

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

АНЧЕВА ІРИНА АНАТОЛІВНА

УДК 618.36–06:616.155.194]–056.7–07–08

**ДИСФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ:  
ДІАГНОСТИКА, ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ І ПРОФІЛАКТИКА**

14.01.01 – акушерство і гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Науковий консультант  
Запорожан Валерій Миколайович  
академік НАМН України,  
доктор медичних наук, професор

Одеса–2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1 ДИСФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1 Дисфункція плаценти у сучасній акушерській практиці .....	13
1.1.1. Молекулярно-генетичні чинники розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних.....	18
1.1.2. Причини виникнення дисфункції плаценти та засоби її клінічного моніторингу.....	21
1.2 Сучасна клінічна епідеміологія анемії вагітних і асоційованих з вагітністю залізодефіцитних станів.....	31
1.3 Патогенетичні зв'язки системної ендотеліальної дисфункції із залізодефіцитною анемією та дисфункцією плаценти.....	47
1.4 Ведення вагітних з дисфункцією плаценти при анемії вагітних і залізодефіцитній анемії.....	55
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1 Методи обстеження пацієнток.....	70
2.1.1 Клініко -патоморфологічні методи дослідження.....	80
2.1.2 Дослідження експресії генів.....	83
2.2 Ведення вагітних.....	85
2.3 Методи статистичної обробки.....	86
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ.....	89
3.1 Ретроспективний аналіз поширеності анемії вагітних за даними багаторічного моніторингу.....	89

3.2 Загальна клінічна характеристика обстежених жінок.....	93	
3.3 Стан ферокінетики у обстежених жінок.....	103	
3.4 Стан маткового та плодово-плацентарного кровотоку в обстежених жінок.....	111	
3.5 Стан ендотелію у обстежених жінок.....	113	
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ.....		125
РОЗДІЛ 5 ЕКСПРЕСІЯ РЕГУЛЯТОРНИХ ГЕНІВ У ЖІНОК ІЗ РІЗНИМ СТАНОМ ФЕРОКІНЕТИКИ ТА ГЕМОДИНАМІКИ У СИСТЕМІ «МАТИ- ПЛАЦЕНТА-ПЛІД».....		148
РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ З ДИСФУНКЦІЄЮ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ.....		170
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ....		196
ВИСНОВКИ.....		225
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		227
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		229

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ  
І ТЕРМІНІВ

δ-АЛК – δ-амінолевулінова кислота

АВ – анемія вагітних

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспаратамінотрансфераза

АФС – антифосфоліпідний синдром

АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час

БПР – біпаріетальний розмір

БФПП – біофізичний профіль плода

ВШ – відношення шансів

ГПЕ – гіперпластичні процеси ендометрія

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибозонуклеїнова кислота

ДП – дисфункція плаценти

Д<sub>па</sub> – діаметр плечової артерії

ДРП – дихальні рухи плода

ЕЗ – естріол

ЕДА – епідуральна анестезія

ЕДФ – ендотеліальна дисфункція

ЗВМК – залізовмісний вітамінно-мінеральний комплекс

ЗВР – зниження відносного ризику

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку плода

ЗДА – залізодефіцитна анемія

ЗЗС – залізовв'язувальна здатність сироватки (крові)

ІМТ – індекс маси тіла

ІП – індекс пульсації

ІР – індекс резистентності

ІФА – імуноферментний аналіз

КТГ – кардіотокограма

ЛПР – лобно-потиличний розмір

ЛШК – лінійна швидкість кровотоку

НСТ – нестресовий тест

ОЦК – об'єм циркулюючої крові

ПАМГ – плацентарний  $\alpha_1$ -мікроглобулін

ПЛ – плацентарний лактоген

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ПТІ – протромбіновий індекс

РНК – рибозонуклеїнова кислота

С/Д – систолічно-діастолічне співвідношення

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

ТРП – тест рухів плода

УЗД – ультразвукове дослідження

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ХУГІ – хронічна урогенітальна інфекція

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ШМ – шийка матки

ADMA – Asymmetric dimethylarginin (асиметричний диметиларгінін)

BSA – Bovine serum albumin (альбумін коров'ячої сироватки крові)

eNOS – Endothelial nitroksydsyntaza (ендотеліальна нітроксидсинтаза)

ER – рецептори до естрогенів

HIF1A – Hypoxia-inducible factor 1-alpha (маркер клітинної і системної гіпоксії)

ISC – Iron-sulfur clasters (залізо-сірчасті кластери)

NO – Nitric oxide (оксид азоту)

PBS – Phosphate buffered saline (натрій-фосфатний буфер)

PlGF – Placental growth factor (плацентарний фактор росту)

RDA – Recommended daily allowance (рекомендоване добове споживання)

PR – рецептори до прогестерону

USDA – United States Department of Agriculture (агенція сільського господарства США)

VEGF – Vessel endothelial growth factor (васкулярно-ендотеліальний фактор росту судин)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Одним із найпоширеніших ускладнень вагітності залишається дисфункція плаценти (ДП). За даними багатьох авторів, ця патологія трапляється в 17–35 % вагітних (Медведь В. І., 2012; Жук С. І., 2012; Запорожан В. М., 2008, 2010; Лапко П. В., 2012; Haider V. A. et al., 2013; Soares N. N. et al., 2010; Pasricha S. R., 2014). Цей патологічний стан призводить до розвитку гіпоксії, затримки росту плода і надалі впливає на результат вагітності та пологів. Крім того, ДП донедавна була основною причиною антенатальної загибелі плода (Барінова І. В. и соавт., 2013; Исмаилов С. И. и соавт., 2011). При загрозі переривання вагітності ДП спостерігається практично в усіх вагітних, при преєклампсії – у 30,3 %, при міомі матки – у 46 %, при артеріальній гіпертензії – у 45 %, при анемії та ізосерологічній несумісності крові матері і плода – у 32,2 %, при ожирінні – у 24 % вагітних (Радзинский В. Е., 2008; Маринчина І. І., 2009; Запорожан В. М., 2008, 2010; Маркін Л. Б. і співавт., 2012; Каспарова А. Э. и соавт., 2011; Amel I. E., 2013; Aharon A., Brenner B., 2013; Leach L. et al., 2009).

Дотепер у більшості жінок не вдається встановити дійсну причину виникнення ДП. На думку вітчизняних (Жук С. І., 2013; Нагорна В. Ф., 2011) і зарубіжних авторів (Радзинский В. Е., 2008; Doridot L., Méhats C., Vaiman D., 2012; Pisaneschi S. et al., 2013; Krause B. J. et al., 2013), в основі ДП лежить ендотеліальна дисфункція, яка зумовлена дефектами регуляції циклу оксиду азоту, які можуть бути генетично детермінованими.

Розробка та впровадження останніх наукових досягнень у сфері генетики та молекулярної медицини дозволяють використовувати новітні методи діагностики і ведення жінок в акушерській практиці. Сучасною наукою доведено також значення спадковості та генетичної схильності до розвитку акушерської патології (Запорожан В. М. і співавт., 2010;

Баранов В. С. и соавт., 2010; Маричереда В. Г., 2012–2013).

Нерідко у вагітних з ДП наявні анемічні стани. За статистичними даними, залізодефіцитна анемія (ЗДА) посідає перше місце серед 38 найпоширеніших захворювань людини (Index Mundi, 2014). Поширеність ЗДА сягає близько 80–90 % усіх випадків анемій, що діагностуються у вагітних (Kumar K. J. et al., 2013). В Україні поширеність ЗДА у вагітних залишається високою, у 2003 р. на рівні 38,7 %, у 2013 р. – на рівні 25,2 % (МОЗ України, 2014). Латентний залізодефіцит до кінця вагітності розвивається у кожної другої жінки (Медведь В. І., 2012). Діагностується ЗДА на різних термінах вагітності і потребує корекції лікарськими препаратами заліза (Овчинникова О. В. и соавт., 2010; Серов В. Н. и соавт., 2011; Маркін Л. Б., 2012; Давидова Ю. В., Огородник А. А., 2013; Pasricha S. R., 2014; Cao C., O'Brien K., 2013).

Анемія вагітних (АВ) – одне з найчастіших ускладнень вагітності. Причому причини виникнення даного патологічного стану є різними: це особливості метаболізму та гемодинаміки, які притаманні фізіологічному перебігу вагітності, а також високий рівень естрогенів, наявність проявів преєклампсії у I триместрі з мальабсорбцією заліза, міді, кобальту, магнію, фосфору, необхідних для кровотворення; дефіцит піридоксину, ціанокобаламіну та фолієвої кислоти (Запорожан В. М. і співавт., 2008; Строило Н. Г., 2010; Кравчук В. М., 2010; Медведев Б. И. и соавт., 2012; Aigner E., 2014; Amel I. E., 2013; Haider V. A. et al., 2013).

При анеміях вагітних різного генезу часто виявляють зміни з боку плаценти у вигляді невідповідності терміну гестації, дегенеративно-дистрофічних змін тощо (Каліновська І. В., 2009; Давиденко І. С., 2010; Костюк В. М., 2010; Salomon C. et al., 2013). Крім того, у дітей народжених від матерів, що страждали впродовж вагітності на АВ, часто реєструються постнатальні наслідки у вигляді когнітивних та психо-емоційних порушень, порушень фізичного розвитку, загальних розладів адаптації (Gaillard R. et al., 2013; Salomon C. et al., 2013).



Незважаючи на чисельні наукові досягнення у вивченні причин і чинників, що впливають на розвиток ДП, не вирішеними залишаються низка питань, як теоретичних, так і практичних. З теоретичних позицій, важливим уявляється вивчення молекулярно-генетичних чинників, які впливають на адаптаційну здатність фетоплацентарного комплексу.

Все сказане вище диктує необхідність подальшого вивчення даної проблеми та впровадження функціонального методу діагностики, який передбачає визначення функціонального стану організму вагітної жінки і його адаптаційних можливостей, а також розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з ДП при анемії.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом НДР «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (№ державної реєстрації 0112U008308) кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету.

**Мета дослідження.** Зменшити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з дисфункцією плаценти при анемії шляхом впровадження комплексу науковообґрунтованих заходів з урахуванням стану ферокінетики, адаптаційних резервів організму вагітної та плода.

#### **Завдання дослідження:**

1. Провести ретро- і проспективний аналіз перебігу вагітності у жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних в Одеському регіоні та визначити діагностичну і прогностичну значущість факторів ризику в розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних.
2. Дати оцінку змін показників обміну гемового заліза та гемостазу при фізіологічній вагітності й дисфункції плаценти при анемії вагітних.
3. Провести динамічне спостереження стану регуляції судинного тону при фізіологічній вагітності та дисфункції плаценти при анемії

вагітних за допомогою доплерометричної оцінки посткомпресійної реактивної вазодилатації.

4. Оцінити стан фетоплацентарного комплексу при анемії вагітних шляхом оцінки кардіотокографії, ультразвукового дослідження, доплерометрії маткового та плодово-плацентарного кровотоку.
5. Охарактеризувати гістологічні та імуногістохімічні зміни в плацентах жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних.
6. Вивчити експресію генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA*, *PIGF* у вагітних з дисфункцією плаценти при анемії.
7. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з дисфункцією плаценти при анемії й оцінити їх ефективність.

*Об'єкт дослідження.* Дисфункція плаценти при анемії вагітних.

*Предмет дослідження.* Вплив анемії вагітних на стан фетоплацентарного комплексу та перинатальні наслідки.

*Методи дослідження:* Загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, молекулярно-генетичні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Доповнено відомості про клінічні особливості перебігу вагітностей, пологів і післяпологового періоду у жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних.

Вперше вивчено експресію генів плацентарного фактора росту (*PIGF*) у вагітних з ДП при анемії, судинного фактора росту ендотелію (*VEGFA*); маркера клітинної та системної гіпоксії (*HIF1A*), маркера ендотеліальної дисфункції – нітроксидсинтази (*eNOS*). Вперше комплексно оцінено зміни в системі регуляції судинного тонуусу у вагітних жінок з ДП при анемії залежно від експресії генів *eNOS*, *VEGFA*, *PIGF*.

Вперше були охарактеризовані гістологічні та імуногістохімічні зміни на підставі вивчення експресії судинного фактора росту ендотелію (*VEGF*) та ендотеліальної нітроксидсинтази (*eNOS*) в плацентах жінок з ДП при АВ.

Вперше науково обґрунтовано доцільність проведення неінвазивного моніторингу потікзалежної вазодилатації у вагітних з ДП при АВ.

На підставі проведеного дослідження створено оригінальний комплекс профілактичних і лікувально-діагностичних заходів щодо ДП при АВ, пов'язаних з механізмами генетичного впливу на адаптаційні можливості плодово-плацентарного комплексу. Вперше науково обґрунтований алгоритм ведення вагітних з ДП при АВ для запобігання виникненню акушерських і перинатальних ускладнень. Науковий пріоритет закріплено у патенті України на винахід № 95120 МПК (2014) А61В 10/00. Заявка № u201407297, заявл. 01.07.2014, опубл. 10.12.2014, бюл. № 23.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновано методи інструментального моніторингу (КТГ, УЗД, доплерометрії маткового та плодово-плацентарного кровотоку, доплерометричної оцінки посткомпресійної реактивної потікзалежної вазодилатації) індивідуалізованого вибору та раціонального ведення жінок з наявністю дисфункції плаценти при анемії вагітних, впровадження яких у практичну діяльність дозволило знизити частоту ускладнень під час вагітності та в пологах.

Одержані перинатальні результати (зниження частоти проявів гіпоксії плода при вагітності та при пологах, кількості перинатальних ускладнень) свідчать про доцільність диференційованого застосування медикаментозної корекції L-аргініном ендотеліальної дисфункції у жінок з ДП при анемії. Доведено діагностичну цінність застосування неінвазивного моніторингу потікзалежної вазодилатації у вагітних групи ризику.

Результати дослідження впроваджені у практику в пологових будинках № 2 (Київ), № 2 та № 7 (Одеса), відділенні внутрішньої патології вагітних і в лабораторії морфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (Київ), ТОВ «Фірма «ОПТИКОР» (Одеса). Впровадження підтверджено відповідними актами.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом особисто розроблена програма та методологія дослідження, проведений ретроспективний аналіз даних медичної документації, самостійно виконано клінічні дослідження і відбір біологічного матеріалу для імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження плацент. Особисто проведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовані висновки і практичні рекомендації, написані всі розділи дисертації.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційного дослідження доповідались на XVII міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (Одеса, 2014), XII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Київ, 2013), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України» (Одеса, 2013), XXII міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна медицина: актуальні питання» (Новосибірськ, 2013), на засіданнях та днях спеціаліста Одеського обласної філії асоціації акушерів-гінекологів (2011 – 2014).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 26 наукових робіт, у тому числі 22 статті у профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 4 статті у міжнародних виданнях, у тому числі матеріалах міжнародної науково-практичної конференції, отримано патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1  
ДИСФУНКЦІЯ ПЛАЦЕНТИ ПРИ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ  
ДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.  
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Дисфункція плаценти у сучасній акушерській практиці

Однією з основних причин перинатальної захворюваності є дисфункція плаценти, при якій суттєво знижується здатність фетоплацентарного комплексу (ФПК) підтримувати адекватний обмін речовин між організмами матері і плода, що призводить до порушення трофічної, транспортної, екскреторної, інкреторної, метаболічної, захисної та інших функцій плаценти [10, 12, 17, 22–27, 50, 51, 66]. У патогенезі ДП провідну роль відіграють порушення адаптаційних механізмів спільно із розладами локальної гемодинаміки та інволюційно-дистрофічними змінами, зумовленими, у тому числі, хронічною гіпоксією, яка поглиблюється при АВ.

Існує кілька класифікацій дисфункції плаценти: 1. За механізмом порушення функції плаценти: а) плацентарно-мембранна; б) клітинно-паренхіматозна; в) гемодинамічна; г) змішана. 2. За швидкістю розвитку: а) гостра; б) хронічна. 3. За наслідками для плода: а) внутрішньоутробна гіпоксія плода; б) синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР); в) внутрішньоутробна загибель плода. 4. За ступенем тяжкості: а) компенсована; б) субкомпенсована; в) декомпенсована. У клінічній практиці найчастіше часто виділяють первинну і вторинну ДП [50].

Первинна, або рання, ДП виникає в період імплантації, ембріогенезу та плаценталізації (до 16 тиж. гестації) під впливом генетичних, ендокринних, інфекційних та інших факторів. Велике значення в розвитку первинної

недостатності відіграє білок-синтетична недостатність децидуальної тканини, зумовлена дисфункцією яєчників, анатомічними порушеннями структури, розташування і прикріплення плаценти, а також дефекти васкуляризації та порушення дозрівання хоріона [50, 51].

Вторинна ДП розвивається у II–III триместрах вагітності на тлі сформованої плаценти і різноманітних ускладнень вагітності. Виділяють також змішану форму ДП. Як первинна, так і вторинна ДП можуть мати гострий та хронічний перебіг. У розвитку гострої ДП важливу роль відіграють порушення гемодинаміки у системі «матка-плацента». Гостра ДП частіше розвивається на тлі катастрофічного порушення трансплацентарного обміну, яке може бути викликане передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, або при гострій ішемії іншого генезу. Наслідком гострої ДП нерідко є загибель плода і переривання вагітності [17]. Часом великі крововиливи і відшарування плаценти розвиваються при катастрофічному антифосфоліпідному синдромі (АФС) [153].

Хронічна ДП виникає в результаті тривалого порушення компенсаторно-приспособлених механізмів, що, у свою чергу, веде до дисциркуляторних розладів й формування умов до необоротних патоморфологічних змін у вигляді інволюційно-дистрофічних процесів [50, 51].

Деякі фахівці рекомендують застосовувати класифікації ДП, розроблені для потреб медичної візуалізації. Так, класифікація зрілості плаценти за Grannum P. A. et al. (1979) передбачає такі градації [82, 141].

Ступінь 0 (відповідає терміну гестації до 18 тиж.), характеризується однорідною ехогенністю та гладенькою хоріонічною пластинкою. Ступінь I (відповідає 18–29 тиж. вагітності) характеризується наявністю гіперехогенних ділянок та ознаками паренхіматозної кальцифікації, хоріонічна пластинка виглядає неоднорідною за структурою. Ступінь II є характерним для терміну гестації більше 30 тиж., характеризується наявністю гіперехогенних ділянок та іноді базальної кальцифікації, більш глибокими

змінами ехогенної структури хоріонічної пластинки, яка не сягає базальної пластинки та візуалізується у вигляді грудкоподібних ущільнень у хоріонічній пластинці. Зріла плацента відповідає III ступеню, який реєструється безпосередньо перед пологам (термін гестації 39 тиж. або більше). Для неї є характерною значна базальна кальцифікація, хоріонічна пластинка виглядає перервистою, кальцинати сягають базального шару. Виявлення на більш ранніх термінах гестації ознак плаценти III ступеня зрілості є ознакою ДП [82].

Відповідно до наказу МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Дистрес плода при вагітності та під час пологів"» терміни «хронічна гіпоксія плода» та «гостра гіпоксія плода» не є клінічними, оскільки для діагностики цих станів у рутинній лікарській практиці не використовуються показники кисневого забезпечення плода (метаболічний ацидоз). Справжні причини порушень серцевої діяльності плода, його біофізичного профілю та пуповинного кровотоку встановити за допомогою сучасних неінвазивних методів дослідження неможливо. Тому усі порушення функціонального стану плода у сьогодні позначають терміном «дистрес плода». Наразі поняття «хронічна гіпоксія плода» (компенсована, субкомпенсована і декомпенсована), «гостра гіпоксія», «загроза гіпоксії або асфіксії» не застосовуються [97, 33].

Каліновська І. В. (2009) вважає провідними причинами розвитку ДП зміни імунної регуляції, порушення функціонування системи пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту ФПК, білків плаценти, матково-плацентарного кровообігу, морфологічні та гістологічні зміни плаценти [50, 51]. За її даними, у вагітних групи перинатального ризику, до яких, зокрема, вона зараховує й жінок, у яких на прегравідарному етапі виникла анемія, важливим фактором розвитку плацентарної недостатності є пригнічення гормональної функції ФПК у вигляді зниження рівня прогестерону, плацентарного лактогену, естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну. З цими процесами тісно пов'язані порушення гемодинаміки

матково-плацентарно-плодового кровотоку: підвищення резистентності в артеріях пуповини, аорті та середній мозковій артерії плода.

За даними Каліновської І. В. і Подольського В. В. (2009), найбільш інформативним для прогнозування ДП у вагітних групи ризику є одночасне підвищення вмісту в сироватці крові плацентарних білків (плацентарного  $\alpha$ -мікроглобуліну,  $\alpha$ -мікроглобуліну фертильності) в ранньому ембріональному і фетальному періодах при одночасному зниженні трофобластичного глікопротеїну порівняно з показниками контрольної групи [51].

При цьому розвиток ДП у вагітних групи ризику характеризується активацією перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження потенціалу антиоксидантної системи захисту, що проявляється збільшенням дієнових кон'югатів, кетодієнів і спряжених трієнів на 15 % порівняно з контролем і зменшенням активності відновленого глутатіону на 17 %, каталази на 60 %, що свідчить про виснаження протекторних можливостей антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) [50, 51]. Крім того, розвиток ДП у ранні терміни гестації у вагітних групи ризику викликає дисбаланс ланок системи імунітету, який прогресивно збільшується в динаміці протягом гестаційного процесу. Визначено достовірне пригнічення Т-клітинної активності (CD8+), зниження синтезу Ig A, G, M, активацію прозапальних цитокінів (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, TNF). На думку авторів це свідчить про дезорганізацію імунної відповіді, починаючи з ранніх термінів гестації в період формування плаценти.

Ультразвуковим показником розвитку плода в порожнині матки є куприко-тім'яний розмір (КТР). Розроблені діагностичні критерії розвитку ДП у ранні терміни гестації: відставання КТР ембріона на 2-му тижні в терміні до 9 тиж. гестації; брадикардія до 90 уд/хв у терміні до 8–12 тиж. гестації; корпоральне, або прикоренеve (поблизу стебла тіла ембріона), розташування відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми; тахікардія більше 200 уд/хв у терміні більше 9 тиж.; виражене прогресуюче зниження об'єму плідного яйця й амніотичної порожнини. Поеднання двох



перерахованих вище ознак збільшує ризик мимовільного викидня в 4,5 рази, трьох і більше факторів – у 6,2 разу [50, 51, 96].

На підставі вивчення рівня білків зони вагітності, гормональної функції плаценти, ультразвукових особливостей структурно-функціональних порушень ФПК, показників системи гемостазу, стану оксидантної і антиоксидантної систем у вагітних Каліновською І. В. розроблений алгоритм діагностики різних форм ДП [50, 51]. Вона рекомендує використовувати дані показники як базові для комплексного обстеження вагітних у разі відсутності клінічної симптоматики ДП.

В інших дослідженнях встановлено, що прогресуюче наростання тяжкості плацентарної форми ДП характеризується зниженням активності антитромбіну III і збільшення тромбінового часу, активізацією первинного гемостазу, підвищенням сумарної фібринолітичної активності плазми крові, посиленням процесом перекисного окиснення ліпідів уже з 20–24-го тиж. вагітності з максимальними змінами в 28–32 тиж. гестації (Маринчина І. І., 2009) [77].

Жук С. І. (2012) вказує, що протягом вагітності відбуваються дві хвили інвазії трофобласта (у I та II триместрах), внаслідок чого спостерігається конверсія дрібних м'язових спіральних артерій у потужні судинні канали, що перетворює матково-плацентарну циркуляцію в систему з низьким опором кровотоку. Саме при порушенні цього механізму розвивається плацентарна дисфункція [36].

Недостатня інвазія трофобласта призводить до розладу плацентарного кровотоку, а отже, й до порушення транспортної функції плаценти. Це, у свою чергу, викликає зниження біосинтезу оксиду азоту та простагліцину в ендотелії системи маткового і плодово-плацентарного кровообігу. Формуються передумови до вазоконстрикції та розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕДФ).

В інших дослідженнях показано, що первинна ДП пов'язана зі змінами в будові, розташуванні, прикріпленні плаценти і дозріванні ворсин хоріона.

Існує безліч причин, здатних призвести до виникнення ДП. До них, в першу чергу, належать можливі генетичні й епігенетичні механізми у формуванні судинних порушень на етапі онтогенезу, а також недостатній рівень продукції ферментів й регуляторних білків. Усі ці фактори перешкоджають нормальному розвитку плідного яйця (Cha J., Sun X., Dey S. K., 2012; Novakovic B., Saffery R., 2012) [169, 261].

1.1.1. Молекулярно-генетичні чинники розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних. Відкритий ресурс GeneMania дозволяє будувати генні мережі, які допомагають визначити, як гени – кандидати взаємодіють з іншими генами. Як видно з рис. 1.1, до складу генної мережі, яка контролює адаптивні процеси при АВ, входять гени, які впливають на синтез індукцйбельних гіпоксією білків (родина EGLN), метаболізм ксенобіотиків (ARNT, FLT, PLIN), плацентарних факторів росту (PGF), стан нітратергічних систем (NOSTRIN), енергетичного забезпечення функціонування клітин організму тощо. При цьому найбільш тісні функціональні зв'язки спостерігалися між генами HIF1A, eNOS та VEGFA.

Слід зазначити, що з геном *PIGF* відношення колокалізації та кофункції пов'язані гени якрного біосинтезу фосфатидилінозитол гліканів класів O та G *PIGO* й *PIGG*, які розташовані відповідно у 9-й та 4-й хромосомі і мають розміри 7914 та 40 997 п. н. Для порівняння – ген *PIGF* локалізується у 2-й хромосомі та має розмір 36 183 п. н. [207].

Ген *PIGF* має функціональний зв'язок із генами нейропілінів *NRP1* та *NRP2*, які кодують білки, що беруть участь у регуляції кількох сигнальних шляхів, відповідальних за клітинну міграцію. Нейропілін містить великий позаклітинний N-термінальний домен, який здатний з'єднуватися з компліментом, факторами згортання крові (V та VII), доменами білка меприну. Нейропілін може зв'язуватися з багатьма лігандами та різними типами корецепторів, зокрема з ендотеліальним судинним фактором росту

(VEGF) та білками родини семіфоринів [207].

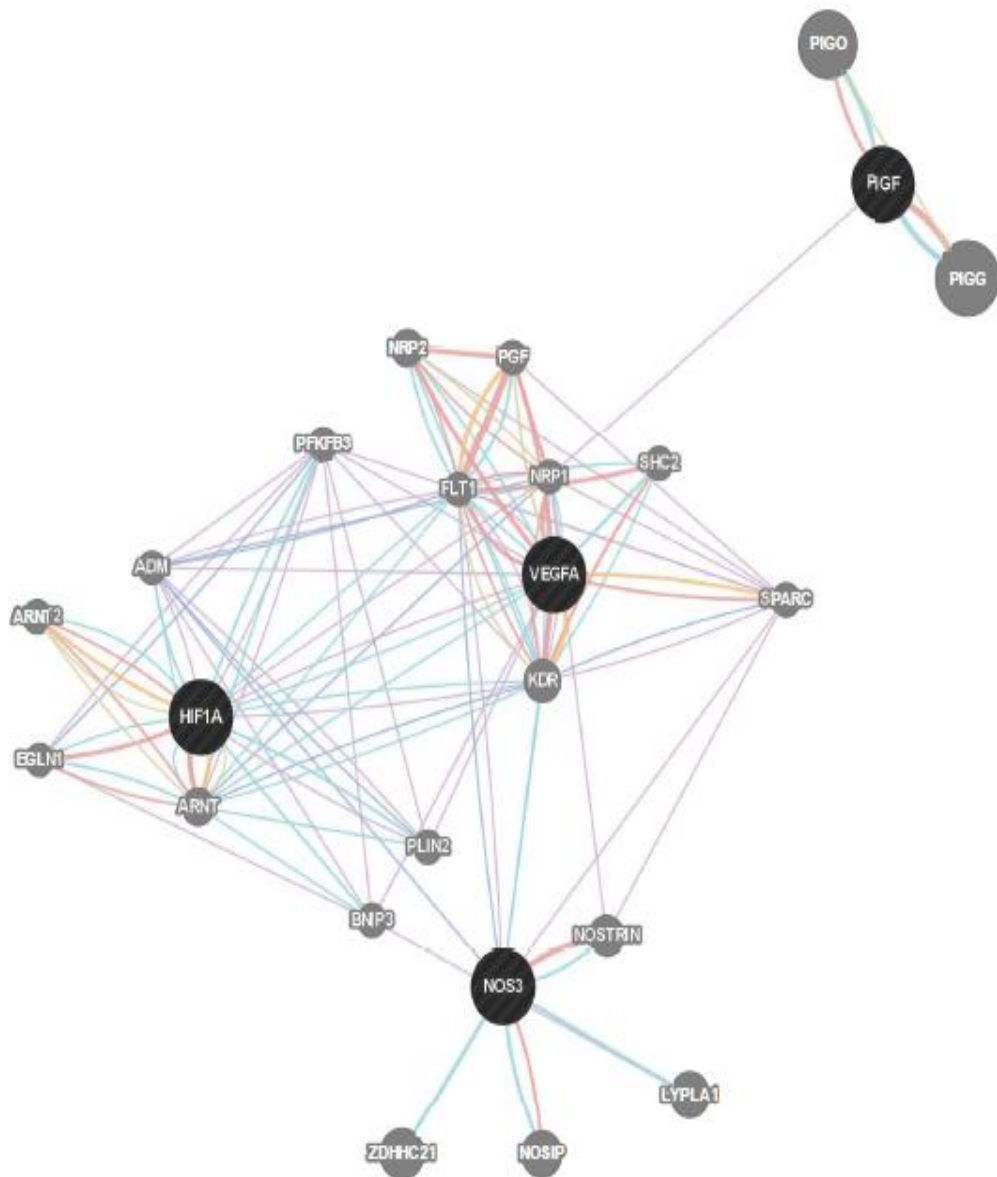


Рис. 1.1 Генна мережа регуляції адаптивної відповіді на хронічну гіпоксію при дисфункції плаценти (GeneMania, 2015) [208]

До інших генів, безпосередньо пов'язаних з геном *VEGFA*, належать гени білків плацентарного фактора росту *PGF*, 6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-біфосфатази (*PFKFB3*), тирозинкінази (*FLT*), трансформуючого білка SHC (*SHC2*), остеонектину (*SPARC*), периліпіну (*PLIN2*), рецептора тирозинкінази III типу (*KDR*). Останній ген заслуговує на

додаткову увагу, тому що саме він кодує амінокислотну послідовність білка, який виступає у ролі клітинного поверхневого рецептора для родини судинного ендотеліального фактора росту (*VEGFA*, *VEGFC* та *VEGFD*), відіграючи провідну роль в ангіогенезі, регуляції проникненості судин та їх диференціації [207].

Даний білок сприяє клітинній проліферації, міграції та диференціації ендотеліоцитів, взаємодіє з різними сигнальними шляхами, модулює активність MAPK1/ERK2, MAPK3/ERK1 та MAP кінрази, визначає ступінь фосфорилування PIK3R1, рівень реорганізації, акти нового цитоскелета м'язової тканини та забезпечує нормальне функціонування нітрергічних механізмів організму, впливаючи на експресію генів *NOS2* та *NOS3*, а отже, й на продукцію оксиду азоту [207].

Іншими генами, що впливають на функціонування нітрергічних механізмів, є гени *NOSTRIN*, *LYPLA1*, *NOSIP*, *ZDHHC21*, *BNP3* (див. рис. 1.1). Проте ключову роль у адаптивній відповіді на хронічну гіпоксію відіграє ген *HIF1A* та асоційовані з ним гени *ADM*, *ARNT1*, *ARNT2* та *EGLIN*.

Щодо ролі гена *PGF* у даній регуляторній мережі, доцільно зазначити, що він пов'язаний з іншими патогенетично-значущими генами як відношеннями ко-експресії, так і участю в основних регуляторних сигнальних шляхах. Плацентарний фактор росту, що кодується даним геном, є одним з найбільш потужних модуляторів ангіогенезу та росту ендотеліальних клітин. Білок PGF стимулює проліферацію та міграцію ендотеліоцитів, він зв'язується з рецепторами FLT1/VEGFR-1. Ізоформа білка PIGF-2 зв'язується, подібно до гепарину, з нейропілінами NRP1 та NRP2, стимулюючи таким чином клітинну проліферацію.

Аналіз робіт останніх років дозволяє припустити, що епігенетичні модифікації, зокрема процес метилування ДНК, відіграють вирішальну роль у визначенні долі клітин, а також є епігенетичними бар'єрами, які обмежують потенціал їх розвитку [197]. Так, доведено, що перепрограмування метилування ДНК відбувається в двох життєвих *milestones*: по-перше, при

заплідненні в зиготі, по-друге – у первинній зародковій клітині, яка є прямим попередником сперматозоїда і яйцеклітини (Novakovic B., Saffery R., 2012) [261].

Існує думка, що дія тих або інших середовищних чинників призводить до підвищення темпу мутації, генетичних ушкоджень і, як наслідок, до виникнення певних захворювань [179, 182, 183, 195, 196, 280, 283, 290, 300]. Проте середовищні чинники можуть впливати на генетичну експресію, не порушуючи послідовність нуклеотидних основ, що входять до складу ДНК, тобто індукуючи певні епігенетичні зміни. Індуковані середовищем епігенетичні зміни ДНК можуть бути адаптивними, обумовлювати краще функціонування організму в оточенні, що змінюється, проте можуть також стати причиною різних захворювань (Баранов В. С. и соавт., 2012) [5].

1.1.2. Причини виникнення дисфункції плаценти та засоби її клінічного моніторингу. Загальновідомо, що вторинна ДП, як правило, розвивається на тлі ускладнень вагітності або за наявності у жінки різних екстрагенітальних захворювань, таких як анемія, гіпертонічна хвороба, захворювання серця, нирок, гіпо - або гіперфункція щитоподібної залози, АФС. При цьому вважають, що ДП виникає в результаті порушень компенсаторно-приспосовних механізмів у плацентарній системі в поєднанні зі змінами в структурі самої плаценти (Запорожан В. М., 2008, 2010; Рожковська Н. М., 2011; Маричереда В. Г., 2012) [38, 78, 91, 118]. Крім того, плацента може пригнічуватися бактеріями, вірусами, простими або іншими інфектагентами [120].

Незалежно від причин, що викликають ДП, у відповідь на окиснювальний стрес в організмі плода виникає відповідь, що має характер адаптаційної реакції. В першу чергу, ця адаптаційна відповідь спостерігається з боку серцево-судинної системи і тим самим впливає на зростання і розвиток плода. Проте плід так само бере участь у метаболічних

процесах, які відбуваються в організмі вагітної жінки, синтезуючи деякі біологічно активні сполуки з вазоконстрикторними здатностями. Це викликає в матері вазоспазм та підвищення периферійного опору судин, на тлі чого знижується матково-плацентарний кровотік й формуються передумови для подальшого обтяження перебігу ДП (Нагорна В. Ф., 2011; Радзинський В. Е., 2008) [91, 116].

При анеміях вагітних різного генезу часто виявляють зміни з боку плаценти у вигляді невідповідності терміну гестації, дегенеративно-дистрофічних порушень тощо. Аналіз результатів оцінки стану плаценти, отриманих при ультразвуковій плацентометрії, свідчить про зменшення товщини плаценти в залежності від ступеня тяжкості анемії. Так, якщо при легкому ступені анемії розміри плаценти незначно (на 4–5 мм) відрізнялися від таких при фізіологічному перебігу вагітності, то при анемії середнього ступеня тяжкості більшість дослідників визначають суттєві зміни (на 10–12 мм). Виражене зниження товщини плаценти пояснюється глибокими порушеннями її структури при екстрагенітальній патології [1, 8, 10, 17, 22–27, 28, 50, 51, 53, 152, 166, 171–175]. Відбувається зниження рівня продукції гормонів: хоріального гонадотропіну, прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену [163].

Проведені дослідження комплексної оцінки біофізичних параметрів плода у вагітних з анемією різного ступеня тяжкості показують, що при ускладненому перебігу вагітності спостерігається зниження сумарної оцінки біофізичного профілю плода (БФПП), ступінь якого залежить від тяжкості захворювання. Про більш виражене зниження функціональної активності плода при анемії II ступеня свідчать результати дослідження як окремих параметрів БФПП, так і сумарної їх оцінки. Такий висновок підтверджується наявністю більшої кількості спостережень при вираженій анемії з оцінкою стану плода як «сумнівний» або «патологічний», а також високою частотою патологічних параметрів БФПП в порівнянні з групою вагітних із легким ступенем захворювання і здоровими вагітними [17, 101–106].

Виявлено прямий зв'язок між показниками БФПП і перинатальними результатами при анемії вагітних, про що свідчить збільшення несприятливих наслідків вагітності пропорційно до зниження антенатальних оцінок БФПП [17, 108].

Під час вивчення матково-плацентарно-плодового кровотоку відзначено, що при анемії легкого ступеня тяжкості зміни в більшості випадків стосуються тільки матково-плацентарного кровообігу. Зниження кровотоку в маткових артеріях і артеріях пуповини виявлено у 30 % обстежених вагітних з анемією легкого ступеня. При анемії середнього ступеня тяжкості на тлі зниженого кровотоку в маткових артеріях і/або артерії пуповини, що не досягає критичних значень, спостерігається також зниження кровотоку в аорті плода [108, 126].

При аналізі перинатальної патології залежно від кровотоку виявлено, що тільки в групі зі зниженим кровотоком спостерігається затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) [17, 126].

У дослідженні Маринчиної І. М. (2009) було доведено, що частота плацентарної форми ДП становить 40 % від загальних порушень у системі «мати-плацента-плід». При цьому провідними факторами ризику виникнення плацентарної форми ДП, за даними того ж автора, є перенесені дитячі інфекції, короткий проміжок часу або його відсутність між попередніми пологами та абортами, три і більше артифіційних аборти в анамнезі, наявність мимовільних викиднів у I та II триместрах гестації, ЗВУР плода, антенатальна його загибель при попередніх вагітностях, а також вторинна безплідність [77].

Автор акцентує увагу саме на плацентарній формі ДП. За її даними, при цій формі часто виникають дистрес плода (87,8 %), затримка розвитку плода (75,6 %), часткове відшарування хоріона та плаценти (71,1 %), загроза переривання вагітності (70,0 %), антенатальна загибель плода (17,8 %). Передчасні пологи відбулись у 86,7 % випадків, у 82,2 % народилися діти з малою масою до терміну гестації, 89,2 % дітей народилися в асфіксії різного

ступеня тяжкості, серед них зареєстровано 5,4 % випадків ранньої неонатальної смертності [77].

На думку Маринчиної І. М. (2009), основною відмінністю плацентарної форми ДП є зниження білок-синтезувальної функції плаценти, а також порушення в системі вторинного гемостазу з активацією фібринолізу та активація процесів перекисного окиснення ліпідів [77]. З такою точкою зору не погоджуються деякі фахівці, які вказують на значну варіабельність показників вмісту гормонів і на високий відсоток хибнонегативних результатів при діагностиці плацентарної форми ДП. Крім того, визначення концентрації плацентарного  $\alpha$ 1-мікроглобуліну (ПАМГ) і трофобластичного бета-глікопротеїну (ТБГ) є інформативним лише у більш ранніх термінах вагітності, що обмежує діагностичну цінність запропонованого методу [71, 259, 266].

Зниження трансплацентарної перфузії призводить до прогресування ЗВУР. Вже на 32–34-му тижнях вагітності у (96,7 $\pm$ 1,8) % вагітних з верифікованою ДП Маринчина І. М. (2009) при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявила затримку розвитку плода. У (93,3 $\pm$ 2,6) % випадків зміни структури плаценти супроводжувалися порушенням характеру серцевих скорочень у плода, середня оцінка БФПП становила (6,3 $\pm$ 0,2) бала, причому максимальних змін зазнали показники нестресового тесту (НСТ), рухової активності та тонуусу плода. При доплерографічному дослідженні характерним було поєднання порушень кровообігу у матковій артерії та пупкових артеріях на рівні I Б – 20 %; II – 20 %; III – 60 % [77].

Таким чином, алгоритм діагностики плацентарної форми ДП за пропозицією даного автора, має такий вигляд. У I триместрі гестації на основі анамнестичних даних формується група ризику вагітних щодо виникнення ДП (три і більше артифіційних абортів, вторинна безплідність, мимовільні викидні у I та II триместрах, передчасні пологи, ЗВУР, антенатальна загибель плода). У подальшому у вагітних групи ризику на 20–24-му тижнях гестації вивчається стан інкреторної та білок-



синтезувальної функції плаценти.

Діагностичні критерії у 20–24 тиж. є такими: зниження рівня прогестерону та плацентарного лактогену на 50 % і більше; зменшення рівня ТБГ на 25 % і більше; збільшення рівня ПАМГ на 25 % і більше. У вагітних групи ризику в терміні гестації 28–30 тиж. проводиться повторне комплексне дослідження. У цьому терміні гестації діагностичними критеріями плацентарної форми ДП є зниження рівня прогестерону та плацентарного лактогену вдвічі та більше від нормативних значень, а також зменшення рівня естрогену в 1,5 рази і більше на тлі зниження рівня ТБГ й збільшення рівня адгезивних тромбоцитів та фібриногену вдвічі. Ці зміни, як правило, супроводжуються збільшенням рівня розчинного комплексу фібрин-мономерів (РКФМ) і продукту деградації фібрину (ПДФ) втричі, підвищенням рівня дієнових кон'югатів, малонового альдегіду та зменшенням рівня антиоксидантних ферментів вдвічі.

При вищеперерахованих змінах вагітну госпіталізують до установи III рівня акредитації для розродження. За відсутності критичних змін діагностичних параметрів вагітним групи ризику у 32–33 тиж. слід провести повторне комплексне обстеження з визначенням внутрішньоутробного стану плода (КТГ, БФПП, доплерометрію) та розродження відповідно до одержаних результатів і протокольних рекомендацій [15, 44, 77, 95].

Втім, з огляду на складність патогенезу ДП, деякі автори наводять інші діагностичні критерії. Прогностично несприятливими ознаками у I триместрі є низька імплантація плідного яйця, відставання його розмірів від гестаційного терміну та нечітка візуалізація ембріона за наявності ділянок відшарування хоріона. Таким чином, на перший план, на відміну від рекомендацій Маринчиної І. М., починаючи з ранніх термінів вагітності виходять ультразвукографічні критерії. При УЗД звертають увагу на довжину шийки матки, діаметр внутрішнього вічка шийки матки, локалізацію плаценти, її товщину, структуру, ступінь зрілості, оцінюють тонус стінки матки.

У II триместрі вагітності основними показниками є відставання висоти стояння дна матки від гестаційного терміну, а також такі показники розвитку плода, як його розрахункова маса. Проте більш значущими вважають порушення кровотоку у маткових артеріях. Fetal Medicine Foundation (FMF) розробили он-лайн інструменти ризику розвитку ЗВУР на підставі даних доплерометричного УЗД. Певне значення має також локалізація плаценти – найбільший ризик ДП виникає при її розташуванні в ділянці дна та трубних кутів, при низькій плацентациї. Важливими предикторами ДП є також товщина та площа плаценти за наявності структурних змін при проведенні ультрасоноплацентографії. Крім того, клінічні протоколи рекомендують враховувати ознаки розширення міжворсинчастого простору та наявність варикозно розширених вен матки.

Про наявність чи відсутність ДП можна судити за характером рухової та дихальної активності плода, даними фотометрії та КТГ (критерії Доуз–Редмана, STV), іншими показниками БФПП, зокрема за амніотичним індексом. Мають значення порушення кровотоку в артеріях пуповини, середній мозковій артерії плода, венозній протоці.

Допплерографічне дослідження маткових артерій проводиться у терміні 17–22 тиж. гестації за наявності несприятливого анамнезу (передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, ЗВУР, антенатальна загибель) або ризиках даної вагітності (гіпертензія, захворювання нирок, аномальні результати скринінгу). Наявність змін збільшує ризик реалізації ДП у 4–8 разів, NPV = 80–99 %.

Єдиний методом діагностики, який сприяє зменшенню перинатальних втрат, – це доплерографічне дослідження артерій пуповини. Показаннями для нього є малий для гестаційного віку плід, порушення, виявлені за результатами НСТ або БФПП, контроль у динаміці. При виявленні зниженого кровотоку залежно від поєднаних факторів повторне дослідження проводять раз на 3, 7 або 14 днів. Наявність нульового або реверсного кровотоку є показанням для щоденного розширеного моніторингу стану плода [43, 73,

97].

З огляду на те, що близько 90 % всіх випадків анемії при вагітності зумовлені залізодефіцитом, подальший інформаційний пошук був спрямований саме на з'ясування особливостей розвитку ДП при АВ та, зокрема, при ЗДА.

У цілому компенсаторно-присосовні реакції плаценти – це складний динамічний процес адаптації елементів плацентарного бар'єру, які зазнають змін на субклітинному, клітинному та тканинному рівнях, спрямований на підтримку гомеостазу ФПК відповідно до потреб плода [50, 51].

Розвиток компенсаторно-присосовних реакцій у фізіологічних умовах відбувається поступово згідно з терміном вагітності. При дії патологічних факторів найбільших зрушень зазнають гемодинамічні присосовні реакції, морфологічним еквівалентом яких є зміна площі перерізу судин. Гемодинамічні присосовні механізми реагують, у першу чергу, на коливання умов зовнішнього середовища, що змінилися, передусім на вміст кисню в материнській крові, а отже, й на зміни гомеостазу в організмі матері і плода [202, 203, 216–218, 227–230, 262, 179, 291].

Компенсаторно збільшується кількість функціонуючих капілярів, розширюються посткапіляри і венули ворсин хоріона [26, 279]. Після лікування, спрямованого на усунення патологічного ацидозу, спостерігається нормалізація просвіту судин.

При хронічній гіпоксії виникають реакції, для здійснення яких потрібний тривалий час; при цьому зростає кількість ворсин невеликого діаметра, зменшується товщина епітелію хоріона, збільшуються кількість функціонуючих ворсин і розміри. При анемії у вагітних визначається зменшення товщини синцитію і збільшення кількості ворсин з численними капілярами [22–27, 300, 302, 306]. При гіпоксії плода компенсаторною реакцією є збільшення кількості мітохондрій і рибосом у синцитіотрофобласті. Підвищується активність лужної фосфатази та ферментів, які беруть участь в анаеробних процесах [267, 270, 285, 298, 299].

Морфологічний субстрат компенсаторно-присосовних реакцій у нормі та при патології збігається. Найбільшої інтенсивності компенсаторні реакції досягають при фізіологічній вагітності. За умов хронічної недостатності плаценти рівень їх у цілому знижений. Однією з головних причин розладу компенсаторних механізмів є порушення дозрівання плаценти. Незрілість структурних елементів утруднює адекватну компенсаторну реакцію плацентарного бар'єру і є підставою для зриву адаптаційних механізмів ФПК [22–27, 116, 123, 298].

Варіант хаотичних, склерозованих ворсин не має прямих аналогій зі звичайним гістогенезом плаценти, тому що йдеться про безладне гілкування дрібних ворсин, які утворюють щільні нагромадження або сітчасті структури. Дрібні ворсини не відповідають типовим термінальним гілкам; на напівтонких зрізах чітко визначається щільна строма з великою кількістю фібробластів і нагромадженням колагенів I, III і IV типів. Другою відмінною ознакою є гіповаскуляризація цих ворсин, у них виявляються лише поодинокі вузькі капіляри, часто порожні, без плодкових еритроцитів. Здається, що вони стиснуті надлишком сполучної тканини у стромі, яка, ймовірно, перешкоджає їх синусоїдальній трансформації. Тим самим пояснюється відсутність типових синцитіокапілярних мембран і компенсаторного ангиоматозу у таких плацентах. Хоча причини вибіркового склерозу дрібних ворсин невідомі, можна припустити важливу роль у цьому місцевої гіпоксії, зумовленої частковою редукцією матково-плацентарного кровообігу, тому що в деяких випадках при доплерометрії та біопсії плацентарного ложа під час кесаревого розтину відмічається облітерація спіральних артерій матки. Якщо аваскулярні, хаотичні дрібні ворсини поділені нерівномірно і чергуються у плацентарній тканині з типовими термінальними гілками, то плід виживає до народження, але завжди з малою масою. Частіше він гине на 7–8-му місяці вагітності за наявності гіпоплазії незрілої плаценти, маса якої становить 200–250 г [22, 25, 172].

Таким чином, розглядаючи морфологічні ознаки компенсаторних

механізмів при різних видах патології, слід розрізняти процеси, спрямовані на біологічне збереження тканини плаценти, та реакції, які підтримують нормальну функцію усього ФПК. Перші реакції не завжди сприяють адаптації цілісної системи «мати-плацента-плід», тому що можуть супроводжуватися розладами матково-плацентарного кровообігу, змінами проникності мембран тощо. При фізіологічній вагітності зростання кількості дрібних ворсин у щільній частині котиледона сприяє збільшенню площі обміну. За патологічних умов виникнення великої кількості резорбційних ворсин, які щільно розташовані у центральній частині котиледона, утруднює надходження материнської крові у його периферичну частину, отже, не може бути компенсаторним процесом в межах фетоплацентарної системи.

Інакше кажучи, вивчення і оцінка ступеня розвитку компенсаторно-присосовних реакцій плаценти можуть відбуватися тільки в динаміці з урахуванням характеру основного патологічного процесу, стану плода і новонародженого [50, 51].

Застосовувати патогенетично обґрунтовані заходи для запобігання перинатальним ускладненням при гіпоксії плода і синдромі ЗВУР можна при комплексному вивченні змін у ФПК. Використання морфологічних критеріїв діагностики недостатності плаценти з подальшим клініко-морфологічним зіставленням є ефективним підґрунтям для впровадження схем запобігання порушенням адаптаційних можливостей новонароджених.

Термінальні ворсини дрібні, часто утворюють скупчення, тісно розташовані одна до одної, що звужує міжворсинчастий простір і заважає циркуляції крові у ньому. Діагностуються дрібні інфаркти, групи ворсин із дистрофічно зміненою строюю замуrowані у фібриноїд.

Інакше кажучи, васкулопатія створює умови для гемодинамічної дезадаптації організму матері до вагітності, розвивається циркуляторна плацентарна недостатність [50, 51].

Концепція плацентарної недостатності була сформульована на початку другої половини ХХ століття й згодом знайшла подальший розвиток у

перинатології. Але незважаючи на те, що патогенез порушень у фетоплацентарній системі досить добре досліджений, залишається нерозв'язаною проблема патогенезу виникнення стану «малих для гестаційного віку плодів» (small for gestational age, SGA) та інших внутрішньоутробних захворювань і патологічних станів, що формують високу перинатальну захворюваність [163]. Все це змусило науковців звернути увагу на розвиток нового наукового напрямку – медицини плода.

Плід, розвиток якого відбувається в умовах недостатньої плацентарної перфузії, в значно більшій мірі схильний до гіпоксичних ушкоджень життєво важливих органів у процесі внутрішньоутробного розвитку та ризику травм при пологах [17, 163]. Діти від матерів, що мали прояви ДП протягом вагітності, належать до групи ризику з перинатальної захворюваності та смертності. У цих новонароджених зазвичай порушені процеси адаптації, а також виявляється висока частота уражень ЦНС. Частіше спостерігаються такі перинатальні ушкодження, як гіпоксія плода в пологах. Цей стан проявлявся в подальшому у вигляді порушення мозкового кровообігу гіпоксично-травматичного генезу; гіпотрофії (у 20 % новонароджених); різноманітних аномалій розвитку (дисплазія тазостегнових суглобів, кривошия, природжені вади серця, сечостатевої системи тощо). У дітей з проявами гіпоксії в пологах спостерігалось зниження м'язового тонуусу і пригнічення фізіологічних рефлексів; синдром дихальних розладів, пневмонія, часто реєструвалися гострі респіраторні вірусні інфекції.

Крім того, у дітей, які перенесли хронічну гіпоксію в антенатальному та інтранатальному періодах, були частими ознаки постгіпоксичної енцефалопатії, затримка фізичного, психомовного розвитку, дисбіоз кишечника, з раннього віку спостерігали патологічні відхилення розвитку нервової системи, для яких характерне поєднання кількох неврологічних синдромів, рання поява і тривалий перебіг синдрому рухових порушень, наявність проявів пірамідної недостатності тощо [17, 44, 71, 81, 97].

## 1.2 Сучасна клінічна епідеміологія анемії вагітних і асоційованих з вагітністю залізодефіцитних станів

Анемія вагітних є одним з найчастіших ускладнень вагітності. Як правило, АВ розвивається у II або III триместрі, але можливе її виникнення й на більш ранніх термінах гестації. Причини виникнення АВ є різними. Це особливості метаболізму та гемодинаміки, властиві фізіологічному перебігу вагітності. Має значення рівень естрогенів у вагітних, часто основним фактором є порушення всмоктування (мальабсорбція) заліза, міді, кобальту, магнію, фосфору, необхідних для кровотворення; рідше – дефіцит піридоксину, ціанокобаламіну та фолієвої кислоти [12, 221].

Епідеміологічна структура анемії у вагітних є такою. У 75–90 % випадків відмічаються залізо- й білководефіцитні анемії. Значно рідше реєструються В<sub>12</sub> та фолієводефіцитні анемії, причинами яких, як правило, є підвищена втрата цих вітамінів у зв'язку з ростом плода та зміною ембріонального кровотворення на нормобластичне [187, 268].

Поширеність анемії серед вагітних залежить від рівня соціально-економічного розвитку суспільства. У більшості жінок до 28–30-го тижня вагітності розвивається поліцитемічна гемодилуція, яка пов'язана з нерівномірним збільшенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і кількості еритроцитів. Даний стан супроводжується зниженням показників червоної крові: гемоглобіну, рівня еритроцитів і гематокриту.

Вітчизняними вченими встановлено, що у 959 (29,0 %) вагітних, які проживають в Одеській області, та у 284 (63,1 %) мешканок міста Одеси, зареєстровано субклінічний дефіцит (110–145 пг/мл) ціанокобаламіну. За територіальними ознаками місць постійного проживання жінок цей показник у центральній зоні області становить 33,0; 33,2; 33,7 %; у північній і південній зонах – 33,0; 33,2; 33,7 і 31,8; 33,0; 35,2 % відповідно (за 2008–2010 рр.). Ретроспективно визначено, що у 763 (79,6 %) жінок

особливостями перебігу вагітності була загроза раннього викидня, у 216 (22,5 %) – ранній токсикоз, у 302 (31,5 %) – прееклампсія, у 247 (25,8 %) – загроза передчасних пологів, у 839 (87,5 %) – ДП, у 568 (59,2 %) – синдром ЗВУР плода, у 684 (71,3 %) – гестаційна анемія [67, 71].

В останні роки рівень поширеності ЗДА в Україні зменшився – за цим показником до неблагополучних країн належать Молдова та Румунія, що мають спільний кордон з Одеською областю (рис. 1.2). Причиною цього феномена є високий паритет та ранні шлюби у сільській місцевості цих переважно аграрних країн [278].

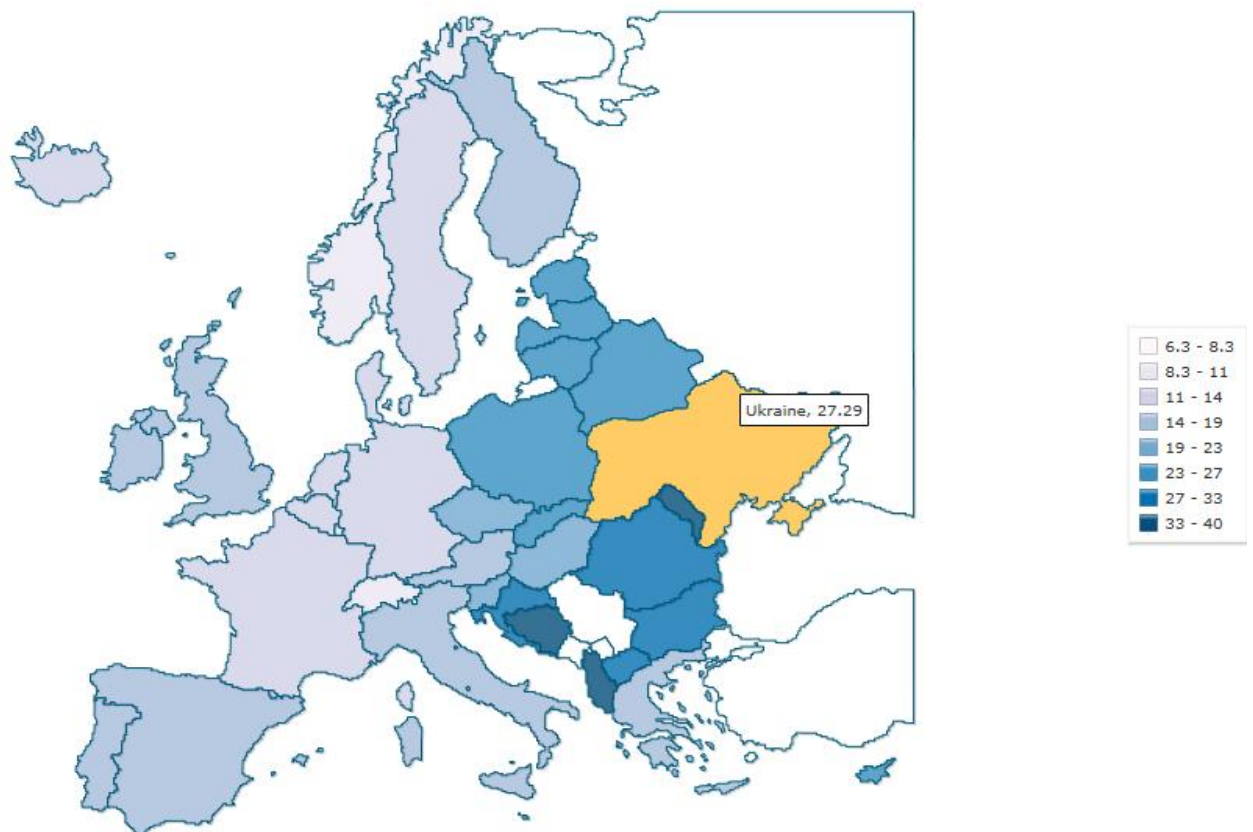


Рис. 1.2 Поширеність анемії вагітних у країнах Європи [278]

У країнах, що розвиваються, одна з основних причин анемії вагітних – малярія та інші трансмісивні інфекції [163, 187]. Високою є частота анемії й у ВІЛ-інфікованих вагітних [266]. Іноземні фахівці вказують на певне нехтування проблемами паразитарних захворювань (стронгілоїдоз, некатороз, трихоцефальоз, шистоматоз), які також часто стають причиною АВ в



ендемичних регіонах, а також на потребу подальшого дослідження генетичних детермінант розвитку АВ [209].

Слід зазначити, що в останні роки у світі досягнуто певного прогресу у профілактиці та лікуванні АВ – за даними глобальних баз даних Health For All (HFA-DB), European Community Health Indicators (ECHI), Eurostat, Global Health Observatory (GHO) з 1995 по 2015 рр. частота АВ знизилася на 5 %, переважно за рахунок скорочення випадків тяжкої анемії у Китаї та Індії [266]. За розрахунками провідних епідеміологів, 38 % усіх вагітних страждають на гестаційну анемію, що відповідає 32 млн випадків щороку [209, 312, 313]. Це значить, що декларована програмою Millenium Development Goals мета знизити материнську смертність на 75,0 % у всьому світі щодо рівня 2000 р. на початку 2015 р. залишається нереалізованою.

На важливість вікового аспекту виникнення АВ вказують як вітчизняні так й іноземні фахівці. У дівчат-підлітків і юних жінок імовірність розвитку АВ є більш високою [312]. Сприяє підвищеному ризику розвитку гестаційної анемії також високий паритет зі зменшенням інтергенетичного інтервалу, а також наявність нелікованої гінекологічної та екстрагенітальної патології [266]. На тісну кореляцію між соціальним статусом і ризиком розвитку анемії вагітних вказує більшість дослідників [2, 12, 20, 21, 30, 38, 59, 62, 64, 83, 84, 104, 122, 130, 154, 161, 178].

Основним патогенетичним чинником у виникненні анемії вагітних є дефіцит заліза. Однак тільки у половині випадків замісна превентивна терапія препаратами заліза є достатньо ефективною, а застосування подібної тактики медикаментозної корекції у жінок без проявів анемії може бути небезпечним у зв'язку із ризиком розвитку побічних ефектів від вживання залізовмісних ліків. Дискусія щодо оптимального змісту алгоритму діагностики та прогнозування анемії вагітних, а також щодо тактики їх ведення протягом усього терміну вагітності досі триває [161]. Однак найбільш важливим вбачається розробка подібного алгоритму насамперед для ЗДА, які посідають перше місце у структурі гестаційних анемії [3, 266].

Відповідно до даних літератури, частота маніфестного дефіциту заліза у вагітних у світі коливається від 25 до 50 % [2, 20, 21, 29, 59, 62–64, 75, 83, 84, 89, 104, 117, 118, 122, 129, 142, 154, 155, 157–159, 161, 168, 180, 209, 231–234, 237, 245]. В Україні та інших країнах пострадянського простору за останні 10 років відзначається значне збільшення частоти ЗДА серед вагітних [6, 8, 12–14, 19–27, 30–31, 62–64, 68, 71, 72, 74, 75, 83–89, 101–105, 117, 118, 121, 123, 140, 142]. Це можна пояснити як ефективністю скринінгу, що проводиться протягом вагітності, так і наявними негативними тенденціями у стані здоров'я вагітних.

За даними експертів ВООЗ, анемія виявляється щороку в світі у 35–75 % вагітних [165, 232, 295, 312]. У пострадянських країнах за різними джерелами, на анемію страждає від 20 до 80 % вагітних, у розвинених країнах Європи та США – від 20 до 30 % [2, 20, 21, 59, 64, 75, 84, 94, 104, 122, 129, 131, 158, 164, 166, 178, 181, 215, 231, 251]. Особливо часто (до 78–80 %) залізодефіцитні стани трапляються в регіонах з високим рівнем народжуваності [2, 165, 178, 186, 192, 209, 236, 237, 312], однак в останні роки з'являються дані про тісну асоціацію сидеропенії із соматичними захворюваннями [12, 13, 18, 28, 51, 58, 61, 63, 68, 74, 75, 105, 106, 108–110, 277, 286].

Анемія є найчастішим гематологічним синдромом, за даними ВООЗ даний патологічний стан визначає до 8,5 % показника DALY, тобто є одним з найбільш поширених причин інвалідизації та тимчасової втрати працездатності у світі [232]. Під час вагітності анемічні стани різного генезу виявляються у 18–23 % жінок в економічно-розвинутих країнах світу та у 60–90 % вагітних у країнах, що розвиваються [2, 20, 59, 64, 75, 167, 186, 198, 200, 226, 229, 234, 237, 238, 240, 263, 264, 266, 277, 301, 308, 312].

Основними причинами анемії є дефіцит есенціальних макро- та мікронутрієнтів, інфекційні процеси та паразитарні інвазії, захворювання, що супроводжуються тривалими кровотечами (аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрія, пептичні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки,

ерозивний виразковий коліт, хвороба Крона, геморої тощо), а також гемоглобінопатії та вплив несприятливих середовищних факторів (солі важких металів, пестициди) [2, 20, 29, 40, 62–65, 68, 71, 74–76, 84, 89, 107, 112, 117, 118, 121, 122, 125, 129, 143, 149, 154, 155, 161, 189, 228, 229, 250, 293, 294, 304, 310, 315, 316].

Залізо є мікроелементом, який бере участь у транспорті електронів, транспорті та депонуванні кисню, формуванні активних центрів окисно-відновних ферментів. Надзвичайна вразливість механізмів, що забезпечують транспорт та депонування заліза [6, 8, 12, 20, 21, 45, 55, 59, 63, 64, 72, 74, 104, 132, 136, 162, 188, 214, 219, 220, 224, 231, 235, 249, 271, 281, 303, 316], робить вагітність додатковим фактором ризику розвитку залізодефіцитного стану – адже потреби в залізі плода забезпечуються за рахунок резервів материнського організму.

Прогресуюча вагітність у кілька разів збільшує потребу організму в залізі. Так, у I триместрі вона становить 0,6–0,8 мг на добу, а вже у II – 2,8–3 мг на добу і в III – 3,5–4 мг на добу. Це явище пов'язано із витратами на розвиток плаценти і плода (до 350–380 мг), утворенням додаткового глобулярного об'єму, що супроводжується посиленням еритропоезу (450–550 мг), витратами на міоглобін зростаючої матки й іншими потребами (150–200 мг). Дисбаланс надходження та витрачання заліза в організмі вагітної становить близько 60 мг на добу, а за період вагітності, пологів і лактації жінка втрачає близько 900 мг заліза, при цьому відбувається збіднення депо заліза у середньому на 50 % [163, 232, 82–86].

Під час гестації залізо посилено витрачається внаслідок інтенсифікації обміну речовин. За весь гестаційний період на кровотворення витрачається 500 мг заліза, з них на потреби плода – 280–290 мг, плаценти – 25–100 мг [151]. До кінця вагітності неминуче настає збіднення залізом організму матері у зв'язку з депонуванням його у ФПК (близько 450 мг), збільшенням ОЦК (близько 500 мг) і в післяпологовому періоді у зв'язку з фізіологічною крововтратою в третьому періоді пологів (150 мг) і лактацією (400 мг).

Сумарна втрата заліза до закінчення вагітності та лактації може становити 1200–1400 мг [163, 231, 309]. Однак це не компенсує підвищену витрату елемента, особливо в період, коли починається кістковомозковий гемопоєз плода (16–20 тиж. вагітності) і збільшується маса крові в материнському організмі.

Основним фактором, що чинить шкідливий вплив на організм матері і плід при дефіциті заліза, є тканинна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів. Якщо під час фізіологічної вагітності споживання кисню збільшується на 15–33 %, то при анемії відбувається посилення гіпоксії шляхом зниження оксигенації тканин [30, 31, 32, 47, 49, 59, 62, 83, 98, 102, 117, 129, 140, 142, 160, 164, 167, 168, 224, 247, 249]. Стан гемічної гіпоксії, підвищення концентрації лактату в тканинах і органах призводять до посилення продукції нирками еритропоєтину і, відповідно, стимуляції еритропоєзу при легких формах ЗДА. Однак починаючи з II триместру вагітності, спостерігається прогресуюче достовірне зниження концентрації феритину та збільшення концентрації трансферину при відносно зниженому рівні сироваткового заліза. Подібна динаміка ферокінетичних показників відповідає сидеропенічному стану, що характеризується негативним балансом заліза і поступовим виснаженням запасів даного мікроелемента в процесі вагітності. При цьому, в першу чергу, зменшується кількість заліза, депонованого в органах, потім транспортного заліза, далі заліза гемовмісних ферментів і, в останню чергу, заліза, використовуваного на синтез гемоглобіну [8, 231].

Одним з найбільш важливих факторів ризику виникнення ЗДА є аліментарний дефіцит. Він найбільш поширений серед вегетаріанок, осіб з низьким рівнем доходів, а також жінок, що мають шкідливі харчові звички. Втім, більшість досліджень ролі аліментарного фактора у виникнення ЗДА у вагітних сфокусована на застарілих методах якісної оцінки харчування [8, 163]. Впровадження USDA нових рекомендацій [313] з оцінки раціонів харчування дозволяє значно збільшити точність анкетних методів, які досі є

найбільш поширеними у клінічній практиці.

Відповідно до наказу МОЗ України № 417 від 11.07.2011 р., лише близько 5–20 % заліза, яке вживається з їжею, засвоюється, однак залізо, яке входить до складу гему риби, морепродуктів і м'яса, засвоюється на 20–30 %. «Негемоване» залізо, яке міститься у рослинних продуктах, молоці, яйцях, засвоюється гірше – 2–7 %. Вітамін С, тваринний білок і деякі органічні кислоти покращують засвоєння «негемованого» заліза. Відповідно до вимог чинного клінічного протоколу, жінки з достатніми запасами заліза в організмі не потребують додаткового призначення заліза. Дані щодо доцільності призначення препаратів заліза усім вагітним у дозі 30 мг на день є спірними [95].

Дефіцит заліза під час вагітності пов'язаний зі збільшенням потреби організму вагітної жінки у цьому елементі. Наприкінці вагітності прихований дефіцит заліза (так звана передлатентна і латентна анемія) наявний практично в усіх жінок. У кожній третій з них у подальшому розвивається ЗДА, яка може несприятливо впливати на перебіг вагітності, наслідки пологів і розвиток плода. Так, за даними різних авторів, у вагітних з маніфестованим залізодефіцитом гестоз трапляється в 1,5 рази частіше, передчасне переривання вагітності сягає 15–42 %, у тому числі і передчасні пологи, багатоводдя, несвоєчасне вилиття навколоплідних вод спостерігається у кожній 3-ї вагітної, слабкість пологових сил – у 15 %, підвищення крововтрати у пологах – у 10 %, післяпологові септичні ускладнення – у 12 %, гіпогалактія відзначається у 39 % жінок [12, 22–27, 30, 38, 39, 46, 47, 57, 59, 62, 64, 75, 83, 94, 98, 101–105, 112, 116, 122, 128, 129, 131, 142, 145, 163, 231].

Несприятливо анемія вагітних впливає й на внутрішньоутробний стан плода, призводячи до розвитку синдрому ЗВУР і ускладнень перебігу раннього неонатального періоду [69, 145, 148, 186, 206, 225, 245–247, 249, 274, 296]. У дітей в період новонародженості спостерігаються велика втрата маси тіла і більш повільне її відновлення, запізніле відпадання пуповинного

залишку і відстрочена епітелізація пуповинної ранки, тривалий перебіг фізіологічної жовтяниці [163]. Крім того, дефіцит заліза призводить до підвищеної сприйнятливості вагітних жінок до інфекційних захворювань [2, 13, 29, 79, 118].

За оцінками експертів ВООЗ, ЗДА у багатьох жінок виникає ще до вагітності [232]. Таким чином, пошук високочутливих й водночас високо специфічних інструментів скринінгу для виявлення залізодефіцитних станів на донозологічному етапі є актуальним завданням сучасного акушерства.

Концентрація заліза у сироватці крові залежить від резорбції цього мікроелемента в шлунково-кишковому тракті, нагромадження в кишечнику, селезінці та кістковому мозку, від синтезу й розпаду гемоглобіну і його втрати організмом. При вагітності вміст заліза в організмі зменшується, особливо в другій половині вагітності (підвищення потреби в залізі у цей період пов'язане з формуванням власного депо заліза у плода). Незважаючи на нестабільність рівня заліза у сироватці крові, дослідження цього параметра є важливим для скринінгу, диференціальної діагностики залізодефіцитних та інших анемій, а також для оцінки ефективності лікування хворих на ЗДА. Виражений дефіцит заліза супроводжується зниженням рівня гемоглобіну та кольорового показника. Виражене зниження концентрації заліза в сироватці крові може бути відзначено при дефіциті заліза в організмі, але для діагностики латентної анемії недостатньо визначення вмісту заліза у сироватці крові. Для більш точної оцінки балансу заліза в організмі необхідно провести додаткові дослідження (феритин, трансферин, латентна залізо зв'язувальна здатність сироватки крові (ЗЗЗС) [30, 45, 53, 72, 129, 231, 243, 245].

Таким чином, ЗДА є однією з ключових проблем акушерства у зв'язку зі значною поширеністю залізодефіцитних станів при вагітності та високою частотою розвитку акушерських і перинатальних ускладнень [12, 59, 66, 112, 116, 129, 168, 231].

При ЗДА порушується основна функція еритроцитів – транспорт

кисню, наслідком чого є розвиток гемічної та вторинної тканинної гіпоксії, що сприяє ушкодженню ендотелію і призводить до його дисфункції [7, 17, 18, 22–27, 50, 51, 54, 56, 63, 74, 89, 106, 114, 127, 244, 258].

У кожному другому випадку причиною анемії у вагітних є залізодефіцит, а у кожній четвертій (22,4 %) вагітної прояви помірної анемії відзначаються вже на ранніх термінах гестації [12, 30, 62, 72, 75, 86, 102, 122, 125, 129].

При вагітності вміст заліза в організмі зменшується, особливо в її другій половині. Синтез трансферину здійснюється в печінці та залежить від функціонального стану печінки, потреби в залізі та його наявних резервів в організмі. При зниженні концентрації заліза синтез трансферину зростає. Залізо, яке надходить з їжею, нагромаджується в епітеліоцитах слизової оболонки тонкого кишечника. Трансферин бере участь у транспорті заліза від місця його всмоктування (тонка кишка) до тканин, які виступають у ролі його депо та/або активно використовують шляхом утворення залізовмісних білків. До таких тканин належать структури червоного кісткового мозку, печінки, селезінки [163].

При руйнуванні еритроцитів у селезінці, печінці та кістковому мозку залізо, що вивільняється з гему, трансферин транспортує в кістковий мозок; частина заліза включається до складу феритину і гемосидерину. У III триместрі вагітності концентрація трансферину в сироватці крові може підвищитися у 1,5 рази, така динаміка є відображенням адаптаційно-компенсаторних процесів [29, 62–64, 231].

У розвитку дефіциту заліза можна виділити дві стадії: латентний дефіцит заліза, який характеризується повним виснаженням запасів заліза в депо, при цьому рівень феритину і насичення трансферину зменшені, а ЗЗЗС крові – підвищена. При цьому рівень гемоглобіну відповідає нормі, а клінічні ознаки дефіциту заліза відсутні (рівень сироваткового феритину не перевищує 12–15 мкг/л) [216].

Залізодефіцитна анемія є одним з основних клінічних проявів дефіциту

заліза. При цьому знижується вміст заліза в сироватці крові, кістковому мозку й депо; в результаті порушується утворення гемоглобіну, виникають гіпохромна анемія і трофічні розлади в тканинах. Відомо, що латентний дефіцит заліза трапляється в 2,5–3,5 рази частіше, ніж ЗДА [6, 71, 75, 132, 140, 231].

В організмі дорослої людини середньої маси міститься 4,5–5,0 г заліза. Роль заліза, в першу чергу, визначається його активною участю в тканинному диханні. Залізо входить до складу білків-хромопротеїдів, що забезпечують перенесення електронів у ланцюзі біологічного окиснення. До таких білків-хромопротеїдів належать цитохромоксидаза – фермент дихального ланцюга, що безпосередньо взаємодіє з киснем, а також цитохромні компоненти, локалізовані в мембранах мітохондрій і ендоплазматичного ретикулума [231].

У складі гему залізо є одним з компонентів гемоглобіну – універсальної молекули, що забезпечує зв'язування, транспорт і передачу кисню клітинам різних органів і тканин, а також міоглобіну – гемовмісного білка м'язової тканини. Крім того, залізо бере участь у низці інших біологічно важливих процесів, що відбуваються на клітинному та молекулярному рівні, зокрема, в процесах поділу клітин, біосинтезі ДНК, утворенні колагену, синтезі імуноглобулінів. Іони заліза впливають на кількість і функціональну активність Т-лімфоцитів, входять до складу нервових клітин тощо [6, 102, 104].

Близько 60–65 % загального запасу заліза в організмі міститься в гемоглобіні, 2,5 % – у кістковому мозку, 4–10 % – у міоглобіні, 0,1–0,5 % – у залізовмісних ферментах і 24–26 % – у вигляді депо заліза у формі феритину та гемосидерину [231].

При мальадсорбції або мальдигестії біодоступність екзогенного заліза різко знижується. Важливо відзначити, таке що більше дефіцит заліза в організмі, то більше зона його всмоктування в кишечнику, при анеміях у процесі всмоктування беруть участь усі відділи тонкої кишки [104, 231]. Зі слизової оболонки кишечника в кров залізо транспортується за допомогою



активних транспортних механізмів клітин. Цей процес здійснюється тільки при нормальній структурі клітин слизової оболонки, яку підтримує фолієва кислота. Транспорт через клітини слизової оболонки кишечника відбувається як шляхом простої дифузії, так і за участі спеціального білка-носія [231].

Збалансована щоденна дієта містить близько 5–10 мг заліза (гемового і негемового), але всмоктується не більше 1–2 мг [143].

Баланс заліза в організмі підтримується двома залізовмісними білками: трансферином і феритином. Трансферин – залізопротеїд, що належить до фракції бета-глобулінів, становить близько 3 % загальної кількості білків у сироватці крові в невагітних і 4–6 % – у вагітних. Основна функція трансферину – транспорт заліза: кожна молекула здатна зв'язати два атоми тривалентного заліза [95, 96].

У процесі всмоктування в клітинах слизової оболонки кишечника відновлене залізо перетворюється на окисне і зв'язується з трансферином, який здійснює транспорт заліза до гемопоетичних тканин і місць депонування заліза. Трансферин синтезується переважно в печінці, в невеликих кількостях у лімфоїдній тканині, молочній залозі, гонадах, головному мозку. Загальна кількість трансферину в сироватці крові здорових осіб коливається від 2 до 4 г/л. У фізіологічних умовах використовується тільки близько 30 % заліза плазми крові. Ця величина відображає кількість трансферину, зв'язаного з залізом (сироваткове залізо) [95, 101, 231, 258]. У нормі вміст сироваткового заліза коливається в широких межах, становлячи у жінок в середньому 14,3–17,9 мкмоль/л [101]. Значна варіабельність показників зумовлена високою чутливістю системи транспорту заліза в організмі до різноманітних фізіологічних і патологічних процесів.

Депонується залізо в організмі у вигляді білків феритину (більша частина) і гемосидерину. Феритин є окисом/гідроокисом заліза, укладеним у білкову оболонку, – апоферитин [72], що належить до фракції гамма-глобулінів. Синтез апоферитину посилюється за наявності заліза і знижується при його дефіциті [98, 104, 163, 231, 263]. Феритин виявляється практично в

усіх клітинах, забезпечуючи легкодоступний резерв для синтезу залізовмісних сполук і представляючи залізо у розчинній, нетоксичній формі. Найбагатий на феритин клітини-попередники еритроцитів у кістковому мозку, макрофаги та ретикулоендотеліальні клітини печінки [72, 231].

У нормі вміст феритину в сироватці крові жінки у середньому в 20–30 разів менший, ніж вміст транспортного заліза; тому на частку заліза феритину сироватки припадає лише незначна частина загального заліза організму.

Однак у клінічній практиці накопичено достатньо відомостей про існування безпосереднього зв'язку між величиною феритину сироватки крові та наявності резерву в мобільних його фондах [72]. Експериментальні дослідження виявили, що вміст сироваткового феритину дорівнює 1 мкг/л, що відповідає 8–10 мг депонованого заліза [72, 98]. Було показано, що для потреб еритропоезу в організмі жінок мобілізується близько третини усіх запасів заліза.

Гемосидерин виявляється в макрофагах кісткового мозку і селезінки, клітинах печінки. Його розглядають як зменшену форму феритину, в якій молекули втратили частину білкової оболонки і згрупувалися разом. Швидкість мобілізації заліза з гемосидерину більш повільна, ніж з феритину [231].

До кінця вагітності неминуче настає збіднення залізом організму матері у зв'язку з депонуванням його у ФПК (близько 450 мг), збільшенням ОЦК (близько 500 мг) і в післяпологовому періоді у зв'язку з фізіологічною крововтратою у третьому періоді пологів (150 мг) та лактацією (400 мг). Сумарна втрата заліза до закінчення вагітності та лактації становить 1200–1400 мг [163].

Висока потреба організму вагітних у залізі створює передумови для посилення його всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Для компенсації все зростаючих потреб у залізі мобілізується депоноване в організмі матері залізо. В результаті плід забезпечується залізом у достатній

кількості, а у матері нерідко розвиваються залізодефіцитні стани різного ступеня тяжкості [6, 30, 62, 83, 109, 131, 138, 167].

У 20–25 % вагітних жінок виявляється латентний дефіцит заліза. У III триместрі вагітності він реєструється майже у 90 % жінок і зберігається після пологів та лактації у 55 % з них. У другій половині вагітності анемія діагностується майже у 40 разів частіше, ніж у перші тижні, що беззаперечно є пов'язаним з порушенням гемопоезу через зміни, викликані гестацією [163].

Основними причинами, що призводять до розвитку ЗДА, можуть бути:

- кровотечі (зі шлунково-кишкового тракту, маткові, легеневі, також штучні або ятрогенні);
- порушення всмоктування заліза (ентерит, пострезекційний синдром, паразитарні інвазії);
- порушення транспорту заліза (гіпопротеїнемії різного генезу);
- підвищення витрати заліза при інфекції, високому паритеті (частих вагітностях з низьким інтергенетичним інтервалом), лактації, багатоплідності;
- аліментарний дефіцит заліза [143, 231].

Згідно з даними літератури, анемія при вагітності негативно впливає як на перебіг вагітності та пологів, так і безпосередньо на внутрішньоутробний розвиток плода. Висока частота ускладнень раннього неонатального періоду також свідчить про несприятливий вплив анемії при вагітності [12, 30, 46, 57, 62, 83, 112, 122, 142, 148, 150, 180].

Деякі автори зараховують анемію вагітних до ускладнень гестаційного періоду, подібно до пізнього гестозу, називаючи її гемогестозом [122].

При ЗДА збільшується ризик виникнення синдрому невиношування плода [102–105]. При анемії також спостерігаються порушення гострих (нестрессовий тест, дихальні рухи, рухова активність і тонус плода), і хронічних маркерів внутрішньоутробного страждання плода (кількість навколоплідних вод, структура плаценти). При ультразвуковій фетометрії невідповідність біометричних параметрів гестаційному терміну було

виявлено у 18,9 % плодів. Зниження або відсутність реакції серцевої діяльності плода у відповідь на рухи зареєстровано у 43,2 % плодів. Порушення дихальної активності плода у дослідженнях виявлені у 50,5 % випадків, відхилення від фізіологічної норми частоти генералізованих рухів плода – у 30,5 % спостережень, зміни з боку м'язового тону – у 9,5 % [10, 17, 69, 83, 108, 145, 170, 191, 308, 314].

При аналізі характеру та частоти ускладнень пологового акту виявлено, що у жінок із ЗДА найчастішим ускладненням пологів є несвоєчасне (передчасне) вилиття навколоплідних вод, яке було виявлено у 18–25 % породілей. Частота аномалій пологової діяльності має тенденцію до збільшення в міру наростання ступеня тяжкості анемії. Так, слабкість пологової діяльності у цій групі породілей відзначена у 14,3 % жінок при анемії легкого ступеня, у 16 % – середнього ступеня тяжкості, а швидкі та стрімкі пологи – у 2,8 і 6,4 % відповідно до ступенів тяжкості анемії. Відзначена також виражена тенденція до збільшення частоти такого ускладнення, як щільне прикріплення плаценти (до 7,5 %), і частота його зростає при анемії середнього ступеня тяжкості, як і частота патологічної крововтрати (до 6 %) [113]. Післяпологовий період ускладнюється септичними захворюваннями у 38 % породілей із ЗДА, що потребує додаткової уваги до проблеми синтропних урогенітальних інфекцій у жінок групи ризику як на етапі планування, так і під час вагітності [117, 122].

Встановлено, що тривалість лактації та середньодобовий об'єм секреції молока у матерів з анемією удвічі нижчі, ніж у здорових породілей [142]. Так, у матерів з анемією лактація триває 3,5 міс., тимчасом як у здорових жінок – 6,5 міс.; при цьому середньодобовий об'єм молока у перші 3 міс. у породілей з анемією дорівнює 60 мл проти 110 мл у здорових породілей [75, 88, 192].

Згідно з даними літератури, у дітей, народжених від матерів, що страждали на анемію протягом вагітності, у період новонародженості спостерігаються більш виражена втрата маси тіла, повільне її відновлення, запізніле відпадання пуповинного залишку та відстрочена епітелізація

пупкової ранки, тривалий перебіг кон'югаційної жовтяниці, частіше розвиваються гнійно-септичні стани [17, 126, 225, 246]. Деякі дослідники відзначають, що при комбінації ЗДА й уrogenітальної інфекції значно зростає ризик внутрішньоутробного інфікування плода [118, 121].

Недостатнє депонування заліза в антенатальному періоді є основною причиною розвитку залізодефіцитних станів і анемії у грудних дітей [17, 108, 116]. Надалі у цих новонароджених формується синдром дезадаптації, у 50–60 % випадків спостерігається розвиток анемії до року життя немовляти [72, 116, 231].

У результаті зниження вмісту заліза в сироватці крові, кістковому мозку і органах-депо порушується утворення гемоглобіну, виникають гіпохромія, прогресуюча гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів у тканинах. Окрім цього, у вагітних з тяжким ступенем залізодефіцитного стану, унаслідок трофічних змін в міокарді та порушень його скоротливої здатності, розвивається циркуляторна гіпоксія. Наявність гіпоксії є важливим чинником у розвитку перинатальної патології.

Встановлено, що у вагітних із ЗДА розвивається хронічна форма ДВЗ-синдрому, виникають зміни імунного статусу та системи гемостазу, які зумовлюють розвиток таких загрозливих ускладнень гестації, як пізні гестози, кровотечі, а також гнійно-септичні післяпологові захворювання [163].

За даними деяких фахівців, поєднана патологія – ЗДА і хронічна уrogenітальна інфекція (ХУГІ) призводить до достовірного зростання частоти ускладнень гестації порівняно з ізольованими формами цих патологічних станів. При цьому наявне не просте додавання впливу несприятливих факторів на організм матері та плода, а їх взаємне посилення (ефект вище адитивного). Так, вагітність і пологи у пацієнток з поєднанням ЗДА і ХУГІ ускладнюються розвитком загрози передчасних пологів у 32,8 %, гестозу – у 61,8 %, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії – у 38,2 % , гіпотрофією – у 34,5 % випадків [118, 121, 149, 258, 293].

Порушення біохімічного гомеостазу більш виражені при поєднаній патології, що свідчить про системні порушення обміну речовин і зниження імунологічної резистентності організму. Дисфункція плаценти при поєднаній патології спостерігається частіше, аніж при ізольованих формах [50].

За даними Сулейманової С. Г. (2008), у регіонах з високим рівнем народжуваності ЗДА діагностується у 64,2 % вагітних [130]. При цьому у кожній третій жінки ЗДА супроводжується бактеріально-вірусною інфекцією. За даними цього дослідника, до значущих факторів ризику розвитку ЗДА у вагітних з інфекцією належать гостра форма бактеріально-вірусної інфекції; часті та тривалі рецидиви хронічної інфекції; наявність змішаної вірусно-вірусної або вірусно-бактеріальної інфекцій, а також відсутність прегравідарної підготовки і планування вагітності у даних пацієнток [130].

У вагітних із ЗДА в поєднанні з інфекцією, на відміну від вагітних із ЗДА без інфекції, у 89 % спостережень рівень сироваткового феритину підвищений або знаходиться в межах норми і, отже, не є специфічним показником справжніх запасів заліза у даної категорії пацієнток. Включення залізовмісних засобів у комплексну терапію вагітних із ЗДА та інфекцією, на думку деяких авторів, доцільне лише після купірування ознак запального процесу в організмі [118, 121, 130, 273, 284, 286].

Оптимізація акушерської тактики у вагітних із ЗДА на фоні інфекції з використанням сучасних методів діагностики, профілактики і лікування дозволяє поліпшити результати вагітності та пологів для матері, плода і новонародженого в середньому в 1,7 разу [134, 135, 142, 163].

На думку вітчизняних та іноземних фахівців, профілактику дисфункції плаценти при поєднаній патології слід проводити з I триместру вагітності [48–51, 56, 59, 61, 68, 90, 100, 120, 123, 128, 133, 134, 150, 179, 185, 187, 210, 212, 213, 241, 305].

### 1.3 Патогенетичні зв'язки системної ендотеліальної дисфункції із залізодефіцитною анемією та дисфункцією плаценти

Ендотелій – це не просто шар клітин, а окремий ендокринний орган, найбільший в організмі, від нормального функціонування якого залежать найважливіші системи організму. Загальна маса ендотелію у людини коливається в межах від 1600 до 1900 г, що більше маси печінки, а сумарна площа поверхні ендотеліоцитів дорівнює 900 м<sup>2</sup>, що відповідає приблизно площі шости тенісних кортів [34–36].

При ЕДФ відбувається зменшення продукції оксиду азоту, що веде до генералізованого спазму судин, підвищення периферичного опору, гіперкоагуляції, гіповолемії, порушення реологічних властивостей крові. Все це призводить до зниження перфузії та ішемізації тканин різних органів, у тому числі матки і плаценти. Гемодинамічні порушення мікроциркуляції спричинюють стійкі зміни плацентарного кровотоку, що, в свою чергу, призводить до змін газообміну на рівні матково-плацентарного бар'єру. У деяких випадках виникають набряк плаценти, інфаркти у товщі органа. За наявності додаткових альтеруючих чинників, зокрема гемічної та тканинної гіпоксії, ступінь патологічних змін, характерних для ДП, обтяжується. Саме такий сценарій реалізується при виникненні АВ, яка часто є основною причиною розвитку ДП – за даними літератури, у кожної третьої жінки з АВ розвивається маніфестована ДП [36].

Ендотеліальна дисфункція є патологічним станом ендотелію, в основі якого лежить порушення продукції ендотеліальних факторів, у зв'язку з чим він не в змозі забезпечити гемореологічний та імуноінертний баланс крові, що під час вагітності призводить до комплексних порушень у системі «матка-плацента-плід». Дисфункція ендотелію спричиняє зміну мікроциркуляції в плаценті та перешкоджає нормальному перебігу вагітності [7, 8, 16–18, 50–51, 193, 204, 210, 240, 244, 274, 276, 314].

При фізіологічній вагітності спостерігаються стимуляція і активація

ФПК, що приводить до зростання коагулянтного потенціалу майже вдвічі. При цьому збільшується вміст усіх факторів згортання крові на тлі зниження фібринолітичної й антикоагулянтної активності. Починаючи з II триместру вагітності, відзначається підвищення продукції ендотелієм і секреції в кров фактора Віллебранда, тромбоксану, ендотеліну-1, тромбомодуліну та фібронектину, тобто певні явища, характерні для синдрому ЕДФ виникають навіть при фізіологічному перебігу вагітності [4, 10, 50, 51, 58, 60, 63, 70, 75, 77, 110, 112–114, 119, 138, 141, 146, 147, 163].

Натомість, донедавна дослідженню впливу ЕДФ на перебіг вагітності при поєднанні АВ і ДП уваги практично не приділялося. Проте ЕДФ є універсальним проявом будь-яких анатомічних та/або фізіологічних дефектів судинної стінки [221]. Доведено, що ендотелій судинного русла, здійснюючи локальний синтез медіаторів, бере участь у регуляції судинного тону, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції. Дисбаланс між медіаторами, які забезпечують у нормі оптимальний перебіг ендотелій-залежних процесів, є ключовою ланкою патогенезу багатьох ускладнень вагітності [4, 16, 27, 46, 50–53].

Сьогодні встановлено, що ендотелій виконує низку важливих функцій (транспортну, метаболічну, регуляторну, захисну), забезпечує ендотеліальну ланку внутрішнього шляху гемостазу, підтримує тонус та проникність судинної стінки). Для підтримання стабільної рівноваги гемодинамічного забезпечення вагітності й оптимальних умов для транскапілярного обміну в мікроциркуляторному руслі плаценти необхідні певний рівень перфузійного та гідростатичного тиску в судинах, безперервність кровотоку, відсутність ушкоджень судинної стінки. При цьому гемодинамічна стабільність тканинного обміну, поряд з оптимальним станом системного кровообігу вагітної, потребує збалансованої продукції вазоконстрикторних та вазодилатуючих факторів. Ендотеліоцити продукують як перші (насамперед, ендотелін-1), так і другі (найпотужнішим є оксид азоту). Ендотеліальна



дисфункція є основним патологічним субстратом виникнення гестозів, збільшуючи ризик виникнення перинатальної патології. Не можна виключити роль ендотеліоцитозу й у розвитку ДП. При цьому слід мати на увазі, що функціональна активність ендотелію відбувається в контексті багаторівневої реалізації гемодинамічного забезпечення вагітності. Звідси безумовний інтерес становить, по-перше, антропофізіологічне дослідження ендотелій-залежної вазодилатації судин на верхніх і нижніх кінцівках з метою отримання адекватної діагностичної інформації з урахуванням характерних для людини повних умов виношування вагітності, по-друге – дослідження функціональних змін системної гемодинаміки на тлі гестаційної ендотеліопатії [18, 58, 70, 114, 144, 135, 146, 193, 194, 239, 241, 255, 269, 275, 292, 297, 307].

Запорожан В. М. і співав. (2008) вважають, що гестаційна ендотеліопатія є одним з основних моментів патогенезу перинатальної патології, як-от: прееклампсія, ДП, передчасні пологи, внутрішньоутробне страждання плода, ЗВУР плода, внутрішньоутробна загибель плода тощо. Звідси зрозуміло, якого значення набуває розробка схем діагностики функціонального стану ендотелію у вагітних, враховуючи те, що нормалізація саме стану мікроциркуляції має важливе значення для гемодинамічного забезпечення вагітності [38, 39].

У сучасній літературі є достатньо велика кількість робіт, присвячених механізмам розвитку ДП при вагітності. Проте за даними деяких авторів, незалежно від причин, які викликають розвиток ДП, у передусім відбувається спазм судин ФПК, що, в свою чергу, призводить до зниження, а згодом і до порушення матково-плацентарного кровотоку [4, 14, 17, 22–27, 46, 163].

Ще в 1987 р. був ідентифікований основний ендотеліальний фактор релаксації (оксид азоту, NO), синтез якого здійснюється в ендотеліюцитах та експресується нітроксидсинтазою. Утворення NO ендотеліальною синтазою є важливим компонентом регуляції тонуусу кровоносних і лімфатичних судин, а також фактором запобігання тромбоутворенню [184, 252, 255–257].

Оксид азоту в організмі людини синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом нейрональної, індуцибельної та ендотеліальної нітроксидсинтази (eNOS). Остання відіграє найбільшу роль у регуляції активності нітрергічних механізмів. Оксид азоту викликає розслаблення гладкої мускулатури судин, бере участь у підтримці тону судинної стінки, має проліферативні та протизапальні властивості. У процесі вагітності відбувається зростання продукції оксиду азоту, а отже, й ендотеліальної вазодилатації. Ендотелій, продукуючи оксид азоту, бере участь у регуляції судинного тону, проникності судин, адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, здійснює бар'єрну функцію, контролює імунну відповідь [18, 34, 41, 42, 48, 65, 99, 111, 115, 133, 134, 136, 221].

У нормі у відповідь на різні фактори, такі як викид нейрогормонів (катехоламінів, вазопресину, ацетилхоліну, брадикініну та ін.) або зміна швидкості кровотоку в судинах, збільшення концентрації холестерину і глюкози, клітини ендотелію реагують посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладких клітин судинної стінки і, в першу чергу, ендотеліального фактора релаксації – оксиду азоту. Однак при тривалому впливі різних факторів (наприклад, гостра або хронічна гіпоксія, інтоксикація, запалення або кровотеча) клітини ендотелію, навпаки, стають «причиною» вазоконстрикції як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого вироблення речовин з вазоконстрикторним ефектом (ендотеліну-1, тромбоксану A<sub>2</sub> та ін.) [221]. Втім, досі невідомо, як саме змінюється експресія eNOS у плаценті вагітних, що мають прояви ДП, у тому числі, на тлі додаткового патогенетичного обтяження при хронічній гіпоксії, зумовленій анемічними станами.

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініну відбувається за допомогою ферментів NO-синтази (NO-synthase – NOS), другим продуктом реакції є L-цитрулін. NOS – єдиний відомий на даний момент фермент, який використовує в цьому процесі одночасно 5 кофакторів / простетичних груп (флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, гем, тетрагідробіоптерин і

кальцій / кальмодулін), будучи таким чином одним з найбільш регульованих у природі ферментів [221].

У серцево-судинній системі eNOS в основному утворюється в ендотеліоцитах, її продукція підтримується біохімічними стимулами, такими як ацетилхолін і брадикінін, а також у відповідь на стимуляцію механорецепторів напруження зміщення [221]. Активність eNOS безпосередньо корелює з концентрацією внутрішньоклітинного кальцію. eNOS відводиться провідна роль у забезпеченні постійного базисного рівня NO, який асоціюють з реалізацією механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції та підтриманням судинного гомеостазу, фізіологічною регуляцією артеріального тиску. Крім того, eNOS виявлена і в інших клітинах та тканинах, наприклад в кардіоміоцитах, еритроцитах, мегакаріоцитах, тромбоцитах тощо [221].

iNOS у судинній мережі присутня не тільки в макрофагах, а й у лімфоцитах, ендотеліальних клітинах, клітинах гладких м'язів або фібробластах, активуючись під впливом бактеріальних ендотоксинів і запальних цитокінів (таких як фактор некрозу пухлини- $\alpha$  і інтерлейкіни). Активація iNOS не залежить від кальцію, викликаючи синтез NO у високих концентраціях (до 1000 разів вище в порівнянні з eNOS). У свою чергу, nNOS синтезує NO у фізіологічних кількостях переважно як трансмітер в головному мозку і периферичній нервовій системі, наприклад в неадренергічних нехолінергічних автономних нервових волокнах. Сьогодні також представлені докази конститутивної експресії iNOS у деяких тканинах поряд з існуванням індукцибельних форм eNOS і nNOS [34–36, 221].

Оксид азоту відіграє важливу роль у фізіології ссавців, володіючи широким спектром біорегуляторної дії. Молекула NO є однією з найдрібніших відомих молекул – біологічних месенджерів. Завдяки хімічній простоті, ефекти NO можуть регулюватися виключно його концентрацією і стабільністю. Легко проникаючи крізь мембрани клітин, NO не потребує каналів або рецепторів. Ініційований NO сигнальний період досить короткий,

оскільки NO швидко окиснюється з переходом в нітрити та нітрати. Ось чому біологічні ефекти NO обмежені місцем його утворення. Мішенню для NO в більшості випадків є гемова частина розчинної гуанілатциклази. Оксид азоту каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і зумовлює більшість фізіологічних ефектів NO. Однак сьогодні відомі й інші фізіологічні ефекти NO, незалежні від активації гуанілатциклази або навіть NOS, включаючи посттрансляційну модифікацію білків, ліпідів та інших біомолекул. Іншими можливими мішенями для NO є розчинна форма аденозиндифосфату (АДФ) – рибозилуючого ферменту і фактори транскрипції, через які NO може безпосередньо впливати на транскрипцію генів і трансляцію іРНК [221].

Мішені впливу NO залежать від навколишніх умов і кількості продукованого NO. Місцевий рівень NO детермінований балансом між інтенсивністю його синтезу або екзогенного утворення і інтенсивністю інактивації. Фізіологічна дія NO варіює від модуляції тону судин та перфузійного тиску до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофілів на патогенні мікроорганізми, неспецифічний імунний захист) і контролю функціонального стану нейронів (передача сигналу в неадренергічних та нехолінергічних, синаптична пластичність у центральній нервовій системі, осциляторна активність нейрональної мережі, нейропротекція) [115, 221].

Роль NO у підтримці судинного гомеостазу зводиться до регуляції судинного тону, проліферації та апоптозу, а також регуляції окисно-відновних процесів. Крім того, NO притаманні ангіопротекторні властивості [115, 221]. Також NO відповідальний за протизапальні ефекти, такі як інгібування експресії молекул клітинної адгезії ICAM-1 (intercellular adhesion molecules 1 – молекули міжклітинної адгезії 1-го типу), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecules 1 – молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу) і тканинного фактора; інгібування вивільнення хемокінів, таких як MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарний хемотаксичний

фактор-1). До того ж, NO блокує агрегацію тромбоцитів і реалізує фібринолітичний ефект. Хоча внутрішньоклітинна концентрація L-аргініну значно вища в порівнянні з плазмою крові або позаклітинною рідиною, доведено, що позаклітинний L-аргінін може швидко захоплюватися ендотеліальними клітинами для синтезу NO.

При низьких концентраціях у плазмі крові L-аргінін вибірково покращує ендотеліальну функцію; при середньому рівні концентрації може спричиняти пряму вазодилатацію внаслідок стимуляції секреції інсуліну та гормону росту; високі рівні L-аргініну викликають неспецифічну вазодилатацію [221].

Однією з основних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну роботу системи кровообігу. Ці речовини відіграють важливу роль в організмі, відповідаючи за регуляцію тону судин (секреція вазоактивних медіаторів), підтримання їх анатомічної будови (синтез та інгібування факторів проліферації), збереження гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів); беруть участь у процесах місцевого запалення (продукція про- і протизапальних факторів) [18, 46, 110].

Основними факторами, що активізують ендотеліальні клітини, є механічний вплив течії крові і напруження судинної стінки; тромбоцитарні фактори (серотонін, АДФ, тромбін); циркулюючі та/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, ангіотензин II, аденозин, гістамін); гіпоксія. В нормі у відповідь на стимуляцію ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладких клітин судинної стінки. Для нормально функціонуючого ендотелію характерне збалансоване утворення судинозвужувальних (ендотелін-1, тромбоксан A2, простагландин H2) і судинорозширювальних (NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простациклін, натрійуретичний пептид С-типу та ін.) субстанцій [18, 163].

Ще одним механізмом розвитку порушень гемодинаміки в системі

«мати-плацента-плід» є формування ЕДФ внаслідок підвищення в крові рівня асиметричного диметиларгініну – ADMA (asymmetric dimethylarginine), який інгібує синтез оксиду азоту [231].

Доведено, що NO, який синтезується ендотеліальними клітинами, є регулятором судинного тонуусу й інгібітором агрегації тромбоцитів [231]. Численні дослідження кардіологів, неврологів, патофізіологів та інших дослідників з позиції доказової медицини продемонстрували значущість і ефективність нормалізації рівня NO для відновлення кровотоку, мікро- і макроциркуляції [115, 231].

Експериментально і клінічно доведено, що на продукцію NO і, відповідно, на судинний тонус, системний периферичний опір, функцію нирок істотно впливають навіть невеликі зміни рівня ADMA. Підвищений рівень ADMA відзначається при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, хронічній серцевій недостатності, цукровому діабеті, гіпергомоцистеїнемії, гіперхолестеринемії, гестаційній гіпертензії, преєклампсії та інших захворюваннях [231].

На практиці має значення не тільки вміст NO в крові, але і рівень ADMA. Підвищення рівня ADMA призводить до відносної недостатності L-аргініну, навіть при нормальній концентрації цієї амінокислоти в крові (аргініновий парадокс). Додаткове надходження L-аргініну відновлює фізіологічний статус за рахунок нормалізації співвідношення L-аргінін / ADMA (норма 50–100 : 1). Співвідношення L-аргінін / ADMA вважається найбільш точним способом визначення ендogenous субстрату для синтезу NO. Це співвідношення збільшується при прийомі L-аргініну незалежно від початкової концентрації ADMA [231].

#### 1.4 Ведення вагітних з дисфункцією плаценти при анемії вагітних і залізодефіцитній анемії

Проблема ДП у сучасному акушерстві не втрачає своєї актуальності протягом останніх десятиліть. Сьогодні і в суспільстві, і в медицині склалася парадоксальна ситуація. З одного боку, ми маємо технічну можливість довести наявність неблагополуччя в системі ФПК (УЗД, доплерометрія), є уявлення (хоча б часткове) про його патогенез, з другого – відмовляємося проводити медикаментозну профілактику та лікування ДП. Однак з огляду на потенційну небезпечність активного втручання у фізіологічні процеси при вагітності, все ж таки вичікувальна тактика та відмова від «акушерської агресії» у веденні вагітних з ДП виглядає доцільною та досить обґрунтованою. Слід зазначити також, що жодна з описаних схем лікування ДП не є достатньо обґрунтованою з позицій принципів доказової медицини.

Відомо, що основним патогенетичним механізмом розвитку ДП є патологія етапу інвазії трофобласта [151, 217, 248]. Пов'язане з цим порушення архітектоніки стінок спіральних артерій викликає розвиток синдрому FMD (flow mediated dilatation) – потікзалежної дилатації, що зумовлює збільшення периферичного опору і розлад кровотоку в плацентарному комплексі [91, 199, 287, 289]. Логічно припустити, що нормалізація периферичного опору дозволить відновити порушений кровообіг або, принаймні, запобіжить подальшому прогресуванню процесу.

Патогенетична терапія ЗДА при вагітності включає препарати заліза, які є засобом вибору для корекції дефіциту заліза та рівня гемоглобіну. Їм слід віддавати перевагу перед харчовими продуктами, що містять залізо. У більшості випадків для корекції дефіциту заліза за відсутності спеціальних показань препарати заліза слід призначати *per os* у зв'язку з кращою переносимістю і зручністю застосування. Нині перевагу віддають препаратам, які містять двовалентне ( $Fe^{2+}$ ) залізо (краще абсорбуються в

кишечнику в порівнянні з препаратами тривалентного заліза), добова доза якого становить 100–300 мг. Призначати більше 300 мг  $\text{Fe}^{2+}$  на добу не слід, тому що об'єм його всмоктування при цьому не збільшується. Експерти ВООЗ також рекомендують застосовувати препарати з уповільненим виділенням  $\text{Fe}^{2+}$  у зв'язку з кращою абсорбцією і високою переносимістю. Слід зазначити, що для правильності вибору препарату заліза необхідно враховувати кількість цього мікроелемента в кожній таблетці [71, 98, 129, 142, 143, 176, 180, 186, 190, 205]. Препарат повинен чинити пролонговану дію, скорочувати частоту прийому і добре переноситися хворими. Розрахунок добової та курсової дози препарату проводиться з урахуванням ступеня тяжкості анемічного синдрому, вісцеральних уражень, рівня сироваткового заліза.

Сучасні підходи до етіопатогенетичної терапії ЗДА у вагітних ґрунтуються на таких принципах. Препарати простих солей та фероцени призначаються тільки перорально. Хелатні сполуки та полінуклеарні гідроксидні комплекси заліза можуть застосовуватися як перорально, так і парентерально. З огляду на ризик виникнення побічних ефектів, зокрема диспептичних реакцій, препарати призначаються під контролем лікаря. Потрібно пам'ятати про здатність препаратів двовалентного заліза легко дисоціювати із виділенням вільних іонів заліза, які можуть денатурувати білок слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що проявляється дискомфортом, нудотою, іноді блюванням, діареєю. Пероральне застосування препаратів заліза в окремих хворих може ускладнюватися запорами, тому що залізо зв'язує сірчастий водень, який є фізіологічним стимулятором перистальтики.

Зважаючи на те, що вільні радикали заліза здатні підсилювати процеси перекисного окиснення ліпідів, що існують при гіпоксичних станах, до складу препаратів простих солей заліза нерідко включають антиоксиданти для запобігання вільнорадикальним реакціям. Найчастіше застосовуються такі антиоксиданти та стимулятори абсорбції, як вітамін Е, аскорбінова



кислота, глюкоза, фруктозодифосфат, бурштинова або лимонна кислота. Такий підхід дозволяє покращити переносимість препаратів заліза.

З огляду на те, що процес всмоктування заліза відбувається, в основному, у дванадцятипалій кишці та верхніх відділах тонкого кишечника, велике значення має захист діючої речовини від руйнівного впливу шлункового вмісту. З цією метою застосовують пролонговані таблетовані форми з контрольованим вивільненням залізовмісного препарату у тонкому кишечнику.

Якщо препарат заліза хворому раніше не призначали, його доза підбирається із поступовим підвищенням добової дози з мінімальної до тієї дози, яка добре переноситься хворим, але не перевищує максимальну (до 200 мг). Саме ця доза й є оптимальною для курсу терапії. Таким чином, підбір дози проводиться виключно емпіричним шляхом [94, 231].

Клінічна ефективність застосування препаратів заліза оцінюється як за загальноклінічними, так і лабораторними критеріями. До останніх належить зростання концентрації гемоглобіну в середньому на 1 г/л за добу. З огляду на значну тривалість курсів, така схема дає змогу збільшувати рівень гемоглобіну на 20–30 г/л щомісяця. Ранньою ознакою позитивного ефекту лікування є ретикулоцитоз, який спостерігається вже на першому тижні з початку медикаментозного лікування.

Щодо використання комплексних протианемічних препаратів при ЗДА у вагітних, то в останні роки клінічні порадики не рекомендують їх широкого застосування. Призначення ціанокобаламіну при його нормальному вмісті є недоцільним – препарат практично повністю екскретується з сечею, не чинячи суттєвої дії на біодоступність заліза для клітин-мішеней. Щодо піридоксину, який бере участь у синтезі порфіринових кілець, то при нормальній активності піридоксалькінази надлишок вітаміну В6 на синтез гему не впливає. З огляду на те, що при ЗДА зростає кількість вільного протопорфірину еритроцитів, надлишок піридоксину лише може вплинути як додатковий прооксидантний фактор. Так само недоцільним є застосування

препаратів міді, дефіцит якої при ЗДА дуже рідкісне явище [168].

До препаратів заліза, що призначаються для внутрішнього прийому, висуваються досить жорсткі вимоги: достатня біодоступність, висока безпечність, добрі органолептичні характеристики, різні лікарські форми, зручні для пацієнтів усіх вікових категорій, добре сприйняття хворим самого лікування (compliance).

Донедавна як основна концепція лікування пацієток з ДП декларувалася необхідність комплексного медикаментозного впливу на різні ланки патогенезу цього синдрому [50, 51, 116, 123]. Однак значне розширення арсеналу медикаментозних засобів, що застосовуються для корекції порушень у системі гемостазу при ускладненому перебігу вагітності, особливості їх фармакокінетики та фармакодинаміки в системі «матиплацента-плід» створюють реальну загрозу надмірного нагромадження ксенобіотиків та їх метаболітів у організмі плода, що може негативно позначитися на адаптації новонародженого в постнатальному періоді [116].

Додаткові складнощі у виборі оптимальної схеми терапії можуть бути пов'язані із наявністю анемічних станів й зумовленої ними гіпоксії. Оптимальним деякі дослідники вважають застосування лікарських засобів, що характеризуються фармакологічними ефектами одночасного впливу на основні патогенетичні ланки недостатності функції плаценти, у тому числі на систему гемостазу материнського організму.

До недавнього часу акушери-гінекологи пострадянських країн у жінок з ДП активно застосовували актовегін. Основні фармакологічні ефекти препарату пов'язані з підвищенням обміну високоенергетичних фосфатів й активності ферментів окиснювального фосфорилування, збільшенням припливу іонів калію в клітину, прискоренням метаболізму продуктів анаеробного гліколізу [120, 123].

На думку багатьох дослідників, призначення актовегіну під час вагітності є недоцільним. Це пов'язано з тим, що білок іншої тварини при парентеральному введенні може спричинити ушкодження мембранних

структур, активувати цитокінові каскади або призвести до коагулопатичних станів.

Розвиток перинатальної фармакології на сучасному етапі визначається такими положеннями. По-перше, нерідко антенатальні заходи щодо поліпшення стану плода не дають очікуваного ефекту внаслідок їх запізнювання (вони проводяться, як правило, у III триместрі вагітності). Це не дозволяє суттєво покращити матково-плацентарний кровотік і повною мірою нормалізувати зрушення у ФПК. Водночас, фармакокорекція ДП, саме на ранніх її стадіях, дозволяє значно поліпшити показники перинатального розвитку. Враховуючи різноманітність патогенетичних ланок ДП, загальних для первинної та вторинної плацентарної дисфункції, на думку Зайченко А. В. и соавт. (2008), фармакотерапію раціонально проводити за кількома напрямками [37].

Це корекція порушень матково-плацентарного кровотоку і мікроциркуляції, застосування ангіопротекторів, реокоректорів, донаторів NO, за потреби – селективних  $\beta_2$ -адреноміметиків, блокаторів кальцієвих каналів, вазодилататорів і спазмолітиків, антиагрегантів, ноотропів. Також це застосування лікарських засобів, що дозволяють поліпшити метаболізм у плаценті (гормональні препарати – прогестерон, утрожестан, дюфастон, сигетин; нестероїдні анаболічні препарати – мілдронат, рибоксин; енергетичні субстрати, амінокислоти – глютамінова кислота, метіонін: глюкоза, бурштинова кислота (лімонтар), кокарбоксілаза, АТФ, токоферол, аскорбінова кислота, сальбутамолу гемісукцинат, сальгім аскорутин, фолієва кислота, піридоксин, препарати заліза). Нарешті, велике значення має нормалізація газообміну в системі «мати-плід» шляхом застосування оксигенотерапії, антигіпоксантив й антиоксидантів, інгібіторів протеолітичних ферментів, гепатопротекторів. Крім того, на думку цих авторів, певне значення має фармакокорекція імунних порушень шляхом застосування сорбентів та імунотропних препаратів. При цьому вибір схеми лікування залежить від тяжкості патології, клінічних проявів ДП, побічної дії

деяких ліків на організм матері і плода. Дуже важливою є спадковість та етапність у проведенні терапевтичних заходів, що зумовлено необхідністю повторних лікувальних курсів у критичні терміни вагітності [37].

Нещодавно при ознаках гіпоксії плода фахівці широко застосовували внутрішньовенне введення сигетину, синтетичного естрогену, особливостями дії якого є відсутність вираженого естрогенного ефекту. Натомість даний препарат посилює скорочення матки, гальмує гонадотропну функцію гіпофіза, покращує плацентарний кровообіг.

Як лікувальний і профілактичний засіб сигетин рекомендовано використовувати при внутрішньоутробній асфіксії плоду шляхом внутрішньовенного введення 2–4 мл 1 % розчину в 20–40 мл 40 % розчину глюкози. Препарат вводять повільно струминно, за необхідності ін'єкції повторюють через 30 хв – 1 год (але не більше 5 разів). У рекомендаціях для профілактики загрози асфіксії плода пропонується вводити сегоетин також внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 1–2 мл 1 % розчину щодня протягом 10 днів, проте ефект від такої терапії є спірним [37]. Слід також зазначити, що при масивній крововтраті у породіллі та, зокрема, при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти застосування сигетину є протипоказаним.

Свого часу у вагітних з метою профілактики гіпоксії плода застосовували курсове (10–14 днів) лікування за такою схемою: кокарбоксілаза + аскорбінова кислота + 40 % розчин глюкози [37]. Ця схема сьогодні виглядає недостатньо обґрунтованою. Усуваючи прояви метаболічного ацидозу на короткий термін, комбінація лікарських засобів суттєво не впливає на патологічний субстрат провідної причини розвитку ДП, утому числі на прояви дистресу плода.

Для поліпшення матково-плодово-плацентарного кровообігу ще кілька років тому в акушерстві широко застосовували внутрішньовенне введення пентоксифіліну. Цей лікарський засіб має судинорозширювальну дію, знижує периферичний судинний опір, посилює колатеральний кровообіг і капілярний

кровотік, зменшує в'язкість крові та поліпшує її реологічні властивості. У зв'язку зі значною вазодилатуючою дією препарату можливий розвиток симптому «обкрадання» через зменшення кровопостачання деяких органів, тому автори рекомендували застосовувати пентоксифілін через 30 хв після так званого водного навантаження (попереднього внутрішньовенного введення 100–150 мл 5 % розчину глюкози або ізотонічного розчину хлориду натрію). При комбінації ДП і преєклампсії застосовували введення пентоксифіліну разом з низькомолекулярними декстринами (реосорбілакт). Однак при цьому нерідко виникали побічні ефекти – метаболічний алкалоз, а також алергічні реакції, як правило, у вигляді висипу, свербіжу. Сьогодні дана схема залишилася хіба що на сторінках застарілих підручників.

Терапевтична дія дипіридамолу, ще одного популярного серед вітчизняних фахівців засобу лікування ДП (на той час відомої як фетоплацентарна недостатність) [106], спрямована на поліпшення мікроциркуляції, гальмування тромбоутворення, зменшення загального периферичного судинного опору, розширення судин, поліпшення доставки кисню до тканин. Крім того, курантил підвищує неспецифічну протівірусну резистентність. Препарат призначали всередину у дозі 25 мг за 1 год до їди 2–3 рази на день курсом 4–6 тижнів. Для усунення порушень мікроциркуляції при ДП (особливо при гестозі другої половини вагітності) рекомендували також призначення малих доз аспірину по 60–80 мг на добу за один прийом [37]. Сьогодні такий підхід є абсолютно неприйнятним – у дослідженнях на тваринах було показано, що саліцилати можуть викликати вроджені аномалії, проте не отримано переконливих доказів того, що вони виникають у плода при використанні аспірину жінками на ранніх термінах вагітності. Втім, застосування аспірину в пізні терміни вагітності може призводити до різних ускладнень, наприклад, до пригнічення скорочувальної здатності матки, кровотеч у матері і новонародженого. У зв'язку з цими даними, у США Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (Food & Drug Administration, FDA) рекомендує уникати застосування

аспірину під час вагітності [266].

Загалом сьогодні більшість фахівців ставляться до ідеї медикаментозної корекції проявів ДП вельми скептично. Вони стверджують, що при гострому дистресі плода доцільне термінове розродження, а при ДП пропонують обмежитися спостереженням і лікуванням основного патологічного стану, що спричинив ДП [123, 193, 241].

Жук С. І. (2012) вважає, що основними напрямками терапії ДП є поліпшення матково-плацентарного і фетоплацентарного кровообігу; інтенсифікація газообміну; корекція реологічних і коагуляційних властивостей крові; ліквідація гіповолемії та гіпопротеїнемії; нормалізація судинного тонуусу і скоротливої активності матки; посилення антиоксидантного захисту; оптимізація метаболічних і обмінних процесів [36].

Слід зазначити, що фармакологічна «агресія» або поліпрагмазія в акушерській практиці можуть призвести до збільшення частоти побічних ефектів як з боку материнського організму, так і плода, алергізації новонароджених, появи відстрочених ускладнень лікарської терапії [106]. З цієї точки зору, деякі автори вважають виправданим застосування лікарських препаратів природного походження і ендогенних метаболітів, що комплексно впливають на кілька ланок патогенезу ДП, спричиняють мінімальні побічні ефекти на організм плода. Повною мірою цим вимогам відповідають гравідопротектори.

Гравідопротектори (від лат. *Graviditas* – вагітність, *protector* – захищаю) – лікарські препарати, що зберігають вагітність і забезпечують сприятливі умови для фетогенезу. Фармакологічна характеристика цієї групи препаратів включає антиоксидантну, антигіпоксичну, токолітичну, ендотелійпротекторну, антиагрегантну дію [37].

У доступній літературі чимало публікацій про використання в акушерській практиці глікозаміногліканів, до яких зараховують гепарини. Слід відзначити той факт, що в останні роки при лікуванні ДП віддається

перевага низькомолекулярним гепаринам. Модифікація молекули гепарину, зменшення його молекулярної маси позитивно впливали не тільки на фармакодинамічні, і фармакокінетичні їх властивості. Так, збільшилася біодоступність і тривалість дії; посилилися антитромботичні властивості; зменшився ризик розвитку побічних ефектів, у тому числі остеопорозу, тромбофілії та геморагічних ускладнень [37].

На стадії доклінічного вивчення нині знаходиться ендогенний метаболіт, один із структурних компонентів глікозаміногліканів – аміноцукор глюкозамін. В умовах експериментальної ДП препарат проявив виражені гравідопротекторні властивості. До його численних доведених фармакологічних ефектів належать хондропротекторний, протизапальний, гепатозахисний, мембранопротекторний, антиоксидантний, антигіпоксичний, нефропротекторний, антиагрегантний, імуотропний та сурфактантсинтетуючий [37]. Однак сьогодні наявні лише експериментальні дані щодо можливості застосування цього лікарського засобу при ДП, а деякі автори прямо вказують на небезпеку парентерального введення глікозаміногліканів при вагітності з огляду на прокоагуляторні властивості цих біологічно активних речовин. Це ж стосується інших представників цього класу фармацевтичних засобів – сулодексиду та пентосану полісульфату SP54 [37].

Аргінін – умовно незамінна амінокислота, був вперше виділений у хімічно чистому вигляді E. Schulze і E. Steiger (1886), а структура його встановлена E. Schulze і E. Winterstein (1897) [221]. Середній добовий рівень споживання L-аргініну становить 5,4 мг. Фізіологічна потреба тканин і органів більшості ссавців у аргініні задовольняється його ендогенним синтезом і/або надходженням з їжею, проте для молодих особин і дорослих в умові стресу або хвороби ця амінокислота стає есенціальною. Аргінін служить необхідним попередником для синтезу білків і багатьох біологічно важливих молекул, таких як орнітин, пролін, поліаміни, креатин і агматин. Однак головна роль аргініну в організмі людини – бути субстратом для

синтезу NO [34, 48, 91, 133, 134].

L-аргінін, що входить до складу харчових продуктів, всмоктується в тонкому кишечнику і транспортується в печінку, де основна його кількість утилізується в орнітиновому циклі. Частина L-аргініну, що не метаболізувалася в печінці, використовується як субстрат для продукції NO. Основним постачальником ендogenous аргініну є обмін білка в організмі, однак ендogenous синтез аргініну не відіграє важливої ролі в регуляції гомеостазу у здорових дорослих людей [221].

Клінічний ефект L-аргініну пояснюється відновленням ендотеліального синтезу NO до нормального рівня, що забезпечує відновлення судинної функції [34, 35].

При надходженні в організм L-аргініну (природного субстрату синтезу NO) не відзначається надлишкового вазодилатаційного ефекту за межами фізіологічного діапазону [221], тобто введення L-аргініну не викликає розвитку надлишкового гіпотензивного ефекту, ортостатичної дизрегуляції або рефлекторної тахікардії. На відміну від екзогенних донаторів NO (нітрати), прийом L-аргініну не викликає звикання, не асоціюється з впливом оксидативного стресу на артеріальну стінку.

Оскільки амінокислота аргінін є єдиним ендogenous донатором NO-радикала в організмі людини, використання препаратів L-аргініну в терапії деякі дослідники вважають дуже перспективним.

У дослідженні Луценка Н. С. и соавт. (2013) показано, що після закінчення лікування жінок з клінічно маніфестованою ДП клінічно відзначалися поліпшення загального стану вагітних, а також стабілізація артеріального тиску у двох пацієток з прееклампсією легкого ступеня. Повторне доплерометричне дослідження кровотоку в системі «матиплацента-плід» довело високу клінічну ефективність тивортину для корекції гемодинамічних порушень як у маткових артеріях, так і в судинному руслі плода. У 7 з 10 вагітних (70 %) відзначалася нормалізація показників гемодинаміки в басейні маткових артерій. Так, достовірно зросла кінцева



швидкість діастолічного кровотоку (КШДК) – до  $60,9 \pm 2,46$  см/с, індекс резистентності (ІР) знизився до  $0,35 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ), відзначено також зниження систолічно-діастолічного співвідношення (С/Д) до  $1,54 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ). У 4 із 6 пацієток (66,7 %) з порушеннями гемодинаміки в артерії пуповини відбулося достовірне зниження С/Д до нормальних показників. У вагітних з порушенням кровотоку як у маткових, так і плодових судинах зареєстровано достовірне зниження ІР – у маткових артеріях  $0,42 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ) і в артеріях пуповини –  $0,65 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) [126, 134].

Подібні результати одержані Жук С. І. (2013). В її дослідженні клінічно після призначення L-аргініну (тивортин) відзначалися стабілізація артеріального тиску у вагітних з легким і середнім ступенем преєклампсії, а також поліпшення загального стану вагітних і стану плода. Ускладнення при використанні препарату не відзначалися, проте слід зауважити, що його швидке введення викликає сонливість. У першій групі вагітних ІР в маткових артеріях і С/Д після лікування L-аргініном нормалізувалися. Такі ж результати спостерігалися і в артеріях пуповини плода. У другій групі, яку утворили вагітні на пізніх термінах, нормалізації ІР в маткових артеріях і артеріях пуповини не спостерігалось. Незважаючи на незначну кількість вагітних, які взяли участь у дослідженні, автори дозволили собі зробити попередній висновок про те, що застосування L-аргініну приводить до нормалізації кровотоку в маткових артеріях і артеріях пуповини, якщо лікування проводиться у термін до 28–33 тиж. вагітності. Відсутність нормалізації кровотоку після 33 тижнів вагітності може свідчити про значні морфологічні зміни судинної стінки в результаті тривалого впливу на ендотелій альтеруючих чинників [34–36].

Отже, порушення гемодинаміки у ФПК, як і зміна гемодинаміки в інших органах і системах людського організму, можуть і повинні коригуватися. Випадки неефективної або малоефективної корекції не можуть бути підставою для відмови від лікування в цілому, як і випадки летальності при лікуванні серцевої недостатності не є підставою для відмови від її

лікування. Тивортин як донатор NO надає вираженого впливу на стан судинного тонуусу маткових артерій і артерій пуповини, сприяючи нормалізації гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід». Цей препарат, будучи одним з небагатьох засобів, сертифікованих для використання при вагітності, але для повного розкриття його терапевтичних можливостей необхідні подальші дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведене на базі пологового будинку № 2 Одеси. На першому, ретроспективному етапі проведено аналіз медичної документації завглибшки 5 років. Оцінювали дані річних звітів пологового будинку, обласного бюро медичної статистики, записи рандомізовано обраних історій пологів, які містили інформацію про вагітних з верифікованою анемією (шифр МКХ О99.0). Усього проаналізовано 500 історій пологів.

На проспективному етапі обстежено 200 вагітних відповідно до наказів МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторно-гінекологічної допомоги» та № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Загальну вибірку вагітних було розподілено таким чином (рис. 2.1):

I група – 50 вагітних з АВ (без дисфункції плаценти), які одержували препарати заліза.

II група – 100 вагітних з дисфункцією плаценти при АВ, у тому числі:

IIА група – 50 вагітних з дисфункцією плаценти при АВ, які одержували препарати заліза та L-аргінін без урахування функціонального стану ендотелію.

IIВ група – 50 вагітних з дисфункцією плаценти при АВ, у яких було застосовано протягом вагітності удосконалений протокол з урахуванням функціонального стану ендотелію.

III (контрольну) групу утворили 50 вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності без шкідливих звичок.

Критерії включення: термін гестації 18–38 тиж., субклінічне зниження рівня гемоглобіну (110–115 г/л) або верифікована ЗДА (рівень гемоглобіну

менше 110 г/л), рівень феритину менше 15 нг/мл; порушення матково-плацентарного кровообігу (для II групи), зміни гравідограми, невідповідність кардіотокограми критеріям Доуза–Редмана (для II групи).

Були застосовані такі критерії виключення: анемія іншого генезу, ЗДА діагностована до вагітності, інші гематологічні захворювання, непереносимість препаратів заліза, багатоплідна вагітність, прееклампсія, передчасні пологи, попередні переливання крові.

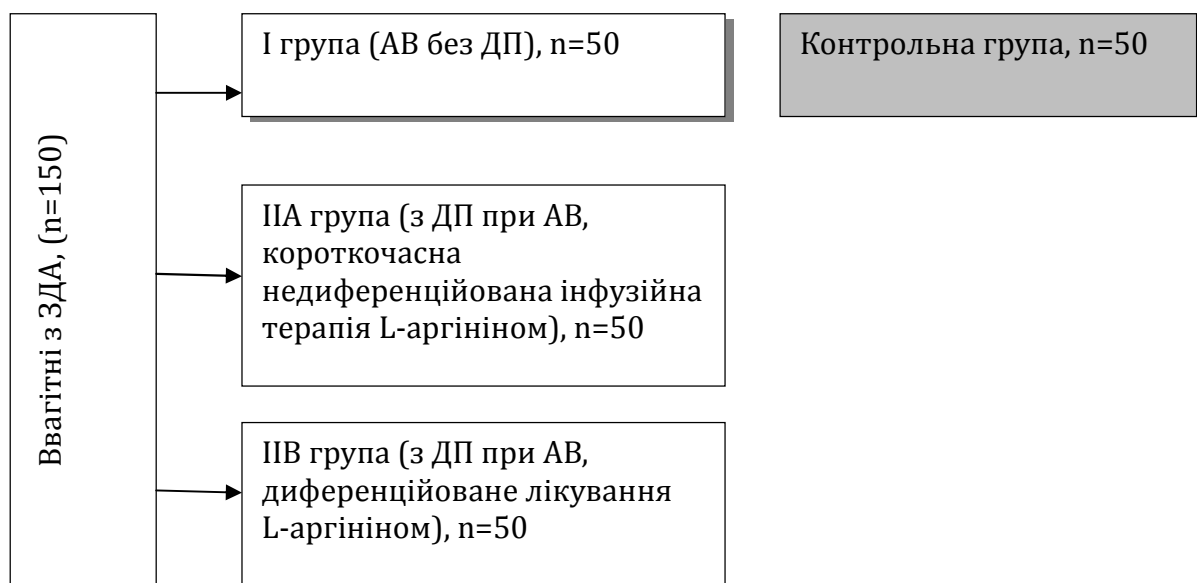


Рис. 2.1 Програма дослідження

Вік жінок, що протягом вагітності страждали на ЗДА, коливався від 20 до 35 років (у середньому  $(25,2 \pm 1,2)$  року).

Вік вагітних, зарахованих до контрольної групи, коливався від 20 до 35 років (у середньому  $(27,3 \pm 1,4)$  року), більшість з них (66,7 %) перебували у зареєстрованому шлюбі, 63,3 % мали вищу освіту.

При цьому під час діагностичного пошуку використовували такий алгоритм (рис. 2.2).

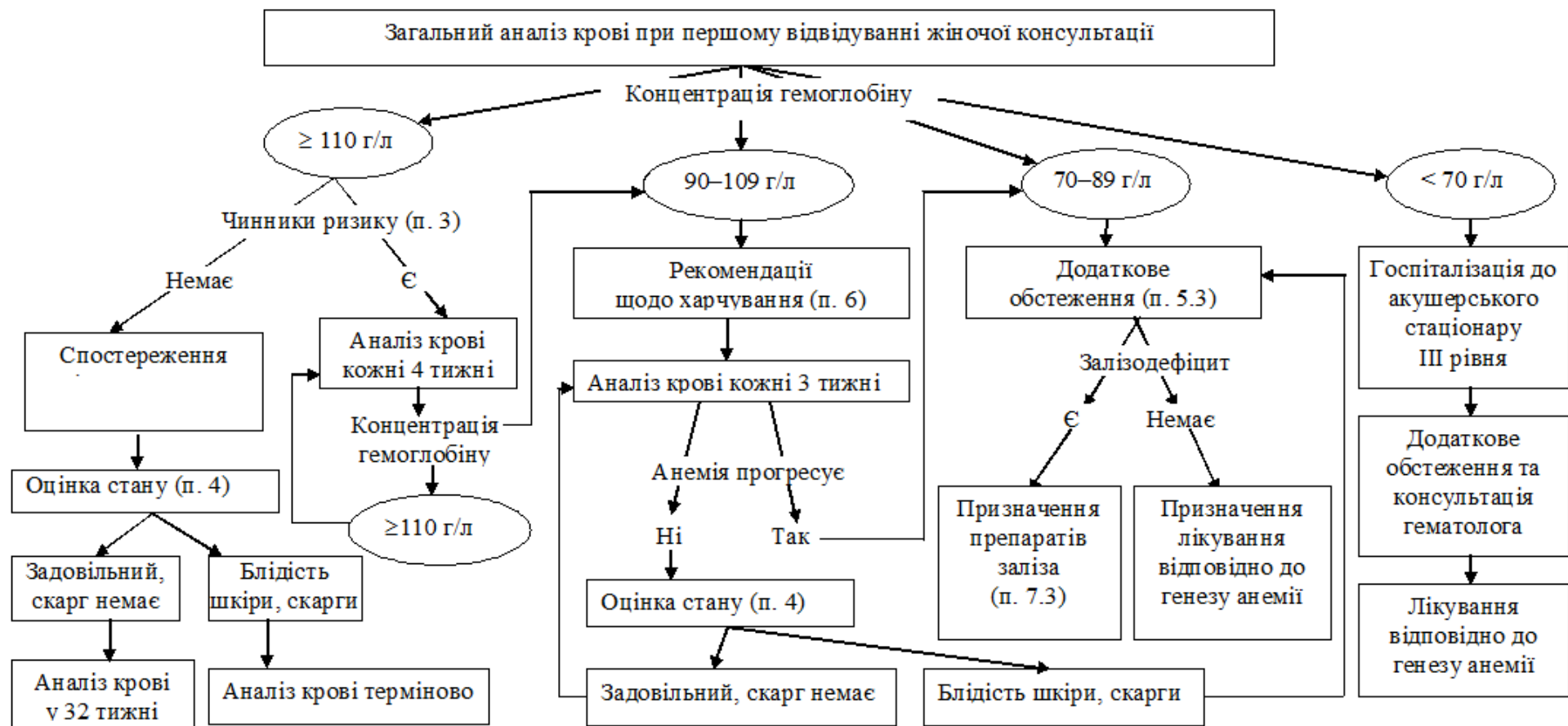


Рис. 2.2 Діагностика залізодефіцитної анемії у вагітних [94]

При виявленні клінічно маніфестованої анемії діагностична тактика визначалася ступенем зниження показників вмісту гемоглобіну та вираженістю суб'єктивних проявів залізодефіциту.

При вмісті гемоглобіну вище 110 г/л обмежувалися спостереженням, за наявності факторів ризику щомісяця проводили обстеження. При вмісті 90–109 г/л моніторинг гемограми проводили з періодичністю у три тижні.

При прогресуванні анемії (гемоглобін нижче 70–89 г/л) проводили додаткове дослідження із визначенням вмісту сироваткового заліза сироватки (СЗС) і феритину та подальшою корекцією залізодефіциту.

Випадків критичної анемії (гемоглобін менше 70 г/л) у нашому дослідженні не було, однак у таких випадках виникає потреба у терміновій госпіталізації та застосуванні більш агресивної тактики лікування.

## 2.1 Методи обстеження пацієнток

Діагностику ДП проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, оцінки гравідограми, КТГ, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії. Визначення специфічних маркерів ферокінетичного статусу – феритину та трансферину, проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», «Алькор-Біо», «Вектор-Бест», Російська Федерація).

Ступінь тяжкості ЗДА визначали за рекомендаціями ВООЗ [232]. Діагноз анемії I ступеня тяжкості (легка форма) визначали при концентрації гемоглобіну 104–91 г/л, вміст еритроцитів від 3,6 до  $3,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; анемії II ступеня (середнього ступеня тяжкості) – при вмісті гемоглобіну від 90 до 71 г/л і числі еритроцитів від  $3,2$  до  $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; анемії III ступеня (тяжка

форма) – при концентрації гемоглобіну менше 70 г/л і кількості еритроцитів менше  $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$ .

Для ЗДА було характерне зниження концентрації заліза в сироватці крові нижче 12,5 мкмоль/л, підвищення загальної ЗЗЗС крові більше 340 мкг/100 мл, зниження сироваткового феритину менше 15 нг/л. Вміст гемоглобіну визначали уніфікованим геміглобінціанідним колориметричним методом [6]. Венозний гематокрит визначали центрифугуванням крові в гепаринізованих капілярах [6].

Транспортне залізо визначалися за методикою Henry [6], ЗЗЗС крові – колориметричним методом [6].

Для виявлення особливостей метаболічних процесів у обстежених вагітних жінок визначали загальний білок, білкові фракції, аспартатамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ), білірубін, цукор, креатинін, сечовину, вміст натрію та калію [6].

Вміст загального білка в сироватці крові визначали уніфікованим методом за біуретовою реакцією, заснованою на здатності білків реагувати в лужному середовищі з сульфатом міді й утворювати сполуку, забарвлену у фіолетовий колір. Білкові фракції визначали колориметричним методом осадження сумішшю фосфатів за Олла–Макарді, використовуючи основний фосфатний реактив [6].

Креатинін визначали за кольоровою реакцією Яффе за методикою Попера, білірубін – за методикою Іендрашика, рівень катіонів натрію та калію – методом плазмової фотометрії (на апараті "Easylyte" фірми Medica Corp., США).

Для виявлення гемостазіологічних зрушень у обстежених вагітних визначали такі показники: фібриноген А і В у сироватці крові за методиками Р. А. Рутберга (1961) і А. Commine (1948) відповідно, етаноловий тест а А. Godal et al. (1971) в модифікації В. Г. Личева (1975), толерантність плазми крові до гепарину (ТПГ) за J. Goumsen (1959), час згортання крові за Lee–Whitte (1955), час рекальцифікації плазми – за Bergerhat Roka (1954),

тромбіновий час за Е. Сірман (1957), ретракцію кров'яного згустка і фібринолітичну активність – за методом М. А. Котовщикова і Б. І. Кузнік (1961 і 1962 рр. відповідно) [6].

Для оцінки гормональної функції ФПК був вивчений рівень естріолу (Е3) за допомогою реактивів Letchima (Чехія).

Додатково оцінювали вміст феритину у плазмі крові методом імуноферментного аналізу (набори ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», «Алькор-Біо», «Вектор-Бест», Російська Федерація). У наборі ІФА-феритин застосовано «сендвіч»-варіант твердофазного ІФА.

Використані дві різні серії моноклональних антитіла з різною епітопною специфічністю до феритину. Одне з моноклональних антитіл іммобілізоване на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге кон'юговано з пероксидазою хрому. У лунках тест-системи, при додаванні досліджуваного зразка і анти-феритин-пероксидази, яка кон'югована до другого антитіла, під час інкубації одночасно відбувається іммобілізація феритину, що міститься в досліджуваному зразку, і зв'язування його з кон'югатом.

При видаленні вмісту з лунок і промиванні відбувається видалення надлишку анти-феритин-пероксидази, не зв'язаної з іммобілізованим в ході інкубації феритином. Під час інкубації з тетраметилбензидином відбувається забарвлення розчину в лунках, при чому ступінь забарвлення прямо пропорційний кількості феритину в досліджуваному зразку. Це пояснюється тим, що кількість анти-феритин-пероксидази, яка прореагувала в реакції ІФА, є прямо пропорційною кількості феритину в досліджуваному зразку. Концентрація феритину в досліджуваних зразках розраховується після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувального графіка.

Клінічний статус оцінювали на підставі даних зовнішнього акушерського огляду, вагінального дослідження, оцінки гравідограми, КТГ та ультразвукового сканування контрактильної активності матки [44, 104, 156,



73] за допомогою апарата Toshiba Xaria SSA 660A (Японія). Верифікація дисфункції плаценти проводилася за допомогою ультразвукової фетометрії та доплерометрії кровотоку в матково-плацентарній і плодово-плацентарній зонах [82].

Аналіз кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях і артерії пуповини виконували за В. В. Митьковим (1996). При цьому ізольовані порушення матково-плацентарного кровообігу оцінювали як ІА ступінь дисфункції плаценти [82]. При зниженні тільки швидкості плодово-плацентарного кровотоку діагностували ІБ ступінь дисфункції плаценти, а при одночасному порушенні матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку зі збереженням діастолічної частини кривої – ІІ ступінь. Реверсний діастолічний плодово-плацентарний кровоток збереженням матково-плацентарного кровообігу вважали дисфункцією плаценти ІІІ ступеня [82].

Характерними ознаками порушення кровотоку в маткових артеріях вважали зниження діастолічного компонента при підвищенні 95-го перцентилля нормативних значень ІР і появу «дикротичної» виїмки. Оскільки патологічним кривим швидкості кровотоку притаманна нестабільність, а від моменту реєстрації патологічних кривих швидкостей до появи клінічних проявів затримки розвитку плода, за даними літератури, може минути від 4 до 16 тиж., тому проводили динамічне спостереження за вагітними з інтервалом 10–14 діб.

При аналізі кривих швидкостей кровотоку визначали С/Д, ІР і індекс пульсації (ІП) за формулами:  $ІР = (С/Д)/С$ ;  $ІП = (С/Д)/М$ , де С – максимальна систолічна швидкість кровотоку; Д – кінцева діастолічна швидкість кровотоку; М – середня швидкість кровотоку [94].

Стрижаківим О. М. та співавторами запропонований плацентарний коефіцієнт (ПК), що дозволяє одночасно враховувати зміну як матково-плацентарного, так і плодово-плацентарного кровотоку, і який виявляє мінімальне відхилення від нормативних значень параметрів кровообігу у функціональній системі «мати-плацента-плід».

Показник розраховували за формулою:

$$ПК = 1/(C/Дма + C/Дап),$$

де ПК – плацентарний коефіцієнт; C/Дма – систоло-діастолічне співвідношення в матковій артерії, C/Дап – систоло-діастолічне співвідношення в артерії пуповини.

Інтегральну оцінку стану гемодинаміки плода проводили за Стрижаковим О. М. и соавт. [139]. Для I ступеня були характерні порушення плодово-плацентарного кровотоку, які не досягали критичних значень. Стан гемодинаміки плода задовільний (порушення кровотоку тільки в артерії пуповини), C/Д у грудній частині аорти –  $5,52 \pm 0,14$ , у внутрішній сонній артерії –  $3,50 \pm 1,3$ . Відбувається компенсаторне зниження індексу діастолічної функції обох шлуночків серця плода в 58,3 % випадків, підвищення максимальної швидкості кровотоку через всі клапани серця – у 33,3 % [100, 139].

Компенсованими порушеннями гемодинаміки плода характеризується II ступінь. При цьому спостерігаються централізація кровообігу плода, зниження максимальної швидкості кровотоку через всі клапани серця плода у 50 % випадків, для лівих відділів – у меншій мірі. Критичний стан гемодинаміки плода III ступінь, при якому відбувається переважання в функціональному відношенні лівих відділів серця над правими. Про посилення гіпоксії плода свідчить зниження чрезклапанного кровотоку на 10,3 % для клапанів лівих відділів і на 23,3 % – для правих. Виникає функціональна недостатність трикуспідального клапана в 66,7 % випадків (потоки регургітації). В аорті знижується діастолічний кровотік аж до його відсутності (69,6 %), водночас відбувається зниження резистентності внутрішньої сонної артерії у 57,1 % випадків. Поєднання одночасного порушення в аорті та у внутрішній сонній артерії виникає частіше, ніж при II ступені порушення (14,3 і 42,3 % відповідно) [97, 139, 311].

Додатково розраховували ризик розвитку ЗВУР, використовуючи дані дослідження матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку, а також стандартний калькулятор FMF [288].

Для виявлення ультрасонографічних маркерів ДП оцінювали стан структурних компонентів плаценти (хоріальної та базальної пластин і плацентарної рідини), рівномірність її потовщення, однорідність акустичної щільності, візуалізацію базальної мембрани і міжворсинчастого простору.

Ехографічні та доплерометричні дослідження проводили в усіх жінок 1–3 разу, БФПП визначали починаючи з 30-го тижня [97].

При ультразвуковому обстеженні вагітних для визначення положення і передлежачої частини плода, вимірювання основних фотометричних параметрів – біпаріетальний розмір (БПР) і лобно-потиличний розмір (ЛПР) головки плода, середній діаметр і окружність живота плода, довжина стегнової кістки плода; виявлення локалізації, товщини та стадії структурності плаценти, а також оцінки кількості навколоплідних вод проводили серію поздовжніх і поперечних сканувань. Крім цього, оцінювали внутрішні органи плода (серце, легені, нирки, печінка та ін.).

Вимірювання головки плода проводили за загальноприйнятою методикою, на поперечних сканограмах чітко зображувалося М-ехо, БПР визначали як відстань від зовнішнього до внутрішнього контуру тім'яних кісток, ЛПР – як відстань між найбільш віддаленими точками відповідних кісток черепа (лобної та потиличної).

Розміри живота вимірювали на рівні пупкової вени або симетрично локалізації нирок плода. За довжину стегнової кістки брали відстань між найбільш дистально розташованими точками кальцифікованої частини діафіза. При невідповідності біометричних показників нормативним виділялися асиметрична і симетрична форми ЗВУР [85].

Масу плода визначали за даними ультрасонографічного моніторингу, використовуючи стандартний калькулятор EFWC [198]. В основі розрахунку лежить формула:

$$EFW = 10^{(1,3596 - 0,0000386 \times A \times F + 0,00064 \times H + 0,0000061 \times B \times A + 0,00424 \times A + 0,0174 \times F)}$$

де А – окіл живота; В – БПР; F – довжина стегна; Н – окружність головки.

Для оцінки БФПП використовували шкалу, де поряд із загальноприйнятими параметрами – реакція серцево-судинної системи в умовах нестресового тесту, дихальні рухи плода, рухова активність і тонус плода, об'єм навколоплідних вод і ступінь зрілості плаценти (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Оцінка результатів визначення показників біофізичного профілю плода [94]

Параметр	Бали		
	2	1	0
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними КТГ)	5 і більше акцелерацій ЧСС амплітудою не менше 15 уд/хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	2–4 акцелерації ЧСС амплітудою не менше 15 уд/хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	1 акцелерація або відсутність її за 20 хв спостереження
Дихальні рухи плода (ДРП)	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 с і більше за 30 хв спостереження	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с за 30 хв спостереження	ДРП тривалістю менше 30 с або їх відсутність за 3 хв спостереження
Рухова активність плода	Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв спостереження	1 або 2 генералізованих рухів за 30 хв спостереження	Відсутність генералізованих рухів

Закінчення. табл. 2.1

Параметр	Бали		
	2	1	0
Тонус плода	Один епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок за 30 хв спостереження	Не менше одного епізоду розгинання із поверненням у згинальне положення за 30 хв спостереження	Кінцівки в розгинальному положенні
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см і більше	Вертикальний розмір вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки менше 1 см
Оцінка БФПП	7–10 балів – задовільний стан плода; 5–6 балів – сумнівний тест (повторити через 2-3 дні); 4 бали і нижче – патологічна оцінка БФПП (вирішити питання про термінове розродження)		

Ми також враховували відповідність гестаційному терміну ступеня зрілості плаценти, її товщину та структуру, а також відповідність біометричних показників плода нормативним, що не враховуються за даною методикою.

Для зниження хибнонегативних результатів при оцінці БФПП враховували наявність підвищеної дихальної та рухової активності плода, збільшення кількості навколоплідних вод. Визначення БФПП для отримання об'єктивної інформації можливе вже на початку III триместру вагітності.

Поняття «біофізичний профіль плода» включає в себе дані НСТ (при КТГ) і показники, які визначаються при ультразвуковому скануванні: дихальні рухи плода, рухова активність, тонус плода, об'єм навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти. Кожний параметр оцінюють в балах від 0 (патологія) до 2 (норма). Бали підсумовують і отримують показник стану плода.

Для зниження хибнопозитивних результатів при доношеній або майже доношеній вагітності III ступінь зрілості плаценти оцінювали як фізіологічне явище.

Високі чутливість і специфічність БФПП пояснюються поєднанням маркерів гострого (нестресовий тест, дихальні рухи, рухова активність і тонус плода) і хронічного (об'єм навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти) порушення стану плода. Реактивний НСТ навіть без додаткових даних є показником задовільного стану плода, тимчасом як за наявності нереактивного НСТ особливого значення набувають результати УЗД решти біофізичних параметрів плода.

У всіх вагітних, що взяли участь у дослідженні, додатково оцінювали ендотеліальну функцію за допомогою дуплексного сканування плечової артерії лінійним датчиком високого розділення із використанням тестів з реактивною гіперемією. Використовували ехолокацію високого розділення і доплерографію плечової артерії, що проводилася за методом Celermajer D. S. et al. (1992) до та після тимчасової оклюзії артерії манжетною тонометра [260]. Плечову артерію лоціювали в поздовжньому зрізі на 2–10 см вище ліктьового згину. Діаметр плечової артерії вимірювали на фіксованій відстані між середнім й адвентиційним шаром артерії. Паралельно проводився моніторинг швидкісних показників кровотоку. Потім на плече вище зони вимірювання накладали пневматичну манжету і накачували її на 50 мм рт. ст. вище систолічного тиску вагітної. Тривалість фази оклюзії становила 4 хв. Динамічну оцінку діаметра *a. brachialis* і кількісних параметрів кровотоку проводили на 30-й та 90-й секунді і на 3, 5 і 7-й хвилині після декомпресії.

Визначали діаметр *a. brachialis*, пікову систолічну швидкість, максимальну, звичайно діастолічну швидкість до і після проби. Ендотелій-залежну вазодилатацію вираховували як відношення діаметра артерії на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії у стані спокою і виражали в процентах. Зміни швидкісних показників також вираховували у відсотках [137].

Ендотелій-залежна дилатація артерії викликається реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровотоку манжеткою, що накладали проксимально від місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровотоку оцінюються до та після компресії артерій. Нормальною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважається дилатація її більше 10 %. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважаються патологічною реакцією та свідчать про ЕДФ. Перед дослідженням у положенні «лежачи» вагітна повинна знаходитись у горизонтальному положенні не менше 10 хв, при цьому проводять вимірювання вихідного артеріального тиску.

За допомогою ультразвукової доплерографії виконували такі вимірювання на плечовій артерії:

- діаметр плечової артерії у стані спокою, мм ( $D_{pa_1}$ );
- діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм ( $D_{pa_2}$ );
- швидкість кровотоку у стані спокою,  $V_{ps}$ , см/с;
- індекс пульсації, ІП;
- індекс резистенції (периферійний опір), ІР.

Неінвазивна діагностика функціонального стану ендотелію при вагітності шляхом визначення результату приросту діаметра досліджуваних артерій: при реактивній гіперемії менше 10 % діагностують гестаційну ендотеліопатію (7,5–10,0 % – I ступінь; 3–7,4 % – II ступінь; менше 3 % – III ступінь), 10,1–14,9 % сумнівну реакцію ендотелій-залежної вазодилатації та при значенні більше 15 % – відсутність гестаційної ендотеліопатії [111].

Ультрасонографічні доплерометричні дослідження були проведені на базі медичного центру «Оптикор» (Одеса).

2.1.1 Клініко - патоморфологічні методи дослідження. Макро- та мікроскопічному дослідженню було піддано плаценту, позаплацентарні оболонки і пуповину. Морфологічний аналіз плацент здійснювався на підставі протоколу ф. № 013-2/о, затвердженого наказом МОЗ України № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15.07.2011 р. [95].

Вивчення плаценти проводилося за методикою А. П. Милованова і А. І. Брусиловського (1986). Для мікроскопічного дослідження застосовували такі методи забарвлення: гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, за Шуєніновим, імпрегнація солями срібла за Футом, забарвлення за методами Косса і Хартом. Проводили гістохімічне дослідження на ДНК за Фельгеном, імуногістохімічне дослідження мезенхімального фактора віментину, маркера клітинної проліферації Кі-67, рецепторів до естрогену та прогестерону за допомогою тест-систем Дако (Данія).

Імуногістохімічно визначали експресію судинного фактора росту ендотелію VEGF та ендотеліальної нітроксидсинтази eNOS у плацентах жінок з ДП і АВ [222].

Рівень експресії *eNOS* досліджували за допомогою імуногістохімічного методу. Були використані поліклональні антитіла (135 кДа) виробництва Thermo Scientific (Велика Британія) у розведенні 1 : 100.

Методика дослідження була такою. Фіксовані у формаліні мікропрепарати зразків плацентарної тканини витримували у 10 мМ цитратного буфера при рН 6,0 протягом 10–20 хв, після чого препарати витримували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Як контрольні зразки використовували ендотелій капілярів.

Рівень експресії рецепторів до естрогенів (ER) та прогестерону (PR) оцінювали за допомогою непрямого стрептавідин-пероксидазного методу. Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3 % розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук



двома краплями 1 % BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до рецепторів естрогенів або прогестерону (фірма DAKO, Данія) на 1 год. Після промивання в PBS-буфері наносять вторинні антитіла. Надалі проводиться промивання в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація протягом 30 хв, промивання і нанесення АЕС-хромоген-розчину – інкубація від 5 до 20 хв до появи коричневого забарвлення.

При характеристиці плацентарної недостатності відмічали ступінь компенсації хронічної недостатності (компенсована, субкомпенсована, декомпенсована). Відсутність морфологічних ознак плацентарної недостатності розцінювалася як компенсований стан плаценти.

Непрямої стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії мезенхімального фактора віментину (Vimentin). Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3 % розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1 % BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену Vimentin (фірма DAKO, Данія) на 1 год. Промивають в PBS-буфері та наносять вторинні антитіла. Промивання в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація протягом 30 хв, промивання і нанесення АЕС – хромоген-розчину – інкубація від 5 до 20 хв, до появи коричневого забарвлення.

Непрямої стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії фактора росту ендотелію судин (vessel endothelial growth factor, VEGF). Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3 % розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1 % BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену *VEGF* (фірма DAKO, Данія) на 1 год. Промивають в PBS - буфері і наносять вторинні антитіла. Промивка в PBS-буфері, нанесення двох

крапель комплексу стрептавідин - пероксидази та інкубація протягом 30 хв, промивання і нанесення АЕС – хромоген-розчину – інкубація від 5 до 20 хв, до появи коричневого забарвлення.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції на відповідний імуногістохімічний маркер оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість:

- 1) 0 балів – немає забарвлення;
- 2) 1 бал – менше 10 % позитивно забарвлених клітин;
- 3) 2 бали – більше 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин;
- 4) 3 бали – гомогенне забарвлення більше 50 % клітин;

б) інтенсивність реакції:

- 1) 0 балів – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 бал – слабке забарвлення;
- 3) 2 бали – помірне забарвлення;
- 4) 3 бали – виразне забарвлення.

Реакція візуалізувалася за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). Мікропрепарати вивчали під мікроскопом "Olympus BX-51" з подальшою обробкою програмою "Olympus DP-soft v.3.2".

Патологоанатомічне дослідження проводилося на кафедрі патоморфології Одеського національного медичного університету (зав. кафедри д. мед. н., проф. Ситнікова В. О.) і в лабораторії морфології інституту ПАГ (Київ, керівник лабораторії д. мед. н., проф. Задорожна Т. Д.).

2.1.2 Дослідження експресії генів. Виділення рибозо нуклеїнової кислоти (РНК) проводили на базі Клініки репродуктивної медицини «Надія» зі зразків біоптату плаценти породілей з метою дослідження експресії генів *HIF1A* (OMIM 603348), *eNOS* (OMIM 163729), *VEGFA* (OMIM 192240) та *PIGF* (OMIM 600153).

Для цього послідовно здійснювали такі процедури: відбір та проведення біопсії плаценти, виділення РНК, виконання зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу.

Біопсію плаценти проводили за допомогою конхотома. Фрагменти плаценти від часу взяття біоматеріалу до проведення дослідження зберігались у 10 еквівалентних об'ємах RNeasy Lysis Solution (Qiagen, USA, Cat# AM7024) за температури  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Виділення РНК проводили з використанням набору QIAamp RNA Blood Mini Kit (Qiagen, Німеччина, кат. № 52304) у відповідності до протоколу виробника для виділення нуклеїнових кислот із фрагментів тканин. Для цього за рекомендацією виробника проводили такі дії:

- відмивання біоматеріалу від RNeasy Lysis Solution;
- розтирання шматочків тканини у рідкому азоті;
- гомогенізація розтертих фрагментів за допомогою центрифужних колонок QIAshredder (Qiagen, Німеччина) у лізуючому буфері;
- преципітація еквівалентним об'ємом 70 % етанолу;
- сорбція РНК на центрифужних колонках QIAamp spin column (Qiagen, Німеччина) з подальшим трикратним відмиванням та просушуванням колонок;
- елюція РНК за допомогою вільної від рибонуклеаз води для молекулярних досліджень.

Характеристики виділеної РНК одержували з використанням NanoDrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, США) шляхом визначення

показників  $A_{260}/A_{280}$  та  $A_{260}/A_{230}$ .

Одержану РНК зберігали при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$  та використовували для проведення зворотної транскрипції.

Зворотню транскрипцію проводили з використанням набору High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, USA, Cat# 4368814) відповідно до рекомендацій виробника. Реакційна суміш для проведення зворотної транскрипції містила (з розрахунку на один зразок): 2 мкл 10x буфера для зворотної транскрипції; 0,8 мкл 25x суміші dNTP (по 100 мМ кожного); 2 мкл 10x суміші розсіяних (випадкових) праймерів; 1 мкл зворотної транскриптази MultiScribe™; 4,2 мкл вільної від нуклеаз води для проведення ПЛР та 10 мкл виділеної РНК. Проводили зворотню транскрипцію з використанням ампліфікатора Applied Biosystems® 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems, USA) за таких температурних умов: 1.10' при  $25^{\circ}\text{C}$ ; 2.120' при  $37^{\circ}\text{C}$ ; 3.5' при  $85^{\circ}\text{C}$ ; 4.4 ° C при  $\infty$ . Отриману кДНК зберігали при температурі  $4-8^{\circ}\text{C}$  і використовували для оцінки експресії генів.

Оцінку експресії генів проводили з використанням пресинтезованих TaqMan® Gene Expression Assay (Applied Biosystems, USA) методом відносної експресії. Використовували такі тест-системи для генів:

- HIF1A (OMIM 603348): Cat#4453320 – Hs00153153\_m1;
- eNOS (OMIM 163729): Cat#4453320 – Hs01574659\_m1;
- VEGFA (OMIM 192240): Cat# 4453320 – Hs00900055\_m1;
- PIGF (OMIM 600153): Cat#4448892 – hCG1987697;
- GAPDH (OMIM 138400) – внутрішній контрольний ген: Cat# 4331182 – Hs99999905\_m1.

Кожний 20x TaqMan® Gene Expression Assay містив два немічені праймери (при кінцевому їх розведенні 900 нМ на праймер, при 20x стоковій концентрації 18 мкМ на праймер) та один 6-FAM™ мічений TaqMan® MGB зонд (при кінцевому 1x розведенні 250 нМ, при 20x стоковій концентрації 5 мкМ).

Реакційна суміш містила: 1,0 мкл 20x TaqMan® Gene Expression Assay, 10 мкл 10x TaqMan® Gene Expression Master Mix, 6 мкл вільної від рибонуклеаз води для ПЛР та 3 мкл кДНК, одержаної на попередньому етапі. Ампліфікацію та детекцію проводили з використанням ПЛР-системи у реальному часі 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США, кат. № 4351105) з програмним забезпеченням SDS 2,0,5 за таких температурних умов: 1.2' при 50 ° C; 2.10' при 95 ° C; 3.60x15'' при 95 ° C, 1'при 60 ° C. Зчитування даних проводилось приладом на останньому етапі кожного циклу. Аналіз результатів здійснювали у ручному режимі за методом  $\Delta\Delta C_t$  (дельта-дельта  $C_t$ ).

Усі молекулярно-генетичні дослідження були виконані у сертифікованій генетичній лабораторії НВФ «Надія» (зав. лабораторії – к. мед. н. Микитенко Д. О.).

## 2.2 Ведення вагітних

Лікування пацієнок проводили відповідно до клінічних протоколів затверджених наказами МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р., № 782 від 29.12.2005 р. та № 900 від 27.12.06 р. [96, 97].

Усі вагітні з верифікованою ЗДА одержували замісну антианемічну терапію із застосуванням препаратів двовалентного заліза (заліза фумарат у дозі 100 мг на добу). Лікування проводили під контролем рівня заліза в крові. При відновленні рівня заліза та рівня гемоглобіну продовжували лікування ще протягом 2 міс. для формування запасів заліза в депо з подальшим контролем гематологічних показників та маркерів залізодефіциту.

У ІІА підгрупі пацієнтки отримували L-аргінін внутрішньовенно у дозі по 100 мл 4,2 % розчину одноразово щодня протягом п'яти днів без

урахування ступеня ЕДФ та вираженості гемодинамічних порушень у структурах ФПК.

Вагітним ІВ групи з ЕДФ при АВ призначали L-аргінін внутрішньовенно крапельно по 100 мл 4,2 % розчину щодня протягом тижня, надалі у вигляді сиропу перорально по 2,0 г двічі на день протягом двох тижнів.

Контрольні дослідження клінічних ефектів (оцінка гравідограми, кардіотокографії, УЗД, фетоплацентометрії, доплерометрії маткового та плодово-плацентарного кровотоку) проводили через 14 та 30 днів після завершення терапії.

Як основні клінічні наслідки проведеного лікування враховували наявність позитивної динаміки за клініко-лабораторними та клініко-інструментальними показниками, кількість ускладнень у пологах, стан дитини при народженні.

### 2.3 Методи статистичної обробки

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятих для біологічних досліджень [9] і рекомендованих для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень [38].

Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості  $p < 0,05$  [9, 265]. Частоти якісних показників і теоретично очікуваний розподіл генотипів розраховували з використанням контингентних таблиць 2x2 з обчисленням критерію Пірсона  $\chi^2$ , значення якого знаходили за формулою:

$$\chi^2 = \Sigma(O-E)^2/E,$$

де O – фактична частота;

E – очікувана частота.

Статистичну значущість різниці між частотами вибірок оцінювали за допомогою точного критерію Фішера (Fisher exact test), значення якого знаходили за формулою:

$$F = (\varphi_1 - \varphi_2)^2 \times n_1 n_2 / n_1 + n_2,$$

де  $\varphi_1$  і  $\varphi_2$  – кути в радіанах для частот порівнюваних вибірок,  
 $n_1$  і  $n_2$  – обсяги вибірок [9].

Ризик виникнення патологічного стану розраховували за допомогою відношень шансів (ВШ) за формулою:

$$OR = \frac{ad}{bc},$$

де  $a$  – кількість індивідуумів з даним маркером у досліджуваній групі;

$b$  – кількість індивідуумів без маркера в досліджуваній групі;

$c$  – кількість індивідуумів з даним маркером у контрольній групі;

$d$  – кількість індивідуумів без маркера в контрольній групі.

95 % довірчий інтервал шансів розраховували за формулою:

$$\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\ln(OR))},$$

де  $\text{var}(\ln(OR))$  – стандартне відхилення.

У разі необхідності розраховували довірчий інтервал відношення шансів шляхом потенціювання [9]:

$$95 \% \text{ ДІ} = (e^x \ e^y),$$

де  $x$  і  $y$  – значення мінімуму й максимуму для 95 % довірчого інтервалу.

Статистичну обробку результатів дослідження рівнів експресії генів цитокінів й інших генів імунної системи проводили з використанням методів непараметричного аналізу. Досліджені кількісні показники представлені у вигляді  $Me (L; H)$ , де  $Me$  – медіана;  $L$  – нижній кuartиль;  $H$  – верхній кuartиль. Для зіставлення двох груп за кількісними ознаками використано  $U$ -критерій Манна–Уїтні. Розбіжності між групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$  [9].

Для дослідження взаємозалежності різних клінічних характеристик використовували кореляційний аналіз за Спірменом [9].

Для розрахунку коефіцієнта ВШ (OR) з 95 % ДІ і р-значенням використовувався статистичний пакет GraphPad Prism, версія 2 (GraphPad Software Inc., San Diego, США).

Для формування таблиць спряженості використовували програмне забезпечення MS Excell 2010, для основних розрахунків – програму Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [9, 265, 268].



## РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ  
ВАГІТНОСТІ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

## 3.1 Ретроспективний аналіз поширеності анемії вагітних за даними багаторічного моніторингу

Відповідно до одержаних даних, з 2009 по 2013 рр. частота АВ залишалася високою, зростаючи з 15,0 до 35,9 %, що суперечить загальнонаціональній тенденції до зниження частоти АВ, яка знаходилася, за даними Index Mundi (2014), на рівні 27,3 %. Водночас визначені рівні частоти АВ є близькими до країн, що межують з Одеською областю – Молдовою (36,5 %) і Румунією (30,0 %). У більшості випадків записи в історіях пологів не містили даних про стан ферокінетики у вагітних, тобто остаточно з'ясувати причину анемії не було можливим.

Як видно з табл. 3.1, протягом п'ятирічного періоду у пологовому будинку № 2 щороку приймали пологи у 2 тис. жінок, що відповідає 22,2 % від загальної кількості пологів у Одесі. При цьому оперативне розродження було застосоване у 22,4–26,4 %, а гестози другої половини вагітності виникали у кожної п'ятої вагітної. Слід зазначити, що частота ускладнень у пологах становила від 18,0 (2009) до 20,0 % (2013) й корелювала з кількістю вагітних із анемією ( $r=0,51$ ).

При більш детальному аналізі причин розвитку АВ встановлено, що низький рівень вмісту заліза у сироватці крові визначали у кожної другої пацієнтки з анемією. У 22,4 % жінок прояви помірної анемії відзначалися вже на ранніх термінах вагітності.

Таблиця 3.1

Основні статистичні показники по пологовому будинку № 2, абс. %.

Показник	2009	2010	2011	2012	2013
Кількість пологів	2235	2206	2183	2359	2154
<i>Sectio cesareae</i>	590 (26,4 %)	510 (23,1 %)	490 (22,4 %)	558 (23,7 %)	517 (24,0 %)
Передчасні пологи	121 (5,4 %)	121 (5,5 %)	129 (5,9 %)	146 (6,2 %)	130 (6,0 %)
Анемія вагітних	335 (15,0 %)	396 (18,0 %)	463 (21,2 %)	673 (28,5 %)	774 (35,9 %)
Гестози другої половини вагітності	225 (10,1 %)	242 (11,0 %)	238 (10,9 %)	228 (9,7 %)	244 (11,3 %)
У тому числі: прееклампсія легкого ступеня	92 (4,1 %)	158 (7,2 %)	174 (8,0 %)	186 (7,9 %)	197 (9,2 %)
Середнього ступеня	12 (0,5 %)	16 (0,7 %)	14 (0,6 %)	4 (0,2 %)	8 (0,4 %)
Еклампсія	–	–	1–0,5 %	–	–
Набряки вагітних	121 (5,4 %)	69 (3,1 %)	49 (2,2 %)	38 (1,6 %)	39 (1,8 %)

Закінчення. табл. 3.1

Показник	2009	2010	2011	2012	2013
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	67 (3,0 %)	74 (3,4 %)	73 (3,3 %)	70 (3,0 %)	78 (3,6 %)
Вульви	20 (0,9 %)	20 (0,9 %)	21 (1,0 %)	30 (1,3 %)	22 (1,0 %)
Пологи, ускладнені великим плодом	135 (6,0 %)	82 (3,7 %)	80 (3,7 %)	78 (3,3 %)	68 (3,2 %)
вузьким тазом	85 (3,8 %)	61 (2,8 %)	69 (3,2 %)	42 (1,8 %)	37 (1,7 %)
Аномалії пологової діяльності	92 (4,1 %)	49 (2,2 %)	47 (2,2 %)	47 (2,0 %)	38 (1,8 %)
Ускладнені кровотечею:	43 (1,9 %)	53 (2,4 %)	41 (1,8 %)	44 (1,9 %)	33 (1,6 %)
кровотеча внаслідок передлежання і відшарування плаценти	24 (1,1 %)	35 (1,6 %)	27 (1,2 %)	31 (1,3 %)	27 (1,3 %)
інші кровотечі в пологах і в після пологовому періоді	19 (0,8 %)	18 (0,8 %)	14 (0,6 %)	13 (0,6 %)	6 (0,3 %)
Гостра гіпоксія плода	116 (5,2 %)	152 (6,9 %)	109 (5,0 %)	128 (5,4 %)	133 (6,2 %)
Померло дітей	2 (0,88 ‰)	1 (0,45 ‰)	1 (0,45 ‰)	3 (1,26 ‰)	2 (0,92 ‰)

Кількість випадків гострої гіпоксії плода у пологах протягом періоду ретроспективного аналізу залишалася відносно стабільною й практично не корелювала із частотою гестаційної анемії ( $r=0,15$ ). Втім, при подальшому аналізі нами був виявлений кореляційний зв'язок середньої сили між показниками частоти перинатальної смертності та частоти анемії вагітних ( $r=0,46$ ).

Детальний аналіз причин кожного випадку перинатальної смертності показав, що ця кореляційна залежність має випадковий характер – після цензурування вибірки залежність кількості випадків перинатальної смертності від наявності у вагітної гестаційної анемії була спростована ( $r=-0,09$ ).

Частота преєклампсії (у звітності подана як гестози другої половини вагітності з видокремленням власне преєклампсії у вигляді субдистрактора корелювала з частотою анемії вагітних ( $r=0,25$ ). При цьому розподіл випадків виникнення обох патологічних станів певною мірою залежав від сезону року – максимальні значення спостерігалися у весняний та літній періоди. Причини цього феномена можна пояснити більшим водним навантаженням й аліментарним дефіцитом, який маніфестує після зимових місяців, коли споживання овочів і фруктів знижується [143].

На наш погляд, у сучасних умовах доцільно розглядати анемію вагітних як тотальну органну патологію, що призводить до функціональних і морфологічних змін усіх органів і тканин. Особливо вираженим ушкодженням піддаються постійно регенеруючі тканини: епітелій шкіри, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, а також імунна система і головний мозок. Неприятливий вплив чинить АВ на внутрішньоутробний стан плода, призводячи до розвитку ЗВУР плода [12, 17, 30, 46, 47, 49, 77, 80, 83, 101, 113, 123, 168, 177, 199, 209–212, 223, 242, 250].

Таким чином, висока частота анемії у вагітних, вплив її на результати вагітності та пологів для матері і плода потребують застосування нових підходів до ранньої діагностики та прогнозування цієї патології у вагітних.

### 3.2 Загальна клінічна характеристика обстежених жінок

З метою оцінки ролі різних факторів ризику були проаналізовані соціально-економічні та медико-соціальні характеристики контингенту обстежених жінок. Розподіл обстежуваних залежно від місця проживання наведено у табл. 3.2.

*Таблиця 3.2*

Розподіл обстежених жінок залежно від району мешкання

Група	Район Одеси								Одеська область	
	Приморський		Малиновський		Київський		Суворовський			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I, n=50	33	66,0	4	8,0	4	8,0	4	8,0	5	10,0
IIA, n=50	25	50,0	7	14,0	10	20,0	4	8,0	4	8,0
IIB, n=50	26	52,0	9	18,0	8	16,0	4	8,0	3	6,0
III, n=50	29	58,0	8	16,0	7	14,0	5	10,0	1	2,0

Деяке переважання серед обстежених мешканок Приморського району пояснюється тим, що пологовий будинок № 2 та жіноча консультація № 3 Одеси обсл уговують даний контингент населення за територіальним принципом. Втім, як видно з наведеної табл. 3.2, кожна десята жінка, що народжувала протягом періоду ретроспективного аналізу у цьому пологовому будинку, постійно проживала у інших населених пунктах Одеської області. Водночас жодного зв'язку між місцем проживання та ризиком розвитку АВ не встановлено.

Важливою умовою для оцінки досліджуваних процесів є порівняння груп пацієнток за віком (табл. 3.3). Як видно з наведеної табл. 3.3, найчастіше ЗДА при вагітності виникала у жінок віком 23–27 років, дещо рідше – у жінок віком 28–35 років.

Це узгоджується з даними літературними, згідно з якими, у пострадянських країнах серед осіб молодого віку (ювенільний період) 50 % мають латентний дефіцит заліза або ЗДА, а серед жінок дітородного віку дефіцит заліза спостерігається у 30 % [12, 215, 54].

Таблиця 3.3

## Розподіл обстежених вагітних за віком

Вік (роки)	Група							
	I, n=50		IIA, n=50		IIB, n=50		III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 18	1	2,0	–	–	–	–	–	–
18–22	3	6,0	1	2,0	1	2,0	3	6,0
23–27	26	52,0	38	76,0	37	74,0	34	68,0
28–35	18	36,0	8	16,0	10	20,0	8	16,0
Після 35	2	4,0	3	6,0	2	4,0	5	10,0

При розрахунку відношення шансів виникнення АВ у жінок різного віку довести значущість вікового фактора не вдалося (ВШ=0,44; 95 % ДІ 0,16–1,22), що можна пояснити невеликою кількістю вагітних із високим паритетом і юних першовагітних.

Серед обстежених вагітних переважали особи із закінченою середньою освітою (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

## Рівень освіти пацієнток

Вік (роки)	Група							
	I, n=50		IIA, n=50		IIB, n=50		III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Середня	28	56	29	58	26	52	19	38
Вища	13	26	11	22	14	28	20	40
Незакінчена	9	18	10	20	10	20	11	22

Водночас близько 40 % жінок мали вищу освіту та/або навчалися у вишах. Втім, розподіл за групами порівняння за освітнім цензом був рівномірним ( $p > 0,05$ ). Незважаючи на те, що розрахунки вказують на певний зв'язок освітнього цензу із ризиком розвитку АВ (ВШ=1,71; 95 % ДІ 1,20–2,42), ми не вважаємо рівень освіти провідним у формуванні передумов для виникнення анемії. Це зумовлено, зокрема, тим, що більш високий рівень освіти мають старші жінки – переважна кількість вагітних з вищою освітою була після 23 років. Урахування фактора віку нівелювало виявлені відмінності за частотою розвитку АВ.

Не менш важливе значення при загальній характеристиці факторів ризику має розподіл обстежуваних за соціальним статусом, що відображено у табл. 3.5. Як видно з наведених даних, абсолютна більшість обстежених були домогосподарками. Значно менше вагітних були зайняті у сфері обслуговування або працювали у бюджетних організаціях і лише кілька з них працювали у сфері матеріального виробництва на низових посадах.

Таблиця 3.5

## Розподіл обстежуваних за соціальним статусом

Соціальний статус	Група							
	I, n=50		IIА, n=50		IIВ, n=50		III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Робітниці	3	6	2	4	1	2	4	8,0
Службовці	6	12	10	20	13	26	16	32,0
Домогосподарки	41	82	38	76	36	72	30	60,0

Ми не вважаємо, що зайнятість на низових посадах у промисловості є суттєвим фактором ризику виникнення АВ. По-перше, праця жінок на шкідливих виробництвах обмежена законодавством. По-друге, розрахунки не

підтвердили гіпотезу про вплив низького рівня соціального статусу на розвиток АВ (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,15–0,62).

Нарешті, при аналізі розподілу пацієток за сімейним станом (табл. 3.6) встановлено, що у більшості випадків вагітність виникла у шлюбі. Цікаво, що у третини жінок контрольної групи шлюб не був зареєстрований, в інших клінічних групах частота такого маритального статусу складала від 12,0 % (І група) до 26,0 % (ІІВ група). Зрештою, вагітність поза шлюбом не впливала на ризик виникнення ДП (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,24–0,39).

Таблиця 3.6

## Сімейний стан обстежених

Сімейний стан	Група							
	І, n=50		ІА, n=50		ІІВ, n=50		ІІІ, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Самітні	3	6	2	4	1	2	5	10,0
Шлюб не зареєстрований	6	12	10	20	13	26	17	34,3
Одружені	41	82	38	76	36	72	28	56,0

В останні роки фахівці з репродуктивної та фетальної медицини приділяють значну увагу проблемі поширення шкідливих звичок серед вагітних. За даними ВООЗ, в Україні курять близько 19 % жінок [ 202], при чому багато з них під час вагітності намагаються припинити куріння. Втім, чисельність вагітних, що активно курили протягом вагітності, у нашому дослідженні виявилася досить високою (табл. 3.7).

Розрахунки показують, що куріння тютюнових виробів збільшує ризик ДП при АВ у кілька разів (ВШ=2,60; 95 % ДІ 1,30–25,81). При цьому спостерігається небезпечна залежність – кількість жінок-курців серед дівчат у віці до 25 років є вищою, аніж серед старших жінок. Це збігається з даними



літературними, які вказують також на те, що поширеність куріння серед молодих дівчат перевищує таку серед чоловіків того ж віку [79, 84, 202].

Таблиця 3.7

Поширеність куріння серед вагітних жінок, що взяли участь у дослідженні

Показник	Група							
	I, n=50		IIА, n=50		IIВ, n=50		III, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не курили	43	86,0	43	86,0	42	84,0	50	100
Курили під час вагітності	5	10,0	4	8,0	4	8,0	–	–
Курили до вагітності	2	4,0	3	6,0	4	8,0	–	–

Ще одним важливим фактором ризику виникнення АВ виявився аліментарний статус. При оцінці індексу маси тіла (ІМТ) та характеру харчування вагітних, що взяли участь у дослідженні, виявилось, що у значній частині з них перед вагітністю маса тіла не відповідала зросту (рис. 3.1), а в раціоні харчування бракувало продуктів тваринного походження. Подальша стратифікація ризику показала, що як надмірна маса тіла, так й її дефіцит виступають у ролі важливого фактора ризику. Так, при дефіциті харчових продуктів тваринного походження ризик АВ збільшується вдвічі (ВШ=2,19; 95 % ДІ 2,06–2,33). При низькій масі тіла, яка може бути наслідком як хронічного аліментарного дефіциту заліза та есенціальних мікроелементів так й синдрому мальабсорбції, збільшувався ризик майже на

порядок ( $ВШ=7,1$ ; 95 % ДІ 3,30–15,22). За наявності ожиріння зростає ризик виникнення ДП при АВ ( $ВШ=1,70$ ; 95 % ДІ 1,02–18,7).

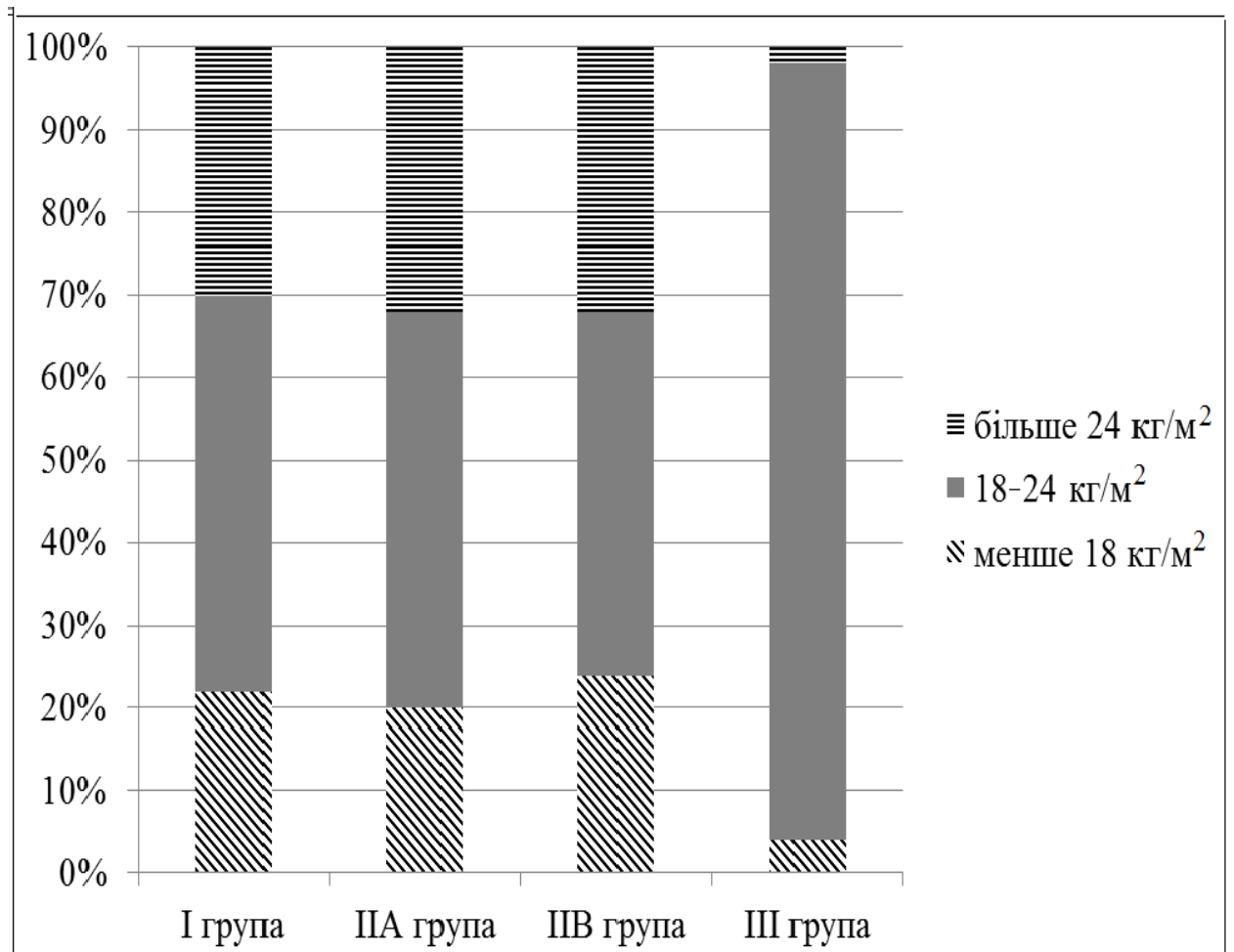


Рис. 3.1 Розподіл обстежених вагітних за індексом маси тіла

Вік менархе знаходився в межах 11–13 років і в середньому становив ( $12,1\pm 0,2$ ) року. У 102 (68,0 %) обстежених жінок з АВ менструальний цикл порушеним не був, середня тривалість його дорівнювала ( $27,4\pm 0,3$ ) дня. З поміж патологічних змін найчастіше в анамнезі відзначалися альгодисменорея – у 12 (30,0 %) жінок, поліменорея – у 7 (20,5 %) і олігоменорея – у 7 (3,3 %). Як видно на рис. 3.2, розподіл порушень менструальної функції за групами був порівнюваним ( $p>0,05$ ). У контрольній групі випадки порушень менструальної функції в анамнезі траплялися значно рідше.

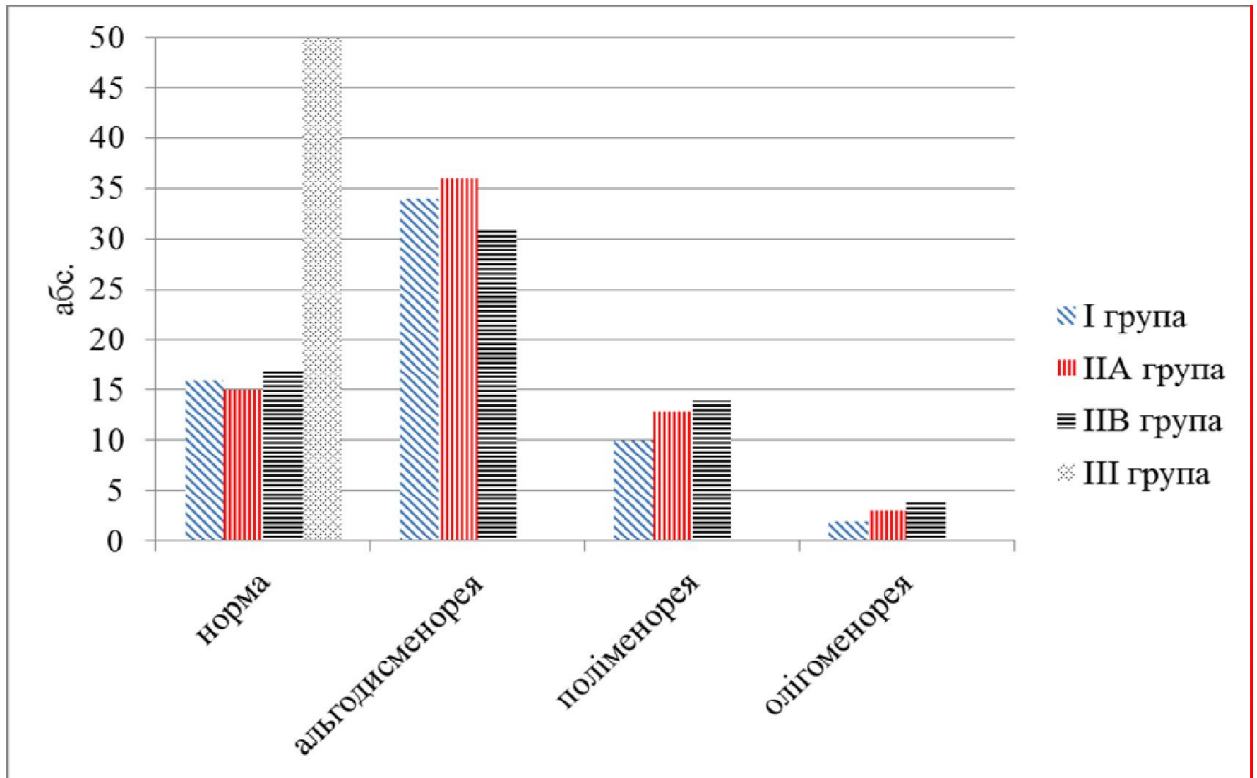


Рис. 3.2 Менструальна функція у клінічних групах

У багатьох вагітних відзначалися супровідні гінекологічні захворювання (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Гінекологічна захворюваність в анамнезі обстежуваних пацієнток

Показник	Група							
	I, n=50		II, n=50		III, n=50		IV, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Захворювання шийки матки	2	4,0	1	2,0	2	4,0	–	–
Міома матки	3	6,0	3	6,0	2	4,0	–	–
Запальні процеси органів малого тазу	3	6,0	4	8,0	2	4,0	–	–
Гіперпластичні процеси ендометрія	–	–	–	–	1	2,0	–	–
Усього	8	16,0	8	16,0	7	14,0	–	–

Так, запальні процеси органів малого таза відзначені у 9 (6,0 %) випадках, захворювання шийки матки (ШМ) – у 5 (3,3 %), міома матки – у 8 (5,3 %), Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) – в одному (0,7 %) випадку. Невисока частота супровідної гінекологічної патології пояснюється тим, що серед обстежених жінок з АВ переважали першовагітні (60,0 %) при однаковому розподілі за клінічними підгрупами: 28 (56,0 %) – у I групі, 62 (62,0 %) – у II групі. У 4,0 % жінок з АВ відзначалися в анамнезі спонтанні аборти, у 8,0 % – артифіціальні. У контрольній групі репродуктивний анамнез у вагітних не був обтяжений, переважали першовагітні – 66,7 % від загальної чисельності групи.

Як видно з табл. 3.9, частина вагітних, віднесених до I, II та III груп, мали супровідну екстрагенітальну патологію.

Таблиця 3.9

Структура екстрагенітальної захворюваності у обстеженого контингенту

Показник	Група					
	I, n=50		IIA, n=50		IIB, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Хронічний пієлонефрит	7	14,0	6	12,0	9	18,0
Ожиріння	10	20,0	9	18,0	10	20,0
Хронічний холецистит	2	4,0	1	2,0	1	2,0
Хронічний гастрит	2	4,0	2	4,0	2	4,0
Міопія	1	2,0	1	2,0	2	4,0
Хронічний тонзиліт	3	6,0	2	4,0	4	8,0
Варикозна хвороба	–	–	3	6,0	2	4,0
Мастопатія	–	–	5	10,0	–	–
Усього	21	42,0	31	62,0	24	48,0

Серед екстрагенітальних захворювань у обстежених вагітних з АВ переважали хронічний пієлонефрит у стадії ремісії – 22 (14,7 %) випадки, хронічний холецистит – 5 (3,3 %), хронічний гастрит – 6 (4,0 %), хронічний тонзиліт – 9 (6,0 %), варикозна хвороба (ВХ) – 11 (7,3 %), ожиріння – 29 (19,3 %). Міопію високого ступеня виявлено у 4 (2,7 %) вагітних. У вагітних із ДП при АВ (ІА клінічна група) спостерігалось зростання частоти мастопатій (5 випадків, або 10,0 %).

Деякі з обстежених вагітних перенесли хірургічні втручання: апендектомію – 2 (1,4 %), холецистектомію – 1 (0,7 %), тонзилектомію – 3 (2,0 %).

При оцінці індивідуальних даних репродуктивного анамнезу обстежених жінок встановлено таке: 60 % обстежених жінок були першовагітними, у 2,5 % відзначалися в анамнезі спонтанні аборти, у 5,0 % – артифіціальні.

Аналіз акушерського анамнезу та результатів попередніх вагітностей показав, що у обстежених нами жінок із ЗДА часто траплялися передчасні пологи (18,0 % – у І групі, 24,0 % – у ІА групі, 26,0 % – у ІВ групі), мимовільні аборти (12,0 % – у І групі, 20,0 % – у ІА групі та 24,0 % – у ІВ групі).

Найчастіше протягом попередніх вагітностей у обстежених жінок виникала преєклампсія легкого ступеня, на ознаки якої вказували 4,0 % жінок І групи та у 6,0 % жінок ІІ групи. У контрольній групі випадки преєклампсії протягом попередніх вагітностей не відзначалися.

Багатоплідна вагітність в анамнезі обстежених вагітних з АВ визначалася у 1,3 %, післяпологові кровотечі – у 8,7 % випадків.

При аналізі перебігу вагітності часто спостерігалися загроза переривання вагітності (29,3 %), у тому числі 24 (16,7 %) – у І триместрі, та загроза передчасних пологів – у 13 (8,7 %) випадках у ІІ триместрі. Значно рідше загроза переривання вагітності відзначалася у ІІІ триместрі – 6 (4,0 %)

випадків. При цьому розподіл вагітних із загрозою за клінічними групами був приблизно однаковим  $p > 0,05$ ; (рис. 3.3).

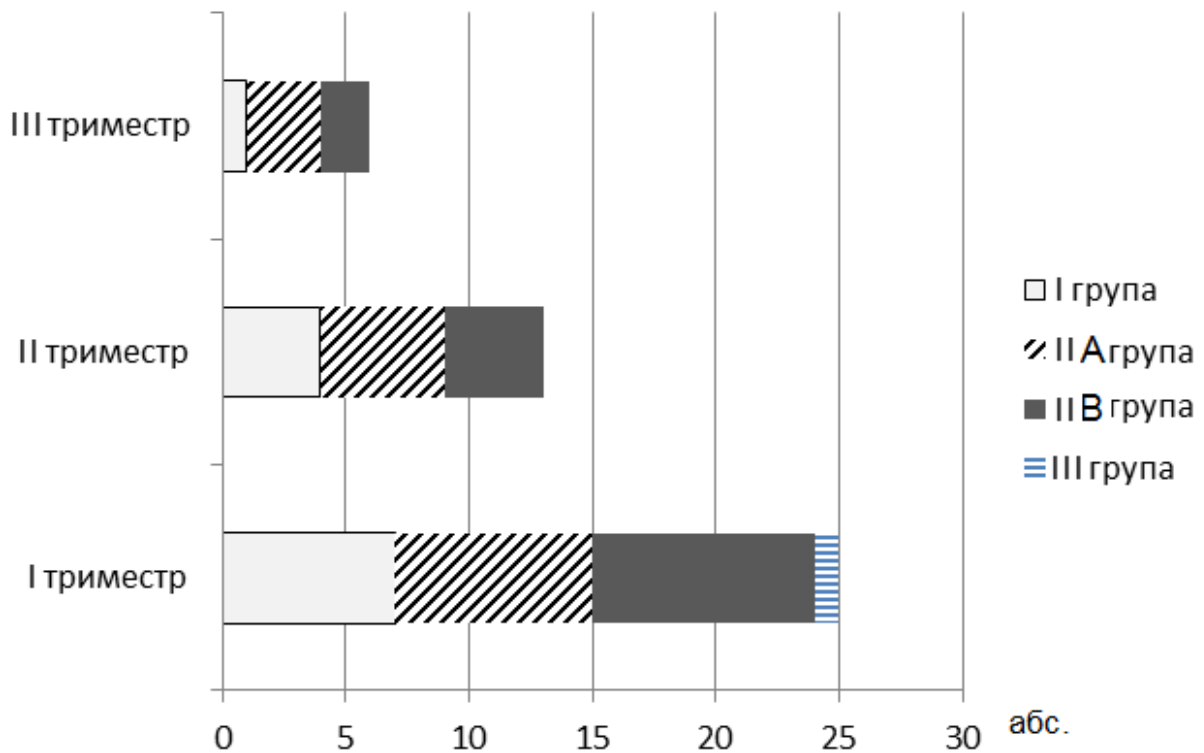


Рис. 3.3 Загроза переривання вагітності та передчасних пологів у анамнезі обстежених жінок

Таким чином, основними факторами ризику розвитку ДП при АВ є аліментарний дефіцит (ВШ=2,19; 95 % ДІ 2,06–2,33), наявність ускладнень під час попередніх вагітностей та пологів (ВШ=2,53; 95 % ДІ 2,19–2,92), дефіцит маси тіла (ВШ=7,1; 95 % ДІ 3,30–15,22), а також куріння тютюнових виробів (ВШ=2,60; 95 % ДІ 1,30–25,81), ожиріння (ВШ= 1,70; 95 % ДІ 1,02–18,7).

Однак низький рівень соціального статусу (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,15–0,62) та вагітність поза шлюбом (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,24–0,39) не впливали на ризик виникнення ДП. Високий паритет, що вважається деякими іноземними фахівцями одним з основних факторів ризику АВ у вагітних, для обстежених жінок великого значення не мав (ВШ=0,67; ДІ 95 % 0,63–0,70). Це пов'язано із тією обставиною, що на відміну від країн з переважно

мусульманським населенням, для України не є характерною велика кількість пологів при реалізації репродуктивної функції жінки. Водночас ступінь тяжкості анемії тісно корелював з наявністю в анамнезі вказівок на попередні пологи ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ).

### 3.3 Стан ферокінези у обстежених жінок

Вихідний рівень гемоглобіну у більшості (84,3 %) жінок був нижче 110 г/л. Лише у 15,7 % випадках спостерігалися субклінічні прояви залізодефіциту у вигляді зниження показників трансферину та феритину нижче 1,0 мкг/мл і 10,0 нг/мл відповідно.

При оцінці аліментарного забезпечення вагітних I, II та III груп встановлено, що споживання заліза у середньому становило ( $19,7\pm 0,4$ ) мг на добу (рис. 3.4), що менше рекомендованих для вагітних значень [122, 163]. Висока дисперсія показника аліментарного споживання заліза свідчить про те, що не для всіх жінок аліментарний дефіцит був основним фактором зменшення пулу депонованого в організмі заліза.

При цьому у 36,7 % випадків споживання заліза з денним раціоном не перевищувало 12 мг на добу. Як відомо, рекомендований рівень споживання (RDA) при вагітності дорівнює 24–30 мг на добу [76, 143], що у нашому дослідженні відповідало значенням, одержаним для контрольної групи – ( $25,2\pm 0,3$ ) мг на добу.

При аналізі причин вираженого аліментарного дефіциту заліза у обстежених вагітних встановлено, що багато з них (26,7 %) дотримувалися принципів вегетаріанського харчування або ретельно виконували обмеження щодо постів у інтергенеративний період, що призвело до зменшення кількості харчових продуктів тваринного походження. Втім, у більшості випадків основними причинами порушень вимог до якісного та кількісного складу

раціонів харчування були соціально-економічні фактори. Таким чином, подібно до країн третього світу, в Україні існує потреба забезпечення вагітних нутрицевтиками, які містять залізо [143].

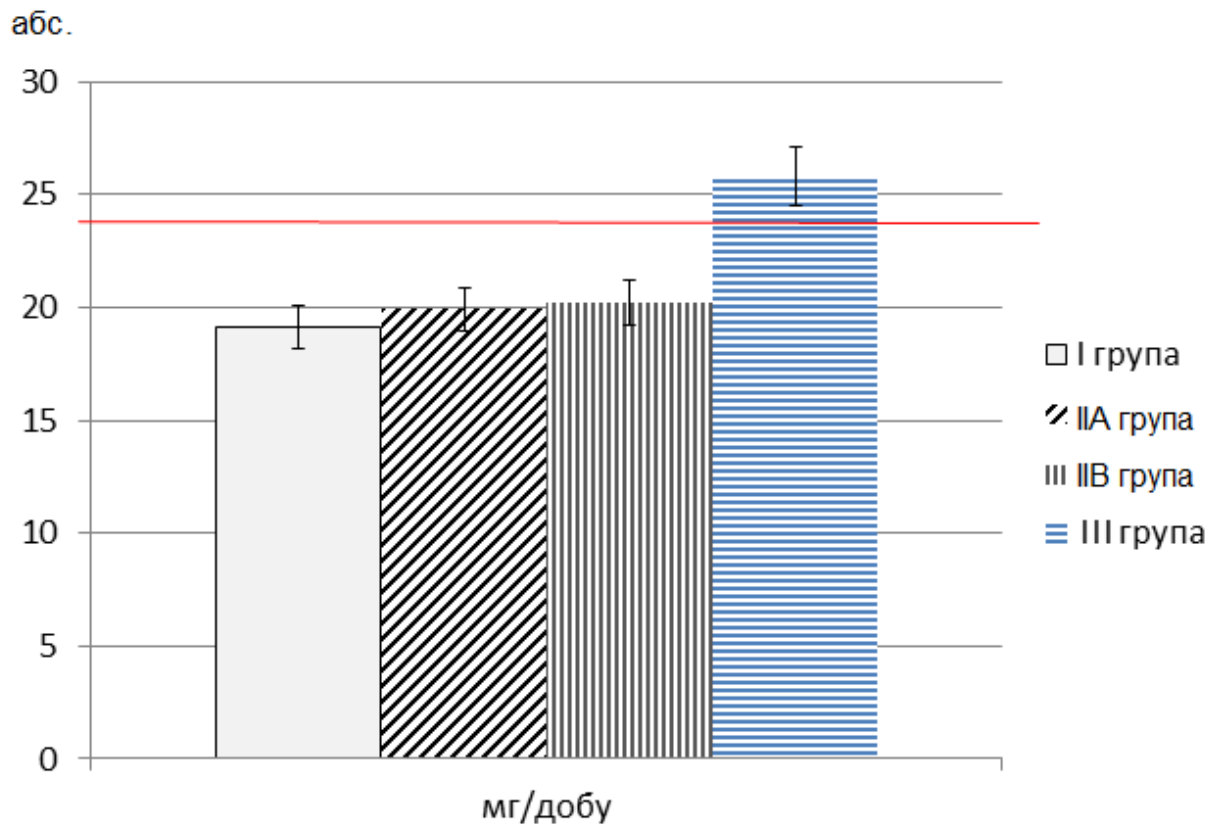


Рис. 3.4 Споживання заліза з раціоном харчування у обстежених вагітних

Слід зазначити, що профілактика дефіциту заліза має принципове значення не тільки для вагітних як фактор зниження ризику ускладнень при пологах, але, головним чином, й для розвитку та стану плода. Одним із шляхів запобігання дефіциту заліза є дотримання принципів здорового харчування. Втім, вміст заліза у більшості продуктів харчування невисокий (табл. 3.10).

Це зумовлює високий ризик дефіциту заліза при незбалансованому харчуванні, особливо при підвищенні потреби організму у цьому мікроелементі. З урахуванням того, що при вагітності потреба в залізі зростає



від 15 до 25 мг на добу, корекція дієти стає необхідним елементом у програмі профілактики ЗДА й асоційованих станів.

Таблиця 3.10

Вміст заліза у стандартних порціях деяких харчових продуктів (USDA) [313]

Продукт	Стандартна порція	Вміст заліза, мг
Шпінат	125 мл (1/2 тарілки)	2–3,4
Томати	125 мл (1/2 тарілки)	2,4
Спаржа	6 стеблин	2,1
Картопля зі шкіркою	Одна середня картоплина	1,3–1,9
Курага	60 мл (1/4 тарілки)	1,6
Вівсяні пластівці	175 мл (3/4 тарілки)	4,5–6,6
Макаронні вироби	125 мл (1/2 тарілки)	1,3
Качка	75 г	1,8–7,4
Яловичина	75 г	1,4–3,3
Баранина	75 г	1,3–2,1
Курка	75 г	0,4–2,0
Свинина	75 г	0,5–1,5
Індичка	75 г	0,3–0,8
Печінка свиняча	75 г	6,2–9,7
Печінка куряча	75 г	2,5–2,8
Восьминіг	75 г	7,2
Креветки, краби	75 г	2,2–2,3
Скумбрія	75 г	1,4–1,7
Квасоля	175 мл (3/4 тарілки)	2,6–4,9
Зелений горошок	175 мл (3/4 тарілки)	2,2–2,5
Яйця курячі	2 великих яйця	1,2–1,8
Твердий сир	28 г (1 шматочок)	0,2–0,3
Гречка	170 мл (тарілка)	2,2–3,7
Пшоно	170 мл (тарілка)	1,1–1,7

Закінчення табл. 3.10

Продукт	Стандартна порція	Вміст заліза, мг
Абісинський теф	170 мл (тарілка)	9,0–14,7
Морська капуста	2 столові ложки	0,8–1,1
Яблука	Одне середнього розміру	0,1–0,2
Тофу	Чверть упаковки, 28 г	1,6–2,0
Кавун	3 скибки	1,1–1,4
Кабак	60 мл (1/4 тарілки)	1,4–4,7
Горіхи	60 мл (1/4 тарілки)	1,3–2,2

На нашу думку, з огляду на поширеність аліментарного дефіциту заліза серед вагітних, поінформування жінок на етапі планування вагітності про вміст цього мікронутрієнта в основних продуктах харчування може бути ефективним засобом профілактики виникнення ЗДА та інших ускладнень вагітності. Слід визначити також, що деякі продукти з високим вмістом заліза вагітним взагалі не рекомендується вживати протягом вагітності – це, зокрема, стосується моллюсків, ракоподібних і деяких інших морепродуктів, а також копченостей та консервованої продукції. Все це обмежує можливості корекції залізодефіциту виключно за рахунок модифікації раціону харчування.

Відповідно до даних наших спостережень, значна частина жінок, що брали участь у дослідженні, приймали різні полівітамінні препарати. Найчастіше вагітні приймали препарати фолієвої кислоти (не завжди в адекватній дозі) та такі лікарські засоби, як Магне-В6 й нутрицевтики, що містять омега-3 жирні кислоти. Нерідко джерелом інформації, яке спонукало жінку обрати той чи інший препарат, були рекламні матеріали з мережі Інтернет, телебачення, друкованих видань і поради подруг.

При оцінці гематологічних показників (табл. 3.11) встановлено, що легкі форми ЗДА траплялися у 102 (68,0 %) жінок, у решти 48 (32,0 %) вагітних

реєстрували середній ступінь ЗДА, випадків більш тяжкого перебігу АВ не було. При цьому рівень гемоглобіну у них у середньому становив  $(109,4 \pm 1,1)$  г/л. За аналізованими показниками клінічні групи між собою не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.11

## Показники еритронару у обстежених вагітних

Показник	Легкий ступінь ЗДА, n=102		ЗДА середнього ступеня тяжкості, n=48
	Загалом, n=102	Латентний залізодефіцит, n=23	
Еритроцити, г/л	$3,1 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3$
Гемоглобін, г/л	$109,4 \pm 2,2$	$122,7 \pm 4,2$	$101,4 \pm 3,4$
Гематокрит, абс.	$40,1 \pm 1,1$	$44,4 \pm 1,4$	$39,2 \pm 1,6$
Кольоровий показник	$0,89 \pm 0,05$	$0,91 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,05$

Суб'єктивні клінічні прояви виявилися мінімальними. Основні скарги були стереотипними і зводилися до слабкості, підвищеної стомлюваності, запаморочення, задишки і серцебиття при фізичному навантаженні.

У більшості випадків (81,7 %) анемія була виявлена в I триместрі вагітності, в 17,3 % – у II триместрі. У 23 (15,3 %) вагітних із залізодефіцитом показники червоної крові в межах фізіологічної норми на рівні субклінічних значень.

Подальші дослідження показали, що у значної частини жінок із ЗДА рівень заліза в сироватці крові відповідав референтним значенням (табл. 3.12). Початкове значення рівня заліза в сироватці крові коливалося від 5,3 до 13,3 мкмоль/л – у середньому  $(9,7 \pm 0,9)$  мкмоль/л.

Більш специфічними для латентного залізодефіциту виявилися показники феритину і трансферину. Одна молекула феритину здатна

зв'язувати до 4500 атомів заліза у вигляді комплексу гідрооксидів і фосфатів, тому зниження показника, яке спостерігалось у 66 % вагітних (включаючи тих, у кого виникла маніфестована ЗДА) є прогностично несприятливим. При вивченні операційних характеристик різних діагностичних тестів, придатних для виявлення латентного залізодефіциту, встановлено, що найбільшу діагностичну цінність ( $DV = 0,96$ ) має показник ЗЗЗС. Тим же часом, рівень заліза сироватки крові (ЗСК) виявився менш специфічним і не може бути рекомендований як інструмент скринінгу.

Таблиця 3.12

## Метаболізм заліза в обстежених вагітних

Показник	Легкий ступінь ЗДА, n=102	ЗДА середнього ступеня тяжкості, n=48	Норма
ЗСК, мкмоль/л	11,4±0,4	7,1±1,3	10,7–32,2
Феритин, нг/мл	13,3±0,3*	6,4±0,5*	10–16
Трансферин, мкг/мл	2,1±0,2*	2,9±0,2*	0,7–2,5
ЗЗЗС	15,7±1,2*	34,4±2,8*	20–62

Примітка. \* – відмінності статистично значущі,  $p < 0,05$ .

При оцінці вмісту ЗСК у вагітних визначено, що цей показник при легкому ступені ЗДА в середньому становив (11,4±0,4) мкмоль/л, а при середньому ступені ЗДА – (7,1±1,3) мкмоль/л.

Відповідно, у вагітних, у яких на фоні ЗДА розвинулися прояви ДП, середній вміст феритину дорівнював (13,3±0,3) нг/мл, а трансферину – (2,1±0,2) мкг/мл. Наведені значення відповідають ЗДА легкого та середнього ступеня тяжкості.

Таким чином, статистично значущі відмінності за вмістом основних маркерів залізодефіциту були відсутні ( $p > 0,05$ ), що дозволяє дійти висновку

про те, що ступінь тяжкості ЗДА не є визначальним патогенетичним чинником у розвитку ДП.

Зважаючи на ту обставину, що корекція залізодефіциту проводиться, починаючи з моменту виявлення патології на етапі жіночої консультації, у нашому дослідженні не було тяжких форм ЗДА.

Прогресуюча гемічна гіпоксія з подальшим розвитком вторинних метаболічних розладів була характерна для всіх пацієток із ЗДА. Слід зазначити, що у вагітних з різним ступенем ЗДА може розвинутися також циркуляторна гіпоксія, зумовлена дистрофічними змінами в міокарді, порушенням його скорочувальної здатності.

Аналізуючи одержані дані, слід зазначити, що феритин – це розчинний у воді комплекс гідроксифосфату заліза з білком апоферитином. Найбільша його кількість знаходиться в клітинах печінки, селезінки, кісткового мозку і ретикулоцитах, де найінтенсивніше перебігають процеси синтезу, дозрівання та деградації еритроцитів. Таким чином, феритин бере активну участь у метаболізмі та перерозподілі заліза в організмі (рис. 3.5).

Концентрація феритину в сироватці крові дозволяє оцінити загальні запаси заліза в організмі [231]. У здорових людей вміст феритину в плазмі крові становить 20–350 нг/мл. Падіння концентрації нижче 10 нг/мл свідчить про розвиток ЗДА, тимчасом як при надмірному нагромадженні заліза концентрація феритину може зростати до кількох тисяч. Регулярне визначення феритину використовується для відстеження швидкого виснаження запасів заліза під час вагітності.

При вагітності вміст заліза в організмі зменшується, особливо в її другій половині. Синтез трансферину здійснюється в печінці та залежить від її функціонального стану, потреби в залізі та наявних резервів заліза в організмі. При зниженні концентрації заліза синтез трансферину зростає. Залізо, яке надходить з їжею, нагромаджується в епітеліальних клітинах слизової оболонки тонкого кишечника.

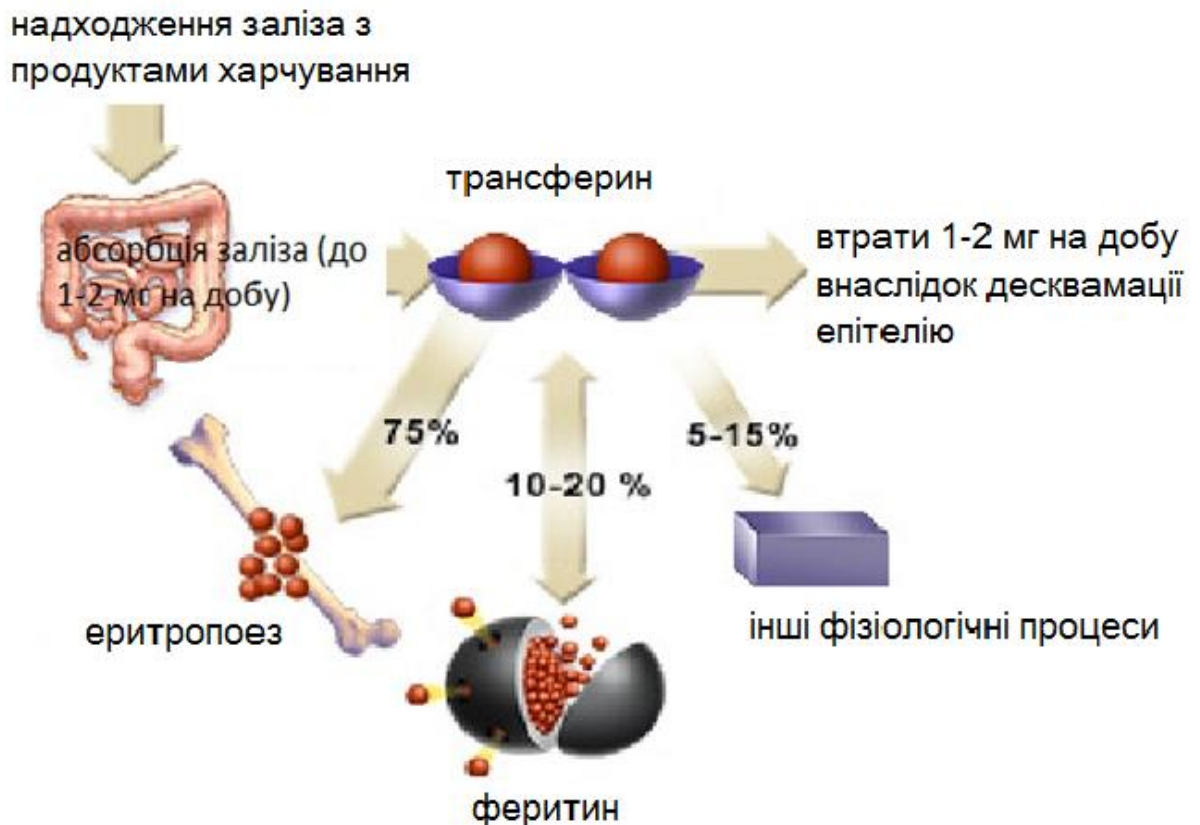


Рис. 3.5 Ферокінетика протягом вагітності

Трансферин бере участь у транспорті заліза від місця його всмоктування (тонка кишка) до місця його використання або зберігання (кістковий мозок, печінка, селезінка).

При руйнуванні еритроцитів у селезінці, печінці та кістковому мозку залізо, що вивільняється з гему, трансферин транспортує в кістковий мозок; частина заліза включається до складу феритину і гемосидерину (див. рис. 3.5). У III семестрі вагітності концентрація трансферину в сироватці може підвищитися на 50 %. Однак у нашому дослідженні спостерігалися більш високі значення трансферину, що свідчить про наявність клінічно значущого залізодефіциту.

### 3.4 Стан маткового та плодово-плацентарного кровотоку в обстежених жінок

Значний інтерес становлять дані клініко-інструментального дослідження маткового та плодово-плацентарного кровотоку в обстежених жінок. При проведенні доплерографії в усіх вагітних II групи в терміні вагітності 28–38 тиж. виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях. При цьому у 90 % вагітних визначалося зниження діастолічного компонента, ІР становив  $0,722 \pm 0,005$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало 95-й перцентиль контрольних значень ІР для даного терміну вагітності ( $0,627 \pm 0,003$ ) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень.

У 10 (10,0 %) вагітних (29–30 тиж.) діагностовано одночасне достовірне збільшення ІР артерій пуповини до  $0,815 \pm 0,009$  ( $0,793 \pm 0,006$  при неускладненому перебігу гестаційного процесу) і С/Д –  $3,58 \pm 0,05$  ( $3,22 \pm 0,08$  при неускладненій вагітності), що характерно для порушень кровотоку II ступеня). Необхідно також відзначити, що більш виражені гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу спостерігалися переважно у тих жінок, які мали більш виражені клінічні маніфестації дефіциту заліза (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники локальної гемодинаміки матково-плацентарного кровотоку

Показник	Група			
	I, n=50	IIA, n=50	IIB, n=50	III, n=50
ІР	$0,722 \pm 0,005$	$0,754 \pm 0,007$	$0,708 \pm 0,004$	$0,627 \pm 0,003$
ІП	$0,96 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,09$	$1,03 \pm 0,13$	$1,42 \pm 0,14$
С/Д	$3,58 \pm 0,05$	$3,67 \pm 0,06$	$3,81 \pm 0,05$	$3,22 \pm 0,08$

Примітка. \* – відмінності з контролем є статистично значущими,  $p < 0,05$ .

Дослідження гормонального профілю вагітних показало (рис. 3.6), що рівень секреції естріолу (Е3) у терміні гестації 16–17 тиж. практично не відрізняється від референтних значень.

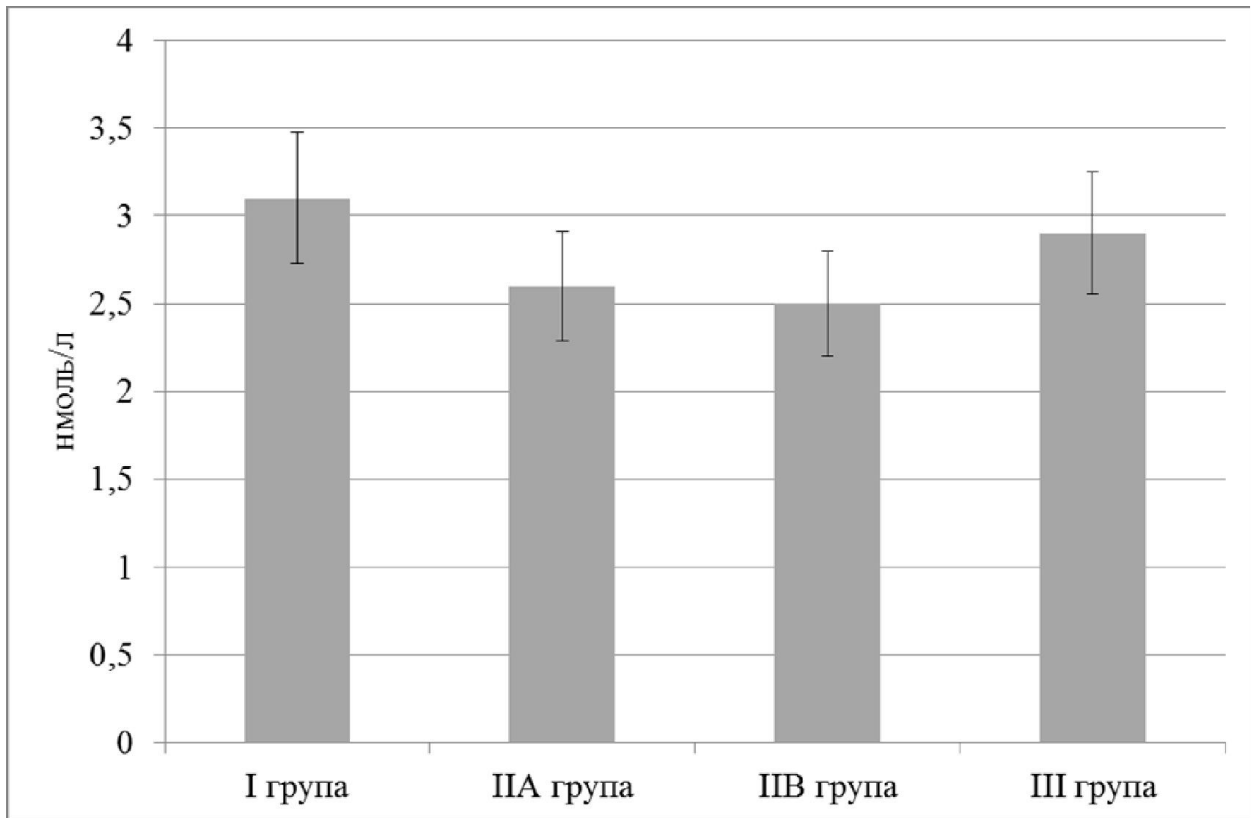


Рис. 3.6 Вміст естріолу у сироватці крові вагітних

Втім, у вагітних з ДП при ЗДА спостерігалось деяке зниження показника сироваткового естріолу. Причинами змін у продукції даного гормону можуть бути метаболічні зрушення, викликані гемічною гіпоксією [66, 231]. Як відомо, продукція естріолу зумовлена двома основними факторами – функціональним станом надниркових залоз плода, які продукують прекурсор естріолу, дегідроепіандростерон, що згодом піддається ароматизації у плаценті матері [79, 85, 87]. Таким чином, зміни концентрації естріолу свідчать як про метаболічні порушення в організмі плода, які впливають на стан фетальної зони продукції гормонів при вагітності, так і функціональні резерви плаценти матері.

Цікаво, що зміни концентрації Е3 у сироватці крові у вигляді зниження вмісту показника до субнормальних значень визначалися у жінок з більш



вираженими клінічними проявами залізодефіциту ( $r=0,56$ ). Втім, при порівнянні значень показника у вагітних із ЗДА та в контрольній групі достовірних відмінностей не визначено –  $(3,1\pm 0,2)$  і  $(2,9\pm 0,1)$  нмоль/л відповідно.

Натомість, при порівнянні вмісту ЕЗ у сироватці крові вагітних із ДП при ЗДА та вагітних з АВ без проявів ДП визначено наявність статистично значущих ( $p<0,05$ ) відмінностей –  $(3,1\pm 0,2)$  нмоль/л і  $(2,5\pm 0,1)$  нмоль/л відповідно.

Як видно з наведених на рис. 3.6 даних, інформативність ізольованого визначення ЕЗ як одного з компонентів гормонального профілю, включеного згідно з чинним протоколом до складу «потрійного» тесту у терміні 16–20 тиж., для потреб діагностики ДП є невисокою. Це висуває на перший план в алгоритмі діагностики ДП дослідження гравідограми, тесту рухів плода (ТРП), КТГ, БФПП і доплерометричних характеристик фетоплацентарного кровотоку та суперечить поглядам деяких вітчизняних науковців, які вважають ЕЗ одним з найбільш важливих маркерів плацентарної форми ДП [77].

### 3.5 Стан ендотелію у обстежених жінок

Середні значення артеріального тиску в обстежених вагітних відповідали фізіологічній нормі, становлячи  $(104,8\pm 2,7)$  мм рт. ст. (систоличний АТ) та  $(64,5\pm 2,5)$  мм рт. ст. (діастолічний АТ), значної асиметрії на лівій та правій руці у обстежених при офісному вимірюванні знайдено не було, втім, на правій руці середні значення артеріального тиску були на 3–5 мм рт. ст. вищими, аніж на лівій. Цей феномен пояснюється особливостями анатомії брахіоцефальних судин людини.

Це ж стосується й показників доплерографічного УЗД (див. табл. 3.13). В усіх випадках візуалізована при дуплексному скануванні плечова артерія в поздовжньому зрізі на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимальніше від медіального надвиростка в положенні лежачи. Якість візуалізації була задовільною в усіх досліджуваних. Вихідний діаметр плечової артерії коливався у межах 2,9–3,3 мм. Просвіт судини при візуалізації у всіх вагітних був вільний, хід рівний. Базові швидкісні та спектральні характеристики кровотоку представлені в таб. 3.14.

Як видно з наведених даних, основні відмінності ( $p < 0,05$ ) спостерігалися на рівні змін діаметра плечової артерії у систолу та діастолу. Така асиметрія пояснюється тим, що у більшості вагітних (85 %), які взяли участь у дослідженні, зареєстровано прояви ЕДФ, при якій зміна діаметра плечової артерії не перевищувала 10 %. При цьому ЕДФ відповідала I ступеню за Запорожаном В. М. і співавт. [101].

Натомість, випадків виявлення ЕДФ серед вагітних контрольної групи не було ( $\chi^2 = 26,2$ ;  $p < 0,05$ ), тобто при фізіологічній вагітності в нормально функціонуючому ендотелії зберігається рівновага між констрикторним і дилатуючим механізмами.

Аналізуючи одержані дані, необхідно чітко розрізняти ендотелій-залежні та ендотелій-незалежні механізми регуляції судинного тонуусу. При вагітності більш важливими є ефекти ендотелій-незалежної вазодилатації, зокрема зумовленої механічною стимуляцією ендотелію підвищеним кровотоком.

Тим же часом виникнення ендотелій-залежної вазодилатації можливе лише за умов гемодинамічного й оксидативного стресу, який ушкоджує ендотеліоцити та руйнує систему синтезу NO клітинами ендотелію [221].

Про відносно сприятливий перебіг системної ЕДФ свідчить відсутність випадків парадоксальної вазоконстрикції, однак у цілому частота виявлення ЕДФ у вагітних з проявами ДП була досить високою.

Таблиця 3.14

Показники ультразвукової доплерометрії регіонарного кровотоку у вагітних при анемії вагітних

Показник	I група				II група				III група			
	Права рука		Ліва рука		Права рука		Ліва рука		Права рука		Ліва рука	
	До проведення проби	Після проведення проби	До проведення проби	Після проведення проби	До проведення проби	Після проведення проби	До проведення проби	Після проведення проби	До проведення проби	Після проведення проби	До проведення проби	Після проведення проби
Пікова лінійна швидкість кровотоку (ЛШК), мл/с	110,0±5,0	110,6±5,0	104,3±5,5	102,6±3,2	108,2±5,4	110,1±4,8	106,5±6,2	102,6±3,2	112,3±6,3	111,2±4,4	104,3±5,5	99,9±5,2
Середня максимальна ЛШК, мл/с	36,4±4,0	40,2±3,8	34,5±4,1	36,6±3,5	37,7±3,8	41,1±2,9	35,8±3,8	38,2±3,2	35,1±4,2	39,3±3,4	33,3±3,5	34,7±4,1
IP	0,82±0,03	0,80±0,03	0,81±0,03	0,83±0,03	0,81±0,04	0,81±0,03	0,82±0,02	0,82±0,02	0,83±0,03	0,80±0,04	0,83±0,03	0,84±0,04
IP	3,5±0,7	2,6±0,4	3,5±0,8	2,7±0,3	3,8±0,7	2,6±0,4	3,5±0,8	2,7±0,3	3,5±0,7	2,6±0,4	3,5±0,8	2,7±0,3
Діаметр плечової артерії, систола, мм	3,4±0,1	3,5±0,1	3,2±0,1	3,6±0,1*	3,5±0,1	3,6±0,1	3,3±0,1	3,5±0,1*	3,3±0,1	3,6±0,1	3,1±0,1	3,7±0,1*
Діаметр плечової артерії, діастола, мм	3,2±0,1	3,4±0,1	3,1±0,1	3,4±0,1*	3,1±0,1	3,3±0,1	3,0±0,06	3,4±0,1*	3,3±0,1	3,4±0,1	3,1±0,1	3,4±0,1*

Примітка. \* – відмінності з вихідним станом є статистично значущими.

Нами був проведений аналіз кореляційної залежності показників ультрасонографічної доплерометрії регіонарного кровотоку по плечовій артерії у вагітних з проявами ДП при АВ (рис. 3.7–3.10). При порівнянні показників БФПП із декрементом зміни діаметра плечової артерії після тимчасової механічної компресії було визначено наявність сильного кореляційного зв'язку ( $r=0,69$ ), що можна розглядати як наявність спільних патогенетичних механізмів, які формують відповідні показники.

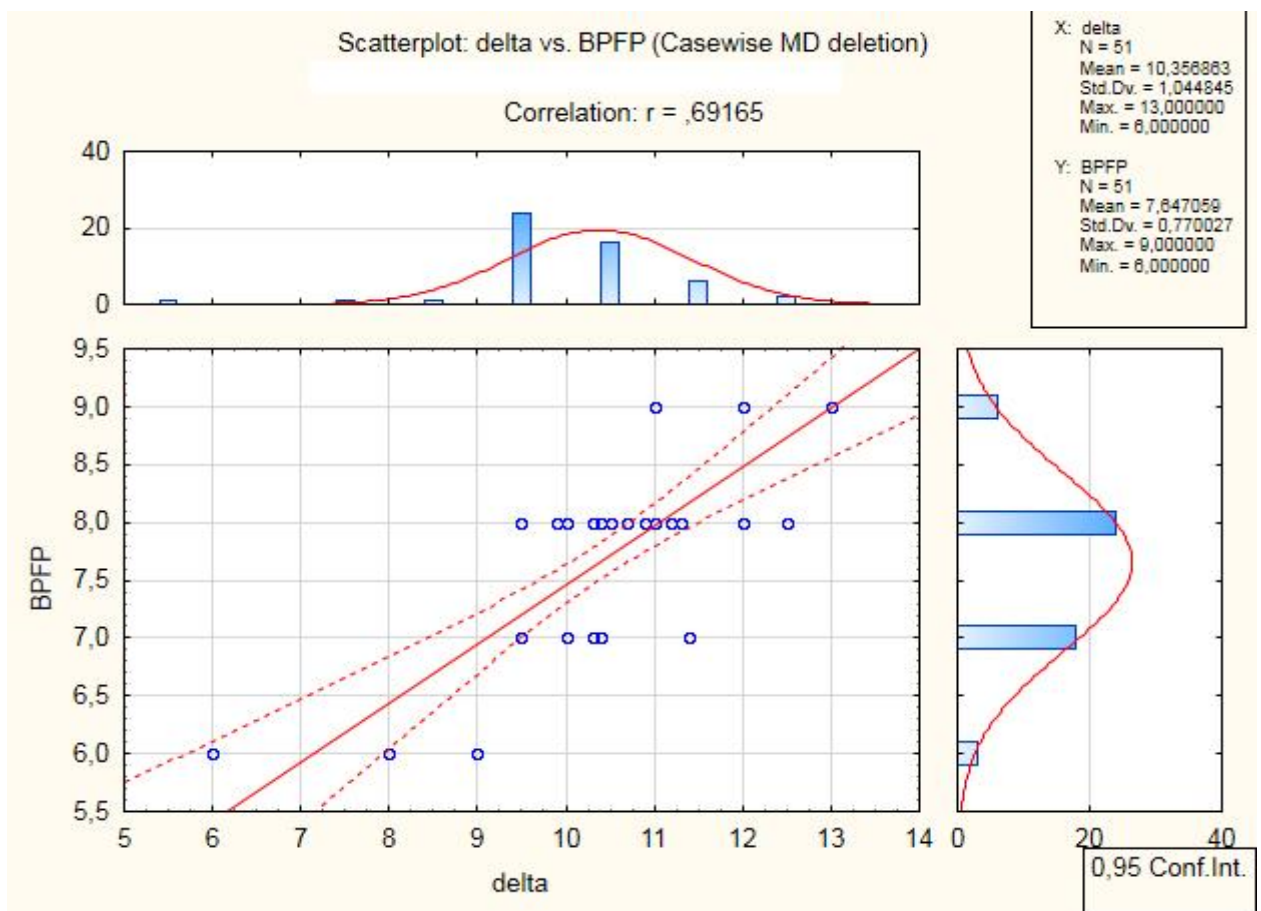


Рис. 3.7 Кореляційна залежність біофізичного профілю плода від ендотелій-незалежної вазодилатації

Натомість, при кореляційному аналізі залежності показників ТРП від стану ендотелію сила зв'язку була значно слабкішою (див. рис. 3.8). На нашу думку, це пов'язано із тим, що на відміну від БФПП, тест рухів плода має суб'єктивний характер і залежить від психоемоційного стану жінки та її

особистісних характеристик, у тому числі перцепційних і проєктивних здатностей.

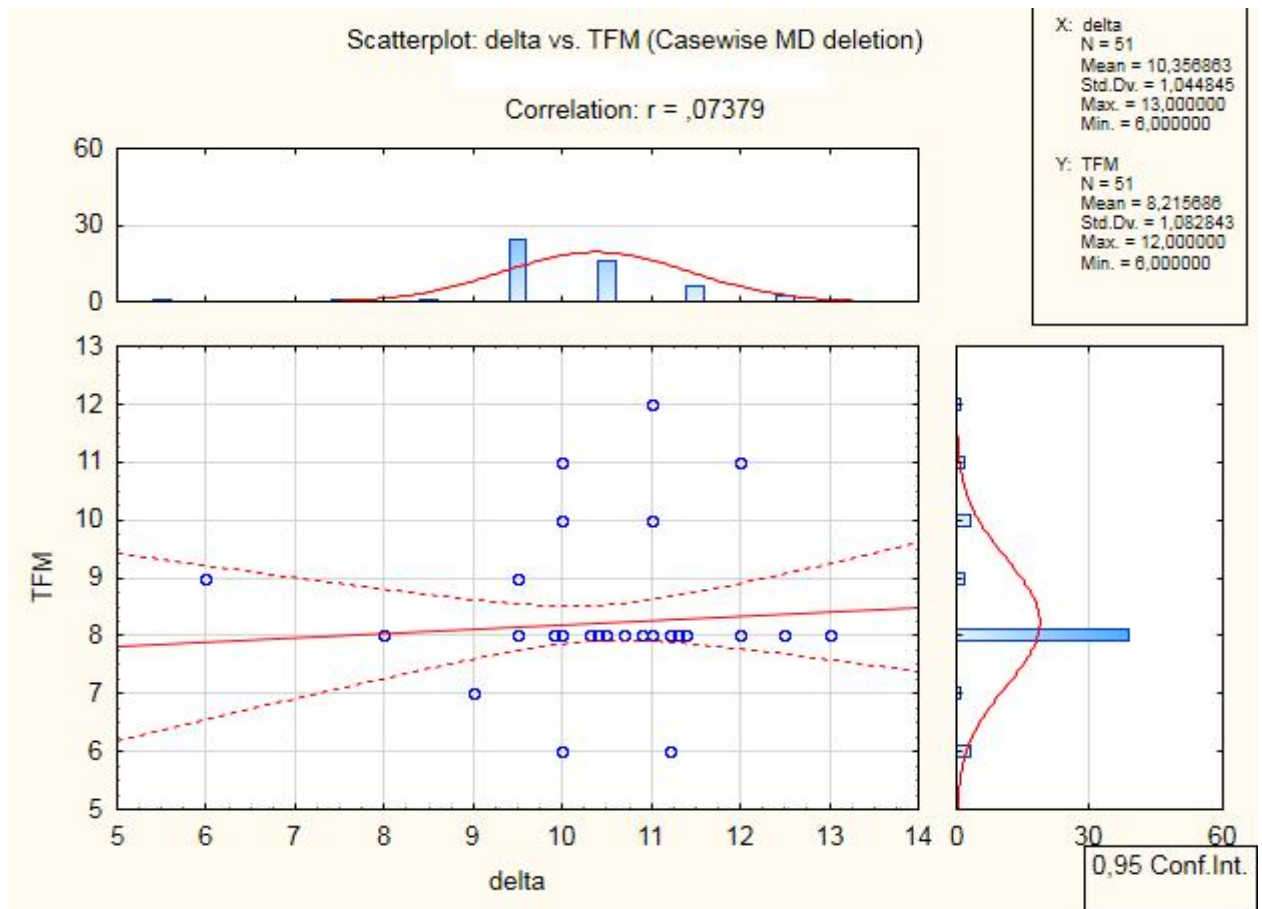


Рис. 3.8 Кореляційна залежність тест рухів плода від ендотелій-незалежної вазодилатації

Це, з одного боку свідчить про недоцільність застосування ТРП як верифікуючого тесту при ДП, а з другого – про необхідність враховувати особистісні характеристики вагітної. Психологічний негативізм, фізіологічна й психічна втома можуть не лише ускладнювати інтерпретацію даних суб'єктивного статусу, одержаних у вагітної, але й призводити до ініціації патогенетичних механізмів, які ведуть до розвитку ускладнень вагітності та пологів [3]. Ведення жінок групи ризику має враховувати індивідуальні психоемоційні характеристики, стан вегетативної іннервації, рівень особистісної та ситуативної тривожності, стресостійкості.

При зіставленні даних КТГ та тесту на ЕДФ нами підтверджено наявність кореляційного зв'язку середньої сили ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), тобто даний тест поступався за інформативністю БФПП (див. рис. 3.9). Це цілком природно, тому що оцінка результатів КТГ базується на меншій кількості показників, а інтерпретація одержаних даних має більш суб'єктивний характер.

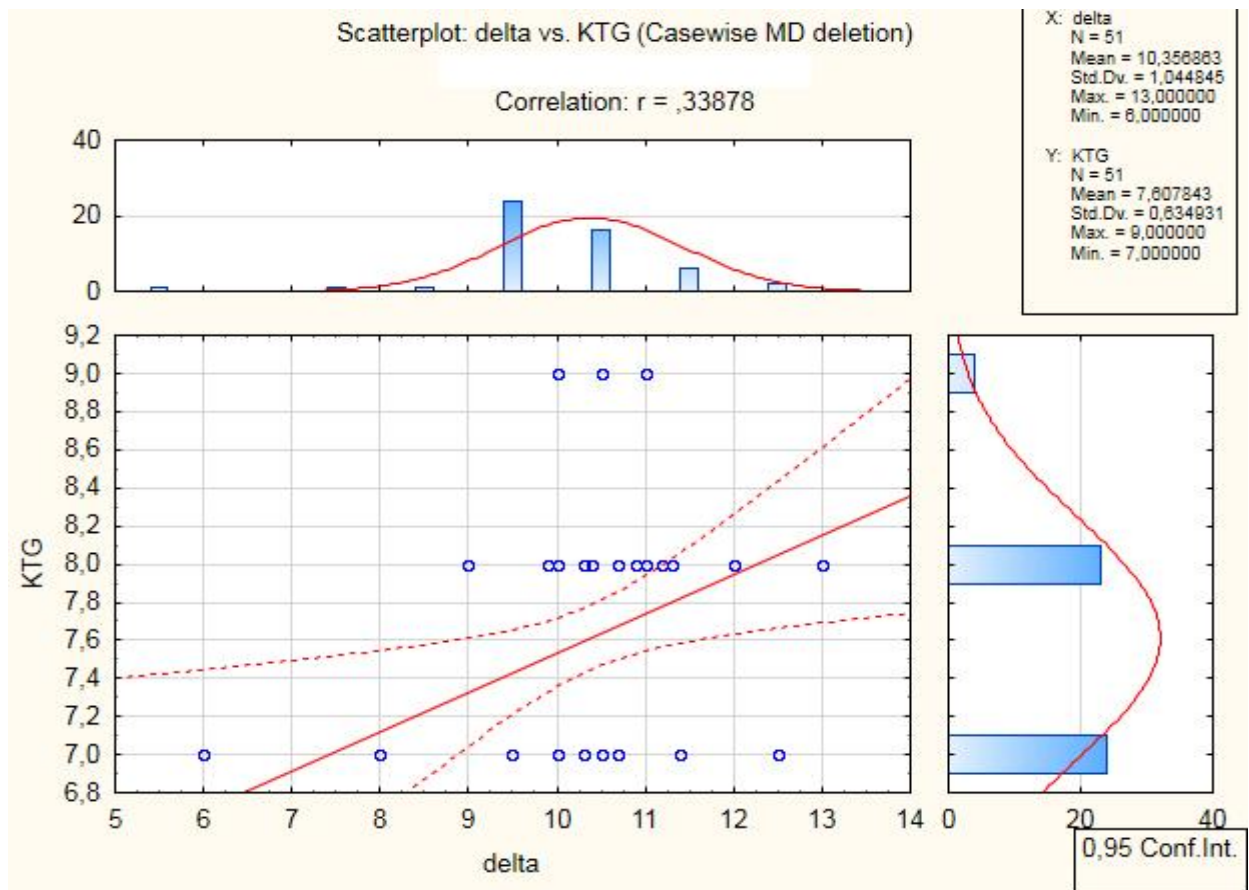


Рис. 3.9 Кореляційна залежність показників кардіотокограми від ендотелій-незалежної вазодилатації

Нарешті, при аналізі доплерометричних показників системного та регіонарного кровотоку нами також визначено наявність значущої кореляційної залежності (див. рис. 3.10). Таким чином, найбільш доцільним є проведення поряд з тестом на ЕДФ доплерометричної оцінки матково-плацентарного кровотоку та БФПП як основних критеріїв ДП.

Слід зазначити, що у нашому дослідженні серед вагітних переважали мінімальні прояви ДП, які відповідають ступеням ІА та ІБ за

В. В. Митьковим [82]. Найчастіше траплялися ізольовані порушення матково-плацентарного кровообігу, дещо рідше – зниження швидкості плодово-плацентарного кровотоку.

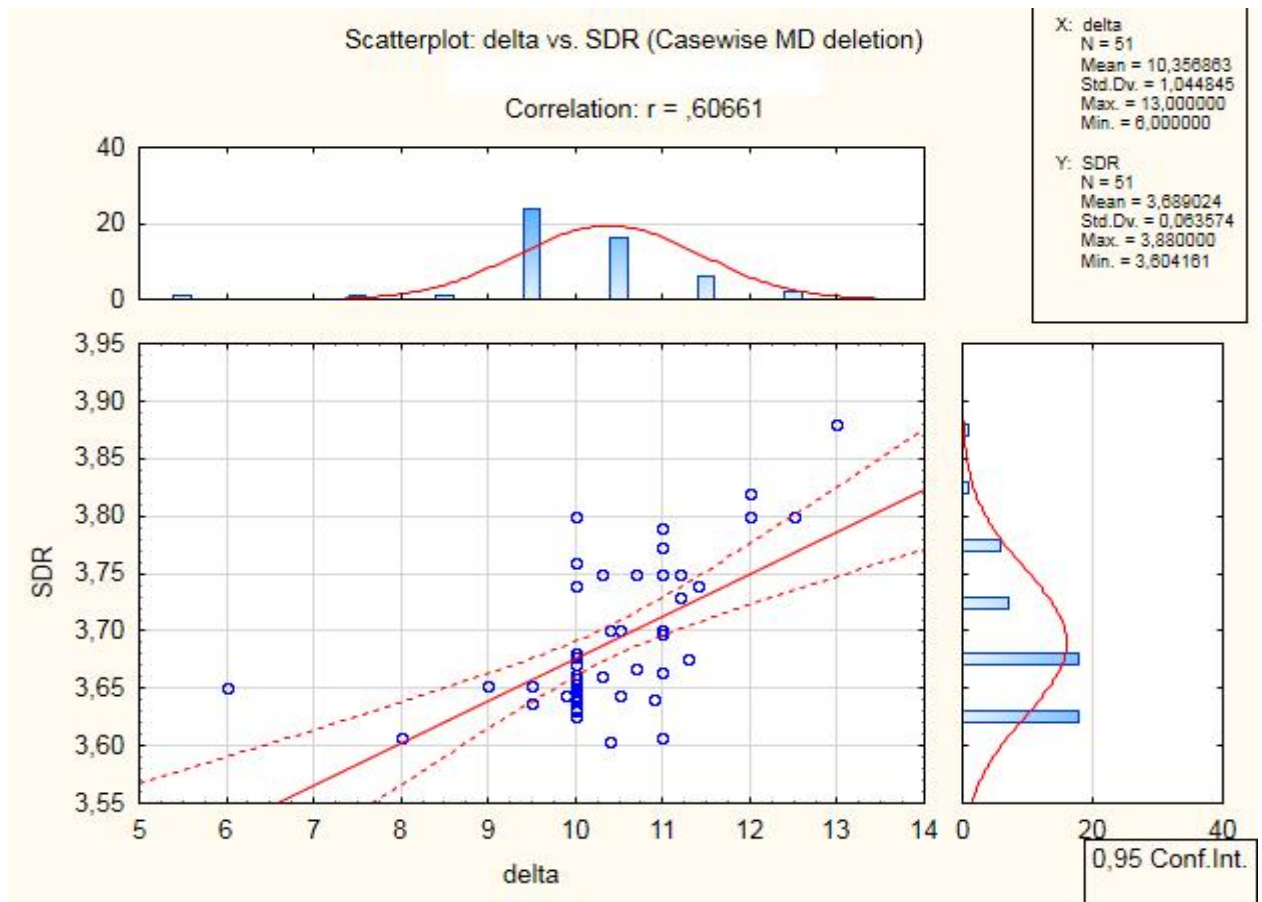


Рис. 3.10 Кореляційна залежність систоло-діастолічного співвідношення від ендотелій-незалежної вазодилатації

Аналізуючи виявлені співзалежності між показниками тесту на ЕДФ та критеріями ДП, слід також вказати на наявність спільних патогенетичних механізмів у розвитку системної ЕДФ і порушень матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку.

Слід зазначити, що вже на стадії процесів імплантації, інвазії трофобласта формуються певні закономірності ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій. Їх порушення при системній та локальній гіпоксії, зумовленій ЗДА, призводить до ДП. Наявність проявів ЕДФ у більшості вагітних з ДП, може свідчити про те, що порушення процесів

інвазії трофобласта не призводить до фізіологічної перебудови спіральних артерій, тобто вони залишаються чутливими до патологічних змін гемодинаміки материнського організму протягом усієї вагітності.

Загалом, застосований метод оцінки функціонального стану ендотелію за допомогою потікзалежної вазодилатації у вагітних виявився досить інформативним. Результати, одержані за допомогою ультразвукової доплерографії, свідчать про доцільність і перспективність діагностики гестаційної ендотеліопатії за рівнем ендотелійзалежної вазодилатації на плечовій артерії. Цей метод можна використовувати в амбулаторних умовах як доступний, високоінформативний з низьким хибнонегативним результатом, тому що він дозволяє виявляти вагітних групи ризику щодо ускладненого перебігу вагітності, тим самим покращити перебіг вагітності та знизити кількість перинатальних втрат.

Це доє підстави запропонований спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. На нашу думку, його можна використовувати як ранній тест для адекватної корекції порушень механізмів регуляції судинного тонуусу з метою підтримки відповідного гомеостазу та профілактики ускладнень вагітності, пологів й патології плода і новонародженого.

При аналізі показників коагулограми в обстежених вагітних не визначено відхилень від середньопопуляційних значень (табл. 3.15).

Наявна тенденція до збільшення коагуляційної здатності крові пов'язана з тим, що функціонування матково-плацентарного кола кровообігу потребує збільшення об'єму крові під час виношування дитини та водночас зростання адаптаційних резервів, що запобігають надмірній крововтраті під час пологів.

Як видно з наведених у табл. 3.15 даних, одночасно з підвищенням фібриногену зростає і активність внутрішнього механізму згортання крові, при цьому в аналізі відзначається скорочення активованого часткового тромбластинового часу (АЧТЧ).



Таблиця 3.15

Показники функціонування системи згортання крові у обстежених жінок

Показник	Група			
	I група, n=50	IIA група, n=50	IIIB група, n=50	III група, n=50
АЧТЧ, с	35,6±1,1	34,9±1,1	33,8±1,4	31,2±1,8
Протромбіновий індекс (ПТІ), %	111±11	106±14	109±12	108±18
Фібриноген, г/л	4,4±0,1	4,5±0,2	4,3±0,1	4,2±0,3
Розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), мг %	6,5±0,2	6,9±0,2	6,6±0,2	6,8±0,4
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), од.	0,94±0,08	0,95±0,09	0,98±0,09	0,97±0,11
D-димер, нг/мл	176±18	183±15	181±13	188±26

При цьому ступінь вираженості зміни коагулограми практично не залежав від ступеня вираженості ЗДА ( $r=0,29$ ;  $p>0,05$ ). Звертає на себе увагу також відсутність ( $p>0,05$ ) суттєвих відмінностей за коагулографічними показниками у контрольній та дослідних групах. Слід зазначити, що відповідно до критеріїв відбору при формуванні вибірки, клінічні випадки вираженої коагулопатії були виключені з загального масиву даних.

У всіх обстежених жінок показники активності АСТ і АЛТ були у межах референтних значень та відповідали терміну гестації. Такі ж

закономірності спостерігалися й щодо рівня показників обміну жовчних кислот (білірубіну та його фракцій), глікемії, вмісту сечовини та креатиніну й основних електролітів плазми крові.

Деяке зниження загальної концентрації білка у плазмі крові (рис. 3.11) зумовлено частковим розведенням крові через збільшення її загального об'єму. При цьому зміни протеїнограми залежали від терміну гестації – у I і II триместрах вагітності зменшувався вміст альбуміну. Водночас ці зміни були помірними й не впливали на загальний стан вагітних.

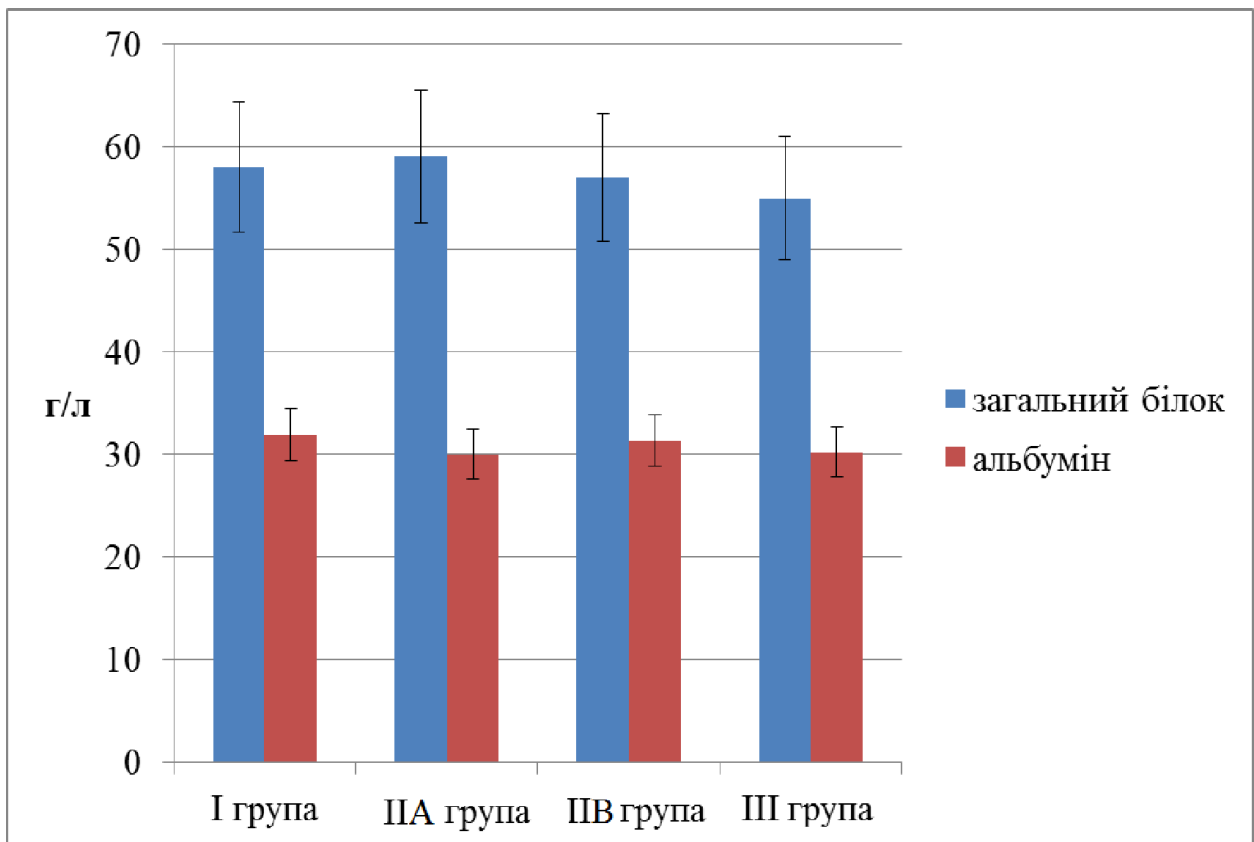


Рис. 3.11 Показники протеїнограми у обстежених жінок

У III триместрі виявляється збільшення альфа-1-глобулінової фракції, альфа-фетопротеїну. Вміст білків глобулінової фракції при цьому дещо збільшувався (див. рис. 3.11).

Слід зазначити, що зміни ОЦК і перфузії гломерулярного апарату призводять до порушень екскреторної функції нирок. Відбуваються затримка та нагромадження азотистих речовин, при цьому кількість сечовини

знижується, особливо у пізні терміни вагітності. Показники креатиніну зменшуються максимально у I–II триместрі, що пов'язано з ростом м'язової маси матки і дитини. Особливостями мінерального обміну у здорових вагітних у порівнянні з невагітними жінками є затримка в організмі солей натрію, калію, хлору та фосфору.

Відсутність виражених зрушень гомеостазу у пацієток із ЗДА та порівнюваність груп за досліджуваними показниками дозволяють вважати процедуру формування вибірки вагітних коректною. На подальших етапах дослідження ми провели вивчення патогенетично значущих факторів ризику виникнення ДП при АВ з метою розробки оптимальної схеми лікування та профілактики.

Наведені у розділі дані були опубліковані у таких фахових виданнях:

1. Анчева І. А. Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності та пологів / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Здоров'є жінчини. – 2015. – № 2 (98). – С. 797–74.
2. Анчева И. А. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа / И. А. Анчева // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 46–49.
3. Анчева І. А. Адаптаційні резерви організму при вагітності, ускладненій латентним залізодефіцитом / І. А. Анчева // Здоров'є жінчини. – 2014. – № 10 (96). – С. 79–81.
4. Запорожан В. М. Залізодефіцитна анемія у вагітних: проблеми стандартизації якості медичної допомоги / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Ліки України Плюс. – 2014. – № 3 (20). – С. 14–17.
5. Zaporozhan V. N. Invasive prenatal diagnosis tests in the practice of modern obstetrics: the perspectives of gene expression assessment /

- V. N. Zaporozhan, I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4 (15). – P. 127–134.
6. Ancheva I. A. The role of endothelial dysfunction for pregnancy complications occurrence with asiderotic anemia in pregnant women / I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3 (11). – P. 377–380.
  7. Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Т. 2 (103). – С. 112–114.
  8. Анчева И. А. Инструменты скрининга для выявления латентного железодефицита у беременных / И. А. Анчева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 6–10.
  9. Запорожан В. М. Ферокінетика при вагітності: роль аліментарного фактора / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 4 (73). – С. 57–59.
  10. Анчева И. А. Алиментарные факторы дефицита железа у женщин детородного возраста / И. А. Анчева // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія: матеріали XVII міжнародної науково-практичної конференції. Одеса, 2014 р. – Одеса, – 2014. – С. 4–5.
  11. Анчева И. А. Организационные и экономические аспекты ведения беременной / И. А. Анчева // Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України : науково-практична конференція присвячена 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України. Одеса, 2013 р., тези доп. – Одеса : ОНМедУ, 2013. – С. 107–109.
  12. Анчева І. А. Результати моніторингу поширеності анемії вагітних / І. А. Анчева // Матеріали XII зїзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ). Київ, 2013 р. – К., 2013. – С. 85.

РОЗДІЛ 4  
КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО  
СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ  
ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ

Як показали органометричні дослідження і макроскопія, плаценти від жінок із ЗДА, в основному, не відрізнялися від показників групи контролю. Гістологічно у плацентах жінок із ЗДА, у порівнянні з контролем, виявлено зміни, які описані у відомих дослідженнях (Давиденко І. С., 2006) [26].

Дані, одержані нами при гістологічних дослідженнях плацент, підтвердили, що прояви плацентарної дисфункції при ЗДА вагітних, в основному були виявлені у структурах хоріона в частині плацент у вигляді відносного варіанту незрілості за типом дисоційованого розвитку ворсин, для якої характерно нерівномірне дозрівання ворсин, як і на суміжних ділянках плацентарної тканини (рис. 4.1).

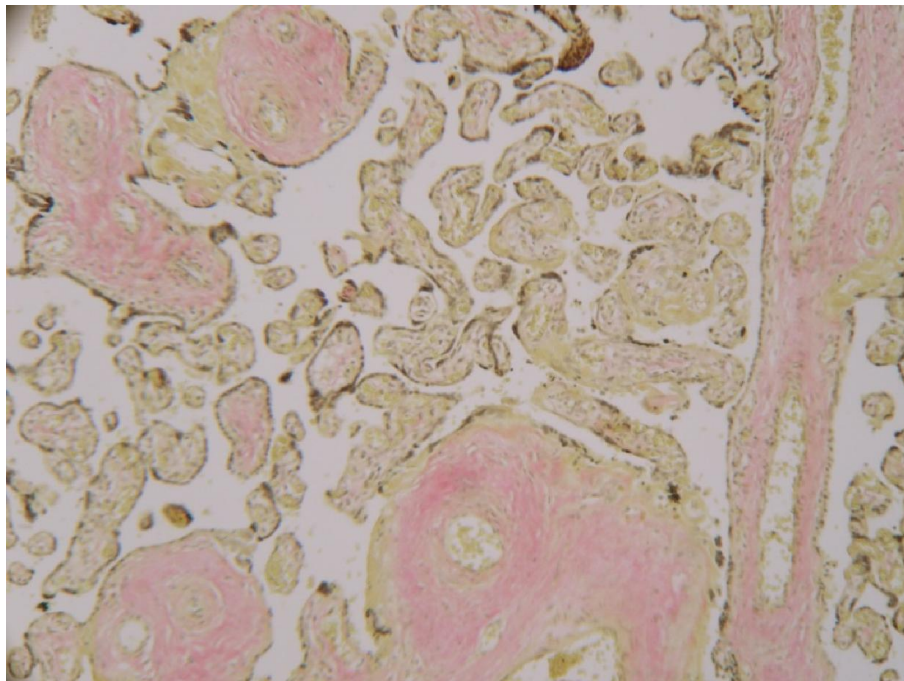


Рис. 4.1 Плацента пацієнтки (№ 93) із залізодефіцитною анемією. Дисоційований розвиток ворсин. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Ок. 10; об. 10

Патологічні зміни визначалися також у межах окремих котиледонів, поруч з нормальними ворсинами, які відповідали терміну гестації. Зокрема, у зрізах трапляються осередки проміжних незрілих і ембріональних ворсин, але на тлі більшості ворсин, відповідних терміну гестації.

Відзначаються виражена проліферація цитотрофобласта і персистенція клітин Кащенко–Гофбауера, що стимулюються, в основному, гіпоксією [22–27, 74, 110, 145]. У пуповині, плодових, а також хоріонічній та децидуальній оболонках змін, які могли б бути асоційовані із ЗДА, не виявлено. Слід звернути увагу на той факт, що в даній групі, при анеміях легкого ступеня тяжкості, у більшості досліджень були виражені компенсаторні реакції у вигляді збільшення спеціалізованих термінальних ворсин, а також ангіоматозу ворсин (рис. 4.2).

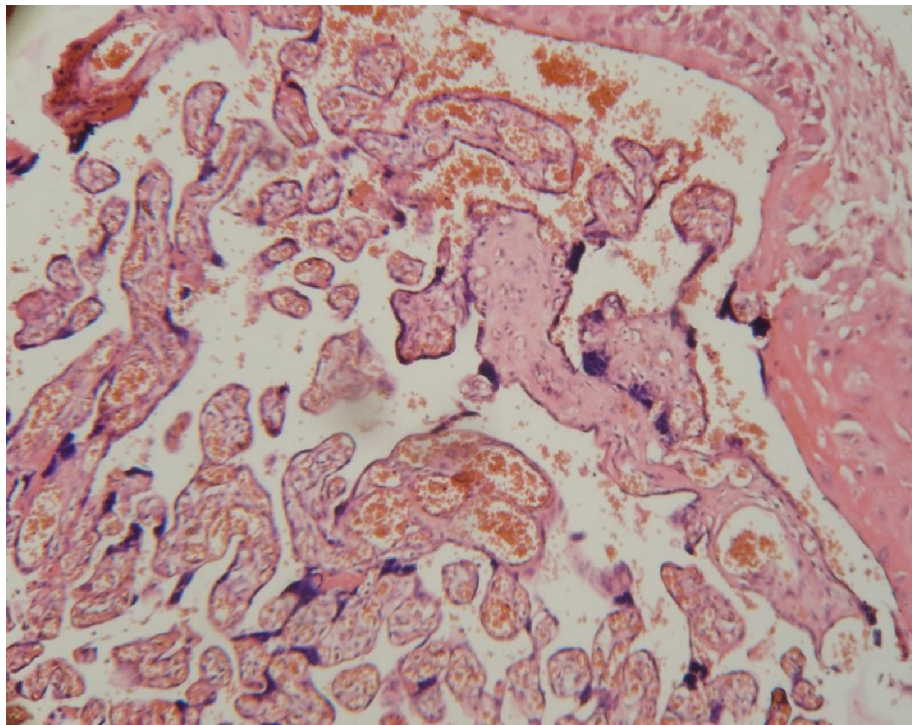


Рис. 4.2 Плацента жінки II групи (№ 92). Компенсаторні реакції в плаценті у вигляді збільшення спеціалізованих термінальних ворсин, а також ангіоматозу ворсин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10; об. 10

Тільки у двох спостереженнях компенсаторні реакції були дещо знижені, а саме спостерігалось незначне зменшення вираженості ангіоматозу

ворсин. Результати гістохімічного дослідження на ДНК за Фельгеном виявили збільшення ДНК-позитивних клітин з ознаками апоптозу в ядрах децидуальних клітин і значне – у клітинах ворсин хоріона, що підтверджують показники апоптозного індексу – AI (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники апоптозного і проліферативного індексів у обстежених жінок, %

Показник		Група					
		Контрольна		ЗДА		ДП + ЗДА	
		Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона
AI	min	1	2	4	13	5	7
	max	2	3	5	15	6	15
	M±m	1,4±0,2	2,4±0,2	4,4±0,3*	14,5±1,3*	5,5±0,4*	9,2±0,9*
PI	min	0	15	5	2	3	2
	max	2	20	8	5	5	3
	M±m	0,9±0,1	16,5±1,5	6,2±0,6*	3,4±0,3*	4,3±0,3*	2,3±0,2*

Примітка. \* – відмінності з контролем є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що клітина реагує апоптозом на свою нездатність адекватно репарувати ДНК, на uszkodження мітохондрій. При гіпоксії виникають умови для оксидативного стресу, при якому окиснювальні процеси стають безконтрольними і можуть ушкодити ДНК. У ході апоптозу часто відбуваються зміни, характерні для проліферації: зникають ядерні пори, активуються гени пропроліферативної спрямованості, включаються

ферменти, що забезпечують проліферацію. Це здається парадоксом: адже апоптоз і проліферація – протилежні за результатом процеси. Проте якщо розглядати ці процеси із зазначених позицій, то очевидно, що спорідненість проліферації й апоптозу має еволюційну основу й забезпечує адаптацію організму до несприятливих умов існування [22–26].

Сьогодні жоден з існуючих методів виявлення апоптозу, включаючи застосований нами метод Фельгена, не є абсолютно специфічним. Складнощі в інтерпретації даних щодо інтенсивності процесів апоптозу пов'язані із обмеженою діагностичною цінністю світлооптичних критеріїв апоптозу, які ідентичні класичним ознаками коагуляційного некрозу [26]. Нерідко висновок про наявність апоптозу робиться на підставі каузальних міркувань, коли гіпотетично передбачається, що даний вплив є достатньо інтенсивним, щоб викликати альтерацію ультраструктури клітини та індукувати апоптоз. Більш надійним критерієм наявності апоптозу є виявлення каспазозалежної олігонуклеосомної деградації хроматину при збереженні цілісності мембранних структур клітин, але більш перспективне для потреб сучасного акушерства проведення імуногістохімічних досліджень факторів, що визначають ступінь адаптації клітин хоріона та децидуальних клітин до хронічної гіпоксії, яка є основним патогенетичним фактором при АВ.

При імуногістохімічному дослідженні мезенхімального фактора віментину виявлена виражена інтенсивність експресії останнього в базальній мембрані судин ворсинок з ангіогенезом (рис. 4.3) на тлі зниження поширеності регенераторно-проліферативного маркера Ki-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок (рис. 4.4), що підтверджується зниженням показників проліферативного індексу, у порівнянні з групою контролю (див. табл. 4.1).



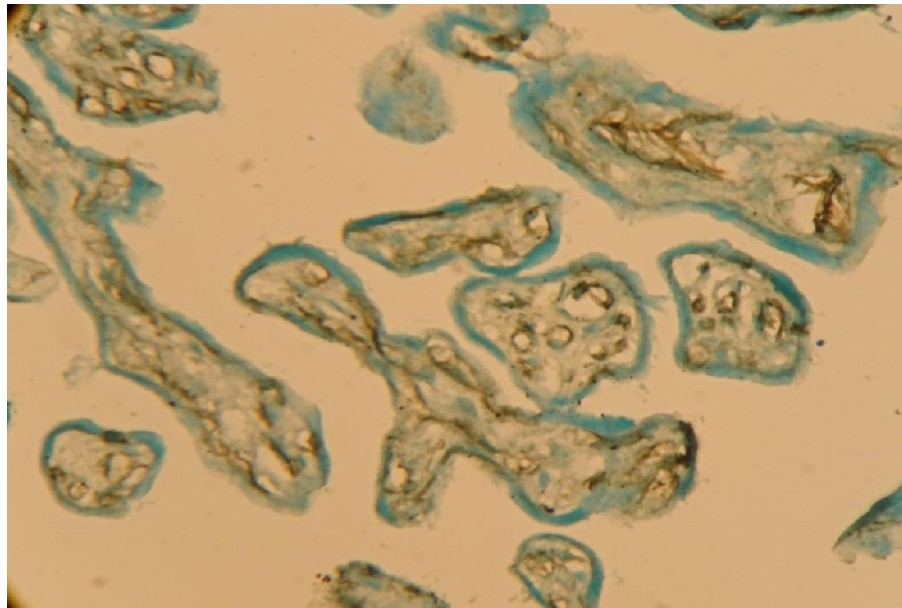


Рис. 4.3 Плацента жінки (№ 99) із залізодефіцитною анемією. Підвищена експресія мезенхімального фактора віментину у базальній мембрані судин ворсинок з ангиогенезом. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до віментину. Ок. 10; об. 40

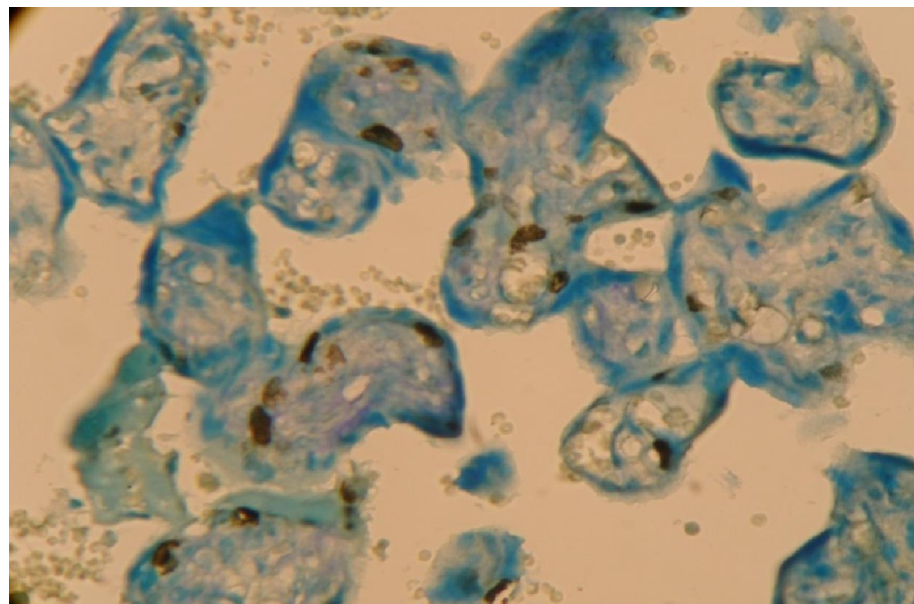


Рис. 4.4 Плацента жінки (№ 98) із залізодефіцитною анемією. Зниження інтенсивності експресії Ki-67 в ядрах синцитію ворсинок. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та поширеності реакції з моноклональними антитілами до Ki-67. Ок. 10; об. 20

Зниження експресії Ki-67 свідчить про те, що рівень клітинної проліферації при хронічній гіпоксії, зумовленій ЗДА, є невисоким, а адаптаційні можливості ФПК неадекватними дисметаболічним змінам, що спостерігаються при анемізації та залізодефіциті в цілому. У зв'язку з цим, значний інтерес становлять зміни експресії рецепторів до основних гормонів.

У пацієнок із ЗДА було встановлено незначне зниження експресії до рецепторів естрогенів (рис. 4.5) у децидуальних клітинах і клітинах ворсин хоріона.

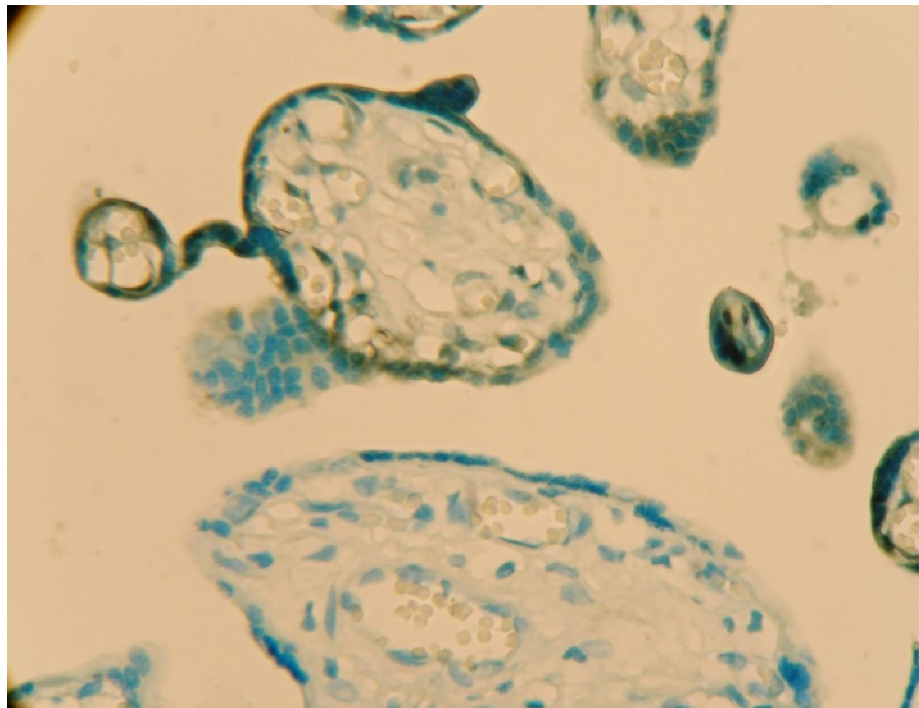


Рис. 4.5 Плацента жінки (№ 95) із залізодефіцитною анемією. Зниження інтенсивності експресії рецепторів естрогенів у ядрах синцитію ворсинок. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до рецепторів естрогенів. Ок. 10; об. 20

Цікаво, що зниження експресії рецепторів до прогестерону спостерігалось тільки в клітинах ворсин хоріона (рис. 4.6).

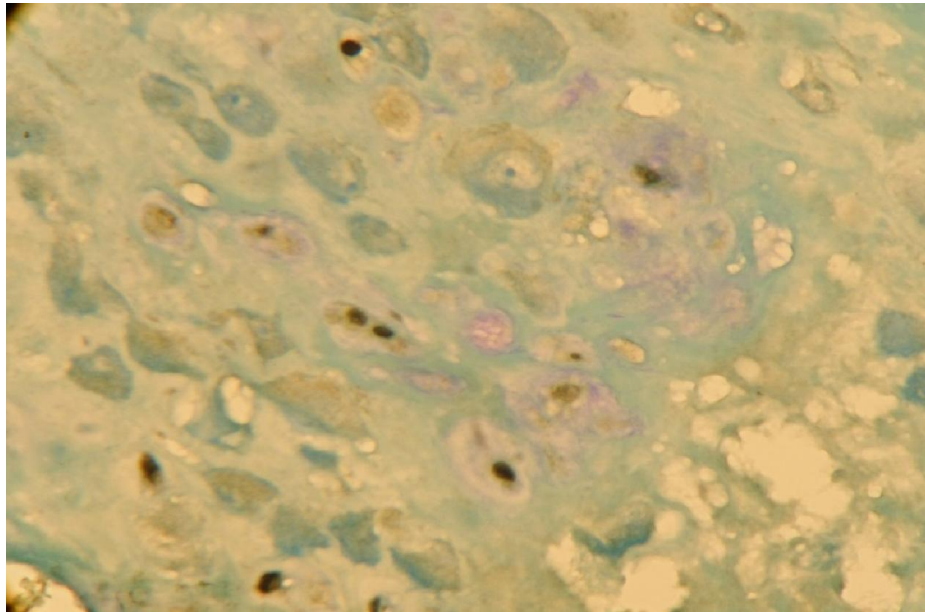


Рис. 4.6 Плацента жінки (№ 96) із залізодефіцитною анемією. Зниження інтенсивності експресії до рецепторів прогестерону в клітинах ворсин хоріона. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до рецепторів прогестерону. Ок. 10; об. 20

Результати напівкількісного аналізу особливостей експресії рецепторів статевих гормонів залежно від ферокінетичного статусу та рівня компенсованості патофізіологічних зрушень наведені у табл. 4.2. Як видно з представлених даних, наявність ДП суттєво не впливала на експресію рецепторів до естрогенів та прогестерону, однак спостерігалася чітка тенденція до зниження рівня експресії ER та PR у жінок з клінічно маніфестованою ДП при АВ.

На нашу думку, наявність зміни експресії рецепторів до статевих гормонів при ЗДА свідчить про дизрегуляторні зміни на вісі «гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-плацента». З наведених у розд. 3 відомостей щодо гормонального профілю видно, що помірний дефіцит продукції прогестерону протягом вагітності був характерним для кожної третьої вагітної. Вочевидь, зміни експресії рецепторів PR є наслідком тривалого порушення продукції гормону, зумовленого хронічною гіпоксією та іншими патогенетично значущими факторами порушення нормальної ферокінетики.

Таблиця 4.2

Ступінь розповсюдженості експресії рецепторів естрогенів і прогестерону у структурах плаценти

Показник		Група					
		Контрольна		ЗДА		ДП + ЗДА	
		Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона
ER	min	10	3	1	2	2	–
	max	15	5	2	3	3	–
	M±m	12,2±1,1	4,0±0,4	1,6±0,1*	2,4±0,2*	2,5±0,2*	–
PR	min	10	5	10	1	5	0
	max	15	6	15	2	10	1
	M±m	12,5±1,2	5,6±0,4	11,9±1,2	1,3±0,1*	6,3±0,4	0,6±0,1*

Примітка. \* – відмінності з контролем є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

З наведеними у табл. 4.2 даними тісно корелюють результати бальної оцінки експресії ER та PR у плацентарній тканині (рис. 4.7). Це має суттєве значення для перинатальних наслідків, бо зміна біосинтезу і фізико-хімічних властивостей рецепторів може модифікувати функціональну активність відповідних специфічних лігандів і тим самим сприяти порушенню внутрішньоклітинної регуляції. Питання про те, чи не є зниження експресії відповідних рецепторів наслідком деструкції специфічних рецепторних білків внаслідок альтеруючого впливу гіпоксії та загального зростання активності катаболізму, залишається відкритим.

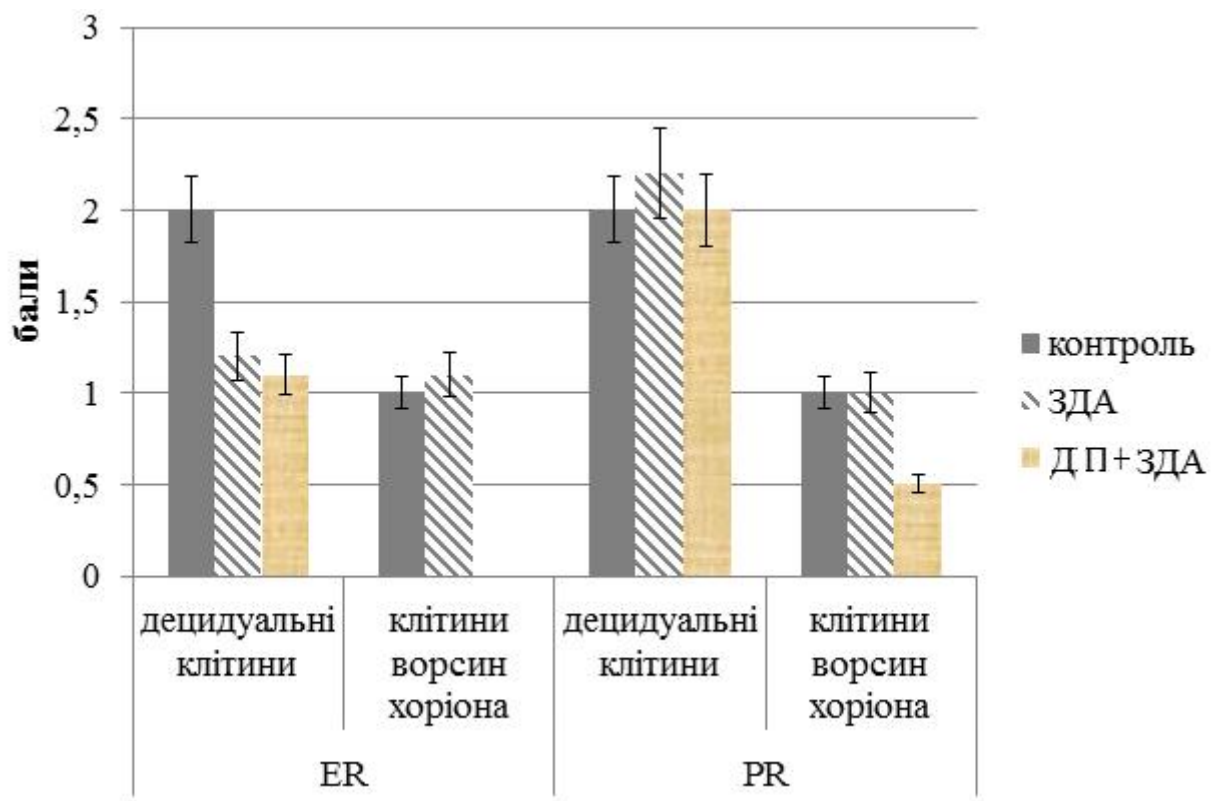


Рис. 4.7 Експресія рецепторів до естрогенів та прогестерону

Оскільки у проліферації ендотеліоцитів найістотнішу роль відіграє васкулярно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), нами була вивчена інтенсивність експресії цього фактора у структурах плацентарного бар'єру. Результати дослідження показали, що при ЗДА відзначено нерівномірне збільшення експресії даного фактора в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферійного цитотрофобласта (рис. 4.8), що свідчить про вираженість процесів компенсації у вигляді інтенсивного ангиогенезу (рис. 4.9)

Аналіз одержаних даних встановив, що гістологічно у плаценті породілей, у яких протягом вагітності відзначалося поєднання ДП та ЗДА, виявлено певні відмінності. Втім, результати органометрії та макроскопії плацент від жінок з ДП та анемією у більшості випадків не відрізнялися від таких у групі контролю. Однак у 40,0 % спостережень відзначалося незначне зниження маси плаценти та її розмірів.

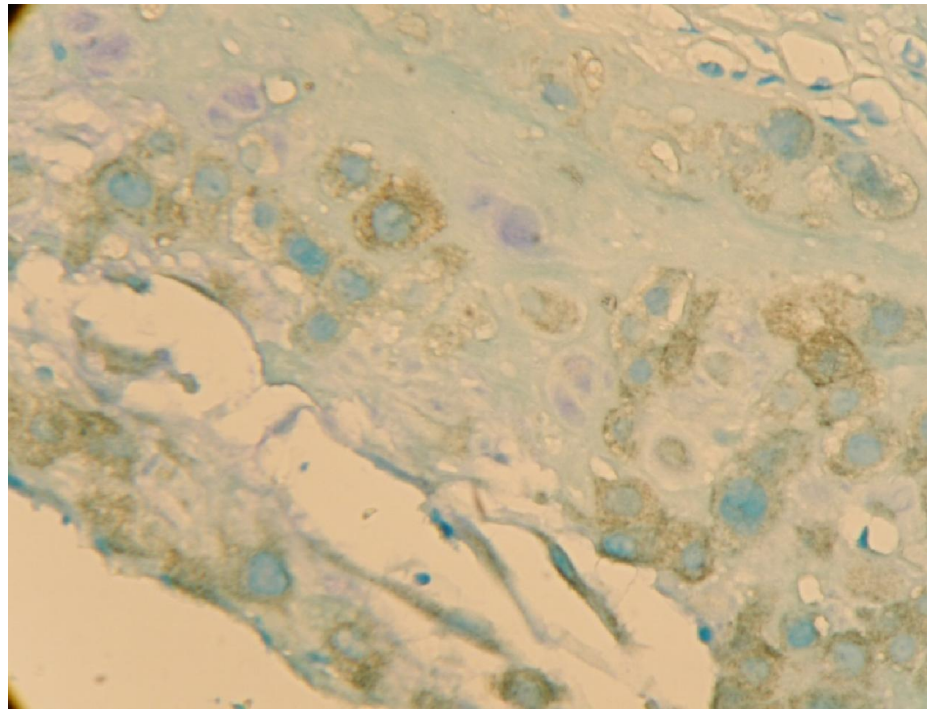


Рис. 4.8 Плацента жінки (№ 99) із залізодефіцитною анемією. Інтенсивна експресія до васкулярно-ендотеліального фактора росту в клітинах периферійного цитотрофобласта. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антілами до VEGF. Ок. 10; об. 20

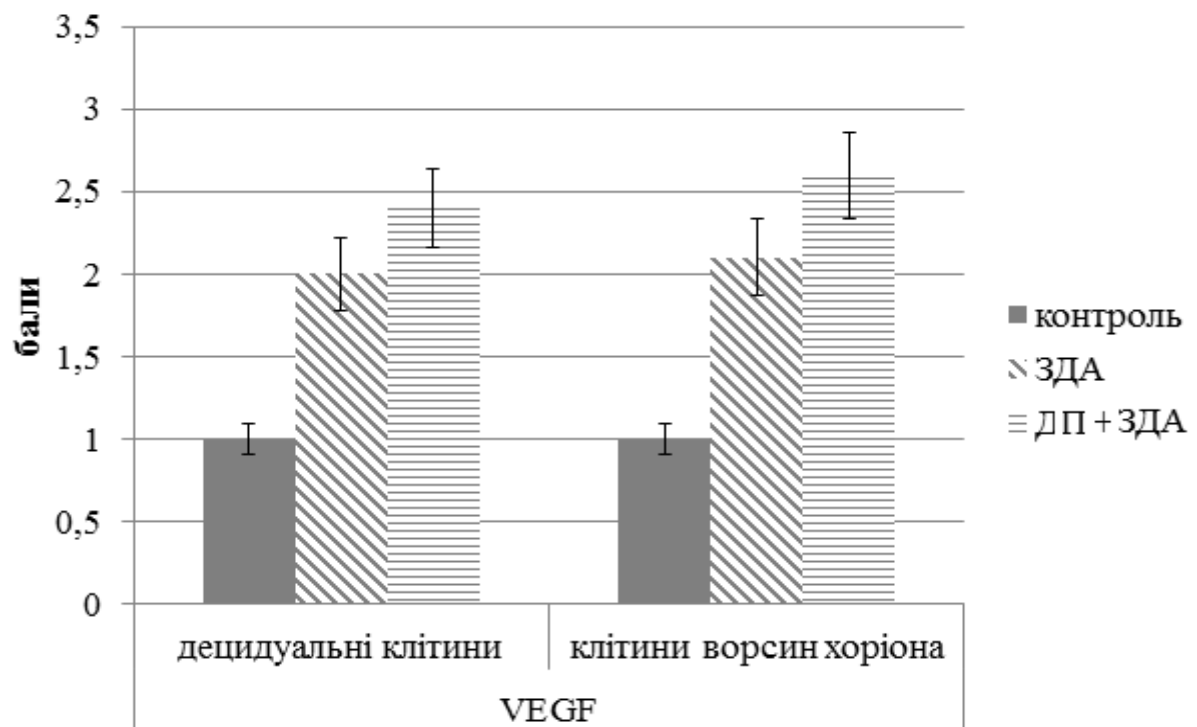


Рис. 4.9 Особливості експресії васкулярно-ендотеліального фактора росту у плацентах обстежених жінок

У частині спостережень відзначався варіант відносної незрілості ворсин хоріона за типом дисоційованого або хаотичного дозрівання ворсин, для якого характерне нерівномірне дозрівання ворсин як у суміжних ділянках плацентарної тканини, так і в межах різних котиledonів. Поруч з нормальними термінальними ворсинами у препаратах відзначені зони проміжних диференційованих незрілих ворсин, проте на тлі превалювання ворсин, які відповідають терміну гестації.

У половині досліджених плацент відзначені осередки патологічного варіанта незрілості за типом хаотичного склерозування ворсин. При цьому дрібні, склерозовані та гіповаскулярні ворсини перемешувалися з типовими термінальними ворсинами (рис. 4.10).

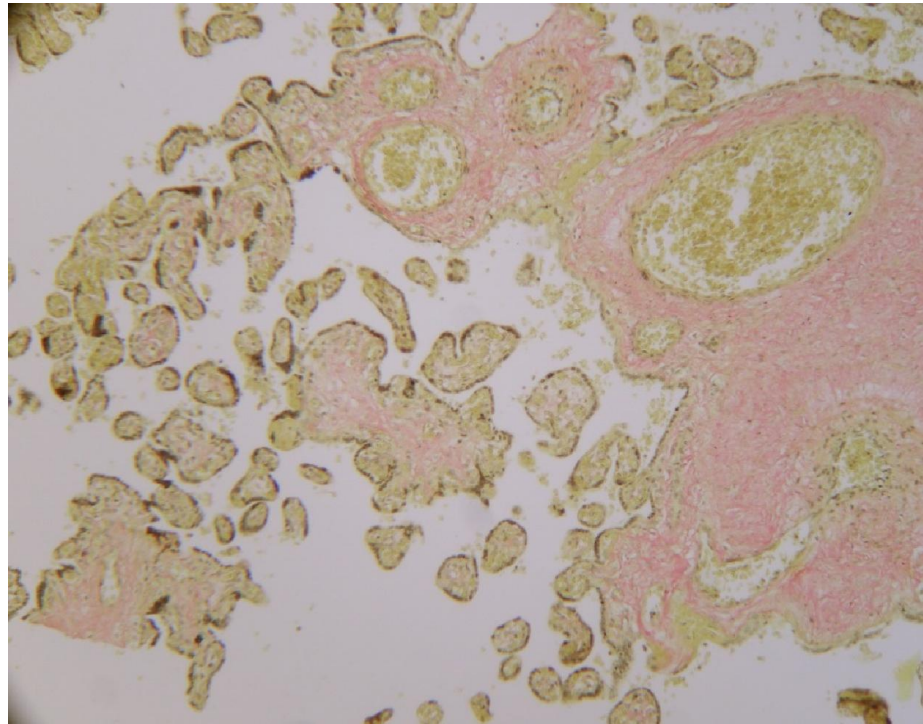


Рис. 4.10 Плацента жінки (№ 106) з дисфункцією плаценти, що виникла при залізодефіцитній анемії. Осередок хаотично склерозованих ворсин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10; об. 10

Для частини плацент були характерні осередки зближених ворсин, які з'єднувалися між собою синцитіальними «містками» і не омивалися материнською кров'ю. Епітелій у цих ворсинах був стоншений або відсутній.

Таким чином, ми спостерігали так звані афункціональні зони, які, на думку Давиденко І. С. (2006), роблять вагомий внесок у розвиток ДП [26]. Причиною появи афункціональних зон є те, що у матково-плацентарній ділянці при ЗДА вагітних порушується гестаційна перебудова спіральних артерій. Це викликано, головним чином, підсиленням процесів апоптозу інвазивного цитотрофобласта безпосередньо у стінках кровоносних судин з порушенням його інвазивних властивостей. Недостатність гестаційної перебудови спіральних артерій є морфологічною передумовою погіршення перфузії інтервільозних просторів, що спричиняє підсилення ефекту анемічної гіпоксії хоріальних ворсин через приєднання циркуляторної гіпоксії.

Коменсаторно-приспосовні реакції як на тканинному, так і на клітинному рівнях мали осередковий характер, ступінь їх вираженості не відрізнявся від такого у вагітних із ЗДА без проявів ДП (рис. 4.11).

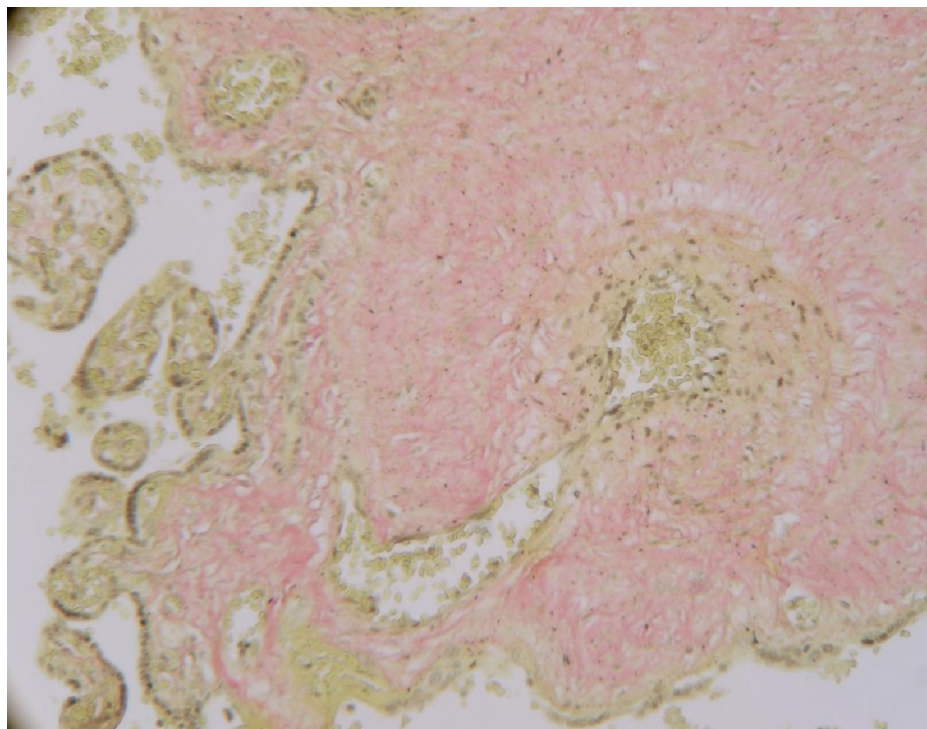


Рис. 4.11 Плацента жінки (№ 105) з дисфункцією плаценти, що виникла при залізодефіцитній анемії. Компенсаторні реакції у плаценті – артеріовенозний анастомоз. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10; об. 10



Результати імуногістохімічного дослідження на ДНК за Фельгеном виявили збільшення ДНК позитивних клітин з ознаками апоптозу в ядрах децидуальних клітин і в клітинах ворсин хоріона, що підтверджують показники апоптозного індексу, які були практично ідентичні щодо показників, одержаних у вагітних із ЗДА (див. табл. 4.1).

Імуногістохімічне дослідження мезенхімального фактора віментину виявило виражену інтенсивність експресії останнього у базальній мембрані судин ворсинок з ангиогенезом (рис. 4.12).

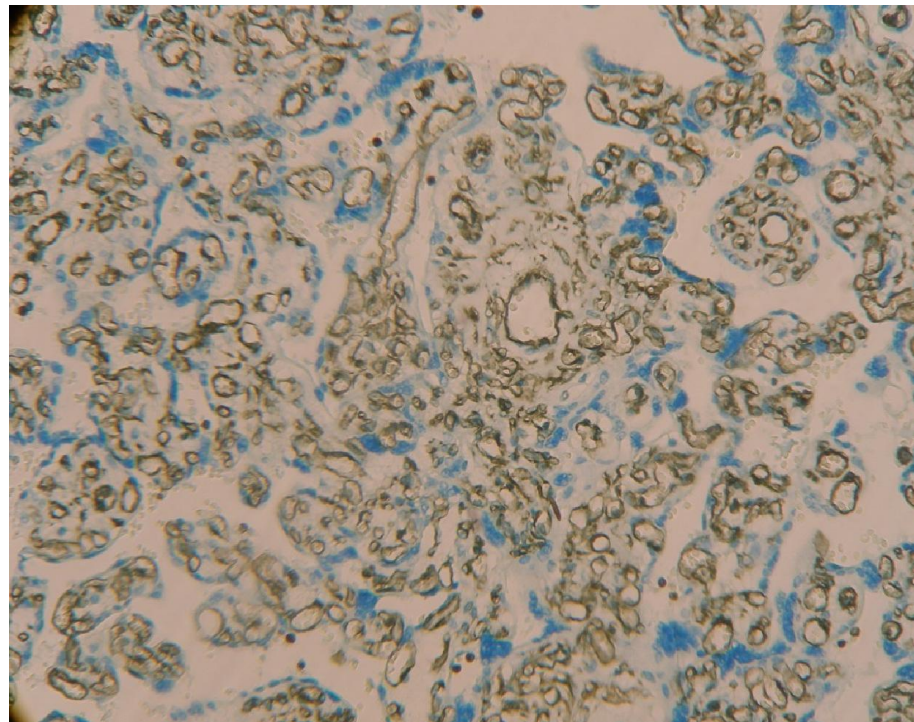


Рис. 4.12 Плацента породіллі (№ 89), яка під час вагітності мала прояви дисфункції плаценти при залізодефіцитній анемії. Підвищена експресія мезенхімального фактора віментину в базальній мембрані судин ворсинок з ангиогенезом. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до віментину. Ок. 10; об. 10

Як і у жінок із ЗДА без ДП, у пацієток з порушеннями фетоплацентарної гемодинаміки було відзначено зниження розповсюдженості регенераторно-проліферативного маркера Кі-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок, що підтверджується зниженням показників

проліферативного індексу, у порівнянні з групою контролю (див. табл. 4.1). Також відзначалося значне зниження експресії до рецепторів естрогенів у децидуальних клітинах аж до повної відсутності її в клітинах ворсин хоріона (рис. 4.13). Зниження експресії до рецепторів прогестерону осередкового характеру відзначалося тільки в клітинах ворсин хоріона (див. табл. 4.2).

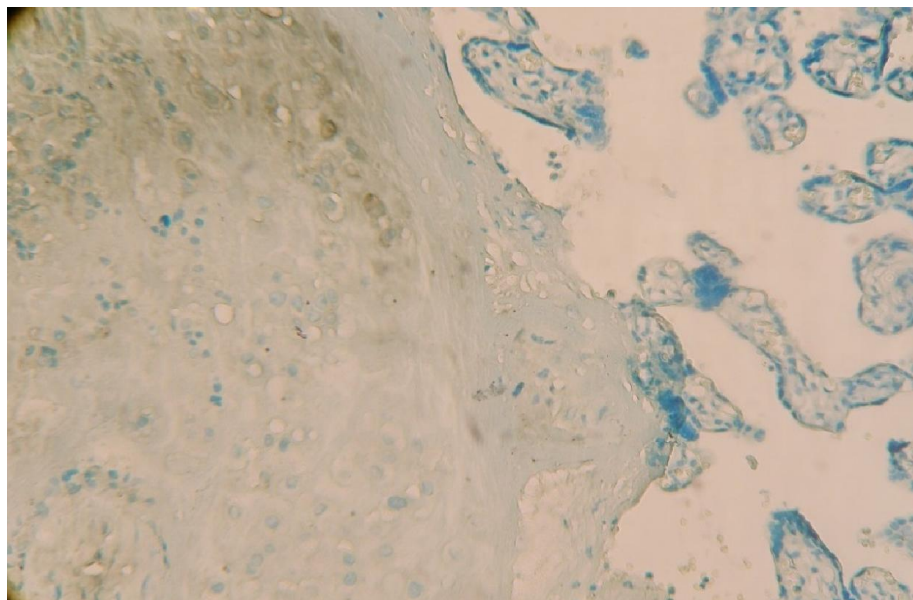


Рис. 4.13 Плацента породіллі (№ 110), яка під час вагітності мала прояви дисфункції плаценти при залізодефіцитній анемії. Відсутність експресії рецепторів естрогенів у децидуальних клітинах. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до рецепторів естрогенів. Ок. 10; об. 10

Результати дослідження експресії вакулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) не відрізнялися від показників одержаних у породілей, які не мали протягом вагітності проявів ДП при ЗДА. Виявлені імуногістохімічні зміни свідчили про нерівномірне збільшення інтенсивності експресії цього фактора росту в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферійного цитотрофобласта (рис. 4.14).

Це узгоджується з даними Костюка В. М. (2010), який встановив, що при ЗДА вагітних функціональна активність периферійного цитотрофобласта змінюється в залежності від ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії, а

також наголосив про тісний зв'язок проліферативних процесів з порушеннями функціональної активності внаслідок гіпоксії, що призводить до підсилення вільнорадикальних процесів [58].

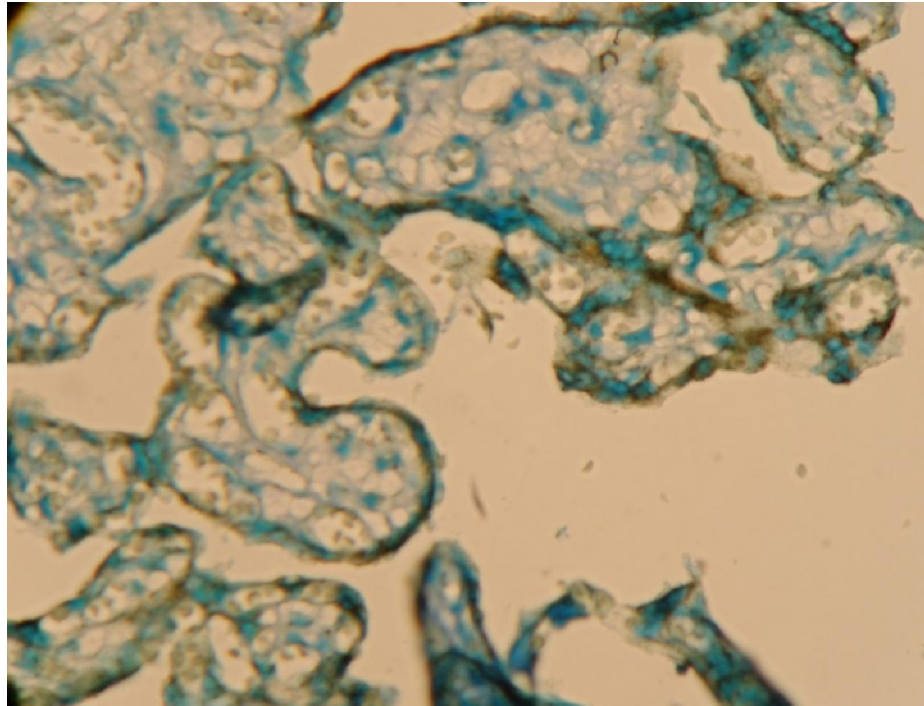


Рис. 4.14 Плацента породіллі (№ 89), яка під час вагітності мала прояви дисфункції плаценти при залізодефіцитній анемії. Нерівномірна інтенсивність експресії васкулярно-ендотеліального фактора росту (VEGF) в клітинах периферійного цитотрофобласта. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до VEGF. Ок. 10; об. 20

У зв'язку з цим значний науковий інтерес становлять результати дослідження стану нітрегічних систем цитотрофобласта. Аналіз імуногістохімічного дослідження NOS в порівняльному аспекті показав таке: експресія моноклональних антитіл до NOS була виявлена в усіх спостереженнях контрольної групи в цитоплазмі синцитію ворсинок усіх типів, а також нерівномірно в ендотелії фетальних капілярів (рис. 4.15) і в цитоплазмі ендотелію судин децидуальної оболонки (рис. 4.16).

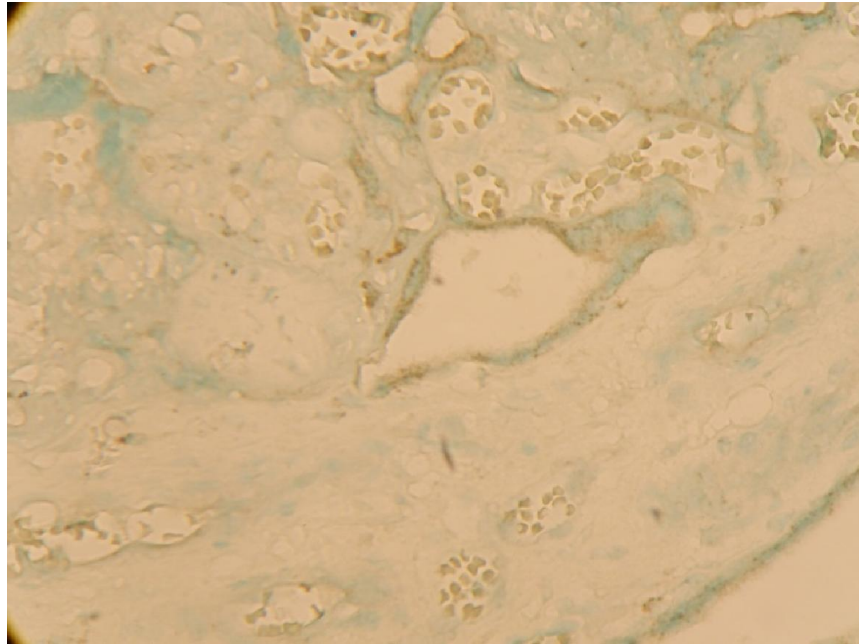


Рис. 4.15 Плацента жінки (№ 4) контрольної групи. Експресія ендотеліальної нітроксидсинтази в цитоплазмі синцитію ворсинок усіх типів, а також нерівномірно в ендотелії фетальних капілярів. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до NOS. Ок. 10; об. 10

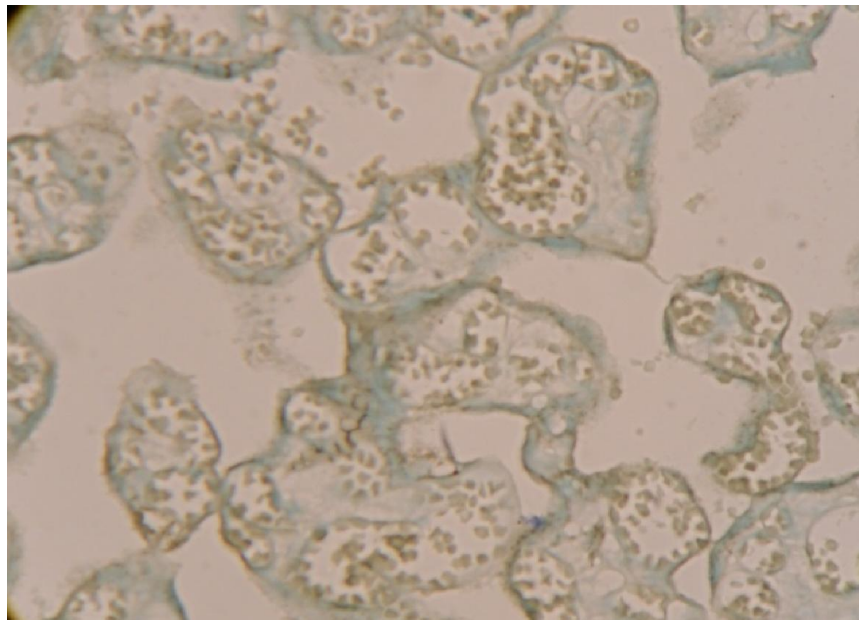


Рис. 4.16 Плацента жінки (№ 16) контрольної групи. Експресія ендотеліальної нітроксидсинтази в цитоплазмі ендотелію судин децидуальної оболонки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до NOS. Ок. 10; об. 10

У пацієток із ЗДА експресія NOS у структурах плаценти була ідентичною до результатів, одержаних у групі контролю, проте в частині ворсинок зазначалося нерівномірне зниження експресії в синцитії (рис. 4.17) і експресія майже не визначалася в ендотелії капілярів фетальних судин, особливо термінальних і середнього калібру ворсинок (рис. 4.18).

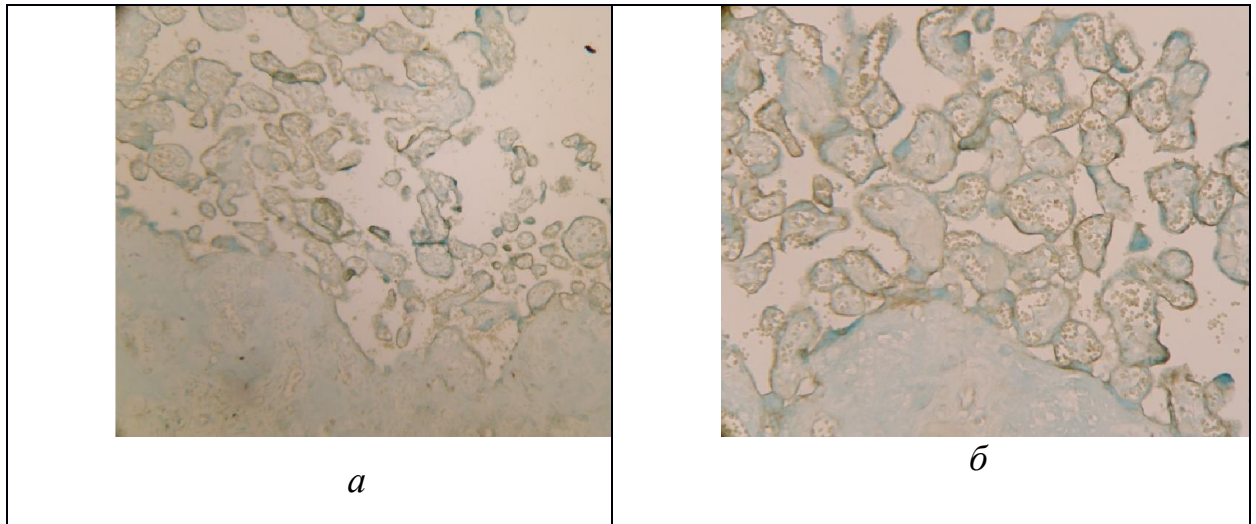


Рис. 4.17 Плацента жінки із залізодефіцитною анемією (№ 95). Нерівномірна експресія NOS в синцитії (*a* – центральні ділянки; *б* – периферійні). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами. Ок. 10; об. 20

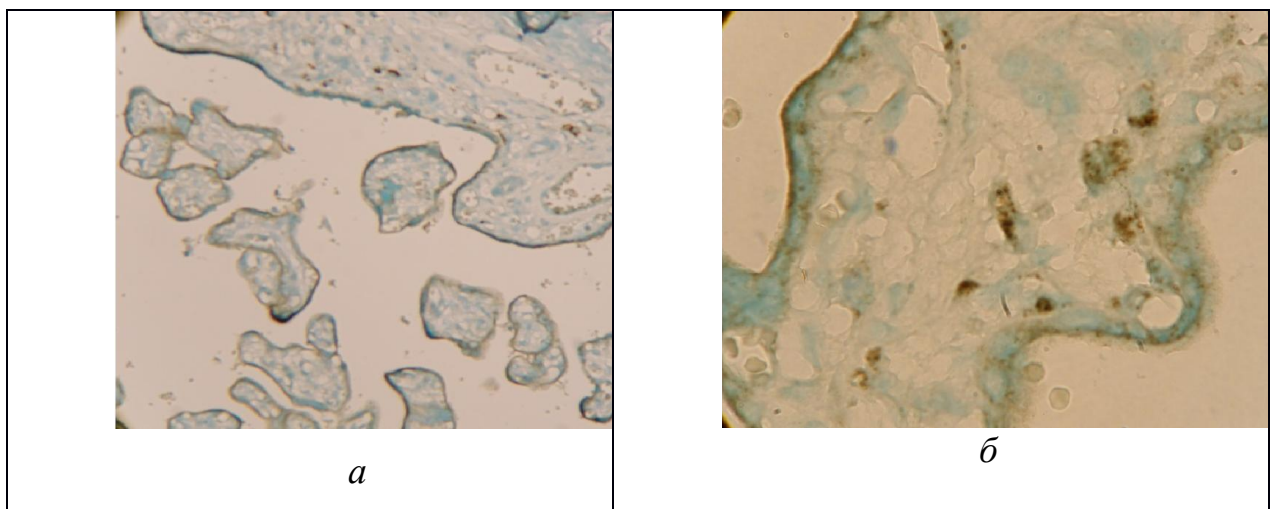


Рис. 4.18 Плацента жінки із залізодефіцитною анемією (№ 98). Відсутність експресії NOS в ендотелії капілярів у термінальних ворсинах (*a*) та у ворсинах середнього калібру (*б*). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до NOS. Ок. 10; об. 10 (*a*); Ок. 10; об. 40 (*б*)

Становлять інтерес зміни експресії NOS у плаценті жінок, які протягом вагітності мали прояви ДП при ЗДА. Нами встановлено, що у цієї групи обстежених експресія eNOS, як правило, була різко підвищена фокально в синцитії ворсинок (рис. 4.19).

З другого боку, у деяких випадках спостерігалось парадоксальне зниження експресії: вона була або цілком відсутня (рис. 4.19), або різко знижена (рис. 4.20). З огляду на те, що активність NOS у ворсинчастому хоріоні у нормі в 2–4 рази вища, ніж у материнській частині плаценти, і в 20–28 разів вища, ніж у міометрії, таке зниження може бути наслідком порушення диференціації синцитіотрофобласта [22, 110, 121].

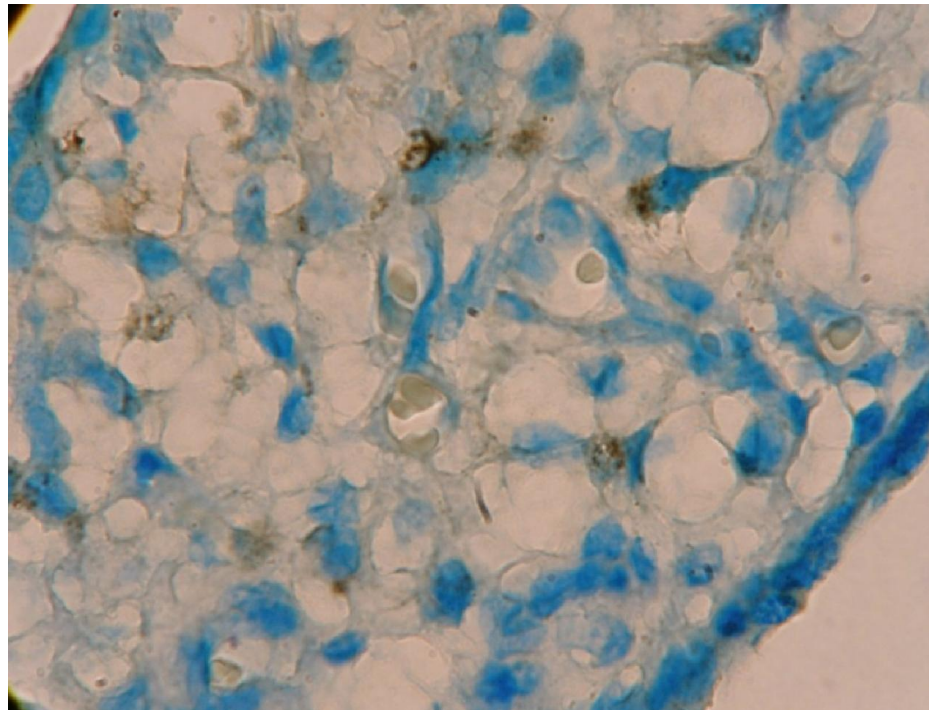


Рис. 4.19 Плацента породіллі (№ 105), яка під час вагітності мала прояви плацентарної дисфункції при залізодефіцитній анемії. Різко виражена експресія NOS у синцитії ворсинок (фокально). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до NOS. Ок. 10; об. 20

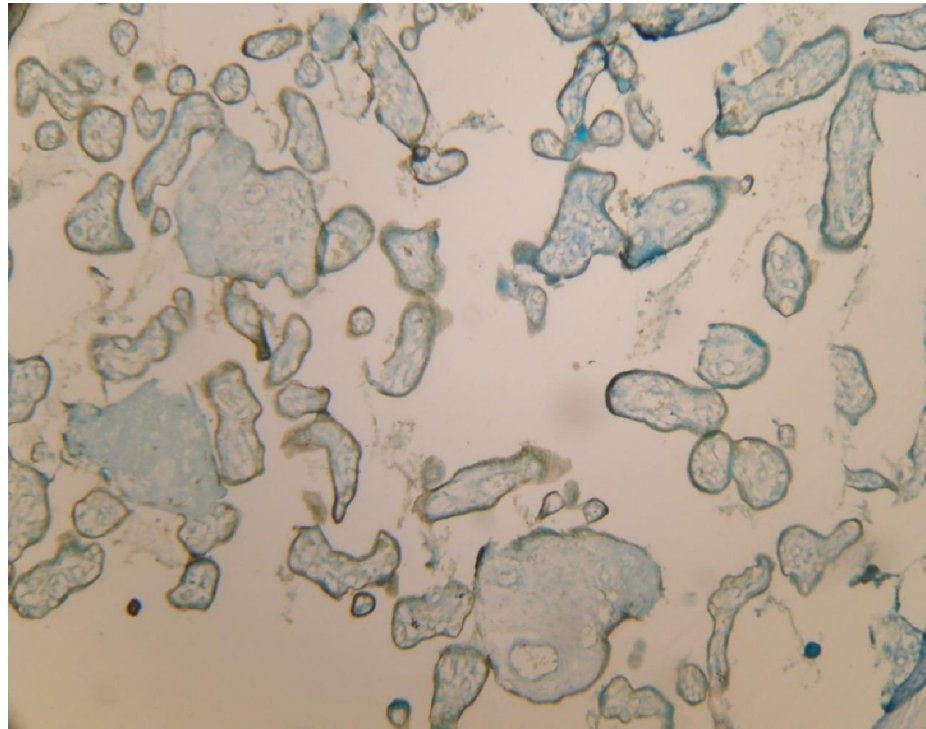


Рис. 4.20 Плацента породіллі (№ 92), яка під час вагітності мала прояви дисфункції плаценти при залізодефіцитній анемії. Зниження рівня експресії NOS до повної відсутності у синцитії ворсинок. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії з моноклональними антитілами до NOS. Ок. 10; об. 40

Таким чином, eNOS відіграє важливу роль у функціонуванні плацентарного бар'єру при фізіологічному перебігу вагітності та пологів, оскільки експресується (як показали наші дослідження) у цитоплазмі синцитію ворсинок і ендотелію фетальних капілярів, а також судин децидуальної оболонки, тобто в найбільш значущих структурах, що беруть участь в обміні речовин між матір'ю і плодом.

Слід зазначити, що у відомій роботі Orange S. J et al. (2003) йдеться про переважну локалізацію eNOS-позитивних ділянок у клітинах синцитіотрофобласта, а також ворсинок та децидуальної оболонки, тимчасом як у клітинах ендотелію термінальних судин ворсинок експресія даного ферменту була відсутня. При цьому навіть за умов тяжкого гестозу рівень експресії eNOS у зазначених вище морфологічних елементах не змінювався

[269]. Натомість, виявлені нами структурні зміни з нерівномірною експресією eNOS у фетальних капілярах і синцитії були виражені в плаценті породілей, що страждали на ЗДА протягом вагітності, з максимальними значеннями у тих випадках, коли при ЗДА виникала ДП.

Як видно з табл. 4.3, експресія eNOS у структурах плаценти видізнялася високою варіабельністю, що утруднювало кількісний аналіз одержаних даних.

Таблиця 4.3

## Експресія eNOS в структурах плаценти обстежених жінок

Показник		Група					
		Контрольна		ЗДА		ДП + ЗДА	
		Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона	Децидуальні клітини	Клітини ворсин хоріона
eNOS	min	1	1	0	0	0	0
	max	3	3	2	2	2	3
	M±m	1,8±0,2	2,0±0,2	1,5±0,2	1,6±0,2	1,7±0,2	2,2±0,2

Загалом, у вагітних із ЗДА експресія eNOS у структурах плаценти була ідентичною до показників, одержаних у групі контролю (у 70 % випадків – «+», у 10 % – «±»), однак у частині ворсинок відзначалося нерівномірне зниження експресії в синцитії, яка також майже не визначалася в ендотелії капілярів фетальних судин, особливо термінальних і ворсинок середнього калібру.

Становлять інтерес зміни експресії NOS у вагітних, в яких протягом



терміну гестації при ЗДА виникли прояви ДП, різко підвищена (до 3 балів) експресія реєструвалася у 60 % випадків фокально в синцитії ворсинок, була відсутня (10 % випадків) або різко знижена (20 % випадків).

На підставі виявлених закономірностей нами був запропонований патент на корисну модель № 95120, в якому наводиться спосіб прогнозування ДП у вагітних з ЗДА шляхом проведення імуногістохімічного її дослідження, який виділяється тим, що визначають експресію ендотеліальної нітроксидсинтази плаценти і за наявності парадоксальної, негативної або різко знижених показників такої у жінок з неускладненим перебігом вагітності визначають високий ризик розвитку ДП при наступних вагітностях.

Слід зазначити, що при поєднанні ДП та ЗДА в поодиноких спостереженнях у нашому дослідженні відзначалося незначне зниження маси плаценти та її розмірів. Крім того, у вагітних із ДП спостерігалося зниження розповсюдженості регенераторно-проліферативного маркера Ki-67 у ядрах синцитіальних структур ворсинок і зменшення показників проліферативного індексу, у порівнянні з групою контролю, а також значне зниження експресії до рецепторів естрогенів у децидуальних клітинах аж до відсутності її в клітинах ворсин хоріона. Проте, зниження експресії до рецепторів прогестерону осередкового характеру при плацентарній дисфункції зафіксовано тільки в клітинах ворсин хоріона.

Це вказує на виражені структурно-функціональні порушення при ДП на тлі анемії, які призводять до зміни внутрішньоутробного розвитку плода. Слід зазначити, що у жінок із ДП при ЗДА експресія eNOS мала власні особливості, які у більшості випадків проявлялися в більш вираженій інтенсивності експресії, що, очевидно, пов'язане з вираженою компенсаторною реакцією на синтропію ЗДА та ДП. Це дало підстави для розробки оригінальної корисної моделі (патент України на винахід № 95120 МПК (2014) А61В 10/00. Заявка № u201407297, заявл. 01.07.2014 р., опубл. 10.12.2014 р., бюл. № 23).

Втім, прогнозування перебігу наступних вагітностей, спираючись лише на матеріали імуногістохімічного дослідження посліду, одержаного після завершення пологів, вбачається складним завданням. З одного боку, морфологічні зміни у вигляді збільшення або пригнічення експресії того чи іншого патогенетично значущого білка мають нагромаджувальний характер, з другого – деякі з цих змін можуть мати характер відповіді на потужні впливи власне під час пологів. Тому для остаточного вирішення, яку роль відіграють ці білки під час адаптації до хронічної гіпоксії, зумовленої анемією, нами було проведено дослідження експресії генів, відповідальних за регуляцію цих адаптаційних процесів з метою порівняння даних геномічних досліджень та оцінки фенотипових проявів.

Наведені у розділі результати дослідження були опубліковані у таких фахових виданнях:

1. Анчева І. А. Стан нітрергічних систем у вагітних, що страждають на залізо-дефіцитну анемію / І. А. Анчева // Здоров'є жінки. – 2014. – № 5 (91). – С. 86–88.
2. Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази в плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії / І. А. Анчева, Т. Д. Задорожна // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 42–44.
3. Анчева І. А. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидеропенічного синдрому / І. А. Анчева // Вісник морфології. – 2014. – № 2 (Т. 20). – С. 406–409.
4. Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості васкулярно-ендотеліального чинника росту (VEGF) в плаценті у жінок з дисфункцією плаценти та анемією / І. А. Анчева // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 4 (65). – С. 11–14.

5. Анчева І. А. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти при її дисфункції у жінок з анемією вагітних / І. А. Анчева // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 4. – С. 57–66.
6. Анчева І. А. Експресія нітроксидсинтази в плацентарній тканині при залізодефіцитній анемії / І. А. Анчева // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 10–12.
7. Патент України № 95120 МПК (2014) А61В 10/00 Спосіб прогнозування дисфункції плаценти у вагітних з залізодефіцитною анемією / Запорожан В. М., Анчева І. А., Задорожна Т. Д. ; заявник та правовласник: Одеський національний медичний університет. – № u201407297; заявл. 01.07.2014 р., опубл. 10.12.2014 р., бюл. № 23.

## РОЗДІЛ 5

ЕКСПРЕСІЯ РЕГУЛЯТОРНИХ ГЕНІВ У ЖІНОК ІЗ РІЗНИМ СТАНОМ  
ФЕРОКІНЕТИКИ ТА ГЕМОДИНАМІКИ  
У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД»

При аналізі генної мережі, відповідальної за адаптивні зміни в організмі вагітної при залізодефіциті (рис. 5.1), встановлено, що найбільше значення мають функціональні зв'язки між генами *HIF1A*, *eNOS* та *VEGFA*.

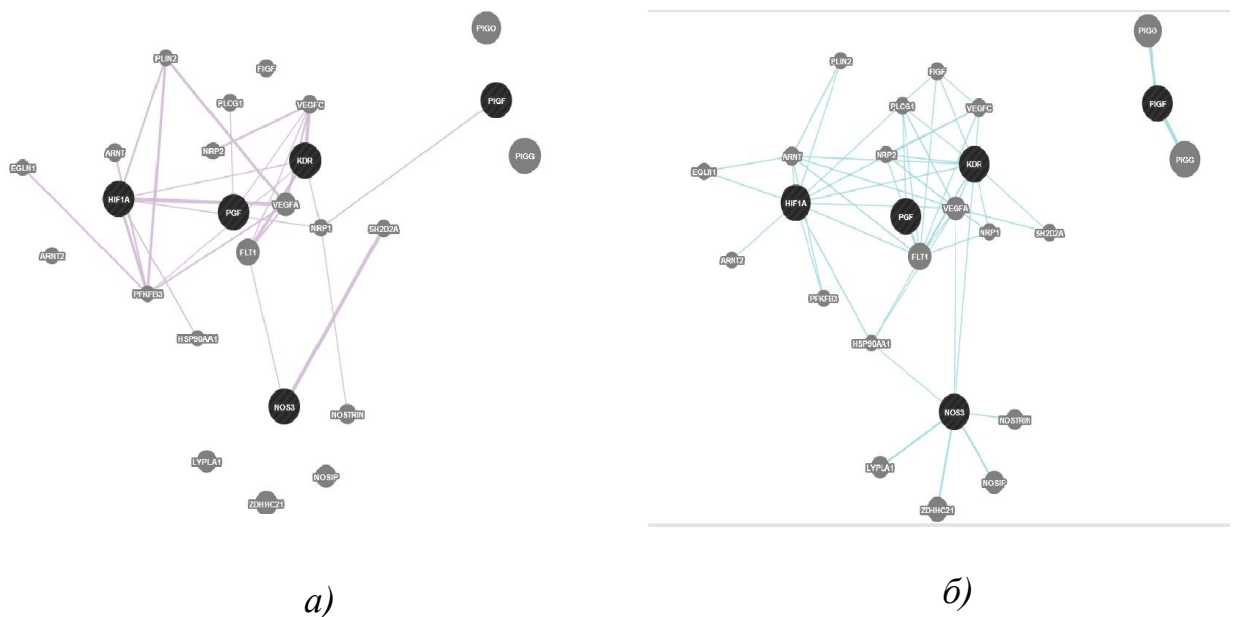


Рис. 5.1 Графічне зображення відношень ко-експресії (а) та участі в основних регуляторних сигнальних шляхах (б) генів-кандидатів при анемії вагітних (GeneMania, 2015) [208 ]

При аналізі експресії гена *HIF1A* встановлено, що її мінімальні значення щодо вихідного рівня за контрольним геном за кожним зразком у І групі дорівнювали  $3,37 \cdot 10^3$ , тимчасом як максимальне значення –  $4,56 \cdot 10^5$ . Така широка амплітуда коливань свідчить про те, що рівень кисневого забезпечення тканин варіює у широких межах. Натомість, у ІІА групі діапазон коливань значень експресії відповідав  $2,52 \cdot 10^2$ – $6,90 \cdot 10^7$ , а у ІІВ групі – від  $4,94 \cdot 10^3$  до  $5,78 \cdot 10^5$ .

Таким чином, відносна експресія гена *HIF1A* у пацієток з ЗДА (рис. 5.2) була значно вищою (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4), аніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). При цьому наявність ДП, вочевидь, збільшувала експресію гена *HIF1A*, у порівнянні з контролем, у дещо меншій мірі (ВШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3;  $p < 0,01$ ), що можна розцінювати як прояв адаптації до хронічної гіпоксії.

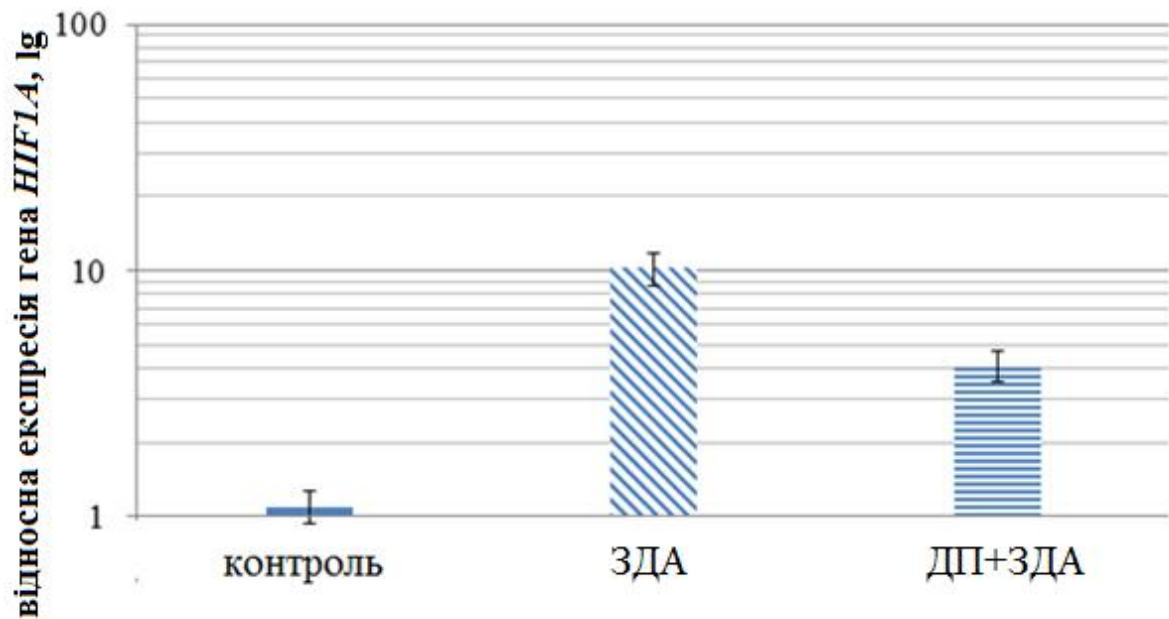


Рис. 5.2 Відносна експресія гена *HIF1A* у плаценті обстежених породілей

Загалом, зміна експресії гена відображається у зниженні кількості РНК, а відповідно й у зменшенні трансляції та продукції відповідного білка. Наявність реципрокних співвідношень з іншими регуляторними факторами (фактори росту, цитокіни, вазодилатуючі та вазоконстрикторні фактори – PDGF, EGF, FGF2, IGF2, TGFB1, HGF, TNF, IL1B, ангіотензин-2, тромбін) потребує врахування стану ендотеліальної функції та цитокінового профілю у таких вагітних, проте індукція синтезу білка HIF1 є найбільш вираженою саме при хронічній гіпоксії.

Таким чином, дотримання вимог чинного клінічного протоколу у вагітних із ЗДА має нівелювати несприятливі впливи гіпоксії на стан регуляції окисно-відновного гомеостазу та функціональні резерви організму вагітної, що, власне, й спостерігалось у нашому дослідженні з огляду на задовільні перинатальні результати, одержані у ІІА та ІІВ клінічних групах.

Становлять значний інтерес особливості аналізу експресії гена *HIF1A* у пацієнток ІІВ групи, у яких перебіг вагітності ускладнився дистресом плода. Як видно з рис. 5.3, проведений  $\Delta\Delta C_t$  аналіз свідчить про те, що для них були характерні максимальні значення експресії показника (ВШ=8,3; ДІ 95 % 4,9–11,6).

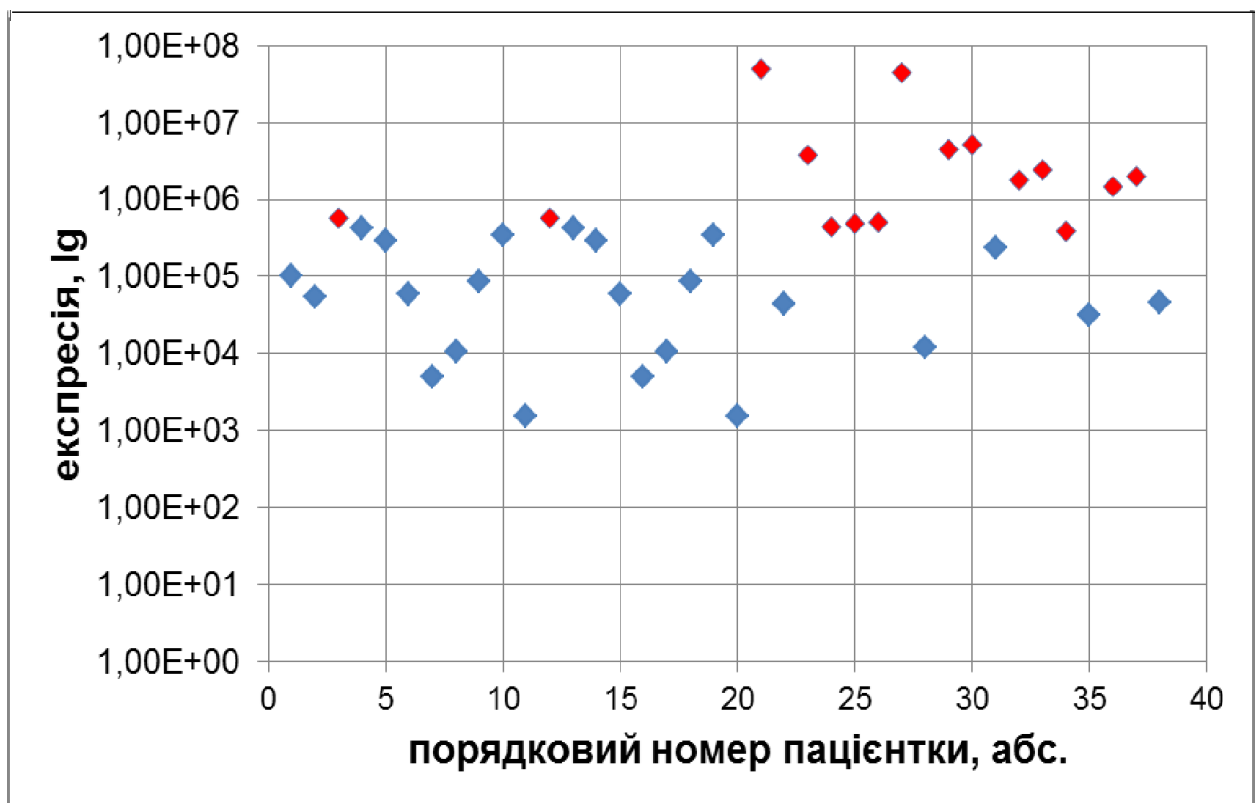


Рис. 5.3 Діаграма розсіяння експресії гена *HIF1A* при дисфункції плаценти (позначені клінічні випадки дистресу плода)

Таким чином, наявність тяжкого гіпоксичного стану є основним фактором, що зумовлює зростання експресії гена *HIF1A*. Це спостереження цілком узгоджується з даними, отриманими нещодавно фахівцями інституту Ховарда Хьюгса (Каліфорнія, США), які довели, що гіпоксія діє синергічно із

стимуляцією рецепторів до антигену Т-клітин та їх корецептора CD28, підсилюючи таким чином експресію Mir-210 яка, власне, й регулюється HIF-1 $\alpha$ , ключовим транскрипційним регулятором поляризації TH17 [208]. Існування зворотного негативного зв'язку між HIF1 $\alpha$  та miR-210 зумовлює зниження експресії Mir-210 та, відповідно, продукції прозапальних цитокінів. Таким чином, зростання експресії гена *HIF1A* має саногенетичне значення.

У дослідженнях Дубініної В. Г. і співавт. (2007, 2013) свого часу було показано, що дизрегуляційні порушення можуть бути первинними, якщо вони виникають внаслідок первинних патологічних змін в апараті регуляції, або вторинними, якщо вони зумовлені початковим патологічним процесом у структурі-мішені, але набувають внаслідок низки умов значення провідного патогенетичного механізму [38, 65, 269].

У цілому, сьогодні можна вважати, що дизрегуляція – це загальнобіологічна категорія: вона може виникати в усіх живих системах і на всіх структурно-функціональних рівнях складного організму, охоплювати різні процеси, органи і системи. У деяких випадках, як наприклад при гестаційній патології, дизрегуляційні зрушення можуть стати підґрунтям для виникнення патологічного субстрату. При цьому природа і механізми саногенетичних процесів залежать від патогенетичної структури захворювання, тобто від того, які органи і системи охоплені патологічним процесом. Вважається, що саногенез індукується патогенезом і починається з моменту впливу патологічного фактора на організм [65, 269, 272]. У нормальних умовах саногенетичні процеси не проявляються, їх роль виконують захисні адаптаційні механізми. Якщо ж останні виявляються недостатніми, виникає патологічний процес, який активує спочатку закладені, але не активні саногенетичні процеси та індукує виникнення нових саногенетичних механізмів згідно з особливостями патологічного процесу, що розвивається. Так само, як і патологічний процес, саногенетичні механізми можуть бути локальними та загальними. Щодо поєднання ДП і ЗДА, ми вважаємо більш цікавими для дослідження місцеві саногенетичні

механізми, що відбуваються на рівні ФПК.

Згідно із загальноприйнятою думкою [38, 70, 124, 135, 163], сьогодні загальним недоліком багатьох досліджень є те, що вони визначають кількісну сторону змін (підвищення або зниження вмісту тих чи інших біологічно активних речовин, кількості рецепторів, рівня гормонів), але не вивчають біологічне значення цих показників. Аналіз будь-якого процесу, у сенсі дизрегуляційної патології потребує розуміння біологічної значущості змін, що виявляють – чи є вони патогенетичними або саногенетичними. Таким чином, знання дизрегуляційних механізмів і розуміння їх біологічного значення забезпечують правильний підхід до вивчення патологічних процесів та розробки їх патогенетичної терапії. Не є виключенням й ЗДА при вагітності, на тлі якої внаслідок недостатньо активних саногенетичних процесів нерідко виникають інші ускладнення гестації.

Так, при аналізі експресії гена *VEGFA* нами були визначені певні відмінності між групами (рис. 5.4) у вигляді суттєвого зростання показника у ПА та ПВ клінічних групах.

Слід зазначити, що більш ранні публікації інших авторів практично не приділяли уваги зростанню активності судинного ендотеліального фактора росту при ЗДА. На думку Andraweera P. et al. (2012), зниження продукції *VEGF* у самиць щурів та їх нащадків пояснюється здебільшого дефіцитом в раціоні білка та фолієвої кислоти, але не дефіцитом заліза [257]. Натомість Ranganathan P. Et al. (2011) у своєму експериментальному дослідженні показали тісний зв'язок між аліментарним дефіцитом заліза та зниженням концентрації церулоплазміну в крові вагітних щурів, однак ці автори не змогли довести наявність суттєвих змін експресії гена *VEGF*. Ми вважаємо, що використання експериментального підходу для дослідження особливостей функціонування регуляторних генних мереж є методологічно некоректним, адже ж естральний цикл тварин суттєво відрізняється від оваріально-менструального циклу людини, а процеси гестації у вищих і нижчих ссавців є вельми неподібними.



Тому визначені нами особливості експресії гена *VEGFA* мають значну наукову новизну й свідчать про те, що ангиогенез на тлі хронічної гіпоксії, зумовленої ЗДА у вагітної жінки, суттєво змінюється протягом вагітності.

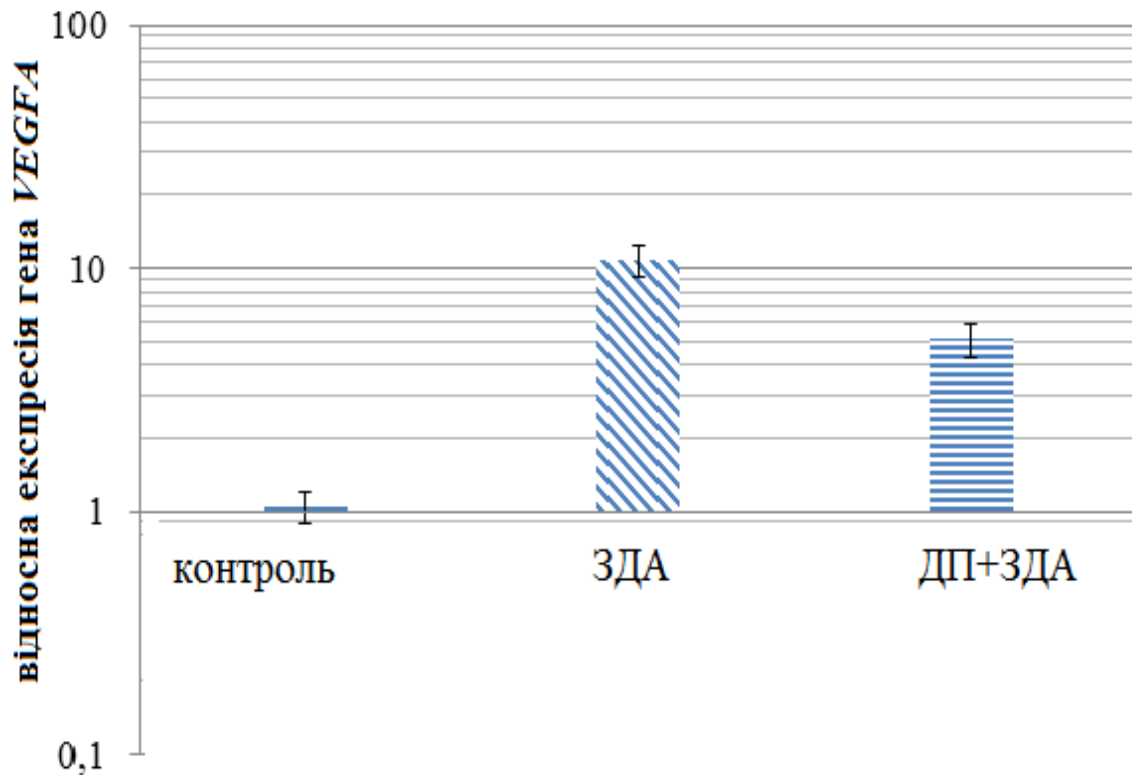


Рис. 5.4 Експресія гена *VEGFA* у плацентарній тканині

Перевагою застосованого методу є те, що достовірне перевищення величини цільового сигналу від амплікону над фоновою флуоресценцією і шумами (рис. 5.5–5.8) дозволяє за графіками наростання флуоресценції, одержаних після вирахування фону і згладжування, встановити деяке порогове значення флуоресценції (RT), однакове для всіх спільно аналізованих проб. Наприклад, для клінічного випадку, наведеного на рис. 5.5, це значення дорівнює 0,52  $\Delta$ RN.

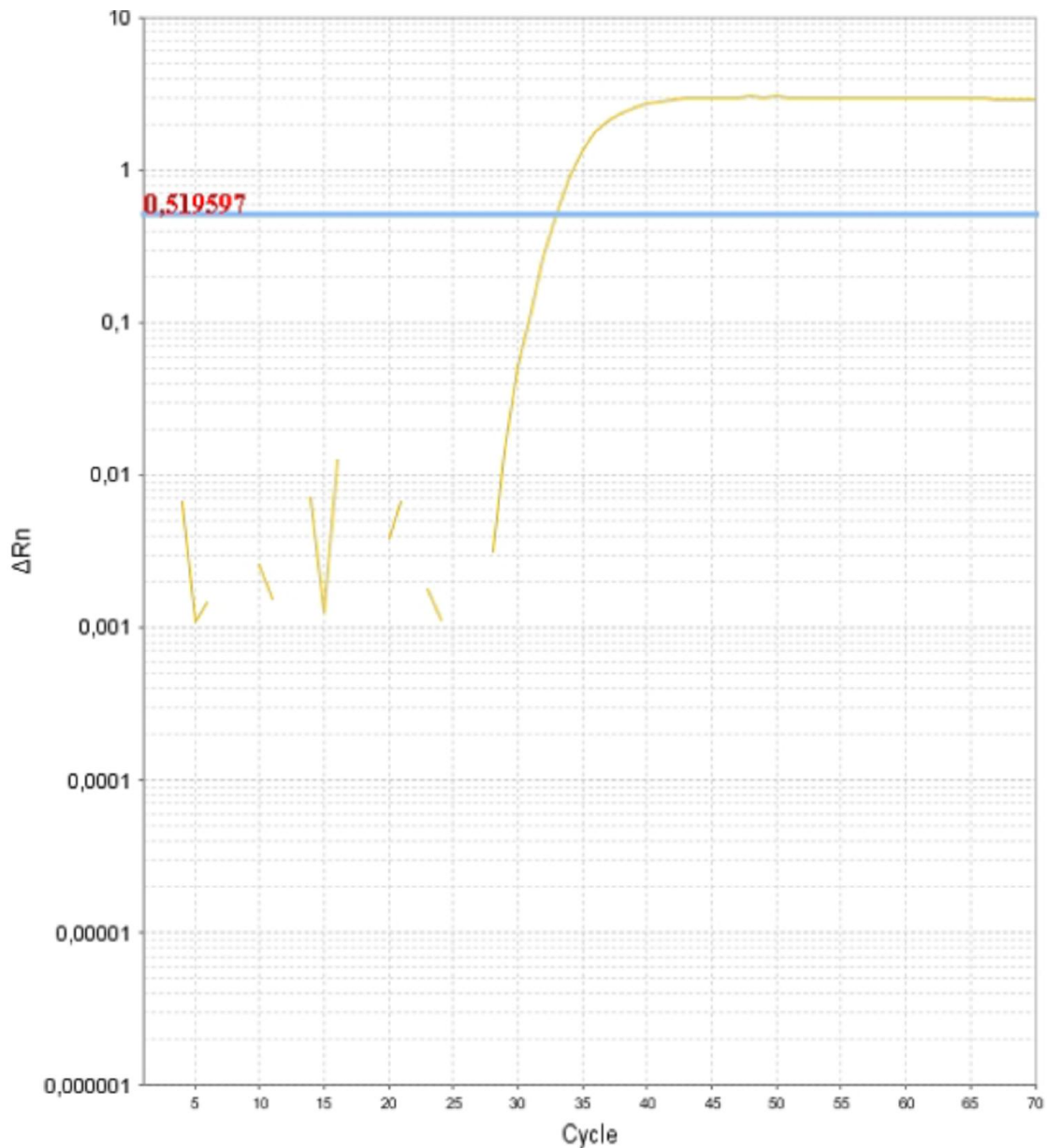


Рис. 5.5 Графік наростання флуоресценції при дослідженні експресії гена *HIF1A* у вагітної із залізодефіцитною анемією

Як видно з наведених на рис. 5.5 графіків, декремент наростання флуоресценції в цілому залежить від ступеня вираженості залізодефіцитної анемії і є найвищим саме для гена *HIF1A* (див. рис. 5.6).

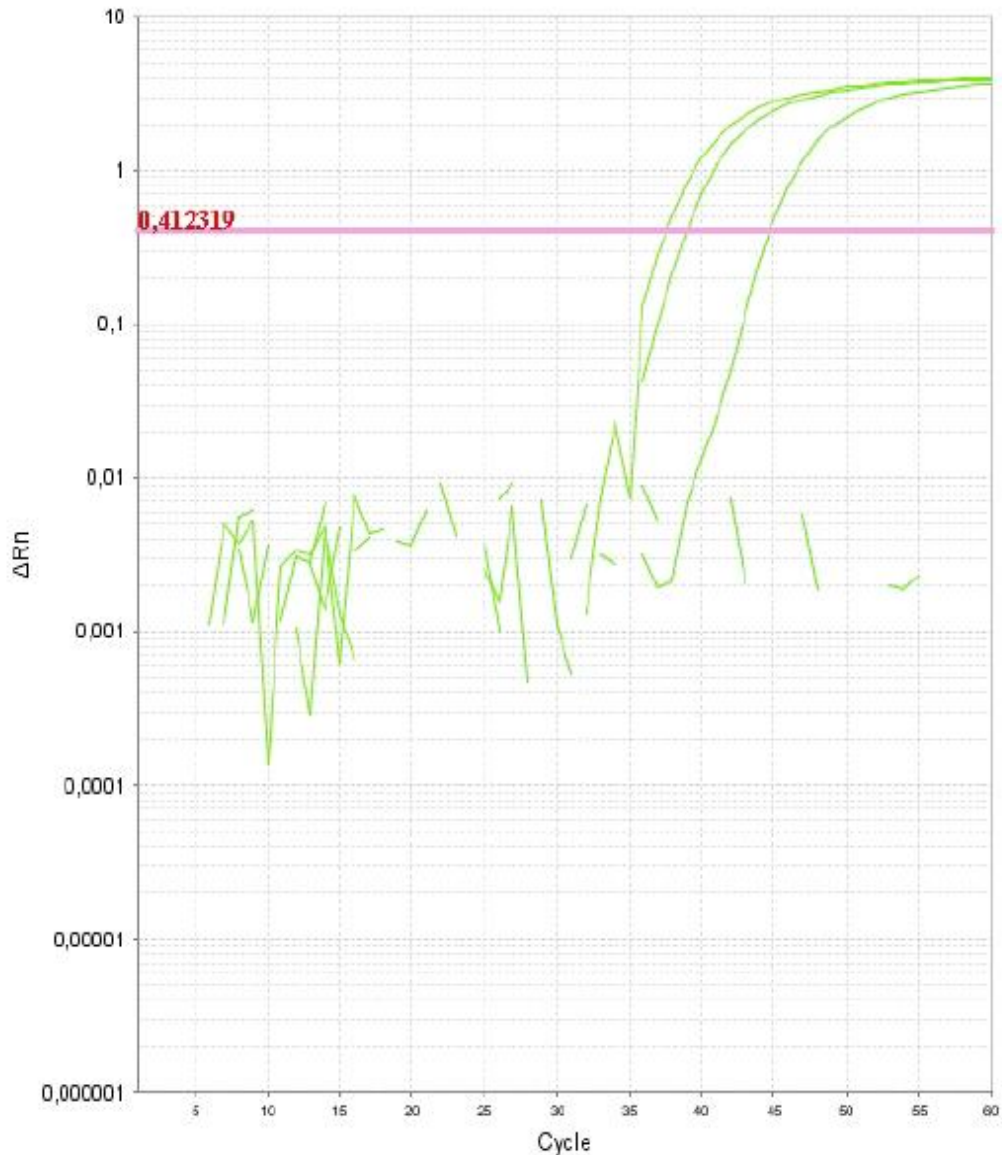


Рис. 5.6 Графік наростання флуоресценції при дослідженні експресії гена *VEGFA* у вагітної із залізодефіцитною анемією

Коректне встановлення  $RT$  (вище порога детекції, але в межах  $\log$ -фази) здійснюється вручну або за допомогою програми ампліфікатора. Якщо для досліджуваних проб визначити значення порогового циклу ( $C_t$  – від англ. *Threshold cycle* – кількість раундів ампліфікації, необхідне для досягнення порогового значення), то для будь-якого досліджуваного зразка  $k$  при пороговому значенні  $RT$  вірна формула:  $RT = A \times X_0^k \times (1 + E_k) \times C_t^k$ , де  $A$  – константа (коефіцієнт пропорційності).

З наведеної формули можна дійти висновку: що менша стартова кількість копій ДНК-мішені ( $X_0$ ), то більша кількість циклів ампліфікації ( $C_t$ ), необхідна для досягнення порогового значення. Характеристики приладів, що найбільш широко використовуються в клінічній діагностиці для Real-Time PCR, такі, що для детекції поодиноких копій ДНК-мішені в досліджуваній пробі потрібно 35–37 циклів ампліфікації.

На рис. 5.7 наведено графік наростання флуоресценції при дослідженні експресії гена *eNOS* у вагітної із ЗДА.



Рис. 5.7 Графік наростання флуоресценції при дослідженні експресії гена *eNOS* у вагітної із залізодефіцитною анемією

Слід зазначити, що зростання експресії гена *VEGFA*, яке спостерігалось у вагітних ІА та ІВ клінічних груп цілком узгоджується з результатами імуногістохімічного дослідження. Так, у вагітних із ЗДА спостерігалось нерівномірне збільшення інтенсивності експресії білка *VEGFA* в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.

Відсутність суттєвих відмінностей за експресією гена *PIGF* у вагітних з різним станом ферокінетики та гемодинаміки у системі «мати-плацента-плід» можна пояснити тим, що при нормальній вагітності плацента продукує малі кількості плацентарного фактора росту і його антагоніста, sFlt-1 (розчинна FMS-подібна тирозинкіназа-1, варіант рецептора *VEGFR-1*). Таким чином, підвищений синтез sFlt-1 призводить до зниження рівня вільно циркулюючого *PIGF*, що асоціюється з дисфункцією ендотеліальних клітин [272, 275].

Наведені у розд. 3 і 4 результати переконливо свідчать, що хронічна гіпоксія, яка виникає при ЗДА, негативно впливає на процеси формування децидуальної тканини ворсин хоріона. Зниження інтенсивності ангіогенезу гілчастого типу може стати причиною вираженого дефіциту капілярів ворсин та, зрештою, призвести до ДП, зумовленої недостатнім розвитком судинної сітки плаценти.

Відомо, що на стадії розвитку ворсинчатого дерева помірна гіпоксія здатна стимулювати проліферативну спроможність цитотрофобласта, транскрипцію судинного ендотеліального фактора, ангіогенез гілчастого типу з розвитком надлишкової капіляризації ворсин [26, 110]. При цьому збільшується маса плаценти, за рахунок чого компенсується недостатня матково-плацентарна перфузія і тривало зберігається нормальна судинна резистентність у тканині плаценти. Однак у більшості випадків під впливом гіпоксії відбувається стимуляція плацентарного фактора росту, що призводить до зниження інтенсивності ангіогенезу гілчастого типу, який приходить на зміну нерозгалуженому ангіогенезу. Це спричиняє формування вираженого дефіциту капілярів ворсин. У результаті відсутній баланс між

гілчастим і негілчастим ангиогенезом, який у другій половині вагітності підтримує нормальний розвиток судинної сітки плаценти.

Як видно на рис. 5.8, наростання флуоресценції при дослідженні експресії гена *PIGF* у вагітної із ЗДА відрізнялося від інших досліджених генів, критичне значення було встановлено лише для 0,03  $\Delta Rn$ .

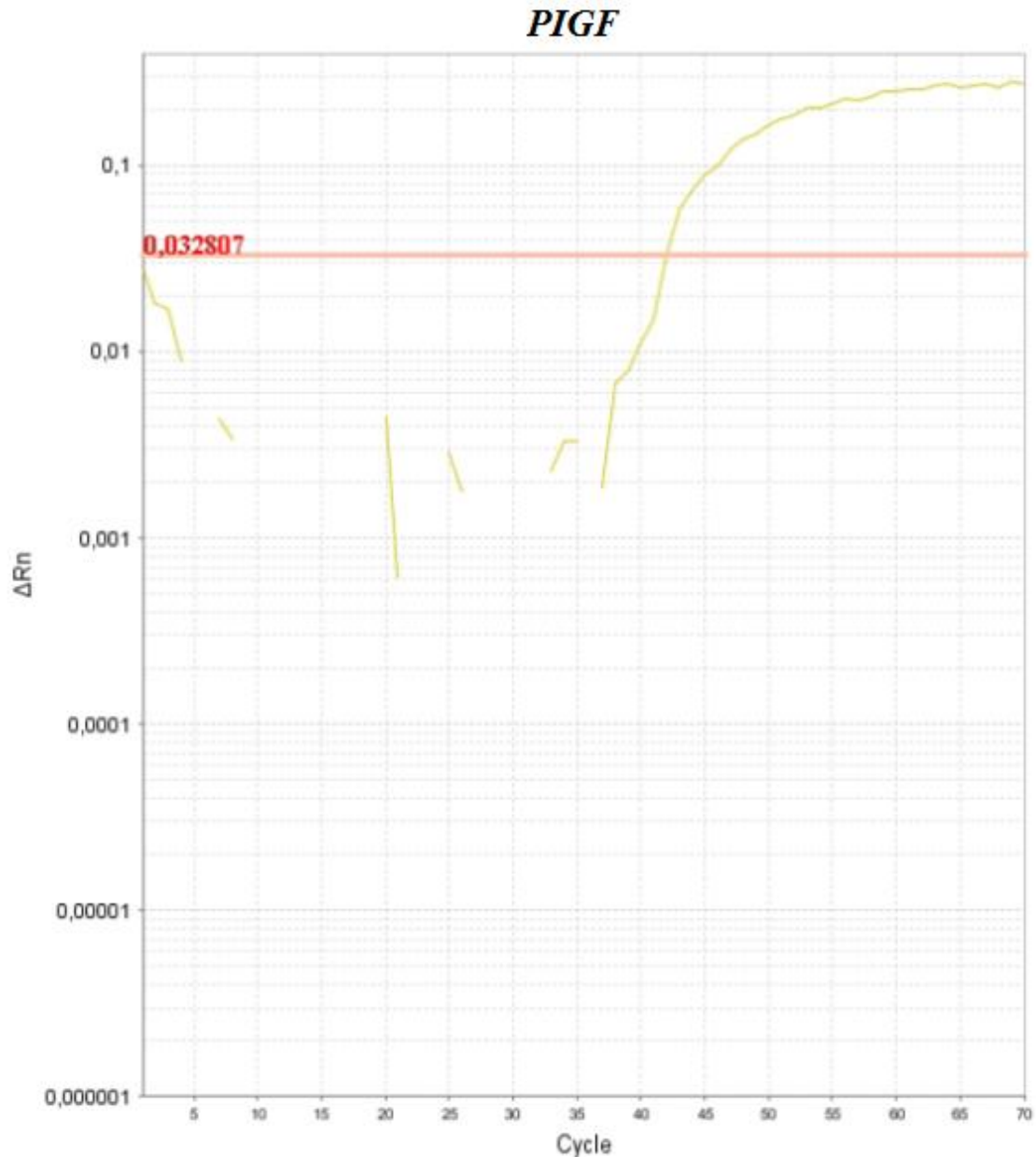


Рис. 5.8 Графік наростання флуоресценції при дослідженні експресії гена *PIGF* у вагітної із залізодефіцитною анемією

Порушення плацентарного ангиогенезу і відсутність формування нормального ворсинчатого дерева призводять до розладів кровообігу вже на

ранніх термінах гестації, що зрештою зумовлює ранній розвиток ЗВУР.

Дефіцит обмінної поверхні плаценти утворюється в основному за рахунок зниження кількості артеріол термінальних ворсин – внаслідок їх недостатнього утворення і облітерації в результаті тромбоемболічних і вазоспастичних процесів [26].

У зв'язку із цим дослідження експресії генів *PIGF* та *eNOS* виглядають додатковим доказом важливості корекції ферокінетичних порушень на якомого ранніх термінах вагітності.

При аналізі експресії гена *eNOS* були визначені певні відмінності між групами (рис. 5.9) у вигляді зростання показника в 1,4 разу (ВШ=1,4; ДІ 95 % 1,1–1,8) у І клінічній групі та різкого зниження (у 10 разів – ВШ=10,0; ДІ 95 % 8,8–11,2) у ІІА клінічній групі.

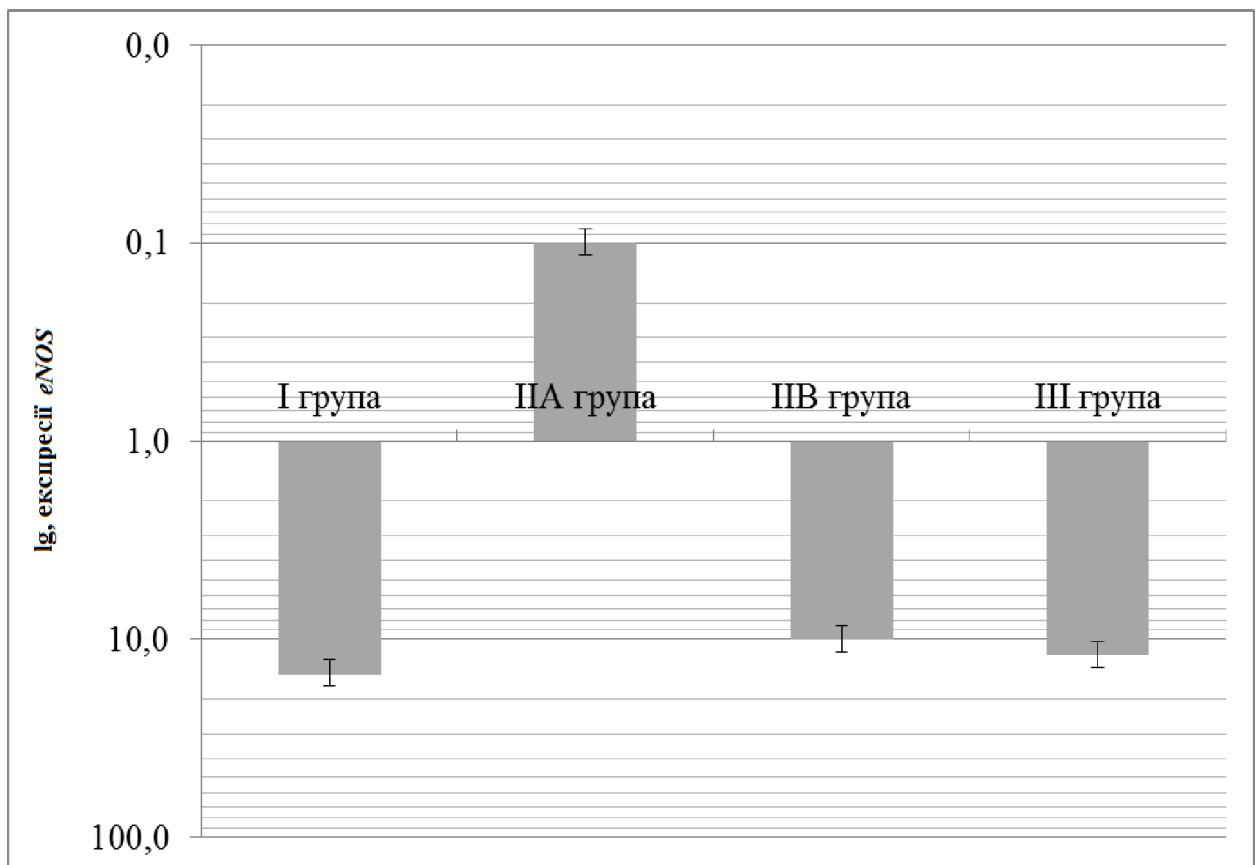


Рис. 5.9 Експресія гена *eNOS* у обстежених жінок

При зіставленні виявлених змін експресії гена *eNOS* із фенотиповими проявами нами встановлено, що експресія ендотеліальної нітроксидсинтази у

пацієнок з ДП у цитоплазмі синцитію ворсинок і ендотелію фетальних капілярів, а також судин децидуальної оболонки зменшується, а за наявності поєднання ДП та ЗДА відбувається парадоксальне зростання експресії ферменту. Таким чином, пригнічення експресії гена *eNOS* є відображенням вичерпання адаптаційних можливостей організму.

Наведене свідчить, що рутинне призначення прекурсорів оксиду азоту (препарати L-аргініну) у жінок з проявами гестаційної ендотеліопатії, яке рекомендують деякі автори, може не давати очікуваного ефекту у зв'язку із наявністю генетично детермінованого дефіциту продукції ендотеліальної нітроксидсинтази. З другого боку, при ізольованій ЗДА зміни експресії гена *eNOS* є менш вираженими.

Натомість, при аналізі експресії генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* встановлено таке (рис. 5.10).

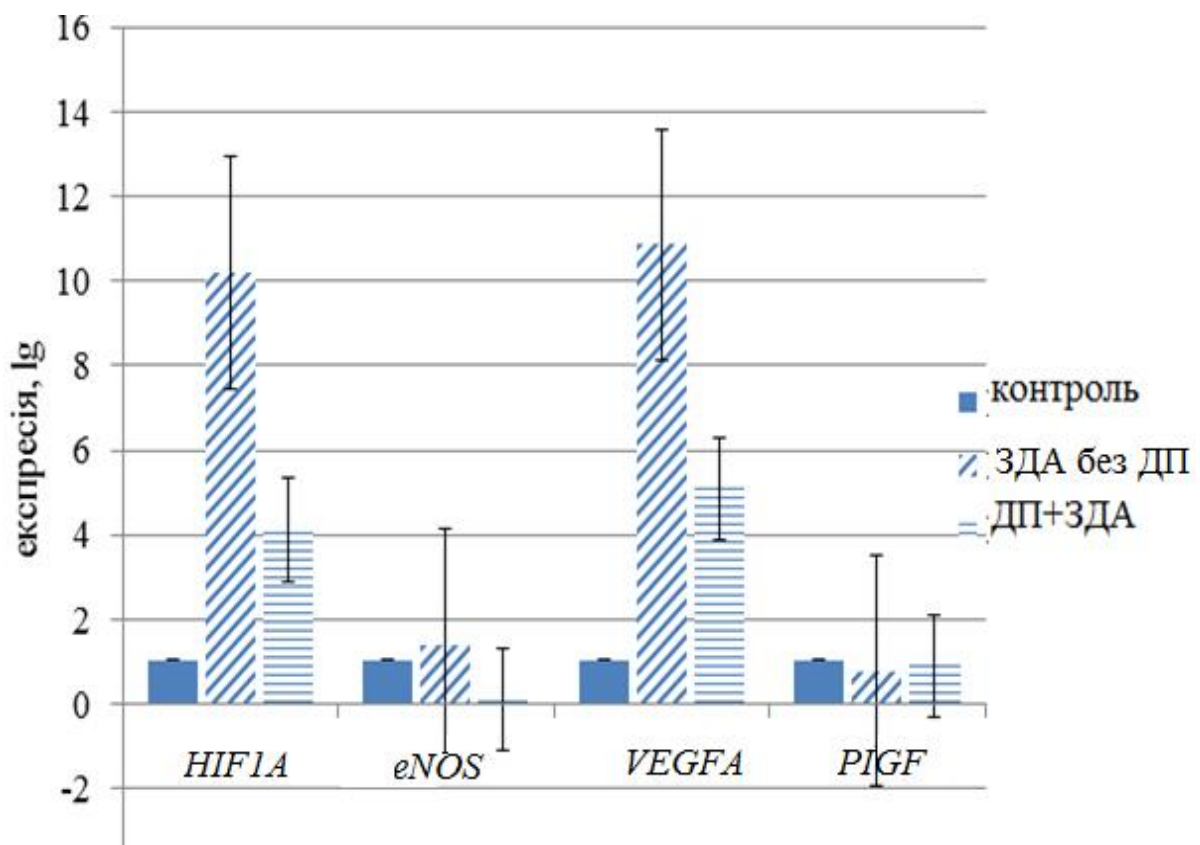


Рис. 5.10 Експресія генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* у обстежених пацієнок



По-перше, найменш виражені зміни при ЗДА відбулися щодо експресії гена *PIGF*, тимчасом як активність експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* різко збільшилася. По-друге, експресія гена *eNOS* залежала від ступеня вираженості ДП – за наявності даного ускладнення експресія цього гена різко знижувалася.

Зважаючи на те, що активність експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* при ЗДА збільшувалася, відповідно у 10,2 та 10,9 разу, менш виражений приріст експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* у вагітних із ДП, що виникла при АВ та супроводжувалася парадоксальним зниженням експресії гена *eNOS*, можна пояснити вичерпанням адаптаційних можливостей організму.

У табл. 5.1 наведено результати порівняння рівнів експресії досліджуваних генів. Як видно з наведених даних, найбільш значущими є відмінності за експресією гена *PIGF*, яка була максимальною у II клінічній групі.

Таблиця 5.1

Результати міжгрупового порівняння експресії генів *eNOS* та *PIGF*

<i>eNOS</i>				<i>PIGF</i>			
Група	+	-	Σ	Група	+	-	Σ
Контроль	3	7	10	Контроль	4	6	10
ЗДА	4	6	10	ЗДА	9	1	40
$\chi^2 = 0,220; p = 0,639$				$\chi^2 = 5,495; p = 0,019$			
Контроль	3	7	10	Контроль	4	6	10
ДП + ЗДА	3	17	20	ДП + ЗДА	7	13	20
$\chi^2 = 0,938; p = 0,333$				$\chi^2 = 0,072; p = 0,789$			
ЗДА	4	6	10	ЗДА	9	1	10
ДП + ЗДА	3	17	20	ДП + ЗДА	7	13	40
$\chi^2 = 2,329; p = 0,127$				$\chi^2 = 8,103; p = 0,004$			

При подальшому аналізі особливостей експресії генів залежно від застосування різних підходів до ведення жінок з ізольованою ЗДА та ДП при ЗДА, нами були одержані дані, які свідчать про вкрай незначний вплив засобів фармакокорекції проявів ДП на кількість РНК, що утворювалася у плацентарній тканині (рис. 5.11).

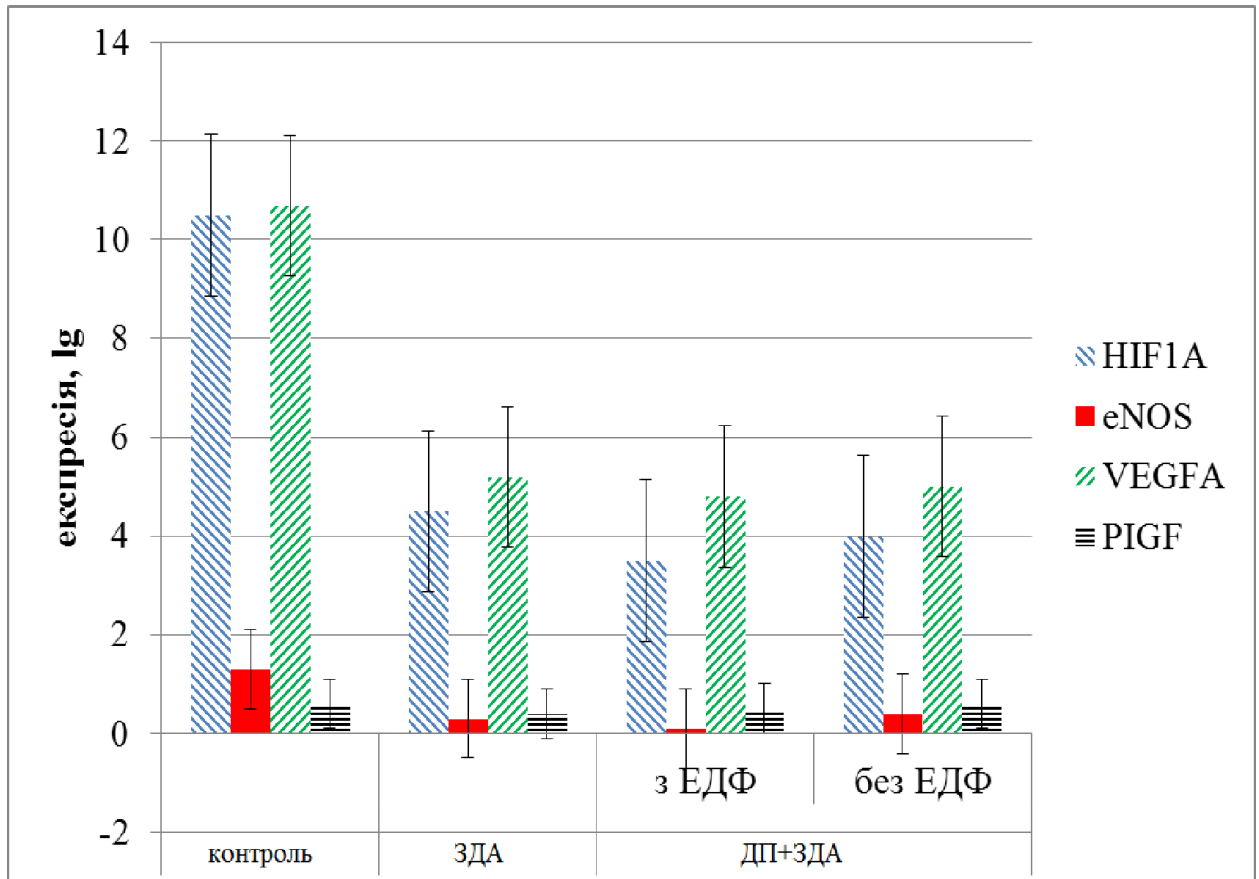


Рис. 5.11 Експресія генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* у плацентарній тканині

Враховуючи той факт, що всі жінки із ЗДА одержували протягом вагітності препарати заліза, можна вважати дискусійним, наскільки зростання експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* зумовлене лише гіпоксичним станом, а наскільки – ймовірним впливом іонів заліза на рівні системи цитохромів та інших залізовмісних ферментів. Так, відомо, що ген *HIF1A* регулює внутрішньоклітинний обмін заліза, однак яким чином надходження іона заліза в клітину змінює експресію даного гена, поки що достеменно невідомо. Це пов'язано, насамперед, з недостатнім розумінням того, як саме

відбувається трафік заліза у мітохондрії та як функціонують ISC-кластери. Найбільш популярною є так звана гіпотеза «цілуй та тікай» ('kiss and run' hypothesis), яка постулює пряме надходження заліза трансферину до мітохондрій через нетривалий контакт з ендосомами [231]. Вважається, що залізо після цього надходить до цитозолу й вже потім спрямовується до мітохондрій шляхом взаємодії з глутаредоксинами Grx3 та Grx4, а також транспортного білка мітоферину SLC25A37, локалізованого на внутрішній мембрані мітохондрій.

Слід також враховувати й можливий вплив препаратів заліза на експресію гена *HIF1A* шляхом впливу на активність синтезу гему у циклі Шеміна. Універсальний прекурсор  $\delta$ -АЛК надходить з цитозолу та перетворюється на порфобіліноген, гідроксиметилбілан, уропорфіриноген III та копропорфіриноген III. Останній окиснюється до протопорфіриногену IX та імпортується до мітохондрій, де в подальшому підлягає окисненню до протопорфірину IX. На останній стадії даного циклу ферохелатаза каталізує включення іона двохвалентного заліза  $Fe^{2+}$  до протопорфірину IX, утворюючи гем, який інкорпорується до гемових білків. У клітинах нееритроїдного походження лімітуючим фактором у біосинтезі гему є синтез  $\delta$ -АЛК.

Щодо ISC-кластерів, то вважається, що цистеїн десульфуреза Nfs1 (nitrogen fixation homologue 1, відома також як ISCS), у комплексі з ISD11 (iron-sulfur protein biogenesis, desulfurase-interacting protein 11), утворюють елементарну сірку, тимчасом як залізов'язувальний білок фратаксин виконує функції донора заліза. Мітохондріальні білки Grx5 та Abcb7 беруть участь в утворенні ISC, які власне й впливають на експресію гена *HIF1A*. Втім, цей механізм залишається недостатньо дослідженим [231].

З другого боку, зростання активності експресії гена *VEGFA*, вочевидь, не може бути безпосередньо пов'язаним з надходження іонів заліза. Обмежена кількість публікацій щодо ролі залізодефіциту у стимуляції синтезу *VEGFA* розглядає як пусковий механізм насамперед гіпоксичний

стан, зумовлений анемією.

На рис. 5.11 наведені особливості експресії генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* у плацентарній тканині жінок різних груп в залежності від перебігу вагітності та терапії, яку вони одержували.

На наведеному рис. 5.11 як контроль прийнятий рівень експресії 1,0 за логарифмічною десятковою шкалою. Як видно з наведених даних, за наявності ДП рівні експресії всіх досліджених генів були значно менше ( $p < 0,05$ ), аніж при ізольованій ЗДА, що можна розцінювати як прояв адаптаційних процесів. Застосування L-аргініну у вагітних з ДП при ЗДА із ознаками ЕДФ значно зменшило рівень експресії гена *eNOS* у порівнянні з контрольними значеннями ( $p < 0,05$ ).

Причинами цього феномена є зниження потреби у додатковій продукції нітроксид-синтази у відповідь на надходження додаткових кількостей субстрату для синтезу NO за механізмом зворотного зв'язку.

Таким чином, зміни експресії генів, залучених до генної мережі адаптивної відповіді, свідчать про активну адаптацію організму вагітної до хронічної гіпоксії, яка супроводжує залізодефіцитні стани. Водночас, ізольована оцінка експресії окремих генів, вочевидь, не має суттєвого значення для прогнозування перебігу вагітності та її клінічних перинатальних наслідків.

Нині не викликає сумніву, що для найуспішнішого розв'язання біомедичних проблем необхідне залучення сучасних методичних підходів молекулярної біології, зокрема постгеномних технологій. До них належать протеомні дослідження, що є якісно новим етапом у розвитку системного аналізу білкових молекул [38]. Застосування протеомних технологій є вельми перспективним для з'ясування раніше невідомих механізмів порушення молекулярних процесів протягом внутрішньоутробного розвитку організму, які багато в чому визначають подальші етапи постнатального онтогенезу. Нормальний перебіг внутрішньоутробного періоду залежить від збалансованого функціонування системи «мати-плацента-плід», важливу роль

у якій відіграє плацента [7, 11, 22–27, 54].

Сьогодні день єдиним підходом, що дозволяє здійснювати інтегральний моніторинг функціональної активності геному клітини на білковому рівні, є двовимірний електрофорез у поліакриламідному гелі в поєднанні з мас-спектрометрією і подальшим аналізом одержаних результатів методами біоінформатики. Однак цей метод досі не набув широкого визнання у практиці. Водночас дослідження стану експресії генів мають певні переваги як для ретроспективної оцінки характеру перебігу патогенетичних і саногенетичних процесів, так і для прогнозування подальшого розвитку новонародженого [201].

Слід зазначити, що експресія генів у багатьох випадках активно регулюється, змінюючи час та кількість синтезованого генетичного продукту. Кілька кроків у процесі експресії генів можуть модулюватися, зокрема транскрипція і посттрансляційна модифікація. Регулювання експресії генів надає клітині контроль за кількістю та структурою синтезованих біополімерів і є основою диференціації клітин, морфогенезу й адаптації організму до умов навколишнього середовища [36, 252–254].

Обговорюючи наведені у цьому розділі дані, доцільно зупинитися на найбільш значущих результатах. По-перше, у породілей із ЗДА в анамнезі експресія гена *HIF1A* значно збільшується (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4) у порівнянні з контролем, а експресія гена *VEGFA* зростає у вагітних з проявами ЗДА 5,1–10,8 разу. У пацієток із ЗДА рівень експресії гена *eNOS* зростає в 1,4 разу, а при поєднанні ЗДА і ДП рівень експресії гена *eNOS* знижується у 10 разів. Таким чином, найбільш виражені зміни експресії при ЗДА відбулися щодо генів *HIF1A* та *VEGFA*.

Цікаво, що найвищі значення експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* були визначені у жінок, яких розроджували оперативно. Поясненням цьому може бути той факт, що, як правило, показанням до кесаревого розтину був дистрес плода у першому періоді пологів і некоригований реверсний матково-плацентарний кровотік при клінічно маніфестованій ПД, а отже, і ступінь

гіпоксичних змін у цих породілей був більш вираженим. Таким чином, чутливість методу оцінки змін експресії генів-кандидатів при гіпоксії, зумовленій ЗДА, є високою, а отже, є імовірною й наявністю постгеномних змін (підвищення або зниження концентрації протеомних маркерів, семіотика клініко-інструментальних досліджень).

За наявності дисфункції плаценти при ЗДА зростання експресії гена *HIF1A* є максимальним у разі маловоддя та дистресу плода (ВШ=8,3; ДІ 95 % 4,9–11,6). На нашу думку, з огляду на тісний зв'язок гена *HIF1* з генами інших регуляторних молекул, є доцільним подальше дослідження асоціації змін експресії генів *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* при ДП що виникла при ЗДА, тим більше що зміни експресії гена *VEGFA* призводять до нерівномірного збільшення інтенсивності експресії білка VEGFA у стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.

Зміни експресії гена *eNOS* при залізодефіциті, вочевидь, мають адаптивний характер й узгоджуються з даними імуногістохімічних досліджень експресії ферменту ендотеліальної нітросидази у децидуальній тканині. Менш виражений приріст експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* у вагітних із ДП, що виникла при ЗДА, може пояснюватися вичерпанням адаптаційних можливостей організму.

Одним із механізмів, який імовірно впливає на активність патогенезу гестаційних ускладнень при ЗДА, є окисний стрес. При фізіологічній вагітності у III триместрі показано достовірне збільшення рівня маркерів окисного стресу в крові матері, включаючи загальну антиоксидантну здатність сироватки крові та еритроцитарної СОД і глутатіонпероксидазу, а також 8-оксигуанін [163].

Крім того, більш інтенсивну продукцію вільних радикалів при вагітності, порівняно зі станом поза вагітністю, пов'язують із розвитком плаценти (рис. 5.12).



Рис. 5.12 Патогенез дисфункції плаценти при залізодефіцитній анемії

Плацента є унікальним органом, тому що її формування, дозрівання, досягнення функціонального оптимуму, старіння і, нарешті, відторгнення за біологічними мірками відбувається дуже швидко.

За короткий проміжок часу низькодиференційований пухлиноподібний трофобласт перетворюється на складно організований орган, що має свою специфічну систему гормональної регуляції, імунологічного контролю, скерованих на забезпечення внутрішньоутробного життя плода та його нормальний розвиток. У цьому стрімкому розвитку особливого значення

набувають процеси проліферації та програмованої клітинної загибелі.

Таким чином, проведені молекулярно-генетичні дослідження свідчать про необхідність при ЗДА у вагітних не лише коректувати дефіцит заліза, але й забезпечити метаболічну підтримку нормальної перфузії плаценти з мінімізацією ризику постгеномних ефектів, зумовлених зміною експресії генів, що забезпечують адаптацію організму вагітної до умов хронічної гіпоксії та хронічного окисного стресу.

Враховуючи значну роль ендотелій-залежних процесів вазодилатації для забезпечення належної перфузії плаценти протягом вагітності, певні зміни в експресії досліджуваних генів можуть бути індуковані як гемічною гіпоксією, притаманною ЗДА, так і зниженням матково-плацентарного кровотоку, а також власне пологами (контрактильною діяльністю матки).

Обговорюючи постульовані на рис. 5.12 принципи патогенезу дисфункції плаценти, слід зазначити, що, з одного боку, виявлені зміни в експресії генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* є високо специфічним об'єктивним критерієм тяжкості перебігу ДП та анемії вагітних й адекватності застосованої під час вагітності терапії, а з другого – можуть надати цінну інформацію щодо особливостей перебігу постнатального періоду розвитку новонародженого, виступаючи у ролі додаткового критерію оцінки ризику пренатальної патології. Дослідження транскриптів плаценти, таким чином, можуть бути важливим компонентом у виборі тактики ведення жінки на постгравідарному етапі, у тому числі з метою найскорішого відновлення нормальної ферокінетики та інших показників гомеостазу, зокрема маркерів функціональної активності нітргічних систем.

Наведені у розділі результати були опубліковані у таких фахових виданнях:

1. Запорожан В. М. Генна мережа адаптивної відповіді на хронічну гіпоксію при залізодефіцитній анемії вагітних / В. М. Запорожан,



- I. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4, – Т. 1 (113). – С. 116–120.
2. Запорожан В. М. Експресія гена *HIF1A* у породілей, що страждали на дисфункцію плаценти на тлі залізодефіцитної анемії протягом вагітності / В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 5 (145). – С. 68–72.
  3. Анчева І. А. Вивчення рівня експресії гена *eNOS* у плацентарній тканині при залізодефіцитній анемії / І. А. Анчева // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 13–19.
  4. Генетична детермінація ангиогенезу при формуванні децидуальної тканини у вагітних з залізодефіцитною анемією / В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко, В. В. Євдокимова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, Вип. 4 (48). – С. 142–146.
  5. Zaporozhan V. N. Invasive prenatal diagnosis tests in the practice of modern obstetrics: the perspectives of gene expression assessment / V. N. Zaporozhan, I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4 (15). – P. 127–134.

## РОЗДІЛ 6

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ВЕДЕННЯ  
ВАГІТНОСТІ З ДИСФУНКЦІЄЮ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ  
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ

З урахуванням визначених на попередніх етапах дослідження патогенетично значущих аспектів розвитку ускладнень вагітності при ЗДА, у нашому дослідженні основний акцент при виборі засобів медикаментозної терапії був зроблений на відновленні нормальної гемодинаміки у системі «плацента-плід» та на корекції залізодефіциту в залежності від ступеня тяжкості й клінічних проявів ЗДА.

Ще однією патогенетично значущою складовою тісної асоціації гемодинамічних порушень при ЗДА є функціональна недостатність нітрергічних механізмів регуляції судинного тону. В останні роки досягнутий суттєвий прогрес у визначенні ролі ендотеліальної дисфункції у патогенезі ускладнень вагітності. За даними чеських авторів (Slavik L. et al., 2011), при вагітності зміни у структурі позаклітинного матриксу та в активності матриксних металопротеїназ мають переважно локальний характер й відбуваються лише на рівні матково-плацентарного комплексу. Втім, за наявності додаткових факторів ризику можливий розвиток системної ЕДФ [70, 111, 114, 146, 147], для оцінки вираженості якої деякі автори пропонують використовувати неінвазивні функціональні проби.

За даними літератури, ДП може бути одним із проявів системної ЕДФ у вагітних. Цей клінічний синдром зумовлений морфофункціональними змінами в плаценті та порушенням її компенсаторно-приспосовних можливостей [111, 146]. У зв'язку з цим спостерігається комплекс порушень транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти, що лежать в основі патології плода і новонародженого, визначаючи ризик виникнення перинатальних порушень, і, зрештою, впливаючи на всі подальші

процеси онтогенезу. Ступінь і характер шкідливої дії на плід визначається багатьма аспектами: терміном вагітності, тривалістю впливу несприятливого фактора, станом компенсаторно-приспосовних механізмів у системі «мати-плацента-плід» [146, 147]. Слід також зазначити, що одним з ймовірних патогенетичних чинників виникнення ЕДФ та зумовлених нею ДП є хронічна гіпоксія, пов'язана й ЗДА.

Таким чином, при виборі підходів до ведення вагітних із ДП, що виникла на фоні ЗДА, основна увага приділялася відновленню нормальних показників ферокінетики з метою усунення основного патогенетичного чинника гемічної та тканинної гіпоксії, та, при потребі, корекції системної ЕДФ.

У нашому дослідженні були відсутні випадки тяжкої анемії вагітних, що пов'язано з особливостями функціонування закладів II етапу надання кваліфікованої медичної допомоги вагітним і породілям, до яких належать всі пологові будинки Одеси. Крім того, ще на I етапі спостереження за вагітними приділяється увага як прегравідарній підготовці у жінок групи ризику, що планують вагітність, так і активному виявленню ЗДА й корекції її проявів, що значно покращує прогноз вагітності [163]. Власне кажучи, лише на рівні обласних пологових будинків і регіональних перинатальних центрів можлива ситуація коли до медичного закладу надходить вагітна, яка з соціальних причин не одержала належного обсягу медичної допомоги на попередніх етапах медичної допомоги або має додаткові обтяжуючі фактори (акушерська та екстрагенітальна патологія), і, відповідно, прояви тяжкої анемії.

Зрештою, наші дослідження (див. розд. 3) переконливо доводять, що статистично значущі відмінності за вмістом основних маркерів залізодефіциту у жінок з ДП при АВ є відсутніми ( $p > 0,05$ ), а кореляції між доплерометричними показниками гемодинаміки та ферокінетики – незначущими ( $r \in (-0,2; +0,3)$ ). Це дозволяє дійти висновку про те, що ступінь тяжкості ЗДА не є визначальним патогенетичним чинником у розвитку ДП.

Сучасні підходи до ведення ДП суттєво відрізняються від загальноприйнятої у 2000–2010 рр. практики, коли при появі мінімальних проявів порушень функції плаценти активно призначалися препарати з антиоксидантною та гравідопротекторною дією. Однак тісний патогенетичний зв'язок між ДП і ЗДА та можливість взаємного обтяження цих патологічних станів потребує уваги спеціаліста до цієї проблеми. Необхідно забезпечити оптимальний баланс між рівнем безпечності застосовуваних терапевтичних засобів і клінічним ефектом на рівні регіонарної та системної гемодинаміки, а також на рівні еритроноу.

З огляду на те, що основні резерви заліза в еритроноі нерівномірно розподілені між депо паренхіматозних органів (печінка, селезінка, ретикулярно-ендотеліальна мережа), плазмовим пулом, де залізо крові знаходиться у зв'язаному з трансферином вигляді, та тканинним депо (залізо міоглобіну), основним напрямом терапії є вплив саме на плазмовий, циркулюючий пул, якій забезпечує активну взаємодію між іншими компонентами еритроноу [163].

Описаний підхід цілком відповідає концепції лікування дизрегуляційної патології, сформульованій Крижановським Г. М. (2009) [65]. Він розглядає порушення регуляції діяльності органів та їх функцій як причину подальших ендогенних зрушень у регуляторних системах, основним патогенетичним механізмом яких є розвиток існуючих або виникнення нових патологічних процесів. Таким чином, усунення провідного ушкодженого фактора (у нашому випадку – залізодефіциту) стає основою профілактики розвитку асоційованих патологічних станів, у тому числі ДП.

Аналіз динаміки маркерів ферокінетики показав, що застосована терапія, спрямована на корекцію дефіциту заліза, була ефективною в усіх групах дослідження. Описані вище зміни у регіональній гемодинаміці на тлі специфічної замісної терапії препаратами двовалентного заліза супроводжувалися нормалізацією показників вмісту феритину, трансферину та сироваткового заліза.

Зокрема, концентрація феритину зросла від  $(12,2 \pm 1,2)$  до  $(16,1 \pm 1,1)$  нг/мл, що є порівнюваним зі значеннями, одержаними у контрольній групі –  $(15,9 \pm 1,4)$  нг/мл, а вміст трансферину – з  $(2,0 \pm 0,1)$  до  $(2,2 \pm 0,1)$  мкг/мл (у контролі –  $(2,4 \pm 0,2)$  мкг/мл. Вміст сироваткового заліза відповідно зріс від  $(11,3 \pm 0,3)$  до  $(15,2 \pm 0,4)$  мкг/мл (у контролі –  $(20,3 \pm 0,7)$  мкг/мл. Описані зміни були статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Крім того, важливим критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА була поява помірно вираженого ретикулоцитозу в периферичній крові та зростання концентрації гемоглобіну, починаючи з 5–7 дня від початку призначення терапії.

Наш досвід свідчить, що перший етап лікування пероральними засобами заліза повинен тривати до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту і становити у середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичення депо заліза, триває 2–3 міс. Про відновлення запасів заліза свідчить нормалізація вмісту феритину в сироватці крові.

Крім того, у трьох жінок з середньотяжким перебігом ЗДА показники ЗЗЗС і феритину після проведеної терапії залишалися на рівні нижньої межі норми, що може свідчити про невірний вибір препарату (тотема або глобірон – еквівалент заліза 50 мг) для корекції залізодефіциту.

Подальший аналіз показав, що після проведеного лікування в усіх групах спостереження нормалізувалися показники гемограми та значно зросла забезпеченість організму залізом. При цьому рівень гемоглобіну у вагітних у середньому  $(119,6 \pm 1,4)$  г/л, що достовірно вище вихідних значень. Описані зміни у ПВ групі супроводжувалися нормалізацією ендотеліальної функції, що ми пов'язуємо із застосуванням донатора оксиду азоту – L-аргініну в адекватному дозовому режимі.

При аналізі результатів вагітності у всіх жінок, включених у дослідження, відзначено, що протягом усього періоду вагітності та лактації у обстежених жінок клінічних проявів анемії після призначення замісної

терапії препаратами заліза не спостерігалось. Це свідчить про адекватність обраних для корекції залізодефіциту схем медикаментозної корекції.

При проведенні доплерографії встановлено, що після проведеного лікування у терміні вагітності 28–38 тиж. у 20 % пацієток II групи було виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях у вигляді помірного зниження діастолічного компонента – ІР у групі становив  $0,682 \pm 0,007$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало значення ІР для даного терміну вагітності, одержані в контролі ( $0,627 \pm 0,003$ ), і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень.

Крім того, у 10 (10,0 %) вагітних II групи у терміні гестації 29–30 тиж. було діагностовано незначне збільшення ІР артерій пуповини до  $0,811 \pm 0,009$  і С/Д –  $3,62 \pm 0,06$ , що характерно для порушень кровотоку II ступеня. Таким чином, за відсутності диференційованої терапії навіть на тлі нормалізації ферокінетики у частини жінок зберігалися прояви гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровообігу (табл. 6.1).

Слід зазначити, що на попередньому етапі в усіх цих жінок були виявлені ознаки системної ЕДФ у вигляді низького рівня відповіді на механічне стискання манжеткою тонометра при виконанні функціонального тесту із УЗД-контролем.

Детальний аналіз динаміки показників матково-плацентарного кровотоку показав, що у вагітних I групи з АВ проведення протианемічної терапії дозволило суттєво знизити рівень ІР (з  $0,722 \pm 0,005$  до  $0,638 \pm 0,008$ ) при реципрокному зростанні ІП (з  $0,960 \pm 0,12$  до  $1,23 \pm 0,25$ ). Відповідно рівень С/Д незначно зменшився – (з  $3,58 \pm 0,05$  до  $3,41 \pm 0,15$ ). Звертає на себе увагу висока дисперсія показника ІП, який відображає адаптаційні зміни кровотоку в маткових артеріях.

У ПА групі зміни показників були за направленістю подібними до вищевикладеного. Після проведеного лікування ІР зменшився з  $0,754 \pm 0,007$  до  $0,682 \pm 0,007$ , а ІП незначно зростав – з  $0,99 \pm 0,09$  до  $1,011 \pm 0,09$ .

Таблиця 6.1

Динаміка показників матково-плацентарного кровотоку в обстежених вагітних,  $M \pm m$

Група	Час обстеження	Показник		
		IP	III	C/D
I. ЗДА без ДП, n=50	До лікування	0,722±0,005*	0,96±0,12*	3,58±0,05*
	Після лікування	0,638± 0,008	1,23±0,25	3,41±0,15
IIA. ДП при ЗДА, n=50	До лікування	0,754±0,007*	0,99±0,09*	3,67±0,06*
	Після лікування	0,682±0,007*	1,01±0,09*	3,62±0,06*
IIB. ДП при ЗДА, n=50	До лікування	0,708±0,004*	1,03±0,13*	3,81±0,05*
	Після лікування	0,633±0,006	1,38±0,07	3,29±0,07
Контрольна, n=50		0,627± 0,003	1,42±0,14	3,22±0,08

Примітка. \* – відмінності з контролем є статистично значущими, ( $p < 0,05$ ).

Загалом простежувалася така залежність. При нормалізації ферокінетики у вагітних покращувалися й показники матково-плацентарного кровотоку. Однак за наявності порушень синтезу оксиду азоту, які проявлялися порушенням ендотелій-залежної дилатації у відповідь на механічний вплив та відновлення кровотоку на рівні компресованого проміжка плечової артерії, порушення локальної гемодинаміки матково-плацентарного кровотоку виявилися більш стійкими. При цьому застосування неадекватних за тривалістю та дозуванням курсів медикаментозної корекції

L-аргініном при лікуванні жінок ІА групи не давало якихось переваг – рівень С/Д у таких вагітних знаходився на рівні  $3,62 \pm 0,06$ , тобто спостережувані відмінності не були статистично значущими ( $p > 0,05$ ).

У ІВ групі, де в залежності від вираженості ЕДФ в окремих випадках (22,0 %) проводилася корекція із застосуванням L-аргініну, а призначення препаратів заліза було прив'язано до конкретних вихідних параметрів ферокінетики, були одержані результати, що свідчили про доцільність подібного підходу у лікуванні вагітних із ЗДА. Так, показник С/Д знизився після диференційованого лікування з  $3,81 \pm 0,05$  до  $3,29 \pm 0,07$  при ІР на рівні  $0,633 \pm 0,006$  і ІП –  $1,38 \pm 0,07$ , що є близьким до контрольних значень –  $0,627 \pm 0,003$  та  $1,42 \pm 0,14$  відповідно.

При веденні вагітності у жінок із ЗДА спостерігалися зміни гравідограми у вигляді невідповідності терміну гестації, крім того, вагітні відзначали підвищену рухову активність плода.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок ІА групи встановлено, що прояви ЗВУР відзначалися в 11 (22,0 %) випадках. Загроза переривання вагітності у групі ІА виникла протягом періоду спостереження у 15 (10,0 %) пацієток, загроза передчасних пологів – у 12 (8,0 %) випадках. В окремих випадках траплялися ножне та сідничне передлежання.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок ІВ групи встановлено, що прояви ЗВУР відзначалися у 6 (12,0 %) випадках.

Найчастіше у жінок із ЗДА реєструвалася первинна слабкість пологових сил (19 випадків, або 38,0 %), якій, як правило, передував патологічний прелімінарний період. Через природні статеві шляхи народили 88,0 % жінок І групи, а оперативне розродження було застосовано лише у 6 (12,0 %) вагітних.

При аналізі причин застосування кесаревого розтину у І групі встановлено, що оперативне розродження застосовували за наступними показаннями: рубець на матці та відмова від вагінальних пологів – 3 (6,0 %) випадки; передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), клінічно вузький



таз та асинклітичне вставлення – по 1 (2,0 %) випадку. Епізіотомію та перинеотомію виконували у 7 (14,0 %) осіб. В однієї роділлі у третьому періоді пологів виникла атонічна кровотеча.

Пацієнтки ПА групи також народжували при доношених термінах вагітності, 22 (44,0 %) з яких – шляхом операції кесаревого розтину. У 7 (14,0 %) породілей показанням до кесаревого розтину був дистрес плода, у тому числі у 3 (6,0 %) – у першому періоді пологів та у 4 (8,0 %) – антенатальний дистрес.

Іншими станами, що виявилися показаннями до оперативного розродження, були рубець на матці та відмова жінки від вагінальних пологів – 7 (14,0 %) випадків, сполучення ПРПО та ножного передлежання – 4 (8,0 %), змішане сідничне передлежання – 2 (4,0 %) випадків. Клінічна невідповідність головки плода до таза матері була показанням для кесаревого розтину у 2 (4,0 %) випадках.

Ще у 2 (4,0 %) вагітних ПА групи з проявами гострого дистресу плода у другому періоді пологів застосували вакуум-екстракцію. Випадків ускладнень при накладанні вакууму не було. Епізіо- та перинеотомію застосовували у 12 (24,0 %) випадках.

Третій період пологів ускладнився дефектом плаценти в одному випадку, інтимним прирощенням плаценти – ще в одному випадку.

Первинна слабкість пологової діяльності у вагітних ПВ групи траплялась лише у 2 (4,0 %) випадках. Слід відзначити, що пацієнтки ПВ групи також народжували при доношених термінах вагітності, однак 6 (12,0 %) з них були розроджені шляхом операції кесаревого розтину. Показаннями до оперативного розродження у цій групі були два рубці на матці (третій кесарів розтин) в однієї жінки, а також змішане сідничне передлежання (один випадок). Основним показанням до кесаревого розтину був антенатальний дистрес плода. На відміну від ПА групи, випадків інтранатального дистресу плода у ПВ групі не було. Таким чином, на тлі комплексної терапії ризик розвитку інтранатального дистресу плода суттєво

знижувався.

Епізіо- та перинеотомію виконували у 14 (28,0 %) випадках. У третьому періоді пологів часткове інтимне прирощення плаценти траплялося лише в одному випадку.

Наведені дані переконливо доводять, що у вагітних ПВ групи необхідність оперативного втручання при пологах виникала в 3,3 разу рідше, ніж у жінок ПА групи ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що середній рівень гемоглобіну після пологів у основній групі був порівнюваним з показниками у вагітних контрольної групи, що можна пояснити створенням адекватного запасу заліза в організмі.

При вивченні залежності перебігу пологового акту від наявності супровідної анемії та дисфункції плаценти було виявлено, що ускладнення перебігу пологового акту у ПА групі спостерігалися значно частіше (ВШ=1,6; ДІ 95 % 1,1–2,1).

Діти у І групі народжувалися у задовільному стані, про що свідчить оцінка за шкалою Апгар – у середньому на 1-й хвилині ( $8,1 \pm 0,1$ ) бала, на 5-й хвилині – ( $8,3 \pm 0,1$ ) бала. Середня маса новонароджених становила ( $3540 \pm 50$ ) г (табл. 6.2).

При визначенні стану новонароджених ПА групи на 1-й та 5-й хвилинах статистично значущих відмінностей не виявлено, оцінка за шкалою Апгар відповідно дорівнювала ( $7,5 \pm 0,1$ ) та ( $7,9 \pm 0,2$ ) бала. Новонароджені ПА групи після операції кесаревого розтину за загальним станом відповідали оцінці за шкалою Апгар у середньому на 1-й хвилині ( $7,2 \pm 0,3$ ) бала, на 5-й хвилині – відповідно ( $7,8 \pm 0,3$ ) бала, решта новонароджених мали кращий загальний стан – у середньому ( $8,1 \pm 0,2$ ) бала на 1-й хвилині та ( $8,3 \pm 0,2$ ) бала – на 5-й хвилині. Середня маса новонароджених дорівнювала ( $3080 \pm 60$ ) г.

Усі новонароджені ПВ групи народилися в задовільному стані (з середньою оцінкою за шкалою Апгар ( $8,1 \pm 0,2$ ) бала на 1-й хвилині та ( $8,3 \pm 0,2$ ) бала на 5-й хвилині. Втім, при розродженні шляхом кесаревого

розтину загальний стан новонароджених відповідав в середньому лише (7,3±0,6) бала на 1-й хвилині та (8,1±0,6) бала на 5-й хвилині. Середня маса новонароджених становила (3250±55) г, тобто значно вище, аніж у ІА групі (p<0,05).

Таблиця 6.2

## Перинатальні наслідки у клінічних групах

Показник	Група			
	I група, n=50	ІА група, n=50	ІВ група, n=50	ІІІ група, n=50
Оцінка за шкалою Апгар, бали (1-хвилина)	8,1±0,1	7,5±0,1*	8,1±0,2	8,2±0,2
Оцінка за шкалою Апгар, бали (5-хвилина)	8,3±0,1	7,9±0,2	8,3±0,2	8,2±0,2
Середня маса, г	3540±50*	3080±60*	3250±55*	3760±45

Примітка. \* – відмінності з контролем є статистично значущими (p<0,05).

Потребує пояснення більш низька оцінка за шкалою Апгар у ІА групі – (7,5±0,1) бала на 1-хвилині життя новонародженого. Зважаючи на те, що спостережувані відмінності за цим показником були статистично значущі, необхідно передбачити проведення післяпологової корекції залізодефіциту та контролю рівня гемоглобіну як у матері, так і у новонародженого. Це відповідає й рекомендаціям західних фахівців (Сао С. et al., 2013), які декларують необхідність мультидисциплінарного підходу у веденні породілей із АВ.

Абсолютна більшість вагітних контрольної (ІІІ) групи народжували через природні статеві шляхи. Однак 2 (4,0 %) жінки контрольної групи були розроджені шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з рекомендаціями

суміжних спеціалістів щодо виключення другого періоду пологів (один випадок) та у зв'язку з наявністю рубця на матці та відмовою жінки від вагінальних пологів (один випадок). Слід зазначити, що у контрольній групі середня маса новонароджених була вищою –  $(3760 \pm 45)$  г, а оцінка за шкалою Апгар становила  $(8,2 \pm 0,2)$  бала.

При аналізі перебігу вагітності та результатів пологів у всіх жінок, включених у дослідження, відзначено, що протягом усього періоду післяпологового спостереження ознак анемії не відмічалось.

Як вже зазначалося, при розродженні ми застосовували епідуральну анестезію (ЕДА) з урахуванням акушерської ситуації. Перевагами цього методу анестезії є те, що, при застосуванні ЕДА не відбувається безпосереднього впливу анестетика на плід [3]. Крім того, ЕДА ефективно зменшує больові відчуття, знімає тривожність матері та знижує рівень катехоламінів (у тому числі адреналіну – «гормону стресу»), що створює більш сприятливий для пологів фізіологічний стан організму. Слід зазначити, що ефективне знеболювання пологів у жінок з різними індивідуально-психологічними характеристиками забезпечується діяльністю ВНС, особливості функціонування якої перебувають у кореляційних зв'язках із низкою показників особистості роділлі, і передусім у пацієток, які характеризуються ейтонією або парасимпатикотонією, нормальною або підвищеною симпатичною вегетативною реактивністю, достатнім вегетативним забезпеченням фізичної та емоційної діяльності [3]. Неефективне знеболювання корелює із симпатикотонією, парадоксальними показниками парасимпатичної вегетативної реактивності (зниженою симпатичною вегетативною реактивністю, надмірним або недостатнім вегетативним забезпеченням фізичної діяльності та недостатнім вегетативним забезпеченням емоційної діяльності). З погляду на астенізацію, яка спостерігається у вагітних із ЗДА, вибір ЕДА виглядає оптимальним.

Не можна виключити, що корекція вираженості ЕДФ при ЗДА покращує й метаболізм заліза, що вводиться у складі лікувального комплексу.

Дійсно, усунення явищ судинного спазму та покращання перфузії тканин дозволяють прискорити відновлення нормального еритропоезу.

Еритрон відображає масу еритроцитів, що знаходяться у складі циркулюючого пулу, в кров'яних депо і кістковому мозку. Еритрон має деякі унікальні властивості, які суттєво відрізняють його від інших первинних морфо функціональних елементів тканин організму. По-перше він не є локалізованим в якомусь певному органі – компоненти еритропоезу присутні в усіх органах й системах організму. По-другу, процеси відновлення компонентів еритропоезу відбуваються за принципом замкнутої системи. Руйнування еритроцитів здійснюється у селезінці шляхом еритрофагоцитозу, в якому активну участь приймають макрофаги. За відсутності патологічних процесів, усі продукти руйнування, в тому числі залізо, використовуються на побудову нових еритроцитів, при чому їх вхідна (до руйнування) й вихідна (після завершеного гемопоезу) кількість майже не відрізняється. Однак при формуванні сидеропенічного синдрому при ЗДА відбуваються суттєві зміни у функціонуванні еритропоезу, які обтяжуються наявними гемодинамічними порушеннями [17, 146, 163], що ми й спостерігали при проведенні дисертаційного дослідження.

Неврахування тяжкості маніфестованого залізодефіциту, ігнорування проблеми фізіологічного латентного залізодефіциту у вагітних приводять до збільшення ризику виникнення ускладнень вагітності.

Одним з ефектів, які характерні для хронічного залізодефіциту, є метаболічний ацидоз та зрушення рівноваги окисно-відновних процесів. Відомо, що в умовах гіпоксії утворення оксиду азоту збільшується як в окисних, так і редуцтазній реакціях за рахунок нітрит- та нітрат-іонів. Особливістю нітрит- і нітратредуцтазного механізмів утворення оксиду азоту є те, що вони забезпечують його синтез в умовах гіпоксії. В умовах дефіциту кисню послідовність електронно-транспортних ланцюгів піридин-нуклеотид-флавопротеїд – гемвмісні білки – кисень функціонує з іншими акцепторами електронів, а саме нітрит- та нітрат-іонами, з яких при гіпоксії в редуцтазних

механізмах утворюється оксид азоту. Редуктазні механізми мають не менш важливе значення в порівнянні з NO-синтазною реакцією для утворення оксиду азоту. Отже, при хронічній гіпоксії, характерній для ЗДА, активність нітрергічних механізмів має зростати. Однак у значної кількості вагітних відбувається швидке виснаження адаптаційних резервів організму, що призводить до дефіциту синтезу NO, і, відповідно, до розвитку ЕДФ. Тобто не залізодефіцит сам по собі призводить до розвитку ДП як реакції на системну гемічну та тканинну (зумовлену дефіцитом пулу заліза та низькою активністю цитохромів) гіпоксію, а порушення нормального функціонування циклу оксиду азота та дефіцит нітрергічних впливів на локальну гемодинаміку [67].

Зміна балансу ендогенних регуляторів ангіогенезу і сполук, що контролюють тонус судин, очевидно, робить істотний внесок у порушення кровотоку між матір'ю і плодом, таким чином впливаючи на весь хід обмінних процесів між ними [110]. Отже, алгоритм клінічного ведення вагітних із ЗДА виглядає так (рис. 6.1).

З огляду на виявлену асоціацію між вираженістю залізодефіциту та змін у функціонуванні нітрергічних систем організму, необхідно обговорити питання патогенезу подібної взаємозалежності. Відповідно до наших власних результатів та даних літератури, при вираженому сидеропенічному синдромі відбувається вичерпання функціональних резервів, і, у тому числі, пригнічення активності залізовмісних ензимів, до яких належать цитохроми, цитохромоксидази, каталази та пероксидази [231].

До ферментів, які каталізують окисно-відновні реакції, належать гем-вмісні ферменти – цитохроми. Атоми заліза у цитохромах, так само як у гемоглобіні та міоглобіні, координують п'ять атомів азоту (порфірини і гістидину), шосте координаційне місце посідає атом сірки амінокислоти – метіоніну. Відомо 50 видів ферментів цього типу, які розрізняються за складом органічної його частини [165].

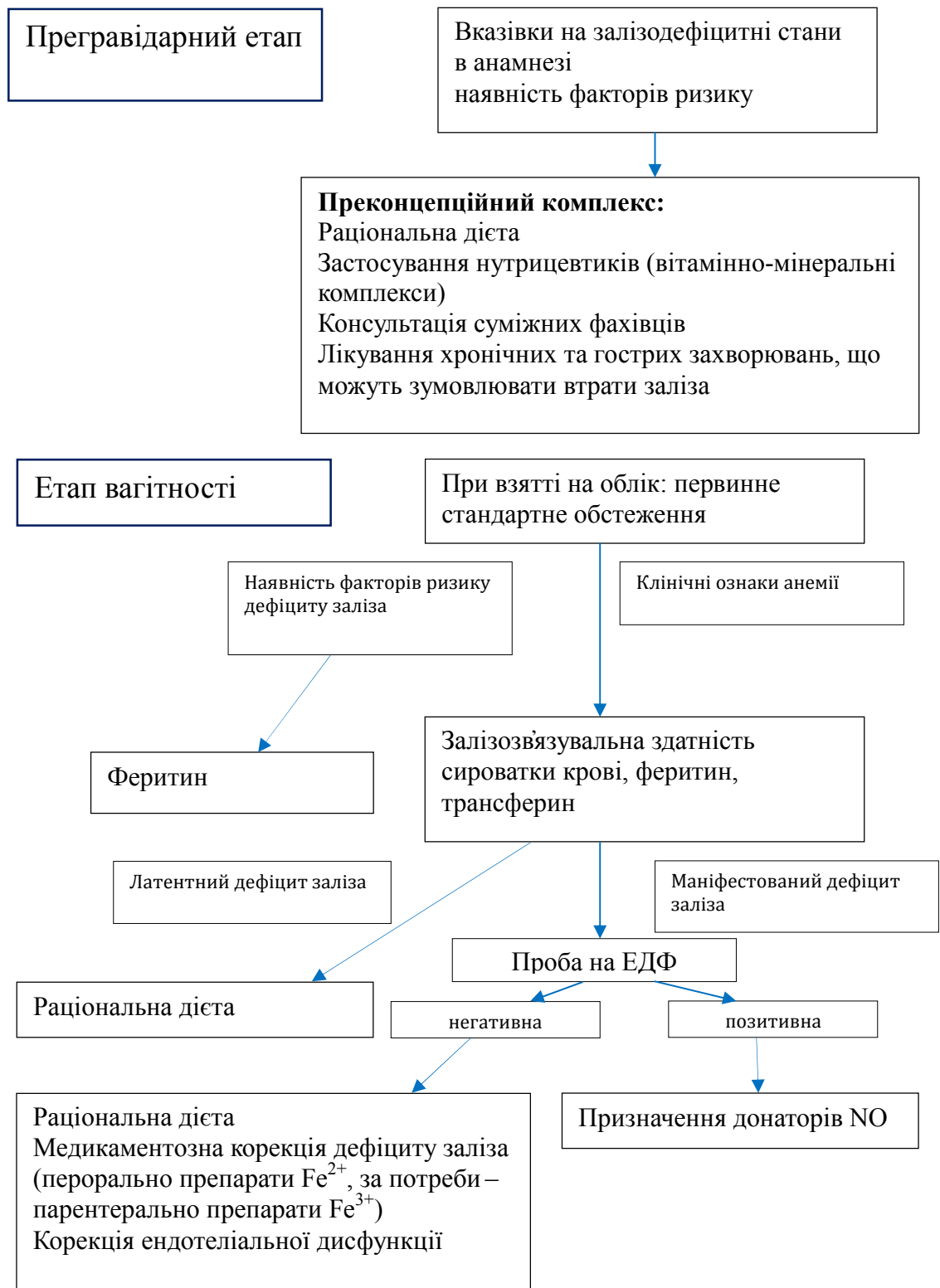


Рис. 6.1 Алгоритм клінічного ведення вагітних із залізодефіцитом

Залізо у цитохромах відіграє роль переносника електронів – воно приймає електрони від відновлюваної сполуки і передає їх окиснику.

Окисником може бути і кисень, але він не бере участі у координації заліза, що входить до складу цитохромів, оскільки залізо в цитохромі має повністю насичену координаційну сферу [165].

Серед гем-вмісних ферментів, які каталізують окисно-відновні реакції, також велике значення мають гем-білки – каталаза і пероксидаза, що прискорюють розпад перекису водню. Остання утворюється в результаті каталізованої ферментами взаємодії відновлених форм субстратів з молекулярним киснем.

Внутрішньоутробна гіпоксія плода та ЗВУР, як правило, супроводжуються надмірною продукцією оксиду азоту [163]. Залежність циклу оксиду азоту від концентрації кисню зумовлена тим, що активація процесів відновлення нітритів до NO відбувається за участі гемвмісних білків, здатних зв'язувати кисень. Однак при дефіциті заліза нітритредуктазний шлях синтезу оксиду азоту фактично втрачає своє значення. Відповідно, у корекції проявів ДП при ЗДА надзвичайного значення набуває лікування наявного залізодефіциту. Це дозволяє уникнути не лише ускладнень вагітності, але й значно покращити прогноз щодо мінімізації ризику виникнення залізодефіциту на постгравідарному етапі, під час лактації [12, 122].

На прегравідарному етапі необхідно звертати увагу на наявність факторів ризику та вказівки на залізодефіцитні стани в анамнезі. При потребі застосовують прекоцепційний комплекс заходів, який передбачає корекцію раціону харчування, застосування нутрицевтиків і продуктів функціонального харчування, а також лікування хронічних та гострих захворювань, що можуть зумовлювати втрати заліза.

На постнатальному етапі розвитку дитини значну роль відіграє ступінь залізодефіциту та дисфункції плаценти, що виникли в матері протягом вагітності. Постанатальна адаптація залежить не лише від середовищних чинників, й від наявності антенатальних факторів ризику, до яких належать, зокрема, ДП і ЗДА. Як показали наші дослідження, постанатальна адаптація



дітей, народжених від матерів усіх клінічних груп, була задовільною. Однак у деяких дітей спостерігалися прояви затримки фізичного розвитку та інші порушення. Кожна друга дитина, народжена від матерів, зарахованих до II групи, знаходилася на штучному вигодовуванні (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Особливості постнатальної адаптації дітей, народжених обстеженими жінками

Показник	Група							
	I група, n=50		IIA група, n=50		IIB група, n=50		III група, n=50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Штучне вигодовування	10	20,0	29	58,0	11	22,0	4	8,0
Затримка фізичного розвитку	7	14,0	12	24,0	6	12,0	1	2,0
Порушення сну	8	16,0	7	14,0	5	10,0	–	–
Зниження апетиту	11	22,0	15	30,0	7	14,0	–	–
Низька активність	9	18,0	12	24,0	6	12,0	1	2,0

З огляду на недостатньо тривалий період катамнестичного спостереження, який обмежувався 70 добами з моменту пологів й переважно спирався на дані суб'єктивного характеру, які доповідала матір дитини щодо особливостей перебігу постнатальної адаптації, можливий розвиток й інших станів. Це зокрема впливає з публікацій деяких вітчизняних та іноземних вчених, які вказують на підвищений ризику інфекційних захворювань і функціональних диспептичних розладів у дітей, матері яких перенесли під час вагітності анемію. Крім того, у даної групи дітей є високим ризик анемічних станів, що зумовлено незадовільною ферокінетикою на момент

пологів і недостатнім об'ємом сформованого депо заліза, а також затримки розумового розвитку [20 32, 103–105, 148, 159, 168, 188, 231, 315].

Як видно з наведеної таб. 6.3, порушення постнатальної адаптації спостерігалися у кожній п'ятій дитини, при цьому найвища частота затримки фізичного розвитку у вигляді зниження набору маси була притаманна дітям, які народилися від матерів, зарахованих до II клінічної групи. Таким чином, застосування при ДП засобів фармакокорекції, загальноприйнятих до останнього часу, не дало очікуваного результату покращання перинатальних і постнатальних наслідків.

Загалом, схема ведення вагітної під час усього терміну гестації передбачає проведення скринінгу на належність до групи динамічного спостереження вже під час першого візиту вагітної до жіночої консультації (рис. 6.2).

Особливістю запропонованого нами алгоритму є включення на етапі ведення вагітності додаткових досліджень для з'ясування стану ферокінетики у вагітних з анемічними станами, починаючи з ранніх термінів гестації, за наявності факторів ризику залізодефіциту у вагітної (нераціональне харчування, надлишкова вага тіла або її дефіцит, шкідливі звички (куріння), наявність хронічної екстрагенітальної патології, високий паритет, наявність ускладнень під час попередніх вагітностей та пологів) визначають рівень феритину.

За наявності латентного залізодефіциту (нормальні показники гемограми та вмісту сироваткового заліза) проводиться нутриціологічна корекція забезпеченості організму вагітної залізом. При маніфестованій ЗДА рекомендують медикаментозну корекцію дефіциту заліза з урахуванням ступеня тяжкості ЗДА та вираженості ЕДФ.

При негативній манжетковій пробі на посткомпресійну ендотелій-залежну вазодилатацію у вагітних із ДП при ЗДА можна обмежитися корекцією залізодефіциту шляхом призначення раціональної дієти та медикаментозної корекції.

При виборі засобів нутриціологічної корекції слід зважати на ту обставину, що деякі багаті на залізо продукти харчування при вагітності потрібно вживати в обмежених кількостях або взагалі не рекомендовані.

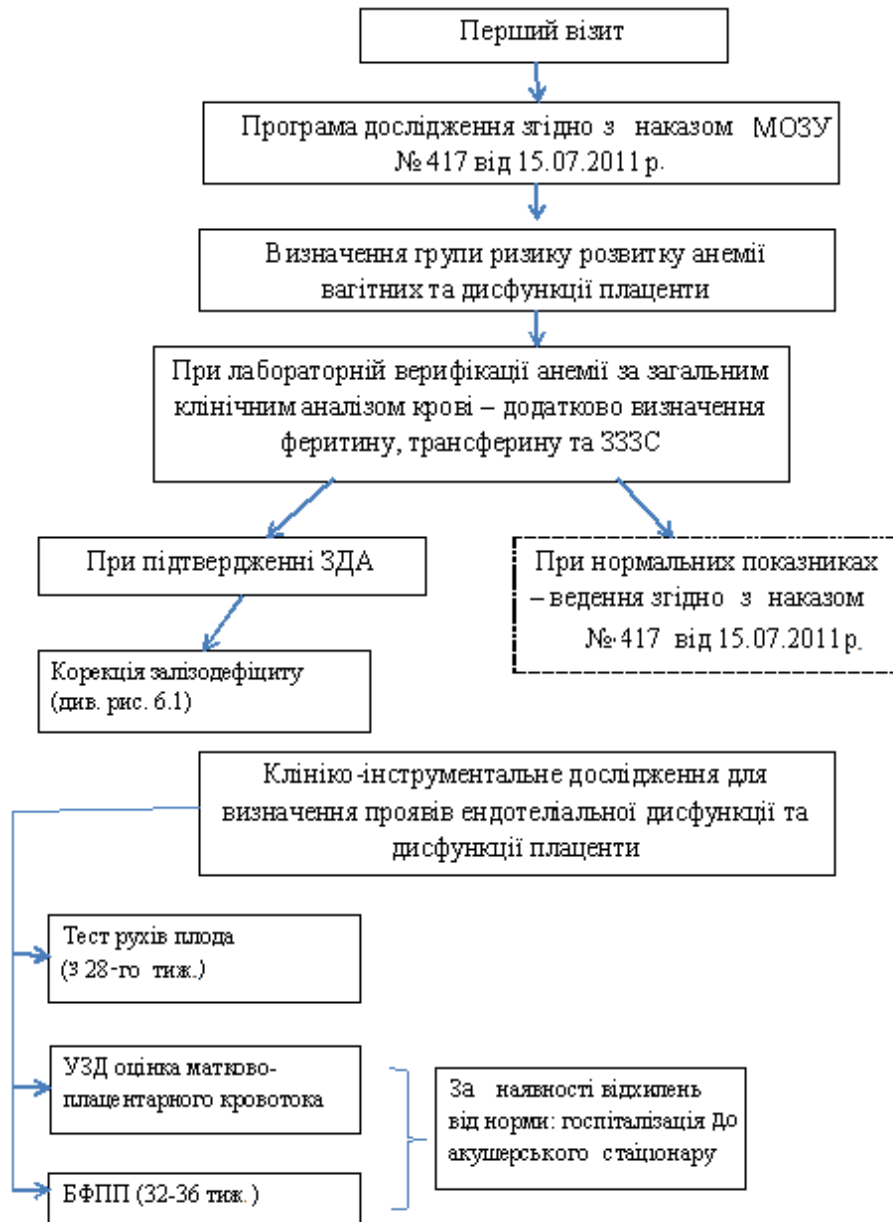


Рис. 6.2 Схема ведення вагітної з дисфункцією плаценти та залізодефіцитною анемією

До таких продуктів належать деякі морепродукти, м'ясні та рибні консерви, сирокочені та сиров'ялені м'ясні вироби (ковбаси, хамон, білтонг), ферментовані боби тощо). Певне значення може мати застосування залізовмісних мінеральних вод, до яких належать «Буковинська» (Україна),

«Алчанська» (Росія), «Шмоковка» (Росія), Spatone Iron-Plus (Велика Британія).

Щодо можливості застосування харчових добавок (нутрицевтиків), які містять залізо, з метою аліментарної корекції при ЗДА у вагітних ми пропонуємо дотримуватися такої тактики.

Призначення харчових добавок має бути обов'язково узгоджене з лікарем. Справа в тому, що більшість залізовмісних нутрицевтиків містять солі двовалентного заліза: сульфат, глюконат, цитрат, фумарат, рідше сульфат тривалентного заліза [164, 310]. Більш високу біодоступність при пероральному прийомі мають солі двовалентного заліза, однак при перевищенні безпечних добових доз (45 мг заліза на добу або більше) можливий розвиток диспептичних явищ у вигляді нудоти та запорів. Більш безпечними є комплексні та органічні сполуки заліза, які входять у деякі препарати (Vitrum Beauty, Iron Chelate NSP, IRON та ін.). Крім того, деякі вітамінно-мінеральні комплекси також містять залізо у достатній для корекції латентного залізодефіциту кількості. Це Elevit Prenatal (містить фумарат заліза у дозі 60 мг), Vitrum Prenatal Forte (містить фумарат заліза у дозі 60 мг), прегнавіт (містить 30 мг фумарату заліза) та інші препарати. Порівняльна таблиця вмісту заліза у різних вітамінно-мінеральних комплексах, призначених для вагітних, наведена нижче (табл. 6.4).

Таким чином, у вагітних із ЗДА недоцільне застосування деяких відомих вітамінно-мінеральних комплексів (комплівіт «Мама», Мульти-табс пренатал), які містять недостатню кількість солей заліза. Більш надійний результат досягається при призначенні препаратів лінії Vitrum Prenatal або Elevit Prenatal. При більш вираженому залізодефіциті перевага має віддаватися пероральному прийому препаратів заліза з більш високим вмістом активної речовини.

Ступінь біодоступності заліза залежить не лише від вмісту його солей у препараті, але й від характеру харчування та способу застосування. Вагітна

має знати, що дані ліки не сумісні з одночасним вживанням молока, міцного чаю або кави, фруктових соків.

Таблиця 6.4

Вміст заліза у вітамінно-мінеральних комплексах, рекомендованих при вагітності

Препарат	Вміст заліза		Спосіб вживання
	К-сть, мг	Сполука	
Комплівіт «Мама»	10	Сульфат	По 1 таблетці на добу
Мульти-табс Перинатал	14	Фумарат	По 1 таблетці на добу
Прегнакеа	20	Фумарат	По 1 таблетці на добу
Прегнавіт	30	Фумарат	У I триместрі щодня призначають 1 капсулу, в II триместрі – 2 капсули, в III триместрі – 3 капсули препарату.
Матерна	60	Фумарат	По 1 таблетці на добу
Вітрум Пренатал Форте	60	Фумарат	По 1 таблетці на добу
Вітрум Пренатал	60	Фумарат	По 1 таблетці на добу
Елевіт Пренаталь	60	Фумарат	По 1 таблетці на добу

У наказі МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. зазначається, що добавки заліза та фолатів після I триместру не мають суттєвого впливу на перебіг вагітності, пологів і стан плода. Якщо є ознаки справжнього дефіциту заліза, показана терапія препаратами заліза. Крім того, результати клінічних досліджень свідчать, що рутинне призначення препаратів заліза призвело до підвищення перинатальної смертності та збільшення частоти ускладнень внаслідок прийому цих препаратів.

На відміну від рекомендацій низки вітчизняних і російських фахівців, ми не вважаємо за потрібне застосовувати у превентивних цілях інфузії білок-вмісних антигіпоксантив та гравідопротекторів. Замісна ж терапія

прекурсором оксиду азоту показана лише за наявності маніфестованої ендотеліальної дисфункції, підтвердженої функціональними пробами, та при клінічно значущому погіршенні стану плода, підтвердженого даними гравідограми, КТГ, УЗД (БФПП до 7 балів).

Декларовані деякими фахівцями погляди на можливість штучного насичення раціону вагітних аргініном як альтернативу застосування препаратів L-аргініну ми вважаємо недостатньо обґрунтованими. Дійсно, найвищий вміст аргініну характерний для французьких равликів (2,47 мг%), атлантичних креветок (1,80 мг%), насіння кабака (3,98 мг%), арахісу (3,50 мг%), волоського горіху (5,52 мг%), мигдалю (2,49 мг%), кунжутного насіння (3,30 мг%), які займають невелику частину в раціоні вагітних. Інші продукти містять відносно невелику кількість аргініну [32].

За даними одеських фахівців, основним джерелом аргініну для жителів південноукраїнських міст є морепродукти (у тому числі кілька, анчоус, креветки) та м'ясо птиці. При цьому загальне надходження аргініну з їжею не перевищувало  $(92,3 \pm 21,2)$  мг [274], що свідчить про його відносний дефіцит, який має коригуватися за рахунок ендогенного синтезу.

Таким чином, перевагу потрібно віддавати застосуванню L-аргініну, який вагітним із верифікованою ЕДФ призначається парентерально внутрішньовенно крапельно по 100 мл 4,2 % розчину протягом тижня, а у подальшому рекомендується пероральний прийом препарату (у вигляді сиропу перорально по 15 мл тричі на день протягом 2 тиж.).

Щодо вибору оптимальної тактики розродження жінок із ДП з ознаками ЗВУР ми дотримуємося таких принципів (рис. 6.3).

Відповідно до даного алгоритму, за наявності проявів ЗВУР (6 балів або нижче при розширеному визначенні БФПП) протягом вагітності рекомендується госпіталізація до лікувально-профілактичного закладу.

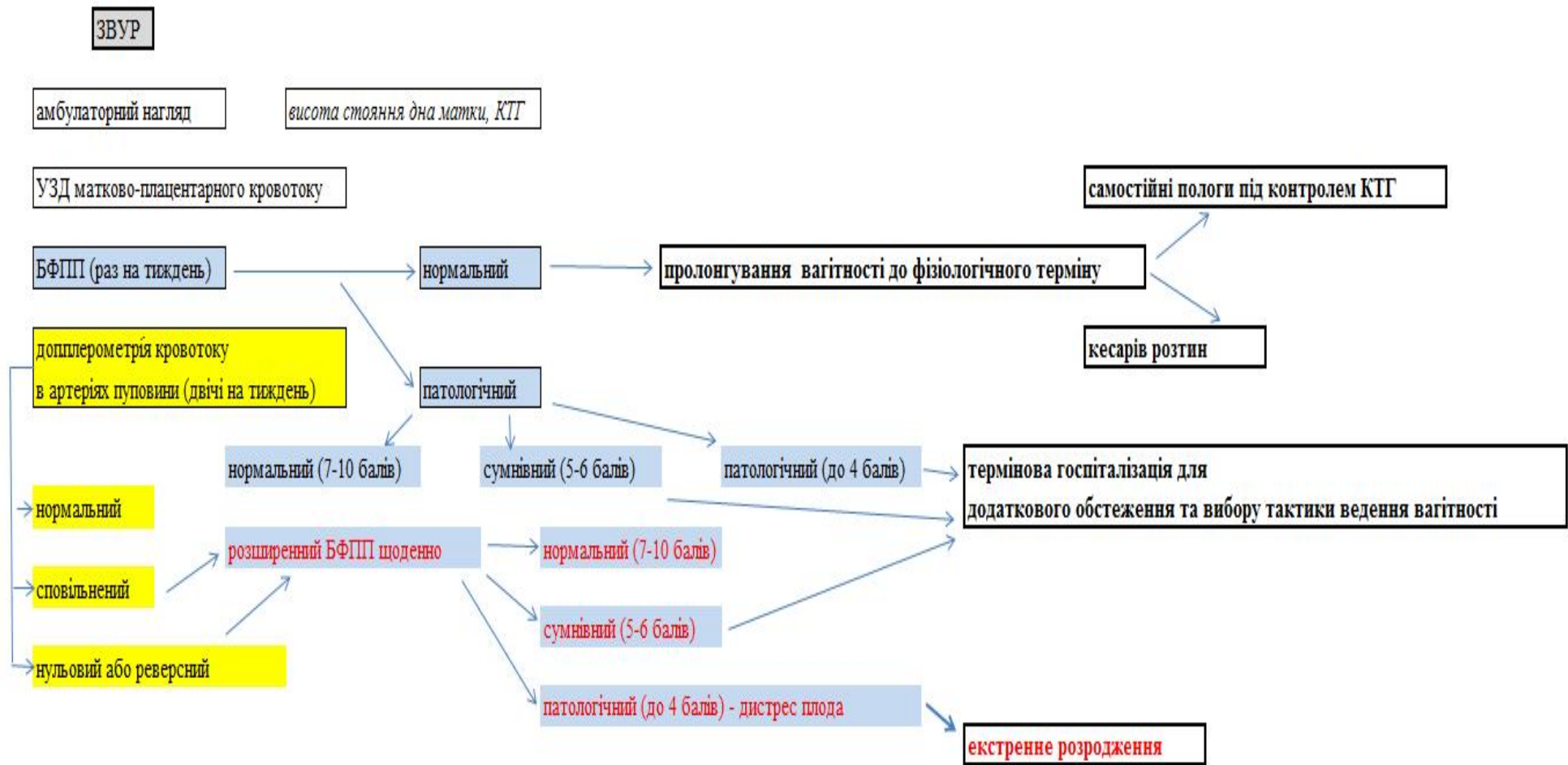


Рис. 6.3 Тактика ведення вагітної за наявності затримки внутрішньоутробного розвитку плода

Як основний критерій вибору подальшої тактики використовується доплерометричне дослідження кровотоку в артерії пуповини.

Показанням до екстреного розродження шляхом кесаревого розтину є нульовий або реверсний кровотік.

При верифікованому дистресі плода (БФПП до 4 балів включно) вдаються до кесаревого розтину. При сумнівному дистресі плода (БФПП в діапазоні 5–6 балів, що відповідає II ступеню ДП за Митьковим В. В., 2006) – проводиться пролонгування вагітності або дострокове розродження в залежності від акушерської ситуації та терміну вагітності. Зокрема, оцінюють ступінь зрілості шийки матки – при зрілій шийці матки можливі самостійні пологи під контролем КТГ, а при незрілій шийці матки вдаються до кесаревого розтину.

Відповідно до наказу МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р., у терміні вагітності до 30 тиж. розродження через природні пологові шляхи можливо проводити (під кардіомоніторним контролем за станом плода) при нормальному або сповільненому кровотоку в артеріях пуповини та якщо немає дистресу плода (оцінка БФПП 6 балів і нижче). Показанням для екстреного розродження шляхом кесаревого розтину після 30 тиж. вагітності є критичні зміни кровотоку в артеріях пуповини (нульовий та реверсний); гострий дистрес плода (патологічні брадикардія та децелерації ЧСС) незалежно від типу кровотоку (нормальний або сповільнений) в артеріях пуповини під час вагітності; патологічний БФПП (оцінка 4 бали і нижче) за відсутності біологічної зрілості шийки матки.

Ми вважаємо таку тактику недостатньо виправданою в умовах наявності ДП при АВ, коли і при доношеній вагітності є наслідки хронічної гемічної гіпоксії. Навіть тимчасове погіршення стану плода у вигляді зниження БФПП нижче 7 балів слід розглядати як показання до повторної оцінки БФПП протягом доби. Якщо негативна картина зберігається, слід оцінити перспективи розродження жінки через природні пологові шляхи. При



найменшому сумніві щодо безпечності такого підходу необхідно вдаватися до кесаревого розтину.

При значеннях БФПП у діапазоні 6–7 балів (відповідає ДП ступеня ІБ за Митьковим В. В.) та при підтвердженій наявності ендотеліальної дисфункції можна використати медикаментозну корекцію за допомогою донаторів NO. Однак основним компонентом терапії у вагітних із ЗДА все ж таки є нормалізація ферокінетики та компенсація залізодефіциту.

Щодо питання про взаємне обтяження ДП й АВ, то отриманий клінічний матеріал дозволяє стверджувати наступне. Гемічна гіпоксія, обумовлена АВ (а при залізодефіцитній анемії, і тканинна гіпоксія) запускають каскад патологічних реакцій, що призводять до вазоконстрикції та ендотеліальної дисфункції, при цьому формуються умови для розладів регіонарної гемодинаміки. У подальшому гемодинамічні порушення мікроциркуляції призводять до зниження перфузійного тиску в матці, порушень капілярного кровотоку у ворсинах хоріона, які супроводжуються змінами реологічних властивостей крові матері та плода. Все вищеперелічене веде до порушення трофічної і транспортної функції плаценти, змін газообміну на рівні плацентарного бар'єру. При цьому гіпоксія посилюється, формується порочне коло.

Розроблений комплекс профілактичних і лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з ДП при АВ дозволив знизити частоту проявів гіпоксії плода при вагітності та пологах (ЗВР=0,16; ДІ 95 % 0,06–0,40), а також зменшити кількість перинатальних ускладнень (ЗВР=0,12; ДІ 95 % 0,01–1,0). Все це дозволяє стверджувати, що впровадження даного алгоритму в клінічну практику є доцільним та науково-обґрунтованим.

Наведені у розділі результати дослідження були опубліковані у таких фахових виданнях:

- 1) Анчева І. А. Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності та пологів / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 797–74.
- 2) Анчева И. А. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа / И. А. Анчева // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 46–49.
- 3) Анчева І. А. Адаптаційні резерви організму при вагітності, ускладненій латентним залізо дефіцитом / І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2014. – № 10 (96). – С. 79–81.
- 4) Zaporozhan V. N. Invasive prenatal diagnosis tests in the practice of modern obstetrics: the perspectives of gene expression assessment / V. N. Zaporozhan, I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4 (15). – P. 127–134.
- 5) Анчева І. А. Сучасні підходи до лікування дисфункції плаценти у хворих на залізодефіцитну анемію / І. А. Анчева, М. Ю. Голубенко // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1 (23). – С. 72–75.
- 6) Запорожан В. М. Комплексне лікування залізодефіцитної анемії вагітних на тлі дисфункції плаценти / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3 (45). – С. 43–47.
- 7) Запорожан В. М. Генна мережа адаптивної відповіді на хронічну гіпоксію при залізодефіцитній анемії вагітних / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – Т. 1 (113). – С. 116–120.
- 8) Запорожан В. М. Залізодефіцитна анемія у вагітних: проблеми стандартизації якості медичної допомоги / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Ліки України Плюс. – 2014. – № 3 (20). – С. 14–17.

- 9) Анчева І. А. Стан нітрергічних систем у вагітних, що страждають на залізо-дефіцитну анемію / І. А. Анчева // Здоров'є жінчини. – 2014. – № 5 (91). – С. 86–88.
- 10) Анчева І. А. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції плаценти, асоційованої із залізо-дефіцитною анемією / І. А. Анчева // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3 (71). – С. 86–88.
- 11) Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази в плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії / І. А. Анчева, Т. Д. Задорожна // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 42–44.
- 12) Ancheva I. A. The role of endothelial dysfunction for pregnancy complications occurrence with asiderotic anemia in pregnant women / I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3 (11). – P. 377–380.
- 13) Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Том 2 (103). – С. 112–114.
- 14) Анчева И. А. Инструменты скрининга для выявления латентного железодефицита у беременных / И. А. Анчева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 6–10.
- 15) Запорожан В. М. Ферокінетика при вагітності: роль аліментарного фактора / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 4 (73). – С. 57–59.
- 16) Анчева И. А. Алиментарные факторы дефицита железа у женщин детородного возраста / И. А. Анчева // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія: матеріали XVII міжнародної науково-практичної конференції. Одеса, 2014 р. – Одеса, – 2014. – С. 4–5.

- 17) Анчева І. А. Результати моніторингу поширеності анемії вагітних / І. А. Анчева // Матеріали XII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Київ, 2013 р.) К., 2013 – С. 85.
- 18) Анчева І. А. Организационные и экономические аспекты ведения беременной / І. А. Анчева // Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України: науково-практична конференція присвячена 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, 2013 р., Одеса: тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2013. – С. 107–109.

## РОЗДІЛ 7

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відповідно до класичного дизайну обсерваційних досліджень на першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз медичної документації щодо частоти та структури ускладнень вагітності у жінок з глибиною пошуку 5 років. На цьому етапі дослідження встановлено, що з 2009 по 2013 рр. частота виявлення АВ у контингенті, який обслуговує міський пологовий будинок № 2 Одеси, зросла в 1,5 рази (з 15,0 до 22,6 %). Це суперечить загальнонаціональній тенденції до зниження частоти АВ, яка знаходилася у 2014 р., за даними Index Mundi, на рівні 27,3 %. Водночас визначені рівні частоти АВ є близькими до країн, що межують з Одеською областю, – Молдовою (36,5 %) і Румунією (30,0 %).

Збільшення частоти виникнення АВ тісно корелювало з кількістю ускладнень у пологах ( $r=0,51$ ). За роки ретроспективного аналізу частота ускладнень у пологах збільшилася з 18,0 до 20,0 %. У кожній четвертій жінки прояви помірної анемії відзначалися вже на ранніх термінах вагітності. Слід зазначити, що звітна документація, яка надавалася до міського управління охорони здоров'я, не містила інформації про частоту ЗДА серед вагітних з анемією. Більш глибокий аналіз показав, що прояви залізодефіциту траплялися у 80 % випадків АВ, що відповідає даним літературним [231, 232].

При формуванні вибіркової сукупності були використані такі критерії включення: вагітність у терміні гестації 18–38 тиж., клінічно маніфестована ЗДА (рівень гемоглобіну менше 110 г/л, рівень феритину менше 15 нг/мл). Із дослідження виключали вагітних, у яких анемія мала іншу етіологію, а також у разі багатоплідної вагітності, прееклампсії, передчасних пологів, АФС, попередніх переливань крові, ВІЛ-інфекції, наявності будь-якого активного

запального процесу, інших гематологічних захворювань, а також непереносимості препаратів заліза.

На проспективному етапі дослідження встановлено, що у жінок із ЗДА порушення менструальної функції в анамнезі спостерігалися у третині (32,0 %) випадків. Вік менархе обстежених жінок становив  $(12,1 \pm 0,2)$  роки, що відповідає середньопопуляційним значенням для півдня України [121].

У деяких вагітних відзначалися супровідні гінекологічні захворювання. Так, запальні процеси органів малого таза відзначені у 9 (6,0 %) випадках, захворювання шийки матки – у 5 (3,3 %), міома матки – у 8 (5,3 %), ГПЕ – в одному (0,7 %) випадку. Невисока частота супровідної гінекологічної патології пояснюється тим, що серед обстежених жінок з АВ переважали першовагітні (60,0 %) при однаковому розподілі за клінічними підгрупами: 28 (56,0 %) – у I групі, 62 (62,0 %) – у II групі. У 4,0 % жінок з АВ відзначалися в анамнезі спонтанні аборти, у 8,0 % – артифіціальні. У контрольній групі репродуктивний анамнез у вагітних не був обтяжений, переважали першовагітні – 66,7 % від загальної чисельності групи.

Серед екстрагенітальних захворювань у обстежених вагітних з АВ переважали хронічний пієлонефрит у стадії ремісії – 22 (14,7 %) випадки, ожиріння – 7 (4,7 %), хронічний холецистит – 5 (3,3 %), хронічний гастрит – 6 (4,0 %), хронічний тонзиліт – 9 (6,0 %), варикозна хвороба – 11 (7,3 %), ожиріння 29 (19,3 %). Міопія високого ступеня діагностована у 4 (2,7 %) вагітних. У вагітних із ДП при АВ (II клінічна група) спостерігалось зростання частоти мастопатій (5 випадків, або 5,0 %).

Деякі обстежені вагітні перенесли хірургічні втручання: апендектомію – 2 (1,4 %), холецистектомію – 1 (0,7 %), тонзилектомію – 3 (2,0 %).

Аналіз акушерського анамнезу та результатів попередніх вагітностей показав, що у обстежених нами жінок з АВ часто відбувалися передчасні пологи (18,0 % у I групі, 24,0 % – в II групі), мимовільні аборти (12,0 % – у I групі, 22,0 % – у II групі). Протягом попередніх вагітностей прееклампсія легкого ступеня виникла у 4,0 % жінок I групи та у 6,0 % жінок II групи.

Досить часто (28,7 %) у вагітних з анемією траплялося таке ускладнення, як аномалія пологової діяльності. Більшість з них належали до II клінічної групи (20,0 % відповідно). Багатоплідна вагітність в анамнезі обстежених вагітних з АВ визначалася у 1,3 %, післяпологові кровотечі – у 8,7 % випадків.

При аналізі перебігу вагітності часто спостерігалися загроза переривання вагітності (29,3 %), у тому числі 24 (16,7 %) – у I триместрі, та загроза передчасних пологів – у 13 (8,7 %) випадках у II триместрі. Значно рідше загроза переривання вагітності відзначалася у III триместрі – 6 (4,0 %) випадків. При цьому розподіл вагітних із загрозою за клінічними групами був приблизно однаковим ( $p > 0,05$ ).

Основними чинниками ризику в розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних є аліментарний дефіцит (ВШ=2,19; 95 % ДІ 2,06–2,33), наявність ускладнень під час попередніх вагітностей та пологів (ВШ=2,53; 95 % ДІ 2,19–2,92), дефіцит маси тіла (ВШ=7,1; 95 % ДІ 3,30–15,22), а також куріння тютюнових виробів (ВШ=2,60; 95 % ДІ 1,30–25,81), ожиріння (ВШ=1,70; 95 % ДІ 1,02–18,7). Натомість низький рівень соціального статусу (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,15–0,62) та вагітність поза шлюбом (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,24–0,39) не впливали на ризик виникнення ДП.

Вихідний рівень гемоглобіну у більшості (84,3 %) обстежених жінок був знижений нижче 110 г/л. Лише у 15,7 % випадках відмічались субклінічні прояви залізодефіциту у вигляді зниження показників трансферину та феритину нижче 1,0 мкг/мл та 10,0 нг/мл відповідно.

При оцінці аліментарного забезпечення вагітних з АВ встановлено, що споживання заліза у середньому становило  $(19,7 \pm 0,4)$  мг на добу, при цьому у 36,7 % випадків споживання заліза з денним раціоном не перевищувало 12 мг на добу при RDA (recommended daily allowance) 25–30 мг на добу.

При оцінці гематологічних показників встановлено, що легкий ступінь ЗДА траплявся у 102 (68,0 %) жінок, у решти 48 (32,0 %) вагітних реєстрували середній ступінь ЗДА, випадків більш тяжкого перебігу АВ не виявлено. Суб'єктивні клінічні прояви були мінімальними, деякі пацієнтки

скаржилися на слабкість, підвищену втомлюваність, задишку і серцебиття при фізичному навантаженні.

У більшості випадків (81,7 %) анемія була виявлена в I триместрі вагітності, у 17,3 % – в II триместрі. У 23 (15,3 %) вагітних із залізодефіцитом показники червоної крові були в межах фізіологічної норми на рівні субклінічних значень (110–115 г/л).

Подальші дослідження показали, що у значної частини жінок при ЗДА рівень заліза в сироватці крові відповідав референтним значенням. Початкове значення вмісту заліза в сироватці крові коливалося від 5,3 до 13,3 мкмоль/л – (9,7±0,9) мкмоль/л.

При оцінці вмісту заліза сироватки крові у вагітних визначено, що цей показник при легкому ступені ЗДА у середньому становив (11,4±0,4) мкмоль/л, а при середньому ступені ЗДА – (7,1±1,3) мкмоль/л. Відмінностей за цим показником між клінічними групами не виявлено ( $p>0,05$ ).

У вагітних, у яких при ЗДА розвинулися прояви дисфункції плаценти, середній вміст феритину дорівнював (13,3±0,3) нг/мл, трансферину – (2,1±0,2) мкг/мл, а у вагітних I групи – (12,9±0,3) нг/мл та (2,2±0,2) мкг/мл відповідно. Таким чином, статистично значущі відмінності за вмістом основних маркерів залізодефіциту були відсутні ( $p>0,05$ ). Слід зазначити, що при ЗДА середнього ступеня тяжкості вміст феритину не перевищував (6,4±0,5) нг/мл, а трансферину – (2,9±0,2) мкг/мл.

При оцінці ефективності терапії оцінювали динаміку маркерів ферокінетики. Застосована терапія, спрямована на корекцію дефіциту заліза, була ефективною в усіх групах дослідження. Концентрація феритину зросла з (12,2±1,2) до (16,1±1,1) нг/мл ( $p<0,05$ ), що є порівнюваним із значеннями, одержаними у контрольній групі – (15,9±1,4 нг/мл) а вміст трансферину – з (2,0±0,1) до (2,2±0,1) мкг/мл ( $p>0,05$ ; у контролі – (2,4±0,2) мкг/мл;  $p>0,05$ ).

Вміст сироваткового заліза відповідно зріс з 11,3±0,4 до 15,2±0,4 мкмоль/л.



Крім того, важливим критерієм ефективності лікування препаратами заліза при ЗДА була поява помірно вираженого ретикулоцитозу в периферичній крові та зростання концентрації гемоглобіну, починаючи з 5–7-го дня від початку призначення терапії.

Подальший аналіз показав, що після проведеного лікування в усіх групах спостереження нормалізувалися показники гемограми та значно зросла забезпеченість організму залізом. При цьому рівень гемоглобіну у вагітних у середньому становив  $(119,6 \pm 1,4)$  г/л, що достовірно вище, ніж вихідні значення. Описані зміни у ІІВ групі супроводжувалися нормалізацією ендотеліальної функції, що ми пов'язуємо із застосуванням прекурсора оксиду азоту – L-аргініну.

При проведенні доплерографії на момент надходження усіх вагітних ІІ групи виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях. При цьому у 90 % вагітних визначалося зниження діастолічного компонента, ІР становив  $0,722 \pm 0,005$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало контрольні значення ( $0,627 \pm 0,003$ ) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень. У 10 (10,0 %) вагітних діагностовано одночасне достовірне збільшення ІР артерій пуповини до  $0,815 \pm 0,009$  (при  $0,793 \pm 0,006$  за неускладненого перебігу гестаційного процесу;  $p < 0,05$ ) і С/Д –  $3,58 \pm 0,05$  ( $3,22 \pm 0,08$  при неускладненій вагітності;  $p < 0,05$ ), що характерно для порушень кровотоку ІІ ступеня. Більш виражені гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу спостерігалися у тих жінок, які мали вищий ступінь дефіциту заліза ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведенні доплерографічному дослідженні маткового кровотоку встановлено, що після проведеного лікування у терміні вагітності 28–38 тиж. у 20 % пацієток ІІА групи залишаються ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях у вигляді помірного зниження діастолічного компонента, ІР становив  $0,682 \pm 0,007$ , що достовірно перевищувало 95-й перцентиль контрольних значень для даного терміну вагітності ( $0,627 \pm 0,003$ ;  $p < 0,05$ ) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень.

Крім того, у 5 (10,0 %) вагітних ПА групи у терміні гестації 29–30 тиж. було діагностовано незначне збільшення ІР артерій пуповини до  $0,811 \pm 0,009$  і С/Д –  $3,62 \pm 0,06$ , що характерно для порушень кровотоку II ступеня. Таким чином, за відсутності диференційованої терапії навіть на тлі усунення залізодефіциту у частини жінок зберігалися явища гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровообігу.

Слід зазначити, що на попередньому етапі в усіх цих жінок були виявлені ознаки системної ЕДФ у вигляді низького рівня відповіді на механічне подразнення манжеткою тонометра при виконанні функціонального тесту із УЗД-контролем.

Загальна закономірність була такою: при нормалізації ферокінетики у вагітних покращувалися й показники матково-плацентарного кровотоку. Проте за наявності порушень синтезу оксиду азоту, які проявлялися розладом ендотелій-залежної дилатації у відповідь на механічний вплив та відновлення кровотоку на рівні компресованого проміжка плечової артерії, локальні порушення матково-плацентарного кровотоку виявилися більш стійкими. При цьому застосування L-аргініну в неадекватній дозі без урахування особливостей функції ендотелію при лікуванні жінок при ЗДА, ускладненою ДП, не давало якихось переваг – показник С/Д у таких вагітних знаходився на рівні  $3,59 \pm 0,09$ , тобто спостережувані відмінності не були статистично значущими ( $p > 0,05$ ).

У ІВ групі, де залежно від вираженості ЕДФ проводилася диференційована корекція із застосуванням L-аргініну, а призначення препаратів заліза було прив'язано до конкретних вихідних параметрів ферокінетики, були одержані результати, що свідчили про доцільність подібного підходу у лікуванні вагітних із ЗДА. Так, показник С/Д знизився після диференційованого лікування до  $3,29 \pm 0,07$  при ІР на рівні  $0,633 \pm 0,006$  та ІІ –  $1,38 \pm 0,07$ .

При аналізі клінічних наслідків проведеної терапії встановлено, що після курсу диференційованого застосування L-аргініну порушення матково-

плацентарного кровотоку ІА ступеня реєструвалися у групі ІІВ лише у 2 (4,0 %) обстежених. У ІІА групі прояви порушень матково-плацентарного кровотоку ІБ ступеня виявлено у 3 (6,0 %) вагітних, а менш виражені гемодинамічні розлади (ІА ступеня) – у 7 (14,0 %). Описані відмінності є статистично значущими ( $\chi^2=6,1$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$ ).

При оцінці функціонального стану ендотелію у обстежених вагітних встановлено, що середні значення артеріального тиску у них відповідали фізіологічній нормі, становлячи  $104,8\pm 2,7$  мм рт. ст. (систоличний АТ) та  $(64,5\pm 2,5)$  мм рт. ст. (діастолічний АТ), значної асиметрії на лівій та правій руці у обстежених при офісному вимірюванні не знайдено.

Як видно з наведених на рис. 7.1 даних, при доплерографічному УЗД основні відмінності ( $p<0,05$ ) спостерігалися на рівні змін діаметра плечової артерії у систолу та діастолу.

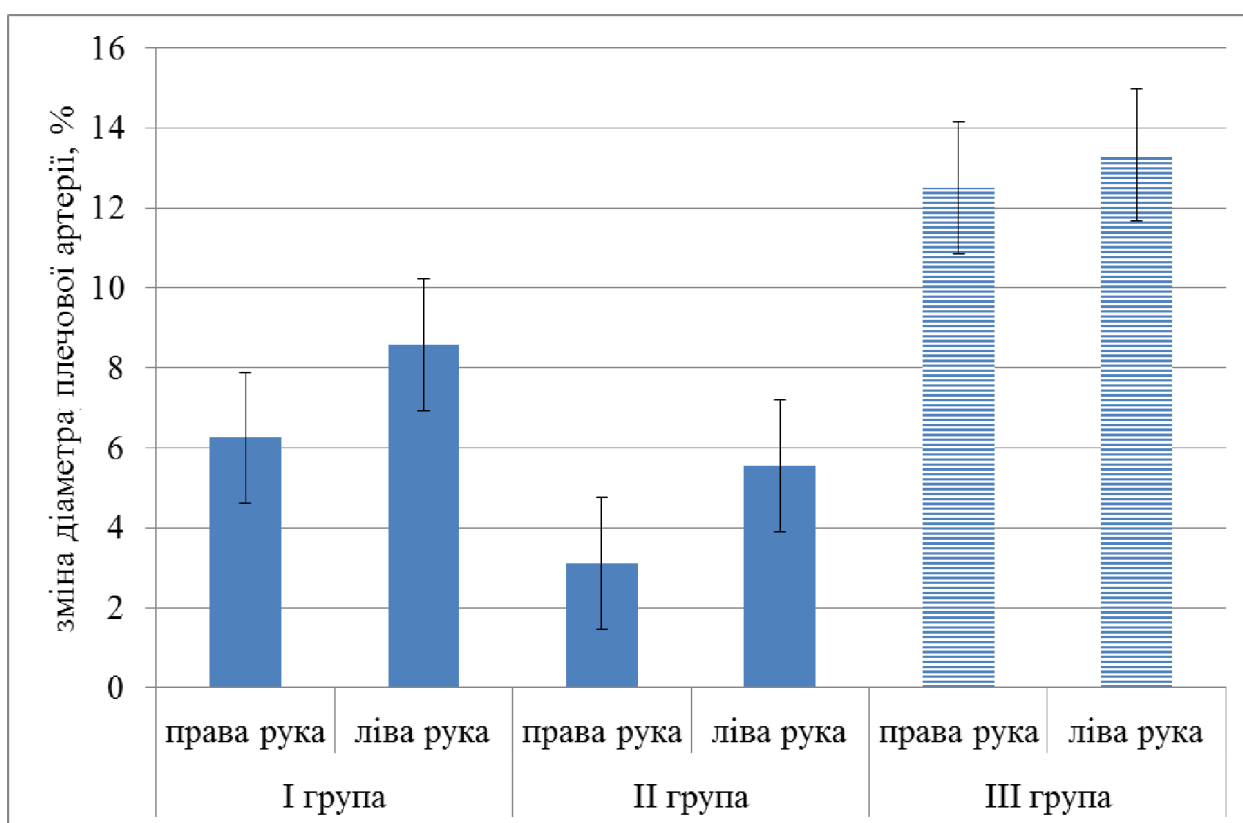


Рис. 7.1 Зміни діаметра плечової артерії після короткочасної механічної компресії

Щодо пікової ЛШК під час дослідження (рис. 7.2), то вона дорівнювала

до проведення проби у I групі ( $110,0 \pm 5,0$ ) мл/с (права рука) та ( $104,3 \pm 5,5$ ) мл/с (ліва рука) й практично не змінилася після декомпресії – в середньому ( $110,6 \pm 5,0$ ) і ( $102,6 \pm 3,2$ ) мл/с.

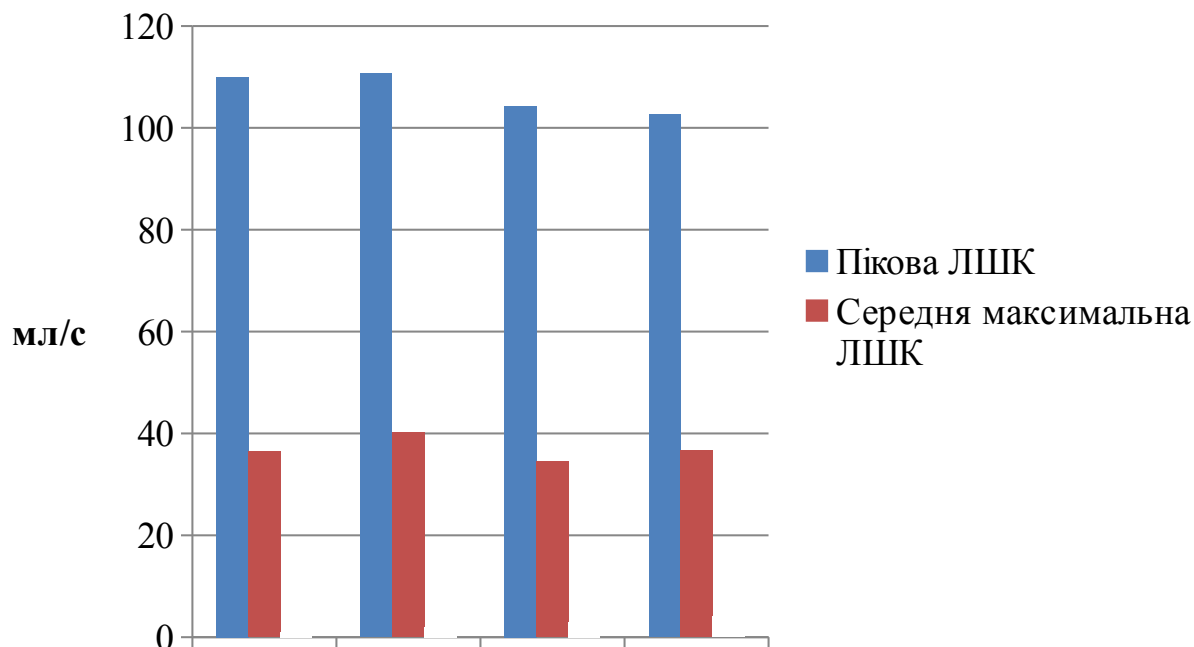


Рис. 7.2 Динаміка лінійної швидкості кровотоку під час проби на ендотеліальну дисфункцію

Подібна динаміка спостерігалася і у вагітних ІВ групи – до проведення проби показник пікової лінійної ЛШК становив ( $108,2 \pm 5,4$ ) мл/м (права рука) та ( $106,5 \pm 6,2$ ) мл/с (ліва рука). Після проведеної проби значення для правої руки у цій групі дорівнювали ( $110,1 \pm 4,8$ ) мл/с, а для лівої руки – ( $111,2 \pm 4,4$ ) мл/с ( $p > 0,05$ ). У контрольній групі вихідні значення даного показника були на рівні ( $115,2 \pm 4,5$ ) мл/с (права рука) та ( $109,9 \pm 3,8$ ) мл/с (ліва рука) зі зростанням після проведеного тесту відповідно до ( $119,5 \pm 3,6$ ) і ( $116,6 \pm 3,4$ ) мл/с.

Як видно з наведених нижче даних, основні відмінності ( $p < 0,05$ ) спостерігалися на рівні змін діаметра плечової артерії у систолу та діастолу (рис. 7.3).

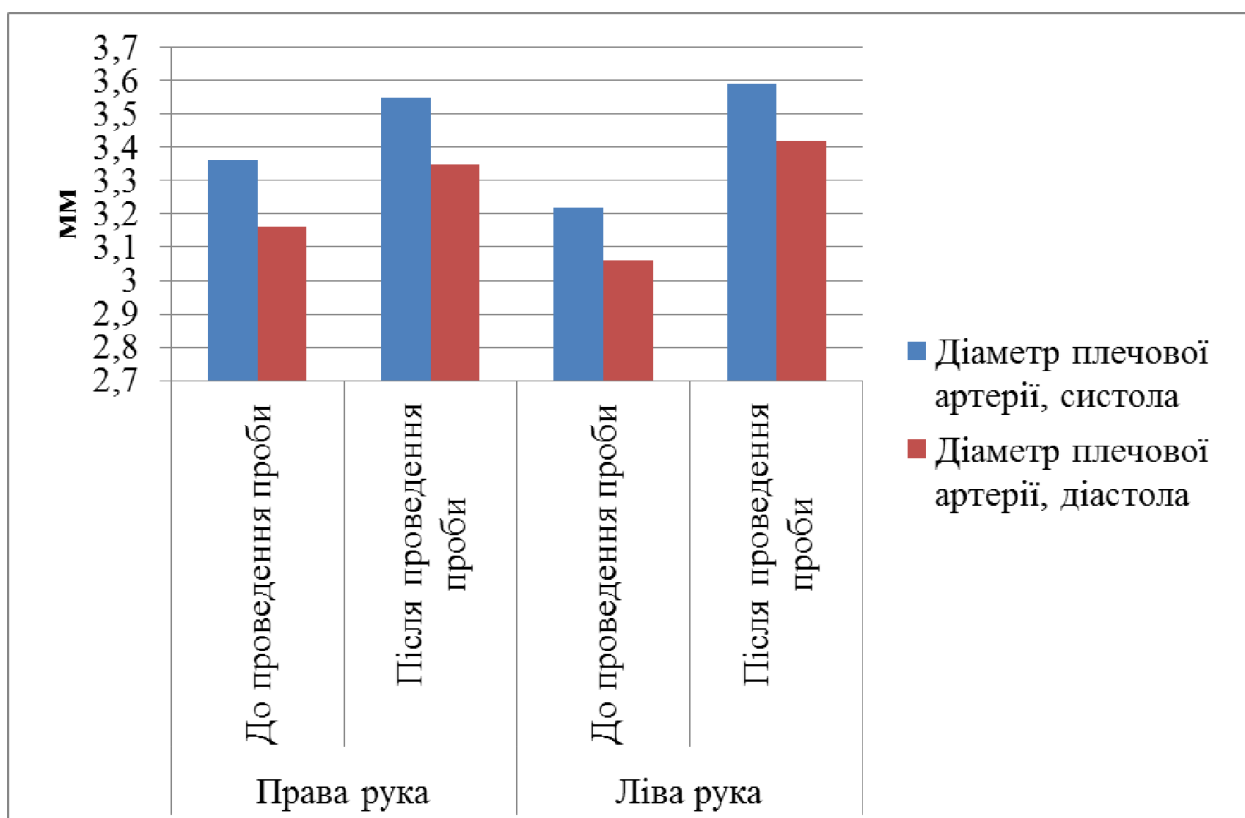


Рис. 7.3 Динаміка ендотелій залежної посткомпресійної вазодилатації

Така асиметрія пояснюється тим, що у переважної більшості вагітних з АВ (86,0 %), які взяли участь у дослідженні, відзначалися прояви ЕДФ, при якій зміна діаметра плечової артерії не перевищувала 10 %. Водночас, випадків визначення ЕДФ серед вагітних контрольної групи не було ( $\chi^2=26,2$ ;  $p<0,05$ ), тобто при фізіологічній вагітності, в нормально функціонуючому ендотелії зберігається рівновага між констрикторним і дилатуючим механізмами.

Щодо динаміки показника середньої максимальної ЛШК, яка становила у I групі до початку дослідження ( $36,4\pm 4,0$ ) мл/с (права рука) та ( $40,2\pm 3,8$ ) мл/с (ліва рука), то після тесту цей показник змінився незначно – до ( $34,5\pm 4,1$ ) та ( $36,6\pm 3,5$ ) мл/с відповідно. У II групі цей показник на початку дослідження дорівнював ( $37,7\pm 3,8$ ) мл/с (права рука) та ( $35,8\pm 3,8$ ) мл/с (ліва рука), а після тесту – ( $41,1\pm 2,9$ ) та ( $38,2\pm 3,2$ ) мл/с. У контрольній групі зміни середньої максимальної ЛШК були більш вираженими, що можна пояснити потужнішою потікзалежною посткомпресійною вазодилатацією: – вихідні

рівні для правої руки –  $(39,1 \pm 2,4)$  мл/с, для лівої –  $(41,2 \pm 2,8)$  мл/с, а після тесту – відповідно  $(44,3 \pm 2,6)$  та  $(46,2 \pm 2,3)$  мл/с ( $p=0,07$ ).

Малоінформативним виявився й ІР який для І групи до проведення тесту в середньому становив  $0,82 \pm 0,03$  (права рука) та  $0,81 \pm 0,03$  (ліва рука), а після тесту зменшився на правій руці до  $0,80 \pm 0,03$ , а на лівій – зріс до  $0,83 \pm 0,03$  ( $p > 0,05$ ). Так само у II групі до проведення проби даний показник дорівнював  $0,81 \pm 0,03$  для правої руки та  $0,82 \pm 0,02$  для лівої, а після тесту –  $0,80 \pm 0,03$  і  $0,83 \pm 0,03$  відповідно. У III групі показник до та після тесту становив  $0,84 \pm 0,04$ .

Високу варіабельність демонстрував ІІІ, який на початку дослідження у I групі дорівнював  $3,5 \pm 0,7$  (права рука) та  $3,5 \pm 0,4$  (ліва рука), у II групі –  $3,8 \pm 0,8$  (права рука) та  $3,5 \pm 0,5$  (ліва рука), у III –  $3,6 \pm 0,3$  (для лівої та правої руки). Після тесту у I та II групі відбулося незначне зниження ІІІ – до  $2,6 \pm 0,4$ , при цьому у III групі значення показника не перевищували  $3,1 \pm 0,3$ .

Найбільш цікавими виявилися дані щодо динаміки діаметра плечової артерії після проведеного тесту з дозованою компресією та відновленням кровотоку по декомпресованій ділянці артерії. У I групі зміни показника сягали у систолу для правої руки 6,3 %, а для лівої руки – 8,6 %. У II групі приріст діаметра відповідно становив 3,1 та 5,6 %, а у контрольній III групі – 12,5 та 13,3 % відповідно. Щодо змін показників у діастолу, то вони були менш виражені й дорівнювали в середньому  $(7,6 \pm 0,3)$  %.

У I групі прояви ЕДФ були виявлені у 37 (74,0 %) вагітних. Подальший аналіз показав, що у 92 (92,0 %) вагітних, зарахованих до II клінічної групи, були визначені прояви ЕДФ й ознаки ДП у вигляді змін гравідограми та патологічної КТГ, порушень матково-плацентарного кровообігу та зниження бальної оцінки БФПП. Таким чином усього було виявлено 129 випадків ЕДФ, що відповідає 86,0 % від чисельності жінок з АВ. Розподіл вагітних різних груп залежно від результатів тесту на потікзалежну вазодилатацію наведений на рис. 7.4.

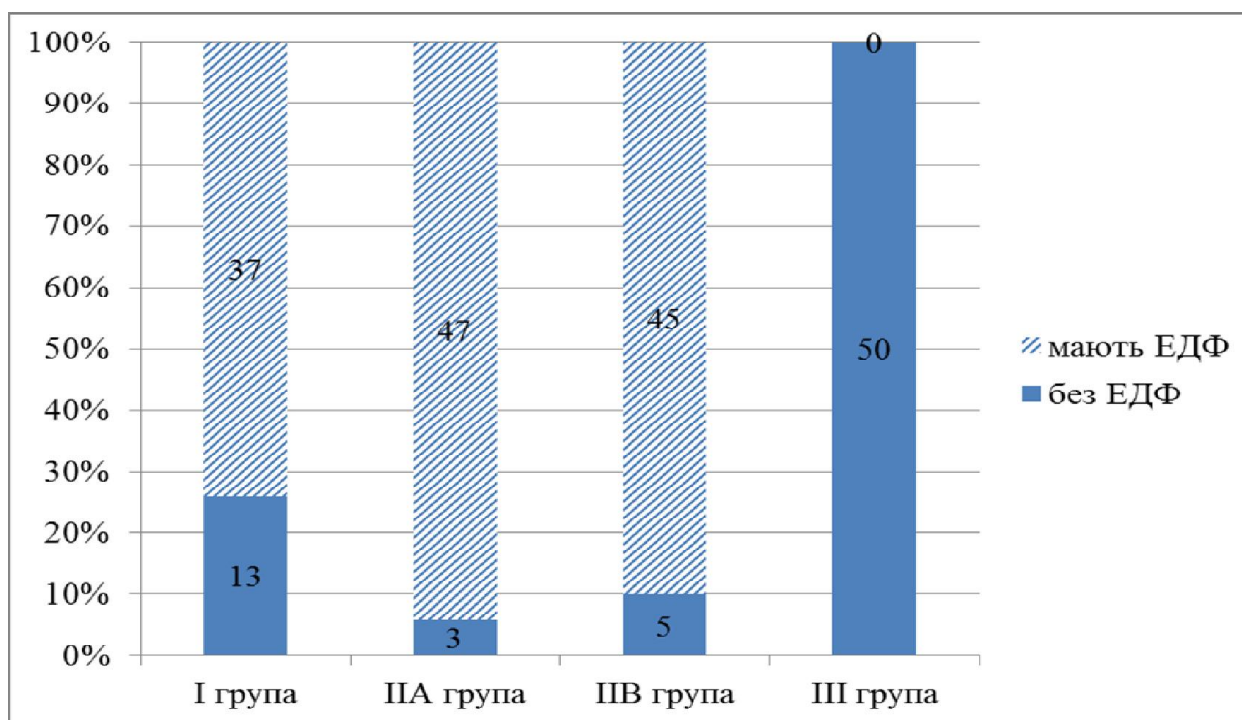


Рис. 7.4 Поширеність ендотеліальної дисфункції у обстежених жінок

З наведеного видно, що ЕДФ трапляється як у I, так і у II клінічній групі, при чому спостерігаються статистично значущі відмінності між вагітними з АВ без ДП та тими, що мали прояви ДП при АВ ( $\chi^2=7,44$ ;  $p<0,05$ ). Таким чином, лише 8,0 % вагітних з ДП не мали проявів ЕДФ.

Як показали органометричні дослідження і макроскопія, плаценти від жінок із ЗДА, в основному, не відрізнялися від показників групи контролю. Дані, одержані нами при гістологічних дослідженнях плацент, підтвердили, що прояви ДП при ЗДА здебільшого були виявлені у структурах хоріона в частині плацент у вигляді відносного варіанта незрілості за типом дисоційованого розвитку ворсин, для якої характерне нерівномірне дозрівання ворсин у суміжних ділянках плацентарної тканини.

Патологічні зміни визначалися також у межах окремих котиледонів, поруч з нормальними ворсинами, які відповідали терміну гестації. Зокрема, у зрізах трапляються осередки проміжних незрілих і ембріональних ворсин, але на тлі більшості ворсин, відповідних терміну гестації. Відзначаються виражена проліферація цитотрофобласта і персистенція клітин Кашенка–

Гофбауера. При ЗДА були виявлені виражені компенсаторні реакції у вигляді збільшення спеціалізованих термінальних ворсин, а також ангиоматозу ворсин.

Результати гістохімічного дослідження на ДНК за Фельгеном виявили збільшення ДНК позитивних клітин з ознаками апоптозу в ядрах децидуальних клітин і значне – у клітинах ворсин хоріона, що підтверджують показники апоптозного індексу (рис. 7.5).

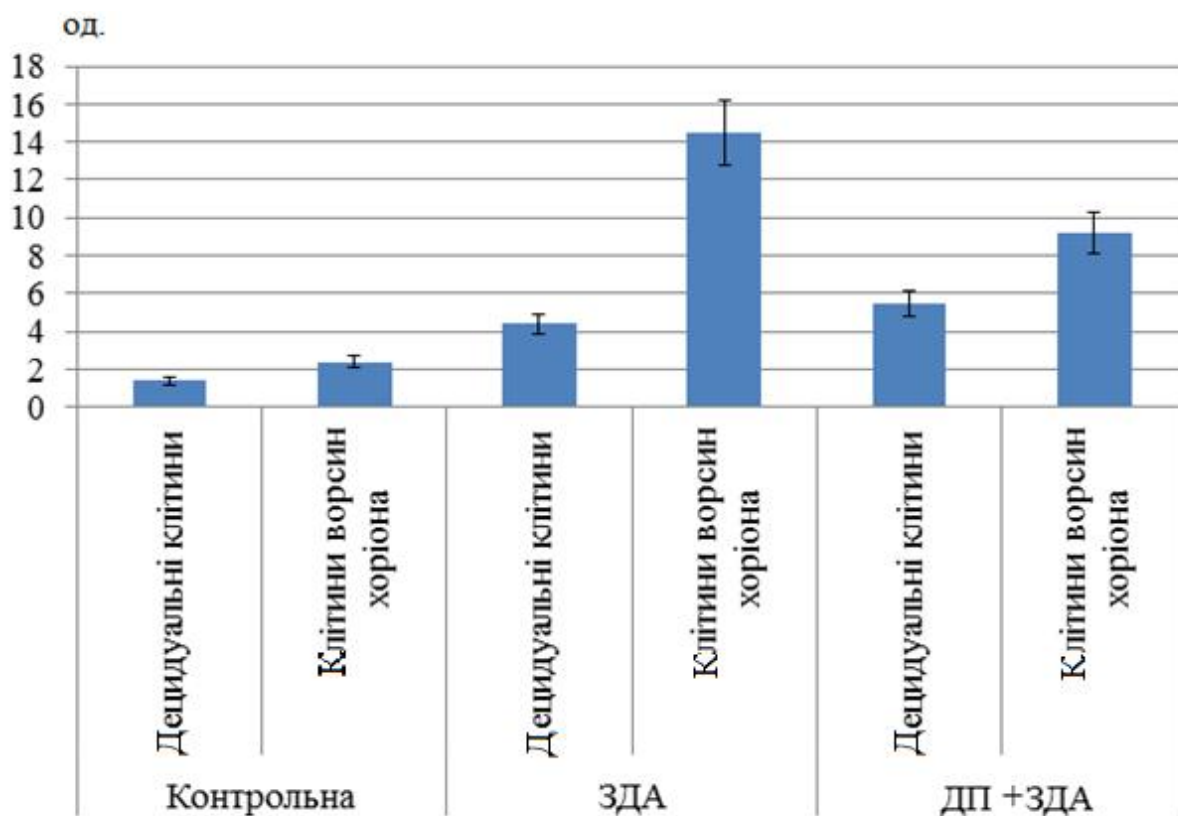


Рис. 7.5 Показники апоптозного індексу у жінок із дисфункцією плаценти та залізодефіцитною анемією

Показники проліферативного індексу негативно корелювали зі значеннями апоптозного індексу ( $r=-0,35$ ). У здорових жінок найвищі рівні проліферативного індексу визначалися у клітинах ворсин хоріона. Натомість, у вагітних із ЗДА цей показник знижувався майже у 8 разів (рис. 7.6). Ці зміни супроводжувалися реципроним зростанням показника в децидуальних клітинах.



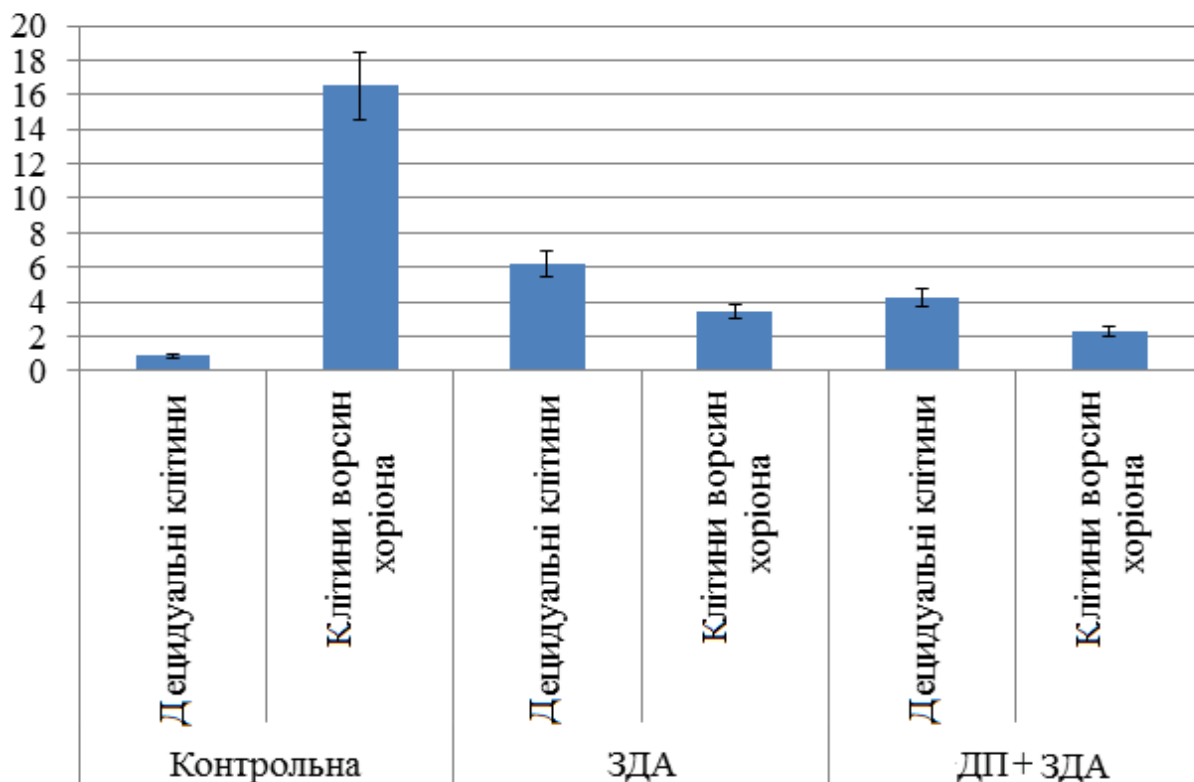


Рис. 7.6 Показники проліферативного індексу у жінок із дисфункцією плаценти та залізодефіцитною анемією

При імуногістохімічному дослідженні мезенхімального фактора віментину виявлена виражена інтенсивність експресії останнього в базальній мембрані судин ворсинок з ангиогенезом на тлі зниження поширеності регенераторно-проліферативного маркера Ki-67 в ядрах синцитіальних структур ворсинок, що підтверджується зниженням показників проліферативного індексу у порівнянні з групою контролю.

У пацієток із ЗДА було встановлено незначне зниження експресії до рецепторів естрогенів в децидуальних клітинах і клітинах ворсин хоріона. При цьому наявність ДП суттєво не впливала на експресію рецепторів до естрогенів та прогестерону, однак спостерігалася чітка тенденція до зниження рівня експресії ER та PR у жінок з клінічно маніфестованою ДП, яка виникла при ЗДА.

Оскільки в проліферації ендотеліоцитів найбільш істотну роль відіграє васкулярно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), нами була вивчена інтенсивність експресії цього фактора в структурах плацентарного бар'єру. Результати дослідження показали, що при ЗДА відзначено нерівномірне збільшення експресії даного фактора в стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферійного цитотрофобласта, що свідчить про вираженість процесів компенсації у вигляді інтенсивного ангиогенезу.

Аналіз імуногістохімічного дослідження NOS у порівняльному аспекті показав, що експресія NOS була виявлена в усіх спостереженнях контрольної групи у цитоплазмі синцитію ворсинок усіх типів, а також нерівномірно в ендотелії фетальних капілярів і цитоплазмі ендотелію судин децидуальної оболонки. Так, у пацієток із ЗДА експресія NOS у структурах плаценти була ідентичною до результатів, одержаних у групі контролю, проте в частині ворсинок зазначалося нерівномірне зниження експресії в синцитії та майже не визначалася в ендотелії капілярів фетальних судин, особливо термінальних і середнього калібру ворсинок.

При аналізі генної мережі, відповідальної за адаптивні зміни в організмі вагітної при сидеропенічному синдромі, встановлено, що до її складу увійшли гени, які контролюють синтез індуцибельних гіпоксією білків (родина *EGLN*), метаболізм ксенобіотиків (*ARNT*, *FLT*, *PLIN*), плацентарних факторів росту (*PGF*), стан нітреггічних систем (*NOSTRIN*), енергетичного забезпечення функціонування клітин організму тощо. При цьому найбільш тісні функціональні зв'язки спостерігалися між генами *HIF1A*, *eNOS* та *VEGFA*.

При аналізі експресії гена *HIF1A* встановлено, що її мінімальні значення щодо вихідного рівня за контрольним геном у кожному зразку у I групі дорівнювали  $3,37 \cdot 10^3$ , тимчасом як максимальне значення –  $4,56 \cdot 10^5$ . Така широка амплітуда коливань свідчить про те, що навіть у здорових породілей рівень кисневого забезпечення тканин варіює у широких межах.

Натомість у II групі діапазон коливань значень експресії відповідав  $2,52 \cdot 10^2$  –  $6,90 \cdot 10^7$ , а у III групі – від  $4,94 \cdot 10^3$  до  $5,78 \cdot 10^5$ .

Таким чином, відносна експресія гена *HIF1A* у пацієток із ЗДА була значно вищою (ВШ=10,2; ДІ 95 % 8,1–12,4), аніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). При цьому наявність ДП, вочевидь, збільшувала експресію гена *HIF1A*, у порівнянні з контролем у дещо меншій мірі (ВШ=4,1; ДІ 95 % 2,9–5,3;  $p < 0,01$ ), що можна розцінювати, як прояв адаптації до хронічної гіпоксії.

При аналізі експресії гена *VEGFA* нами були визначені певні відмінності між групами у вигляді суттєвого зростання показника у ПА та ПВ клінічних групах. Однак, суттєвих відмінностей за експресією гена *PIGF* у вагітних із різним станом ферокінетики та гемодинаміки у системі «матиплацента-плід» виявлено не було.

При аналізі експресії гена *eNOS* були визначені певні відмінності між групами у вигляді зростання показника в 1,4 разу (ВШ=1,4; ДІ 95 % 1,1–1,8) у II клінічній групі та різкого зниження – у 10 разів (ВШ=10,0; ДІ 95 % 8,8–11,2) у III клінічній групі.

Таким чином, при аналізі експресії генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA* та *PIGF* встановлено, що найменш виражені зміни при ЗДА відбулися щодо експресії гена *PIGF*. Водночас, активність експресії гена *HIF1A* та *VEGFA* різко збільшилася, а експресія гена *eNOS* залежала від ступеня вираженості ДП – при наявності даного ускладнення експресія гена різко знижувалася.

Зважаючи на те, що активність експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* при ЗДА збільшувалася, відповідно у 10,2 і 10,9 разу, менш виражений приріст експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* у вагітних із ДП, що виникла при АВ та супроводжувалася парадоксальним зниженням експресії гена *eNOS*, можна пояснити вичерпанням адаптаційних можливостей організму.

Подальший аналіз динаміки маркерів ферокінетики протягом усієї вагітності довів достатню клінічну ефективність протианемічної терапії. Окрім описаних вище змін у регіональній гемодинаміці на тлі специфічної

замісної терапії препаратами двовалентного заліза, відбулися позитивні зміни у вмісті феритину, трансферину та сироваткового заліза. Так, вміст феритину після проведеного лікування зріс на 32,0 % – (від  $(12,2 \pm 1,2)$  до  $(16,1 \pm 1,1)$  нг/мл, тобто значущо не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від контрольних значень –  $(15,9 \pm 1,4)$  нг/мл. Відповідно вміст трансферину підвищився на 10,0 % – від  $(2,0 \pm 0,1)$  до  $(2,2 \pm 0,1)$  мкг/мл, що також є порівнюваним з контрольними значеннями, досягнутими у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності –  $(2,4 \pm 0,2)$  мкг/мл. Вміст сироваткового заліза у вагітних із ЗДА зріс від  $(11,3 \pm 0,3)$  до  $(15,2 \pm 0,4)$  мкг/мл (у контролі –  $(20,3 \pm 0,7)$  мкг/мл). Відмінності між вихідними та кінцевими рівнями показників були статистично значущими ( $p < 0,05$ ). На тлі цих змін у пацієнтів спостерігався помірно виражений ретикулоцитоз, що свідчить про активацію гемопоезу, а починаючи з 5–7-го дня від початку призначення терапії у них почали зростати показники вмісту гемоглобіну, які сягали середньо популяційних референтних значень для відповідного терміну вагітності.

Загалом, перший етап лікування пероральними засобами заліза тривав до повного відновлення рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, показника гематокриту і становив у середньому 1,5–2 міс. Наступний етап – насичення депо заліза, тривав 2–3 міс. Про відновлення запасів заліза свідчила нормалізація вмісту феритину в сироватці крові (за умов відсутності запальних процесів у організмі).

Цікаві дані одержані при проведенні доплерографії. Так, встановлено, що після проведеного лікування у терміні вагітності 28–38 тиж. у 20 % пацієток II групи визначаються ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях у вигляді помірного зниження діастолічного компонента – ІР у цій групі дорівнював  $0,682 \pm 0,007$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало 95-й процентиль контрольних значень ІР для даного терміну вагітності ( $0,627 \pm 0,003$ ) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень.

Крім того, у 5 (10,0 %) вагітних II групи у терміні гестації 29–30 тиж. було діагностовано незначне збільшення ІР артерій пуповини до  $0,811 \pm 0,009$  і

С/Д –  $3,62 \pm 0,06$ , що характерно для порушень кровотоку II ступеня. Таким чином, за відсутності диференційованої терапії навіть на тлі нормалізації ферокінетики у частини жінок зберігалися явища гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровообігу (рис. 7.7). Слід зазначити, що на попередньому етапі в усіх цих жінок були виявлені ознаки системної ЕДФ у вигляді зниження інтенсивності посткомпресійної ендотелій-залежної вазодилатації.

Загалом простежувалася така залежність: при нормалізації ферокінетики у вагітних покращувалися й показники матково-плацентарного кровотоку. Однак за наявності порушень синтезу оксиду азоту, які проявлялися розладом ендотелій-залежної дилатації у відповідь на механічний вплив і відновлення кровотоку на рівні компресованого проміжка плечової артерії, порушення локальної гемодинаміки матково-плацентарного кровотоку виявилися більш стійкими.

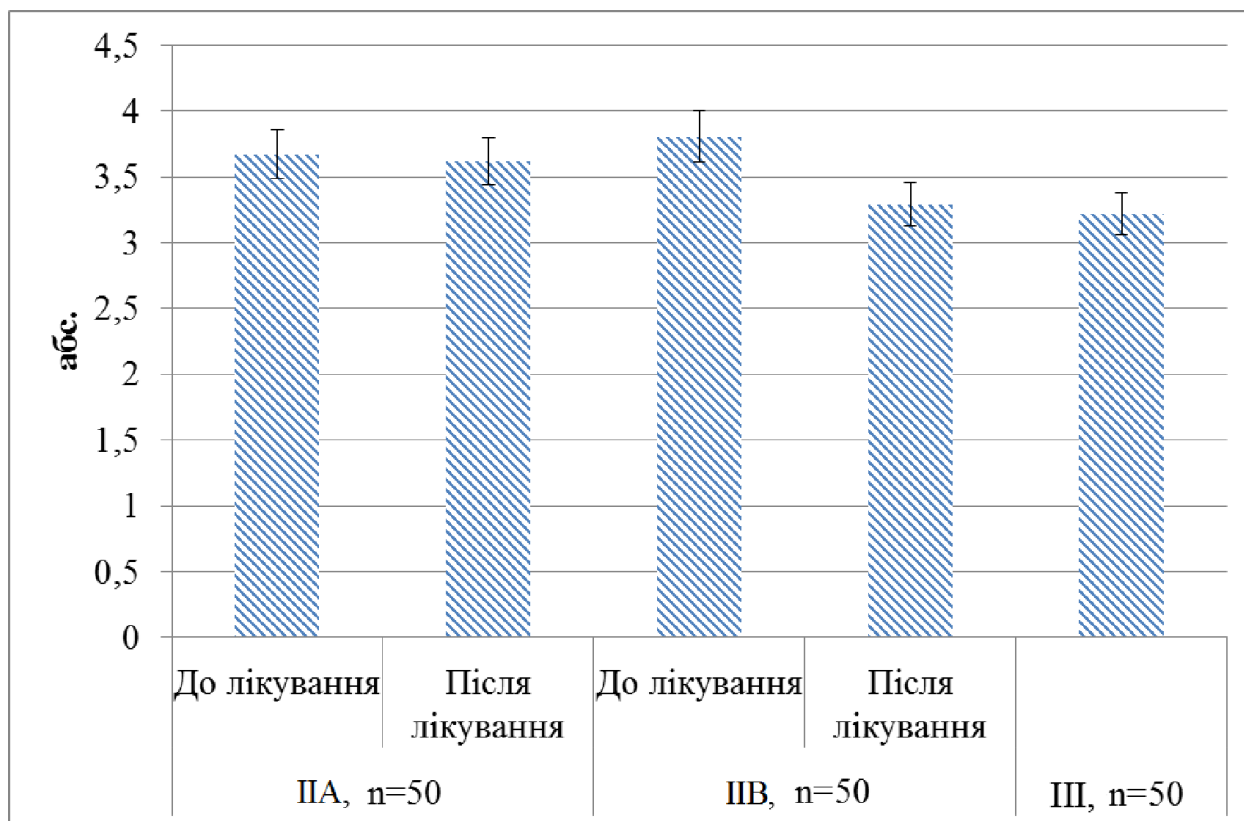


Рис. 7.7 Динаміка систоло-діастолічного співвідношення при доплерометричному дослідженні матково-плацентарного кровотоку

У ІІВ групі, де в залежності від вираженості ЕДФ в окремих випадках (22,0 %) проводилася корекція із застосуванням L-аргініну, а призначення препаратів заліза було прив'язано до конкретних вихідних параметрів ферокінетики, показник С/Д знизився після диференційованого лікування до  $(3,29 \pm 0,07)$  од.

Подальший аналіз показав, що після проведеного лікування в усіх групах спостереження нормалізувалися показники гемограми та значно зросла забезпеченість організму залізом. При цьому рівень гемоглобіну у вагітних у середньому становив  $(119,6 \pm 1,4)$  г/л, що достовірно вище за вихідні значення. Описані зміни у ІІВ групі супроводжувалися нормалізацією ендотеліальної функції, що ми пов'язуємо із застосуванням прекурсора оксиду азоту – L-аргініну.

При аналізі результатів вагітності в усіх жінок, включених у дослідження, відзначено, що протягом 70 днів післяпологового періоду, періоду вагітності та лактації у жінок І та ІІ групи проявів анемії після застосування протианемічної терапії не спостерігалось.

При веденні вагітності у жінок із ЗДА спостерігалися зміни гравідограми у вигляді невідповідності терміну гестації, крім того, вагітні відзначали підвищену рухову активність плода.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок ІІА групи встановлено, що прояви ЗВУР відзначалися у 11 (22,0 %) випадках. Загроза переривання вагітності у групі ІІА виникла протягом періоду спостереження у 15 (10,0 %) пацієнток, загроза передчасних пологів – у 12 (8,0 %) випадках. В окремих випадках траплялося ножне та сідничне передлежання.

При аналізі особливостей перебігу вагітності у жінок ІІВ групи встановлено, що прояви ЗВУР відзначалися у 6 (12,0 %) випадках.

Найчастіше у жінок із ЗДА реєструвалася первинна слабкість пологових сил (19 випадків, або 38,0 %), якій, як правило, передував патологічний прелімінарний період. Через природні статеві шляхи народили 88,0 % жінок І групи, а оперативне розродження було застосовано лише у

6 (12,0 %) вагітних.

При аналізі причин застосування кесарева розтину у І групі встановлено, що оперативне розродження проводили за такими показаннями: рубець на матці та відмова від вагінальних пологів – 3 (6,0 %) випадки, сполучення передчасного вилиття навколоплідних вод (ПРПО), клінічно вузького тазу та асинклітичного вставлення – 3 (6,0 %) випадку. Епізіотомію та перинеотомію виконували у 7 (14,0 %) осіб. В однієї роділлі у третьому періоді пологів виникла атонічна кровотеча.

Пацієнтки ІА групи також народжували при доношених термінах вагітності, 22 (44,0 %) з яких – шляхом операції кесаревого розтину. У 7 (14,0 %) породілей показанням до кесаревого розтину був дистрес плода, у тому числі у 3 (6,0 %) – у першому періоді пологів і 4 (8,0 %) – антенатальний дистрес.

Іншими станами, що стали показаннями до оперативного розродження, були рубець на матці та відмова жінки від вагінальних пологів – 7 (14,0 %) випадків, поєднання ПРПО та ножного передлежання – 4 (8,0 %), змішане сідничне передлежання – у 2 (4,0 %) випадках. Клінічна невідповідність головки плода до таза матері була показанням для кесаревого розтину у 2 (4,0 %) випадках.

Ще у 2 (4,0 %) вагітних ІА групи з проявами гострого дистресу плода у другому періоді пологів застосували вакуум-екстракцію. Випадків ускладнень при накладанні вакууму не було. Епізіо- та перинеотомію застосовували у 12 (24,0 %) випадках.

Третій період пологів ускладнився дефектом плаценти в одному випадку, інтимним прирощенням плаценти – ще в одному випадку.

Первинна слабкість пологової діяльності у вагітних ІВ групи траплялась лише у 2 (4,0 %) випадках. Слід відзначити, що пацієнтки ІВ групи також народжували при доношених термінах вагітності, однак 6 (12,0 %) з них були розроджені шляхом операції кесаревого розтину. Показаннями до оперативного розродження у цій групі були два рубці на

матці (третій кесарів розтин) в однієї жінки, а також змішане сідничне передлежання (один випадок). Основним показанням до кесаревого розтину був антенатальний дистрес плода. На відміну від ІА групи, випадків інтранатального дистресу плода у ІВ групі не було. Таким чином, на тлі комплексної терапії ризик розвитку інтранатального дистресу плода суттєво знижувався.

Основними проявами гіпоксії плода при вагітності у нашому дослідженні були зміни зменшення суб'єктивно відчуваних рухів плода, зміни КТГ та БФПП. Жінки з ДП мали більш високий рівень тривожності та емотивності, яка проявлялася при надходженні до стаціонару та спонукала медичний персонал до більш активних дій щодо моніторингу клінічної ситуації, у тому числі позапланового.

При порівнянні частоти проявів гіпоксії плода (антенатальний дистрес) та частоти гемодинамічних порушень у системі «матір-плацента-плід» встановлено, що найкращі результати спостерігалися у ІВ групі, де диференційовано застосовувалися засоби корекції ЕДФ (рис. 7.8).

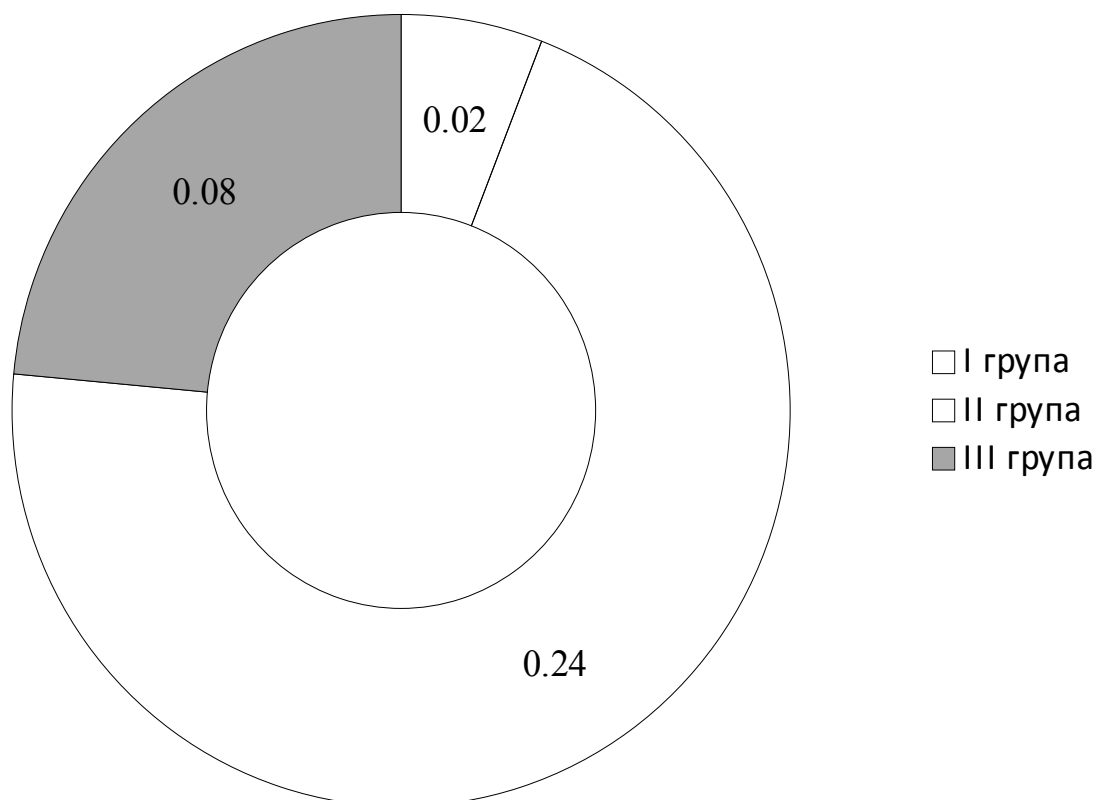


Рис. 7.8 Частота проявів гіпоксії плода у групах спостереження



Епізіо- та перинеотомію у вагітних ІВ групи виконували у 14 (28,0 %) випадках. У третьому періоді пологів часткове інтимне прирощення плаценти траплялося лише в одному випадку.

Наведені дані переконливо доводять, що у вагітних ІВ групи необхідність оперативного втручання при пологах виникала в 3,3 разу рідше, ніж у жінок ІА групи ( $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що середній рівень гемоглобіну після пологів основній групі був порівнюваним з показниками у вагітних контрольної групи, що можна пояснити створенням адекватного запасу заліза в організмі.

При вивченні залежності перебігу пологового акту від наявності супровідної анемії та дисфункції плаценти було виявлено, що ускладнення перебігу пологового акту у ІА групі спостерігалися значно частіше (ВШ=1,6; ДІ 95 % 1,1–2,1).

Діти у І групі народжувалися у задовільному стані, про що свідчить оцінка за шкалою Апгар – у середньому на 1-й хвилині ( $8,1 \pm 0,1$ ) бала, на 5-й хвилині – ( $8,3 \pm 0,1$ ) бала (рис. 7.9). Середня маса новонароджених становила ( $3540 \pm 50$ ) г.

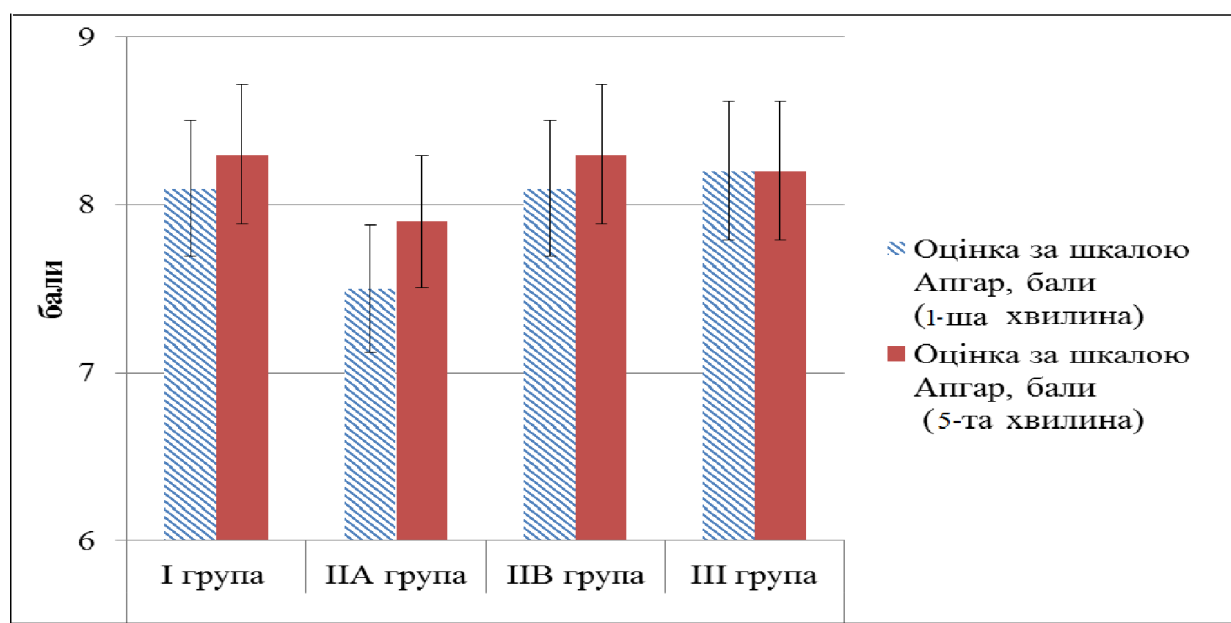


Рис. 7.9 Оцінка новонароджених за шкалою Апгар

При оцінці стану новонароджених ІА групи на 1-й та 5-й хвилинях

статистично значущих відмінностей не встановлено – відповідно  $(7,5\pm 0,1)$  та  $(7,9\pm 0,2)$  бала. У новонароджених ПА групи після операції кесаревого розтину загальний стан відповідав оцінці за шкалою Апгар на 1-й хвилині – у середньому  $(7,2\pm 0,3)$  бала, решта новонароджених мали кращий загальний стан – у середньому  $(8,1\pm 0,2)$  бала. Середня маса новонароджених становила  $(3080\pm 60)$  г.

Усі новонароджені ПВ групи народилися в задовільному стані (з середньою оцінкою за шкалою Апгар  $(8,1\pm 0,2)$  бала на 1-й хвилині та  $(8,3\pm 0,2)$  бала – на 5-й хвилині. Середня маса новонароджених дорівнювала  $(3250\pm 55)$  г, тобто була значно вищою, аніж у ПА групі ( $p < 0,05$ ).

Потребує пояснення більш низька оцінка за шкалою Апгар у ПА групі –  $(7,5\pm 0,1)$  бала на 1-й хвилині життя новонародженого. Зважаючи на те, що спостережувані відмінності за цим показником були статистично значущі, необхідно передбачити проведення післяпологової корекції залізодефіциту та контролю рівня гемоглобіну як у матері, так і у плода. Це відповідає й рекомендаціям західних фахівців (Сао С. et al., 2013), які декларують необхідність мультидисциплінарного підходу у веденні породілей із АВ.

Абсолютна більшість вагітних контрольної (III) групи народжували через природні статеві шляхи. Однак 2 (4,0 %) жінки контрольної групи були розроджені шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з рекомендаціями суміжних фахівців що виключення другого періоду пологів (один випадок) та у зв'язку з наявністю рубця на матці та відмовою жінки від вагінальних пологів (один випадок). Слід зазначити, що у контрольній групі середня маса новонароджених була вищою –  $(3760\pm 45)$  г, а оцінка за шкалою Апгар становила  $(8,2\pm 0,2)$  балів.

При аналізі перебігу вагітності та результатів пологів у всіх жінок, включених у дослідження, відзначено, що протягом усього періоду післяпологового спостереження ознак анемії не виявлено.

Таким чином, алгоритм клінічного ведення вагітних із ЗДА виглядає так (рис. 7.10).

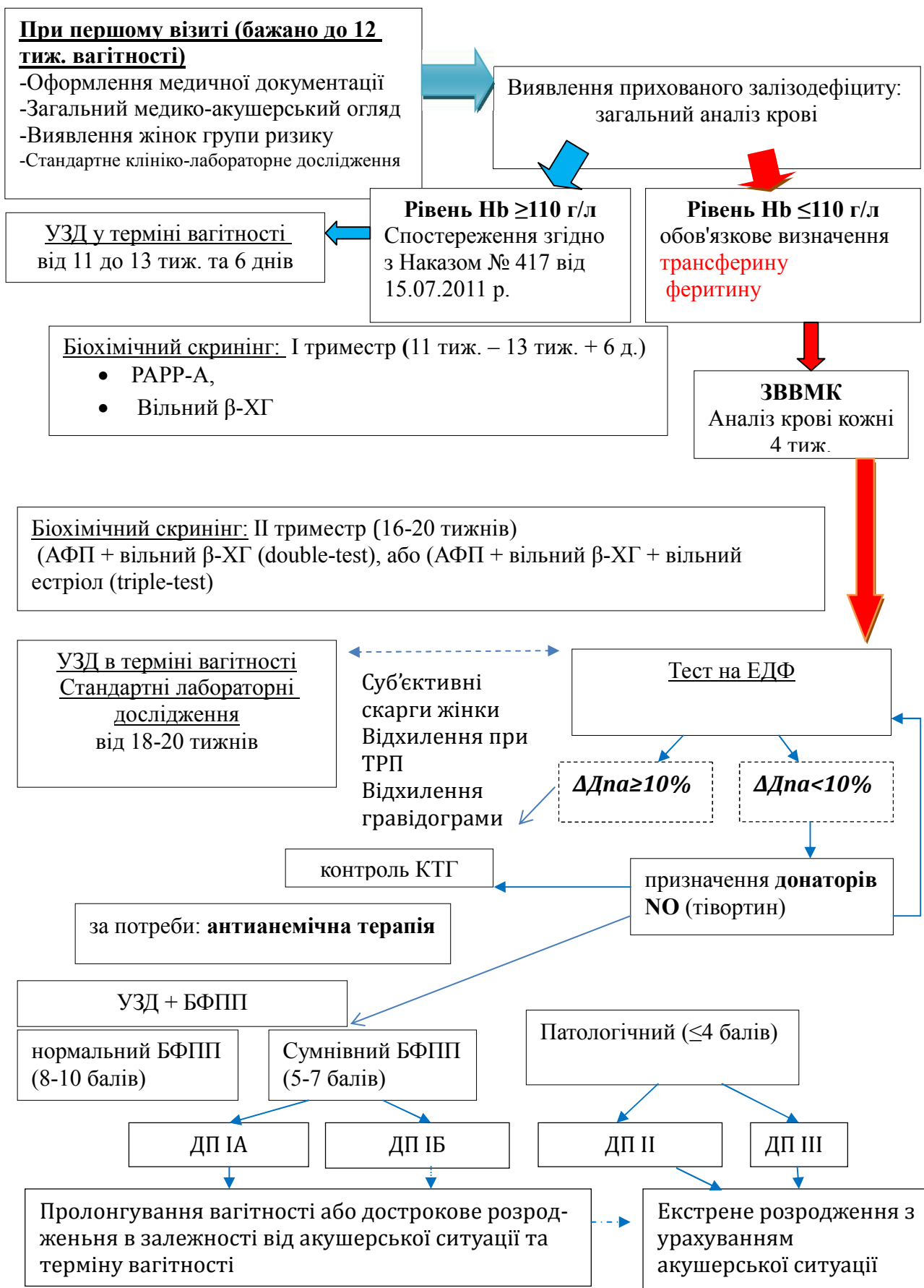


Рис. 7.10 Алгоритм клінічного ведення та розродження вагітних із залізодефіцитною анемією

Поряд з призначенням специфічних біохімічних досліджень для з'ясування стану ферокінетики у вагітних з анемічними станами, починаючи з ранніх термінів гестації, проводиться оцінка стану функції ендотелію та моніторинг проявів ДП.

За наявності факторів ризику залізодефіциту у вагітної (нераціональне харчування, хронічна екстрагенітальна патологія, низька маса тіла, рівень освіти, куріння), а також у вагітних з субклінічними значеннями вмісту гемоглобіну (110–115 г/л) визначають рівень феритину.

При виявленні латентного залізодефіциту (субклінічні показники гемограми та вмісту сироваткового заліза при зниженому вмісті феритину та трансферину) проводиться нутриціологічна корекція забезпеченості організму вагітної залізом за допомогою вітамінно-мінеральних комплексів. Натомість, при маніфестованій залізодефіцитній анемії рекомендують медикаментозну корекцію дефіциту заліза.

Замісна терапія прекурсором оксиду азоту проводиться диференційовано. За наявності маніфестованої ендотеліальної дисфункції, підтвердженої функціональними пробами, та при клінічно значущому погіршенні стану плода (БФПП до 7 балів) L-аргінін вводять внутрішньовенно крапельно у дозі по 100 мл 4,2 % розчину щодня протягом тижня, надалі у вигляді сиропу перорально по 15 мл двічі на день протягом 2 тиж. Застосування терапії L-аргініном за відсутності ознак ендотеліальної дисфункції є недоцільним.

Вишевказане дає підстави запропонувати алгоритм клінічного ведення вагітних з ДП при АВ (рис. 7.11).

З моменту взяття на облік при наявності факторів ризику, до яких належать дефіцит маси тіла, нераціональне харчування із зниженим споживанням продуктів тваринного походження, що містять гемове залізо, на фоні низького соціального статусу в наслідок несприятливої економічної ситуації (в тому числі обумовленої низьким рівнем освіти), зловживання тютюновими виробами та інші шкідливі звички, особливо у молодих дівчат, а

також наявність ускладнень під час попередніх вагітностей, формується група ризику по виникненню АВ.

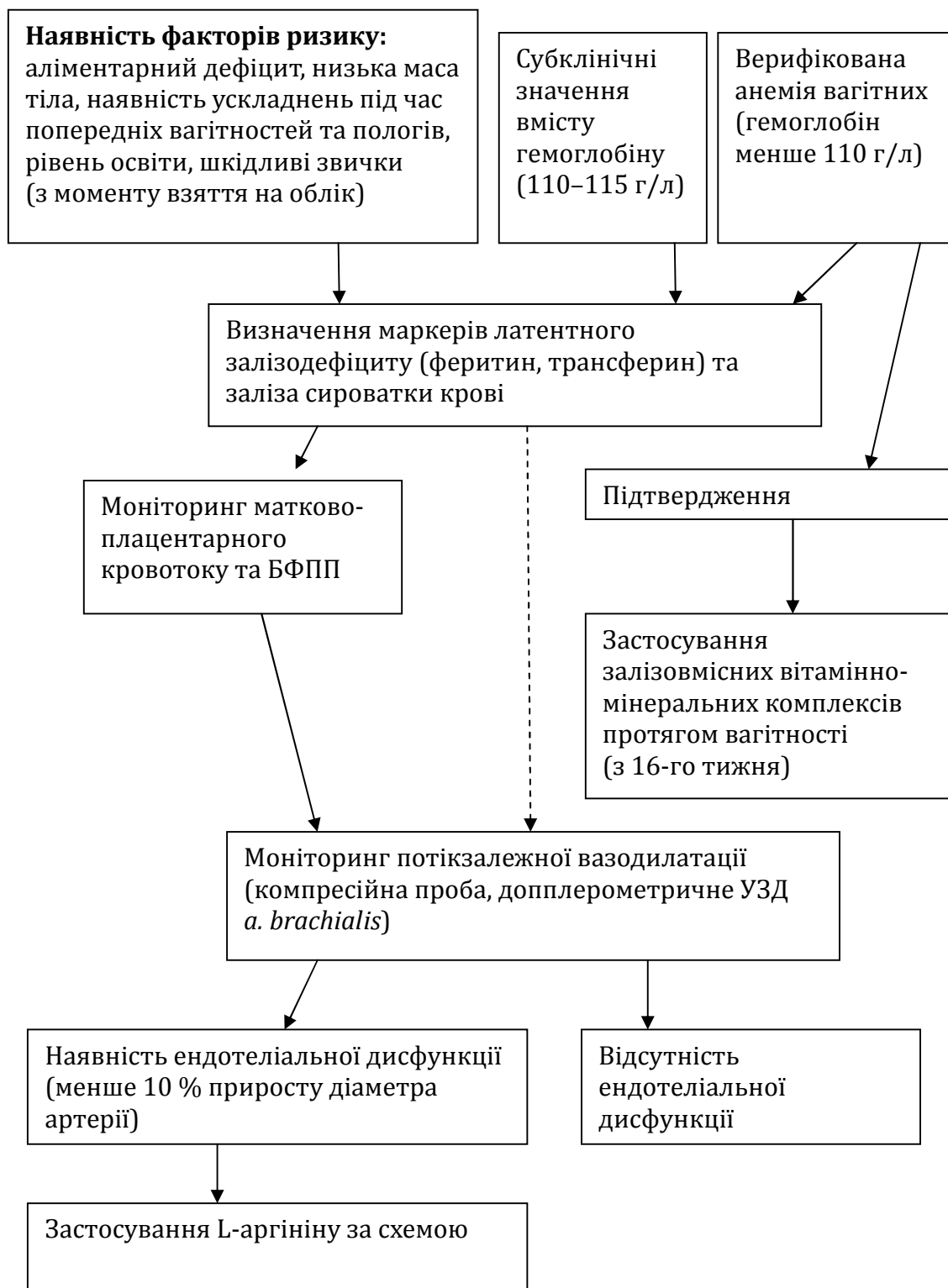


Рис. 7.11 Алгоритм клінічного ведення вагітних із дисфункцією плаценти при анемії вагітних

При зниженні вмісту гемоглобіну до субклінічних значень (110-115 г/л) або при клінічно маніфестованій АВ (рівень гемоглобіну нижче 110 г/л) проводиться визначення маркерів залізодефіциту, насамперед транспортних білків крові (феритину та трансферину) та заліза сироватки крові. Слід зазначити, що в сучасних соціально-економічних умовах ці методи не завжди є доступними на рівні надання первинної медико-консультативної допомоги, що висуває додаткові вимоги до покращання фінансування лабораторно-діагностичного комплексу.

В подальшому одночасно проводиться оцінка гравідограми, КТГ, БФПІ та моніторинг стану матково-плацентарного кровотоку й потікзалежної вазодилатації. При відсутності ендотеліальної дисфункції будь-які втручання при наявності ознак компенсованої ДП є небажаними, позаяк наявність ендотеліальної дисфункції (прирост діаметру артерії після тимчасової механічної компресії, що не перевищує 10 %) вимагає застосування L-аргініну за розробленою нами схемою.

Щодо можливості прогнозування розвитку ДП та АВ при наступних вагітностях, то одержані нами дані свідчать про залучення в патогенез цих патологічних станів низки ферментів та факторів росту, зміни експресії яких є генетично детермінованими. Незважаючи на те, що оцінка експресії генів *HIF1A*, *eNOS*, *VEGFA*, *PIGF* у жінок, що не народжували, не може бути застосованою з огляду на те, що дослідження експресії генів у клітинах інших тканин не відображає стану фетоплацентарного комплексу.

З огляду на те, що проведені генетичні та імуногістохімічні дослідження показали, що основним тригером розвитку ДП є анемія і дефіцит NO синтази, ми вважаємо корекцію харчування жінок із включенням продуктів тваринного походження, багатих на аргінін та гемове залізо, невідкладним завданням, як на прегравідарному етапі, так й починаючи з ранніх термінів вагітності.

В клінічній епідеміології ефективність методів лікування та профілактики прийнято оцінювати не за сурогатними клініко-лабораторними

або клініко-інструментальними показниками, а насамперед за частотою клінічно значущих наслідків, до яких належать ускладнення, летальні висліди, рецидиви тощо [9].

Розроблений комплекс профілактичних і лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з дисфункцією плаценти на тлі анемії дозволив знизити частоту проявів гіпоксії плода при вагітності та при пологах (ЗВР=0,16; ДІ 95 % 0,06–0,40), а також зменшити кількість перинатальних ускладнень (ЗВР=0,12; ДІ 95 % 0,01–1,0), що свідчить про доцільність впровадження даного алгоритму у клінічну практику.

Наведені в роботі дані були опубліковані у таких фахових виданнях:

- 1) Анчева І. А. Фармакокорекція ендотеліальної дисфункції, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, як засіб профілактики ускладнень вагітності та пологів / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 797–74.
- 2) Анчева И. А. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа / И. А. Анчева // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 46–49.
- 3) Анчева І. А. Адаптаційні резерви організму при вагітності, ускладненій латентним залізо дефіцитом / І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2014. – № 10 (96). – С. 79–81.
- 4) Zaporozhan V. N. Invasive prenatal diagnosis tests in the practice of modern obstetrics: the perspectives of gene expression assessment / V. N. Zaporozhan, I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4 (15). – P. 127–134.
- 5) Анчева І. А. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидеропенічного синдрому / І. А. Анчева // Вісник морфології. – 2014. – № 2 (Т. 20), – С. 406–409.

- 6) Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості васкулярно-ендотеліального чинника росту (VEGF) в плаценті у жінок з дисфункцією плаценти та анемією / І. А. Анчева // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 4 (65). – С. 11–14.
- 7) Анчева І. А. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти при її дисфункції у жінок з анемією вагітних/ І. А. Анчева // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 4. – С. 57–66.
- 8) Анчева І. А. Експресія нітроксидсинтази в плацентарній тканині при залізодефіцитній анемії / І. А. Анчева // Галицький лікарський вісник. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 10–12.
- 9) Генетична детермінація ангиогенезу при формуванні децидуальної тканини у вагітних з залізодефіцитною анемією / В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко, В. В. Євдокимова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Т. 14, Вип. 4 (48). – С. 142–146.
- 10) Запорожан В. М. Експресія гену HIF1A у породіль, що страждали на дисфункцію плаценти на тлі залізодефіцитної анемії протягом вагітності / В. М. Запорожан, І. А. Анчева, Д. О. Микитенко // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 5 (145). – С. 68–72.
- 11) Анчева І. А. Вивчення рівня експресії гена epos у плацентарній тканині при залізодефіцитній анемії / І. А. Анчева // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 13–19.
- 12) Анчева І. А. Сучасні підходи до лікування дисфункції плаценти у хворих на залізодефіцитну анемію / І. А. Анчева, М. Ю. Голубенко // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1 (23). – С. 72–75.
- 13) Запорожан В. М. Комплексне лікування залізодефіцитної анемії вагітних на тлі дисфункції плаценти / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Світ медицини та біології. – 2014. – № 3 (45). – С. 43–47.



- 14) Запорожан В. М. Генна мережа адаптивної відповіді на хронічну гіпоксію при залізодефіцитній анемії вагітних / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – Т. 1 (113). – С. 116–120.
- 15) Запорожан В. М. Залізодефіцитна анемія у вагітних: проблеми стандартизації якості медичної допомоги / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Ліки України Плюс. – 2014. – № 3 (20). – С. 14–17.
- 16) Анчева І. А. Стан нитрергічних систем у вагітних, що страждають на залізо-дефіцитну анемію / І. А. Анчева // Здоровье женщины. – 2014. – № 5 (91). – С. 86–88.
- 17) Анчева І. А. Патогенетичне обґрунтування корекції дисфункції плаценти, асоційованої із залізо-дефіцитною анемією / І. А. Анчева // Буковинський медичний вісник. – 2014.– Т. 18, № 3 (71). – С. 86–88.
- 18) Анчева І. А. Імуногістохімічні особливості експресії ендотеліальної нітроксидсинтази в плаценті при її дисфункції у жінок на тлі залізодефіцитної анемії / І. А. Анчева, Т. Д. Задорожна // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 42–44.
- 19) Ancheva I. A. The role of endothelial dysfunction for pregnancy complications occurrence with asiderotic anemia in pregnant women / I. A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2013. – Vol. 3 (11). – P. 377–380.
- 20) Анчева І. А. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / І. А. Анчева // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Том 2 (103). – С. 112–114.
- 21) Анчева И. А. Инструменты скрининга для выявления латентного железодефицита у беременных / И. А. Анчева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 22. – С. 6–10.

- 22) Запорожан В. М. Ферокінетика при вагітності: роль аліментарного фактора / В. М. Запорожан, І. А. Анчева // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 4 (73). – С. 57–59.
- 23) Анчева І. А. Алиментарные факторы дефицита железа у женщин детородного возраста. / И. А. Анчева // Матеріали XVII міжнародної науково-практичної конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (Одеса, 2014 р.) Одеса, – 2014. – С.4–5.
- 24) Анчева І. А. Результаты мониторингу поширеності анемії вагітних / І. А. Анчева // Матеріали XII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Київ, 2013 р.) К., 2013 – С. 85.
- 25) Анчева І. А. Организационные и экономические аспекты ведения беременной / И. А. Анчева // Сучасні аспекти медицини і фармації півдня України: науково-практична конференція присвячена 110-річчю з дня становлення фармацевтичної освіти на півдні України, 2013 р., Одеса: тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2013. – С. 107–109.
- 26) Патент України № 95120 МПК (2014) А61В 10/00 Спосіб прогнозування дисфункції плаценти у вагітних з залізодефіцитною анемією / Запорожан В. М., Анчева І. А., Задорожна Т. Д. Заявник та правовласник: Одеський національний медичний університет Заявка № u201407297, заявл. 01.07.2014, опубл. 10.12.2014, бюл. № 23.

## ВИСНОВКИ

- 1 Бібліографічними та бібліометричними дослідженнями підтверджена висока актуальність науково-практичної проблеми зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію, шляхом впровадження комплексу науково-обґрунтованих заходів з урахуванням стану ферокінетики, адаптаційних резервів організму вагітної та плода.
- 2 Проведений ретро- і проспективний аналіз перебігу вагітності у жінок з дисфункцією плаценти при анемії вагітних в Одеському регіоні показав, що частота анемії вагітних залишається високою (22,6 %) і корелює із частотою ускладнень у пологах ( $r=0,51$ ). Основними факторами ризику в розвитку дисфункції плаценти при анемії вагітних є аліментарний дефіцит (ВШ=2,19; 95 % ДІ 2,06–2,33), наявність ускладнень під час попередніх вагітностей та пологів (ВШ=2,53; 95 % ДІ 2,19–2,92), дефіцит маси тіла (ВШ=7,1; 95 % ДІ 3,30–15,22), а також куріння тютюнових виробів (ВШ=2,60; 95 % ДІ 1,30–25,81), ожиріння (ВШ=1,70; 95 % ДІ 1,02–18,7).
- 3 При оцінці вмісту заліза сироватки у вагітних визначено, що цей показник у середньому становив  $(11,4 \pm 0,4)$  мкмоль/л. У вагітних, у яких при анемії розвинулися прояви дисфункції плаценти, залізодефіцит був більш виражений.
- 4 Розвиток дисфункції плаценти відбувається при залізодефіциті як легкого, так й середнього ступеня тяжкості. У більшості обстежених вагітних (86 %) мали місце прояви ендотеліальної дисфункції. Натомість, випадків визначення ендотеліальної

дисфункції серед вагітних контрольної групи не було ( $\chi^2=26,2$ ;  $p<0,05$ ).

- 5 При проведенні доплерографії на момент надходження у всіх вагітних, в яких виникла залізодефіцитна анемія, в терміні вагітності 18–38 тиж. виявлено ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях. Більш виражені гемодинамічні порушення матково-плацентарного кровообігу спостерігалися у тих жінок, які мали виражені клінічні маніфестації дефіциту заліза.
- 6 У вагітних з верифікованою протягом вагітності дисфункцією плаценти, що виникла на тлі залізодефіцитної анемії, виявляються явища незрілості плаценти за типом дисоційованого розвитку ворсин та зниження експресії eNOS в синцитії та ендотелії капілярів фетальних судин при одночасному зростанні експресії VEGF у стінці судин термінальних ворсин і клітинах периферичного цитотрофобласта.
- 7 Встановлено, що у вагітних при залізодефіцитній анемії активність експресії генів *HIF1A* та *VEGFA* збільшується відповідно у 10,2 та 10,9 разу, а експресія гена *eNOS*, досягаючи мінімального рівня парадоксально знижується за наявності дисфункції плаценти.
- 8 Розроблений комплекс профілактичних, лікувально-діагностичних заходів щодо ведення вагітності та пологів у вагітних з залізодефіцитною анемією дозволив знизити частоту затримки внутрішньоутробного розвитку плода при вагітності та дистресу плода у пологах (ЗВР=0,16; ДІ 95 % 0,06–0,40), а також зменшити кількість перинатальних ускладнень (ЗВР=0,12; ДІ 95 % 0,01–1,0).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Прегравідарна підготовка має містити заходи з виявлення групи ризику щодо розвитку ДП при АВ, спрямовані на модифікацію способу життя (відмова від куріння, нормалізація харчування), а також виявлення латентного залізодефіциту та його своєчасна корекція з застосуванням вітамінно-мінеральних комплексів.

2. У вагітних з ДП при ЗДА медикаментозна корекція проявів ДП має здійснюватися лише за результатами дуплексного сканування *a. brachialis*. Таким вагітним призначають L-аргінін внутрішньовенно крапельно по 100 мл 4,2 % розчину протягом тижня, а далі у вигляді сиропу перорально по 15 мл двічі на день протягом 2 тиж. У всіх інших випадках обмежуються лише призначенням залізовмісних препаратів.

3. Контрольні дослідження із включенням оцінки гравідограми, даних кардіотокографії, БФПП і даних УЗД маткового та плодово-плацентарного кровотока мають проводитися через 14 та 30 днів після завершення лікування. При незадовільній клінічній динаміці та збереженні ознак ДП проводиться повторний курс терапії L-аргініном.

4. Корекція залізодефіциту у вагітних із ЗДА має проводитися диференційовано в залежності від ступеня тяжкості анемії. При ЗДА легкого ступеня проводять аліментарну корекцію споживання заліза за допомогою вітамінно-мінеральних комплексів із вмістом органічних солей двовалентного заліза не менше 60 мг та інших антианемічних біологічно активних нутрієнтів у фізіологічних для вагітності дозуваннях.

5. При ЗДА середнього ступеня призначають пероральні препарати двовалентного заліза (сорбіфер або близький за властивостями) у стандартному дозуванні (по 1 таблетці двічі на день, за півгодини до вживання їжі).

6. Лікування ЗДА необхідно проводити під контролем вмісту заліза в крові. При відновленні вмісту заліза та рівня гемоглобіну продовжувати лікування ще протягом 2 міс. для формування запасів заліза в депо з подальшим контролем гематологічних показників і маркерів залізодефіциту.

## СПИСОК ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Айламазян Э. К. Молекулярные маркеры старения и зрелости плаценты / Э. К. Айламазян, И. М. Криветной // «Мать и дитя»: материалы VII Российского форума. – М., 2005. – С. 12–13.
2. Айман Абдо Профілактика та лікування анемії вагітних у жінок, які багато народжують: Автореферат... к. медичних наук, спец.: 14.01.01 - акушерство та гінекологія / А. Айман. – К.: МОЗ Укр. Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П. Шупика, 2008. – 19 с.
3. Анчева І. А. Клініко-психологічне обґрунтування вибору методу ведення пологів: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / І. А. Анчева, 2006. – 20 с.
4. Артьоменко В. В. Роль ангиогенных факторов роста у виникненні плацентарної дисфункції та затримці розвитку плода / В. В. Артьоменко // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1 (23). – С. 76–80.
5. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов. – СПб.: Изд-во Н-Л. – 2009. – 528 с.
6. Барановская И. Б. Скрининговый тест для диагностики латентного дефицита железа / И. Б. Барановская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 22а–22.
7. Баринова И. В. Сравнительные аспекты патогенеза фетоплацентарной недостаточности с антенатальной гибелью плода и с рождением живого новорожденного /

- И. В. Барина, Ю. Б. Котов. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 4. – С. 22–26.
8. Белоус О. Б. Гіпоксичний синдром при залізодефіцитних анеміях у вагітних та його корекція з використанням фосфатидилхолінових ліпосом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О. Б. Белоус; Одес. держ. мед. ун-т. – О., 2003. – 18 с.
  9. Боровиков В. П. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков СПб.: Питер, 2003, – 700 с.
  10. Бородай И. С. Современные технологии в выявлении нарушений формирования фетоплацентарного комплекса / И. С. Бородай // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 2 (55). – С. 44–45.
  11. Бурлев В. А. Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюнник // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 1–6.
  12. Вдовиченко Ю. П. Сучасний стан та перспективи вирішення проблеми лікування ЗДА у вагітних / Ю. П. Вдовиченко, І. В. Пилипець, В. В. Маркевич // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2004. – № 11 (70). – С. 190–194.
  13. Видиборець С. В. Залізодефіцитна анемія в клініці внутрішніх хвороб: метаболічні порушення та їх корекція: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.31 / С. В. Видиборець; АМН України. Ін-т гематології та трансфузіології. – К., 2004. – 36 с.
  14. Воробей В. О. Профілактика прееклампсії та анемії при багатоплідній вагітності: Автореферат... к. медичних наук, спец.: 14.01.01 – акушерство та гінекологія / В. О. Воробей. –



- К.: МОЗ Укр. Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П. Шупика, 2008. – 20 с.
15. Воскресенский С. Л. Кардиотокография в антенатальном периоде (учебно-методическое пособие) / С. Л. Воскресенский, Е. Н. Зеленко. Минск, 2011 – 60 с.
  16. Галич С. Р. Профілактика плацентарної дисфункції у жінок, які перенесли прегравідарне лікування зовнішнього генітального ендометріозу / С. Р. Галич, О. М. Каланжова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1 (55). – С. 43–46.
  17. Гіпоксія плода та асфіксія новорожденного / Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, В. В. Подольский [та ін.] // – К., 2011. – 451с.
  18. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
  19. Гридько Л. А. Фізична реабілітація вагітних з анемією на санаторно-курортному етапі: автореферат дис. ... канд. наук з фіз. виховання і спорту: 24.00.03 / Л. А. Гридько; Нац. ун-т фіз. виховання і спорту України. – К., 2011. – 20 с.
  20. Гусева С. А. Железодефицитная анемия / С. А. Гусева, Я. П. Гончаров // Therapia. – 2010. – № 6 (48). – С. 15–21.
  21. Гусева С. А. Анемии / С. А. Гусева, Я. П. Гончаров Киев «Издательство Логос», 2004. – 259 с.
  22. Давиденко І. С. Гістоморфологія порушень дозрівання плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних / І. С. Давиденко // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (додаток). – С. 33–35.
  23. Давиденко І. С. Морфологічна характеристика структур матково-плацентарної ділянки в різні терміни гестації при

- залізодефіцитній анемії у вагітних / І. С. Давиденко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. IV, № 3. – С. 49–53.
24. Давиденко І. С. Органометричні параметри плаценти при поєднанні залізодефіцитної анемії вагітних та хронічної плацентарної недостатності / І. С. Давиденко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 27–29.
25. Давиденко І. С. Оцінка морфологічної зрілості хорального дерева плаценти при пролонгованій вагітності в жінок із залізодефіцитною анемією / І. С. Давиденко, О. А. Тюленев // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 4 (34). – С. 20–22.
26. Давиденко І. С. Патоморфологічні аспекти формування синдрому плацентарної недостатності при залізодефіцитній анемії вагітних / Автореферат дис. ... на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.02 «патологічна анатомія». Київ, 2006 – 48 с.
27. Давиденко І. С. Проліферативна активність цитотрофобласта в хоріальних ворсинах при залізодефіцитній анемії вагітних у термін гестації 5-27 тижнів / І. С. Давиденко // Запорізький медичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 37–40.
28. Давыдкин Н. Ф. Физические факторы в лечении хронической плацентарной недостаточности / Н. Ф. Давыдкин, О. И. Денисова, Ю. А. Артюх // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 5. – С. 33–35.
29. Давыдова Ю. В. Современные подходы к профилактике и лечению железодефицитных анемий при беременности в XXI веке / Ю. В. Давыдова, А. А. Огородник // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2 (10) – С. 46–50.

30. Дворецкий Л. И. Железодефицитная анемия в практике акушера–гинеколога / Л. И. Дворецкий, Е. А. Заспа // РМЖ. – 2008. – Т. 16 (29). – С. 898–906.
31. Демихов В. Г. Профилактика дефицита железа у беременных женщин / В. Г. Демихов // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 25–31.
32. Дроздов В. В. Коррекция физиологического дефицита железа / В. В. Дроздов // Врач. – 2007. – № 5. – С. 16–18.
33. ДСТУ ISO 9001:2009 «Система управління якістю». Електронний документ. Режим доступу:  
[www.iso.dsmu.edu.ua/%2Fst9000.doc&ei=ZS7BU4XICrTX7Aaws4DIDg&usg=AFQjCNHO1QFOE0cy-NAVUlp7NevZapOMrg&bvm=bv.70810081,d.ZGU&cad=rjt](http://www.iso.dsmu.edu.ua/%2Fst9000.doc&ei=ZS7BU4XICrTX7Aaws4DIDg&usg=AFQjCNHO1QFOE0cy-NAVUlp7NevZapOMrg&bvm=bv.70810081,d.ZGU&cad=rjt)
34. Жук С. И. L-аргинин в практике акушера-гинеколога / С. И. Жук // Здоров'я України. – 2013. – № 2. – С. 46–47.
35. Жук С. І. Ефективне попередження передчасних пологів: від науки до практики / С. І. Жук // Жіночий лікар. – 2013. – № 1 (45). – С. 16–20.
36. Жук С. І. Плацентарна дисфункція та натуропатичні методи її лікування / С. І. Жук, Н. О. Данкович, Е. Ш. Абляєва // Здоровье женщины. – 2012. – № 2. – С. 96–99.
37. Зайченко А. В. Современные аспекты фармакологической коррекции плацентарной дисфункции / А. В. Зайченко, И. М. Рыженко, А. В. Кудина // Провизор. – 2008. – № 9  
Електронний ресурс. Режим доступу:  
[http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N09/sajhen\\_98.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N09/sajhen_98.php)
38. Запорожан В. М. Генетична медицина / В. М. Запорожан, В. А. Кордюм, Ю. І. Бажора [та ін.] / За ред. В. М. Запорожана.

- Одеса: Одеський державний медичний університет, 2008. – 432 с.
39. Запорожан В. М. Акушерство і гінекологія: підручник: в 2-х т. Т. 1. / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський, Н. М. Рожковська. – О.: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 472 с.
40. Засипка Л. Г. Вплив на репродуктивну функцію комплексу факторів зовнішнього середовища / Л. Г. Засипка // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5 (109). – С. 31–33.
41. Засипка Л. Г. Вміст прекурсорів монооксиду азоту NO у раціонах харчування / Л. Г. Засипка, В. В. Бабієнко, Ю. М. Ворохта // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 4. – С. 66–69.
42. Застосування L-аргініну в комплексній терапії фетоплацентарної дисфункції / А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук, І. М. Нікітіна [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2011. – № 1. – С. 81–85.
43. Затримка росту внутрішньоутробного плода (Методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів) / упор. І. О. Тучкіна, Л. А. Вигівська, Г. В. Мальцев [та ін.] – Харків: ХНМУ, 2014. – 40 с.
44. Зеленко Е. Н. Возможности визуального анализа кардиотокограмм в оценке состояния плода в антенатальный период / Е. Н. Зеленко // Медицинская панорама. – 2010. – № 6 (114). – С.33–37.
45. Значение теста на определение сывороточных трансферриновых рецепторов для диагностики дефицита железа во время беременности / В. Г. Демихов, О. Н. Камушкина, Е. В. Демихова [и др.] // Вопросы

- гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2. № 4. – С. 32–35.
46. Иванова О. Ю. Механизмы формирования гемодинамической системы мать-плацента-плод при физиологическом и осложненном течении беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Иванова Оксана Юрьевна. – М., 2011. – 45 с.
47. Извекова Е. В. Влияние дефицита железа на течение беременности и состояние новорожденных / Е. В. Извекова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 2. – С. 82–85.
48. Использование L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции при экспериментальной преэклампсии / М. В. Покровский, Т. Г. Покровская, В. В. Гуреев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 2. – С. 14–16.
49. Использование криоконсервированной пуповинной крови в лечении железодефицитной анемии беременных / О. В. Овчинникова, И. А. Бондаренко, О. В. Мерцалова, М. И. Антонян // Проблемы криобиологии. – 2008. – Том 18, № 3. – С. 361–363.
50. Каліновська І. В. Плацентарна недостатність: патогенез, рання діагностика, тактика ведення вагітності та родорозродження / Автореферат дис. ... д-ра наук: 14.01.01 – 2009. – 32 с.
51. Каліновська І. В. Плацентарна недостатність: патогенез, рання діагностика, тактика ведення вагітності та розродження / І. В. Каліновська, В. В. Подольський. – Чернівці: 2009. – 304 с.
52. Капустин Р. В. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плацент при гестационном сахарном диабете

- [Текст] / Р. В. Капустин, О. Н. Аржанова, В. О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 45–49.
53. Карпенко В. Г. Особливості процесів адаптації та стану основних ланок гомеостазу в системі "мати - плацента - плід" при пізніх гестозах та анеміях вагітних: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / В. Г. Карпенко; Харк. держ. мед. ун-т. – Х., 2002. – 33 с.
54. Карсаева В. В. Материнско-плодовые корреляции гемодинамики при фетоплацентарной недостаточности / В. В. Карсаева, Ю. В. Рец // Сибирский медицинский журнал. – Томск, 2011. – Т. 19, № 5. – С. 114-115.
55. Каспаров Э. В. Возрастные особенности реакции мембран эритроцитов на дефицит железа у девочек-подростков и молодых женщин / Э. В. Каспаров, С. Ю. Терещенко, О. А. Пахмутова // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 3. – С. 45–51.
56. Каспарова А. Э. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска / А. Э. Каспарова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 11. – С.8–12.
57. К вопросу о факторах влияющих на нормальный рост плода в антенатальном периоде / С. И. Исмаилов, Ю. М. Урманова, У. Х. Мавлонов, Ф. С. Ходжаева // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 4 (36). – С. 149–153.
58. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2006 – № 5. – С. 11–14.

59. Клинико-патогенетические аспекты железодефицитных анемий у беременных и оптимизация их лечения / О. В. Овчинникова, В. И. Грищенко, В. Б. Моргулян [ и др.] // Проблемы, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров'я. Праці КГМУ ім. С. И. Георгіївського. – 2010. – Том 148, Часть 3. – С. 129–132.
60. Козуб Т. О. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок в умовах хронічного стресу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Т. О. Козуб ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 18 с.
61. Кондря Д. О. Ехографічні параметри розвитку ембріона при неускладненій вагітності та плацентарній недостатності на тлі невиношування / Д. О. Кондря, І. В. Каліновська // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 221–223.
62. Коноводова Е. Н. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц / Е. Н. Коноводова, В. А. Бурлев, Р. Г. Шмоков // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 33–36.
63. Костюк В. М. Патоморфологія периферійного цитотрофобласта плаценти при залізодефіцитній анемії вагітних: Автореферат... к. мед. наук, спец.: 14.03.02 – патологічна анатомія / В. М. Костюк. – Львів: МОЗ Укр. Львівський нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького, 2010. – 20 с.
64. Кравчук А. Анемія вагітних / А. Кравчук // Медицина і здоров'я. – 2011. – № 21. – С. 5.
65. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология системы крови / Г. Н. Крыжановский, Е. Д. Гольдберг. – М., "МИА", 2009. – 432 с.

66. Кузнецова И. В. Гормональная контрацепция и прегравидарная подготовка: можно ли совместить? / И. В. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2013. – № 1. – С. 21–25.
67. Курбанов И. С. Активация гуанилатциклазы соединениями, продуцирующими оксид азота / И. С. Курбанов // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2009. – № 3. – С. 41–44.
68. Лапко П. В. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів на тлі анемії у поєднанні з гіпотиреозом: автореферат... канд. мед. наук, спец.: 14.01.01 – акушерство та гінекологія / П. В. Лапко. – Львів: МОЗ Укр. Львівський нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького, 2012. – 20 с.
69. Ларина Е. Б. Синдром задержки роста плода: клинимо-морфологические аспекты / Е. Б. Ларина, Н. Н. Мамедов, Н. А. Нефедова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т 12, № 1. – С. 22–27.
70. Липатов И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.
71. Лісковський С. В. Клініко-лабораторна оцінка перебігу вагітності та профілактика гестаційних ускладнень у жінок з дефіцитом ціанокобаламіну. Автореф. ... канд. мед. наук, спец.: 14.01.01 - акушерство та гінекологія / С. В. Лісковський. – Одеса: Одеський нац. мед. ун-т, 2013. – 21 с.
72. Майданник В. Г. Феритиновий статус вагітних з анемією та їх новонароджених / В. Г. Майданник, В. Е. Маркевич,



- І. В. Пилипець // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2001. – № 1 (22). – С. 92–96.
73. Макаров І. О. Задержка роста плода. Врачебная тактика / І. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 56 с.
74. Макаруч О. М. Анемія вагітних: патогенез, профілактика, лікування, прогнозування ускладнень та шляхи їх попередження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / О.М. Макаруч; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2004. – 40с.
75. Малкоч А. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста / А. В. Малкоч, Л. А. Анастасевич, Н. Н. Филатова // Лечащий врач. – 2013. – № 04. – С. 37.
76. Мамонова Л. Г. Современные проблемы питания беременных и кормящих женщин / Л. Г. Мамонова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 99–102.
77. Маринчина І. М. Алгоритм діагностики плацентарної форми дисфункції плаценти: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.01 / І. М. Маринчина / Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Л., 2009. – 20 с.
78. Маричереда В. Г. Диагностическая и прогностическая значимость изменения профиля генетической экспрессии плаценты на фоне преэклампсии / В. Г. Маричереда [и др.] // Одеський мед. журнал. – 2010. – № 6. – С. 56–60.
79. Маркін Л. Б. Рациональна ферротерапія залізодефіцитної анемії у вагітних / Л. Б. Маркін, Л. М. Яценко // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – Львів:ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2012, № 3/4. – С. 27–30.

80. Маркін Л. Б. Значення кількісної оцінки стану матково-плацентарно-плодового кровообігу у прогнозуванні наслідків вагітності та пологів / Л. Б. Маркін, К. Л. Шатилович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. Т. 73, № 3. – С. 91–99.
81. Маркін Л. Б. Моніторинг матково-плодово-плацентарного кровообігу при ускладненому перебігу гестаційного процесу / Л. Б. Маркін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 4 – Т.72 – С. 184–188
82. Медведев М. В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока // клиническое руководство по ультразвуковой диагностике // под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. Т.2. М. Видар. 1996. – С. 256–279.
83. Медведев Б. И. Исходы беременности и родов у женщин с гестозом и анемией / Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков, Е. Г. Сяндюкова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 24–29.
84. Медведева И. Анемия / И. Медведева // Медицина і здоров'я. – 2010. – № 40. – С. 3.
85. Медведь В. И. Беременность ассоциированная патология / В. И. Медведь // Жіночий Лікар. – 2012. – № 2. – С. 8–14.
86. Медведь В. И. Экстрагенитальная патология беременных: клиническая значимость проблемы, принципы ведения / Здоров'я жінки. – 2011. – № 3. – С.40–42.
87. Медведь В. И. Экстрагенитальная патология беременных. О главном / В. И. Медведь. – К.: Гидромакс, 2010. – 52 с.
88. Мумрова О. І. Профілактика ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з анемією та тлі пієлонефриту: Автореферат ... к. мед. наук, спец.: 14.01.01 –

- акушерство та гінекологія / О. І. Мумрова. – Донецьк: МОЗ Укр. Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького, 2009. – 20 с.
89. Мурашко А. В. Железодефицитная анемия во время беременности / А. В. Мурашко // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 94–101.
90. Нагорная В. Ф. Опыт применения донаторов оксида азота при дисфункции плаценты / Здоровья України. – 2011. – № 2. – С. 7.
91. Нагорная В. Ф. Клинико-диагностические параллели первичной плацентарной дисфункции у беременных с предполагаемой патологией спиральных артерий / В. Ф. Нагорная, В. Г. Маричереда // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 44–48.
92. Наказ МОЗ України № 1116 «Зміни до Стандартів державної акредитації лікувально-профілактичних закладів, затверджених наказом МОЗ України від 14 березня 2011 року № 142, зареєстрованих у Міністерстві юстиції України 6 червня 2011 року за № 680/19418» від 20.12.2013.  
Електронний ресурс. Режим доступу:  
<http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0033-14>
93. Наказ МОЗ України № 752 «Про порядок контролю якості медичної допомоги» від 28.09.2012. Електронний ресурс.  
Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1996-12>
94. Наказ МОЗ України № 782 від 2005.12.29 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» Електронний ресурс. Режим доступу:  
[http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20051229\\_782.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20051229_782.html)
95. Наказ МОЗУ № 417 від 15.07.2011 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторно-гінекологічної допомоги» Електронний ресурс. Режим доступу:  
[www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)

96. Наказ МОЗУ № 624 від 03.11.2008 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги", наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676"Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
97. Наказ МОЗУ № 900 від 27.12.2006 Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Дистрес плода при вагітності та під час пологів». Електронний ресурс. Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)
98. Новые подходы к профилактике аномалий родовой деятельности у беременных с железодефицитной анемией / О. В. Овчинникова, А. А. Щедров, Э. В. Горбатовская, Н. П. Сухина // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды КГМУ им. С. И. Георгиевского. – 2009. – Том 145, Часть 2. – С. 310–312.
99. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина / С. С. Лубяная, И. В. Стрижакова, С. Н. Манищенков [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – № 5 (29). – С. 113–121.
100. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина / С. С. Лубяная, И. В. Стрижакова, С. Н. Манищенков // Здоровье женщины. – 2010. – № 8. – С. 27–30.
101. Овчинникова О. В. Прогнозування слабості родової діяльності у вагітних із залізодефіцитною анемією / О. В. Овчинникова, А. А. Щедров, Э. Г. Горбатовская // Проблеми, досягнення і

- перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров'я. Праці КГМУ ім. С. И. Георгіївського. – 2007. – Том 143, Часть 3. – С. 258–259.
102. Овчинникова О. В. Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению / О. В. Овчинникова, О. В. Мерцалова, М. И. Антонян // Международный медицинский журнал. – 2010. – Том 16. – № 3 (63). – С. 56–63.
103. Овчинникова О. В. До питання оптимізації лікування залізодефіцитної анемії у вагітних / О. В. Овчинникова // Збірник наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: «Інтермед», 2005. – С. 314–317.
104. Овчинникова О. В. Клініко-патогенетичні аспекти залізодефіцитної анемії у вагітних і оптимізація її лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О. В. Овчинникова; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с.
105. Овчинникова О. В. Сучасні підходи до лікування вагітних із залізодефіцитною анемією / О. В. Овчинникова, А. О. Щедров, В. Б. Моргулян // Збірник наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: «Інтермед», 2009. – С. 418–421.
106. Осташко В. Ф. Змінення властивостей мембран та ряду біохімічних показників еритроцитів при фето-плацентарній недостатності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / В. Ф. Осташко; Харк. держ. мед. ун-т. – Х., 1999. – 20 с.
107. Охотникова Е. Н. Анемия при хронических заболеваниях / Е. Н. Охотникова, Е. В. Поночевная // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 5–6. – С. 22–24.
108. Оценка состояния плода при задержке его внутриутробного развития / Т. И. Слюсарь, О. Г. Белоусов, О. А. Джеломанова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. Т. – 14, № 3, ч. 2 (55). – С. 185–187.

109. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности / Е. В. Мозговая, В. М. Прокопенко, Т. И. Опарина, Т. И. Новикова // РМЖ. – 2011. – № 1. – С. 32–35.
110. Павлов К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щёголев // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 11–16.
111. Пат. №77984 МПК (2013) А61В 10/00 Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності. Винахідники: Запорожан В. М., Коньков Д. Г., Галич С. Р., Луцкер О. Л. Правовласник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова Заявка № 2012 07436, заявл. 19.06.2012, опубл. 11.03.2013, бюл. 5.
112. Патогенетичні особливості анемії, яка ускладнює вагітність / Н. К. Александрова, Л. В. Журавльова, І. В. Летік [та ін.] // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 47–49.
113. Пересада О. А. Клинико-диагностические и лечебные аспекты фетоплацентарной недостаточности / О. А. Пересада, Г. С. Котова, Т. С. Лукьянова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. – 2012. – № 3. – С. 17–24.
114. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов / в сб.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. (под ред. Н. Н. Петрищевой). – СПб., 2003. – С. 4–38.
115. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине / В. П. Реутов, А. И. Гоженко, Е. Г. Сорокина [и др.] Одесса, 2005. – 105 с.

116. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. – 688 с.
117. Распространенность дефицита железа у беременных женщин / В. Г. Демихов, Е. Ф. Морщакова, Е. В. Демихова [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 21–23.
118. Рожковська Н. М. Клініко-морфологічні характеристики фетоплацентарного комплексу у вагітних із залізодефіцитною анемією на тлі хронічної урогенітальної інфекції / Н. М. Рожковська, О. О. Садовнича // Досягнення біології та медицини. – 2014. – № 1 (23). – С. 58–61.
119. Рожковська Н. М. Особливості перебігу вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією на тлі хронічної урогенітальної інфекції / Н. М. Рожковська, О. О. Садовнича // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – Луганськ, 2013. – Том 2. – С. 84–87.
120. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты / Д. И. Соколов, А. В. Колобов, М. В. Лесничия [и др.] // Медицинская Иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 4-5. – С. 347–352.
121. Романенко Т. Г. Профилактика плацентарной дисфункции инфекционного генеза / Т. Г. Романенко, Т. Н. Игнатюк // Здоровье женщины. – 2011. – № 9 – С. 55–59.
122. Серов В. Н. Железодефицитная анемия в гинекологической практике: основные принципы лечения / В. Н. Серов, Н. В. Дубровина, А. А. Балущкина // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 1. – С. 1–4.
123. Серов В. Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник,

- О. И. Михайлова // Здоровье женщины. – 2010. – № 3. – С. 109–112.
124. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки: рук. для врачей / С. Г. Хачкарузов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – 661 с.
125. Смагулова И. Е. Распространенность анемии среди детей и женщин репродуктивного возраста и основы ее профилактики / И. Е. Смагулова, Т. Ш. Шарманов, Ш. А. Бальгимеков // Вопросы питания. – 2013. – № 82 (5). – С. 58–63.
126. Современные возможности медикаментозной коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока / Н. С. Луценко, И. А. Евтерев, В. Ю. Потебня [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 130–133.
127. Современные подходы к проблеме плацентарной недостаточности и задержке роста плода / И. А. Жабченко, А. Г. Цыпкан, А. М. Жицкий, Н. Я Скрипченко // Здоровье женщины. – 2011. – № 1 (57). – С. 52–53.
128. Состояние плаценты при железодефицитной анемии у беременных / М. В. Семенова, Е. Л. Баженов, Н. М. Канунникова, Т. В. Терехова // Морфологические ведомости. – 2007. – Т. 1. № 1-2. – С. 218–219.
129. Строило Н. Г. Анемии у беременных / Н. Г. Строило // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19. – С. 16–18.
130. Сулейманова И. Г. Оптимизация тактики ведения беременных с железодефицитной анемией в сочетании с бактериально-вирусной инфекцией / И. Г. Сулейманова. Дис. ... к.мед.н. 14.00.01 - акушерство и гинекология. – М., 2008 – 140 с.
131. Тарасова Н. Е. Феррокинетика и механизмы ее регуляции в организме человека / Н. Е. Тарасова, Е. Д. Теплякова // Журнал



- фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 10–16.
132. Терещенко С. Ю. Влияние латентного дефицита железа на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов девочек-подростков и молодых женщин / С. Ю. Терещенко, Э. В. Каспаров, О. А. Пахмутова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 158–162.
133. Тівортін як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії прееклампсії / О. В. Грищенко, Н. В. Лісіцина, С. М. Коровай, С. О. Пак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 101–109.
134. Тивортин® в терапии плацентарной дисфункции / Н. С. Луценко, И. А. Евтерева, Л. Р. Гераскина [и др.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 10. – С. 51–52.
135. Трахтенберг И. М. Эколого-гигиенические и токсикологические аспекты воздействия на организм оксида азота и его прекурсоров / И. М. Трахтенберг, В. В. Бабиенко // Токсикологический вестник. – 2013. – № 6 (123). – С. 6–10.
136. Трошин А. Н. Биодоступность и перспективы ферропротеинов в качестве источника железа при его дефиците / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 3. – С. 31–32.
137. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Под ред. В. П. Куликова. М.: ООО Фирма «СТОРМ», 2007. – 512 с.
138. Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные осложнения у беременных с железодефицитной анемией / Л. С. Логутова, К. Н. Ахвледиани, В. А. Петрухин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 19. – С. 1215–1219.

139. Физиология и патология плода. / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко. – М.: Медицина, 2004. – 356 с.
140. Хамадьянов У. Р. Современные возможности диагностики латентного дефицита железа у беременных / У. Р. Хамадьянов, И. М. Таюпова, С. У. Хамадьянова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 64–66.
141. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения / М. И. Агеева, И. А. Озерская, Е. А. Никифорова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 35–43.
142. Хаскина С. В. Железодефицитная анемия и беременность / С. В. Хаскина, И. Г. Юрданова // Здоровье женщины. – 2010. – № 4. – С. 20–22.
143. Хорошилов И. Е. Клиническая нутрициология / И. Е. Хорошилов. СПб., ЭЛБИ, 2009. – 279 с.
144. Чайковская И. В. Эндотелиальная дисфункция и её роль при патологических процессах / И. В. Чайковская, О. А. Семёнова // Унів. Клініка. – 2011. – № 7 (2). – С. 210–213.
145. Шевченко Л. И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных / Л. И. Шевченко, Т. К. Знаменская, Е. В. Розова // Неонатологія, хірургія та перинатальна меди. – 2011. – Т I, № 1. – С.113–119.
146. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
147. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска, современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э. М. Джобава,

- Л. А. Аминтаева, Д. Н. Алиева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 98–103.
148. Якубова Е. Г. Влияние железодефицитной анемии в популяции беременных женщин на перинатальные исходы / Е. Г. Якубова, Л. А. Суплотова, И. И. Кукарская // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – Т. 11. – № 3. – С. 158–159.
149. Якунина Н. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных с хроническим пиелонефритом / Н. Якунина, В. Тютюнник, Е. Коноводова // Врач. – 2012. – № 8. – С. 68–71.
150. A praeeclampsia korelettana a ketlepcsos modell tukreben / B. Alasztics, Z. Kukor, Z. Pánczél, S. Valent // Orv Hetil. – 2012. – Vol. 153 (30). – S. 1167–1176.
151. A quantitative analysis of transcriptionally active syncytiotrophoblast nuclei across human gestation / N. M. Fogarty, T. M. Mayhew, A. C. Ferguson-Smith, G. J. Burton // J Anat. – 2011. – Vol. 219 (5). – P. 601–610.
152. Abuhamad A. Morbidly adherent placenta / A. Abuhamad // Semin Perinatol. – 2013. – Vol. 37 (5). – P. 359–364.
153. Aharon A. Placenta-derived microparticles / A. Aharon, B. Brenner // Thromb Res. – 2013. – Vol. 131 Suppl 1. – P. 22–24.
154. Ahmed T. Global burden of maternal and child undernutrition and micronutrient deficiencies / T. Ahmed, M. Hossain, K. I. Sanin // Ann Nutr Metab. – 2012. – Vol. 61 Suppl 1. – P. 8–17.
155. Aigner E. Obesity as an Emerging Risk Factor for Iron Deficiency / E. Aigner, A. Feldman, C. Datz // Nutrients. – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 3587–3600.
156. Alfirevic Z. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during

- labour / Z. Alfirevic, D. Devane, G. M. Gyte // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2013 – Vol. 5–CD006066
157. Amel Ivan E Evaluation of anaemia in booked antenatal mothers during the last trimester / E. Amel Ivan // *J Clin Diagn Res.* – 2013. – Vol. 7 (11). – P. 2487–2490.
158. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy // *Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 112 (1). – P. 201–207.
159. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / B. A. Haider, I. Olofin, M. Wang [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – f3443.
160. Are pregnant women of non-Northern European descent more anaemic than women of Northern European descent? A study into the prevalence of anaemia in pregnant women in Amsterdam / S. M. Jans, D. O. Daemers, R de Vos, A. L. Lagro-Jansen // *Midwifery.* – 2009. – Vol. 25 (6). – P. 766–773.
161. Bencaiova G. Anemia-prevalence and risk factors in pregnancy/ G. Bencaiova, T. Burkhardt, C. Breymann // *Eur J Intern Med.* – 2012. – Vol. 23 (6) . – P.529–533.
162. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy / K. G. Pringle, K. L. Kind, A. N Sferruzzi-Perri [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2010. – Vol. 16 (4) – P. 415–431.
163. Blackburn S. *Maternal, Fetal & Neonatal Physiology* / S. Blackburn PhD RN C N.Y. Saunders; 4 edition 2012. – 768 p.
164. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / S. Pavord, B. Myers, S. Robinson [et al.] // *Br J Haematol.* – 2012. – Vol. 156 (5). – P. 588–600.

165. Burton G. J. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function / G. J. Burton // *J Anat.* – 2009. – Vol. 215 (1). – P. 27–35.
166. Burton G. J. The influence of the intrauterine environment on human placental development / G. J. Burton, E. Jauniaux, D. S. Charnock-Jones // *Int J Dev Biol.* – 2010. – Vol. 54 (2–3). – P. 303–312.
167. Candio F. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy. RHL commentary. The WHO Reproductive Health Library. / F. Candio, G. J. Hofmeyr. Geneva: World Health Organisation; 2007. – 80 p.
168. Cao C. Pregnancy and iron homeostasis: an update / C. Cao, K. O. O'Brien // *Nutr Rev.* – 2013. – Vol. 71 (1). – P. 35–51.
169. Cha J. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy / J. Cha, X. Sun, S. K. Dey // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18 (12). – P. 1754–1767.
170. Chan R. L. Biochemical markers of spontaneous preterm birth in asymptomatic women / R. L. Chan // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 164081.
171. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy / A. Higashijima, K. Miura, H. Mishima [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2013. – Vol. 33 (3). – P. 214–222.
172. Charnock-Jones D. S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation / D. S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T. M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – Vol. 25. – P. 103–113.
173. Chen D. B. Regulation of placental angiogenesis. / D. B. Chen, J. Zheng // *Microcirculation.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 15–25.

174. Chernyavsky IL. A mathematical model of intervillous blood flow in the human placenta / I. L. Chernyavsky, O. E. Jensen, L. Leach // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31 (1). – P. 44–52.
175. Circulating cytokines and alarmins associated with placental inflammation in high-risk pregnancies / S. Girard, A. E. Heazell, H. Derricott [et al.] // *Am J Reprod Immunol*. – 2014. – Vol. 72 (4). – P. 422–434.
176. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No.543: Timing of umbilical cord clamping after birth. // *Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 120 (6). – P. 1522–1526.
177. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia / R. Madazli, M. A. Yuksel, M. Imamoglu [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2014. – Vol. 290 (1). – P. 53–57.
178. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries / S. R. Pasricha, H. Drakesmith, J. Black [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 121 (14). – P. 2607–2617.
179. Control of soluble fms-like tyrosine-1 (sFlt-1) production response to placental ischemia/hypoxia: role of tumor necrosis factor- $\alpha$  / S. R. Murphy, B. B. LaMarca, M. Parrish [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2013. – Vol. 15. – P. 304 (2) – R130–135.
180. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update / S. R. Pasricha, S. C. Flecknoe-Brown, K. J. Allen [et al.] // *Med J Aust*. – 2010. – Vol. 193 (9). – P. 525–532.
181. Dietary Determinants of and Possible Solutions to Iron Deficiency for Young Women Living in Industrialized Countries: A Review / K. L. Beck, C. A. Conlon, R. Kruger, J. Coad // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 3747–3776.

182. Differential placental methylation and expression of VEGF, FLT-1 and KDR genes in human term and preterm preeclampsia / D. P. Sundrani, U. S. Reddy, A. A. Joshi [et al.] // *Clin Epigenetics*. – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 6.
183. Doridot L. Analyse comparative des modeles souris de preeclampsie / L. Doridot, C. Méhats, D.Vaiman // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. – 2012. – Vol. 61 (3). – P. 234–238.
184. Effect of exercise training on Enos expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta / R. Ramírez-Vélez, J. Bustamante, A. Czerniczyniec [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (11). – e80225.
185. Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomised, non-inferiority trial / N. E. Vain, DS. Satragno, A. N. Gorenstein [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384 (9939). – P. 235–240.
186. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China / S. Chang, L. Zeng, I. D. Brouwer, F. J. Kok, H. Yan // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131 (3). – e755–63.
187. Effect of maternal anemia on fetal outcome / S. Akhter, M. A. Momen, M. M. Rahman [et al.] // *Mymensingh Med J*. – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 391–398.
188. Effects of iron deficiency anemia and its treatment with iron polymaltose complex in pregnant rats, their fetuses and placentas: oxidative stress markers and pregnancy outcome / J. E. Toblli, G. Cao, L. Oliveri, M. Angerosa // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 81–87.
189. Effects of iron polymaltose complex, ferrous fumarate and ferrous sulfate treatments in anemic pregnant rats, their fetuses and placentas / J. E. Toblli, G. Cao, L. Oliveri, M. Angerosa // *Inflamm Allergy Drug Targets*. – 2013. – Vol. 12 (3). – P. 190–198.

190. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study / R. Ortiz, J. E. Toblli, J. D. Romero [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24 (11). – P. 1347–1352.
191. EG-VEGF controls placental growth and survival in normal and pathological pregnancies: case of fetal growth restriction (FGR) / S. Brouillet, P. Murthi, P. Hoffmann // *Cell Mol Life Sci.* – 2013. – Vol. 70 (3). – P. 511–525.
192. El-Farrash R. A. Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia / R. A. El-Farrash, E. A. Ismail, A. S. Nada // *Pediatr Blood Cancer.* – 2012. – Vol. 58 (2). – P. 233–238.
193. Endothelial dysfunction after pregnancy-induced hypertension / A. C. Henriques, F. H. Carvalho, H. N. Feitosa [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2014. – Vol. 124 (3). – P. 230–234.
194. Endothelial eNOS/arginase imbalance contributes to vascular dysfunction in IUGR umbilical and placental vessels / B. J. Krause, I. Carrasco-Wong, A. Caniuguir [et al.] // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 20–28.
195. eNOS gene. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOS3&search=d04b4425441eb1347cc891141f3462f8>
196. eNOS knockout mouse as a model of fetal growth restriction with an impaired uterine artery function and placental transport phenotype / L. C. Kusinski, J. L. Stanley, M. Dilworth [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2012. – Vol. 303 (1): R86–93.



197. Epigenetic mechanisms regulate placental c-myc and hTERT in normal and pathological pregnancies; c-myc as a novel fetal DNA epigenetic marker for pre-eclampsia / B. Rahat, A. Hamid, R. Ahmad Najar, R. Bagga, J. Kaur // *Mol Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 20 (10). – P. 1026–1040.
198. Estado actual de la preeclampsia en Mexico: de lo epidemiologico a sus mecanismos moleculares / E. N. Sánchez-Rodríguez, S Nava-Salazar, C. Morán [et al.] // *Rev Invest Clin.* – 2010. – Vol. 62 (3) – P. 252–260.
199. Estimated Fetal Weight Calculator. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://www.gestation.net/efw/efw.aspx>
200. Evaluacion del tratamiento a mujeres embarazadas con anemia ferropenica / O'Farrill-Santoscoy F, O'Farrill-Cadena M, L. E. Fragoso-Morales // *Ginecol Obstet Mex.* – 2013. – Vol. 81 (7). – P. 377–381.
201. Expanded protein expression profile of human placenta using two-dimensional gel electrophoresis / D. Mushahary, P. Gautam, C. S. Sundaram, R. Sirdeshmukh // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34 (2). – P. 193–196.
202. Female Smoking. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas6.pdf>
203. Fetal cardiac output and its distribution to the placenta at 11-20 weeks of gestation / T. Vimpeli, H. Huhtala, T. Wilsgaard, G. Acharya // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 265–271.
204. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease / S. Pisaneschi, A. Boldrini, A. R. Genazzani [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2013. – Vol. 8 Suppl 1 – S41–45.

205. Food & Medication Interactions / Z. M. Pronsky, M. S. Fada, J. P. Crowe [et al.]. – L.A., FMI, 2012 – 410 p.
206. Gambling L. Fetal regulation of iron transport during pregnancy / L. Gambling, C. Lang, HJ. McArdle // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 94 (6 Suppl). – P. 1903S–1907S.
207. Gene Cards. Электронный ресурс. Режим доступа: [www.genecards.org](http://www.genecards.org)
208. GeneMania Database. Электронный ресурс. Режим доступа: [www.genemania.org](http://www.genemania.org)
209. Gestational anemia / F. Wahed, S. A. Latif, A. Nessa [et al.] // *Mymensingh Med J.* – 2010. – Vol. 19 (3). – P. 462–468.
210. Gilbert JS. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connections / J. S. Gilbert, M. J. Nijland, P. Knoblich // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2008. – Vol. 6 (10). – P. 1367–1377.
211. Goldman-Wohl D. United we stand not dividing: the syncytiotrophoblast and cell senescence / D. Goldman-Wohl, S. Yagel // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35 (6). – P. 341–344.
212. Haemorrheologiai változások és azok klinikai jelentősége praeeclampsiában / A. Fodor, A. Gyorffy, L. Orosz, T. Major // *Orv Hetil.* – 2011. – Vol. 152 (6). – S. 205–211.
213. Hargitai B. Examination of the human placenta / B. Hargitai, T. Marton, B. Cox // *Journal of Clinical Pathology.* – 2004. – Vol. 57 – P. 785–792.
214. Harvey L. Do prenatal immune activation and maternal iron deficiency interact to affect neurodevelopment and early behavior in rat offspring? / L. Harvey, P. Boksa // *Brain Behav Immun.* – 2013. – Vol. 91 (113). – P. 463–467.
215. Hemoglobin levels and prevalence of anemia in pregnant women assisted in primary health care services, before and after

- fortification of flour / C. R. Araújo, T. T. Uchimura, E. Fujimori [et al.] // *Rev Bras Epidemiol.* – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 535–45.
216. Huang C. Effects of exposure to a DNA damaging agent on the hypoxia inducible factors in organogenesis stage mouse limbs / C. Huang, BF. Hales // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7 (12). – e51937.
217. Human placental multipotent mesenchymal stromal cells modulate trophoblast migration via Rap1 activation / C. P. Chen, J. P. Huang, T. Y. Chu [et al.] // *Placenta.* – 2013.
218. Hypoxia-activated genes from early placenta are elevated in preeclampsia, but not in Intra-Uterine Growth Retardation / D. Vaiman, F. Mondon, A. Garcès-Duran [et al.] // *BMC Genomics.* – 2005. – Vol. 29. – P. 111.
219. Hypoxia-induced changes in the bioactivity of cytotrophoblast-derived exosomes / C. Salomon, M. Kobayashi, K. Ashman [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (11). – e79636.
220. Identification of zyklopen, a new member of the vertebrate multicopper ferroxidase family, and characterization in rodents and human cells / H. Chen, Z. K. Attieh, B. A. Syed [et al.] // *J Nutr.* – 2010. – Vol. 140 (10). – P.:1728–1735.
221. Ignarro L. J. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology / L. J. Ignarro Academic Press; 2 ed. – 2009. – 845 p.
222. Immunohistochemistry: Basics and Methods / ed. Igor B. Buchwalow, Werner Böcker N. Y., Springer; 2010. – 156 p.
223. Impact of cesarean section on placental transfusion and iron-related hematological indices in term neonates: a systematic review and meta-analysis / Y. B. Zhou, H. T. Li, L. P. Zhu, J. M. Liu // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 1–8.
224. Impact of maternal and neonatal iron status on placental transferrin receptor expression in pregnant adolescents / M. F. Young,

- E. Pressman, M. L. Foehr [et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31 (11). – P. 1010–1014.
225. Improving the neurodevelopmental outcomes of low-birthweight infants / M. Makrides, A. Anderson, R. A. Gibson, C. T. Collins // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* – 2013. – P. 74. – P. 211–221.
226. Increased birth weight associated with regular pre-pregnancy deworming and weekly iron-folic acid supplementation for Vietnamese women / L. Passerini, G. J. Casey, B. A. Biggs [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2012. – Vol. 6 (4). – e1608.
227. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT) / K. E. Boers, S. M. Vijgen, D. Bijlenga [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 341. – P. 7087.
228. Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation / D. Rafat, T. K. Rabbani, J. Ahmad, M. A. Ansari // *Diabetes Metab Syndr.* – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 102–105.
229. Interactive Effects of Dietary Fat/Carbohydrate Ratio and Body Mass Index on Iron Deficiency Anemia among Taiwanese Women / J. S. Chang, Y. C. Chen, E. Owaga [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 3929–3941.
230. Involvement of human decidual cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abruption / C. J. Lockwood, M. Paidas, W. K. Murk [et al.] // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 124 (5). – P. 516–520.
231. *Iron Deficiency & Overload.* NY, Humana, 2009 – 884 p.
232. Iron deficiency anaemia. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>

233. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy / N. N. Soares, R. Mattar, L. Camano, M. R. Torloni // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2010. – Vol. 89 (3). – P. 343–349.
234. Iron homeostasis in mother and child during placental malaria infection / S. Van Santen, Q. de Mast, A. J. Luty [et al.] // *Am J Trop Med Hyg.* – 2011. – Vol. 84 (1). – P. 148–151.
235. Iron regulatory protein 1 outcompetes iron regulatory protein 2 in regulating cellular iron homeostasis in response to nitric oxide / A. Styś, B. Galy, R. Starzyński [et al.] // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286 (26). – P. 22846–2285.
236. Iron status and its determinants in a nationally representative sample of pregnant women / S. Vandevijvere, S. Amsalkhir, H. Van Oyen [et al.] // *J Acad Nutr Diet.* – 2013. – Vol. 113 (5). – P. 659–666.
237. Jaber L. Preventive intervention for iron deficiency anaemia in a high risk population / L. Jaber // *Int J Risk Saf Med.* – 2014. – Vol. 26 (3). – P. 155–162.
238. Jakó J. Maligus hematologiai betegsegek gyakorisaga 1983-2012 kozott Szabolcs-Szatmar-Bereg megye felnott lakossaga koreben. 30 ev adatainak elemzese / J. Jakó, L. Szerafin, P. Nagy // *Orv Hetil.* – 2013. – Vol. 154 (47). – P. 1858–1864.
239. Jones T. C. Genetic regulation of endothelial function / T. C. Jones, A. D. Hingorani // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1275–1277.
240. Kalaivani K. Prevalence and consequences of anemia in pregnancy / K. Kalaivani // *Indian J Med Res.* – 2009. – Vol. 130. – P. 627–633.

241. Karthikeyan V. J. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy / V. J. Karthikeyan, G. Y. Lip // *Front Biosci (Elite Ed)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 1100–1108.
242. Leach L. The intra-uterine environment and placentation / L. Leach, T. M. Mayhew // *J Anat*. – 2009. – Vol. 215 (1). – P. 1–2.
243. Lipiński P. Molecular insights into the regulation of iron metabolism during the prenatal and early postnatal periods / P. Lipiński, A. Styś, R. R. Starzyński // *Cell Mol Life Sci*. – 2013. – Vol. 70 (1). – P. 23–38.
244. Longtine M. S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M. S. Longtine, D. M. Nelson // *Semin Reprod Med*. – 2011. – Vol. 29 (3). – P. 187–196.
245. Maternal and perinatal predictors of newborn iron status / S. B. Morton, R. Saraf, D. K. Bandara [et al.] // *N Z Med J*. – 2014. – Vol. 127 (1402). – P. 62–77.
246. Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: an observational study / K. J. Kumar, N. Asha, D.S. Murthy [et al.] // *Int J Prev Med*. – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 193–199.
247. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy / K. O. O'Brien, N. Zavaleta, S. A. Abrams, L. E. Caulfield // *Am J Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 77 (4). – P. 924–930.
248. Mayhew T. M. Turnover of human villous trophoblast in normal pregnancy: what do we know and what do we need to know? / T. M. Mayhew // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35 (4). – P. 229–240.
249. McArdle HJ. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome / H. J. McArdle,

- L. Gambling, C. Kennedy // *Proc Nutr Soc.* – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 9–15.
250. Metabolizm zelaza z zagadnieniami matczyno-plodowego krazenia zelaza / A. Słomka, E. Zekanowska, K. Piotrowska, J. Kwapisz // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2012. – Vol. 66 – P. 876–887.
251. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease / J. L. Miller // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2013. – Vol. 3 (7). – P. 11866.
252. Molecular basis of the NO trans influence in quaternary T-state human hemoglobin: a computational study / A. A. Petruk, A. Vergara, D. Estrin, A. Merlino // *FEBS Lett.* – 2013. – Vol. 587 (15). – P. 2393–2398.
253. Myatt L. Vascular biology of preeclampsia / L. Myatt, R. P. Webster // *J. Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 7 (3). – P. 375–384.
254. Nevo O. Attenuation of VEGFR-2 expression by sFlt-1 and low oxygen in human placenta / O. Nevo, D. K. Lee, I. Caniggia // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (11). – e81176.
255. Nitric oxide induces vascular endothelial growth factor expression in the rat placenta in vivo and in vitro / H. Abe, W. Ishikawa, T. Kushima [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2013. – Vol. 77 (5). – P. 971–976.
256. Nitric oxide production by lymphatic endothelial cells in vitro / L. V. Leak, J. L. Cadet, C. P. Griffin, K. Richardson // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1995. – Vol. 217 (1). – P. 96–105.
257. Nitric oxide storage and transport in cells are mediated by glutathione S-transferase P1-1 and multidrug resistance protein 1 via dinitrosyl iron complexes / H. C. Lok, Y Suryo Rahmanto,

- C. L. Hawkins [et al.] // *J Biol Chem.* – 2012. – Vol. 287 (1). – P. 607–618.
258. Nizard J. Prevention du RCIU vasculaire / J. Nizard // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2013. – Vol. 42 (8). – P. 1008-1017.
259. NO and H<sub>2</sub>S donors, and statins for treatment of preeclampsia / T. Cindrova-Davies // *Front Pharmacol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 119.
260. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340(8828). – P. 1111–1115.
261. Novakovic B. The ever growing complexity of placental epigenetics - role in adverse pregnancy outcomes and fetal programming / B. Novakovic, R. Saffery // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33 (12). – P. 959–970.
262. Oddo E. Rol del sistema kallikreina kinina y su interrelacion con sistemas vasoactivos durante la preñez / E. Oddo, E. E. Arrizurieta // *Medicina (B Aires).* – 2011. – 71 (5). – P. 413–419.
263. O'Farrill-Santoscoy F. Evaluacion del tratamiento a mujeres embarazadas con anemia ferropenica / F. O'Farrill-Santoscoy, M. O'Farrill-Cadena, L. E. Fragoso-Morales // *Ginecol Obstet Mex.* – 2013. – Vol. 81 (7). – P. 377–381.
264. Opinion de un grupo de expertos en diagnostico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada / Jde J. Montoya Romero, E. Castelazo Morales, E. Valerio Castro [et al.] // *Ginecol Obstet Mex.* – 2012. – Vol. 80 (9). – P. 563–580.
265. ORTH: R and SAS software for regression models of correlated binary data based on orthogonalized residuals and alternating logistic regressions / K. By, B. F. Qaqish, J. S. Preisser [et al.] // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2014. – Vol. 113 (2). – P. 557–568.



266. Pasricha S. R. Anemia: a comprehensive global estimate / S. R. Pasricha // *Blood*. – 2014. – Vol. 123 (5). – P. 611–612.
267. Pawlus M. R. Enhanceosomes as integrators of hypoxia inducible factor (HIF) and other transcription factors in the hypoxic transcriptional response. / M. R. Pawlus, C. J. Hu // *Cell Signal*. – 2013. – Vol. 25 (9). – P. 1895–903.
268. Peña-Rosas J. P. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy / J. P. Peña-Rosas, Viteri FE // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2009. – Vol. 4. – P. CD004736.
269. Placental endothelial nitric oxide synthase localization and expression in normal human pregnancy and preeclampsia / S. J. Orange, D. Painter, J. Horvath [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2003. – Vol. 30 (5-6). – P. 376–381.
270. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant – comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells / A. Bukovsky, M. R. Caudle, M. Cekanova [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2003. – Vol. 1. – P. 36.
271. Placental expression of the heme transporter, feline leukemia virus subgroup C receptor, is related to maternal iron status in pregnant adolescents / L. M. Jaacks, M. F. Young, B. V. Essley [et al.] // *J Nutr*. – 2011. – Vol. 141 (7). – P. 1267–72.
272. Placental expression of VEGF family mRNA in adverse pregnancy outcomes / P. H. Andraweera, G. A. Dekker, J. A. Laurence, C. T. Roberts // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 467–472.
273. Placental iron transport and maternal absorption / I. Cetin, C. Berti, C. Mandò, F. Parisi // *Ann Nutr Metab*. – 2011. – Vol. 59 (1). – P. 55–58.

274. Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: The generation R study / R. Gaillard, E. A. Steegers, H. Tiemeier [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (20). – P. 2202–2210.
275. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF/NAMPT/Visfatin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) cooperate to increase the permeability of the human placental amnion / J. M. Astern, A. C. Collier, C. E. Kendal-Wright // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 42–49.
276. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction / A. A. Baschat, E. Cosmi, C. M. Bilardo [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 109 (2 Pt 1). – P. 253–261.
277. Prevalencia de anemia ferropénica en mujeres embarazadas rurales en Valladolid, Yucatán, México / L. Vera Gamboa, R. Quintal Duarte, P. González Martínez, V. Castillo Gumersindo // *Ginecol Obstet Mex*. – 2009. – Vol. 77 (12). – P. 544–549.
278. Prevalence of anemia among pregnant women. Index Mundi. Электронный ресурс. Режим доступа:  
<http://www.indexmundi.com/facts/indicators/SH.PRG.ANEM>
279. Promotion of angiogenesis by human endometrial lymphocytes / C. Dunk, S. Smith, A. Hazan [et al.] // *Immunol Invest* – 2008. – Vol. 37 (5). – P. 583–610.
280. Protein nitration in placenta – functional significance / R. P. Webster, V. H. Roberts, L. Myatt // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29 (12). – P. 985–989.
281. Przybyszewska J. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract / J. Przybyszewska, E. Zekanowska // *Prz Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 9 (4). – P.208–213.

282. R Tutorial. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.r-tutor.com/r-introduction>.
283. Radomski M. W. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide / M. W. Radomski, S. Moncada // *Thromb Haemost.* – 1993. – Vol. 70 (1). – P. 36–41.
284. Randomized controlled trial of 2 prenatal iron supplements: is there a dose-response relation with maternal hemoglobin? / D. Roberfroid, L. Huybregts, J. P. Habicht [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2011. – Vol. 93 (5). – P. 1012–1018.
285. Regulation of hypoxia inducible factors (HIF) in hypoxia and normoxia during placental development / J. Patel, K. Landers, R. H. Mortimer, K. Richard // *Placenta.* – 2010. – Vol. 31 (11). – P. 951–957.
286. Relative efficacy of micronutrient powders versus iron-folic acid tablets in controlling anemia in women in the second trimester of pregnancy / N. Choudhury, A. Aimone, S. M. Hyder, S. H. Zlotkin // *Food Nutr Bull.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 142–149.
287. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy / G. J. Burton, A. W. Woods, E. Jauniaux, J. C. Kingdom // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30 (6). – P. 473–482.
288. Risk calculator for fetal growth restriction. Fetal Medicine Foundation. Электронный ресурс. Режим доступа: <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/sga?locale=en>
289. Roberts D. The vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor Flt-1(VEGFR-1) modulates Flk-1 (VEGFR-2) signaling during blood vessel formation / D. Roberts // *American journal of pathology.* – 2004. – Vol. 164. – P. 153–1535.
290. Role of DNA methyltransferase 1 on the altered eNOS expression in human umbilical endothelium from intrauterine growth

- restricted fetuses / B. J. Krause, P. M. Costello, E. Muñoz-Urrutia [et al.] // *Epigenetics*. – 2013. – Vol. 8 (9). – P. 944–952.
291. Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology / B. Fitzgerald, P. Shannon, J. Kingdom, S. Keating // *J Clin Pathol*. – 2011. – Vol. 64 (8). – P. 729–732.
292. Saarelainen H. Endothelial Function and Regulation of Vascular Tone in Normal and Complicated Pregnancies / Heli Saarelainen Kuopio. 2012. – 52 p.
293. Sadovnichaya O. O. Iron deficiency in pregnant women suffering from chronic pyelonephritis / N. N. Rozhkovska, O. O. Sadovnichaya // *Journal of Health Sciences of Radom University in Radom, Poland*, 2014. – Vol. 04 (01). – P. 145–150.
294. Sanghvi T. G. Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation / TG Sanghvi, PW Harvey, E. Wainwright // *Food Nutr Bull*. – 2010. – Vol. 31 (2Suppl). – S100–107.
295. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview / P. Santiago // *Scientific World Journal*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 846824.
296. Scholl T. O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate / T. O. Scholl // *Nutr Rev*. – 2011. – Vol. 69 Suppl 1. – S23–29.
297. Shin Y. J. Induction of vascular endothelial growth factor receptor-3 mRNA in glial cells following focal cerebral ischemia in rats / Y. J. Shin, J. S. Choi // *J Neuroimmunol*. – 2010. – Vol. 229 (1–2). – P. 81–90.
298. Shoag J. Regulation of hypoxia-inducible genes by PGC-1 alpha / J. Shoag, Z. Arany // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2010. – Vol. 30 (4). – P. 662–666.

299. Sildenafil attenuates placental ischemia-induced hypertension / E. M. George, A. C. Palei, E. A. Dent, J. P. Granger // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2013. – Vol. 305(4) R397–403.
300. Stanek J. Clinicoplacental phenotypes vary with gestational age: an analysis by classical and clustering methods / J. Stanek, J. Biesiada, M. Trzeszcz // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol. 93 (4). – P. 392–398.
301. Szerafin L. Terhessegi anaemiak jellemzoi Szabolcs-Szatmar-Bereg megyeben / L. Szerafin, J. Jakó // *Orv Hetil.* – 2010. – Vol. 151 (33). – P. 1347–1352.
302. Test-retest reliability of pulse amplitude tonometry measures of vascular endothelial function: implications for clinical trial design / C. E. McCrea, A. C. Skulas-Ray, M. Chow, S. G. West // *Vasc Med.* – 2012. – Vol. 17 (1). – P. 29–36.
303. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress / T. S. Koskenkorva-Frank, G. Weiss, W.H. Koppenol, S. Burckhardt // *Free Radic Biol Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1174–1194.
304. The effect of feeding a low iron diet prior to and during gestation on fetal and maternal iron homeostasis in two strains of rat / R. Cornock, L. S.C. Gambling, Langley-Evans [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 32.
305. The hypoxic placenta / M. C. van Patot, G. Ebensperger, M. Gassmann, A. J. Llanos // *High Alt Med Biol.* – 2012. – Vol. 13 (3). – P. 176–184.
306. The impact of ultrasonographic placental architecture on antenatal course, labor and delivery in a low-risk primigravida population /

- S. M. Cooley, J. C. Donnelly, T. Walsh [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2011. – Vol. 24 (3). – P. 493–497.
307. The pathophysiology of endothelial function in pregnancy and the usefulness of endothelial markers / L. Slavik, J. Prochazkova, M. Prochazka [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2011. – Vol. 155 (4). – P. 333–337.
308. The prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women in Nakhonsawan, Thailand / B. Sukrat, P. Suwathanapisate, S. Siritawee, T. Pongthong, K. Phupongpankul // *J Med Assoc Thai.* – 2010. – Vol. 93 (7). – P. 765–770.
309. Transferrin receptor gene and protein expression and localization in human IUGR and normal term placentas / C. Mandò, S. Tabano, P. Colapietro [et al.] // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 44–50.
310. Translating research into action: WHO evidence-informed guidelines for safe and effective micronutrient interventions / J. P. Peña-Rosas, L. M. De-Regil, L. M. Rogers [et al.] // *J Nutr.* – 2012. – Vol. 142 (1). – P. 197S–204S.
311. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* / ed. N. Malhotra Narendra, P. K. Shah, K. Pratap Mumbai, Jaypee Brothers Medical Pub; 4 ed. – 2014. – 874 p.
312. UNICEF/UNO/WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. Geneva: World Health Organisation; 2001. – 38 p.
313. USDA National Nutrient Database for Standard Reference  
Электронный ресурс. Режим доступа:  
<http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>
314. Ventolini G. Conditions associated with placental dysfunction / G. Ventolini // *Minerva Ginecol.* – 2011. – Vol. 63 (5). – P. 459–464.

315. Winter W. E. The molecular biology of human iron metabolism / W. E. Winter, L. A. Bazydlo, N. S. Harris // *Lab Med.* – 2014. – Vol. 45 (2). – P. 92–102.
316. Zhao N. Iron regulation by hepcidin / N. Zhao, A. S. Zhang, C. A. Enns // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123 (6). – P. 2337–2343.