РОЗДІЛ 5. ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	91
РОЗДІЛ 6. СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ	98
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	106
ВИСНОВКИ	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	122
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	123
ДОДАТКИ	141

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BE – баланс еквівалентів (базовий надлишок)

CT (clotting time) – час коагуляції

MCF (maximum clot firmness) – максимальна щільність згортка

ML (maximum lysis) – ступінь лізису згортка

PAI-1, PAI-2- інгібітор активатора плазміногена 1, 2

tPA – тканинний активатор плазміногена

uPA – урокіназний активатор плазміногена

STV (short-term variability) - короткострокова варіабельність

АДФ – аденозин-5-дифосфат

АП – артерія пуповини

АСК – ацетилсаліцилова кислота

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

A5, A10, A20 – амплітуда щільності згортка на 5-й, 10-й, 20-й хвилині

БПП – біофізичний профіль плода

БПР – біпаріетальний розмір

ВП – венозна протока

ГГН – вісь – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь

ГКС – глюкокортикостероїдів

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЗРП – затримка росту плода

ЗЗОМТ – запальні захворювання органів малого тазу

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

ІФР-2 - інсуліноподібний фактор росту 2

КГ – контрольна група

КДК – кінцевий діастолічний кровоплин

КЛР – кислотно-лужна рівновага

КТГ – кардіотокографія

кКТГ - комп'ютерна кардіотокографія
МА – маткові артерії
МАРК – мітоген-активована протеїнази
МГП – малий для даного гестаційного віку плід
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НЕК – некротичний ентероколіт
ОГ – окружність голівки
ОЖ – окружність живота
ПВК – перивентрикулярний крововилив
ПВНПП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
ПД – плацентарна дисфункція
ПІ – пульсаційний індекс
ПМП – передбачувана маса плода
ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
ПЧ – протромбіновий час
РДС – респіраторний синдром
РОТЕМ – ротаційна тромбоеластометрія
РПП – ранні передчасні пологи
СД – систоло-діастолічне співвідношення
СЕК – субепідемальний крововилив
СМА – середньо-мозкова артерія
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
ТЕГ - тромбоеластографія
ЦНС – центральна нервова система
ЦПС – церебро-плацентарне співвідношення
УЗД – ультразвукове дослідження

ВСТУП

Актуальність обраної теми

Дослідження механізмів розвитку плацентарної дисфункції посідає центральне місце у сучасній репродуктивній медицині та перинаталогії. Плацентарна дисфункція (ПД) – складний клінічний синдром, обумовлений морфологічними і функціональними змінами, а також порушенням компенсаторно-приспосувальних реакцій, які забезпечують повноцінність плаценти як органа, адекватний фетальний ріст, нормальний розвиток органів і систем плода (Пасієшвілі Н.М., 2019 р) [10].

Причини виникнення ПД мають багатofакторну природу і можуть бути розподілені на дві основні групи: ендогенного та екзогенного генезу. Ендогенні - генетичні, інфекційні, ендокринні, які викликають порушення плацентації, ангиогенеза і васкуляризації, порушення диференціювання ворсин хоріона, що призводить до формування первинної ПД. Екзогенні - екстрагенітальні захворювання, ускладнення вагітності, які призводять до порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу, в результаті чого формується вторинна ПД (Венцківський Б.М., 2018 р) [2].

Основними клінічними проявами ПД є розвиток хронічного дистресу плода, а у разі критичних порушень плацентарної перфузії – виникнення гострих станів. Плацентарна дисфункція є також ключовим етіологічним чинником розвитку затримки росту плода (ЗРП). Серед вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією частота ПД складає 24-45%, при загрозі переривання вагітності її діагностують у 85-99% жінок, при бактеріально-вірусних інфекціях – у 60%, при артеріальній гіпертензії – у 45%, при преєклампсії – у 30%. 40-60 % випадків перинатальної смертності пов'язано з патологією плаценти, частота пов'язаної з ПД перинатальної захворюваності складає від 587 ‰ до 880 ‰. При цьому частка гіпоксично-ішемічних уражень центральної нервової системи (ЦНС) складає 50% (за деякими даними 60-90%),

дихальні порушення та синдром меконіальної аспірації зустрічаються у 11 %, а проведення реанімаційних заходів – у 15% (Пасієшвілі Н.М., 2019 р) [10].

Затримка росту плода також є однією з найбільш актуальних проблем сучасної акушерської практики, оскільки вона пов'язана з високим рівнем перинатальної захворюваності та смертності, інвалідизацією дітей і розвитком у них хронічної патології. У відповідності до МКХ - 10 та Наказу МОЗ України № 1718 від 02.10.2023р., ЗРП - ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної дисфункції та призводить до народження немовляти з масово - ростовими параметрами нижче 10 - і процентілі для даного терміну гестації [5].

За даними ВООЗ частота ЗРП коливається від 6,5% в країнах Європи до 31,1% в країнах Центральної Азії. За даними перинатальної статистики, в Україні частота ЗРП у різних регіонах складає від 10 до 22% серед доношених новонароджених та від 18 до 22% серед недоношених. У дітей, що народилися із ЗРП, спостерігаються прояви неврологічного та інтелектуального дефіциту. Вони мають нижчі показники розумово - психічного розвитку, проблеми з навчанням та поведінкою. У таких дітей частіше виявляються затримка розумового розвитку, церебральний параліч, епілепсія, розвиток артеріальної гіпертензії. 1 - 3% випадків синдрому раптової дитячої смерті припадає на дітей з ЗРП (Вдовиченко Ю.П., 2017 р) [1].

Враховуючи поліетіологічність плацентарної дисфункції, зберігається актуальність даної проблеми у сучасному акушерстві. Важливою умовою достатності кровопостачання плода є повноцінний фібриноліз як фактор збереження рідкого стану крові. Водночас з'являються нові методики дослідження процесів фібринолізу, що відкриває нові можливості у вивченні патогенезу різних акушерських ускладнень, зокрема плацентарної дисфункції.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження виконано в межах плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, відповідно до теми «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки

з урахуванням медичних та соціальних наслідків» (0119U103879), затвердженої Вченою радою навчального закладу.

Мета дослідження - зниження перинатальних ускладнень у жінок з плацентарною дисфункцією шляхом вивчення особливостей фібринолізу новонароджених і оптимізація тактики ведення жінок з плацентарною дисфункцією.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок з плацентарною дисфункцією.
2. Вивчити особливості перебігу вагітності у жінок з плацентарною дисфункцією.
3. Дослідити особливості даних УЗД плодів та матково-плацентарного кровообігу при плацентарній дисфункції.
4. Дослідити закономірності діагностики дистресу плода при ПД.
5. Проаналізувати показники кислотно-лужної рівноваги у новонароджених з ПД та їхніх матерів.
6. Дослідити показники фібринолізу породіль з плацентарною дисфункцією та їхніх новонароджених в залежності від прийому АСК.
7. Вивчити стан новонароджених від вагітностей ускладнених плацентарною дисфункцією.

Об'єкт дослідження. Особливості перебігу вагітності та пологів, кислотно-лужної рівноваги та фібринолізу породіль та новонароджених при плацентарній дисфункції.

Предмет дослідження. Показники доплерометрії, кислотно-лужної рівноваги, коагулограми та ротаційної тромбоеластометрії при плацентарній дисфункції.

Методи дослідження: загальноклінічні, анамнестичний, анкетно-опитувальний, статистичні, лабораторні, інструментальні.

Наукова новизна дослідження. Вперше в Україні буде досліджено особливості взаємозв'язку кислотно-лужної рівноваги та показників фібринолізу у

породіль з плацентарною дисфункцією та їх новонароджених. Завдяки отриманим даним з нових позицій розглянуто співвідношення показників материнського та дитячого фібринолізу та кислотно-лужної рівноваги з точки зору формування затримки росту плода.

З нової точки зору розглянуто вплив профілактичного прийому ацетилсаліцилової кислоти на порушення фібринолізу, що є одним з ключових механізмів розвитку плацентарної дисфункції.

Практичне значення одержаних результатів.

Нові отримані дані є новим науковим підґрунтям для розробки способів профілактики плацентарної дисфункції.

Практичне впровадження прийому ацетилсаліцилової кислоти для попередження ускладнень вагітності отримало нове обґрунтування.

Отримані дані дозволили удосконалити практичний підхід до вибору терміну та способу розродження при плацентарній дисфункції.

Особистий внесок здобувача.

Дисертанткою спільно з науковим керівником було проведено пошук та обрано тему дослідження, для цього було розроблено науковий план, сформульовано стратегію виконання робіт, актуальність, мету та завдання. На підставі завдань дисертанткою за узгодженням з керівником було узгоджено дизайн дослідження. Самостійно виконано огляд сучасних публікацій присвячених проблемі плацентарної дисфункції та перинатальних наслідків, пов'язаних з нею, написано присвячений цьому розділ. Під контролем керівника дисертанткою особисто виконано лабораторну частину дослідження, а саме проведення тестів ротаційної тромбоеластометрії. Авторкою самостійно обрано статистичні методи та технічне забезпечення їхнього застосування. Під контролем керівника було сформульовано висновки та практичні рекомендації, опубліковано результати дослідження у вигляді статей, а також тез для науково-практичних конференцій. Дисертанткою самостійно написано та оформлено дану дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та конференціях: «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» (2023,2024рр.), м.Київ; V міжнародна науково-практична конференція «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини» 19 квітня 2024 р., Харків; Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я жінки. сучасні перинатальні стратегії» присвячена 30-річчю кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, 21-22 березня 2025р., м.Чернівці.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з них 3 у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 2 публікації - у фахових видання, включених до Scopus, 1 - тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертацію викладено на 147 сторінках друкованого тексту, вона складається з анотації, вступу, огляду літератури, дизайну, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 15 таблицями, 6 рисунками. Перелік літератури містить 136 джерел. Його викладено на 18 сторінках. Розділ «Додатки» на 7 сторінках містить відомості про публікації та апробацію результатів дослідження та додатки до дисертації.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (огляд літератури)

1.1. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції

Плацентарна дисфункція - це прогресуюче погіршення функціонування плаценти. Передача кисню та поживних речовин плоду через плаценту знижується, що завершується декомпенсованою гіпоксією та ацидозом. Такий процес призводить до гіпоксемії плода, яка, своєю чергою, стимулює зниження його метаболічних потреб, з метою збереження поживних речовин, що у підсумку призводить до внутрішньоутробної затримки росту плода [1].

Затримка росту плода асоціюється з підвищеним ризиком перинатальної смертності та захворюваності, з довгостроковими несприятливими наслідками для дитини. Пренатальне розпізнавання затримки росту плода є важливим завданням, спрямованим на запобігання мертвонародженню, до 30% випадків яких пов'язані із затримкою росту плода або недостатньою вагою для гестаційного віку наприкінці третього триместру. Новонароджені з масою тіла нижче 10-го перцентилля мають підвищений ризик перинатальної смертності, зокрема найбільшого ризику зазнають новонароджені з масою тіла нижче 3-го перцентилля. До 10-15% вагітностей ускладнюються через плацентарну дисфункцію, яка пов'язана з ризиком передчасних пологів, преєклампсії, затримки росту плода та мертвонародження. Для плодів із ЗРП ризик спонтанних передчасних пологів у 3 рази вищий порівняно з плодами без затримки росту, а також у 5-6 разів вищий ризик розвитку перинатальної смерті. На жаль, приблизно у 50% новонароджених ЗРП виявляють лише після пологів [1].

Затримка росту плода - ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної дисфункції та призводить до народження немовляти з масово - ростовими параметрами нижче 10-го перцентилля для даного терміну гестації [5].

ЗРП - складне і багатофакторне захворювання, що впливає на розвиток плода, призводить до множинних перинатальних ускладнень і в даний час є основним чинником відтермінованих неврологічних розладів. ЗРП також пов'язана з порушеним постнатальним ростом, а численні спостереження у людей і тварин показали зв'язок між низькою масою тіла при народженні та розвитком серцево-судинних захворювань, включаючи підвищений ризик артеріальної гіпертензії, діабету, дисліпідемії та порушень коагуляції крові у дітей та дорослих [1,74].

ЗРП пов'язана з мертвнонародженням, перинатальною захворюваністю, неонатальною смертю та відтермінованими ускладненнями, такими як дитячий церебральний параліч (ДЦП), бронхо-легенева дисплазія (БЛД) [119]. До 53% передчасних мертвнонароджень і 20% доношених мертвнонароджень мають ознаки ЗРП [21]. Причини ЗРП можуть бути материнськими, фетальними або плацентарними. До захворювань матері належать хронічна гіпертензія, гіпертензія, спричинена вагітністю, важка залізодефіцитна анемія, захворювання нирок, цукровий діабет, аутоімунні захворювання тощо [19,72]. До плодових причин належать найчастіше генетичні аномалії та внутрішньоутробні інфекції плода.

ЗРП вважають ранньою в разі діагностики до 32 тижневого терміну. Від ЗРП з пізнім початком вона відрізняється також клінічними проявами, асоціацією з ПЕ та тяжкістю плацентарної дисфункції [2].

Перинатальний результат ЗРП залежить від вираженості затримки росту. Передбачувана вага плода нижче 3-го перцентилю та/або аномальна доплерографія пуповинної артерії тісно пов'язані з несприятливим перинатальним результатом. Нещодавнє дослідження показало, що частота перинатальної смерті є найвищою у тих, у кого маса тіла при народженні нижча за 2,3-й центиль, поступово знижуючись зі збільшенням маси тіла при народженні до 80-го та 90-го центилів, при яких спостерігається найнижчий рівень смертності [84].

В даний час не існує ефективного лікування, яке б дозволило надати ЗРП зворотного перебігу, крім обережного розродження [56]. Затримка росту плода належить до акушерських ускладнень з найбільшими варіаціями клінічних інтерпретацій результатів моніторингу та рекомендацій щодо терміну вагітності на момент розродження [84]. Пренатальне розпізнавання ЗРП залишається головною проблемою в повсякденній акушерській практиці. Правильне спостереження, антенатальне ведення та терміни пологів можуть покращити результати для плода та новонароджених.

За даними ВООЗ частота ЗРП коливається від 6,5% в країнах Європи до 31,1% у країнах Центральної Азії. За даними перинатальної статистики, в Україні частота ЗРП у різних регіонах складає від 10 до 22% серед доношених новонароджених та від 18 до 22% серед недоношених. У дітей, що народилися з ЗРП, спостерігаються прояви неврологічного та інтелектуального дефіциту. Вони мають нижчі показники розумово - психічного розвитку, проблеми з навчанням та поведінкою. У таких дітей частіше виявляються затримка розумового розвитку, церебральний параліч, епілепсія, розвиток артеріальної гіпертензії. В 1 - 3% випадків дітей з ЗРП зустрічається синдром раптової дитячої смерті [3].

Морфологічні та візуальні ознаки плацентарної дисфункції.

З гістопатологічної точки зору плацентарна дисфункція (ПД) є наслідком хронічного порушення матково-плацентарного та фето-плацентарного кровообігу і характеризується комплексом структурних змін у тканині плаценти. Найбільш типовими морфологічними ознаками ПД вважають фіброз та склероз ворсинок хоріона, зменшення щільності та розгалуженості ворсинчастого капілярного дерева, а також редукцію площі судинного русла, що безпосередньо обмежує можливості транспорту кисню та поживних речовин до плода [121].

Важливою гістопатологічною знахідкою є відкладення фібрину в міжворсинчастому просторі та на поверхні ворсинок, що свідчить про активацію системи згортання крові та локальний гіпофібриноліз у плацентарному руслі. Надмірне накопичення фібрину порушує дифузійні процеси та погіршує

плацентарну перфузію. Часто при ПД виявляють матково-плацентарний тромбоз, множинні мікротромби, а також інфаркти плаценти різного ступеня зрілості, що відображає хронічний ішемічний характер ураження [58].

Окрему роль відіграє зменшення кількості функціонально активних термінальних ворсинок та редукція площі їх поверхні, що є морфологічним еквівалентом зниження ефективності газообміну. Ці зміни особливо виражені при затримці росту плода та асоціюються з порушенням ангиогенезу, ендотеліальною дисфункцією та дисбалансом системи гемостазу [121].

Наявні літературні дані свідчать, що застосування сучасних методів візуалізації може доповнювати морфологічну оцінку плаценти *in vivo*. За даними ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії при плацентарній дисфункції виявляють зменшення площі та об'єму плаценти, що корелює зі зниженням її функціонального резерву. Одночасно може спостерігатися збільшення товщини плаценти, що розглядається як прояв набряку, фіброзу або компенсаторної гіпертрофії. Зауважимо, що характерною МРТ-ознакою ПД також є зміна геометрії плаценти з формуванням більш кулястої або деформованої форми, що відображає порушення нормального росту та васкуляризації органа [58].

Таким чином, гістопатологічні та візуальні зміни при плацентарній дисфункції є взаємопов'язаними проявами єдиного патофізіологічного процесу, що включає порушення ангиогенезу, локальну активацію коагуляції, гіпофібриноліз та хронічну ішемію плаценти. Такі структурні зміни створюють морфологічне підґрунтя для розвитку затримки росту плода та інших гестаційних ускладнень.

1.2. Сучасний погляд на патогенетичні чинники розвитку плацентарної дисфункції

Нормальна функція плаценти є ключовою умовою росту та розвитку плода. На сьогоднішній день описано декілька клінічних фенотипів плацентарної дисфункції, які можуть бути залучені у процеси фетального програмування. Перший тип розвивається внаслідок аномального розвитку хоріоаллантоїсної

плаценти за розміром, формою або гістопатологією. Другий тип розвивається, коли екзогенні стресори в материнському середовищі поєднуються з дезадаптацією реакції плаценти з утворенням маленьких плацент з обмеженим резервом, що є типовим для ранньої внутрішньоутробної затримки розвитку та преєклампсії. Третій тип відображає епігенетичні зміни, які включають змінену експресію імпринтованих генів, змінену ферментативну активність або змінену ефективність транспорту поживних речовин. Хоча плацента людини є тимчасовим органом, що функціонує протягом 9 місяців вагітності, її вплив на здоров'я потомства зберігається протягом усього життя [64].

Етіологія плацентарної дисфункції, яка зумовлює фетальне програмування, не є поодиноким, а має багатофакторний характер і включає численні взаємодії генетичних та середовищних чинників. Походження плацентарної дисфункції пов'язане з порушенням розвитку плаценти в першому триместрі вагітності. У подальшому важливу роль відіграє пошкодження ворсинчастої тканини, зумовлене недостатньою перфузією, механічним пошкодженням або процесами реоксигенації в третьому триместрі. Крім того, плацентарна дисфункція може формуватися внаслідок дезадаптивних змін, що розвиваються в плаценті протягом вагітності у відповідь на динамічні умови материнського середовища. Порушення імпринтингу та епігенетичні модуляції забезпечують фон для взаємодії з даними плацентарними фенотипами, що призводить до програмування плоду [64].

Плацента забезпечує взаємодію між материнським організмом і плодом, забезпечуючи умови для формування середовища, в якому відбувається внутрішньоутробне програмування. Навколишнє середовище плода є результатом багатьох функцій плаценти, включаючи направлений транспорт поживних речовин і кисню, секрецію цитокінів, гормонів і факторів росту, а також адаптивні реакції на сигнали навколишнього середовища.

Повноцінний розвиток плаценти є критично важливим чинником забезпечення життєздатності плода та успішного перебігу гестації у *Homo sapiens*. Водночас існують припущення, що програмування ембріона може

розпочатися під впливом екзогенного стресу у внутрішньоутробному середовищі ще до остаточного формування функціонально активної плаценти [65].

Важливо визначити етіологію ЗРП для кращої діагностики та забезпечення можливих методів лікування цього стану. Попередні дослідження були зосереджені на діагностиці, внутрішньоутробному моніторингу, лікуванні та прогнозі плодів з ЗРП; однак в даний час існує лише кілька досліджень генетичної етіології ЗРП. Про генетичні фактори, що спричиняють ЗРП, повідомлялося рідко, а деякі дослідження, які повідомляли про генетичний зв'язок, проводилися з невеликими розмірами вибірки [70].

Зміни, пов'язані з зиготою, у профілі експресії генів, визначені нуклеотидними послідовностями, модулюються епігенетичними ефектами. Вони поєднуються, щоб організувати чітко регульовану послідовність подій розвитку, які продукують ембріон і хоріоаллантаїсну плаценту. А саме: прогресування від зиготи до морули до бластоцисти завершується диференціюванням клітин у трофектодерму, яка сформує плаценту, і внутрішню клітинну масу, яка сформує плід. Висока інвазивність трофектодерми бластоцисти людини обумовлює її здатність до проникнення в епітелій матки та подальшої інтерстиціальної імплантації. Кілька фенотипів трофобласта разом із мезенхімальним ангиогенезом і васкулогенезом в подальшому сприяють розвитку хоріоаллантаїсної плаценти з деревами сильно розгалужених ворсинок, які беруть участь у всіх аспектах материнського та плодового обміну. Доведено, що ворсинчасті структури лише пасивно сприяють харчуванню плода в перші 2 місяці вагітності, при цьому органогенез відбувається в середовищі, де живлення не забезпечується безпосередньо материнською кров'ю, а натомість виділеннями матки, які називаються гістіотрофами. Крім того, спостерігається відсутність перфузії міжворсинчастого простору материнською кров'ю на нормальних ранніх термінах вагітності. Інвазивні ендovasкулярні трофобласти з плаценти мігрують у базальну пластинку матері, де вони проникають і закупорюють отвори в спіральних артеріолах матері. Це обмежує надходження збагаченої

киснем крові до міжворсинчастого простору до кінця першого триместру. Таким чином, ембріогенез і ранній розвиток плаценти відбуваються в середовищі з напруженою кисню <20 мм рт. ст., ймовірно, як механізм обмеження окислювального стресу. Усунення закупорки спіральних артерій і перфузія міжворсинчастого простору відбувається на 10-12 тижні вагітності, при цьому плацентарні ворсинки безпосередньо омиваються насиченою киснем і поживними речовинами материнською кров'ю до пологів. Слід зазначити, що передчасний приплив материнської крові до міжворсинчастих лакун у перші 2 місяці вагітності, як показують ультразвукові дослідження, пов'язаний з вищою частотою спонтанної втрати вагітності. Втрата вагітності пояснюється пошкодженням активних форм кисню та неадекватним антиоксидантним захистом плаценти, який зазвичай не з'являється до 10-12 тижнів вагітності [65].

Описані вище події свідчать про можливість виникнення фетального програмування на більш ранніх стадіях гестації, ніж це прийнято вважати. Наприклад, через змінений вміст гістіотрофу в материнському організмі зародок може модулювати експресію генів та епігенетичні профілі в ембріоні, що призводить до постійних програмних змін у плода і, зрештою, у дорослої людини. Більше того, вплив надмірної кількості активних форм кисню, як це відбувається при передчасній перфузії плацентарних ворсин оксигенованою кров'ю, може вплинути на потенціал розвитку хоріоаллантаїдної плаценти, ембріона, що розвивається, або їх обох, що може призвести до постійного програмування, яке проявляється у вигляді схильності до захворювань у більш пізньому періоді життя.

Хоріоаллантаїдна плацента формує розгалуження ворсин, деякі з яких вільно плавають, а інші прикріплені до материнської базальної пластинки децидуальної оболонки. У присутності інвазивних ендovasкулярних екстравілярних трофобластів децидуальні спіралеподібні артеріоли втрачають гладком'язову оболонку, а стінки судин замінюються фібриноїдними. Дана анатомічна зміна в материнських судинах забезпечує адекватну, невазореактивну перфузію міжворсинчастого простору плаценти і асоціюється з

доставкою кисню до зародка, що швидко розвивається. Вільно плаваючі ворсинки піддаються впливу кисневого тиску від 40 до 80 мм рт.ст. з кінця першого триместру до кінця пологів. Важливо зазначити, що доставка кисню і поживних речовин до плода з цього моменту є головним чином відповідальністю бішару ворсинчастого трофобласту [62].

Пошкодження бішару ворсинчастого трофобласту викликає можливий механізм фетального програмування, який зазвичай не впливає на ранній ембріональний ембріогенез. Зовнішній синцитіотрофобластний компонент бішару трофобласту - це кінцево диференційований немітотичний епітелій, що утворюється шляхом диференціювання і злиття розташованих нижче мітотично активних стовбурових клітин цитотрофобласту з утворенням унікального багатоядерного і, очевидно, безперервного синцитію на поверхні ворсинок. Гомеостаз бішару трофобласту при нормальному розвитку та у відповідь на пошкодження вимагає модуляції проліферації, диференціації та злиття ворсинчастих цитотрофобластів для поповнення шару синцитіотрофобласту. Оновлення синцитіотрофобласту відбувається, зокрема, шляхом висипання фрагментів синцитію в міжворсинчастий простір, утворюючи оголення на поверхні ворсинок. Відкладення фібрину на базальній мембрані трофобласта ідентифікують дані денудації, а фібрин забезпечує матрицю для реепітелізації трофобластом у місці пошкодження. Скупчення ядер з конденсованим хроматином, характерні для апоптозу, так звані синцитіальні вузли, характерні для гістопатології в синцитіотрофобласті ворсинчастого дерева при ускладнених вагітностях і особливо помітні при поєднанні преєклампсії та ЗРП. Питання про те, чи вивільняються синцитіальні вузли в материнський кровообіг під час нормального трофобластного кровообігу, є дискусійним, але наявність підвищеної кількості вузлів при ускладнених вагітностях, ймовірно, відображає відповідь на пошкодження ворсин, оскільки вузли також утворюються *in vitro*, коли ворсини терміну культивуються в умовах низького тиску кисню. Розриви в синцитіотрофобласті впливають на нормальну регуляцію проходження молекул через синцитій. У місцях денудації епітелію бар'єром для проходження молекул

з материнського кровообігу в кровообіг плода стає лише базальна мембрана, яка розмежовує сполучну тканину ворсинчастого ядра і судини всередині ядра, які зливаються в пуповинний кровообіг плода. Перфузійні дослідження *in vitro* припускають, що розриви шару трофобласту забезпечують нерегульований парацелюлярний шлях для молекул, які перетинають плаценту на основі їх коефіцієнта дифузії у воді. Існують докази підвищеного пошкодження ворсин, що відображається у збільшенні кількості відкладень фібрину в місцях розривів шару трофобласту при прееклампсії і в плацентах від вагітностей з ЗРП. Можливо, що плід може бути запрограмований, частково, через вплив аномальних концентрацій іонів, глюкози або інших малих молекул, які переходять з материнського кровообігу до плоду через ці нерегульовані ділянки оголених ворсин плаценти [63].

Програмування змін у плода особливо пов'язане з гістопатологією плаценти, коли спостерігається неадекватна модифікація спіральних артеріол матері, що призводить до плацентарної дисфункції. Існує складний взаємозв'язок між взаємодією генів та навколишнім середовищем для встановлення модифікацій спіральних артеріол, і порушення регуляції цього процесу зазвичай призводить до субоптимального результату вагітності та потомства з довгостроковими проблемами зі здоров'ям. ПД особливо помітна, коли субоптимальний результат вагітності проявляється раннім ЗРП, прееклампсією або обома цими станами, але гістопатологія базальної пластинки може також проявлятися передчасними пологамі або передчасним розривом плодових оболонок. Цікаво, що ріст плода при останніх клінічних формах зазвичай є субоптимальним, і не класифікується як ЗРП.

Неадекватне ремоделювання материнських спіральних артеріол плацентарними трофобластами призводить до відсутності або обмеженого розширення просвіту і збереження м'язів у стінках судин, так що артеріоли залишаються чутливими до ендогенних вазоактивних агентів. Ці дезадаптаційні зміни призводять до збільшення ризику пошкодження ворсин плаценти активним киснем та нітратними сполуками, гіпоксії-реоксигенації, спричиненої

недостатністю кровонаповнення, або комбінації цих стресових факторів. Дезадаптація спіральних артеріол також збільшує тиск крові, що надходить у міжворсинчастий простір, ймовірно, спричиняючи механічне пошкодження ворсин. Ці пошкодження можуть спричинити низку подальших реакцій, що проявляються у вигляді ПД. Ці пошкодження можуть по-різному впливати на ключові сигнальні шляхи, включаючи порушення регуляції запальних шляхів, опосередкованих ядерним фактором κB , що в деяких випадках призводить до передчасних пологів, а також нітрат-індуковане зниження активності p38 мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), що призводить до зменшення росту плаценти та розвитку ворсинчастого трофобласту у випадках прееклампсії. Зокрема, було показано, що p38 МАРК регулює диференціювання трофобласту.

Гістопатологія плацент немовлят, народжених з діагнозом ЗРП та порушеним кровоплином, включає подовжені термінальні ворсинки зі зниженим ангиогенезом капілярного розгалуження. Гістопатологічні зміни також виникають у вагітних (з постійною гіпобаричною гіпоскичною гіпоксією), які проживають на великій висоті або при наявності тяжкої анемії матері (стан гемічної гіпоксії), зі збільшеним розгалуженням капілярів, що відображає гіпоксію плаценти. У всіх цих ситуаціях зміни ворсинчастої структури плаценти створюють можливості для порушення плацентарної функції та внутрішньоутробного програмування плода.

Є переконливі дані, що уповільнений ріст плаценти, який проявляється у зменшенні її маси та об'єму, зазвичай передуює затримці внутрішньоутробного росту плода. Важливо зазначити, що маса плаценти є динамічним показником і може змінюватися під впливом материнських сигналів. Зокрема, її збільшення спостерігається під час пологів, у відповідь на високе вуглеводневе навантаження в першому триместрі та високе білкове навантаження на пізніх термінах вагітності. А яким тоді чином зовнішні ознаки форми та вага плаценти можуть впливати на результати вагітності та внутрішньоутробне програмування плода?

Просте спостереження показує, що в популяції вага плаценти при народженні корелює з вагою немовляти. Зазвичай плаценту описують як круглу або овальну, але нерідко зустрічаються й інші форми, такі як неправильна, двостулкова або округла. Неправильна форма плаценти асоціюється з меншою вагою при народженні, що свідчить про те, що вона пов'язана зі зміненою функцією плаценти. Зв'язок між масою плаценти і вагою при народженні іноді виражають як фетоплацентарне співвідношення - пропорцію з масою плода в чисельнику і масою плаценти в знаменнику. На це співвідношення впливають екзогенні сигнали у плода, матері або обох. Наприклад, анемія матері, високий індекс маси тіла та куріння матері збільшують плацентарний коефіцієнт, навіть якщо куріння під час вагітності зменшує абсолютну вагу плаценти порівняно з матерями, які не палять. Жінки з преєклампсією мають плаценти зі зменшеною площею поверхні, більш овальної, ніж круглої форми, а їхні нащадки мають підвищений ризик розвитку гіпертонії у дорослому віці. Дійсно, кілька моделей на тваринах і дані про вагу при народженні та вагу плаценти у людей корелюють з вразливістю нащадків до серцево-судинних захворювань і плацентарною недостатністю.

Yampolsky M. et al. (2008) провели математичне моделювання, щоб показати, що пропорції плаценти, такі як відхилення форми плаценти від круглої та відносна товщина, змінюють функціональну ефективність плаценти не лише у зв'язку з її формою та вагою, але й поза ними. Вплив цих факторів пояснює деякий діапазон ваги при народженні, можливий у нормальній популяції, яка народжує дітей з однаковою вагою плаценти, і пояснює деяку різницю у вазі при народженні, яка в іншому випадку пояснюється впливом материнських факторів, таких як вік, паритет, раса, етнічна приналежність і соціально-економічний статус [133].

Обвиття пуповиною краю плаценти або плодових оболонок (віламентарне обвиття), а не основної маси плаценти, асоціюється з малими розмірами плаценти і малими розмірами немовлят. Супутні зміни пупкового кровопостачання плода, можливо, через перекручення пуповини, є фактором

ризиком внутрішньоутробного програмування плода, який досі не вивчено. Однак Salafia C.M. et al. (2009) припустили, що зв'язок між перетинами пуповини і субоптимальними наслідками не обмежується лише цими екстремальними перетинами. У недавніх дослідженнях вони застосували математичний аналіз до валових параметрів плаценти і показали, що не крайове, але помітно центральне розташування пуповини асоціюється з більш рідкісним розподілом судин хоріона, зниженою транспортною ефективністю плацентарної судинної системи і зниженою масою тіла новонародженого при даній вазі плаценти. Чим більш центральне розташування пуповини, незалежно від форми плаценти, тим менш ефективною є плацента з точки зору ваги новонародженого на грам ваги плаценти. Дійсно, плаценти з нецентральним розташуванням пуповини, як правило, важчі через більшу товщину, що відображає пластичність плаценти в процесі розвитку для забезпечення потреб плода в поживних речовинах. Ці дані свідчать про те, що немовлята з центральним розташуванням пуповини можуть бути схильні до ефектів внутрішньоутробного програмування, які безпосередньо не пов'язані з дефіцитом поживних речовин у матері або зменшенням материнського кровотоку до плаценти. Вони також вказують на те, що розвиток зовнішнього вигляду плаценти може впливати на результати розвитку плода і, таким чином, схилити плід до програмування [109].

Епігенетика, ймовірно, відіграє важливу роль у програмуванні плоду, або модулюючи експресію генів плаценти та її функції, або безпосередньо впливаючи на експресію генів у плоді під час його організованого розвитку та росту. Таким чином, епігенетика - це зміни фенотипу або експресії генів, спричинені іншими механізмами, ніж зміна послідовності ДНК. Епігенетичні модифікації можуть призвести до зміни інформаційного вмісту навіть для майбутніх поколінь клітин та організмів. Епігенетичні явища забезпечують механізм пластичності розвитку плоду і плаценти, що дозволяє кожному з них реагувати на стресові фактори навколишнього середовища, можливо, сприяючи виживанню нащадків, хоча і потенційно довготривалою ціною. Як приклад можна навести малий розмір плоду, пов'язаний з плацентарною дисфункцією,

який через епігенетичні ефекти запрограмований на подальший розвиток постнатального діабету та порушення дії інсуліну.

Наявність епігенетичних модуляцій розвитку плаценти людини залишається з'ясувати, але моделі на тваринах надали докази того, що епігенетичні зміни відбуваються у відповідь на вплив факторів навколишнього середовища [55].

Класичним експериментальним доказом впливу материнського середовища на епігенетичну регуляцію розвитку плода є модель миші Агуті, яка широко використовується для вивчення механізмів ДНК-метилування. У цих мишей фенотип забарвлення шерсті визначається єдиним генетичним локусом — *Agouti viable yellow*, активність якого залежить не від зміни нуклеотидної послідовності, а від ступеня метилування регуляторної ділянки гена [55].

За умов гіпометильованого стану промоторної області гена *Agouti* відбувається його конститутивна експресія, що призводить до жовтого забарвлення шерсті, ожиріння, інсулінорезистентності та підвищеного ризику метаболічних порушень. Натомість гіперметилування цього локусу пригнічує експресію гена, зумовлюючи коричневе (псевдоагуті) забарвлення шерсті та більш сприятливий метаболічний фенотип.

Було продемонстровано, що додавання до раціону вагітних мишей донорів метильних груп — зокрема фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂, холіну та бетаїну — призводить до значного підвищення рівня метилування гена *Agouti* у потомства. У результаті у нащадків таких матерів достовірно частіше спостерігається коричневе забарвлення шерсті порівняно з потомством мишей, які не отримували відповідних нутрієнтів. При цьому генотип потомства залишається ідентичним, а фенотипові відмінності зумовлені виключно епігенетичними модифікаціями. Ключову роль у цьому процесі відіграє плацента, яка виступає не лише транспортним, а й активним регуляторним органом, що інтегрує сигнали материнського метаболічного, гормонального та нутрієнтного статусу. Саме через плаценту здійснюється контроль над доступністю метильних донорів для

клітин плода, а також регуляція активності ферментів ДНК-метилтрансфераз, що визначають епігенетичний ландшафт ембріональних тканин.

Таким чином, у моделі миші Агуті плацента фактично є епігенетичним «фільтром» або «медіатором», через який материнське середовище програмує експресію генів плода без зміни їхньої первинної структури. Даний феномен переконливо демонструє, що навіть за відсутності генетичних аномалій порушення плацентарної функції або зміна її метаболічної активності можуть мати довготривалі наслідки для фенотипу та здоров'я потомства.

Отримані експериментальні дані мають принципове значення для розуміння патогенезу плацентарної дисфункції у людини. Порушення плацентарного кровообігу, локального гемостазу, оксигенації та метаболізму потенційно можуть змінювати епігенетичну регуляцію генів, відповідальних за ріст і розвиток плода, що створює молекулярне підґрунтя для затримки внутрішньоутробного росту, метаболічного програмування та підвищеного ризику захворювань у постнатальному періоді. Нещодавній функціональний аналіз експресії генів у плацентах мишей, які зазнали стресу, виявив підвищену експресію генів, що беруть участь у метилуванні ДНК та модифікації гістонів, порівняно з плацентами мишей, які не зазнали стресу. Подібні дослідження людських плацент, які зазнали внутрішньоутробного стресу, ймовірно, визначать ключові шляхи, що піддаються епігенетичній регуляції під час розвитку плаценти [57].

Nowakowska V.A. et al. (2021) навели систематизовані дані про генетичні відхилення, що їх вважають пов'язаними з розвитком ЗРП. Серед головних плодових причин визнано хромосомні аберації - трисомії 13,17 та 18 пари, делецію 5p15.2 або 5p15.3 (синдром котячого крику), делецію 7q11.23 (синдром Вільямса-Бойрена), мутацію NIPBL (синдром Корнелії де Ланге), мутацію DNCR7 (синдром Сміта-Лемлі-Опітца), мутацію FGFR3 (гіпохондроплазія-ахондроплазія) та ряд епігенетичних синдромів [89].

Серед плацентарних причин переважають ознаки обмеженого плацентарного мозаїцизму у 2, 6, 7–10, 13–18, 21, 22 хромосомах. Також до

плацентарних факторів відносять порушення експресії генів, кодуєчих різноманітні каталази і трансферази - DLX 3 та 4 (регулятори кісткової маси), TGIF-1 (розвиток лобних долей), HLX1 (розвиток внутрішніх органів, зокрема нервової системи кишок, диференціювання Т-лімфоцитів), CUL1 (каталітичні процеси), CUL4B (ментальні функції) і ще багато іншого.

Серед материнських генетичних факторів перш за все згадані IGF-1; IGF-2—інсулінзалежні фактори росту 1 і 2; IGFBP-3—IGF-зв'язуючий білок 3; IGF1R—рецептор інсуліноподібного фактора росту типу 1; ET-1—ендотелін 1; TNF α —фактор некрозу пухлини α ; ESR1—рецептор естрогенів α ; MTHFR—метилентетрагідрофолатредуктаза. Дослідження впливу різних поліморфізмів і генотипів на ризик розвитку ЗВР показало, що з вірогідністю 95% при $p < 0,05$ при ЗВР експересують гени TNF α —фактор некрозу пухлин α ; ESR1—естрогенні рецептори α ; MTHFR—метилтетрагідрофолатредуктаза; PAI-1—інгібітор активатора плазміногену -1; MMP-9—матриксні металопротеїнази - 9; TGF β 1—фактор росту β 1; NPHS1—нефрин; ERAP-1—амінопептидаза ендоплазматичного ретикулуму-1; eNOS—ендотеліальна NO-синтаза; IL-32—інтерлейкін-32 [39].

Масив однонуклеотидного поліморфізму (SNP-масив) може виявляти варіації числа копій (CNV) на рівні всього геному, а також химери ($> 30\%$), втрату гетерозиготності та однобатьківську дисомію (UPD). SNP-масив знайшов широке застосування в діагностиці структурних вад розвитку плода, первинної розумової відсталості, затримки росту і розвитку, аутизму і пухлин.

Серед показаних випадків ЗРП 14 (6,7%) мали аномальні каріотипи, у тому числі дев'ять випадків з аномальними хромосомними номерами та п'ять з аномальною структурою: трисомії 21, трисомії 18, аномалії статевої хромосоми та химерні аномалії. Найбільш поширеною ультрасонографічною аномалією при ЗРП були вроджені вади серця. Також спостерігали потовщену напівпрозорість потилиці, гіпоплазію розмір нирок та деформацію обличчя відповідно [89].

Понад 100 генів, що кодують білки, у людини диференційовано експресуються залежно від батьківського походження, що називається імпринтингом. Більшість імпринтованих генів присутні в кластерах з двох або більше генів, які містять диференційовано метильовану ділянку з відносно високим вмістом CpG. Значна кількість генів, що кодують білки, експресуються в плаценті, що вказує на важливість експресії епігенетичних генів у цьому органі. Слід зазначити, що геном батька зазвичай деметилується протягом кількох годин після запліднення зиготи, тоді як материнський геном деметилується під час початкового розщеплення, яке призводить до утворення морули і передує імплантації, причому це явище варіює між видами. Закарбовані гени не зазнають цього явища деметилування, оскільки вони є критично важливими для подальшого розвитку. Геномний імпринтинг спостерігається у приматів, гризунів і ссавців, що підкреслює важливість цього явища для розвитку плаценти. На додаток до генів, що кодують білки, ссавці експресують понад 700 мікроРНК (міРНК) - коротких РНК, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні. Багато мікроРНК підлягають епігенетичній регуляції і можуть самі впливати на епігенетичні шляхи, забезпечуючи контроль за допомогою зворотного зв'язку [55].

Дослідження білків, що кодують імпринтовані РНК, дають загальне уявлення про те, що материнські гени, як правило, призводять до зменшення росту плаценти, тоді як гени, що експресуються батьком, мають тенденцію до посилення росту плаценти і плода, що підтверджує гіпотезу конфлікту, згідно з якою гени, що експресуються батьком, посилюють ріст плода, а гени, що експресуються матір'ю, пригнічують його ріст. Прикладом є система інсуліноподібного фактору росту 2 (ІФР-2). Ген ІФР-2 є материнським (експресується батьком), тоді як ген рецептора ІФР-2 є батьківським (експресується матір'ю). Ці гени мають протилежний вплив на ріст плоду та плаценти: у мишей з нульовим геном ІФР-2 спостерігається зменшення росту плаценти і плода; у мишей з нульовим геном рецептора ІФР-2 спостерігається збільшення росту плаценти і плода. Зміни епігенетичної експресії даних та інших

імпринтованих генів забезпечують механізм, за допомогою якого нестача поживних речовин та інші стреси в процесі росту і розвитку плаценти можуть в кінцевому підсумку змінити програмування розвитку плоду [55].

Кілька міРНК експресуються в плаценті та культивованих трофобластах людини. Слід зазначити, що міРНК присутні позаклітинно в материнському кровообігу в секретованих везикулах діаметром від 50 до 100 нм, які називаються екзосомами, і щонайменше деякі з цих міРНК, як видається, виробляються плацентою. Гіпоксія регулює експресію міРНК у культивованих трофобластах людини, хоча експресія цієї підгрупи міРНК не зазнала суттєвих змін у жінок із затримкою росту плода. Разом ці дані свідчать про високу ймовірність того, що зміни в експресії міРНК, можливо, через епігенетичні механізми, можуть змінювати середовище плода і призводити до його програмування.

Одна із функцій плаценти - вироблення і метаболізм стероїдів. Ключовим етапом у метаболізмі стероїдів є дія 11 β ГКС типу 2, яка перетворює глюкокортикоїди на неактивні метаболіти. У цій якості плацента захищає плід від надлишку активних глюкокортикоїдів, оскільки материнська концентрація активних глюкокортикоїдів у 1000 разів перевищує їх концентрацію в кровообігу плода. Зокрема, глюкокортикоїди погіршують експресію та функцію транспортерів глюкози, забезпечуючи прямий зв'язок між забезпеченням плода поживними речовинами та активністю 11 β HSD2. Експресія цього ферменту зазвичай зростає з віком вагітності, а активність 11 β HSD2 змінюється у відповідь на гіпоксію. Важливо, що спостерігається зниження експресії та активності ферменту 11 β HSD2 у плацентах жінок з преєклампсією, а знижена активність може сприяти аномально високому рівню стероїдів у плода у жінок з преєклампсією. Такі вищі за норму рівні стероїдів можуть призвести до внутрішньоутробного програмування змін гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової (ГН) осі, які залишаються на все життя, оскільки ГН у плода зазвичай розвивається незалежно від впливу стероїдних гормонів материнського стресу [56].

Вживання алкоголю під час вагітності особливо впливає на ГГН вісь плода, причому вищий вплив на ГГН спостерігається у нащадків, які зазнали внутрішньоутробного впливу алкоголю матері. Алкоголь легко проникає через плаценту, оскільки ліпофільна природа цієї невеликої молекули сприяє швидкому транзиту через плаценту. Слід зазначити, що алкогольдегідрогеназа присутня в плаценті в низьких концентраціях, але може бути індукована у деяких пацієнтів. Проникнення алкоголю до плода може модулювати постачання метильних груп у клітинах і може змінювати метаболізм метіоніну, впливаючи на синтез білка. Таким чином, алкоголь може спричинити довготривалі епігенетичні зміни у плода, які проявляються у дорослому віці, через модуляцію осі ГГН .

Глюкокортикоїди посилюють диференціацію в різних тканинах, і наявність вищих за норму рівнів цих потужних індукторів дозрівання органів може сприяти довготривалим наслідкам внутрішньоутробного стресу, навіть у дорослому житті нащадків. Неоптимальне харчування матері знижує активність плацентарного 11 β HSD2. Цей результат може призвести не лише до аномально високих рівнів глюкокортикоїдів у плода, які довгостроково модулюють вісь ГГН плода, але й до впливу на диференціацію інших органів плода, якщо вони піддаються впливу на критичних стадіях розвитку. Як приклад можна навести розвиток нирок у моделюєць⁷⁸, де короточасний вплив екзогенних стероїдів зменшує кількість нефронів у плода і призводить до ниркових розладів та гіпертонії у дорослому віці .

Короткострокові та довгострокові наслідки зниженої активності плацентарного 11 β HSD2, надлишку материнських гормонів стресу або їх комбінації, очевидно, сприяють внутрішньоутробному програмуванню та подальшим захворюванням у дорослих, а дисфункція плаценти часто є центральним фактором індукованих ефектів [56] .

Плід залежить від поживних речовин для росту, а плацента є посередником у передачі поживних речовин від ~10 тижнів вагітності до пологів, такі висновки ми бачимо згідно роботи Jansson T., Powell T.L. (2007 р.). Доступність поживних

речовин для росту плода, що постачаються плацентою, залежить від багатьох параметрів, включаючи метаболізм самої плаценти, масу і площу поверхні плацентарних ворсинок, кровотік в плаценту і з неї, градієнт концентрації між материнським і плодовим кровообігом, а також експресію і активність транспортерів, що обмежують швидкість, і зв'язуючих білків у шарі синцитіотрофобласту. Функція синцитіотрофобласту у виробленні гормонів і субстратному метаболізмі також має вирішальне значення. Плацентарний метаболізм субстратів, які в іншому випадку призначені для плода, може регулюватися у відповідь на потреби. Важливо, що ворсинчасті трофобласти в плацентах, що зазнали впливу навколишнього середовища, експресують змінену продукцію гормонів і неадаптивну експресію транспортерів поживних речовин. У немовлят із Саудівської Аравії, які перебували на другому або третьому триместрі вагітності під час Рамадану, місячного періоду денного посту для мусульман, зменшилася вага плаценти і знизилася співвідношення ваги плаценти до ваги при народженні, хоча вага при народженні не змінилася, що свідчить про компенсаторні зміни в ефективності плаценти. Хоча це ще не було досліджено, важливо з'ясувати, чи існують які-небудь довгострокові наслідки такого внутрішньоутробного харчового стресу [55].

Допплерометричні дослідження спіралеподібних артерій матері та пупкових артерій плода показують, що при ЗРП кровоплин до плаценти та від плаценти знижений, порівняно з вагітностями із середнім для гестаційного віку ростом. Питання про те, чи спричиняє це зниження кровоплину, а отже, і доставки поживних речовин, уповільнений ріст плода, є дискусійним, але, зрештою, малоймовірним, оскільки більшість субстратів не обмежують потік крові. Однак слід зазначити, що глюкоза є основним джерелом енергії, а транспорт глюкози у ворсинчастих експлантатах від 6 до 8 тижнів вагітності, але не в термінальних ворсинах, регулюється інсуліном. Таким чином, гіперінсулінемічний стан, який характеризує другу половину вагітності, не може компенсувати і посилити транспорт глюкози до плода, якщо площа поверхні

плаценти або ворсин або функція Glut-транспортера є недостатніми для оптимального росту плода.

Важливим додатковим методом діагностики при ускладненні вагітності затримкою росту плода після нестресових тестів або біофізичного профілю визнана доплерометрична велосиметрія пуповинної артерії. За її допомогою шляхом аналізу форм хвиль швидкості потоку оцінюється судинний опір. У плодів з нормальною динамікою росту таке вимірювання не має клінічної цінності, але вона може допомогти в диференційній діагностиці плода із затримкою росту від генетично маленького. [72]. В нормі опір в пуповинних артеріях прогресивно знижується зі збільшенням гестаційного віку. В міру зниження опору пуповинної артерії згодом зменшується індекс пульсації. Однак у плодів з плацентарною недостатністю і затримкою росту опір в пуповинній артерії зростає, доки не зникає чи стає зворотним кінцевий діастолічний кровоплин. Така реакція настає вже після перенаправлення потоку в мозкові артерії плода. Ця патофізіологічна зміна призводить до підвищення індексу пульсації [35]. Відсутній або зворотний кінцевий діастолічний кровоплин у пуповинній артерії пов'язаний з вищим ризиком перинатальної смертності. Клінічні ознаки гіпоксемії та ацидемії плода (пізні децелерації та зміни варіабельності базального ритму), розвиваються протягом 5 днів після падіння кінцевого діастолічного кровотоку. У плодів зі зворотним (реверсним) кінцевим діастолічним кровотоком стан плода погіршується протягом 2 діб [209].

При оцінці швидкості кровоплину в пуповинній артерії при фізіологічній вагітності та при ЗРП визначено зниження пульсаційного індексу (PI), індексу опору (RI) та систоло-діастолічного співвідношення (SD) зі збільшенням тривалості фізіологічної вагітності. Ці самі індекси зростали в матковій та пуповинній артеріях при ЗРП. Навпаки, зі збільшенням гестаційного терміну пікова систолічна швидкість (PSV) в середній мозковій артерії (СМА) зростала у відповідних термінів плодів, а при ЗРП знижувалася [122]. В цитованому дослідженні терміни вагітності учасниць під час доплерометричного

обстеження та у пологах становили $32,06 \pm 2,98$ та $36,2 \pm 1,78$ (тиж) при низькому ризикові та відповідно $29,21 \pm 1,95$ та $29,83 \pm 1,86$ (тиж) при високому.

Доплерометрична велосиметрія середньої мозкової артерії показала зв'язок між зниженням судинного опору в середній мозковій артерії та затримкою росту плода й гіпоксемією. Для підвищення оксигенації головного мозку плода кровоплин плода перерозподіляється по мозкових судинах за рахунок тіла плода. Цей перерозподіл спостерігається в зниженому індексі пульсації, викликаному дилатацією середньої мозкової артерії, який продовжує знижуватися в міру того, як гіпоксемія стає більш важкою [71].

У більшості амінокислот між материнським і плодовим кровообігом існує градієнт концентрації, який зазвичай забезпечує достатню кількість субстратів для синтезу білків у плода. Однак у плодів з ЗРП концентрація деяких амінокислот у крові нижча, ніж у плодів з нормальною вагою. Відповідно, у плодів з ЗРП активність систем А, таурину, лейцину та катіонних амінокислотних транспортерів нижча, ніж у плодів з нормальною вагою [109].

Jansson T. et al. (2007) запропонували модель, згідно з якою сигнальний шлях mTOR (mammalian target of rapamycin) є сенсором поживних речовин у плаценті. Сигналізація mTOR впливає на використання субстратів для росту клітин у різних системах, а ця кіназа інтегрує сигнали від факторів росту, позаклітинного матриксу та поживних субстратів для оптимізації росту плода. Важливо, що екстремальний дефіцит поживних речовин сигналізує про аутофагію в клітинах через шлях mTOR. mTOR також регулює транспорт амінокислот системи L у плацентарних ворсинках, і нещодавно ми виявили, що mTOR бере участь у реакції на аутофагію, індуковану гіпоксією, в культурах трофобластів людини. Локалізована аутофагія трофобластів *in vivo* у відповідь на екзогенні стресові фактори, такі як гіпоксія, дефіцит поживних речовин або активні форми кисню, тимчасово приносить користь плоду, забезпечуючи критично важливі субстрати для подальшого росту в умовах недостатнього надходження поживних речовин. Однак ця адаптивна реакція плаценти може одночасно створити передумови для ефектів фетального програмування,

оскільки надмірна аутофагія зрештою призведе до дисфункції плаценти, що вплине на розвиток плода. Очевидно, що роль шляху mTOR у відчутті та реагуванні на рівень поживних речовин і стрес, а також у фетальному програмуванні заслуговує на подальше дослідження [110].

Попередній огляд підкреслює спостереження, що фетальне програмування зазвичай асоціюється з дисфункцією плаценти. Ми розглянули кілька клінічних фенотипів дисфункції плаценти, які, ймовірно, сприяють фетальному програмуванню. Деякі з них відображають аномальний розвиток хоріоаллантоїдної плаценти за розміром, формою або гістопатологією. Деякі виникають, коли екзогенні стресові фактори в материнському середовищі поєднуються з неадаптованою реакцією плаценти, що призводить до утворення маленьких плацент з обмеженим резервом, що є типовим для раннього внутрішньоутробного затримки росту плода та преєклампсії. Інші відображають епігенетичні зміни, імпринтовану експресію генів, змінену ферментативну активність або дефіцит транспорту поживних речовин [110,117].

1.3. Роль порушень системи гемостазу (коагуляції-фібринолізу) у розвитку плацентарної дисфункції

Порушення системи гемостазу значною мірою сприяють дисфункції плаценти, порушуючи баланс між згортанням крові та кровотечею, що часто призводить до надмірного згортання крові та утворення мікротромбів. Даний дисбаланс може спричинити зниження кровотоку до плаценти, що призводить до таких станів, як преєклампсія, затримка росту плода та відшарування плаценти. Гемостатична дисрегуляція включає складну взаємодію материнських та плацентарних факторів, зокрема надмірне вироблення прокоагулянтних факторів та зниження здатності організму розщеплювати тромби (гіпофібриноліз).

У роботі Яценко Т. і авторів (2025р.). розглядається розвиток плацентарної дисфункції внаслідок порушення активації фібринолітичної системи.

Під час вагітності материнська гемостатична система зазнає значних змін для підтримки плацентарного ангіогенезу, плодового кровоплину та

забезпечення безпечних пологів. У даному дослідженні розглядаються порушення регуляції гемостазу при плацентарній дисфункції та потенційні маркери для діагностики та лікування цього ускладнення вагітності. Для оцінки порушення регуляції гемостазу при плацентарній дисфункції вагітних жінок використовували тромбоеластографію, функціональні аналізи коагуляції та фібринолізу, ІФА та імуноблотінг [135].

У нормі коагуляція та фібриноліз перебувають у балансі: активація коагуляції призводить до утворення фібринового згустку, який згодом розчиняється під дією плазміну, що активується тканинним та урокіназним активаторами плазміногену (tPA, uPA). Інгібітори активаторів плазміногену (PAI-1, PAI-2) регулюють тривалість існування згустку, запобігаючи надмірному лізису. Дисбаланс між цими системами може призводити до тромботичних або геморагічних ускладнень, порушень тканинної перфузії та відновлення тканин.

У нормальній вагітності спостерігається прокоагулянтний статус, що спрямований на зменшення крововтрат: рівні тромбіну, факторів V, X, XI, XII, а також антитромбіну і протеїну С залишаються відносно нормальними, тоді як підвищується фібриноген, D-димер та фактори VII, VIII, IX. Фібринолітична система переходить у антифібринолітичний стан із зниженням tPA та підвищенням активності PAI-1 і PAI-2, які виробляються екстравільними клітинами трофобласту та ворсинками хоріона. Ці білки беруть участь у плацентарній ангіогенезі, формуванні судинної сітки та підтримці ендотеліальної цілісності, а також у процесі відшарування плаценти під час пологів. Патологічні зміни судин та порушення ремоделювання плацентарних судин асоціюються з плацентарною недостатністю, прееклампсією, тромбозами, що призводить до гіпоксемії плода, затримки внутрішньоутробного росту, передчасних пологів або загибелі плода. Дослідження показують, що порушення фібринолітичної системи також впливає на активацію цитокінів та матриксних металопротеїназ, що додатково сприяє судинній дисфункції [8]. Метою численних сучасних досліджень є встановлення змін фібринолітичної системи у вагітних із плацентарною недостатністю та визначення клінічно значущих

маркерів порушень гемостазу, які можуть служити прогностичними індикаторами ускладненої вагітності. Тромбоеластографічний аналіз (ROTEM) дозволяє оцінити загальний гемостаз, зокрема формування та лізис фібринового згустку. Дослідження показують, що в нормальних вагітних та у жінок з плацентарною дисфункцією індекс лізису згустку залишається в межах норми, а максимальний лізис не перевищує 15%. Висока концентрація інгібіторів фібринолізу у вагітних практично зупиняє лізис у контрольних зразках ROTEM протягом 30–60 хвилин, що свідчить про обмежену чутливість цього тесту для оцінки фібринолізу у вагітних. Таким чином, ROTEM є більш інформативним для оцінки ризику геморагічного синдрому, ніж тромботичних ускладнень. Активація системи згортання крові супроводжується перетворенням фібриногену на фібрин та активацією тромбоцитів, що формує тромбоцитарно-фібриновий згусток. Класичні маркери коагуляції — протромбіновий час (ПЧ, МНВ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) та протеїн С — у вагітних жінок з плацентарною недостатністю залишаються в межах фізіологічної норми. Разом із тим, фібриноген в ускладненій групі має тенденцію до підвищення, що відображає посилений прокоагулянтний потенціал. Тромбоцитарний компонент гемостазу оцінюється кількістю тромбоцитів та їх агрегаційною здатністю. У жінок з плацентарною дисфункцією спостерігається підвищена АДФ-індукована агрегація, що може свідчити про реактивний стан тромбоцитів у відповідь на порушення ендотеліальної функції [10]. Фібриноліз оцінюється за D-димером та розчинним фібрином. У вагітних жінок з ускладненою вагітністю рівень розчинного фібрину підвищений, а D-димер знижений порівняно з контрольною групою, що вказує на аномальні зміни у системі фібринолізу. Знижена активність інгібіторів активаторів плазміногену (РАІ-1 та РАІ-2) супроводжується підвищеною активністю РА, переважно за рахунок uРА, що свідчить про дисбаланс між коагуляцією та фібринолізом у плацентарній недостатності. Отже, дані літератури демонструють, що ускладнена вагітність характеризується підвищеним прокоагулянтним потенціалом, реактивною активацією тромбоцитів та порушенням регуляції

фібринолізу, що може бути важливим маркером судинної дисфункції та ризику ускладнень у плода. Фібринолітична система та маркери судинно-плацентарних порушень. Недостатня ефективність профілактичної терапії судинно-плацентарних порушень під час вагітності здебільшого пов'язана з неповним розумінням механізмів коагулопатії та локального гемостазу. Відсутність чутливих тестів для оцінки фібринолізу ускладнює ранню діагностику порушень і може призводити до того, що поширеність цих ускладнень виявляється вищою, ніж повідомлялося раніше. Доступні тести на згортання крові, такі як тромбоеластографія (ТЕГ), не завжди відображають гіпофібринолітичний стан. Дослідження показують, що індекси лізису згортку при ТЕГ не відображають дисбалансу між коагуляцією та фібринолізом у вагітних жінок з плацентарною дисфункцією. У цих пацієток спостерігається помірне підвищення рівня фібриногену та підвищена чутливість тромбоцитів до аденозин-5-дифосфату (АДФ), що свідчить про реактивний стан гемостазу. Одним із найперспективніших маркерів є одночасне визначення розчинного фібрину та D-димеру. Розчинний фібрин слугує маркером тромбофілії, а D-димер відображає посттромботичну та фібринолітичну активність. У здоровій вагітності розчинний фібрин підвищується до 30 мкг/мл, а D-димер поступово зростає від 10–100 нг/мл у першому триместрі до 50–500 нг/мл у третьому триместрі. Плацентарна дисфункція супроводжується дисбалансом прокоагулянтного статусу та зниженням D-димеру, що свідчить про гіпофібриноліз і підвищений ризик тромбозу. Зміни у системі активаторів плазміногену (РА) та їх інгібіторів (РАІ-1 та РАІ-2) також мають клінічне значення. РАІ-1 регулює ремоделювання спіральних артерій матки, а зниження загальної активності РАІ у вагітних з плацентарною дисфункцією свідчить про порушення плацентарного кровообігу та фібринолітичний дисбаланс. Плацента є основним джерелом урокінази (uРА), тоді як тканинний активатор плазміногену (tРА) регулюється системою кровообігу матері. uРА активує плазмін на поверхні клітин, стимулюючи міграцію клітин та ремоделювання тканин, а tРА ініціює лізис фібрину на поверхні згустку. Дослідження показують, що зниження tРА на 50–60% у

вагітних з плацентарною дисфункцією знижує потенціал фібринолітичної активності, тоді як підвищений рівень uPA відображає клітинно-асоційовану активацію плазміногену. Це може підвищувати ризик тромботичних ускладнень, передчасного відшарування плаценти та викидня. Таким чином, аналіз маркерів коагуляції, тромбоцитів та фібринолітичної системи дозволяє виявляти ранні ознаки судинно-плацентарної дисфункції, оцінювати ризик тромбозу та розробляти більш ефективні стратегії профілактики [135].

Фібринолітична система зазнає багатонаправлених змін як у системному, так і в парістальному кровообігу під час вагітності. Внутрішньосудинний фібриноліз активується через збільшення урокінази (uPA) та зниження α 2-антиплазміну, що забезпечує захист від внутрішньосудинного тромбоутворення перед пологами. Це пояснює підвищення рівня D-димеру під час фізіологічної вагітності, коли, незважаючи на прокоагулянтні зміни, венозні тромбоемболічні ускладнення рідко виникають. Водночас, підвищення PAI-1, порівняно з тканинним активатором плазміногену (tPA), забезпечує локальне пригнічення фібринолізу в судинах, що запобігає масивній крововтраті під час пологів. Дисбаланс активаторів та інгібіторів плазміногену, зокрема зниження PAI та tPA та надмірна продукція uPA, асоціюється з плацентарною дисфункцією, порушенням кровообігу між матір'ю та плодом, затримкою росту плода та підвищеним ризиком викидня. Оцінка співвідношення PAI/PA, а також балансу між розчинним фібрином та D-димером, є перспективним інструментом для ранньої діагностики порушень гемостазу та прогнозування ускладнень вагітності [130].

Фібринолітична система та її порушення при плацентарній дисфункції Під час вагітності фібринолітична система зазнає багатонаправлених змін у системному та локальному кровообігу. Внутрішньосудинний фібриноліз активується через збільшення урокінази (uPA) та зниження α 2-антиплазміну, що захищає жінку від тромбоутворення перед пологами. Це пояснює підвищений рівень D-димеру у фізіологічній вагітності, навіть за умов значної прокоагулянтної активності системи гемостазу. У той же час, локальне

пригнічення фібринолізу завдяки підвищенню PAI-1 запобігає масивній крововтраті під час пологів. Порушення цього балансу, а саме зниження PAI та tPA при надмірній продукції uPA, асоціюється з дисфункцією плаценти, порушенням плацентарного кровообігу, затримкою росту плода та високим ризиком викидня.

За результатами даного дослідження сформульовані такі висновки.

Дисбаланс фібринолітичної системи при плацентарній дисфункції проявляється зниженням PAI та tPA та надмірним виробленням uPA. Що порушує нормальний гемостаз, призводячи до гіпофібринолізу, підвищеного ризику тромбозу та порушення плацентарного кровоплину.

До ускладнень належать затримка росту плода та підвищений ризик викидня, що підтверджується ключовою роллю балансу активаторів та інгібіторів плазміногену у підтримці нормальної вагітності.

Співвідношення PAI/PA та баланс розчинного фібрину та D-димеру є перспективними маркерами для ранньої діагностики та прогнозування ускладнень вагітності. Ретельний розбір цих механізмів та вдосконалені діагностичні тести можуть значно покращити профілактику та лікування судинно-плацентарних порушень [130].

Далі розглянуто гемостаз вагітної жінки, плаценти, плода та новонародженого.

Система гемостазу – це складна мережа взаємодіючих компонентів, що включає прокоагулянтні, антикоагулянтні та фібринолітичні білки, які працюють у тісній взаємодії з ендотелієм та клітинами крові. Вона створена для забезпечення динамічного балансу: запобігає як надмірному згортанню та тромбозу, так і неконтрольованій кровотечі. Під час вагітності ця система зазнає глибоких адаптивних змін, спрямованих на захист матері та плода та підготовку до пологів, водночас зберігаючи необхідну гнучкість для швидкої відповіді на травму чи патологічні стани. Отже, далі розглянуто механізми адаптації для кожного у ланці «мати – плацента -плід» [128].

Материнський гемостаз має виразні ознаки адаптаційної гіперкоагуляції.

У вагітної жінки спостерігається компенсаторна гіперкоагуляція, яка проявляється підвищенням рівнів факторів VIII, фон Віллебранда, фібриногену та тромбіну. Одночасно знижується регуляція тромбіну через резистентність до активованого протеїну С та зменшення рівня вільного білка S. Фібриноліз у цей період пригнічений завдяки підвищенню активності інгібіторів активатора плазміногену (PAI-1, PAI-2), що забезпечує підвищений прокоагулянтний потенціал крові. Ця перебудова системи гемостазу виконує дві ключові функції:

- Захист від кровотечі під час пологів, коли відбувається масивне ураження судинного ендотелію.
- Підвищення ризику тромбозу, що потребує клінічного моніторингу у жінок із супутніми факторами ризику, такими як тромбофілія, ожиріння, цукровий діабет чи гіподинамія [129].

Плацента: судинний інтерфейс і регулятор гемостазу

Плацента є унікальним органом із фетально-трофобластичного походження, який виконує функцію судинного інтерфейсу між матір'ю та плодом. Ендотеліальні характеристики трофобластів забезпечують структурну стабільність судинної поверхні, проте тканинний фактор у плаценті конститутивно експресується, що створює локальну прокоагулянтну активність.

При плацентарній дисфункції порушується баланс гемостазу:

- Зменшується активація фібринолізу через зниження tPA та PAI-1/PAI-2 у локальному кровообігу.
- Спостерігається надмірне вироблення uPA, що стимулює клітинно-асоційований плазміноген.
- Порушується ремоделювання спіральних артерій, що у свою чергу призводить до гіпоксії плода та внутрішньоутробної затримки росту.

Такі зміни підвищують ризик відшарування плаценти, передчасних пологів і ускладнень, пов'язаних із тромбозом, водночас вони можуть залишатися непоміченими при стандартних лабораторних тестах на згортання крові [126].

Фетальний гемостаз характеризується ознаками постійного перебування у хиткому балансі.

Фетальна система гемостазу має онтогенетичні особливості, що відрізняють її від дорослої:

- Тромбоцити, фактор VIII, фактор фон Віллебранда та фібриноген експресуються і дозрівають на ранніх термінах вагітності.
- Вітамін К-залежні та контактні фактори розвиваються пізніше, що обмежує здатність плода до компенсації порушень згортання.

Через це фетальний гемостаз особливо вразливий до стресових умов, таких як внутрішньоутробна гіпоксія або інфекційні ураження. Це особливо актуально недоношених дітей, у яких обмежена здатність компенсувати кровотечу чи тромбоз може мати критичні наслідки [129].

Плацентарна дисфункція є відображенням складної взаємодії різноманітних патогенетичних механізмів:

- Порушення ремоделювання спіральних артерій матки.
- Ендотеліальна дисфункція та активація тромбоцитів.
- Дисбаланс між активаторами та інгібіторами плазміногену (tPA, uPA, PAI).
- Локальний гіпофібриноліз та підвищений тромботичний потенціал у судинах плаценти.

Ці механізми тісно пов'язані з клінічними проявами: затримкою росту плода, преєклампсією, відшаруванням плаценти та передчасними пологами, а також з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень у матері [128].

У дослідженні Ворен В.В. і співавторів (2023) було проведено оцінку гемостазу у вагітних жінок, плаценті, плода та новонародженого.

Наразі активно вивчається роль гемостазу у розвитку плацентарної дисфункції. Накопичено значну кількість досліджень, які демонструють взаємозв'язок між дисбалансом фібринолітичної системи та ускладненнями вагітності. Зокрема, маркери, такі як співвідношення PAI/PA, баланс розчинного фібрину та D-димеру, мають перспективу як інструменти ранньої діагностики та прогнозування ускладнень [127].

Попри значний обсяг знань, багато питань залишаються відкритими:

- Які конкретні показники фібринолітичного балансу дозволяють прогнозувати ризик ускладнень у конкретної пацієнтки?
- Які інтервенції найбільш ефективні для корекції дисбалансу гемостазу без ризику кровотечі?
- Яким чином зміни гемостазу взаємодіють із генетичними та середовищними факторами, що впливають на розвиток плацентарної дисфункції?

Отже, напрямок вивчення плацентарної дисфункції та гемостазу під час вагітності залишається надзвичайно перспективним. Подальші дослідження можуть суттєво вплинути на ранню діагностику, профілактику та лікування ускладнень, пов'язаних із плацентарною дисфункцією, що матиме пряме клінічне значення для збереження здоров'я матері і плода.

Використання сучасних методів, таких як тромбоеластометрія (ROTEM), дозволяє оцінити динаміку формування згортка, стабільність фібрину та швидкість його лізису, що дає клінічно значущу інформацію про ризик гіпо- чи гіперкоагуляції у вагітної.

Маркерні системи, такі як співвідношення активності PAI/PA, баланс між розчинним фібрином і D-димером, а також комплексне оцінювання тромбінового потенціалу та фібринолітичної активності, відкривають перспективу ранньої діагностики ускладнень та прогнозування ризику тромбозу або кровотечі.

Попри численні відкриття, залишаються критично важливі питання, які безпосередньо пов'язані з практичною оцінкою гемостазу за допомогою ROTEM та біохімічних маркерів:

- Які конкретні параметри ROTEM (LI30, LI45, LI60, FIBTEM) найточніше відображають гіпофібриноліз у вагітних з плацентарною дисфункцією?
- Чи можна на основі співвідношення PAI/PA та рівнів D-димеру передбачити клінічні ускладнення, такі як внутрішньоутробна затримка росту плода або ризик викидня?

- Які комбінації маркерів (розчинний фібрин, D-димер, активність PAI/PA, ROTEM-показники) забезпечують найбільш точний прогноз ризику тромботичних чи кровотечних ускладнень?
- Як можна оптимізувати ранню профілактику у вагітних із дисбалансом фібринолітичної системи, щоб мінімізувати ризик ускладнень для матері та плода, не порушуючи фізіологічний гемостаз? [134]

Таким чином, дослідження плацентарної дисфункції через призму гемостазу залишається надзвичайно перспективним. Подальший розвиток методів оцінки ROTEM та специфічних біомаркерів може не тільки покращити розуміння патогенезу, а й стати основою для індивідуалізованої профілактики та терапії у вагітних із високим ризиком ускладнень. Даний напрямок залишається одним із ключових у сучасній перинатальній науці і відкриває нові можливості для запобігання серйозним судинно-плацентарним порушенням [128].

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дослідження було проведено на базі Комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр міста Києва» протягом 2022-2024 років. На базі КНП «Перинатального центру м. Києва» розташовується кафедра акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, дослідження було проведено в рамках науково-дослідницької роботи кафедри.

Дослідження було проведено за принципом когортного проспективного.

Враховуючи сформульовану мету, до дослідження включали вагітних жінок, яким було діагностовано плацентарну дисфункцію та/або затримку росту плода (як основний клінічний прояв плацентарної дисфункції). Не включали до дослідження жінок з багатоплідною вагітністю, антенатально підтвердженими вадами розвитку плода, а також вагітних з декомпенсованою екстрагенітальною патологією та онкопатологією в анамнезі (будь-якої локалізації та стадії).

Критерії включення, за якими було діагностовано діагнози ПД, ЗРП та дистресу плода, були встановлені відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології «Діагностика та лікування малого плода для гестаційного віку та затримки росту плода» (2020) [58].

164 роділлі та відповідно 164 новонароджених було включено до дослідження. Досліджувані були розподілені на дві групи:

I група – 67 вагітних з затримкою росту плода, які під час вагітності вживали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) і, відповідно, 67 новонароджених.

II група – 51 вагітна з затримкою росту плода, які під час вагітності не вживали АСК і, відповідно, – 51 новонароджений.

Контрольну групу (КГ) склали 46 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та фізіологічним перебігом пологів і, відповідно, 46 новонароджених.

Таблиця 2.1.

Розподіл учасників дослідження по групах

Характеристика групи	Кількість досліджень	
	Мати	Новонароджений
I група - вагітних з ЗРП, які під час вагітності вживали ацетилсаліцилову кислоту.	67	67
II група - вагітних із ЗРП, які під час вагітності не вживали ацетилсаліцилову кислоту, – 51 роділля.	51	51
Контрольна група - з фізіологічним перебігом вагітності.	46	46

Ацетилсаліцилова кислота була призначена перорально у профілактичній дозі 150 мг вагітним 1 раз на добу з 12-го по 16-й тиждень, урахувавши фактори ризику розвитку прееклампсії згідно з Наказом МОЗ України «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 р. №1437 [6].

Всі включені до дослідження жінки підписували «Проінформовану згоду» на участь, де було прописано потенційну користь від проведеного дослідження. Дане дослідження було проведено без додаткових ризиків для пацієнтів. Забір венозної крові відбувався під час рутинних діагностичних маніпуляцій у породіль, забір крові новонародженого проводився з артерії пуповини після її перетискання. Маніпуляції здійснювались досвідченим персоналом під контролем дослідника. Фінансування дослідження проводилось за рахунок дисертанта.

2.2. Методи дослідження

Клініко-статистичні. В першу чергу було проаналізовано віковий розподіл пацієток в різних групах. За віком вагітних було розділено на такі групи: 18 - 25 років, 25-29 років, 30-34 роки, 35 років та старше.

У всіх включених до дослідження пацієток був ретельно вивчений соматичний та репродуктивний анамнез, а також перебіг вагітності. При оцінці соматичного анамнезу був проведений аналіз патології серцево-судинної системи, включаючи такі патології: есенціальна артеріальна гіпертензія, симптоматичні артеріальні гіпертензії, артеріальна гіпотензія, порушення серцевого ритму, вегето-судинні порушення. Значну групу склали захворювання сечовидільної системи (гломерулонефрит і перенесені або хронічні форми пієлонефриту, циститу) та ендокринні порушення (захворювання щитовидної залози: вогнищеві та дифузні зміни за даними ультразвукових досліджень, функціональні порушення- підвищення або зниження рівня тиреотропного гормону порушення вуглеводного обміну (зокрема цукровий діабет, інсулінорезистентність, метаболічний синдром). Був проведений аналіз гематологічної патології (зокрема, антифосфоліпінний синдром, спадкові тромбофілії – мутація Лейдена, дефіцит протеїну C, S, антитромбіну III) та травної та дихальної систем (рефлюкс-езофагіт, гастродуоденіт, холецистит, дискенезія жовчовивідних шляхів, бронхіальна астма). Враховуючи сучасні реалії, також були проаналізовані психоемоційні порушення (тривожні та депресивні розлади, хронічний стрес, порушення сну).

Для кількісної оцінки рівня тривожно-депресивних проявів у досліджуваних осіб у роботі застосовувалася Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI) — стандартизований самозвітний психодіагностичний інструмент [120].

Опитувальник складається з 21 пункту, кожен з яких спрямований на оцінку окремого компонента депресивної симптоматики. Кожен пункт містить чотири альтернативні твердження, впорядковані за ступенем зростання інтенсивності прояву симптому. Обстежуваним пропонувалося обрати одне

твердження, яке найбільш точно відповідало їхньому психоемоційному стану протягом останніх двох тижнів, зокрема день проведення обстеження.

Оцінювання відповідей здійснювалося за бальною шкалою від 0 до 3, де 0 балів відповідало відсутності симптому, а 3 бали — його максимально можливій вираженості. Сумарний показник депресивних проявів визначався шляхом підсумовування балів за всіма пунктами опитувальника та коливався в межах 0–63 балів.

Інтерпретація отриманих результатів здійснювалася відповідно до загальноприйнятих критеріїв:

0–9 балів — відсутність або мінімальні депресивні прояви;

10–15 балів — легкі депресивні прояви;

16–23 бали — депресивні прояви помірного ступеня;

24–63 бали — виражені депресивні прояви.

Шкала депресії Бека характеризується достатніми психометричними показниками надійності та валідності, що обґрунтовує доцільність її застосування у межах нашого дослідження. Шкалу Бека наведено у додатку Б.

В межах дослідження було проведено ретельний аналіз репродуктивного анамнезу та гінекологічної патології, а саме наявність в анамнезі запальних захворювань органів малого тазу (ЗЗОМТ), ендометріозу, лейоміоми матки, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), мимовільних викиднів та завмерлих вагітностей, звичного невиношування та використання допоміжних репродуктивних технологій (внутрішньоматкова інсемінація, екстракорпоральне запліднення, використання донорської яйцеклітини).

Також був проведений аналіз перебігу даної вагітності. Ускладнення вагітності були розподілені на такі групи: ранні ускладнення (загрозливий аборт, ретрохоріальна гематома, блювота вагітних), пізні ускладнення (набряки вагітних, гіпертензивні розлади вагітності: гестаційна гіпертензія, преєклампсія, гепатоз вагітних), анемія вагітних.

З метою оцінки стану системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією та їх новонароджених було проведено дослідження показників гемограми та коагулограми венозної материнської крові та пуповинної крові.

З метою оцінки кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу венозну кров у пацієнток відбирали в асептичних умовах із ліктьової вени у стандартні вакуумні пробірки з антикоагулянтом етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA).

Для отримання показників коагулограми венозну кров у роділь відбирали з ліктьової вени в асептичних умовах у вакуумні пробірки з 3,8% розчином цитрату натрію у співвідношенні крові до антикоагулянту 9:1.

Пуповинну кров відбирали з вени пуповини одразу після народження плода до відділення плаценти з дотриманням правил асептики, у пробірки з цитратом натрію. Дослідження коагулограми проводили на автоматичному коагулометрі з використанням стандартних сертифікованих реагентів відповідно до методичних рекомендацій виробника. У венозній материнській та пуповинній крові визначали такі показники системи гемостазу:

- протромбіновий час (ПЧ), с;
- міжнародне нормалізоване відношення (МНВ);
- активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), с;
- рівень фібриногену;
- г/л;
- Д-дімер, мкг/л;
- кількість тромбоцитів (за даними гемограми) для комплексної оцінки первинного гемостазу.

Клінічне значення показників гемостазу:

Фібриноген - основний структурний білок для формування згортка. Відповідає за його стійкість; при низькому рівні можливі кровотечі, при високому — гіперкоагуляція. У вагітних із ЗРП часто спостерігається

гіперфібриногенемія, що є компенсаторною реакцією на порушення плацентарного кровообігу.

D-димер – це продукт розпаду фібрину; маркер активного фібринолізу. Підвищений рівень свідчить про тромбогенну активність та підвищене навантаження на систему згортання. У матерів із ЗРП підвищення D-димеру свідчить про наявність гіперкоагуляційного стану і ризику тромбоутворення.

Протромбіновий час (ПЧ, с) – показник зовнішнього шляху згортання крові, який визначається шляхом вимірювання часу утворення фібринового згортка в цитратній плазмі після додавання тканинного тромбластину та іонів кальцію. Знижений ПЧ може свідчити про недостатність факторів згортання, підвищений — про підвищену коагуляцію.

Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) - оцінює внутрішній шлях згортання крові, активність факторів VIII, IX, XI, XII. Подовження АЧТЧ свідчить про дефіцит факторів або гіпокоагуляцію, скорочення — про гіперкоагуляційний стан.

Тромбоцити - формені елементи крові, які відповідають за ініціацію зсідання крові та формування первинного згортка. Низький рівень може призводити до кровотеч, високий — до гіперкоагуляції.

Отримані показники було використано для оцінки коагуляційного потенціалу крові, виявлення гіперкоагуляційних або гіпокоагуляційних змін, а також для аналізу особливостей функціонування системи гемостазу у пацієток із ПД. Порівняння показників коагулограми материнської та пуповинної крові дозволило оцінити вплив порушень плацентарного кровообігу на стан гемостазу плода.

Для визначення метаболічного стану матері та новонародженого, а також для оцінки адекватності газообміну і тканинної перфузії, проводили дослідження показників кислотно-лужної рівноваги (КЛР) та рН стану крові.

Венозну кров у роділь відбирали з ліктьової вени у гепаринізовані шприци без доступу повітря. Пуповинну кров відбирали одразу після народження плода з вени пуповини у гепаринізовані шприци. Аналіз проводили протягом перших

10–15 хвилин після забору з метою запобігання змін показників КЛР. Дослідження кислотно-лужної рівноваги виконували за допомогою газоаналізатора крові «Easy Stat» (Medica Corp., США) та рН-метра «LAURA Smart» (Erba Lachema, Чехія)

У венозній материнській та пуповинній крові визначали такі показники кислотно-лужної рівноваги:

- водневий показник крові (рН);
- парціальний тиск вуглекислого газу (рСО₂), мм рт. ст.;
- парціальний тиск кисню (рО₂), мм рт. ст.;
- концентрацію бікарбонатів (НСО₃⁻), ммоль/л;
- надлишок або дефіцит основ (ВЕ), ммоль/л;
- загальний вміст вуглекислоти (ТСО₂), ммоль/л;
- насичення гемоглобіну киснем (sО₂), %.

Отримані показники було використано для оцінки ступеня метаболічних та респіраторних порушень, виявлення ознак ацидозу або алкалозу, зокрема для аналізу адаптаційних можливостей новонароджених. Порівняння параметрів кислотно-лужної рівноваги материнської та пуповинної крові дозволяло оцінити вплив плацентарної дисфункції на внутрішньоутробний стан плода.

Дослідження системи гемостазу у вагітних та новонароджених було виконано методом ротаційної тромбоеластометрії (ROTEM), який дозволяє здійснювати комплексну оцінку коагуляційного потенціалу крові в умовах, максимально наближених до фізіологічних. Аналіз проводили на апараті ROTEM® delta з використанням стандартних сертифікованих реагентів ex-tem® та fib-tem®, що забезпечує системний підхід до оцінки як плазмового, так і клітинного компонентів гемостазу. Для дослідження використовували цільну кров, що дозволяло оцінювати гемостатичні реакції *in vivo*, з урахуванням взаємодії еритроцитів, тромбоцитів, плазмових факторів згортання та фібринолітичної системи. Аналіз виконували відповідно до рекомендацій виробника з дотриманням стандартів преаналітичного етапу. У тесті ex-tem®

здійснювали активацію зовнішнього шляху коагуляції з оцінкою загального коагуляційного потенціалу крові, тоді як тест fib-tem® дозволяв оцінити якість та стабільність фібринового каркасу тромбу за умов фармакологічного пригнічення функції тромбоцитів, що забезпечувало диференційований аналіз внеску фібриногену у формування згортка.

На відміну від стандартної коагулограми, яка відображає лише окремі клотінгові етапи коагуляційного каскаду та переважно характеризує плазмову ланку гемостазу, ротаційна тромбоеластометрія дозволяє оцінити кінетику всіх стадій формування тромбу — від ініціації коагуляції до стабілізації згортка та подальшого фібринолізу. Метод забезпечує інтегральну оцінку механічних властивостей тромбу, враховує внесок клітинних елементів крові та є високочутливим до станів гіпер- і гіпокоагуляції, що має особливе значення при дослідженні гемостазу у вагітних з ПД [122].

Переваги ROTEM над стандартною коагулограмою:

- a) Оцінка кінетики коагуляції в реальному часі;
- b) Аналіз структурних і механічних властивостей тромбу, а не лише часу його утворення;
- c) Урахування внеску тромбоцитів і фібриногену;
- d) Можливість оцінки фібринолітичної активності;
- e) Висока чутливість до станів гіпер- та гіпокоагуляції.

У межах дисертаційної роботи за допомогою ротаційної тромбоеластометрії було оцінено такі показники:

- CT (Clotting Time, час коагуляції) — це інтервал від початку вимірювання до початкового утворення фібринових ниток; характеризує фазу ініціації коагуляції та залежить від активності плазмових факторів згортання.
- Кут α (alpha angle) — відображає швидкість наростання щільності згортка, відображає фазу поширення коагуляції; залежить від концентрації фібриногену та функціональної активності тромбоцитів.
- A5, A10, A20 — амплітуди щільності згортка на 5-й, 10-й та 20-й хвилинах,

що характеризують ранню міцність (стабільність) тромбу.

- MCF (Maximum Clot Firmness — максимальна щільність згортка), це інтегральний показник механічної стабільності тромбу, визначає сумарний внесок тромбоцитів, фібриногену та факторів згортання.
- ML (Maximum Lysis — ступінь лізису згортка) — показник, який характеризує активність фібринолітичної системи та стабільність тромбу у часі.

Застосування ротаційної тромбоеластометрії дозволило отримати комплексну та клінічно значущу характеристику стану системи гемостазу у породіль із плацентарною дисфункцією та їх новонароджених. Отримані результати ми використовували для подальшого порівняльного аналізу між досліджуваними групами.

Для оцінки стану плода та плацентарного кровоплину використовувався такі інструментальні методи дослідження: ультразвукове дослідження (біометрія плюс доплерометрія), кардіотокографія.

Ультразвукові дослідження були проведені на апараті Voluson S10 (GE Healthcare, Австрія), який дозволяє проводити високоточну ультразвукову доплерометрію судин плода та плаценти. Основні параметри оцінки включали: пульсаційний індекс (ПІ) пуповинної артерії (АП) та маткових артерій (МА) - дозволяє оцінити опір кровотоку в системі «мати–плацента–плід»; підвищення ПІ вказує на плацентарну дисфункцію.

ПІ середньої мозкової артерії (СМА) та церебро-плацентарне співвідношення (ЦПС) — використовується для виявлення «мозкового перерозподілу» кровотоку, що є маркером хронічного дистреса плода.

Наявність нульового або реверсного кровотоку у АП — ознаки тяжких форм плацентарної дисфункції та ознак гострого дистреса плода.

Дослідження проводилось із використанням В-режиму для оцінки анатомії плода та доплерометрії у спектральному режимі для оцінки швидкості кровотоку. Критеріями патології вважалися ПІ АП > 95 перцентилія, ЦПС <1, наявність нульового або реверсного кровоплину.

Для комплексної оцінки стану плода застосовувався біофізичний профіль (БПП) із використанням апарату Voluson S10 та фетальний монітор Sonicaid Team. БПП включає в себе такі показники: рухова активність плода, тонус плода, кількість дихальних рухів, кількість амніотичної рідини (визначення амніотичного індексу), наявність акцелерацій за даними кардіотокомоніторингу. Кожен параметр оцінювався від 0 до 2 балів, що дозволяло отримати інтегральний показник стану плода. Патологічний БПП (<4 балів) вважався критерієм дистресу плода.

Функціональна оцінка серцевої діяльності плода проводилась за допомогою комп'ютерної кардіотокографії (кКТГ), яка виконувалась на фетальному моніторі Sonicaid Team. Основні параметри кКТГ:

- STV (Short-Term Variability) - короткострокова варіабельність серцевого ритму плода (STV <4,5 мс вважалася критерієм дистресу плода),
- базальний ритм серця плода
- амплітуда серцевих скорочень
- наявність та характер акселерацій і децелерацій,
- інтегральна оцінка у вигляді кардіотокографічної кривої.

Ці методики дозволяють динамічно відстежувати стан плода в реальному часі та забезпечують об'єктивну оцінку тяжкості дистресу плода, що є підставою для рішення про оперативне розродження.

Комплексне застосування ультразвукової доплерометрії, біофізичного профілю та фетального моніторингу дозволяє достовірно діагностувати дистрес плода, оцінити тяжкість плацентарної дисфункції та своєчасно прийняти рішення про кесарів розтин. Таке поєднання методів забезпечує високу чутливість і специфічність у визначенні стану плода та дозволяє зменшити ризик перинатальної патології.

Тяжкість ПВК було визначено за даними нейросонографії: I ступінь констатували за наявності крововиливу, обмеженого гермінативним матриксом – СЕК (Papile I), II ступінь (Papile II) - за поширення крововиливу за межі гермінативного матриксу в шлуночок, але без його дилатації, III ступінь (Papile

III) – за поширення крововиливу до шлуночку головного мозку, що призводить до його дилатації, IV ступінь (Papile IV) – за поширення крововиливу в паренхіму мозку

Статистичні методи дослідження.

Статистичні методи аналізу, використані в оцінці отриманих результатів, було проведено за допомогою статистичного пакету MedStat на базі WINDOWS 10.

Для оцінки відповідності розподілу показників закону нормального розподілу застосовували критерій Шапіро—Уїлка (W) та критерій Пірсона. Аналіз міжгрупових відмінностей проводили з використанням дисперсійного аналізу з подальшим застосуванням методу множинних порівнянь Шеффе, а також непараметричного однофакторного рангового аналізу Крускала—Уолліса з пост-хок оцінкою за критерієм Данна. Для аналізу якісних ознак використовували критерій χ^2 . Порівняння частоти поширення ознак між групами здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента, тоді як зіставлення кількісних показників проводили з використанням U-критерію Мана—Уїтні—Вілкоксона.

Для визначення мінімально необхідного обсягу вибірки у дослідженні було застосовано стандартну розрахункову формулу. У даній формулі n позначає обсяг вибірки, z — нормоване значення стандартного відхилення, що обирається відповідно до заданого рівня довіри та відображає ймовірність потрапляння результатів у встановлений довірчий інтервал. У біомедичних дослідженнях рівень довіри зазвичай приймають рівним 95%, що відповідає значенню $z = 1,96$. Параметр p характеризує варіацію ознаки у вибірці та відображає ймовірність настання досліджуваної події; наприклад, за умови очікування позитивної відповіді у 25% обстежених $p = 0,25$, тоді як q визначається як величина, обернена до p ($q = 1 - p$). Показник e відповідає допустимій похибці оцінки, вираженій у частках.

Оцінку відповідності кількісних показників закону нормального розподілу планується здійснювати з використанням критерію Шапіро—Уїлка (W) або

критерію χ^2 . У разі підтвердження нормального характеру розподілу результати подані у вигляді середнього арифметичного значення, стандартного відхилення та/або 95% довірчого інтервалу, а для перевірки нульової гіпотези застосовуватиметься t-критерій Стюдента.

За умов відхилення розподілу від нормального статистичні дані було представлено у вигляді медіани, помилки медіани та/або 95% довірчого інтервалу. Для перевірки нульової гіпотези в таких випадках були використані непараметричні методи аналізу. Зокрема, при порівнянні двох пов'язаних вибірок застосували Т-критерій Вілкоксона, тоді як для аналізу двох незалежних вибірок із ненормальним розподілом - W-критерій Вілкоксона.

Під час проведення множинних порівнянь був використаний аналіз за допомогою параметричного критерію Стюдента для множинних зіставлень, а також непараметричного медіанного критерію. Окрім того, для оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками застосували методи кореляційного аналізу, зокрема рангового коефіцієнта кореляції Спірмена та коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона.

Статистичну оцінку отриманих результатів було проведено за допомогою критерію Стюдента. Критерій належить до параметричних методів статистичного аналізу та покликаний з'ясувати вірогідну відмінність поширеності частоти явища або середнього значення показника в двох групах. Розрахунок проводили за формулою 2.1.

$$t = \frac{\bar{M}_1 - \bar{M}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}};$$

Формула 2.1

де: M_1 та M_2 - середні значення вмісту показників

σ_1 та σ_2 - середнє квадратичне відхилення в межах групи

n_1 та n_2 - кількість пацієнтів у групах, що порівнюються.

Для порівняння частоти явища в групах було застосовано формулу 2.2

$$t = \frac{\varphi_1 - \varphi_2}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad \text{Формула 2.2}$$

де: φ_1 та φ_2 - змінні величини в залежності від процентних значень частоти n_1 та n_2 - кількість пацієток в групі.

В даному дослідженні розміри вибірки груп істотно не відрізнялись, тому для порівняння отриманого коефіцієнта t використовували табличне значення відповідного коефіцієнта r . Його значення менше 0,05 свідчило про статистичну вірогідність відмінностей. Слід зазначити, що значення коефіцієнту не є свідченням величини відмінності між групами, а про можливість поширювати отриманий висновок на весь процес або популяцію в цілому.

Для оцінки статистичної відмінності розподілу груп за ознакою, дані репродуктивного та соматичного анамнезу застосовано метод Шапіро-Уїлка. Розрахунки проводили за формулою 2.3

Формула 2.3

$$W = \frac{(\sum_{i=1}^n a_i x_{(i)})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Де:

n – кількість спостережень

i та a –табличні значення

x – показник частоти явища, що порівнюється

\bar{x} - середня частота показника по групі.

Отриманий коефіцієнт порівнювали з відповідним табличними значеннями, за його значення менше розрахункового α , розподіл по групах вважали нерівномірним, а відмінності між групами статистично вірогідними.

Для дослідження зв'язку між доплерометричними та тромбоеластометричними показниками було застосовано коефіцієнт кореляції Пірсона (формула 2.4)

Формула 2.4;

$$r = \frac{n \cdot \sum X_i \cdot Y_i - \sum X_i \cdot \sum Y_i}{\sqrt{[n \cdot \sum X_i^2 - (\sum X_i)^2] \cdot [n \cdot \sum Y_i^2 - (\sum Y_i)^2]}}$$

де

X_i та Y_i кількісні значення вмісту показників доплерометрії та тромбоеластометрії;

n – кількість спостережень.

Отримане за таким розрахунком значення коефіцієнту кореляції r трактували наступним чином: при його значенні понад 0,7 зв'язок є сильним, від 0,5 до 0,69- середнім, від 0,3 до 0,49 –помірним, від 0,2 до до 0,29 –слабким, менше 0,2 – дуже слабким.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

3.1 Соматичний анамнез обстежених пацієнток

У I групі у віці до 25 років було 6 вагітних, що склало 9,0% від вагітних в даній групі, у віці 25-29 років – 12 вагітних (17,9%), у віці – 30-34 роки – 18 вагітних (26,9%), старше 35 років – 31 вагітна (46,2%). У II групі у віці до 25 років було 10 вагітних, що склало 19,6% від вагітних в даній групі, у віці 25-29 років – 16 вагітних (31,4%), у віці – 30-34 роки – 15 вагітних (29,4%), старше 35 років – 10 вагітних (19,6%). У контрольній групі (КГ) у віці до 25 років було 20 вагітних, що склало 43,5% від вагітних в даній групі, у віці 25-29 років – 14 (30,4%), у віці – 30-34 роки – 8 вагітних (17,4%), старше 35 років – 4 вагітні (8,7%).

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнток за віком

Вік	I група (n = 67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
< 25 років	6 (9,0%)*	10 (19,6%)**	20 (43,5%)
25-29 років	12 (17,9%)*	16 (31,4%)**	14 (30,4%)
30-34 роки	18 (26,9%)	15 (29,4%)**	8 (17,4%)
> 35 років	31(46,2%)*	10 (19,6%)**	4 (8,7%)

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні I групи з КГ;

** $p < 0,05$ при порівнянні II групи з КГ.

Аналіз вікового складу показав статистично значущі відмінності між досліджуваними групами (χ^2 , $p < 0,001$). У I групі достовірно частіше зустрічаються вагітні 35 років і старше (46,2%) порівняно з II групою (19,6%) та контрольною групою (8,7%) ($p < 0,001$). Натомість у КГ переважали жінки віком до 25 років (43,5%), що було статистично значно вище, ніж у I та II групах ($p <$

0,001). Розподіл вагітних віком 30-34 роки між групами істинно не відрізняється ($p = 0,214$).

Також було проаналізовано середній вік вагітних. Аналіз показав, що середній вік жінок значно відрізнявся між групами. У I групі - середній вік склав $32,8 \pm 4,5$ роки, що відображає переважання жінок старше 35 років (46,2%). У II групі - середній вік був нижчим і становив $29,6 \pm 4,8$ року, з більш рівномірним розподілом по вікових категоріях. У контрольній групі - середній вік був найнижчим – $26,8 \pm 4,2$ року, водночас майже половина жінок (43,5%) були молодші 25 років.

В усіх досліджуваних було проведено оцінку ІМТ. Аналіз ІМТ показав різний розподіл маси тіла між досліджуваними групами.

I група - переважали жінки з нормальним або помірним надлишком маси тіла. Так, близько 40% учасниць мали нормальний ІМТ (18,5–24,9 кг/м²), 45% – надлишкову масу (25–29,9 кг/м²), і 15% – ожиріння (≥ 30 кг/м²).

II група - мала більш рівномірний розподіл: 50% жінок мали нормальний ІМТ, 35% – надлишкову масу, 15% – ожиріння.

КГ здебільшого складалася з жінок з нормальним ІМТ (65%), 25% мали надлишкову масу тіла, і лише 10% – ожиріння.

Середній ІМТ в I групі склав $26,1 \pm 3,9$ кг/м², у II групі – $25,2 \pm 3,5$ кг/м², у КГ – $23,4 \pm 2,8$ кг/м², що відображає тенденцію до більш високої маси тіла серед жінок з ЗРП, особливо тих, хто отримував АСК.

У вагітних I групи соматична патологія зустрічалась найчастіше. Найпоширенішою групою соматичних захворювань виявилась патологія серцево-судинної системи – у 26 жінок (38,8%) (гіпертонічна хвороба, симптоматичні артеріальні гіпертензії, артеріальна гіпотензія, вегето-судинні порушення) . На другому місці - захворювання сечовидільної системи (хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит, цистит), така соматична патологія була виявлено у 19 жінок (28,4 %). У 18 жінок (26,8 %) були виявлені гематологічні порушення (АФС, спадкові тромбофілії – мутація Лейдена, дефіцит протеїну С, S, антитромбіну III). Також у 15 жінок (22,4%) було виявлено

ендокринні порушення (цукровий діабет, патологія щитовидної залози, ожиріння). Інші порушення (захворювання травного тракту та захворювання дихальної системи (бронхіальна астма) було виявлено у 11 обстежуваних (16,4%).

У вагітних II групи частота соматичної патології була нижчою, ніж у вагітних в I групі, однак залишалась все одно вищою порівняно з контрольною групою. Патологія серцево-судинної системи у 16 жінок (31,3%), захворювання сечовидільної системи у 12 жінок (23,5%), гематологічні порушення у 10 жінок (19,6%), ендокринні захворювання у 9 жінок (17,6%), порушення травного тракту та дихальної системи у 7 жінок (13,7%).

У КГ соматична патологія зустрічалась значно рідше, що відповідає молодшому віку та сприятливому соматичному статусу. Патологія серцево-судинної системи – у 6 вагітних (13%), захворювання сечовидільної системи – у 5 вагітних (10,9%), гематологічні порушення – у 3 вагітних (6,5%), ендокринні порушення – у 4 вагітних (8,7%) та інші захворювання – у 4 вагітних (8,7%).

Психоемоційні (тривожно-депресивні) порушення в досліджуваних групах: 21 жінка (31,3%) у I групі, 13 жінок (25,5%) у II групі та 6 жінок (13%) у КГ.

Найвища поширеність тривожно-депресивних розладів спостерігалась у жінок із плацентарною дисфункцією, особливо у I групі, що ймовірно було зумовлено поєднанням соматичної коморбідності, ускладненим перебігом вагітності та підвищенням акушерського ризику. У КГ такі було зареєстровано значно рідше, що корелює з фізіологічним перебігом вагітності (таблиця 3.2).

Серцево-судинні захворювання достовірно переважали у жінок із ЗРП (I та II групи) порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Захворювання сечовидільної системи, гематологічні та ендокринні порушення також зустрічались частіше у групах із ЗРП ($p < 0,05$), що свідчить про клінічну коморбідність. Інші соматичні порушення не мали статистично значущих відмінностей ($p = 0,218$).

Таблиця 3.2

**Поширеність соматичної та психоемоційної патології у
досліджуваних групах**

Патологія	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
Серцево-судинні захворювання	26 (38,8%)*	16 (31,4%)**	6 (13%)
Захворювання сечовидільної системи	19 (28,4%)*	12 (23,5%)	5 (10,9%)
Гематологічні порушення	18 (26,8%)*	10 (19,6%) ^λ	3 (6,5%)
Ендокринні порушення	15 (22,4%)*	9 (17,6%)	4 (8,7%)
Інші соматичні порушення (травний тракт, дихальна система)	11 (16,4%)	7 (13,7%)	4 (8,7%)
Психоемоційні порушення	21 (31,3%)*	13 (25,5%)	6 (13,0%)

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні I групи з КГ;

** $p < 0,05$ при порівнянні II групи з КГ;

^λ $p = 0,05$.

Психоемоційні розлади зустрічались достовірно частіше у групах із ЗРП, особливо у I групі, ніж у контрольній групі ($p=0,027$), що підкреслює важливість врахування.

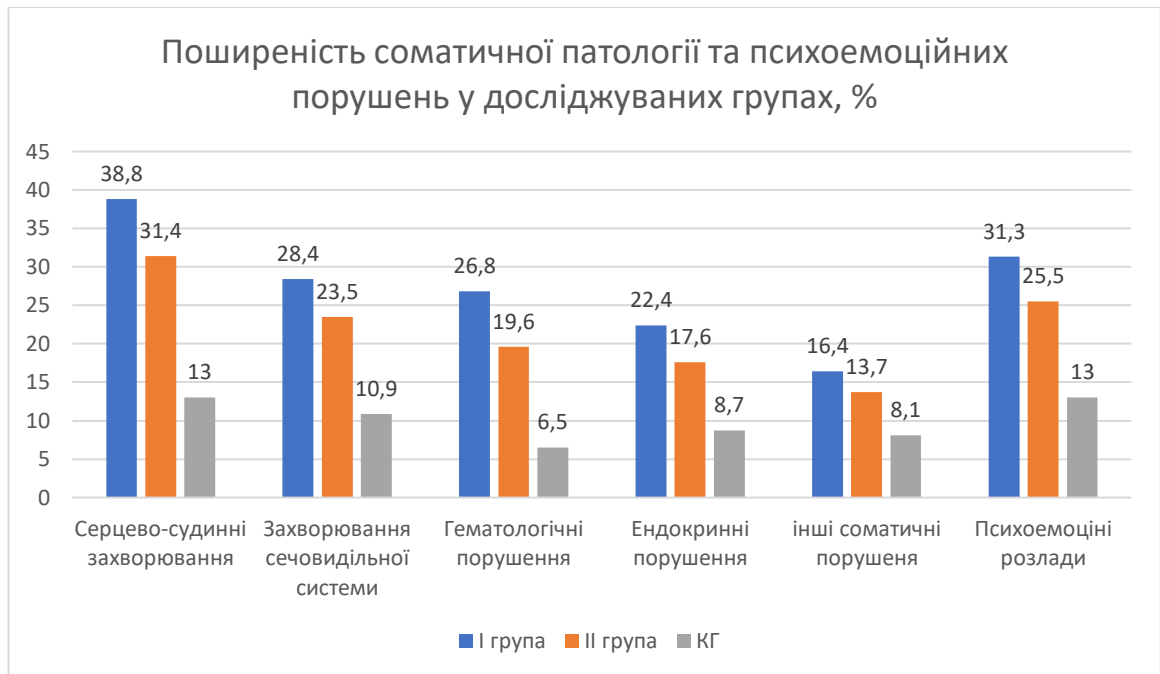


Рисунок 3.1 Поширеність соматичної патології та психоемоційних порушень у досліджуваних групах.

3.2. Репродуктивний та гінекологічний анамнез обстежуваних пацієнток

У досліджуваних групах із плацентарною дисфункцією (I та II група) спостерігалась висока частота порушень репродуктивного анамнезу. У I групі мимовільні викидні та завмерлі вагітності у різних термінах у 15 жінок (22,4%), ендометріоз - у 8 жінок (11,9%), лейоміома матки – у 7 жінок (10,45%), запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) – у 6 (8,9%), звичне невиношування – у 10 (14,9%). Непліддя (різної етіології) було виявлено у 23 пацієнток (34,3%), використані допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) (внутрішньоматкова інсемінація, екстракорпоральне запліднення) теж у 23 пацієнток (34,3%), синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – у 14 жінок (20,9%). В анамнезі однієї пацієнтки із I групи була антенатальна загибель плода (1,5%).

У II групі мимовільні викидні та завмерлі вагітності у різних термінах у 10 жінок (19,6%), ендометріоз - у 5 жінок (9,8%), лейоміома матки – у 4 жінок (7,8%), ЗЗОМТ – у 4 (7,8%), звичне невиношування – у 7 (13,7%). Безпліддя було виявлено у 15 пацієнток (34,3%), у яких були використані ДРТ, СПКЯ – у 3 жінок (6,5%). Антенатальна загибель плода у II групі не реєструвалась.

У КГ частота цих порушень була значно нижчою: мимовільні викидні – 3 (6,5%), ендометріоз -1 (2,1%), лейоміома матки - 1 (2,1%), ЗЗОМТ – 1 (2,1%), звичне невиношування – 2 (4,3%), СПКЯ – 3 (6,5%), безпліддя - 4 (8,7%), усі використовували ДРТ. Антенатальна загибель плода у контрольній групі не реєструвалась (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Репродуктивний анамнез у досліджуваних груп

Нозологічні форми	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
Мимовільні викидні, завмерлі вагітності в різних термінах	15 (22,4%)*	10 (19,6%) ^λ	3 (6,5%)
Ендометріоз	8 (11,9%)*	5 (9,8%)	1 (2,2%)
Лейоміома матки	7 (10,4%)	4 (7,8%)	1 (2,2%)
ЗЗОМТ	6 (8,9%)	4 (7,8%)	1 (2,2%)
СПКЯ	14 (20,9%)*	10 (19,6%) ^λ	3 (6,5%)
Звичне невиношування	10 (14,9%)*	7 (13,7%)	2 (4,3%)
Непліддя	23 (34,3%)*	15 (29,4%)**	4 (8,6%)
ДРТ	23 (34,3%)*	15 (29,4%)**	4 (8,6%)

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні I групи з КГ;

** $p < 0,05$ при порівнянні II групи з КГ;

^λ $p = 0,05$

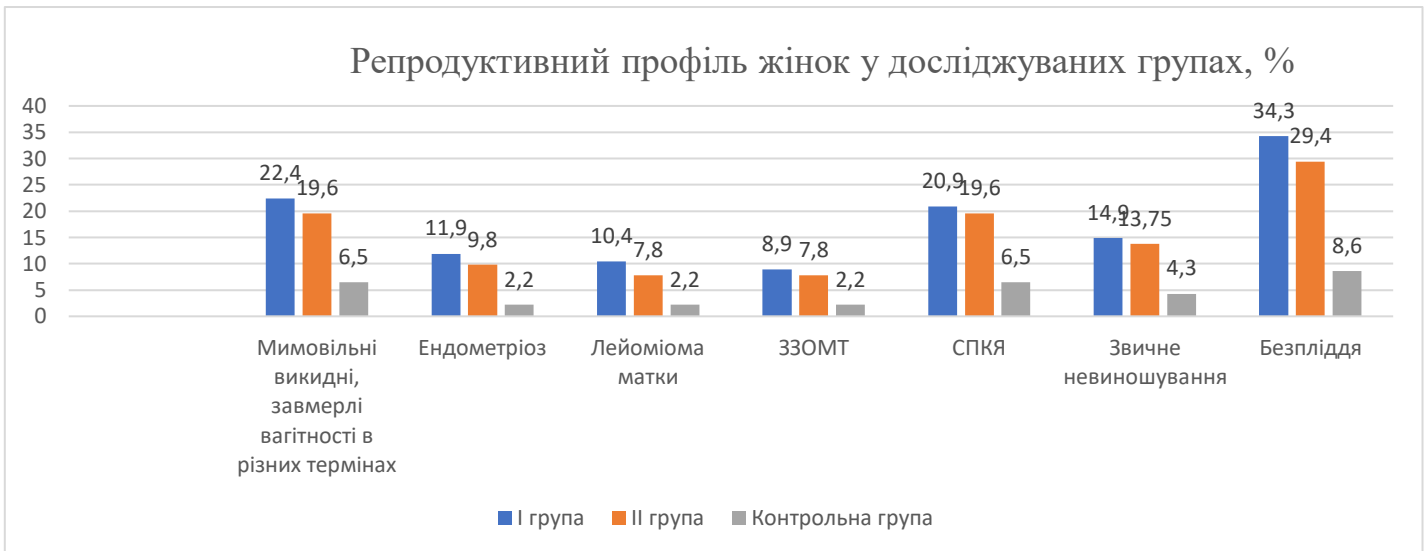


Рисунок 3.2 Репродуктивний профіль жінок у досліджуваних групах.

Статистично достовірні відмінності спостерігались для більшості показників (мимовільні викидні та завмерлі вагітності у різних термінах, ендометріоз, звичне невиношування, безпліддя та ДРТ, СПКЯ) - $p < 0,05$, тоді як для таких нозологічних форм, як лейміома, ЗЗОМТ $p > 0,05$.

В результаті аналізу перебігу вагітності у досліджуваних жінок було виявлено: ранні ускладнення вагітності, такі як загрозливий аборт спостерігався у 12 вагітних (17,9%) у I групи та 14 вагітних (27,5%) у II групи. Ретрохоріальна гематома на ранніх термінах було виявлено у 7 пацієток I групи (10,4%) та 8 пацієток (15,7%) II групи. Блювоту вагітних у I групі було виявлено у 15 пацієток (22,4%), у II групі – у 15 (29,4%). Серед пізніх ускладнень вагітності було зафіксовано такі результати: у I групі гіпертензивні розлади вагітності (гестаційна гіпертензія, преєклампсія) було виявлено у 24 пацієток (35,8%), у II групі – у 24 (47,1%). Набряки вагітних у I групі було виявлено 17 пацієток (25,4%), у II групі – 11 (21,6%). Гепатоз вагітних було виявлено у 3 пацієток (4,5%) I групи та у 1 пацієтки (1,9%) II групи. Анемію вагітних у I групі було виявлено 19 пацієток (28,4%) та у 17 пацієток (33,3%). У КГ групі було виявлено 7 пацієток з анемією (15,2%). Дані представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Частота ускладнень вагітності у досліджуваних групах

Нозологічні форми	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
Загрозливий аборт	12 (17,9%)	14 (27,5%)	-
Ретрохоріальна гематома	7 (10,4%)	8 (15,7%)	-
Блювота вагітних	15 (22,4%)	15 (29,4%)	-
Гіпертензивні розлади під час вагітності (гестаційна гіпертензія, преєклампсія)	21 (31,3%)	24 (47,1%)	-
Гепатоз вагітних	3 (4,5%)	1 (1,9%)	-
Набряки вагітних	17 (25,4%)	11 (21,6%)	-
Анемія вагітних	19 (28,4%)	17 (33,3%)	7 (15,2%)

Примітка: Статистично значущих відмінностей між I та II групами за даними нозологічними формами не виявлено $p > 0,05$.

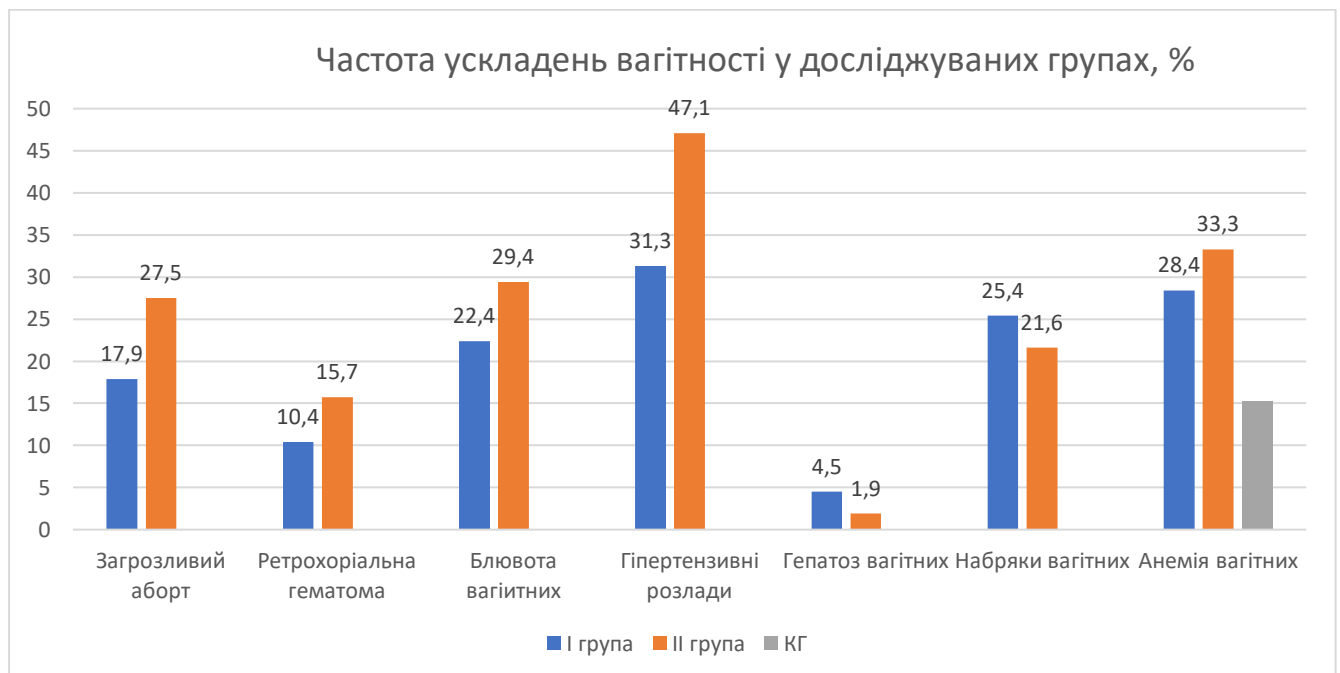


Рисунок 3.3 Частота ускладнень вагітності у досліджуваних групах

Також у межах дослідження було здійснено розподіл вагітних із затримкою росту плода відповідно до сучасною класифікації. Залежно від терміну виникнення та патофізіологічних особливостей перебігу виділяли ранню та пізню, що асоціюється з різними варіантами ПД та адаптаційних реакцій плода.

До групи ранньої ЗРП, яка визначалася при терміні гестації менше 32 тижнів, віднесено вагітних, у яких було виявлено щонайменше один із наступних діагностичних критеріїв. Першим критерієм вважали зниження передбачуваної маси плода (ПМП) та/або окружності живота (ОЖ) плода нижче 3-го перцентиля відповідно до гестаційного терміну. Зазначений показник розцінювався як маркер вираженого відставання внутрішньоутробного росту та свідчив про тяжкий перебіг плацентарної дисфункції.

Другим критерієм для включення до групи ранньої ЗРП була наявність патологічних змін кровоплину в АП, зокрема нульового або реверсного кінцево-діастолічного кровоплину (КДК), що вказувало на значне підвищення судинного опору у плаценті та асоціювалося з високим ризиком перинатальних ускладнень.

Крім того, до групи ранньої ЗРП також включали вагітних, у яких ПМП та/або ОЖ плода знаходилися нижче 10-го перцентиля у поєднанні з однією або кількома додатковими доплерометричними ознаками порушення гемодинаміки. До таких ознак належало підвищення ПІ в АП понад 95-й перцентиль, що свідчило про зростання периферичного судинного опору. Також враховувалося підвищення ПІ в МА понад 95-й перцентиль, яке відображало недостатню трансформацію спіральних артерій та порушення матково-плацентарного кровоплину.

Таким чином, рання ЗРП у дослідженні розглядалася як клінічний прояв тяжкої та ранньої ПД з вираженими гемодинамічними порушеннями, що зумовлювало необхідність ретельного моніторингу стану плода та визначення оптимальної тактики ведення вагітності.

До групи пізньої ЗРП, яка діагностувалася при терміні гестації 32 тижні і більше, були віднесені вагітні з менш вираженими, проте клінічно значущими

порушеннями росту плода. Основним критерієм для включення до цієї групи також вважалося зниження ПМП та/або ОЖ плода нижче 3-го перцентиля.

Окрім цього, пізню ЗРП діагностували за наявності двох або більше з трьох додаткових критеріїв. Першим із них було зниження ПМП та/або ОЖ плода нижче 10-го перцентиля, що вказувало на помірну затримку росту. Другим критерієм вважалося прогресивне зменшення перцентильних показників ПМП або ОЖ більш ніж на два квартилі при динамічному УЗД, що відображало сповільнення темпів росту плода. Третім критерієм була наявність зниженого церебро-плацентарного співвідношення (ЦПС) нижче 5-го перцентиля [29].

Таким чином, пізня ЗРП у межах даного дослідження розглядалася як результат поступового розвитку плацентарної дисфункції з переважанням компенсаторних механізмів, що зумовлювало менш виражені доплерометричні зміни порівняно з ранньою формою, проте вимагало підвищеної клінічної настороженості.

Запропонований розподіл на групи дозволив систематизувати обстежуваних вагітних з урахуванням терміну виникнення затримки росту плода, ступеня її вираженості та характеру гемодинамічних порушень, що стало підґрунтям для подальшого аналізу клінічних, ультразвукових та перинатальних результатів. Дані наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл вагітних за клінічними проявами ПД

Форма ЗРП	I група, (n =67)	II група, (n =51)
Рання ЗРП	27 (40,3%)	40 (78,4%)
Пізня ЗРП	40 (59,7%)	11(21,6%)

Примітка: * при порівнянні I та II груп $p < 0,05$.

У I групі обстежених ранню форму ЗРП було діагностовано у 27 вагітних, що становило 40,3% випадків, тоді як пізню форму ЗРП було діагностовано - у 40 жінок (59,7%). Таким чином, у структурі ЗРП у I групі переважала пізня

форма, що може свідчити про поступовий розвиток ПД з відносно збереженими компенсаторними можливостями плода на більш пізніх термінах гестації.

Натомість у II групі відзначалася принципово інша картина розподілу форм ЗРП. Рання ЗРП була виявлена у 40 вагітних, що відповідало 78,4% випадків, тоді як пізню форму ЗРП було зафіксовано лише у 11 жінок (21,6%). Отримані дані вказують на значне переважання ранньої форми ЗРП у II групі, що може бути пов'язано з більш раннім та тяжким порушенням матково-плацентарно-плодового кровообігу.

Порівняльний аналіз показав, що різниця у частоті виявлення форм ЗРП між I та II групами є статистично значущою ($p < 0,001$). Зокрема, рання ЗРП достовірно частіше реєструвалася у вагітних II групи порівняно з I групою, тоді як пізня ЗРП, навпаки, переважала серед обстежених I групи.

Виявлені відмінності у структурі форм ЗРП між досліджуваними групами підтверджують неоднорідність клінічного перебігу ЗРП та свідчать про різні патофізіологічні механізми її формування. Переважання ранньої ЗРП у II групі може вказувати на більш виражену та ранню ПД, що асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих перинатальних наслідків та потребує більш інтенсивного антенатального моніторингу.

Також у дисертаційній роботі було проведено розподіл у групах за терміном розродження. Було сформовано такі групи: < 28 тижнів, 28-32 тижні, 33-36 тижнів та термін гестації більше 37 тижнів.

У I групі розродження до 28 тижнів відбулося у 2 жінок (2,98%), у терміні 28–32 тижні - у 16 жінок (23,88%), у терміні 33–36 тижнів - у 34 жінок (50,75%), понад 37 тижнів - у 15 жінок (22,39%). У II групі розродження до 28 тижнів відбулося у 12 жінок (23,5%), у терміні 28–32 тижні — у 28 жінок (54,9%), у терміні 33–36 тижнів — у 7 жінок (13,73%), понад 37 тижнів - у 4 жінок (7,84%). У КГ – у всіх жінок розродження відбувалось у доношений термін (37 – 41 тиждень). Дані представлені у таблиці 3.6

Таблиця 3.6

Розподіл роділь за терміном гестації на момент розродження

Гестаційний термін	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n = 46)
< 28 тижнів	2 (2,98%)*	12 (23,5%)	-
28-32 тижні	16 (23,88%)*	28 (54,9%)	-
33-36 тижнів	34 (50,75%)*	7 (13,73%)	-
>37 тижнів	15 (22,39%)*	4 (7,84%)	46 (100%)

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні між I та II групами.

В I групі переважали пізні передчасні пологи (33–36 тижнів) — 50,75%, тоді як у II групі частіше розродження відбувалось до 32 тижнів (до 28 тижнів — 23,5%; 28–32 тижні — 54,9%), що свідчить про тяжкий перебіг ПД у вагітних, які не приймали АСК. Відмінності між групами є статистично значущими ($p < 0,01$).

Частота розроджень у термін понад 37 тижнів у I групі була значно вищою (22,39% проти 7,84%), що демонструє позитивний ефект прийому ацетилсаліцилової кислоти на тривалість гестації та запобігання передчасним пологам.

У досліджуваних групах гестаційний термін розродження мав суттєві відмінності, що відображало вплив плацентарної дисфункції та профілактичного застосування АСК

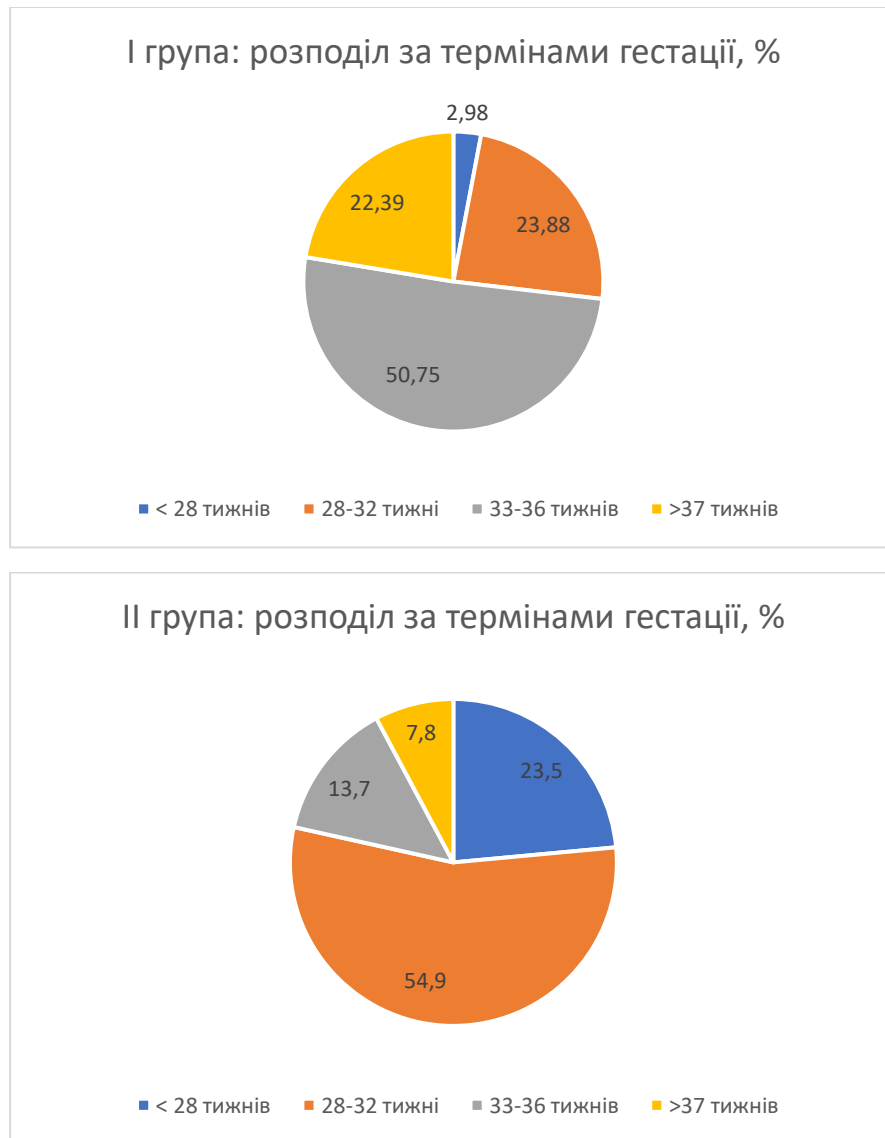


Рисунок 3.4 Розподіл обстежуваних в I та II групах за термінами гестації.

Матеріал цього розділу опубліковано в наступній публікації:

1. Леуш С. & Тер-Тумасова А. (2024). Вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на адаптацію плода при плацентарній дисфункції. Репродуктивне здоров'я жінки. (1): 42–47. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2024.301595>

РОЗДІЛ 4

ДАНІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Діагнози ПД, ЗРП та дистресу плода було встановлено відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології «Діагностика та лікування малого плода для гестаційного віку та затримки росту плода» (2020) [4].

У всіх випадках методом розродження був кесарів розтин з приводу дистресу плода. Дистрес плода був діагностований за допомогою ультразвукових методів дослідження. Групи розподілено за такими критеріями встановлення дистресу плода: патологічний кровотік за даними доплерометрії (апарат УЗД Voluson S10), БПП (апарат УЗД Voluson S10, фетальний монітор Sonicaid Team), $STV < 4,5$ (за даними фетального монітора Sonicaid Team).

Першим етапом був проведений аналіз доплерометричних показників системи «мати-плацента-плід», а саме пульсаційного індексу (ПІ), індексу резистентності (ІР), систоло-діастолічне співвідношення (СД) у середньомозковій артерії (СМА), маткових артеріях (МА) та артерії пуповини (АП) відповідно, а також церебро-плацентарне співвідношення (ЦПС) у досліджуваних.

Аналіз доплерометричних показників матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу виявив суттєві відмінності між обстеженими групами.

Маткові артерії. У пацієток I групи відзначалося достовірне підвищення судинного опору в маткових артеріях, що проявлялося значним зростанням пульсаційного індексу (ПІ - $1,627 \pm 0,13$), індексу резистентності (ІР - $0,86 \pm 0,034$) та систоло-діастолічного співвідношення (СД - $2,018 \pm 0,104$) порівняно з II групою та контрольною групою ($p < 0,05$).

У II групі показники маткових артерій (ПІ - $0,77 \pm 0,05$; ІР - $0,53 \pm 0,030$; СД - $1,702 \pm 0,022$) відповідали помірному підвищенню опору, тоді як у контрольній

групі спостерігалися найнижчі значення (ПІ - $0,72 \pm 0,04$; ІР - $0,50 \pm 0,03$; СД - $1,65 \pm 0,05$), характерні для фізіологічного перебігу вагітності.

Артерія пуповини. Дослідження кровотоку в артерії пуповини також виявило найбільш виражені патологічні зміни у І групі. Так, ПІ становив $1,266 \pm 0,07$, ІР - $0,745 \pm 0,07$, СД - $2,525 \pm 0,112$, що достовірно перевищувало відповідні показники ІІ та контрольної груп ($p < 0,05$).

У ІІ групі відзначалося зниження опору в артерії пуповини (ПІ $-0,781 \pm 0,05$; ІР — $0,495 \pm 0,03$; СД — $2,17 \pm 0,129$), тоді як у контрольній групі показники були найнижчими (ПІ - $0,75 \pm 0,04$; ІР - $0,47 \pm 0,03$; СД $-2,05 \pm 0,08$), що відповідало нормальному плацентарному кровообігу.

Середня мозкова артерія (СМА). Показники кровотоку в середній мозковій артерії плода свідчили про компенсаторні механізми перерозподілу кровообігу. У І групі спостерігалось зниження індексу резистентності (ІР — $0,64 \pm 0,06$) та СД ($2,46 \pm 0,077$) на тлі відносно підвищеного ПІ ($1,37 \pm 0,17$), що може вказувати на явища церебральної вазодилатації.

У ІІ групі показники СМА (ПІ — $1,17 \pm 0,06$; СД — $2,386 \pm 0,06$) займали проміжне положення між І та контрольною групами, тоді як у контрольній групі відзначалися стабільні фізіологічні значення (ПІ — $1,20 \pm 0,05$; ІР — $0,62 \pm 0,03$; СД — $3,10 \pm 0,15$).

Особливо інформативним показником порушення плодового кровообігу стало церебро-плацентарне співвідношення. У І групі ЦПС було достовірно зниженим і становило $1,08 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток централізації кровообігу плода.

У ІІ групі значення ЦПС ($1,5 \pm 0,11$) відповідали компенсованому стану, тоді як КГ ЦПС залишалося в межах фізіологічної норми ($1,6 \pm 0,10$).

Таким чином, у пацієток І групи було виявлено виражені порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу з ознаками гемодинамічної декомпенсації та централізації кровообігу плода. У ІІ групі зміни мали помірний, компенсований характер, тоді як КГ демонструвала стабільні фізіологічні показники кровотоку. Дані наведені у таблиці 4.1

Таблиця 4.1

Порівняння доплерометричних параметрів

Показник		I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
Маткові артерії	ПІ	1,627±0,13*	0,77±0,05	0,72±0,04
	РІ	0,86±0,034*	0,53±0,030	0,5±0,03
	СД	2,018±0,104*	1,702±0,022	1,65±0,05
Артерія пуповини	ПІ	1,266±0,07*	0,781±0,05	0,75±0,04
	РІ	0,745±0,07*	0,495±0,03	0,47±0,03
	СД	2,525±0,112*	2,17±0,129	2,05±0,08
СМА	ПІ	1,37 ±0,17	1,17±0,06	1,2±0,05
	РІ	0,64±0,06*	1,535±0,1**	0,62±0,03
	СД	2,46±0,077	2,386±0,06**	3,10±0,15
ЦПС		1,08±0,09*	1,5±0,11 ^λ	1,6±0,10

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні I групи з КГ;

** $p < 0,05$ при порівнянні II групи з КГ;

^λ $p = 0,05$

Дані таблиці 4.1 свідчать, що у I групі та у II групі є вірогідна відмінність між основними показниками доплерометрії в МА та АП (ПІ, РІ та СД) ($p < 0.05$). Достовірно значущу відмінність буде складати РІ у СМА для I та II груп, що свідчить про знижений опір в даних судинах, і може бути пов'язано з централізацією плодового кровообігу ($p < 0.05$).

Доведено, що прогресуюче зростання ПІ при ЗРП відповідає прогресуючому зменшенню площі поверхні плаценти, доступної для газообміну, та підвищенню резистентності плода до постнавантаження. Зростання ПІ також асоціюється з плацентарною судинною дисфункцією, що відображається у

відсутності, а на кінцевій стадії - у зворотньому напрямку кінцевого діастолічного кровоплину.

Зниження опору в СМА плода є наслідком вазодилатації, що реалізується «мозкозберігаючим ефектом», що є гемодинамічною реакцією на гіпоксемію плода через пряме напруження кисню в мозковому кровообігу, а в інших судинних руслах відбувається подальший перерозподіл серцевого викиду плода переважно на коронарні артерії та надниркові залози

Далі було проведено розподіл та аналіз досліджуваних у I та II групі за проявом дистресу. Використані такі діагностичні критерії дистресу плода: реверсний кровоплин АП, нульовий кровоплин в АП, БПП < 4 балів та STV $< 4,5$.

У I групі патологічний кровоплин (за даними доплерометрії – нульовий або реверсний кровоплин в АП, дані БПП) було діагностовано у 56 вагітних, що склало 83,6%. Короткострокову варіабельність серцевого ритму - STV $< 4,5$ (за даними кардіотокомоніторингу) було виявлено у 11 вагітних, що склало 16,4%. У II групі патологічний кровоплин було діагностовано у 12 вагітних, що склало 23,5%, STV $< 4,5$ (за даними кардіотокомоніторингу) було виявлено - у 39 вагітних, що склало 16,4%. У таблиці 4.2 наведені дані розподілу груп за методом діагностики дистресу плода.

Таблиця 4.2

Розподіл по групах методів діагностики дистресу

Показник	I група (n =67)	II група (n =51)
Патологічний кроволин (доплерометрія АП + БПП < 4 балів)	56 (83,6%)*	12 (23,5%)
STV < 4,5	11 (16,4%)*	39 (76,5%)

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні I та II груп.

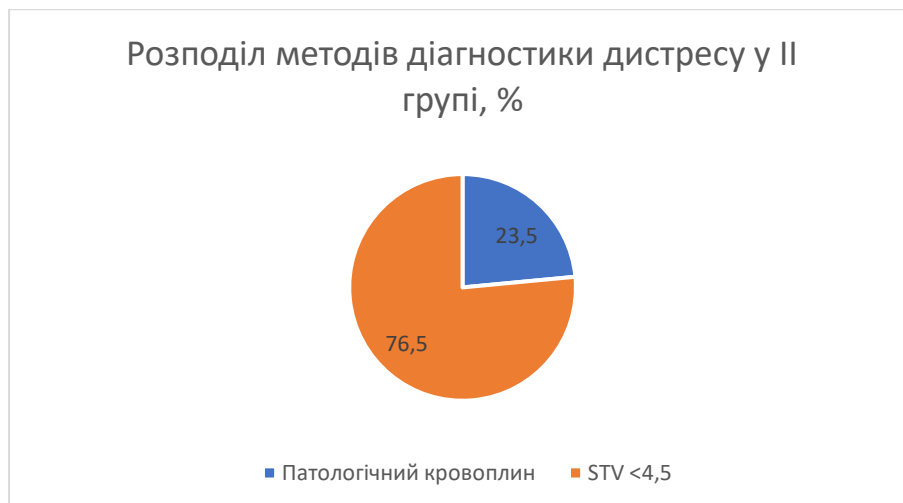


Рисунок 4.1 Розподіл обстежуваних за методами діагностики дистресу.

У даному дослідженні у жінок, які вживали АСК (І група), гострий дистрес плода, діагностовано за допомогою STV, було зафіксовано у 11 випадках, що становило – 16,4%. У жінок, які не вживали АСК (ІІ група), дистрес проявлявся різко – за рахунок ацидозу у 39 випадках, що становило 76,5% (відмінність є статистично значущою на рівні $p < 0,05$). STV – провідний кількісний параметр кКТГ, який найбільше корелює з рН крові плода.

Матеріали цього розділу було опубліковано в таких публікаціях:

- 1) Леуш С.С., Тер-Гумасова А.Г. (2024). «Вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на адаптацію плода при плацентарній дисфункції», Репродуктивне здоров'я жінки, 2024 (1), с.42-47. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2024.301595>
- 2) Леуш С.С., Слободяник О.Я., Осадчук С.В., Тер-Гумасова А.Г. (2024). «Ефект «збереження мозку» та тромбоеластометричні особливості новонароджених із затримкою росту», Репродуктивне здоров'я жінки, 2024, (73), с.45-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.45-50>

РОЗДІЛ 5

ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою оцінки стану системи гемостазу у вагітних із плацентарною дисфункцією та у новонароджених було проведено аналіз показників коагулограми венозної материнської крові та пуповинної крові. Середній рівень фібриногену у пацієток I групи становив $4,8 \pm 0,6$ г/л, у II групі — $5,2 \pm 0,7$ г/л, а у контрольній групі — $4,5 \pm 0,5$ г/л. Відмінності між групами були статистично незначущими ($p > 0,05$), що свідчить про відносну стабільність цього показника незалежно від застосування АСК. Водночас відзначається тенденція до більш високого фібриногену у пацієток з ЗРП, що відображає гіперкоагуляційний профіль.

Рівень D-димеру у I групі склав 550 ± 100 мкг/л, тоді як у II групі він був значно вищим — 650 ± 120 мкг/л, а у контрольній групі — 400 ± 90 мкг/л. Виявлено статистично значущі відмінності між I та II групою та між групами з патологією і КГ ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність АСК у зниженні активності фібринолізу та тромбоемболічного ризику у вагітних із ЗРП.

У ході дослідження було проаналізовано показники протромбінового часу (ПЧ) у вагітних. Середнє значення ПЧ у I групі становило $22,4 \pm 0,1$ с, у II групі — $23,2 \pm 0,2$ с, тоді як у КГ — $21,7 \pm 0,1$. Показник ПЧ у II групі був статистично значуще вищим порівняно з I групою ($p < 0,001$). Також виявлено достовірне подовження ПЧ як у I, так і у II групах відносно контрольної групи ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Отримані результати свідчать про наявність статистично значущих змін коагуляційної ланки гемостазу у вагітних жінок I та II груп, що проявляється достовірним збільшенням ПЧ порівняно з контролем, із найбільш вираженими змінами у II групі.

При аналізі показників активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) було встановлено, що середнє значення даного показника у I групі становило 45 ± 10 с, у II групі — 48 ± 12 с, тоді як у КГ — 42 ± 7 с.

Порівняльний аналіз показав, що між I та II групами статистично значущих відмінностей показника АЧТЧ не виявлено ($p > 0,05$). Аналогічно, різниця між показниками I групі та КГ не досягала рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), що може свідчити про наявність лише тенденції до подовження АЧТЧ. Водночас у II групі відзначалося достовірне збільшення АЧТЧ порівняно з КГ ($p < 0,05$), що вказує на більш виражені зміни коагуляційної ланки гемостазу у вагітних жінок даної групи.

Середня кількість тромбоцитів у I групі становила $180 \pm 40 \times 10^9/\text{л}$, у II групі — $210 \pm 50 \times 10^9/\text{л}$, а у КГ — $220 \pm 45 \times 10^9/\text{л}$. Відмінності між групами статистично незначущі ($p > 0,05$), хоча спостерігається тенденція до зниження тромбоцитів у пацієток, які отримували АСК.

Для порівняння між групами застосовувалися t-критерій Стьюдента для показників із нормальним розподілом та U-критерій Манна–Уїтні для ненормально розподілених параметрів. Взаємозв'язки між показниками було оцінено за допомогою коефіцієнтів кореляції Пірсона та Спірмена, що дозволило виявити позитивний зв'язок між рівнями D-димеру та фібриногену у групах із ЗРП. Результати представлено у таблиці 5.1.

У нашому дослідженні було проведено аналіз кінетичних параметрів зсідання крові методом ротаційної тромбоеластометрії, що відображає процеси коагуляції та фібринолізу *in vivo*. На відміну від класичних клотінгових тестів, тромбоеластограма відображає кінетику всіх стадій формування тромбу з урахуванням вкладу як плазмових, і клітинних учасників гемостатичних реакцій, і навіть фібриноліз.

Таблиця 5.1

Коагуляційні характеристики

	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
ФГ (г/л)	4,8±0,6	5,2±0,7	4,5±0,5
D-димер (мкг/л)	550 ±100*	650±120	380 ±80
ПЧ (с)	22,4±0,1*	23,2±0,2**	21,7±0,1
АЧТЧ (с)	45±10	48±12	42±7
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	180±40	210±44	220±45

Примітка: * $p < 0.05$ при порівнянні I групи та КГ,

** $p < 0.05$ при порівнянні II групи та КГ.

Час коагуляції (СТ) у I групі становив $38,6 \pm 5,7$ с, у II групі — $35,1 \pm 4,4$ с, а у КГ — $40,4 \pm 6,0$ с. Відмінності між групами були статистично незначущими ($p > 0,05$).

Показник кут α , що характеризує швидкість формування фібринового згортку, був значно більшим у II групі ($89 \pm 4,0^\circ$) порівняно з КГ ($70 \pm 2,3^\circ$), тоді як у I групі відзначалася проміжна величина $84 \pm 2,0^\circ$ ($p < 0,05$).

Середні значення А5, А10 та А20, що відображають ранню динаміку зсідання, у I групі становили $32,9 \pm 10,6$ мм, $34,2 \pm 10,2$ мм та $38,0 \pm 9,0$ мм відповідно, у II групі — $36,5 \pm 8,6$ мм, $38,9 \pm 9,7$ мм та $41,2 \pm 10,1$ мм, а у КГ — $12,4 \pm 6,2$ мм, $16,0 \pm 7,0$ мм та $18,8 \pm 8,4$ мм. Відмінності між групами були статистично значущими ($p < 0,05$), що свідчить про збільшену швидкість формування згортку у вагітних із ЗРП.

Максимальну амплітуду MCF, яка відображає міцність згортку, було виявлено в I групі - $26,5 \pm 8,4$ мм, у II групі - $29,6 \pm 6,5$ мм, а у КГ - $20,6 \pm 6,2$ мм ($p < 0,05$).

Показник ML, що відображає фібриноліз, був зниженим у групах із ЗРП (I група - $12,4 \pm 2,5\%$, II група - $10,2 \pm 5,4\%$) порівняно з КГ ($19,6 \pm 5,0\%$), що

свідчить про сповільнений фібриноліз у вагітних із ЗРП, особливо без терапії ($p < 0,05$).

З метою наочного відображення та систематизації результатів їх наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Тромбоеластометричні показники у досліджуваних групах

Показники	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
РОТЕМ			
СТ (с)	38,6±5,68	35,1±4,4	40,4±6,02
Кут α (град)	84±2,0*	89±4,0**	70±2,3
A5 (мм)	32,9±10,58*	36,5±8,64**	12,4±6,23
A10 (мм)	34,2±10,22*	38,9±9,67**	16,0±7,04
A20 (мм)	38,0 ± 8,98*	41,2±10,11**	18,8±8,38
MCF (мм)	26,5 ± 8,41*	29,6±6,54**	20,6±6,16
ML (%)	12,4 ± 2,50*	10,2±5,42**	19,6 ± 5,36

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні I групи з КГ;

** $p < 0,05$ при порівнянні I та II груп;

^λ $p = 0,05$

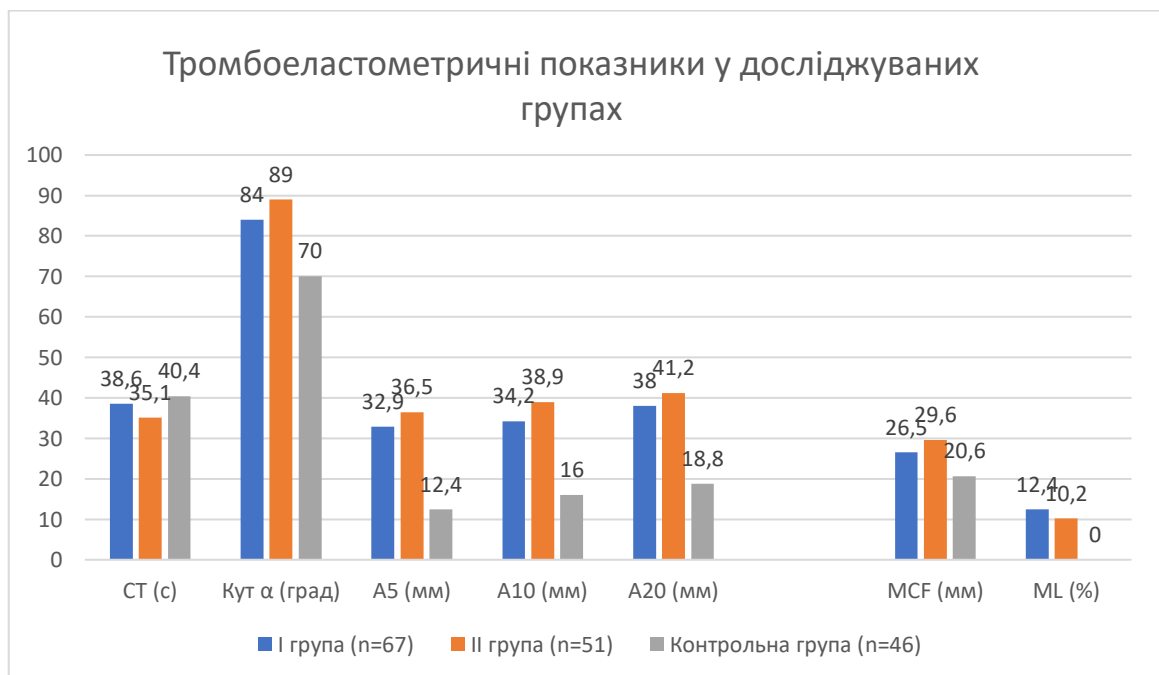


Рисунок 5.1. Тромбоеластометричні показники у досліджуваних групах.

Крім того, було оцінено показники кислотно-лужної рівноваги (КЛР) пуповинної крові новонароджених та їх матерів.

Середній рН венозної крові породіль у I групі становив $7,36 \pm 0,010$, що було дещо нижче, ніж у II групі — $7,43 \pm 0,015$ ($p < 0,05$). Різниця між рН матері та плода (Δ) була меншою у I групі — $0,10$ ($p < 0,05$), тоді як у II групі вона становила $0,14$, що свідчить про більш збалансований кислотно-лужний стан у матерів, які отримували АСК. У КГ рН матері залишалося в межах фізіологічних норм.

У новонароджених рН артеріальної крові пуповини становив $7,26 \pm 0,012$ у I групі та $7,29 \pm 0,045$ у II групі. У КГ рН пуповинної артерії відповідав фізіологічним межам для новонароджених, що підтверджує відсутність ацидозу при фізіологічному перебігу вагітності та пологів.

Показник pCO_2 у пуповинній артерії був вищим у I групі — $49,4 \pm 4,38$ порівняно з II групою — $44,8 \pm 3,47$ ($p < 0,05$), а у КГ значення pCO_2 знаходились у межах фізіологічної норми. Підвищений pCO_2 у новонароджених із матерів I групи вказує на часткову компенсацію гіпоксії.

Рівень pO_2 у новонароджених у I групі становив $16 \pm 3,7$ Торр, а у II групі — $21 \pm 2,1$ Торр ($p < 0,05$), тоді як у КГ pO_2 був у межах норми. Ці дані свідчать про знижену оксигенацію у новонароджених із затримкою росту, що частково компенсується у матерів, які отримували АСК.

Середній рівень HCO_3^- у I групі був $13,4 \pm 3,23$ ммоль/л, що значно нижче, ніж у II групі — $24,2 \pm 1,48$ ммоль/л ($p < 0,05$), тоді як у КГ він залишався в межах фізіологічної норми. Знижений рівень HCO_3^- у новонароджених із затримкою росту свідчить про наявність метаболічного ацидозу, навіть при прийомі АСК.

Показник ВЕ (база надлишку) був $-(12,0 \pm 3,68)$ ммоль/л у I групі та $-(6,4 \pm 1,53)$ ммоль/л у II групі ($p < 0,05$), тоді як у КГ він залишався в межах норми. Зниження ВЕ відображає компенсаторну реакцію новонароджених на ацидоз та гіпоксію при ЗРП у внутрішньоутробному періоді. Отримані дані наведено у таблиці 5.3

Таблиця 5.3

Показники КЛР пуповинної крові новонароджених та породіль

	I група (n=67)	II група (n=51)	Контрольна група (n=46)
pH породіль, вена.	7,36±0,010*	7,43±0,015	7,40±0,010
Різниця (Δ) породілля- новонароджений	0,10	0,14	0,08
pH новонароджених, артерія пуповини.	7,26±0,012	7,29±0,045	7,30±0,0012
pCO ₂ , Торр	49,4±4,38*	44,8±3,47	42,0±3,5
pO ₂ , Торр	16±3,7*	21±2,1	25±3,0
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	13,4±3,23*	24,2±1,48	22,5±1,2
BE, ммоль/л	-(12,0±3,68)*	-(6,4±1,53)	-(2,0±1,0)

Примітка: * $p < 0.05$ при порівнянні групи I групи з групою II та КГ.

Встановлено що, різниця між показниками pH мати та новонародженого у I групі -0,10, у II групі -0,14, а в контрольній групі – 0,008. Попри наявні розбіжності, такі значення забезпечують належний рівень адаптаційних механізмів необхідних для подальшого прогресування вагітності на відповідному етапі.

Матеріали цього розділу було опубліковано у таких публікаціях:

- 1) Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. «Коагуляційні характеристики пуповинної крові при затримці росту плода». (2024). Український журнал здоров'я жінки. 3 (172): 67-71. doi:10.15574/HW.2024.172.67.
- 2) Процик М.В., Тер-Тумасова А.Г., Леуш С.С. (2024). «Недоношеність і затримка росту: різні причини порушень коагуляції у плода», Український молодіжний журнал. 4 (150).
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.139-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.139-145)
- 3) Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. (2024). «Коагуляційні та гемодинамічні

показники в недоношених та плодів із недостатнім ростом». Український журнал здоров'я жінки. 5 (174): 42-47. DOI:[10.15574/HW.2024.5\(174\).4247](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).4247)

- 4) Тер-Тумасова А.Г., Леуш С.С. (2024). «Фібриноліз пуповинної крові при затримці росту плода», Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини», Харків.

РОЗДІЛ 6

СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ

Результати дослідження, що було наведено в розділі 3 (таблиця 3.6), демонструють, що розродження до терміну 28 тижнів у I групі відбулося у 2 жінок (2,98%), у терміні 28–32 тижні - у 16 жінок (23,88%), у терміні 33–36 тижнів - у 34 жінок (50,75%), понад 37 тижнів - у 15 жінок (22,39%). У II групі розродження до 28 тижнів відбулося у 12 жінок (23,5%), у терміні 28–32 тижні — у 28 жінок (54,9%), у терміні 33–36 тижнів — у 7 жінок (13,73%), понад 37 тижнів - у 4 жінок (7,84%). У КГ – у всіх жінок розродження відбувалось у доношений термін (37 – 41 тиждень). Відповідно до отриманих даних було проведено оцінку стану новонароджених.

Традиційно експрес-оцінка стану новонароджених виконується за допомогою 10-бальної шкали американської дослідниці Вірджинії Апгар ще з 1952 р. Нижче наведено розподіл серед новонароджених за такою оцінкою на першій хвилині після народження (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1

Оцінка новонароджених за Апгар на 1-й хвилині

Бали	I група (n=67) абс. (%)	II група (n=51) абс. (%)	КГ (n=46) абс. (%)
≤ 5	4 (6,0)*	2 (3,9)	-
6	9 (13,4)	8 (15,7)	-
7	27 (40,3)	23 (45,1)	1 (2,2)
8	27 (40,3)*	17 (33,3)	44 (95,7)
≥9	-	1 (2,0)	1 (2,2)

Примітка: * $p < 0.05$ при порівнянні групи I групи з групою II та КГ.

Отже, серед новонароджених I групи, окрім більшої частки народжених в термінах, близьких до доношених, також переважали діти з кращою оцінкою за

шкалою Апгар. При цьому обидві групи I і II значно відрізнялися від КГ. Найбільш поширеним інтранатальним ускладненням у новонароджених основних груп виявився дистрес. В нашому дослідженні воно переважно було пов'язано з помірно передчасними термінами і ПВНРП, коли розвиток пологової діяльності відбувався самочинно, пологи мали фізіологічний перебіг. В разі появи ознак ПВНРП, дистрес був невід'ємним супутнім діагнозом в обох клінічних групах: I групі спостереженні (1,3%), в групі II - у 3 (4,1%), ($p < 0,05$). Значно частіше виникали ознаки дистресу серед I та II груп - відповідно 34 (50,7%) та 28 (54,9%) спостережень ($p > 0,05$).

Отримані результати (таблиця 5.3) свідчать, що величини показника рН була подібною в клінічних і контрольній групах, зростаючи в залежності від терміну вагітності. Таке явище може бути поясненим більшою частотою передчасних пологів у II групі.

При порівняльному аналізі показників КЛР встановлено, що у породіль I та II груп рівень рН у термінах гестації 28-32, 33-36 та більше 37 тижнів, було статистично значущо нижчим, ніж у пацієток із КГ. Між значеннями рН крові пацієток із затримкою росту плода та їх новонароджених також зафіксовано певну різницю залежно від перебігу вагітності та різних способів розродження. В термінах, що відповідають 28-32 тижням, різниця між материнським та рН новонародженого при самостійних пологах склала 0,09 або 0,10 од. залежно від профілактичного застосування, або не застосування АСК (материнський рН складав $7,37 \pm 0,010$, відповідні показники новонародженого - $7,28 \pm 0,015$ та $7,27 \pm 0,012$ од., $p < 0,05$).

В разі розродження шляхом кесарева розтину різниця сягала 0,12 од. (плодовий рН $7,25 \pm 0,022$). Ближче до доношених термінів відповідні різниці склали 0,10; 0,10 та 0,09 од. Варто зазначити, що переважна більшість операцій кесарева розтину через розвиток дистресу плода в I та II групах виконана без пологової діяльності, тому співвідношення материнських та показників КЛР новонароджених не можуть бути достатньо врівноважені.

Статистична обробка наведених даних не дозволяє ані підтвердити, ані заперечити подібність величин, оскільки відхилення показника рН в межах понад $\pm 0,05$ од. небезпечно для здоров'я, а до менших статистичні методи для варіаційних рядів з правильним розподілом нечутливі.

Лінійне зрушення в межах припустимих 0,05 від 7,35 до 7,30 (5,5 нмоль/л) і від 7,45 до 7,40 (4,3 нмоль/л) відрізняються на 1,2 нмоль/л. І ця різниця зростає зі зрушенням рН новонародженого в бік ацидозу.

З огляду на незначний діапазон допустимих змін рН у напрямку середнього значення реакції, які не призводять до порушень стану здоров'я, при плацентарних дисфункціях оптимальним виявився преадаптаційний підхід, коли різниця рН між новонародженим та матір'ю утворюється шляхом набуття в припустимих межах додаткової лужної реакції материнської крові та відповідного зростання (також у допустимому діапазоні) ацидозу новонародженого. Тобто, певний рівень ацидозу з боку новонародженого не лише допустимий, але й необхідний. Досягти і підтримувати його нескладно в умовах постійного утворення достатньої кількості кислих радикалів (метаболітів). А від материнського організму посилення метаболізму плода вимагає зростання лужної реакції позаклітинних рідинних середовищ.

Таким чином, при об'єктивному обмеженні виведення радикалів (рН материнської крові утримується на рівні середніх значень здорової людини, або навіть знижується через фонове основне захворювання вагітної), першочерговим наслідком стає посилення ацидозу новонародженого за рахунок накопичення кислих субстанцій, що не можуть бути виведені до материнського кровотоку до досягнення потрібної різниці. Водночас очевидним є те, що материнський організм не може забезпечити повного виведення продуктів метаболізму з плодової крові, що зумовлено інтенсивним ростом плода, внаслідок чого видалені метаболіти негайно заміщуються новими.

Як і в передчасних пологах для діагностики гіпоксії та глибини ацидозу в разі ЗРП орієнтуються на показник рН. І так само він не дозволяє оцінити

загального впливу кисневого дефіциту. Спроби використовувати показник ВЕ для відображення накопичення кислих метаболітів потребують корекції на зміни $p\text{CO}_2$. Дефіцит основ у потужному періоді був більший в I групі, не перевищуючи припустимого значення ($-10,1 \pm 2,02$ ммоль/л). Серед новонароджених I та II груп випадків ізольованого респіраторного ацидозу не зафіксовано як при вагінальних, так і при абдомінальних пологах. Нетривале погіршення матково-плацентарного кровотоку під час контракцій є тимчасовим, оскільки кровоплин швидко відновлюється під час паузи, а при абдомінальному розродженні цього не відбувається, тому за самим лише дефіцитом HCO_3^- та ВЕ плодовий ацидоз визначити не можна. Новонародженому із затримкою росту загрожує поєднаний респіраторно-метаболічний ацидоз, коли надмірно накопичуються лактат, пропіонат та гідроксибутират.

Так само, як у передчасних пологах, не має клінічного значення скринінгове визначення у новонародженого $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ та особливо HCO_3^- та ВЕ, оскільки на етапі доступності інструментальної оцінки цих показників наслідки ЗРП вже відповідають критеріям встановленого діагнозу [124].

Узагальнення отриманих результатів дослідження дозволило визначити патогенетичні зв'язки та послідовність їх розвитку у плодово-материнській системі:

Щодо розвитку пологової діяльності в клінічних групах важливим чинником її початку був розрив плодових оболонок (таблиця 6.2). На такому тлі розродження у I та II групах частіше додатково ускладнювалося дистресом плода, в тому числі через передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) (таблиця 6.2).

При парних порівняннях між I та II групами статистично значущих відмінностей виявлено не було: ПРПО зустрічався у 20,9% пацієнтів I групи та 23,5% II групи ($p=0,76$). Маловоддя спостерігалось у 20,9% та 27,5% випадків відповідно ($p=0,46$). Дистрес плода відмічався у 50,7% та 54,9% пацієнтів відповідно ($p=0,65$). Частота ПВНРП була низькою: 3,0% та 3,9% ($p=1,00$ за критерієм Фішера). У 46 жінок із своєчасними фізіологічними пологами, що

склали контрольну групу, ПРПО стався у 15 (32,6%), в переважній більшості пологів безводний проміжок тривав менше одної доби і не впливав на результати для новонароджених.

Таблиця 6.2

Перебіг пологів та післяпологового періоду

	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
	абс. %	абс. %	абс. %
ПРПО	14 (20,9%)	12 (23,5%)	15 (32,6%)
Маловоддя ІАР<5,0 см	14 (20,9%)	14 (27,5%)	-
Дистрес	34 (50,7%)	28 (54,9%)	-
ПВНРП	2 (3,0%)	2 (3,9%)	-

Примітка: статистично значущі відмінності між групами відсутні ($p > 0.05$).

При порівнянні I групи з КГ найбільша різниця спостерігалась у показнику ПРПО (20,9% vs 32,6%, $p=0,18$), проте вона не досягла статистичної значущості. Інші порівняння не були проведені через відсутність даних у КГ.

Таким чином, у досліджуваних групах не виявлено статистично значущих відмінностей.

Дистрес плода, за винятком 4 випадків ПВНРП (по 2 в I та II групах) до початку пологової діяльності – 3,0% та 3,9%), в переважній більшості було діагностовано на допологовому етапі на підставі аналізу КТГ моніторингу. Зокрема, у пацієток II групи клінічні прояви дистресу розпочиналися на більш ранніх термінах вагітності, переважно у 28-32 тижні. На КТГ це проявлялося короткостроковими варіаціями (STV), що були коротшими за 4,5 мс. Такий стан спостерігали у 39 породіль, що склало 76,5% випадків у групі. У всіх новонароджених від таких пологів був значно нижчий показник рН ($7,26 \pm 0,012$ і $7,29 \pm 0,045$ порівняно з КГ доношених новонароджених $7,30 \pm 0,0012$ ($p < 0,05$)). У ході дослідження додатково становлено прямий кореляційний зв'язок між зниженням STV та розвитком ацидозу плода.

Натомість у I групі, зниження показника STV < 4,5 мс спостерігалось у 11 жінок, що склало 16,4% випадків всієї групи ($p < 0.05$). І хоча рН крові плода після народження в цій групі складав $7,25 \pm 0,015$, що неістотно, але нижче показника в групі ЗРП ($p > 0,05$), дистрес в цій групі спостерігався 34 вагітних (50,75%) і в терміні 33-36 тижнів. Оскільки показник короткострокових варіацій STV розраховується автоматично, його використання як критерію діагностики дистресу плода при ЗРП є особливо цінним завдяки виключенню впливу людського фактора, зокрема у поєднанні з розрахунковими параметрами газової та кислотно-лужної рівноваги у новонародженого.

Профілактичний прийом АСК дозволив сповільнити наростання ПД, що в свою чергу дало можливість розвитку компенсаторних механізмів та адаптації, пролонгувати вагітність до термінів, близьких до доношених.

Окремо у дослідженні було проведено аналіз ранніх неонатальних ускладнень та їх розподілу досліджуваних групах (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

Провідні ранні неонатальні ускладнення

	I група (n=67)	II група (n=51)	КГ (n=46)
СЕК (Papile I)	26 (38,8%)	22 (43,1%)	
ПВК II ступеню (Papile II)	2 (2,9%)	2 (3,9%)	-
ПВК (Papile III-IV)	-	1(1,9%)	
НЕК	3 (4,5%)	5 (9,8%)	
РДС	15(22,4%)	14 (27,4%)	-
Незрілість	26 (38,8%)*	44 (86,3)	-

Примітка: * $p < 0.05$ при порівнянні групи I групи з групою II

Аналіз неонатальних ускладнень у новонароджених досліджуваних груп показав, що у структурі перивентрикулярних крововиливів у обох групах

переважали легкі форми ураження ЦНС. Зокрема, субепендимальний крововилив (Papile I) спостерігався у 38,8% новонароджених I групи та у 43,1% II групи, без статистично значущих відмінностей між групами ($p>0,05$). Частота ПВК II ступеня була низькою та порівнянною в обох групах (2,9% та 3,9% відповідно), тоді як тяжкі форми ПВК (Papile III–IV) реєструвались поодинокі, лише у II групі.

Частота некротичного ентероколіту (НЕК) була нижчою у I групі порівняно з II (4,5% проти 9,8%), що, однак, не досягло рівня статистичної значущості ($p>0,05$), проте відображає наявність позитивної тенденції до зменшення частоти тяжких ішемічних уражень кишківника у новонароджених, матері яких отримували АСК під час вагітності. Аналогічна тенденція відмічалась і щодо респіраторного дистрес-синдрому (РДС) 22,4% у I групі та 27,4% у II ($p>0,05$).

Водночас встановлено достовірну різницю між групами за показником біологічної незрілості новонароджених: у I групі вона становила 38,8%, тоді як у II групі — 86,3% ($p<0,001$). Отримані дані свідчать про більш сприятливий перебіг неонатального періоду у новонароджених I групи та можуть вказувати на протективний вплив АСК на плацентарно-фетальний кровообіг, що сприяє зменшенню вираженості гіпоксично-ішемічних уражень і біологічної незрілості.

Наступним важливим критерієм відмінності між групами обстежених була тривалість необхідної респіраторної підтримки. Новонароджені I та II груп, оцінені при народженні на 6 балів і менше (таблиця 6.1), а також за умов недостатньої сатурації ($SpO_2 < 95\%$), потребували різної за тривалістю респіраторної підтримки. Інтубаційної вентиляції протягом майже 7 діб потребувала одна дитина з II групи, народжена в терміні менше 28 тижнів шляхом операції кесарева розтину через дистрес і ПРПО. Інші новонароджені потребували неінвазивної вентиляції протягом $6,2 \pm 0,45$ та $11,4 \pm 0,74$ діб відповідно з I та II груп. Тривалість респіраторної підтримки не корелювала ані з терміном вагітності ($r=0,15$), ані з важкістю дистресу ($r=0,18$), тобто фактором

сприяння ефективності респіраторної підтримки можемо вважати профілактичне застосування протягом вагітності АСК.

Враховуючи складності досягнення значного зниження показників тромбогеморагічних ускладнень у новонароджених з затримкою росту, доцільно зазначити наступне. У новонароджених I та II груп не виявлено статистично значущої відмінності, однак є тенденція до зниження тромбогеморагічних ускладнень ЦНС у новонароджених I групи. Незважаючи на те, що обсяг вибірки недостатній для широких узагальнень, отримані дані можуть стати основою подальших досліджень.

Матеріали цього розділу було опубліковано в такій публікації:

1. Protsyk M., Ter-Tumasova A. & Leush S. (2024). Prematurity and growth retardation: different causes of fetal coagulation disorders. The Ukrainian Scientific Medical Youth Journal, 150(4), 139-145.

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.139-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.139-145)

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Численні наукові публікації свідчать про профілактичну роль ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у запобіганні розвитку преєклампсії, передчасних пологів та затримки росту плода (ЗРП). Попри наявність дискусій щодо оптимального дозування АСК, яке, за даними різних досліджень, коливається в межах від 75 до 150 мг, більшість авторів дотримуються єдиної думки щодо доцільності початку терапії у період 12–16 тижнів гестації. Слід зазначити, що переважну частину рандомізованих контрольованих досліджень, які присвячені застосуванню АСК, було спрямовано насамперед на профілактику преєклампсії, тоді як вплив препарату на затримку росту плода розглядався як другорядна мета. Водночас саме аналіз отриманих результатів дозволив сформулювати сучасні уявлення щодо клінічної ефективності АСК. Так, за даними двох масштабних досліджень, що було проведено у 2017 році за участю 20 909 та 32 217 вагітних відповідно, встановлено, що застосування АСК асоціюється з помірним зниженням частоти випадків затримки росту плода та малих для даного гестаційного віку плодів [21, 99].

У дослідженні ASPRE, результати якого було оприлюднено у квітні 2023 року, показано, що прийом АСК у дозі 150 мг, розпочатий у першому триместрі вагітності, не мав істотного впливу на рівень систолічного артеріального тиску. Водночас було зафіксовано достовірне зниження пульсаційного індексу маткових артерій, особливо у термінах до 20 тижнів гестації [99].

У дослідженні StopPRE, що було опубліковано в серпні 2023 року, здійснено аналіз доплерометричних показників маткових артерій у середині вагітності після відміни АСК у жінок з високим ризиком тромбоемболії легеневої артерії. Отримані результати продемонстрували, що припинення прийому АСК у терміні 24–28 тижнів не поступалося за ефективністю продовженню терапії до 36 тижнів вагітності. Таким чином, значення

пульсаційного індексу маткових артерій нижче 90-го перцентилія може розглядатися як самостійний критерій для ідентифікації пацієток, у яких доцільно припинити застосування АСК з метою мінімізації ризику ятрогенних ускладнень [21].

Упродовж багатьох років фармакологічний вплив ацетилсаліцилової кислоти на судинну систему пояснювали її здатністю пригнічувати синтез простагландинів і тромбоксану A_2 шляхом необоротного блокування активності ферменту циклооксигенази. Зниження продукції тромбоксану A_2 у тромбоцитах, своєю чергою, зумовлює зменшення їх агрегаційної активності, що лежить в основі антитромботичного ефекту препарату [95,97,98].

Однак результати сучасних експериментальних і клінічних досліджень суттєво розширили уявлення про механізми дії ацетилсаліцилової кислоти. Зокрема, було продемонстровано її цитопротекторний вплив на ендотелій, який реалізується через ацетилювання ендотеліальної синтази оксиду азоту, що сприяє підвищеному вивільненню оксиду азоту з клітин судинної стінки та покращенню ендотеліозалежної вазодилатації. Таким чином, застосування АСК може відігравати важливу роль у попередженні розвитку ендотеліальної дисфункції, що є одним із ключових патогенетичних чинників плацентарної дисфункції [98].

Виявлені відмінності у віковому розподілі між групами є закономірними та клінічно обґрунтованими. Переважання вагітних віком 35 років і старше у I групі може бути пов'язано з відомим зростанням частота ти плацентарної дисфункції, ендотеліальних порушень та супутньої екстрагенітальної патології у жінок пізнього репродуктивного віку. Саме ця категорія вагітних частіше потребує призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти з профілактичною метою згідно сучасних рекомендацій.

У II групі домінували жінки середнього репродуктивного віку (25-34 роки), що може свідчити про відсутність показань до призначення АСК, незважаючи на наявність затримки росту плода.

Вищий середній вік вагітних у групах із ЗРП, особливо у жінок 35 років і старше, асоціювався з більшою частотою підвищеного індексу маси тіла, гіпертензивних розладів вагітності та преєклампсії. Зазначені стани сприяють порушенню матково-плацентарного кровообігу, що підтверджується результатами доплерометрії, зокрема індексом резистентності маткових артерій та артерії пуповини у вагітних старшого репродуктивного віку.

Досліджувані групи відрізнялися за ІМТ. У I групі переважали вагітні з надлишковою масою та ожирінням, тоді як у КГ більшість жінок мали нормальний ІМТ. Це важливо враховувати при оцінці ризику ПД та стану гемостазу, адже підвищений ІМТ асоціюється з порушеннями прокоагулянтного та фібринолітичного балансу і може впливати на ефективність профілактичної терапії, такої як прийом АСК.

Натомість у КГ переважали жінки віком до 25 років, що відповідає більш сприятливому репродуктивному профілю, меншій частоті соматичної патології та нижчому ризику плацентарних ускладнень, що зумовлює фізіологічний перебіг вагітності. За результатами комбінованого скринінгу першого триместру у жінок в КГ визначались фізіологічні доплерометричні характеристики, що зумовлювало сприятливий перебіг вагітності.

Включення психоемоційних порушень до структури соматичного анамнезу є обґрунтованим з огляду на сучасні соціально-психологічні умови та зростанню хронічного стресу у популяції.

У жінок із плацентарною дисфункцією також спостерігається поєднання соматичних, гінекологічних та психоемоційних факторів ризику, що підкреслює необхідність комплексного спостереження та корекції у цих пацієнток.

Ранні ускладнення вагітності — загрозливий аборт, ретрохоріальна гематома та ранні гестози — зустрічалися з подібною частотою у жінок I та II груп. Так, загрозливий аборт спостерігався у 17,9% вагітних I групи та у 27,5%

II групи, ретрохоріальна гематома — у 10,4% та 15,7% відповідно, ранні гестози — у 22,4% та 29,4%. Статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність впливу АСК на розвиток ранніх ускладнень вагітності. Пізні ускладнення вагітності мали інший характер. Гіпертензивні розлади після 20 тижнів, включно з преєклампсією, реєструвалися у 17,9% жінок I групи та у 27,5% жінок II групи. Хоча різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,26$), спостерігалася чітка тенденція до зниження частоти гіпертензивних ускладнень у жінок, які отримували ацетилсаліцилову кислоту, що узгоджується з сучасними рекомендаціями щодо його профілактичного застосування. набряки вагітних зустрічалися у 25,4% жінок I групи та у 21,6% II групи, а гепатози вагітних - у 11,9% та 9,8% відповідно, без статистично значущих відмінностей між групами. Анемія вагітних була поширеним ускладненням у жінок з ПД і спостерігалася у 28,4% жінок I групи та у 33,3% II групи ($p > 0,05$). У КГ анемія виявлялася лише у 4,3% випадків. Усі вагітні КГ, за винятком поодиноких випадків анемії, мали фізіологічний перебіг вагітності без ускладнень, що підтверджує адекватність формування груп порівняння.

Прийом АСК за рахунок плацентарної регуляції дозволяє досягнути більшого гестаційного терміну до настання дистресу плода. Середній гестаційний вік у I групі був вищий - 33-36 тижнів, що склало 50,75% всіх досліджуваних, що приймали АСК (34 пацієнтки). Натомість у II групі, дистрес плода виникав раніше, в терміні гестації 28-32 тижнів у 54,9% випадків (28 пацієнток). Відмінність є статистично значимою на рівні значимості $p < 0,05$.

На підставі отриманих даних можна дійти висновку, що при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти порушення плацентарної регуляції формуються не гостро, а поступово, що, ймовірно, створює умови для активації адаптаційних механізмів у системі мати-плацента-плід. Це, у свою чергу, проявляється розвитком компенсаторних процесів, спрямованих на підтримання адекватного плацентарного кровообігу.

STV (short-term variability) серцевого ритму плода є одним із найбільш інформативних і чутливих показників функціонального стану плода та має доведену кореляцію з показниками кислотно-лужного стану, зокрема рівнем рН крові плода. Зниження STV відображає пригнічення автономної нервової регуляції серцевої діяльності, що зазвичай супроводжує розвиток гіпоксії та метаболічного ацидозу. Водночас STV не може розглядатися як єдиний критерій оцінки ацидемії плода, оскільки на зміни рН крові також впливають інші кардіотокографічні параметри, зокрема характер і тривалість децелерацій, рівень загальної варіабельності, базальний серцевий ритм, а також дані біофізичного профілю плода. Таким чином, STV слід розцінювати як незалежний і високочутливий, проте не ізольований маркер порушень кислотно-лужного балансу плода, який має найбільшу діагностичну цінність у поєднанні з комплексною оцінкою інших показників антенатального моніторингу. Доцільно підкреслити, що використання STV у клінічній практиці набуло особливого значення з упровадженням комп'ютеризованого аналізу кардіотокограм, який забезпечує об'єктивність оцінки. Саме кількісна оцінка короткострокової варіабельності дозволяє виявляти ранні прояви порушення оксигенації плода ще до розвитку виражених змін базального ритму або появи патологічних децелерацій. Разом із тим, інтерпретація показників STV повинна здійснюватися з урахуванням гестаційного терміну, фази сну й активності плода, а також супутніх материнських і плацентарних факторів, що можуть впливати на автономну регуляцію серцевої діяльності. Таким чином, інтеграція STV в алгоритми комплексного фетального моніторингу підвищує прогностичну точність оцінки ризику ацидемії.

У вагітних з ЗРП спостерігається підвищення рівня фібриногену та D-димеру, що відображає гіперкоагуляційний профіль та активацію фібринолітичного компонента системи гемостазу. Прийом АСК у I групі призводить до статистично значущого зниження D-димеру порівняно з II групою, що підтверджує його антиагрегантний та профілактичний ефект. Інші показники - АЧТЧ та тромбоцити — статистично не відрізнялися між групами,

що свідчить про відносну стабільність коагуляційної системи при профілактичній терапії. Таким чином, ацетилсаліцилова кислота ефективно нормалізує показники фібринолізу у вагітних з ЗРП і може зменшувати ризик тромбоемболічних ускладнень.

Система зсідання крові новонароджених балансується на нижчому, ніж у дорослих, рівні. Однак це явище функціонально врівноважене, тому фактичний ризик крововиливу або тромбозу у здорових доношених та недоношених новонароджених рівнозначний [92]. Тенденція до гіпокоагуляції виразніша в недоношених новонароджених. Тому при інтерпретації результатів тесту на коагуляцію в немовлят дослідник має спиратись на вікові нормальні значення. Однак ці процеси з різних причин не мають вичерпного пояснення. По-перше, коагуляційна система у новонародженого продовжує свій розвиток після народження і поступово досягає параметрів дорослих протягом кількох перших днів життя [120]. По-друге, малий обсяг зразків крові плода, що можливо отримати, та етичні аспекти, з цим пов'язані, ускладнюють проведення переважної кількості досліджень. По-третє, реологічні властивості крові новонароджених і дорослих також відрізняються.

Метод РОТЕМ дозволив оцінити динаміку формування згортка та активність фібринолізу. У групах із ЗРП спостерігається: збільшення α , A5, A10, A20 і MCF, що характеризує швидке та міцне формування згортка, що відповідає гіперкоагуляційному профілю; зниження ML, що відповідає за уповільнення фібринолізу; СТ не відрізняється значущо, що свідчить про стабільність ініціації коагуляції.

У вагітних із ЗРП спостерігається гіперкоагуляційний профіль: підвищений фібриноген, збільшена швидкість та міцність формування згортку (α , A5–A20, MCF) та уповільнений фібриноліз (ML).

Ротаційна тромбоеластометрія показала принципову відмінність між новонародженими різних термінів недоношеності та новонароджених із затримкою росту. Переважна частина оприлюднених досліджень з

використанням ротаційної тромбоеластометрії у новонароджених стосується гематологічних нозологічних форм. В досяжних джерелах повідомлено про 34 такі дослідження, з яких 16 стосувалися новонароджених з різними порушеннями гемостазу [60,61]. Єдине еластометричне дослідження коагуляції при затримці росту плода виконане з нативною кров'ю. За таких обставин неможливо помітити й оцінити особливості коагуляційної рівноваги при затримці росту плода. Виключивши з процесу утворення згортку тромбоцити, ми попри це отримали в досліджуваних зразках крові згортки з вищою, ніж у доношених, щільністю. Вважаємо це прямим доказом участі в коагуляції ендотеліальних елементів. А також важливою складовою патогенезу геморагічних ускладнень новонароджених. Проявлялася вона в першу чергу півтора-двократним перевищенням амплітуди фібринового згортка у новонароджених із ЗРП проти відповідних терміну недоношених. Параметри амплітуди А5 та А10, а також MCF/MA, відображають утворення та щільність згортка крові. Найвиразніше це спостерігається на параметрах амплітуди згортка та його максимальної щільності – А5 в групах рівний відповідно $32,9 \pm 10,58$; $36,5 \pm 8,64$; $12,4 \pm 6,23$ (мм), А10 - $34,2 \pm 10,22$; $38,9 \pm 9,67$; $16,0 \pm 7,04$ (мм), а MCF/MA - $26,5 \pm 8,41$; $29,6 \pm 6,54$; $20,6 \pm 6,16$ (мм). Що свідчить про переважання прокоагулянтних чинників у ретардованих новонароджених.

У новонароджених із затримкою росту спостерігається метаболічний ацидоз із компенсаторними змінами газового складу крові. Прийом АСК матерями (І група) дещо зменшує різницю між рН матері та плода та впливає на рСО₂ і ВЕ, однак не усуває повністю порушень кислотно-лужної рівноваги. У КГ усі показники газів крові матері та новонароджених залишаються у межах фізіологічної норми, що підтверджує безпечний перебіг вагітності та нормальний розвиток плода.

Найнижчі значення рО₂ плода були виявлені при ЗРП. Протилежна ситуація з парціальним тиском вуглекислого газу (рСО₂). Існує також статистично незначима різниця в концентрації карбонатних іонів [НСО₃⁻] і в

надлишку основ. рН як матері, так і новонародженого був у межах норми. Дані літератури свідчать про таку ж щільність показників у сучасних повідомленнях і в більш ранніх [4, 24]. Значення pO_2 і pCO_2 в пуповинній артеріальній крові відрізняються від таких у венозній крові матері, що легко пояснити гіпервентиляцією під час пологів. Тому нижня межа pCO_2 вважається неінформативною і прогностично малоцінною [90]. Існує лінійна залежність між pCO_2 матері та плода. Але pO_2 плода у відповідь на гіпервентиляцію матері знижується, особливо при ЗРП. Зміни рН плода у відповідь на гіпервентиляцію матері невеликі, з незначним збільшенням у екстремально недоношених ($7,36 \pm 0,011$). Спостерігається також помітне зниження рівня рН у пологах при ЗРП.

За допомогою кореляційного аналізу було показано, що рН матері та HCO_3^- корелює із рН та ВЕ новонародженого ($r = 0,65-0,72$, $p < 0,05$), тобто порушення кислотно-лужної рівноваги у матері прямо пов'язано з формуванням метаболічного ацидозу у новонародженого. Респіраторна складова (pCO_2) не мала статистично значущого впливу на ацидоз новонародженого.

Також було проведено кореляційний аналіз показників КЛР з доплерометричними параметрами. Проведений аналіз взаємозв'язків між показниками КЛР крові матері та новонародженого і параметрами матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу виявив наявність чітких патофізіологічно обґрунтованих асоціацій.

Найкраще відображає КЛР тканин плода вимірювання показників крові з пуповинних артерій. Значення рН у пуповинній артерії менше 7,1, а у вені - менше 7,2 пов'язують з більшою потребою в реанімаційних заходах, а також зі зростанням імовірності респіраторних, серцево-судинних та неврологічних ускладнень, які можуть бути спричинені кислотністю крові [90]. Контроль КЛР є обов'язковим для новонароджених з вираженими ознаками депресії (менше 3 балів за шкалою Апгар через 5 хвилин і довше, рН крові в пуповинній артерії менше 7,0).

Показники кислотно-лужної рівноваги в артеріях пуповини та венозної крові роділлі були щільно згруповані. pO_2 з артерії пуповини був закономірно нижче, ніж у венозної крові породіллі, знаходився в діапазоні від 8 до 15 ммоль/л з різницею між показниками в межах похибки (1-4 ммоль/л). Аналогічні зміни спостерігалися із парціальним тиском вуглекислого газу (pCO_2). Також були відмічені незначна різниця в показниках концентрації карбонат-іону $[HCO_3^-]$ та надлишку основ (BE), проте ці різниці були статистично незначними,

Встановлено, що у пацієток I групи, для яких характерні підвищені значення пульсаційного індексу та індексу резистентності в маткових артеріях і артерії пуповини, було зафіксовано знижений рН крові новонароджених та зростання pCO_2 , що свідчить про розвиток метаболічного та респіраторного ацидозу.

Зокрема, підвищення ПІ та ІР в артерії пуповини асоціювалося зі зменшеним pO_2 у крові пуповинної артерії та зниженням концентрації бікарбонатів (HCO_3^-), що вказує на погіршення газообміну та зниження компенсаторних можливостей новонародженого.

Негативна динаміка показників BE (більш виражений дефіцит основ) у новонароджених I групи корелювала з зниженням ЦПС, що підтверджує зв'язок між централізацією плодового кровообігу та формуванням внутрішньоутробного дистресу.

Зв'язок з показниками СМА та ЦПС. Зменшення ЦПС у I групі супроводжувалося більшим градієнтом рН між матір'ю та новонародженим (Δ рН), що свідчить про напруження компенсаторних механізмів кислотно-лужної рівноваги. Водночас у II групі та КГ з вищими значеннями ЦПС відзначалася стабільність рН та менш виражені зміни BE, що вказує на ефективну адаптацію плода до внутрішньоутробних умов.

Аналіз газового складу крові новонароджених показав, що у новонароджених із затримкою росту формується стійкий та тривалий

метаболический ацидоз. Його розвиток безпосередньо пов'язаний зі зниженням показників кислотно-лужної рівноваги у вагітної, що характерно для даної патології. Незважаючи на присутність компенсаторних механізмів, респіраторна складова ацидозу плода не відіграє значної ролі, що свідчить про превалювання метаболічного компонента у порушеннях кислотно-лужної рівноваги.

Результати дослідження свідчать, що у новонароджених із затримкою росту, спостерігаються зниження показників HCO_3^- та ВЕ, тоді як рН крові плода залишається нижче фізіологічної норми, незважаючи на порівняно незначні зміни pCO_2 . Це підтверджує, що основним механізмом розвитку ацидозу є накопичення метаболічних кислот, тоді як порушення вентиляції легень не має суттєвого впливу.

Кров у своєму нормальному стані є в'язко-еластичною рідиною. Такі рідини називають неньютонівськими. Їх особливість полягає у залежності ступеню в'язкості від градієнту швидкості плинину [120]. Стосується це явище дисперсних систем і має назву тиксотропності. Численними дослідженнями показано, що при контакті з поверхнею ламінарні потоки стоншуються, плин пристінкових шарів уповільнюється зі зростанням їх опору до розтягнення. Тобто кров стає густішою, варто уповільнитися швидкості кровоплинину, а уповільнений кровоплин є передумовою посиленого зсідання. Це важливо враховувати для крові плода і новонародженого з властивим їм високим гематокритом. Осьовий потік еритроцитів витісняє тромбоцити на периферію до судинної стінки, і адгезії між ними завадить лише швидкий кровоплин [90].

Про зв'язки між віскоеластичними характеристиками фібрину і тромбозом або гемостазом відомо відносно мало. Молекулярна і структурна основа механічних властивостей фібрину, тобто розтяжність, що більш ніж в 3 рази перевищує його початкову довжину, і опір до деформацій не розшифровані. Отже, розуміння того, як біомеханічні характеристики фібрину можуть бути пов'язані з тромбоемболічними захворюваннями, або впливати на них, вбачається важливим. Реологічні властивості фібрину визначаються характеристиками самого білку, способом пакування протофібрил в окремі

волокна, а також структурними властивостями мережі волокон. Будь-які зміни в білку, волокнах і мережі можуть мати критичний вплив на біомеханічні властивості фібрину. Тонкі волокна упаковані у згортку щільніше за товсті, надаючи згорткові більшій жорсткості.

Відмінності у жорсткості між згортками не були пов'язані з вмістом фактора XIII або рівнем фібриногену, тобто еластичність згортку можуть визначати інші механізми. При дослідженні перехресного зшивання фібрину активованим фактором XIII на генетично модифікованих мишах, у яких на γ -ланцюжках фібриногену були видалені сайти для активованого фактора XIII, отримано волокна, що розривалися при меншому навантаженні на 40%. Тобто, поперечне зшивання γ -ланцюжка фібрину має ключове значення для підтримки цілісності волокон [105]. А якісне поперечне зшивання фібринових волокон потребує нейтрального, не ацидотичного, середовища [115].

Ущільнення фібринових волокон в процесі полімеризації фібрин-мономеру відбувається завдяки нековалентним електростатичним (водневим) зв'язкам між кінцями та бічними поверхнями фібринових протофібрил. Повноцінність цих зв'язків забезпечується лише у нейтральному середовищі, а при ацидозі утворюються фібринові згортки з низькою еластичністю, які легше піддаються фібринолізу [115]. Тобто, в природі існують механізми запобігання тромбо-геморагічним порушенням. Тому виникає питання, чому і коли виникають мозкові крововиливи? Як їх передбачити? Сучасні протоколи допомоги цим категоріям пацієнтів не містять вичерпних рекомендацій [5].

молекулярна маса ланцюжків ФГ у новонароджених значно вища порівняно з дорослими. Фібриноген є основною молекулярною ціллю тромбіну, який перетворює його в фібрин-мономер, відщеплюючи фібринопептиди А і В від початкових аміногруп (N-terminal, N-terminal end, amino-terminus). В результаті утворюється білковий мономер, пов'язаний дисульфідними містками, у якого N- і С-закінчення сходяться відповідно на E- і D-домени [91]. Полімеризація волокон фібрину відбувається поступово, після початкової уповільненої фази фібринопептид А спонукає утворення протофібрил за

допомогою бічних агрегацій волокон фібрину за участі фактора XIIIa. Дані фібрилярні агрегати разом з тромбоцитами і еритроцитами забезпечують структурну цілісність тромбів. На стійкість згортка впливають локальні концентрації кальцію, рН, кількість тромбоцитів і тромбіну. В разі вищої концентрації тромбіну згортки стабільніші. Крихкі згортки легше піддаються лізису, що може сприяти кровотечі, в той час як щільні стійкіші, але посилюють ризик тромбозу [115,195].

Таким чином, у практичному аспекті отримані дані підкреслюють необхідність контролю кислотно-лужної рівноваги у новонароджених із затримкою росту, оскільки метаболічний ацидоз є основним чинником ризику розвитку дистресу та порушень функціонального стану органів і тканин плода. Виявлення цього порушення дозволяє своєчасно коригувати лікувальні заходи та мінімізувати негативні наслідки ЗРП.

Аналіз структури перивентрикулярних крововиливів (ПВК) у досліджуваних групах показав, що АСК не чинить суттєвого впливу на частоту легких форм ПВК (Papile I), які переважали в обох групах (38,8% та 43,1% відповідно, $p > 0,05$). Це узгоджується з даними літератури, які вказують на багатофакторний генез цього типу ураження ЦНС.

Ключовим результатом є позитивна тенденція до зниження частоти тяжких ішемічних уражень, зокрема некротичного ентероколіту (НЕК) та тяжких форм ПВК (Papile III-IV), у новонароджених I групи, матері яких отримували АСК. Частота НЕК була майже вдвічі нижчою (4,5% проти 9,8% у II групі), що, хоча й не досягло рівня статистичної значущості, вказує на потенційний протективний ефект АСК щодо ішемічно-гіпоксичних уражень кишківника.

Схожа протективна тенденція відмічалася і щодо респіраторного дистрес-синдрому (РДС), частота якого була нижчою в I групі (22,4% проти 27,4%; $p > 0,05$). Ці результати дають підстави стверджувати, що АСК може покращувати плацентарну перфузію та загальний перинатальний прогноз.

Основною дискусійною тезою є виявлена достовірна різниця за показником біологічної незрілості новонароджених (38,8% у I групі проти 86,3% у II групі; $p < 0,001$). Цей факт може опосередковано пояснювати різницю в інших показниках і потребує подальшого вивчення механізмів впливу АСК на дозрівання плода..

ВИСНОВКИ

1. Особливостями соматичного анамнезу у жінок з плацентарною дисфункцією є більша частота захворювань серцево-судинної системи у порівнянні з контрольною групою: I група – 38,8 %, II група – 13,7% , контрольна група – 13% ($p < 0,05$ при порівнянні I та II груп з контрольною групою). Захворювання сечовидільної системи зустрічаються у I групі – 28,4 %, у II групі – 23,5%, у контрольній групі – 10,9% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). Частота ендокринні порушень у I групі становила – 22,4%, у II групі – 17,6%, у контрольній групі – 8,7% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). Психоемоційні порушення було зафіксовано у I групі – 31,3 %, у II групі – 25,5%, у контрольній групі – 13% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). У I групі середній вік жінок складав - $32,8 \pm 4,5$ роки. У II групі середній вік становив – $29,6 \pm 4,8$ років, у контрольній становив – $26,8 \pm 4,2$ роки. За результатами було виявлено: середній ІМТ в I групі склав $26,1 \pm 3,9$ кг/м², у II групі – $25,2 \pm 3,5$ кг/м², у КГ – $23,4 \pm 2,8$ кг/м.
2. У вагітних з плацентарною дисфункцією спостерігались такі особливості репродуктивного анамнезу: мимовільні викидні, завмерлі вагітності у I групі у 22,4%, у II групі – 19,6%, у контрольній групі – 6,5% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). Ендоетріоз зафіксовано у I групі у 11,9%, у II групі – 9,8%, у контрольній групі – 2,2% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). Синдром полікістозних яєчників було виявлено в анамнезі у I групі у 20,9%, у II групі – 19,6%, у контрольній групі - 6,5% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). Звичне невиношування в анамнезі зафіксовано у I групі – 14,9%, у II групі – 13,7%), у контрольній групі - 14,3% ($p < 0,05$ при порівнянні I групи з контрольною групою). Непліддя різної етіології та відповідно застосування допоміжних репродуктивних технологій було виявлено у I групі – 34,3%, у II група – 29,4%, у контрольній – 8,6% ($p < 0,05$ при

- порівнянні I та II груп з контрольною групою).
3. Статистично значущих відмінностей у наявності ранніх та пізніх ускладнень вагітності не виявлено, однак у I групі спостерігається тенденція до зниження гіпертезивних розладів під час вагітності: I група – 31,3%, у II групі – 47,1% ($p=0,08$).
 4. Жінкам з порушенням матково-плацентарного кровообігу властиве явище централізації кровообігу плода. Результати проведеного дослідження свідчать, що у I та у II групах є вірогідна відмінність між основними показниками доплерометрії в МА та АП (ПІ, РІ та СД) ($p < 0.05$). Достовірно значущу відмінність буде складати ІР у СМА: у I групі -0,64, у II групі – 1,535, у контрольній групі – 0,62 ($p < 0.05$ між I та II групи, а також при порівнянні I та II груп з контрольною групою).
 5. У I групі дистрес плода було діагностовано переважно за рахунок патологічного кровоплину (реверсний/нульовий кровоплин в АП, БПП < 4 балів) – 83,6%, на відміну від II групи – 23,5%. У II групі дистрес здебільшого проявлявся гостро за рахунок метаболічного ацидозу, що було зафіксовано короткостроковою варіацією (STV) < 4,5 - у 76,5%, на відміну від I групи – 16,4%. В I групі переважали пізні передчасні пологи (33–36 тижнів) — 50,75%, тоді як у II групі розродження частіше відбувалось до 32 тижнів (до 28 тижнів — 23,5%; 28–32 тижні — 54,9%). Відмінності між групами є статистично значущими ($p<0,01$). Частота розроджень у термін понад 37 тижнів у I групі була значно вищою (22,39% проти 7,84% у II групі відповідно).
 6. Аналіз газового складу крові новонароджених показав, що у плодів із ЗРП формується стійкий та тривалий метаболічний ацидоз: різниця між материнським та плодовим рН у I групі - 0,10, у II групи - 0,14, у контрольній групі – 0,08. Це свідчить, що прийом АСК сприяє кращій адаптації плода до умов порушеного матково-плацентарного кровообігу.
 7. Пуповинній крові при плацентарній дисфункції властиві такі особливості тромбоеластометричних показників: Показник кут α , що

характеризує швидкість формування фібринового згортку, був значно більшим у II групі ($89 \pm 4,0^\circ$) порівняно з КГ ($70 \pm 2,3^\circ$), тоді як у I групі відзначалася проміжна величина $84 \pm 2,0^\circ$ ($p < 0,05$). Середні значення A5, A10 та A20, що відображають ранню динаміку зсідання, у I групі становили $32,9 \pm 10,6$ мм, $34,2 \pm 10,2$ мм та $38,0 \pm 9,0$ мм відповідно, у II групі — $36,5 \pm 8,6$ мм, $38,9 \pm 9,7$ мм та $41,2 \pm 10,1$ мм, а у КГ — $12,4 \pm 6,2$ мм, $16,0 \pm 7,0$ мм та $18,8 \pm 8,4$ мм. Відмінності між групами були статистично значущими ($p < 0,05$), що свідчить про збільшену швидкість формування згортку у вагітних із ЗРП. Максимальну амплітуду MCF, яка відображає міцність згортку, було виявлено в I групі - $26,5 \pm 8,4$ мм, у II групі - $29,6 \pm 6,5$ мм, а у КГ - $20,6 \pm 6,2$ мм ($p < 0,05$). Показник ML, що відображає фібриноліз, був зниженим у групах із ЗРП (I група - $12,4 \pm 2,5\%$, II група - $10,2 \pm 5,4\%$) порівняно з КГ ($19,6 \pm 5,0\%$), що свідчить про сповільнений фібриноліз у вагітних із ЗРП, особливо без терапії ($p < 0,05$).

8. В структурі перивентрикулярних крововиливів у обох групах переважали легкі форми ураження ЦНС. Зокрема, субпендимальний крововилив (Papile I) спостерігався у 38,8% новонароджених I групи та у 43,1% II групи, без статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$). Частота перивентрикулярних крововиливів II ступеня була низькою в обох групах (2,9% та 3,9% відповідно), тоді як тяжкі форми (Papile III–IV) реєструвались поодинокі, лише у II групі. Частота некротичного ентероколіту була нижчою у I групі порівняно з II (4,5% проти 9,8%), що, однак, не досягло рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), проте відображає наявність позитивної тенденції до зменшення частоти тяжких ішемічних уражень кишківника у новонароджених, матері яких отримували АСК під час вагітності. Аналогічна тенденція відмічалась і щодо респіраторного дистрес-синдрому (РДС) 22,4% у I групі та 27,4% у II ($p > 0,05$). Водночас встановлено достовірну різницю між групами за показником біологічної незрілості новонароджених: у I групі вона становила 38,8%, тоді як у II групі — 86,3% ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Жінкам з високим ризиком розвитку затримки росту (підвищений ІМТ, вік старше 35 років, підвищений ІР маткових артерій) рекомендовано розпочати прийом АСК з 12 тижнів в дозі 150 мг.

Новонародженим від вагітностей ускладнених плацентарною дисфункцією вбачається корисним визначення коагуляційних і фібринолітичних характеристик пуповинної крові методом ротаційної тромбоеластометрії за допомогою ROTEM®delta.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вдовиченко Ю.П., Танько О.П., Самойлова М.В., Шарашидзе К.З. (2017). Затримка росту плода: клініко - патогенетичні складові та засоби попередження. адаптація до міжнародних клінічних установ, Київ.
2. Венцківський Б.М. Авторський колектив: Венцківська І.Б., Жабіцька, Л. А., Загородня, О. С., Наритник, Т. Т., Леуш, С. С., Поладич, І. В., Прощенко, О. М. (2017). Посібник «Екстремальні стани в акушерстві». С.116-130.
3. Кравченко О.В. «Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень». (2021). Науково-практичний медичний журнал «репродуктивна ендокринологія», № 2(58). WWW.REPRODUCT-ENDO.COM/WWW.REPRODUCT-ENDO.COM.UA ISSN 2309-4117
4. Леуш С.С., Процик М.В., Антонюк М.І. Особливості газообміну та кислотно-лужної рівноваги між плодовим та материнським кровообігом при передчасному розродженні. Репродуктивне здоров'я жінки, 2023 №5. с 58-62. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2023.286770>
5. Наказ МОЗ України «Затримка росту плода» від 03.10.2023 № 1718. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/1718_02102023_smd.pdf
6. Наказ МОЗ «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 № 1437 https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf
7. Лаба О. (2022). Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки, (4), 48–51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>
8. Леуш С. С., Процик М. В. «Гемостаз у судинах пуповини в недоношених і екстремально недоношених новонароджених». Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 35-39. doi: 10.15574/HW.2023.167.35

9. Леуш, С. (2024). Високий вміст фібриногену у вагітних – патологія чи гіпердіагностика? Репродуктивне здоров'я жінки, (5), 25–31. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310392>
10. Пасієшвилі Н. М., Лупояд В. С., Ільченко В. А., Мошко Ю. А. (2019). Плацентарна дисфункція і затримка росту плода. Міжнародний медичний журнал, №1, с.43-<https://repo.knmu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/4dbd5a15-0a9c-48fb-9d43-3b71fb4d98ae/content>
11. Яроцька Ю.О., Загородня О.С. Морфологія плаценти – від теорії до практики. Репродуктивне здоров'я жінки, 2021 №9-10. с 67-72.
12. Alfaidy N, Gupta S, DeMarco C, Caniggia I, Challis JR. Oxygen regulation of placental 11 P-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4797–4805. doi: 10.1210/jc.2002-020310.
13. Alwasel SH, Abotalib Z, Aljarallah JS, et al. Changes in placental size during Ramadan. *Placenta.* 2010;31(7):607–610. doi: 10.1016/j.placenta.2010.04.010.
14. Ayala D.E., Ucieda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013; 30: 260-279. DOI: 10.3109/07420528.2012.717455
15. Barad O, Meiri E, Avniel A, et al. MicroRNA expression detected by oligonucleotide microarrays: system establishment and expression profiling in human tissues. *Genome Res.* 2004;14(12):2486–2494. doi: 10.1101/gr.2845604.
16. Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 53-65.
17. Benítez-Marín MJ, Marín-Clavijo J, Blanco-Elena JA, Jiménez-López J, González-Mesa E. Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with

Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2021 Aug 28;8(9):745. doi:10.3390/children8090745 PMID:34572177; PMCID: PMC8471063.

18. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the Human Placenta*. 5th ed. New York, NY: Springer; 2006.

19. Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory-II (BDI-II) Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

20. Bligh LN, Flatley CJ, Kumar S. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 240: 125–129.

21. Bonacina Erika, Pablo Garcia-Manau, Monica López, Sara Caamiña, Àngels Vives, Eva Lopez-Quesada, Marta Ricart, Anna Maroto, Laura de Mingo, Elena Pintado, Laura Castillo-Ribelles. Mid-trimester uterine artery Doppler for aspirin discontinuation in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia: Post-hoc analysis of StopPRE trial. August 2023 <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17631>

22. Bressan FF, De Bem TH, Perecin F, et al. Unearthing the roles of imprinted genes in the placenta. *Placenta*. 2009;30(10):823–834. doi: 10.1016/j.placenta.2009.07.007.

23. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2–3):303–312. doi: 10.1387/ijdb.082764gb

24. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009;30(6):473–482. doi: 10.1016/j.placenta.2009.02.009.

25. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth

restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 449–459.e19.

26. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S77–S82. doi: 10.1016/j.placenta.2008.12.006.

27. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*. 2002;124(1):1–17. doi: 10.1530/rep.0.1240001.

28. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 2):24R–29R. doi: 10.1203/pdr.0b013e3180457684.

29. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*. 2010;31(Suppl):S33–S39. doi: 10.1016/j.placenta.2009.11.010.

30. Cohen E, Baerts W, van Bel F. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology*. 2015; 108(4):269–76. doi: 10.1159/000438451. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26330337.

31. Coan PM, Fowden AL, Constancia M, Ferguson-Smith AC, Burton GJ, Sibley CP. Disproportional effects of Igf2 knockout on placental morphology and diffusional exchange characteristics in the mouse. *J Physiol*. 2008;586(Pt 20):5023–5032. doi: 10.1113/jphysiol.2008.157313.

32. Constancia M, Hemberger M, Hughes J, et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*. 2002;417(6892):945–948. doi: 10.1038/nature00819.

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

34. Colella, M.; Frérot, A.; Novais, A.R.B.; Baud, O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev.* 2018, 14, 212–218. DOI: 10.2174/157339631466618071211453.
35. Cruz-Martinez R, Tenorio V, Padilla N, Crispi F, Figueras F, Gratacos E. Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Oct;46(4):452-9. doi: 10.1002/uog.14920. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26053732.
36. Darendeliler, F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. *Best Pr. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 33, 101260. DOI: [10.1016/j.beem.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.01.001)
37. _Dean W, Ferguson-Smith A. Genomic imprinting: mother maintains methylation marks. *Curr Biol.* 2001;11(13):R527–R530. doi: 10.1016/s0960-9822(01)00311-6
38. Dodic M, Abouantoun T, O'Connor A, Wintour EM, Moritz KM. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep. *Hypertension.* 2002;40(5):729–734. doi: 10.1161/01.hyp.0000036455.62159.7e.
39. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids.* 1996;61(4):263–269. doi: 10.1016/0039-128x(96)00033-5.
40. Ericsson A, Hamark B, Powell TL, Jansson T. Glucose transporter isoform 4 is expressed in the syncytiotrophoblast of first trimester human placenta. *Hum Reprod.* 2005;20(2):521–530. doi: 10.1093/humrep/deh596.
41. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 823–829.

42. Franchini M. Haemostasis and Pregnancy. *Thromb. Haemost.* 2006;95:401–413. doi: 10.1160/TH05-11-0753.
43. Garcia-Manau Pablo, Monica López, Sara Caamiña, Àngels Vives, Eva Lopez-Quesada, Marta Ricart, Anna Maroto, Laura de Mingo, Elena Pintado, Laura Castillo-Ribelles. Mid-trimester uterine artery Doppler for aspirin discontinuation in pregnancies at high risk for preterm pre-eclampsia: Post-hoc analysis of StopPRE trial. August 2023 <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17631>
44. Gheorghe CP, Goyal R, Mittal A, Longo LD. Gene expression in the placenta: maternal stress and epigenetic responses. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2–3):507–523. doi: 10.1387/ijdb.082770cg.
45. Godfrey KM, Redman CW, Barker DJ, Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98(9):886–891. doi: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb13510.x.
46. Haig D, Graham C. Genomic imprinting and the strange case of the insulin-like growth factor II receptor. *Cell.* 1991;64(6):1045–1046. doi: 10.1016/0092-8674(91)90256-x.
47. Hahn T, Barth S, Graf R, et al. Placental glucose transporter expression is regulated by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1445–1452. doi: 10.1210/jcem.84.4.5607
48. Henriques A.C., F. H. Carvalho, H. N. Feitosa. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hyper-tension. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 2014.— Vol. 124 (3).— P. 230–234
49. Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr. Opin Obstet Gynecol.* 2013 Apr;25(2):138-44. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835e0e9c. PMID: 23354073.

50. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1296–1302. doi: 10.1136/jcp.2008.055277.
51. Huppertz B. IFPA Award in Placentology Lecture: Biology of the placental syncytiotrophoblast—myths and facts. *Placenta*. 2010;31(Suppl):S75–S81. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.001
52. Illsley NP, Caniggia I, Zamudio S. Placental metabolic reprogramming: do changes in the mix of energy-generating substrates modulate fetal growth? *Int J Dev Biol*. 2010;54(2–3):409–419. doi: 10.1387/ijdb.082798ni.
53. Iorio MV, Piovan C, Croce CM. Interplay between micro-RNAs and the epigenetic machinery: an intricate network. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1799(10–12):694–701. doi: 10.1016/j.bbagr.2010.05.005.
54. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312
55. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond)* 2007;113(1):1–13. doi: 10.1042/CS20060339.
56. Jansson T, Powell TL. IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor?—a review. *Placenta*. 2006;27(Suppl A):S91–S97. doi: 10.1016/j.placenta.2005.11.010.
57. Jansson T, Ekstrand Y, Bjorn C, Wennergren M, Powell TL. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes*. 2002;51(7):2214–2219. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2214.

58. Jones CJ, Aplin JD, Burton GJ. First trimester histiotrophe shows altered sialylation compared with secretory phase glycoconjugates in human endometrium. *Placenta*. 2010;31(7):576–580. doi: 10.1016/j.placenta.2010.04.011.
59. Kajantie E, Thornburg KL, Eriksson JG, Osmond C, Barker DJ. In preeclampsia, the placenta grows slowly along its minor axis. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2–3):469–473. doi: 10.1387/ijdb.082833ek.
60. Karapati E, Valsami S, Sokou R, Pouliakis A, Tsaousi M, Sulaj A, Iliodromiti Z, Iacovidou N, Boutsikou T. (Jan, 2024). Hemostatic Profile of Intrauterine Growth-Restricted Neonates: Assessment with the Use of NATEM Assay in Cord Blood Samples. *Diagnostics (Basel)* 13;14(2):178. doi:10.3390/diagnostics14020178. PMID: 38248055; PMCID: PMC10814959.
61. Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, Ioakeimidis G, Parastatidou S, Gialamprinou D, Makrogianni A, Mitsiakos, G, Tsantes AE. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J. Pediatr*. 2021 Dec;180(12):3455-3470. doi: 10.1007/s00431-021-04154-4. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34131816.
62. Kesavan, K.; Devaskar, S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr. Clin. North Am*. 2019, 66, 403–423
63. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 143 – 149.
64. Konje JC, Abrams KR, Taylor DJ. Normative values of Doppler velocimetry of five major fetal arteries as determined by color power angiography. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Mar;84(3):230-7. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00549.x. PMID: 15715530.

65. Konstantinidi, A.; Sokou, R.; Parastatidou, S.; Lampropoulou, K.; Katsaras, G.; Boutsikou, T.; Gounaris, A.K.; Tsantes, A.E.; Iacovidou, N. Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review. *Semin. Thromb. Hemost.* **2019**, *45*, 449–457.
66. Kolev K., Longstaff C. Basic Mechanisms and Regulation of Fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13:S98–S105. doi: 10.1111/jth.12935
67. Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Theodoridis T, Mitsiakos G. Hemostasis in Pre-Eclamptic Women and Their Offspring: Current Knowledge and Hemostasis Assessment with Viscoelastic Tests. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 5;14(3):347. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030347>
68. Kornacki J., Gutaj P., Kalantarova A., Sibiak R., Jankowski M., Wender-Ozegowska E. Endothelial Dysfunction in Pregnancy Complications. *Biomedicines*. 2021;9:1756. doi: 10.3390/biomedicines9121756.
69. Langley-Evans SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat.* 2009;215(1):36–51. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00977.x.
70. Lau MM, Stewart CE, Liu Z, Bhatt H, Rotwein P, Stewart CL. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent man-nose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality.
71. Lees, C.C.; Romero, R.; Stampalija, T.; Dall’Asta, A.; DeVore, G.A.; Prefumo, F.; Frusca, T.; Visser, G.H.A.; Hobbins, J.C.; Baschat, A.A.; et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: An evidence-based approach. *Am. J. Obs. Gynecol.* 2022, *226*, 366–378.
72. Leal CRV, Rezende KP, Macedo EDCP, Rezende GC, Corrêa Júnior MD. Comparison between Protocols for Management of Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023 Feb;45(2):96-103. doi: 10.1055/s-0043-1764493. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36977407; PMCID: PMC10078887.

73. Lees, C.C., Romero, R., Stampalija, T., Dall'Asta, A., DeVore, G. A., Prefumo, F., Frusca, T., Visser, G. H. A., Hobbins, J. C., Baschat, A. A., Bilardo, C. M., Galan, H. L., Campbell, S., Maulik, D., Figueras, F., Lee, W., Unterscheider, J., Valensise, H., Da Silva Costa, F., Salomon, L. J., ... Hecher, K. (2022). Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(3), 366–378. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1357>
74. Leush SS, Protsyk MV. (2024). Indicators of rotational thromboelastometry in preterm delivery. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(171): 77-82; doi: 10.15574/HW.2024.171.77
75. Longtine M, Chen B, Nelson D. Hypoxia induces autophagy in cultured human placental trophoblasts; Presented at: The 57th meeting for the Society for Gynecological Investigation; March 16–19 2011; Orlando, FL. 2011.
76. Longtine Mark S, D Michael Nelson. Placental Dysfunction and Fetal Programming: The Importance of Placental Size, Shape, Histopathology, and Molecular Composition. Published in final edited form as: *Semin Reprod Med*. 2011 Jun 27;29(3):187–196. doi: 10.1055/s-0031-1275515 PMID: 21710395 NIHMSID: NIHMS469738
77. Ludwig T, Eggenschwiler J, Fisher P, D'Ercole AJ, Davenport ML, Efstratiadis A. Mouse mutants lacking the type 2 IGF receptor (IGF2R) are rescued from perinatal lethality in *Igf2* and *Igf1r* null backgrounds. *Dev Biol*. 1996;177(2):517–535. doi: 10.1006/dbio.1996.0182.
78. Luo SS, Ishibashi O, Ishikawa G, et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol Reprod*. 2009;81(4):717–729. doi: 10.1095/biolreprod.108.075481.

79. Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol*. 2009;62(2):78–89. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00716.x.
80. McMullen S, Osgerby JC, Thurston LM, et al. Alterations in placental 11 P-hydroxysteroid dehydrogenase (11 betaHSD) activities and fetal cortisol:cortisone ratios induced by nutritional restriction prior to conception and at defined stages of gestation in ewes. *Reproduction*. 2004;127(6):717–725. doi: 10.1530/rep.1.00070.
81. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' *ajog.org Expert Reviews FEBRUARY 2018 American Journal of Obstetrics & Gynecology S837 gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:121-8.e2.
82. Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 303–310.
83. Mouillet JF, Chu T, Nelson DM, Mishima T, Sadovsky Y. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts. *FASEB J*. 2010;24(6):2030–2039. doi: 10.1096/fj.09-149724.
84. Mouillet JF, Chu T, Hubel CA, Nelson DM, Parks WT, Sadovsky Y. The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction. *Placenta*. 2010;31(9):781–784. doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.001.
85. Murphy VE, Clifton VL. Alterations in human placental 11p-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour. *Placenta*. 2003;24(7):739–744. doi: 10.1016/s0143-4004(03)00103-6.
86. Murray, E.K.; Murphy, M.S.; Smith, G.N.; Graham, C.H.; Othman, M. (2018). Thromboelastographic analysis of haemostasis in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 29, 567–572. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000759

87. Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*. 2010;31(Suppl):S66–S69. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.021.
88. Nishiyama A, Kitada K, Suzuki M. Blood pressure adaptation in vertebrates: comparative biology. *Kidney Int*. 2022 Aug;102(2):242-247. doi:10.1016/j.kint.2022.03.032. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35671910.
89. Nowakowska, B. A., Pankiewicz, K., Nowacka, U., Niemiec, M., Kozłowski, S., & Issat, T. (2022). Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 36. <https://doi.org/10.3390/ijms23010036>
90. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. *Am J Obstet Gynecol*. 2023. May;228(5S):S1222-S1240. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.001. Epub 2023 Mar 19. PMID: 37164495.
91. Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, Papageorghiou AT. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 454 - 464.
92. Ordóñez-Díaz, M. D., Pérez-Navero, J. L., Flores-Rojas, K., Olza-Meneses, J., Muñoz-Villanueva, M. C., Aguilera-García, C. M., & Gil-Campos, M. (2020). Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children. *Frontiers in pediatrics*, 8, 180. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00180>
93. Pineles BL, Romero R, Montenegro D, et al. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(3):261. doi: 10.1016/j.ajog.2007.01.008. e1–e6.
94. Poon LC, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 602–606.

95. Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 460–464.
96. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089 – 2097.
97. Roberge S., Kypros N., Demers S., Hye J., Chaillet N., Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 216, Issue 2, February 2017, Pages 95-97.
98. 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. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.076>
99. Rolnik D.L., Syngelaki A., Gorman N.O., Wright D., Poon L.C., Nicolaides K. H. ASPRE trial: effects of aspirin on mean arterial blood pressure and uterine artery pulsatility index trajectories in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023 Jun; 61(6):691-697. DOI: 10.1002/uog.26222
100. Rasheed A, Hines RN, McCarver-May DG. Variation in induction of human placental CYP2E1: possible role in susceptibility to fetal alcohol syndrome? *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;144(2):396–400. doi: 10.1006/taap.1997.8152.
101. Rampersad R, Barton A, Sadovsky Y, Nelson DM. The C5b-9 membrane attack complex of complement activation localizes to villous trophoblast injury in vivo and modulates human trophoblast function in vitro. *Placenta*. 2008;29(10):855–861. doi: 10.1016/j.placenta.2008.07.008.

102. Reibel, N.J.; Dame, C.; Bühner, C.; Muehlbacher, T. Aberrant Hematopoiesis and Morbidity in Extremely Preterm Infants With Intrauterine Growth Restriction. *Front Pediatr.* 2021, 9, 728607. DOI: 10.3389/fped.2021.728607
103. Roberts CT. IFPA Award in Placentology Lecture: Complicated interactions between genes and the environment in placentation, pregnancy outcome and long term health. *Placenta.* 2010;31(Suppl):S47–S53. doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.001.
104. Roberge, S. · Bujold, E. · Nicolaides, K.H. (2018). **Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis.** *Am. J. Obstet. Gynecol.* **218**:287-293
105. Rock, C.R.; White, T.A.; Piscopo, B.R.; Sutherland, A.E.; Miller, S.L.; Camm, E.J.; Allison, B.J. Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7555. DOI: 10.3390/ijms22147555
106. Roos S, Kanai Y, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental amino acid transporter activity by mammalian target of rapamycin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;296(1):C142–C150. doi: 10.1152/ajpcell.00330.2008.
107. Saksela O. Plasminogen Activation and Regulation of Pericellular Proteolysis. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 1985;823:35-65. doi: 10.1016/0304-419X(85)90014-9.
108. Salafia CM, Maas E, Thorp JM, Eucker B, Pezzullo JC, Savitz DA. Measures of placental growth in relation to birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol.* 2005;162(10):991–998. doi: 10.1093/aje/kwi305.
109. Salafia CM, Misra DP, Yampolsky M, Charles AK, Miller RK. Allometric metabolic scaling and fetal and placental weight. *Placenta.* 2009;30(4):355–360. doi: 10.1016/j.placenta.2009.01.006.

110. Salafia CM, Yampolsky M. Metabolic scaling law for fetus and placenta. *Placenta*. 2009;30(5):468–471. doi: 10.1016/j.placenta.2008.12.013.
111. Salafia CM, Zhang J, Miller RK, Charles AK, ShROUT P, Sun W. Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(4):281–288. doi: 10.1002/bdra.20345.
112. Schalinske KL, Nieman KM. Disruption of methyl group metabolism by ethanol. *Nutr Rev*. 2005;63(11):387–391. doi: 10.1111/j.1753-4887.2005.tb00375.x.
113. Sharma, D.; Shastri, S.; Sharma, P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med. Insights Pediatr*. 2016, 10, 67–
114. Shin JA, Lee JY, Yum SK. Echocardiographic assessment of brain sparing in small-for-gestational age infants and association with neonatal outcomes. *Sci Rep*. 2023 Jun 23;13(1):10248. doi: 10.1038/s41598-023-37376-7. PMID: 37353588; PMCID: PMC10290080.
115. Strauss, T.; Levy-Shraga, Y.; Ravid, B.; Schushan-Eisen, I.; Maayan-Metzger, A.; Kuint, J.; Kenet, G. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. *Thromb. Haemost.* 2010, 103, 344–350. DOI: 10.1160/TH09-05-0282
116. Steller JG, Gumina D, Driver C, Peek E, Galan HL, Reeves S, Hobbins JC. Patterns of Brain Sparing in a Fetal Growth Restriction Cohort. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15):4480. doi: 10.3390/jcm11154480. PMID: 35956097; PMCID: PMC9369342.
117. Spencer R, Ambler G, Brodzki J, Diemert A, Figueras F, Gratacós E, Hansson SR, Hecher K, Huertas-Ceballos A, Marlow N, Marsal K, Morsing E, Peebles D, Rossi C, Sebire NJ, Timms JF, David AL. A 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 43.

118. Su EJ. Scaling the EVERREST of severe, early-onset fetal growth restriction. *J Clin Invest*. 2023 Sep 15;133(18): e173563. doi:10.1172/JCI173563. PMID: 37712422; PMCID: PMC10503793.
119. Su L, Zhao S, Zhu M, Yu M. Differential expression of microRNAs in porcine placentas on days 30 and 90 of gestation. *Reprod Fertil Dev*. 2010;22(8):1175–1182. doi: 10.1071/RD10046.
120. Szecsi P., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M., Colov N., Stender S. Haemostatic Reference Intervals in Pregnancy. *Thromb. Haemost*. 2010;103:718–727. doi: 10.1160/th09-10-0704.
121. Timothy C. MD. (2023). Chapter One - Viscoelastic Testing Methods. *Advances in Clinical Chemistry*. Volume 117. Pages 1-52
<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2023.09.001>
122. Troiano N. H. (2018). Physiologic and Hemodynamic Changes During Pregnancy. *AACN advanced critical care*, 29(3), 273–283.
<https://doi.org/10.4037/aacnacc2018911>
123. Thornburg KL, O’Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010;31(Suppl):S54–S59. doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.002.
124. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 750 - 756.
125. Us I., Zhuk S., Korolova D., Platonov O., Tsaryk Y. Platelet Hemostasis in the Implementation of Placental Dysfunction. *Reprod. Health Woman*. 2022;6:6-12. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267676

126. Van den Broek AJ, Kok JH, Houtzager BA, Scherjon SA. Behavioural problems at the age of eleven years in preterm-born children with or without fetal brain sparing: a prospective cohort study. *Early Hum Dev.* 2010. Jun;86(6):379-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.04.007. PMID:20554130.
127. Warren Beth Boulden, Genevieve C Moyer, Marilyn J Manco-Johnson. (2023). Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, the Fetus, and the Newborn Infant. *Semin Thromb Hemost;* 49(04): 319-329. DOI: 10.1055/s-0042-1760332
128. Wagschal A, Feil R. Genomic imprinting in the placenta. *Cytogenet Genome Res.* 2006;113(1–4):90–98. doi: 10.1159/000090819.
129. Wauthier L., Favresse J., Hardy M., Douxfils J., Le Gal G., Roy P.M., van Es N., Ay C., ten Cate H., Lecompte T., et al. (2023). D-Dimer Testing: A Narrative Review. *Adv. Clin. Chem.* 114:151-223. doi:10.1016/bs.acc.2023.02.006
130. Wardinger J., Ambati S. Placental Insufficiency. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2023.
131. Weinberg J, Sliwowska JH, Lan N, Hellemans KG. Prenatal alcohol exposure: foetal programming, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex differences in outcome. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(4):470–488. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01669.x.
132. Whiting D, DiNardo JA. 01 Feb 2014. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *American Journal of Hematology.* 89(2):228-232 <https://doi.org/10.1002/ajh.23599>
133. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakhter O, Haas D, Eucker B, Thorp J. Modeling the variability of shapes of a human placenta. *Placenta.* 2008;29(9):790–797. doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.005.

134. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakhter O, Haas D, Eucker B, Thorp J. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta*. 2009;30(12):1058–1064. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001.
135. Yatsenko T., Us I., Korolova D., Zhuk S., Dziuba H., Nalbat, A. Kharchenko S., Sandor G., Chernyshenko V. (2025). Placental Dysfunction Is Associated with Dysregulated Fibrinolytic System Activation. *Int J Mol Sci* 2025 Sep 24;26(19):9339. doi: [10.3390/ijms26199339](https://doi.org/10.3390/ijms26199339)
136. Zhu XM, Han T, Sargent IL, Yin GW, Yao YQ. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):661. doi: 10.1016/j.ajog.2008.12.045. e1–e7.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

- 1) Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. (2024). «Вплив вживання ацетилсаліцилової кислоти на адаптацію плода при плацентарній дисфункції», Репродуктивне здоров'я жінки, 2024 (1), с.42-47. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2024.301595>
- 2) Леуш С.С., Слободяник О.Я., Осадчук С.В., Тер-Тумасова А.Г. (2024). «Ефект «збереження мозку» та тромбоеластометричні особливості новонароджених із затримкою росту», Репродуктивне здоров'я жінки, 2024, (73), с.45-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.45-50>
- 3) Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. «Коагуляційні характеристики пуповинної крові при затримці росту плода». (2024). Український журнал здоров'я жінки. 3 (172): 67-71. doi:10.15574/HW.2024.172.67.
- 4) Процик М.В., Тер-Тумасова А.Г., Леуш С.С. (2024). «Недоношеність і затримка росту: різні причини порушень коагуляції у плода», Український молодіжний журнал. 4 (150). [https://doi.org/10.32345/USMYJ.4\(150\).2024.139-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.4(150).2024.139-145)
- 5) Леуш С.С., Тер-Тумасова А.Г. (2024). «Коагуляційні та гемодинамічні показники в недоношених та плодів із недостатнім ростом». Український журнал здоров'я жінки. 5 (174): 42-47. DOI: [10.15574/HW.2024.5\(174\).4247](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).4247)
- 6) Тер-Тумасова А.Г., Леуш С.С. (2024). «Фібриноліз пуповинної крові при затримці росту плода», Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритетні напрямки перинатальної медицини», Харків.

Шкала депресії Бека

Даний опитувальник складається з 21 пункту, кожен з яких містить кілька варіантів тверджень. Необхідно уважно прочитати всі варіанти відповідей до кожного пункту і обрати один з них, який найкраще описує Ваше самопочуття протягом останніх двох тижнів, включаючи сьогоднішній день.

1.

- Мені не сумно
- Значну частину часу мені сумно
- Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим
- Я відчуваю нестерпний сум та тугу

2.

- Я не вважаю, що заслуговую покарання
- Я допускаю, що заслуговую покарання
- Я вважаю, що маю бути покараний
- Я відчуваю, що доля карає мене

3.

- Я спокійно думаю про майбутнє
- Думки про майбутнє викликають в мене занепокоєння більше, ніж раніше
- Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися
- Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити

4.

- Я не відчуваю себе невдахою
- В минулому я мав би менше зазнавати невдач
- Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок
- Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті)

5.

- Я в основному задоволений тим, ким я є
- Я втратив впевненість у собі

- Я розчарований в собі
- Я не люблю себе

6.

- Я отримую задоволення від улюблених занять і речей
- Я не отримую такого задоволення, як раніше від улюблених занять та речей
- Я отримую дуже мало задоволення від того, що зазвичай мене тішило
- Я не можу отримати задоволення від того, що зазвичай мене тішило

7.

- Я критикую і звинувачую себе не більше, ніж зазвичай
- Я більш критичний до себе, ніж зазвичай
- Я критикую себе за всі свої помилки
- Я звинувачую себе у всьому поганому, що відбувається

8.

- Я не відчуваю відчуття провини
- Я відчуваю почуття провини за багато речей, зроблених мною
- Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини
- Мене мучить постійне відчуття провини

9.

- У мене не виникає думок про самогубство
- У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього
- Я хочу вмерти і планую самогубство
- Якщо б була нагода, я б зробив самогубство

10.

- Я не більш неспокійний або збуджений, ніж зазвичай
- Я відчуваю більше занепокоєння і збудження, ніж зазвичай
- Я відчуваю таке занепокоєння і збудження, що мені важко сидіти спокійно
- Я відчуваю таке занепокоєння і збудження, що змушений весь час рухатися або щось робити

11.

- Я не плачу більш часто, ніж звичайно
- Я плачу частіше, ніж звичайно
- Я плачу кожен день по кожному незначному приводу
- Я хочу плакати, але не можу

12.

- Я не втратив цікавості до інших людей і занять
- Люди і речі цікавлять мене менше, ніж раніше.
- Я значною мірою втратив цікавість до інших людей і занять
- Мене важко чимось зацікавити

13.

- Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно
- Я дратуюся легше, ніж звичайно
- Я дратуюся значно легше, ніж звичайно
- Я постійно відчуваю роздратування

14.

- Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення
- Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень
- Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення
- Я не в стані приймати жодних рішень

15.

- Мій апетит не змінився
- Мій апетит дещо знижений у порівнянні зі звичайним
- Мій апетит дещо підвищений в порівнянні зі звичайним
- Мій апетит значно знижений в порівнянні з минулим
- Мій апетит значно підвищений в порівнянні з минулим
- У мене зовсім нема апетиту
- Я постійно хочу їсти

16.

- Я не відчуваю себе нікчемним
- Я не відчуваю себе таким же цінним і корисним, як завжди
- Я відчуваю себе менш цінним, ніж інші
- Я відчуваю себе повністю нікчемним

17.

- Я так само добре можу зосередитися, як завжди
- Я не можу так само добре зосередитися, як завжди
- Мені важко довго утримувати увагу на чому-небудь
- Я не можу зосередитися ні на чому

18.

- Я так само енергійний, як зазвичай
- У мене менше енергії, ніж зазвичай
- У мене недостатньо енергії, щоб зробити багато чого з того, що потрібно
- У мене немає сил ні на що

19.

- Я втомлююся не більш, ніж зазвичай
- Я втомлююся значно легше, ніж раніше
- Через втому я не можу виконувати багато звичних для мене справа
- Через втому я не можу виконувати більшість звичних для мене справа

20.

- Я сплю так само, як завжди
- Я сплю дещо більше, ніж зазвичай
- Я сплю дещо менше, ніж зазвичай
- Я сплю значно більше, ніж зазвичай
- Я сплю значно менше, ніж зазвичай
- Я сплю більшу частину дня
- Я прокидаюсь на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути

21.

- Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився
- Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно
- Мій інтерес до статевого життя значно зменшився
- Я повністю втратив інтерес до статевого життя

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП
 «Перинатальний центр
 м.Києва»
 Дмитро ГОВСЄЄВ
 “ ” 2025 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики недоношеного, малого до терміну та плода із затримкою росту.
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:**
 Леуш Сергій Станіславович, Загородня Олександра Сергіївна, Тер-Тумасова Анна Григорівна, Київ, вул.Предславинська, 9
3. **Джерела інформації:**
 1. Care of Preterm or Low Birthweight Infants Group (2023). New World Health Organization recommendations for care of preterm or low birth weight infants: health policy. *EClinicalMedicine*, 63, 102155. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102155>.
 2. Katsaras, G. N., Sokou, R., Tsantes, A. G., Piovani, D., Bonovas, S., Konstantinidi, A., Ioakeimidis, G., Parastatidou, S., Gialamprinou, D., Makrogianni, A., Mitsiakos, G., & Tsantes, A. E. (2021). The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *European journal of pediatrics*, 180(12), 3455–3470. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04154-4>
 3. Wang, Y., & Kinoshita, T. (2023). The role of lipid scramblases in regulating lipid distributions at cellular membranes. *Biochemical Society transactions*, 51(5), 1857–1869. <https://doi.org/10.1042/BST20221455>
 4. Bevers, E. M., & Williamson, P. L. (2016). Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. *Physiological reviews*, 96(2), 605–645. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.20154>. Де і коли було впроваджено: КНП Перинатальний центр м.Києва, 2023 р.
5. **Строки впровадження:** з 01.2023 р. по 31.10.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 54
7. **Результати використання методу:** з 01.2023 р. по 31.10. 2023 р.
 позитивні (кількість спостережень) – 42, негативні (кількість спостережень) – 0; невизначені (кількість спостережень) – 12.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:**
 Медична – можливість диференційної діагностики недоношеного, малого до терміну та плода із затримкою росту одразу після народження на місці надання допомоги, соціальна – зменшення медикаментозного навантаження, економічна – зменшення витрат на постнатальний догляд.
9. **Відмітки і пропозиції:** продовжується вивчення коагуляційної та фібринолітичної здатності крові новонароджених методом ротаційної тромбоеластометрії..