



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
MINISTRY OF HEALTH CARE OF UKRAINE

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

P.L. SHUPYKA NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
NATIONAL O.O. BOHOMOLET'S MEDICAL UNIVERSITY

КЗОЗ «ХАРКІВСЬКИЙ МІСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ
ПОЛОГОВИЙ БУДИНОК №7»

МЕНС "KHARKIV CITY CLINICAL MATERNITY HOSPITAL NO 7"

ЗАТРИМКА РОСТУ ПЛОДА:

**КЛІНІКО – ПАТОГЕНЕТИЧНІ СКЛАДОВІ
ТА ЗАСОБИ ПОПЕРЕДЖЕННЯ.**

АДАПТАЦІЯ ДО МІЖНАРОДНИХ КЛІНІЧНИХ УСТАНОВ.

FETAL GROWTH RESTRICTION:

**CLINICAL AND PATHOGENETICAL
COMPONENTS AND WAYS**

OF PREVENTION.

ADAPTATION TO INTERNATIONAL
CLINICAL GUIDELINES

УДК 618.33: 612.647 – 089.843:616 – 092:611.85

Всі права захищені.

Організації - розробники:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;
Харківський національний медичний університет,
КЗОЗ «Харківський міський клінічний пологовий будинок №7»

Автори:

Ю.П. ВДОВИЧЕНКО, доктор медичних наук, професор,
член – кореспондент НАМН України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України;

О.П. ТАНЬКО, доктор медичних наук, професор, заступник головного дікаря з медичної частини КЗОЗ «Харківський міський клінічний пологовий будинок №7»;

М.В. САМОЙЛОВА, кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології №2 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця МОН України;

К.З. ШАРАШИДЗЕ, кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерство та гінекології №1 Харківського національного медичного університету МОН України;

Затримка росту плода (ЗРП) є однією з найважливіших медичних проблем, що сполучена з високою перинатальною захворюваністю та смертністю, інвалідизацією дітей та розвитком у них хронічної патології [2,13,23,25].

Підґрунтям для ЗРП є дисбаланс між вимогами плода до певних умов розвитку та невідповідністю тих можливостей, що надає материнський організм [6,18].

У відповідності до МКХ - 10 та Наказу МОЗ України №782 від 29.12.2005р., ЗРП – ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної недостатності та призводить до народження немовля з масово – ростовими параметрами нижче 10 – і процентілі для даного терміну гестації [14].

За даними ВООЗ частота ЗРП коливається від 6,5% в країнах Європи до 31,1% в країнах Центральної Азії. Цей показник діагностують у плодів, що мають недостатню масу тіла по відношенню до гестаційного віку (відставання на 2 тижні та більше).

У всіх дітей, що народилися з ЗРП, спостерігаються прояви неврологічного та інтелектуального дефіциту. Вони мають нижчі показники розумово – психічного розвитку, проблеми з навчанням та поведінкою. У цих дітей частіше виявляються затримка розумового розвитку, церебральний параліч, епілепсія, розвиток артеріальної гіпертензії. В 1 – 3% випадків дітей з ЗРП зустрічається синдром раптової дитячої смерті.

Констатуючи високу частоту ЗРП в Україні (по різних регіонах від 12 до 36% серед доношених новонароджених та від 16 до 47% серед недоношених), вже натеper є ґрунтовні підстави прогнозувати подальше зростання даного синдрому у наступних поколіннях [3]. З одного боку, в умовах сучасних екологічних негараздів, соціальної напруженості, високого ступеня урбанізації швидкими темпами погіршується репродуктивне здоров'я населення. По друге, удосконалення медичних та організаційних аспектів, спеціалізованої допомоги жінками з різними видами акушерської та екстрагенітальної патології сприяють збереженню вагітності та виношуванню життєздатної дитини при значно більшій, ніж раніше кількості вагітностей. Таким чином, наявні всі підстави вважати, що в системі заходів антенатальної охорони плода при вагітності високого ризику профілактиці, діагностиці та лікуванню ЗРП повинно бути відведено одне з найважливіших місць. Проте в результаті аналізу сучасної медичної літератури можна зробити висновок, що при ЗРП лікувальні заходи починають застосовувати головним чином вже після формування сталої плацентарної недостатності. Традиційна терапія спрямована, головним чином, на компенсацію плацентарної дисфункції та вміщує чимало компонентів, але в той же час ефективність багатьох підходів є недоведеною. Сучасні акценти в попередженні затримки росту плода мають бути спрямовані не на лікування, а на попередження формування плацентарної недостатності та дисфункції плаценти.

Розрізняють симетричну (гіпотрофічний варіант) та асиметричну (гіпопластичний та диспластичний варіанти) форми ЗРП, що зустрічаються у співвідношенні 1:4 та розрізняються між собою за етіологічним фактором, часом виникнення, ступенем порушення стану плода та прогнозом щодо його життєздатності. Проте у відповідності з сучасними даними необхідно зауважити, що принципово важливим є не тільки визначення форм ЗРП, але й ретельне дослідження анатомічних параметрів плода, маткового, плацентарного та плодового кровообігу.

При симетричній формі, що розвивається з ранніх термінів вагітності, всі органи плода рівномірно зменшені. Етіологічними факторами можуть бути внутрішньоутробні інфекції, хромосомні аномалії, нераціональне харчування матері, куріння,

зловживання алкоголем, психоемоційний стрес.

Асиметричній формі притаманний непропорційний розвиток різних органів плода. В меншій мірі відстають в розвитку головний мозок та скелет плода, в більшій - страждають паренхіматозні органи, насамперед печінка. Ця форма виникає найчастіше у III триместрі вагітності на фоні плацентарної дисфункції, викликаній різними екстрагенітальними захворюваннями та ускладненнями вагітності.

Слід зауважити, що симетрична форма, рідша за виникненням, є більш небезпечною в прогностичному плані для подальшого розвитку та народження дитини.

Особливе місце в етіології затримки росту плода належить гострим та хронічним інфекціям. Частота ретардаційного синдрому у пацієток з вірусною та бактеріальною інфекцією сягає 50 – 60%. Цей феномен у значній мірі зумовлений тропізмом збудників до певних ембріональних тканин, що характеризуються посиленням метаболізму та є ідеальним середовищем для розмноження мікроорганізмів.

За даними різних авторів приблизно 10 – 15% випадків ЗРП пов'язані з хронічною внутрішньоутробною інфекцією (вірус краснухи, цитомегаловірус, токсоплазмоз, сифіліс). Збудником, що в цій ситуації найчастіше ідентифікується, є цитомегаловірус, що викликає цитоліз, вторинне запалення, фіброз та утворення кальцифікатів у фетоплацентарному комплексі [1,6]. Вроджена краснуха також підвищує вірогідність формування ЗРП. Іншими вірусами, що здатні призвести до ЗРП, є віруси герпесу, вітряної віспи, грипу, полімієліту, збудники хламідійної інфекції .

Враховуючи хронічний та стертий характер перебігу протозойних інфекцій, токсоплазмоз також вважається причиною рестрикції росту плода. Приблизно у 20% новонароджених з вродженим токсоплазмозом має місце виражена затримка росту плода. Ще однією протозойною інфекцією, що нерідко супроводжується ЗРП, є малярія.

Генетичні порушення є причиною ЗРП в 10 – 15% випадків, у 38% дітей з хромосомними аномаліями спостерігається відставання росту плода [10,12]. Висока вірогідність ЗРП має місце при трисоміях по аутосомним парам хромосом, серед яких найчастіше зустрічається синдром Дауна (трисомія по 21 парі). При термінових пологах вага новонароджених з синдромом Дауна складає на 350г менше, ніж у здорових новонароджених, а вірогідність виявлення у низ ЗРП в 4 рази вища. У 84% новонароджених з синдромом Едвардса (трисомія по 18 парі) визначається ЗРП, середня вага малюків з синдромом Едвардса під час народження складає на 1000г менше, ніж в групі контролю. Трисомія по 13 парі хромосом призводить до ЗРП більше, ніж у 50% новонароджених. У відповідності з статистичними даними, затримка внутрішньоутробного розвитку, що виникає внаслідок хромосомних аномалій, відбувається раніше, ніж ЗРП плацентарного ґенезу. ЗРП часто супроводжує дефекти нервової трубки. У плодів - аненцефалів, не зважаючи на відсутність черепу та головного мозку, середня маса при пологах відстає на 1000 – 1100г. При наявності у плода спинномозкової нориці різниця у вазі в порівнянні зі здоровими новонародженими складає в середньому 250г. ЗРП також спостерігається при ахондроплазії (хондродисплазії), порушеннях остеогенезу, синдромі Поттера (агенезії нирки), та обструкції відділів сечовивідного тракту.

Багатоплідна вагітність в 20 – 30% випадків супроводжується ЗРП внаслідок плацентарної недостатності, синдрому фето – фетальної трансфузії, вроджених аномалій розвитку.

Заслугує на увагу ствердження, що у матерів після народження одного чи двох

дітей з ЗРП вірогідність формування даного синдрому при послідуєчих вагітностях підвищується в 2 та 4 рази відповідно [4].

До розвитку ретардаційного синдрому можуть призводити соматичні захворювання матері, насамперед артеріальна гіпертензія, цукровий діабет з ушкодженням судин, хронічні захворювання нирок, серцево – судинна недостатність, еутиреоїдний зоб. ЗРП виникає в результаті дії різних механізмів, в тому числі порушення поглинання поживних речовин та кисню материнським організмом чи передачі їх плоду.

Артеріальна гіпертензія є найчастішим чинником виникнення ЗРП. При підвищенні артеріального тиску погіршується кровоплин у спіральних артеріях, що відповідають за процеси перфузії у плаценті. Ці зміни призводять до зменшення кількості кисню та поживних речовин, що надходять до плода. Крім того, на тлі артеріальної гіпертензії можуть виникати інфаркти плаценти [18,26].

Ожиріння матері як одне з проявів метаболічного синдрому, може сприяти ЗРП, що зумовлено порушеннями гемостазу з тенденцією до гіперкоагуляції, зниженням фібринолітичної активності крові, порушенням інвазії трофобласту та плацентарній дисфункції [20].

Негативно впливають на ріст плода незбалансоване харчування матері, паління, зловживання алкоголем, деякі медикаменти. Практично у всіх новонароджених з фетальним алкогольним синдромом виявляються ознаки ЗРП [11].

У вагітних, що палять, частота ретардації плода підвищується в 3 - 4 рази. Окрім загальновідомого впливу на організм встановлено, що нікотин призводить до порушення метаболізму фолатів та розвитку гомоцистеїнемії, яка супроводжується гіперагрегацією, гіперкоагуляцією, активацією ПОЛ, пошкодженням ендотелію, що в сукупності призводить до порушення розвитку плода. У жінок, що припинили паління в терміні вагітності 28 – 30 тижнів, середня вага новонароджених вища, ніж у жінок, які продовжують палити на протязі всієї вагітності.

Вживання наркотиків призводить до підвищеного ризику ретардації плода. У героїнових та кокаїнових наркоманок відмічається висока частота ЗРП, але велика кількість супутніх обтяжуючих факторів не дозволяють стверджувати, що підвищення частоти ЗРП пов'язано саме з наркотичною речовиною.

Прийом деяких фармацевтичних препаратів може привести до підвищення частоти ретардації плода, котра в даному випадку пов'язана з тератогенною дією препаратів (варфарін, антагоністи фолієвої кислоти, кортикостероїди)

Доведено, що в основі патогенезу ЗРП лежить плацентарна недостатність. На протязі останнього десятиріччя фокус уваги в акушерстві змінюється від досліджень плода та плаценти до розкриття закономірностей формування ембріофетальної системи та її функціонування в ранні терміни вагітності. Люди, народжені з малою вагою, хворіють більше, помирають раніше і живуть менше, ніж народжені з нормальною масою тіла. При цьому проблема маловісних дітей закладена не у відставанні від фізичного розвитку, а у схильності до соматичних захворювань на протязі життя та у частому зниженні інтелектуальних здібностей.

Зпліднення – це не просто поєднання ядерного матеріалу яйцеклітини та сперматозоїда, але складний комплекс біологічних процесів. Імплантація бластоцисти в ендометрій є успішною, коли своєчасно відбуваються зміни в диференціації клітин ендометрія з формуванням «вікна імплантації», досягненням бластоцистою стадії «зрілості» та повною синхронізацією цих процесів [7].

За G. Nikos (2014) рецептивність ендометрія – це кульмінація комплексу часових та просторових змін в ендометрії, що регулюються стероїдними гормонами. Парадокс: бластоциста може віртуально імплантуватись в будь-якому місці організму людини, опріч нерецептивного ендометрія.

Морфологічна повноцінність ендометрія в значній мірі зумовлена повноцінністю піноподій у період імплантаційного вікна. Для інтенсифікації матково – плацентарного кровообігу (швидкість якого в ранні терміни вагітності збільшується в п'ять разів) відбувається гестаційна перебудова маткових артерій. 50% поверхні ендометрія з піноподіями – сприятлива ознака для імплантації та розвитку вагітності. Важливо, що естрогени гальмують утворення піноподій, тому при проведенні програм допоміжних репродуктивних технологій та в процесі стимуляції овуляції слід ретельно вираховувати дози естрогенів, що використовуються.

Визначальним для фізіологічного перебігу вагітності є місце імплантації плідного яйця, яке найчастіше відбувається в ділянці задньої стінки верхнього сегменту матки у тій зоні, де проходить кровonosна судина (матково – плацентарна зона) [11]. У клінічній практиці розрізняють поверхневе порушення імплантації (рання елімінація), атипovu локалізацію (передлежання плаценти), глибоку імплантацію (прироснення плаценти) та три критичних періоди вагітності.

I період (1 -2 тижні гестації) – період масивного генетично – імунобіологічного відбракування, характеризується природним повтором у вигляді втрат вагітності на зовсім ранніх термінах.

II період (3 – 6 тижнів гестації) співпадає з критичною фазою плацентації, коли відбувається побудова плацентарного ложа й активного ангиогенезу. Характеризується невиношуванням та завмерлими вагітностями.

III (останній місяць гестації), при якому спостерігається суттєва дисоціація між припиненням приросту маси плаценти і швидким збільшенням маси плоду. Характеризується ускладненнями, пов'язаними з передчасним дозріванням, старінням та дисфункцією плаценти.

За клініко – морфологічними знаками розрізняють первинну та вторинну плацентарну недостатність [2]. Первинна плацентарна недостатність (ППП) формується під впливом різних факторів, що діють на гамети батьків, зиготу, зародок, що розвивається, та на формування плаценти.

ППП виявляється анатомічними порушеннями будови, розташування та прикріплення плаценти, а також дефектами васкуляризації та порушеннями дозрівання хоріону. Високою частотою ЗРП супроводжуються передлежання плаценти, інфаркти плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Порушення нормального розвитку плода може бути зумовлено аномаліями розвитку матки, патогенетичне значення котрих пов'язано, в першу чергу, з можливими аномаліями маткового кровообігу.

Вторинна плацентарна недостатність розвивається на фоні вже сформованої плаценти (після 16 тижнів) внаслідок різної акушерської та екстрагенітальної патології матері. Найчастіше вона супроводжується порушенням всіх функцій плаценти, що призводить до недостатнього постачання плоду пластичного та енергетичного матеріалу, затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

З метою оцінки стану внутрішньоутробного плода широко використовується ультразвукове дослідження, що дозволяє точно визначити локалізацію плаценти, її розміри, структуру та патологічні зміни. Витончення плаценти до 2 см та потовщен-

ня більше 5 см, а також передчасне її старіння та затримка розвитку вказують на хронічну плацентарну недостатність.

Аntenатальна діагностика ЗРП включає уважний розрахунок терміну вагітності з оцінюванням менструального анамнезу, результатів біохімічних тестів на вагітність, терміну ворущіння плода. Певне значення має динамічний контроль висоти дна матки, чутливість даного методу у визначенні ЗРП складає 46 – 86% [14,24,33,35].

Аntenатальне УЗД для виявлення ретардації плода проводиться кожні 4 – 6 тижнів, але точність його досить приблизна зважаючи на те, що передбачувана маса плода не може бути визначена безпосередньо, а вираховується на підставі об'єктивних параметрів з помилкою приблизно 10 – 20%. Припустима похибка щодо БПР складає 7 – 11 днів, а для кола голівки – 3 – 5 днів. Довжина стегна (ДС) не сприяє виявленню ЗРП, але дозволяє діагностувати скелетні дисплазії. Величина кола живота є менш точним параметром, ніж БПР, КГ та ДС, але вона більше за все підходить для оцінки росту плода, відображаючи об'єм підшкірножирової клітковини плода та розміри його печінки, що залежать від забезпеченості плода поживними речовинами.

Крім визначення біометричних параметрів плода, УЗД використовують для діагностики маловоддя у плодів з ЗРП (огляд не рідше одного разу на тиждень). Зниження об'єму амніотичної рідини зустрічається в 80 - 90% випадків ЗРП та є однією з перших ознак вказаної патології, що діагностується при УЗД. Виникнення олігогідрамніону пояснюється зниженням перфузії нирок плода та зменшенням продукції сечі.

При плацентарній дисфункції суттєво знижується кровообіг в міжворсинчастих обширах, маткових та пуповинних артеріях. У плодів з діагностованою ретардацією доплерометричне дослідження кровообігу в артеріях пуповини, середньомозкової артерії та нисхідній аорті дозволяє спрогнозувати вірогідність неблагоприємного перинатального виходу. За даними показників роботи серцево – судинної системи та біофізичного профілю виділяють наступні стадії ретардації плода: ЗРП без гемодинамічних змін; ЗРП з ураженням артеріального сегменту кровообігу плода; ЗРП з ураженням венозного сегменту циркуляції [36].

Фетальний моніторинг (нестресову КТГ) необхідно проводити при ЗРП щотижня з урахуванням базальної ЧСС плода та наявності варіабельних децелерацій. Якщо нестресовий тест вказує на монотонність ЧСС, спонтанні чи варіабельні децелерації, необхідно провести точнішу діагностику стану плода на кшталт скорочувально-го стерсового тесту. При виникненні пізніх децелерацій необхідне термінове розродження. З впровадженням в акушерську практику комп'ютеризованої КТГ особливого значення набуває оцінка STV, зниження якої менше 4/5мс при зменшенні кількості акцелерацій вказує на підвищення вірогідності загибелі плода.

Внутрішньоутробний стан плода кардинально залежить від умов матково – плацентарного гомеостазу, стану материнського організму, що є для нього зовнішнім середовищем. Характер паракринних взаємовідносин між трофобластом та ендометрієм визначається локальною активністю гормонів та факторів росту. Вираженість децидуальних змін залежить від рівня естрогенів та інсуліноподібних факторів росту в тканині ендометрія. У контролі за проліферативною активністю трофобласту важлива роль відводиться прогестерону, пролактину та лептину.

Недостатність кровозабезпечення трофобласту слугує вирішальним фактором, що призводить до порушення регуляції кровообігу в плаценті. Перепади тиску в плацентарних судинах внаслідок ішемії – реперфузії зумовлюють ішемічні пошко-

дження плацентарної тканини та життєво важливих органів плода [8].

Імунні механізми ЗРП залишаються недостатньо вивченими. В літературі бракує відомостей про діагностично значимі маркери, котрі могли б служити предикторами розвитку даної патології. Проте в останній час з'явилися цікаві роботи, що представляють ретардацію плода як результат порушення природних процесів апоптозу клітин плаценти та плода [9,16,40].

В процесі імплантації апоптоз необхідний для децидуалізації маткового ендометрія, адекватного ремоделювання тканин материнської децидуальної оболонки, інвазії ембріона, що розвивається, та забезпечення імунної толерантності до вагітності. Fas/FasL забезпечує механізм, за допомогою якого ембріон проходить епітеліальний бар'єр та адгезується до базальної мембрани материнської строми в процесі імплантації [10]. У відповідь на взаємодію з бластоцистою матковий епітелій підлягає апоптозу. З прогресуванням процесу імплантації апоптоз децидуальних клітин забезпечує спрямовану та чітко скоординовану інвазію трофобласта в децидуальну оболонку, причому клітини трофобласта безпосередньо стимулюють апоптоз децидуальних епітеліальних клітин. В той же час експресія молекул FasL клітинами ворсинчастого трофобласту забезпечує їх імунологічну привілейованість, контролюючи клональну делецію материнських активованих лімфоцитів в зоні імплантації.

При ретардації плода клітини плаценти внаслідок включення мітохондріального шляху загибелі клітин, посилення експресії NFκB каспази - 3, p53 та зниження експресії Bcl - 2 зазнають посиленого апоптозу. Апоптоз тканин ворсинчастого трофобласта посилюється при дефіциті кисню. **Гіпоксія регулює переключення диференціювання трофобласту з проліферативного на інвазивний тип, що призводить до формування аномалій прикріплення плаценти.**

В регуляції апоптозу клітин трофобласту важливу роль відіграють цитокіни та фактори росту ембріонального та ендотеліального походження (CSF - 1, VEGF, IFNγ), гормони плаценти (ХГЧ, кортикотропін - релізінг гормон, активін А, прогестерон, а також специфічні для вагітності плацентарні білки [7].

Таким чином, зміна при ЗРП рівня плацентарних гормонів, цитокінів та плодово - плацентарних білків сприяє порушенню природних процесів апоптозу клітин плаценти.

Посилення апоптозу при ретардації плода не тільки призводить до розвитку плацентарної дисфункції, але і безпосередньо негативно впливає на розвиток окремих органів плода та його ріст в цілому. Матково - плацентарна недостатність, що призводить до розвитку ЗРП, супроводжується зниженням експресії мРНК Bcl -2 та одночасним посиленням експресії мРНК Вах та p53 в тканинах нирки, що призводить до посилення апоптоза та зниження кількості ниркових клубочків у плодів з ЗРП [10].

В експериментальній моделі ЗРП зменшення розмірів кишківника плодів супроводжується зниженням в дистальних відділах кишківника експресії мРНК Bcl - 2 та підвищенням мРНК Вах та p53, посиленням діяльності каспази - 3.

Викладені дані свідчать, що посилення загибелі клітин плаценти при ЗРП в результаті патологічного апоптоза може бути одним з вирішальних факторів, що запускають розвиток плацентарної дисфункції.

Дослідження I. Ptacek et al, (2015) вказують, що основою для ЗРП може бути послаблення імунної відповіді на плодово - плацентарні антигени либонь особливості відповіді материнської імунної системи на певні МНС антигени батьківського похо-

дження. Клітини ембріона, що розвивається, починають експресувати власні МРС АГ вже через 96 годин після запліднення. Не зважаючи на те, що майже половина з них мають батьківське походження, це не тільки не призводить до розвитку реакції відторгнення, але є необхідною умовою для розвитку фізіологічної вагітності.

Дослідженнями багатьох авторів було показано, що позитивним фактором плин вагітності та нормального розвитку плода є відмінність плода від материнських генів за локусами HLA. В тих випадках, коли у подружжя відмічається подібність за HLA генами, вірогідність негативного висходу вагітності збільшується. Це може бути зумовлено як гомозиготністю генів, несприятливих для розвитку та життєздатності плода, так і неадекватною імунною відповіддю матері на подібні антигени батьківського походження. Відомо, що гени головного комплексу гістосумісності регулюють не тільки імунну відповідь під час вагітності, але і рівень та синтез стероїдних гормонів, цАМФ, процеси ембріогенезу.

Враховуючи, що імунній системі належить найважливіша роль в регуляції імплантації, розвитку плаценти та зростанні плода, можна зробити висновок, що в патогенезі затримки росту плода принципового значення набувають імунні механізми.

Метою нашого дослідження стало зниження частоти перинатальних втрат шляхом розробки науково обґрунтованих профілактичних заходів у вагітних групи високого ризику по розвитку затримки росту плода з урахуванням показників гормонально – імунного інтерфейсу.

Дизайн дослідження. Для виконання поставлених задач досліджено 97 вагітних жінок (основна група) з ранніх термінів вагітності до III триместру з обтяженим соматичним анамнезом та високим ризиком розвитку ЗРП і плацентарної дисфункції. Середній вік обстежених склав $29 \pm 0,7$ роки (від 17 до 44 років). Визначався високий відсоток повторновагітних: 74,3%, з яких 67% припадало на вік від 25 до 44 років. При аналізі анамнестичних та клініко лабораторних даних майже у кожній третій жінки виявлені захворювання нирок (пієлонефрит); вегето – судинна дистонія за гіпертонічним типом. Широко представленою була кардіальна патологія, що зустрічалась у 27,8% обстежених, а саме стеноз та недостатність аортального та мітрального клапанів, штучні клапани серця; патологію щитоподібної залози зафіксовано у 27,8% вагітних. У 16,5% в вагітних з ЗРП зустрічалися порушення жирового обміну всіх ступенів. Розлади ЦНС (мігрень, цереброваскулярна хвороба) виявлено у 19,6% жінок, що були під спостереженням.

Контрольну групу (К) склали 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Основна група була, в свою чергу, була розподілена на 2 клінічні підгрупи в залежності від терапевтичних підходів. Підгрупу А склали 47 жінок основної підгрупи, яким проводилася терапія діагностованої у них екстрагенітальної та акушерської патології, регламентована клінічними протоколами МОЗ України. До підгрупи В увійшли 50 жінок, яким в поєднанні з терапією виявлених захворювань призначалися препарат Дуфастон (дідрогестерон) та засіб «Омегамі Дбайлива матуся Базіс» швейцарської компанії «MeCompanу AG» з початку вагітності до 24 тижнів.

Провідними функціями поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) є їх участь у формуванні фосфоліпідів клітинних мембран та синтез ейкозаноїдів (біологічно активних речовин – тканинних гормонів); простациклінів, простагландинів, лейкотриєнів, тромбоксанів. Ці речовини відіграють активну роль в регуляції функцій всього організму, особливо серцево – судинної системи. В репродуктології особливо важливі 2 класи поліненасичених жирних кислот: Омега -3ПНЖК та Омега 6ПНЖК.

Ключовим представником Омега – 6 ПНЖК є арахідонова кислота (АК), що входить до складу фосфоліпідів клітинних мембран тромбоцитів та ендотеліальних клітин.

Омега – 3 ПНЖК – ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) та докозагексаєнова кислота (ДГК) відіграють важливу роль в забезпеченні життєдіяльності людського організму. Основні механізми дії Омега – 3 ПНЖК:

- пригнічення синтезу прозапальних ейкозаноїдів;
- активізація синтезу протизапальних ейкозаноїдів (простогландинів 3 та лейкотриєнів 5 серій);
- зменшення продукції фактору агрегації тромбоцитів, фактору некрозу пухлини 7 та інтерлейкіну 1;
- регуляція ростових факторів клітин крові, зменшення агрегації еритроцитів, вплив на ендотеліальні клітини судинної стінки;
- підтримання балансу процесів апоптозу імунікомпетентних клітин.

У відповідності з рекомендаціями ВООЗ (2003), вагітним жінкам необхідне живання Омега – 3 ПНЖК як мінімум 300мг ДГК на добу.

Результати перспективних когортних поліцентрових досліджень сформували підґрунтя щодо використання Омега – 3 ПНЖК для лікування та профілактики патологічних станів у вагітних, насамперед звичного невиношування, передчасних пологів різного генезу, при тромбофілітичних станах, в лікуванні післяпологової депресії [17,30]. Відмічено позитивну кореляцію між прийомом Омега – 3 ПНЖК, тривалістю вагітності та масою новонароджених.

Проблема маловісних дітей не тільки у відставанні від фізичного розвитку, а, насамперед, у схильності до соматичних захворювань на протязі життя та частому зниженні інтелектуальних здібностей.

Омега – 3 поліненасичені жирні кислоти активно акумулюються у центральній нервовій системі з тридцятого тижня внутрішньоутробного розвитку до третього тижня життя новонародженого, впливаючи істотно на формування головного мозку та розумовий розвиток дітей. Оскільки наш мозок на 60% складається з жирів, достатнє надходження Омега – 3 ПНЖК в організм вагітної жінки життєво необхідно для повноцінного формування та розвитку центральної нервової системи. Результати 15 – річного дослідження, що проводилось у Великобританії, показали, що у 14000 матерів, які приймали під час вагітності Омега – 3 ПНЖК, народжувалися діти з вищим розумовим розвитком. Омега – 3 ПНЖК відповідають за розумові здатності дитини, дрібну моторику та моторно – зорову координацію, в той час, як їх нестача призводить до формування схильності до асоціальної поведінки. Діти, народжені матерями, що вживали ПНЖК під час вагітності, демонстрували найкращі показники в моторному розитку, вищий коефіцієнт IQ. За даними першоджерел, Омега – 3 ПНЖК сприяють підвищенню еластичності клітинних мембран, дякуючи чому клітина легше засвоює необхідні для її розвитку поживні речовини, що, в свою чергу, сприяють розвику розумових та адаптаційних можливостей [19].

Як свідчить [4], відмічено позитивну кореляцію між прийомом Омега – 3 ПНЖК, тривалістю вагітності та масою новонароджених.

Пренатальна добавка «Омегами Дбайлива Матуся Базис» в 1 капсулі містить 500 мг риб'ячого жиру, до складу якого входять Омега – 3 ПНЖК: ДГК – 250мг; ЕПК – 50мг; вітамін Є – 12мг, що відповідає рекомендаціям Європейської Асоціації Перинатальної Медицини за вмістом та співвідношенням ПНЖК для вагітних. Засіб

призначався по 1 капсулі на добу з початку до 24 тижнів вагітності.

Прогестеон є не тільки одним з стероїдних гормонів, але і фактично родоначальником їх значної більшості. Прогестерон, створюючись з холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) через проміжний продукт прегнандіол внаслідок послідовних ензиматичних перетворень забезпечує біосинтез андростендіону, тестостерону, альдостерону та кортизолу в корі наднирників. Таким чином, андрогени (андростендіон, тестостерон) та естрогени, що утворюються з них в гонадах (естрон, естрадіол) в значній мірі є метаболітами прогестерону. Рецептори до прогестерону містяться не тільки в ендометрії, міометрії, преовуляторних та лютеїнізованих гранульозних клітинах, жовтому тілі, яєчниках, молочних залозах, але і в ендотелії, тимусі, остеобластах, бронхах, легенях, підшлунковій залозі. Він впливає релаксуюче, діє спазмолітично на гладку мускулатуру матки, жовчовидільну систему, гладкі м'язові клітини судинової стінки.

В тканинах молочної залози концентрація прогестерону вища, ніж в плазмі крові. Впливаючи синергічно з естрогенами на тканини молочної залози, прогестерон стимулює синтез ДНК та кількість мітозів, ріст та розвиток залозистої тканини, збільшення кількості альвеол, одночасно блокуючи лактацію під час вагітності.

Прогестерон відноситься до групи гормонів – нейростероїдів – у зв'язку з його значним впливом на мозкові структури (гіпоталамус, гіпофіз, інші структури), а також біосинтез в інших структурах мозку. Він впливає на когнітивну функцію, пам'ять, емоції, сексуальну поведінку, температуру тіла. Прогестерон захищає від втрати кісткової маси, знижує негативний вплив кортикостероїдів на кісткову тканину. Але **приорітетно** для прогестерону є функція підтримки вагітності: вплив на секреторне перетворення ендометрія, сприяння процесу вивільнення ооцитів та імплантації. Ці функції прогестерону виявляються через багатогранність його ефектів. Найважливіший з них: вплив на біосинтез релаксину в жовтому тілі та децидуальній тканині. Релаксин, як відомо, є активним учасником процесів дозрівання фолікулів, овуляції та імплантації, забезпечує індукцію та збереження вагітності.

Ендогенний прогестерон змінює відповідь імунної системи матері через прогестерон – індукований блокуючий фактор (ПІБФ). Під час відкриття цей продукт імунної системи був названий «прогестерон – залежний інгібітор цитотоксичності та синтезу простагландинів». На теперішній час встановлено, що ПІБФ являє собою білок масою 34кДа та виступає головним медіатором в прогестерон – залежній відповіді на вагітність:

- впливає на функцію В – клітин, таким чином збільшуючи продукцію асиметричних антитіл;
- блокує активацію та цитотоксичну дію натуральних кілерів у децидуальній тканині;
- впливає на продукцію субпопуляцій лімфоцитів зі збільшенням пула Th2 – клітин. Цитокіни, що синтезуються Th2- лімфоцитами (IL-4, IL-6, IL-10 та ін.) блокують прозапальний та цитотоксичний ефекти субпопуляції Th1 – лімфоцитів. Відомо, що Th2 – цитокінова відповідь імунної системи материнського організму – це відповідь успішної вагітності, тоді як Th1 – відповідь притаманна випадкам самовільного та звичного переривання вагітності.

Ендогенний прогестерон впливає на біометрій токолітично, регулюючи надходження кальцію в цитоплазму гладких м'язових клітин, обмежуючи утворення в міометрії рецепторів до окситоцину, блокуючи його вплив на матку, знижуючи утво-

рення та активність простогландинів.

Плацента, дозріваючи, та використовуючи для біосинтезу ЛПНЩ матері, стає головним джерелом прогестерону під час вагітності. Плацентарний біосинтез прогестерону досягає 250 – 300 та більше мг/добу.

В процесі розвитку вагітності спостерігається період фізіологічного зниження концентрації прогестерону в сироватці крові, що співпадає з передачею біосинтезу гормону від жовтого тіла до плацентарних структур (синцитіотрофобласт). Цей період (6 – 9 тижнів вагітності) називають лютеоплацентарною зміною, саме на нього припадає основна частина випадків самовільного переривання вагітності, закладаються підстави для розвитку плацентарної дисфункції та затримки розвитку внутрішньоутробного плода.

До препаратів прогестерону, що широко застосовуються для збереження ускладненої вагітності, відноситься дідрогестерон (Дуфастон). При збереженні структури, притаманної прогестерону, дідрогестерон за рахунок мінімальних змін у молекулі набуває унікальних властивостей у вигляді метаболічної стабільності (змінюється лише один основний метаболіт 20-дігїдродїдростерон), селективності у зв'язуванні з прогестероновими рецепторами та високої біодоступності при пероральному прийомі. Важливо, що дідрогестерону (Дуфастону) властиві не тільки вища енергія зв'язування з прогестероновими рецепторами, але і нейтральність по відношенню до рецепторів інших стероїдів. Молекула дідрогестерону практично не здатна активізувати ці рецептори, у неї відсутні супутні андрогенні, естрогенні, глюкокортикоїдні та мінералкортикоїдні властивості.

Висока вибірковість до рецепторів прогестерону у поєднанні з високою біодоступністю при пероральному прийомі забезпечує сталий клінічний ефект у 10 – 20 разів менших дозах, ніж при використанні мікроїнізованого прогестерону [7].

Наявність високої енергії зв'язування з прогестероновими рецепторами є підґрунтям для призначення дідрогестерону (Дуфастону) в передгравідарному підготованні жінок з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ). Відомо, що НЛФ може бути зумовлена не тільки дефіцитом прогестерону, але і ушкодженням рецепторного апарату ендометрія. У багатьох випадках причиною патологічного плину вагітності є зміни рецепторного апарату ендометрія, пов'язані з хронічним ендометритом. В цих випадках призначення дідрогестерону з високою енергією зв'язування з прогестероновими рецепторами є найефективнішим. У жінок із звичним не виношуванням підставою для призначення дідрогестерону на передгравідарному етапі є наявність антитіл до прогестерону. Клінічними ознаками такого стану є недостатня товщина ендометрія, дисменорея, а під час вагітності – гіпоплазія хоріона.

Друга причина пошкодження ендометрія – його травма при кюретажі (штучний аборт, самовільний викидень, резекція субмукозного міоматозного вузла, видалення поліпу ендометрія). З метою реабілітації ендометрія в таких випадках ефективною є терапія прогестеронами в комбінації з естрогеном з дня оперативного втручання.

Дїдргестерон (Дуфастон), на відміну від інших прогестагенів, не блокує овуляцію, тому застосовується як препарат вибору при підготованні до вагітності жінок з порушеннями менструального циклу, ановуляцією, ендометріозом, патологією ендометрія.

Порушення вуглеводного обміну є серйозною проблемою не тільки під час вагітності, але і при інших станах (менопауза, синдром полікістозних яєчників, метабо-

лічний синдром). В свою чергу, жінки з метаболічним синдромом входять до групи ризику по затримці росту плода [20].

Резистентність тканин до інсуліну є проміжною ланкою між фізіологічним станом вуглеводного обміну та діабетом 2 типу; супроводжується підвищенням концентрації інсуліну в сироватці крові. Тому для дослідження стану вуглеводного обміну використовують метод гомеостатичного модельного оцінювання інсулінорезистентності (Homeostatic Model Assessment – IR чи HOMA – IR). За допомогою вказаної моделі було проведене дослідження впливу різних прогестагенів на стан IR. В результаті дослідження встановлено, що саме дідрогестерон достовірно знижує показники HOMA – IR у пацієнток з висхідним станом інсулінорезистентності.

Ще однією перевагою дідрогестерону є відсутність впливу на гемостаз, у зв'язку з чим можливе його використання при тромбофілітичних станах, не виключаючи тромбофілію у вагітних жінок.

Доклінічні дослідження показали відсутність у дідрогестерона мутагенного, тератогенного та карциногенного потенціалу. Фармакологічний контроль не виявив випадків вроджених вад розвитку, пов'язаних з використанням дідрогестерону під час вагітності [7].

Важливо, що дідрогестерон посилює біосинтез ПІБФ лімфоцитами та децидуальною тканиною, блокуючи активність субпопуляції натуральних кілерів T1 – клітин і забезпечуючи Th2 – цитокінову відповідь, спрямовану на збереження вагітності. Збільшення біосинтезу ПІБФ ініціює переважну продукцію асиметричних антитіл, не здатних до руйнування антигенів плідного яйця.

Перспективні дослідження, присвячені використанню дідрогестерону з метою підтримки ускладненої вагітності, виявили ще одну його значну перевагу: зниження частоти розвитку гестозу [18]. Встановлено, що частота клінічно маніфестних форм гестозу в групі жінок, що приймали дідрогестерон (Дуфастон) склала лише 3,9% у порівнянні з 8,8% в групі контролю. За поясненнями авторів, є декілька вагомих причин для пояснення цього факту.

Передумови для розвитку прееклампсії закладаються вже на ранніх стадіях плацентації. До них відносяться порушення відповіді імунної системи на вагітність, зміни гемостазу (набуті, спадкові форми тромбофілії), інсулінорезистентність, дисліпідемія, а також вплив багатьох інших факторів, формуючих патогенез прееклампсії (оксидантний стрес, реакції системного запалення, дисфункція ендотелію, порушення ангиогенезу. Але повна відсутність зв'язування дідрогестерону з глюкокортикоїдними рецепторами (відсутність глюкокортикоїдного ефекту) блокує розвиток дисфункції ендотелію та біосинтез вазоактивних простагландинів, чому сприяють порушення вуглеводного обміну.

Відсутність у дідрогестерону мінералкортикоїдного ефекту знижує імовірність затримки натрію та розвитку набрякового синдрому, в той час як метаболіти прогестерону виявляють мінералкортикоїдні властивості.

Призначення дідрогестерону не призводить до активації коагуляційного потенціалу. Як наслідок, зниження ризику утворення тромбоцитарних агрегатів, мікротромбів, ризику виникнення інших судинних порушень в матково – плацентарному комплексі сприяє профілактиці розвитку прееклампсії.

Саме враховуючи чисельні позитивні ефекти дідрогестерону, для профілактики ЗРП у вагітних групи ризику призначали Дуфастон по 10 мг двічі на добу у відповідності з зазначеними термінами.

Всі вагітні були обстежені в термінах гестації від 24 до 28 тижнів, тому як за даними літератури 75 – 80% всіх випадків ЗРП діагностуються саме у цей термін [3,11]. Необхідність ранньої діагностики зумовлена також тим, що найбільш інтенсивне збільшення розмірів плода відбувається саме в I та II триместрах вагітності, і вже до 28 тижня гестації завершується 90% всього процесу росту. В зв'язку з цим найбільш ефективними при затримці росту плода є лікувально - профілактичні заходи, проведені в період максимального росту та розвитку плода.

При госпіталізації вагітної до стаціонару чи зверненні до жіночої консультації проходились клінічні, біохімічні, імунологічні, ультразвукові дослідження.

Ультразвукове дослідження проводилось на апараті Aloka1100 «Flexus» у відповідності з скринінговою програмою за загальноприйнятою методикою.

Доплерометричне дослідження кровообігу в системі мати – плацента – плід проводили на апараті Medison (Корея) з використанням комбінованого датчика з частотою 3,5 МГц, що працює в імпульсному режимі з частотним фільтром 100 Гц. Застосовували якісні оцінку кривих швидкостей кровоплину, при якій провідне значення має співвідношення між швидкостями кровоплину в різні фази серцевого циклу. Досліджували індекс резистентності (IP) та систоло – діастолічне співвідношення (СДС). Індокси, що визначались, відображують ступінь згасання пульсової хвилі при проходженні її через судинне русло і використовувались як показники периферійного судинного опору. Доплерометричні дослідження проводили в артерії пуповини (АП), середній мозковій артерії (СМА), маткових артеріях (МА). Визначали цереброплацентарне співвідношення (ЦПВ), яке дорівнювало відношенню IP в СМА до IP в АП. В нормі ЦПВ повинно бути більше 1.0 та віддзеркалювати вищу резистентність судин головного мозку у порівнянні з фето – плацентарним відділом. Діагностичними критеріями порушень у ФПК служили СДС в АП ≥ 3.0 ; ЦПВ < 1.0 ; СДВ в МА ≥ 2.0 . Зниження ЦПВ менше ніж 1.0. розцінювалось як прояв компенсаторної централізації плодового кровообігу в умовах зниження плацентарної перфузії.

Всім вагітним проводилось обстеження на вміст в периферійній крові плацентарних білків, що є маркерами білково-синтетичної функції плаценти та регуляторами імунно – ендокринних взаємовідносин. За допомогою імуноферментного аналізу визначали $\alpha 1$ мікроглобулін (PP12); $\alpha 2$ мікроглобулін фертильності (PP14); трофічний β -глікопротеїд (SP1) та тестостерон-естрадіол-зв'язуючий глобулін (SSBG).

Без сумніву, важливу роль у розвитку плода відіграє формування адекватної імунної відповіді в інтерфазі «мати – плід», оскільки імунологічні реакції контролюють ріст, диференціювання та інвазію клітин трофобласта.

Для вивчення спрямованості імунних реакцій у пацієнток з групи високого ризику по виникненню ЗРП ми визначали показники вмісту активованих лімфоцитів та макрофагів в лейкоцитарному інфільтраті децидуальної оболонки плаценти; продукцію цитокінів у плаценті, синтез факторів росту, параметри та регуляцію імунного апоптозу в децидуальній оболонці плаценти.

Статистичну обробку матеріалів виконували методами варіаційного, кореляційного і критеріального аналізів на EOMIBM/PS/AT з використанням пакету програм EXCEL.

В ході дослідження нами отримано наступні результати. Внутрішньоутробний стан плода залежить від умов матково – плацентарного гомеостазу, стану материнського організму, що є для нього зовнішнім середовищем. При проведенні доплерометричного дослідження нами було констатовано достовірно значиме підвищення

індексів периферійного судинного опору в маткових артеріях у пацієнток підгрупи А, що получали лише терапію супутньої патології (табл.1). Значення СДВ, ПІ та ІР в артерії пуповини у пацієнток цієї підгрупи також були збільшеними. В підгрупі В нами не зареєстровано вірогідних відмінностей показників кровоплину в матково – плацентарному басейні у порівнянні з контролем.

Як відомо, єдиним периферійним руслом артерії пуповини є мікросудинна сіть плодової частини плаценти. Криві швидкостей кровоплину в артерії пуповини дають інформацію про стан судинного опору плаценти.

Таблиця 1

Доплерометричні показники периферійного судинного опору в маткових артеріях у вагітних групи ризику по виникненню затримки росту плода

<i>Група</i>	<i>N</i>	<i>СДВ</i>	<i>ПІ</i>	<i>ІР</i>
Контроль	30	1,78±0,09	0,74±0,07	0,42±0,03
А	47	2,39±0,05*	0,94±0,03	0,58±0,02
В	50	1,98±0,04	0,76±0,08	0,46±0,04

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з показниками контрольної групи

У другій половині фізіологічної вагітності спостерігається достовірне зниження показників резистентності в артерії пуповини, що зумовлено інтенсивним ростом її термінального русла та васкуляризацією кінцевих ворсин плаценти. В контрольній групі доплерометричні показники в артерії пуповини характеризувались зниженою пульсацією та збільшеним діастолічним компонентом. В підгрупі В, що отримували пренатальну добавку «Омегамі Дбайлива Матуся Базис» в комплексі з дідрогестероном, спостерігались тотожні процеси. При аналізі результатів доплерометричного дослідження у жінок підгрупи А було виявлене достовірне збільшення судинного опору в артерії пуповини та зменшення діастолічного компоненту. Зміна діастолічного компоненту кровоплину пов'язана з тим, що він відображує опір периферійної частини судинного русла (плаценти), в той час як систолічний кровотік визначається в основному скорочувальною функцією міокарда та ємністю артеріальних судин.

В ході дослідження констатовано, що в підгрупі А порушення кровообігу в матковому басейні спостерігалось у 44,7% пацієнток, плодово – плацентарного - у 65,9%. Поєднання порушень матково – плацентарного та плодово – плацентарного кровообігу свідчило про виснаження компенсаторно- пристосувальних механізмів центральної гемодинаміки плода та було виявлено у 23,4% жінок підгрупи А. Звертає на себе увагу, що у 36,1% пацієнток зміни кровообігу в пуповинній артерії спостерігались при нормальних показниках маткового кровотоку, що вказувало на первинне ушкодження плаценти.. У пацієнток підгрупи В показники кровоплину в матово – плацентарному та плодово – плацентарному басейнах були значно кращими та суттєво не відрізнялись від групи контролю.

Достовірним критерієм функціональної активності плаценти є визначення специфічних білків вагітності, а саме PP14 (плацентарного $\alpha 1$ – мікроглобуліну та SP1 (трофобластичного $\beta 1$ – глікопротеїну). Важливо, що SP1 вважається специфічним маркером плодової частини плаценти та синтезується клітинами синцитіо- та цитотрофобласту. PP12 секретується децидуальною оболонкою та є маркером материнської частини плаценти [6].

При вагітності виявлена кореляційна залежність між PP14 та SP1.

Порівняльна характеристика вмісту плацентарних білків у вагітних групи ризику по виникненню ЗРП представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст плацентарних білків у вагітних групи ризику по виникненню затримки росту плода

Значення групи	PP 12 (мкг/мл)	PP 14 (мкг/мл)	SPO1 (мкг/мл)	SSBg (мкг/мл)
Контрольна група	14,2±1,4	115,7±3,2	127,2±6,1	544±20,1
Підгрупа А	46,4±3,9*	62,5±4,2*	77,2±9,4*	470±11,8
Підгрупа В	17,1±2,5	102,4±7,8	112,4±3,9	509,6±21,2

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з показниками контрольної групи

В результаті проведених досліджень встановлено, що рівень SP1 у вагітних підгрупи А був в 1,6 рази нижче, ніж в групі контролю (табл. 2).

Рівень PP12 в підгрупі А був достовірно вище у порівнянні з контрольними цифрами і не мав тенденції до зниження. Стабільно високі показники PP12 вказують на наявність первинної плацентарної недостатності. В дослідженнях H.Yung та співавт. (2008) також встановлено, що в основі патофізіології затримки росту плода закладено пригнічення синтезу протеїнів на рівні плаценти та стрес ендоплазматичної ретикулярної системи, що визначається посиленням фосфорилування еукаріотичного ініціюючого фактору 2 та стримуванням початкового етапу трансляції біосинтезу.

В підгрупі В, пацієнти якої з ранніх термінів вагітності приймали комплекс пренатальна добавка «Омегамі Дбайлива Матуся Базіс» та дідрогестерон, результати визначення концентрації плацентарних білків наближались до контрольних, що вказувало на позитивний вплив на білковосинтезуючу функцію плаценти та наближення до фізіологічного функціонування фетоплацентарного комплексу.

Безсумнівно, важливу роль в розвитку плода відіграє формування адекватної імунної відповіді в інтерфазі «мати – плід», оскільки імунологічні реакції контролюють ріст, диференціювання та інвазію клітин трофобласту.

При визначенні показників активованих лімфоцитів та макрофагів в лейкоцитарному інфільтраті плаценти у вагітних підгрупи А виявлено статистично значиме посилення експресії адгезивних молекул (CD11b та CD11c) (таблиця 2), що впливає на ендотелій судин, змінюючи його адгезивні властивості.

Як свідчать результати дослідження (табл.2) у пацієнок, що отримували лише симптоматичну терапію, в плаценті спостерігається дисбаланс в активації лімфоцитів та моноцитів з порушенням характеру диференціювання клітин та формуванням ефекторних клітин пам'яті.

Зниження антигенпрезентуючої функції імунокомпетентних клітин та посилення їх міграційних властивостей зумовлені недостатністю плацентарно – плодових імуномодулюючих факторів, особливостями продукції цитокінів та лежать в основі посилення автоімунних реакцій.

Функцію регуляції гестаційного процесу клітини імунної системи здійснюють за рахунок синтезу широкого спектру цитокінів та ростових факторів. Нами проведені

дослідження цитокинового профілю децидуальної оболонки плаценти в обох підгрупах (А та В) (таблиця 4).

Таблиця 3

Показники вмісту лімфоцитів та макрофагів в лейкоцитарному інфільтраті децидуальної оболонки плаценти вагітних групи ризику по затримці росту плода

Показники(%)	Контроль	I гр.	II гр.
Лімфоцити			
CD25+	6,13±0,34	6,22±0,54	6,19±0,42
NaA - DR+	16,7±0,72	14,7±0,32*	16,1±0,94
CD71+	8,46±0,72	10,7±0,44*	8,98±0,70
CD116+	15,02±1,34	21,32±0,98*	17,04±1,22
CD3+ NaA - DR+	9,18±0,61	10,26±0,40	8,92±0,56
CD4+ CD71+	3,64±0,17	7,31±0,94*	4,76±0,68
CD8+ CD71+	5,41±0,08	5,26±0,09	5,31±0,18
CD3+ 40α+	7,43±1,28	3,62±0,34*	6,88±1,24
Макрофаги			
NaA - DR+	55,04±1,42	46,48±3,21*	52,20±4,22
CD16+	60,12±2,41	60,04±2,22	59,78±2,18
CD71+	32,30±2,4	29,92±3,22	30,41±4,18
CD11b+	39,88±2,7	56,42±3,52*	34,11±2,04
CD11c+	58,86±2,44	65,23±2,28*	60,7±2,24

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з показниками контрольної групи

Таблиця 4

Показники цитокинів в екстрактах децидуальної тканини у вагітних групи ризику по затримці росту плода

Показник (пг/мл)	Контроль	Підгрупа А	Підгрупа В
IL - 1β	257,54±30,42	84,05±11,4*	198,57±29,24
IL - 2	92,11±7,00	176,91±11,3*	114,52±9,41
IL - 4	7,92±2,62	7,98±1,74	7,11±1,48
IL - 6	199,18±6,44	164,12±13,21	178,52±7,29
IL - 8	394,32±61,42	165,18±13,10*	328,41±51,18
IL - 10	831,87±94,8	386,54±54,22*	779,42±32,16
IFNγ	349,51±44,92	190,62±19,4*	312,47±31,29
TNFα	50,50±0,84	82,63±19,00*	55,21±14,33

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні з показниками контрольної групи

Порівняльний аналіз вказує, що в підгрупі А в екстрактах децидуальної тканини плацент достовірно знижено вміст IL-1 β , IL-8, IL10 та IFN γ , але підвищений рівень IL2 та IL12 у порівнянні з показниками підгрупи В. Зниження продукції цитокінів та параметрів активації децидуальних макрофагів може бути результатом пригнічення протеїнсинтезуючої функції плаценти, що спостерігається при патологічному типі адаптації плода. Слід зауважити, що в підгрупі В патологічна спрямованість реакцій імункомпетентних клітин не спостерігалась. Важливо, що в плацентарній тканині пацієток підгрупи А підвищувався рівень TNF α , здатний посилювати експресію інтегринів лейкоцитами плаценти, що створює небезпеку виникнення тромбозів судин та ішемічного некрозу (інтегрини – клітинні рецептори фібриногену).

Виявлені зміни цитокинового каскаду плацентарної тканини у вагітних, що не використовували комплекс ПНЖК – дідрогестерон, свідчать про створення умов для акумуляції макрофагів в судинах, порушення перфузії плаценти, виникнення некротичних та склеротичних змін судин, погіршення матково – плацентарного кровообігу.

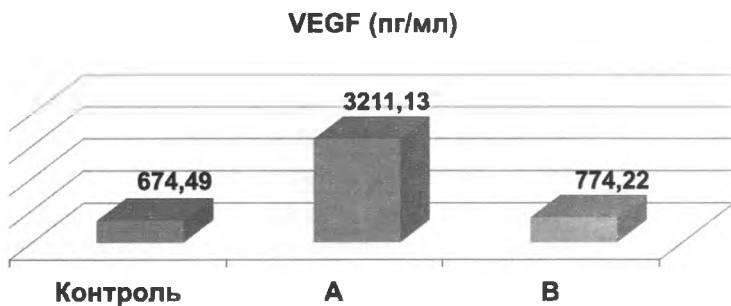
Вважається загальноприйнятим, що розвиток ЗРП пов'язаний з неадекватною перфузією плаценти, обумовленою змінами в ангиогенезі. Цей стан супроводжується порушенням трансформації судин децидуальної оболонки та міометрія, пригніченням оксигенації та надходження поживних речовин, що призводить до народження дітей, не відповідаючих по вазі своєму гетсацийному віку.

Відомо, що ростові фактори напряму забезпечують ангиогенез в плаценті [10]. Результати наших досліджень свідчать про достовірне підвищення VEGF в підгрупі А при відсутності значимих відхилень даного показника від контрольних значень у жінок підгрупи В (рис.1).

Враховуючи вазодилатуючий ефект VEGF, встановлені нами зміни даного фактору в децидуальній оболонці плаценти можна роздивлятися як компенсаторні, спрямовані на спробу ліквідувати порушення кровообігу в матково – плацентарному басейні.

Але, з другого боку, високий рівень VEGF може привести до активації ендотелія та визначити високий ступінь ризику по розвитку тромбозів мікроциркуляторного русла та ішемічного некрозу плаценти. Порушення мікроциркуляції, в свою чергу, може привести до взаємної активації ендотеліальних клітин та лейкоцитів з посліду ючим прогресуванням респіраторного взриву та подальшим пошкодженням тканин плаценти.

Рис.1 Вміст VEGF в екстрактах децидуальної оболонки плаценти у вагітних групи ризику по виникненню затримки росту плода.



Регуляція апоптозу клітин плаценти контролюється як про (Вах, р53, APAF) так і антиапоптичними білками (Bcl – 2, IAP), ростовими факторами і низкою прозапальних цитокінів, гормонами (ХГЧ, активіном А, стероїдними гормонами), специфічними плацентарними білками. Більшість дослідників відмічають посилений апоптоз клітин трофобласту в результаті включення мітохондріального напрямку загибелі клітин, експресії проапоптичних та зниження експресії антиапоптичних факторів.

Ми досліджували не тільки експресію маркерів апоптозу децидуальними лімфоцитами та макрофагами, але і особливості регуляції даного процесу на генному та молекулярному рівнях, а також під впливом факторів росту.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що в підгрупі А посилюється у порівнянні з показниками в підгрупі В та контролі експресія децидуальними лімфоцитами та макрофагами Fas – молекул. Але при цьому підвищена готовність імункомпетентних клітин до апоптозу не супроводжується посиленням загибелі клітин.

Таким чином, в децидуальній оболонці плаценти пацієнтів, що в разі необхідності получали лише терапію основного захворювання, нами простежено дисбаланс між готовністю лімфоцитів та макрофагів до апоптозу та реальним рівнем клітин, що знаходились на ранніх та пізніх стадіях апоптозу.

Дослідження генної регуляції апоптозу в тканинах плаценти пацієнток підгрупи А показує, що у цих жінок посилюється експресія р53 клітинами плаценти, знижується експресія Bcl – 2 (табл.5)

Таблиця 5

Вміст розчинних форм рецепторів sFasL, білків Bcl-2 та р53 в екстрактах децидуальної тканини у вагітних групи ризику по затримці росту плода

<i>Показник</i>	<i>Контроль</i>	<i>Підгрупа А</i>	<i>Підгрупа В</i>
sFasL, нг/мл	0,11±0,01	0,19±0,04*	0,13±0,14
Bcl-2, у/мл	2,07±0,26	2,52±0,24	2,38±0,11
р53, у/мл	14,29±0,32	16,98±0,11*	14,56±0,24

Примітка: * - р < 0,05 при порівнянні з показниками контрольної групи

При цьому високий рівень експресії р53 може бути зумовлений розвитком деструктивних процесів в плаценті. З другого боку, високий рівень р53 в екстрактах децидуальної тканини може свідчити не про посилення локального апоптозу клітин децидуальної оболонки плаценти, а відображати порушення процесів її росту.

Серед інших факторів, здатних впливати на апоптоз клітин, виділяють ростові фактори, а саме VEGF. Виявлені тенденції сприяють накопиченню активованих клонів моноклеарних клітин, особливо в популяції ПК та призводять до розвитку патологічної імунної відповіді. Відображені тенденції можуть бути одним з факторів, що сприяють неадекватному формуванню плацентарного бар'єру з посиленням проникності плаценти для ембріотоксичного впливу з боку імунної системи матері.

При подальшому спостереженні за вагітними жінками було встановлено, що використання лікувального комплексу пренатальної добавки «Омегамі Дбайлива Матуса Базис» + Дуфастон у пацієнток групи ризику клінічно маніфестувалось зниженням реєстрації ЗРП майже в 2,4 рази у порівнянні з вагітними, що отримували лише лікування основного захворювання та сприяло покращенню перинатальних висходів.

ВИСНОВКИ

Внутрішньоутробний стан плода залежить від умов матково – плацентарного го-меостазу, стану материнського організму, що є для нього зовнішнім середовищем.

У вагітних групи ризику по розвитку ЗРП формується особливий тип регуляції гестаційних реакцій, що сприяє збереженню вагітності, але недостатній для повноцінного розвитку плода.

У названих пацієнток встановлено статистично значуще порушення матково – плацентарного та плодово – плацентарного кровообігу, що свідчить про виснаження компенсаторно – пристосувальних механізмів гемодинаміки плода.

При використанні вагітними запропонованого лікувального комплексу «Омегамі Дбайлива Матуся Базис» + Дуфастон показники кровоплину в матково – плацентарному та плодово – плацентарному басейнах суттєво не відрізняються від тотожніх при фізіологічному перебігу вагітності.

У пацієнток підгрупи В, що приймали пренатальную добавку «Омегамі Дбайлива Матуся Базис» в поєднанні з дідрогестероном, відмічено позитивний вплив на білко-восинтезуючу функцію плаценти з відновленням концентрації плацентарних білків.

Пацієнткам з підгрупи А були притаманні:

- Порушення продукції цитокинів, здатних безпосередньо регулювати формування та функціонування системи плацентарного кровообігу та ріст трофобласта;
- Порушення реакцій апоптозу з посиленням апоптозу плацентарних структур, неповноцінним формуванням плаценти, погіршенням її трофічної та бар'єрної функцій;
- Порушення природного апоптозу активованих лімфоцитів та макрофагів в плаценті, що сприяє підтримці локальних запальних, аутоімунних реакцій та вторинної імунної відповіді.

Виявлені зміни безпосередньо були пов'язані з зниженням гормоносинтезуючої функції плаценти з дисбалансом в продукції гормонів та білків вагітності.

В підгрупі В не спостерігалось патологічної спрямованості реакцій імунокомпетентних клітин; був відсутній посилений апоптоз клітин трофобласту, не виявлено активації локального апоптозу клітин децидуальної оболонки плаценти з порушенням процесів її росту.

Використання лікувального комплексу пренатальної добавки «Омегамі Дбайлива Матуся Базис» + Дуфастон у пацієнток групи ризику клінічно маніфестувалось зниженням реєстрації ЗРП майже в 2,4 рази у порівнянні з вагітними, що отримували лише лікування основного захворювання та сприяло покращенню перинатальних висходів.

Найбільш ефективними при затримці росту плода є профілактичні заходи, проведені в період максимального росту та розвитку плода (I та II триместри вагітності).

В ході дослідження нами проаналізовано наступні міжнародні клінічні протоколи:

- RCOG Green – top Guideline №31 **“The Investigation and Management of the Small – for – Gestational – Age Fetus”** published by the Royal College of Obstetricians and Gynecologists (February 2013)
- ACOG Practice Bulletin №134 **“Fetal Growth Restriction”** published by the American Congress of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal – Fetal Medicine (May 2013)

- SOGC Clinical Practice Guideline №295 “**Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management**” published by the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (August 2013);

Конценцус **Delphi** 2015 року та багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження:

- The Growth Restriction Intervention Trial (**GRIT**), 2011р.,
- The trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (**TRUFFLE**), 2005 – 2010pp.,
- “Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction – Results of the Multicenter Prospective **PORTO** Study, 2013р.,
- **STRIDER** trial (продовжується до 2020року).

У відповідності з термінологією розрізняють:

- Затримку росту плода (ЗРП), (FGR) – загальний термін для плодів з передбачуваною вагою (EFW) нижче 10 перцентилі;
- Малий для гестаційного віку плід (МГВ), (SGA) – термін для плодів з передбачуваною вагою нижче 10 перцентилі, але нормальним об’ємом амніотичної рідини та, за даними доплерометричного дослідження, фізіологічним кровоплином в артеріях пуповини;
- Внутрішньоматкова затримка росту (ВМЗР), (IUGR) – термін для плодів з передбачуваною вагою (EFW) нижче 10 перцентилі, олігогідрамніоном, патологічним кровоплином в артеріях пуповини чи передбачуваною вагою плода нижче 3 перцентилі.

В сучасних літературних джерелах розрізняють ранню (РЗРП) та різну (ПЗРП) затримки росту плода, що є різними фенотипами одного патологічного стану, виникають у різні терміни вагітності, мають різну клінічну маніфестацію і потребують різного менеджменту.

Рання ЗРП складає приблизно 20 – 30% від загальної кількості ЗРП та асоціюється в 50% випадків з преєклампсією та важкою плацентарною недостатністю; розвивається до 32 тижнів вагітності. Враховуючи патологічні показники кровоплину в артеріях пуповини, рання ЗРП легко діагностується, але, в багатьох випадках, за рахунок екстремальної незрілості плодів, є складною задачею для подальшого ведення вагітності та визначення термінів розродження.

Пізня форма ЗРП більш поширена, розвивається в 70 – 80% після 32 тижнів вагітності, лише в 10% випадків асоціюється з преєклампсією та помірною плацентарною недостатністю. Важливо, що показники кровоплину в артеріях пуповини при ПЗРП часто знаходяться в фізіологічних межах, за таких умов встановлення діагнозу є складною задачею, але питання менеджменту вирішуються значно простіше: у більшості випадків вирішальним є проведення елективних пологів.

Для діагностики ПЗРП в клінічній практиці використовується визначення характеристик кровоплину в матковому басейні, середній мозковій артерії (СМА) та венозній протоці (ВП) внутрішньоутробного плода. Патологічні ознаки кровоплину в маткових артеріях є предикторами погіршення перинатальних висходів при пізній формі ЗРП. При прогресуванні вагітності зростає потреба фетального мозку у кисні. Тому перші гемодинамічні порушення, що розвиваються внаслідок гіпоксії, вказують на вазодилатацію. Зниження показників пульсаційного індексу (ПІ) в СМА асоціюється з погіршенням перинатальних наслідків та катамнестичними неврологічними порушеннями. Церебро – плацентарне відношення (СПВ) (CPR), що вираховується як

відношення МСА – ПІ до АП – ПІ є чутливим предиктором погіршення перинатальних наслідків і може використовуватись при пізній формі ЗРП в третьому триместрі вагітності в якості нескладного діагностичного тесту фетальної гіпоксії, що оптимізує акушерський менеджмент та покращує неонатальні висходи.

На сьогодні TRUFFLE є єдиним рандомізованим клінічним дослідженням з розробленими стандартами по менеджменту вагітності та пологів при ЗРП на підставі визначення комп'ютеризованої КТГ та доплерометрії венозної протоки. За даними протоколами, покращення перинатальних висходів відбувається при проведенні термінового розродження при наявності реверсного кровотоку в артеріях пуповини між 30 та 32 тижнями вагітності; нульового кровотоку - між 32 та 34 термінами вагітності; ПІ >95 центилі після 34 тижнів вагітності.

Таким чином, рання форма затримки росту плода відноситься факторів високого ризику перинатальної захворюваності та смертності за рахунок низької ваги та екстремальної незрілості плодів. Як рання, так і пізня форми ЗРП асоціюються з коротко – і довготривалими неврологічними розладами, кардіоваскулярними та метаболічними порушеннями, особливо при народженні плодів з вагою нижче третьої перцентилі та гестаційним віком при народженні менше 26 тижнів гестації.

При аналізі міжнародних клінічних настанов по ЗРП та зіставленні їх з вітчизняними протоколами [14,21,29,33,35], нами відзначено, що визначення ЗРП в цілому співпадає в більшості з них; для оцінки факторів ризику ЗРП підкреслюється необхідність ретельного збору анамнезу до 14 тижнів вагітності. При наявності факторів ризику ЗРП проводиться пильне динамічне спостереження за ростом плода, об'ємом амніотичної рідини та доплерометричне дослідження пуповидного кровообігу з 26 тижнів гестації з 2 – 4 тижневими інтервалами до народження. В [33,35] настановах пропонується дослідження на TORCH – комплекс, а [29] додатково пропонують обстеження на малярію та сифіліс. Рекомендовано введення стероїдів від 24 до 34 тижнів вагітності, а при елективному кесаревому розтині – до 38 тижнів. В окремих протоколах [29] констатується обов'язкове гістологічне дослідження плаценти. Пропонуються наступні заходи профілактики ЗРП: відмова від тютюнопаління, призначення аспірину до 16 тижнів вагітності, застосування дієтичних додаток, прогестерону, кальцію. В [29] пропонється постнатальне консультування з аналізом гістології плаценти та проведенням тестів на тромбофілію. Обов'язковим є визначення раннього та пізнього варіантів фентипу ЗРП з диференційованим підходом до їх ведення.

На сьогодні тривають пошуки ефективної патогенетично обґрунтованої терапії цієї важкої патології.

ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Бенюк В.О. Стан фетоплацентарної системи у вагітних групи ризику по внутрішньоутробному інфікуванню / В.О. Бенюк, В.Я. Голота, Л.Д. Москаленко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2007. – С.32 – 35.
2. Венцківський Б.М. Новий підхід до профілактики плацентарної недостатності у жінок з ожирінням / Б.М. Венцківський, М.Є. Яроцький, В.О. Товстановська // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2009. – С.87 – 88.
3. Воронин К.В. Акушерские и перинатальные осложнения при задержке внутриутробного развития плода / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2008. – С.61 – 64.
4. Галич С.Р. Возможности метаболической терапии плацентарной дисфункции во втором триместре у беременных с задержкой роста плода и маловодием/ С.Р. Галич, С.П. Посохова, Е.А. Панчук. // Новости медицинской фармации. – 2016. – №569. – С.11 – 16.

5. Громова О.А. О профилактической, лечебной и избыточной дозе Омега – 3 полиненасыщенных жирных кислот в пре-гравидарный период, во время беременности и кормления грудью /О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, В.Н. Серов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №45. – С.28 – 36.
6. Дашкевич В.Е. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування / В.Е. Дашкевич, С.М. Янюта, Т.В. Коломийченко // Мистецтво лікування. – 2004. – №4 (10). – С.22 – 25.
7. Жук С.И. Эндокринология беременности // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – №5 – 6 (33 – 34). – С.17 – 24
8. Кожухар Г.В. Інтервальна норма барична гіпоксієрапія в комплексному лікуванні синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода /Г.В. Кожухар // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2008. - С. 546 – 549.
9. Кожухар Г.В. Вміст фактору 1α, що індукується гіпоксією, білку bcl-2 та сателітних індикаторів процесів внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції у плаценті жінок з затримкою внутрішньоутробного розвитку / Г.В. Кожухар // Інтегративна антропология. – 2005. – Том 5 – 6, №1 – 2. – С27 – 31.
10. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Посисеева А.В., Панова И.А., Веденева М.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. – Иваново, 2009. -237с.
11. Лизин М.А. Морфофункціональна характеристика судинного русла плаценти у жінок при фізіологічній вагітності та при затримці розвитку плода / М.А. Лизин, І.Г. Дацун, Т.М. Лизин /// Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2005. - С. 248 – 252.
12. Макарено М.В. Состояние иммунного статуса у беременных с синдромом задержки роста плода / М.В. Макарено // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2014. - №1(62). – С.124.
13. Назаренко Л.Г. Ефективність комплексного лікування вагітних з синдромом затримки розвитку плода із застосуванням імуномодулюючої терапії / Л.Г. Назаренко, Ю.Л. Воляжський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1994. - №2. – С.36.
14. Наказ МОЗ України №782 від 29.12.05р./ Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Затримка росту плода».
15. Наказ МОЗ України №900 від 27.12.2006р./ Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів ».
16. Рожковська Н.М. Роль аутоімунних порушень у патогенезі синдрому затримки розвитку плода / Н.М. Рожковська // Одеський медичний журнал. – 2007. - №1. – С.37 – 39.
17. Сидельникова В.М. Применение Омега – 3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности //РМЖ. – 2005. - №6 Т.16. – С.1 - 6
18. Сидорова И.С. Гестоз /Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.В. // Руководство по акушерству. – М. : Медицина, 2006. – С.333 – 433.
19. Титова В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Триада. М.2006, 268с.
20. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных/ Шехтман М.М., – М., 2005. – 816с.
21. ACOG/ SMFM Practice Bulletin «Fetal Growth Restriction», United States, May 2013. ACOG/ SMFM Practice Bulletin «Fetal Growth Restriction», United States, May 2013.
22. Alers N.O., Pham I, Jenkin G. Maternal Melatonin as an Antioxidant in Fetal Growth Restriction / *Sciens in the Service of Women's Health.* – Firenze. – 2015. – P231 – 237.
23. Alfirevic Z, Stampalija T., Gyte G.M. (2010) Fetal and umbilical Doppler in high-risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; CD007529.
24. Barker E.D., McAuliffe F.M., Alderdice F., Unterscheider J, Daly S, Geary M.P. et al. The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction// *Obstetrics&Gynecology*; 2013. - 122:248 – 254.
25. Faló A.P. Intrauterine growth retardation (IUGR): prenatal diagnosis by imaging // *Pediatric endocrinology reviews.* – 2009. – Vol.6, №3. – P326 – 331.
26. Gilbert W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population – based study/ Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B.J. // *Reprod. Ved.* – 2007. – Vol.52, N11. – P.1046 – 1051.
27. Grivell r.m., Wong L, Bhatia V(2012) «Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth». *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 6:CD007113.
28. Howe P.R. Dietary fats and hypertension. Focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci.* 1997, v.827, P. 290 – 295.
29. HSE/RCPI Clinical Practice Guideline «Fetal Growth Restriction – Recognition, Diagnosis & Management» Ireland, March 2014.
30. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega – 3 fatty acid and cardiovascular disease/ *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2003, V.23(2). – P/ 20 – 30.
31. Lees C et al (2013) "Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) " *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 42:400 – 408.
32. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven year experience of tertiary care centre / G. Yucesoy, S. Ozkan, H. Bodur et al.// *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2005. – V.273./ - N,1. – P.43 – 49.
33. RCOG Green-top Guideline «The Investigation and Management of the Small-for-Gestational –Age Fetus», United Kingdom, February 2013.
34. Rossy F., Costa M., Sanderson P., Calder P.C. Dietary fish oil diminishes lymphocyte adhesion to macrophage and endothelial cell monolayers immunology/ *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007. – Vol.61(8). – P.469 – 475.
35. SOGC Clinical Practice Guideline «Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management», Canada, August 2013.
36. Trudell A.S., Cahill A.G., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. (2013) 'Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age-fetuses' *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208:376e1-7.
37. Unterscheider J., Daly S, Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., Huner A., Morrison G.G., Burke G., Tully E.C., Malone F.D. (2013) "Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction – Results of the Multicenter Prospective PORTO Study." *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(4):290.e1-6.
38. Unterscheider J., Daly S, Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., Huner A., Morrison G.G., Burke G., Tully E.C., Malone F.D. (2013) "Predictable Progressive Doppler Deterioration in IUGR – Does it really exist?" *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* Doi:pil:S0002 – 9378(13)00927 – 7.10.1016/j.ajog.2013.08.039.
39. Voskamp B/J/, Kazemier B.M., Ravely A.C., Mol B.W., Pajkert E. (2013) "Recurrence of small – for gestational – age pregnancy: analysis of the first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands" *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(5): 374e1 – 6.
40. Yokoi R, Hayashi M, Tamura T. Embryonic mortality and intrauterine growth retardation (IUGR) associated with placental alterations at the perimplantation stage // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* – 2009. – Vol.208, №14. – P1472 – 1477.

Organizations – developers:

Shupyk National Medical Academy of postgraduate education,
National O.O. Bohomolets medical university,
Kharkiv National Medical University,
MEHC “Kharkiv City Clinical Maternity Hospital No 7”

Authors:

YU.P. VDOVYCHENKO, MD, Dr. Sc., Full Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukraine State Prize Winner in Science and Technology, Honoured Doctor of Ukraine

O.P. TANKO, MD, Professor, Deputy Head Doctor in Medical Unit at MEHC “Kharkiv City Clinical Maternity Hospital No 7”;

M.V. SAMOILOVA, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No 2, National O.O. Bohomolets medical university at MHC of Ukraine;

K.Z. SHARASHYDZE, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology No 1 at Kharkiv National Medical University at MHC of Ukraine;

The fetal growth restriction (FGR) is one of the most important medical problems that relates to high perinatal morbidity and mortality rate, children invalidization and development of chronic pathology [2, 13, 23, 25].

The background for FGR is the imbalance between fetal requirements to certain conditions for development and non-conformity of those capabilities, provided by maternal organism [6, 18].

According to ICD-10 and Order from MHC of Ukraine No 782, dd. 29.12.2005, FGR is a complication of pregnancy that is developed as a result of placental insufficiency and causes to birth of child with weight-stature parameters, which are lower than the 10th percentile for this gestation period [14].

According to the data of WHO, the FGR frequency is varied from 6.5% in countries of Europe up to 31.1% in countries of Central Asia. This rate is diagnosed at fetuses that have the insufficient body weight in relation to gestation age (delay by 2 weeks and more).

All children, who were born with FGR, have the evidences of neurological and intellectual deficit. They have the lower rates of mental psychological development, problems with study and behavior. These children more often have the mental retardation, cerebral paralysis, epilepsy, development of arterial hypertension. The sudden infant death syndrome is observed in 1-3% of cases among children with FGR.

Stating the high frequency of FGR in Ukraine (in different regions from 12 to 36% among full-term newborns and from 16 to 47% among preterm ones), already now there are the substantial grounds to predict further growth of this syndrome in next generations [3]. On the one hand, the reproductive public health is worsened with quick rates under conditions of modern ecological problems, social tension, and high urbanization level. On the other hand, the improvement of medical and organizational aspects, specialized aid to women with different kinds of obstetrical and extragenital pathology assist to maintenance of pregnancy and vital child bearing at rather significant number of pregnancies as earlier. Thus, there are all grounds to consider that one of the most important places shall be allocated to the prevention, diagnostics and treatment of FGR in the system of actions for antenatal fetal protection at pregnancy with high risk. However, as a result from analysis of modern medical literature we can make the conclusion that the medical actions at FGR are mainly started already after formation of stable placental insufficiency. The traditional therapy is mainly directed to compensate the placental dysfunction and contains many components while the efficiency of many approaches is not proved. The modern accents in fetal growth restriction prevention shall be directed not to treatment but to prevention from formation of placental insufficiency and placenta dysfunction.

The symmetric (hypotrophic variant) and asymmetric (hypoplastic and dysplastic variant) forms of FGR are distinguished, which are met in 1:4 ratio and differ between themselves with etiological factor, time of occurrence, degree of alteration in fetal state and forecast for its viability. However, according to modern data it is necessary to mention that not only the definition of FGR forms is principally important but the thorough research on anatomical fetal parameters; uterine, placental and fetal blood circulation.

All fetal organs are evenly decreased at symmetric form, which is developed since early gestational ages. The etiological factors may be intrauterine infections, chromosomal abnormalities, irrational nutrition of mother, smoking, abuse of alcohol, psychoemotional stress.

The asymmetric form is characterized by non-proportional development of different fetal organs. The brain and skeleton retard in development is less common, the parenchymatous organs, primarily liver, suffer severely. This form occurs mostly in the III trimester of preg-

nancy at the background of placental dysfunction, caused by different extragenital diseases and complications of pregnancy.

It should be mentioned that the asymmetric form, rare due to occurrence, is more dangerous in prognostic terms for further development and child birth.

The special place in etiology of fetal growth restriction belongs to acute and chronic infections. The frequency of restriction syndrome at patients with viral and bacterial infection reaches 50-60%. This phenomenon is to a large extent stimulated by tropism of causative agents to certain embryonic tissues that is characterized by higher metabolism and is the ideal environment for reproduction of microorganisms.

According to the different authors data approximately 10-15% of FGR cases relate to chronic intrauterine infection (rubella virus, cytomegalovirus, toxoplasmosis, syphilis). The causative agent that is mostly often identified in this situation is cytomegalovirus, which causes to cytolysis, secondary inflammation, fibrosis and formation of calciphicates in fetoplacental complex [1, 6]. The congenital rubella also increases the probability for formation of FGR. Other viruses that can cause FGR are the viruses of herpes, chicken pox, flu, poliomyelitis, causative agents of Chlamydial infection.

Considering the chronic and latent character of protozoal infections progress, the toxoplasmosis is also considered to be the reason for fetal growth restriction. Approximately 20% of newborns with congenital toxoplasmosis have the obvious FGR. One more protozoal infection that sometimes accompanies FGR is the malaria.

The genetic disorder is the reason for FGR in 10-15% of cases, the delay in fetal growth is observed in 38% of children with chromosomal abnormalities [10, 12]. The high probability for FGR takes place at trisomies due to autosomal pair of chromosomes, among which Down's syndrome (trisomy 21 syndrome) is observed mostly often. The weight of newborns with Down's syndrome at term births is by 350 g less than at healthy newborns, and the probability for detection of FGR at them is by 4 times higher. 84% of newborns with Edward's syndrome (trisomy 18 syndrome) have FGR, the average weight of babies with Edward's syndrome during birth is by 1,000 g less than in control group. Trisomy 13 syndrome causes to FGR in more than 50% of newborns. According to statistical data the delay in intrauterine growth that occurs as a result of chromosomal abnormalities takes place earlier than FGR of placental genesis. FGR often accompanies the neural tube defects. The average weight at childbirth in anencephalic fetuses is by 1,000 – 1,100 g less despite the absence of the skull and brain. If a fetus has the cerebrospinal fistula, the difference in weight in comparison with health newborns is in average 250 g. FGR is also observed at achondroplasia (chondrodysplasia), disorders of osteogenesis, Potter syndrome (renal agenesis) and obstruction of sections in excretory tract.

The multiple pregnancy in 20-30% of cases is accompanied by FGR as a result of placental insufficiency, syndrome of feto-fetal transfusion, congenital anomaly defects.

It is to be noted that the probability for formation of this syndrome at mothers after birth of one or two children with FGR is increased by 2 and 4 times, accordingly, at next pregnancies [4].

Mother's somatic diseases, first of all arterial hypertension, diabetes mellitus with injury of vessels, chronic renal diseases, cardiovascular insufficiency, euthyroid goiter, may cause the development of restriction syndrome. FGR occurs as a result from different mechanisms action, including disorder in absorption of nutrients and oxygen by maternal organism and their transfer to fetus.

The arterial hypertension is the most frequent causative agent for occurrence of FGR. If blood pressure is increased, circulation in the spiral arteries that respond for perfusion

processes in the placenta is worsened. These changes cause the reduction in oxygen and nutrients amount in blood that comes to fetus. Besides, the placental infarction may appear at the background of arterial hypertension [18, 26].

The adiposity of mother as one of evidences for metabolic syndrome may assist to FGR that is stipulated by disorders of hemostasis with the tendency to hypercoagulation, reduction in fibrinolytic activity of blood, disorder in invasion of trophoblast and placental dysfunction [20].

Mother's imbalanced nutrition, smoking, alcohol abuse, some medicines influence negatively on fetal growth. The features of FGR are observed almost at all newborns with fetal alcohol syndrome [11].

The frequency of fetal restriction at pregnant women that smoke is increased by 3-4 times. In addition to well known influence on organism, it was established that nicotine causes the disorder in metabolism of folates and development of homocysteinemia, which is accompanied by hyperaggregation, hypercoagulation, activation of LPO, damage of endothelium that in total causes the disorder of fetal growth. The average weight of newborns at women that stopped smoking during gestational age of 28-30 weeks is higher than at women, who continue smoking during the whole pregnancy.

The drugs use leads to higher risk of fetal restriction. The high frequency of FGR is observed at heroin and cocaine drug addicts but a great number of accompanying aggravating factors does not allow stating that the increase in frequency of FGR relates namely to narcotic substance.

The administration of some pharmaceutical agents may cause the increase in frequency of fetal restriction, which in this case relates to teratogenic effect of medicines (warfarin, folic acid antagonists, and corticosteroids).

It was proved that the pathogenesis of FGR is based on the placental insufficiency. During recent decade the focus of attention in obstetrics is changed from research of fetus and placenta to disclosure of formation of embryofetal system and its function during early periods of pregnancy. People, born with low weight, have higher morbidity rate; die earlier and live less than the ones, born with normal body weight. Hereby, the problem of low weight children is not in delay in physical development and in inclination to somatic diseases during life and frequent reduction of intellectual capabilities.

The impregnation is not just the combination of nuclear material of ovule and spermatozoon but a difficult complex of biological processes. Implantation of blastocyst into endometrium is successful when changes in differentiation of endometrium cells take places timely with formation of "implantation window", reaching the "maturity" stage by blastocyst and full synchronization of these processes [7].

According to G. Nikos (2014) the receptivity of endometrium is the culmination of time and space changes complex in endometrium that is regulated by steroid hormones. It is a paradox that a blastocyst may virtually be implanted in any place of human organism, apart from non-receptive endometrium.

The morphological full value of endometrium is significantly stipulated by full value of pinopods during the period of implantation window. Gestational reconstruction of uterine arteries takes place to intensify the uterine placental blood circulation (which rate during early gestational ages is increased by five times). 50% of endometrium surface with pinopods is a favorable feature for implantation and development of pregnancy. It is important that the estrogens inhibit the formation of pinopods, thus, while performing the program for auxiliary reproductive technologies and in the process of ovulation stimulation it is necessary thoroughly to calculate the doses of estrogens that are used.

The determinative factor for physiological progress of pregnancy is the place for implantation of ovum, which mostly often occurs in the section of posterior wall of uterus upper segment in the area, where the blood vessel passes (uterine placental area) [11]. In clinical practice they distinguish the surface abnormality of implantation (early elimination), atypical localization (placental presentation), deep implantation (fused placenta) and three critical gestational ages.

I period (1-2 weeks of gestation) is the period of massive genetic immune biological rejection, is characterized by natural repetition in the form of pregnancy losses at very early periods.

II period (3-6 weeks of gestation) coincides with the critical phase of placentation when the construction of placental bed and active angiogenesis takes place. It is characterized by miscarriage and missed pregnancies.

III (last month of gestation), at which the significant dissociation between stoppage in increment of placenta weight and rapid increase in fetal weight is observed. It is characterized by complications, related to preterm maturation, ageing and dysfunction of placenta.

Due to clinical morphological features they distinguish the primary and secondary placental insufficiency [2]. The primary placental insufficiency (PPI) is formed under influence of different factors that impact on gametes of parents, zygote, embryo, being developed, and on formation of placenta.

PPI is shown by anatomical disorders in structure, location and attachment of placenta, as well as defects of vascularization and disorders in maturation of chorion. FGR with high frequency accompany the placental presentation, placental infarctions, preterm normally located placental abruption. The abnormality in normal fetal growth may be stipulated by abnormalities in uterine development, which pathogenetic significance relates first of all to possible abnormalities of uterine blood circulation.

The secondary placental insufficiency is developed at the background of already formed placenta (after 16 weeks) as a result from different obstetrical and extragenital pathology of mother. Mostly often it is accompanied by disorders in all functions of placenta that causes to insufficient supply of plastic and energy material to fetus, retardation of intrauterine fetal growth.

The ultrasound examination is widely used to assess the conditions of intrauterine fetus that allows exactly defining the localization of placenta, its sizes, structure and pathological changes. Thinning the placenta to 2 cm and thickening by more than 5 cm, as well as its preterm ageing and growth retardation points out to the chronic placental insufficiency.

The antenatal diagnostics of FGR includes the careful calculation for gestational age with evaluation of menstrual anamnesis, results of biochemical tests for pregnancy, period for fetal movement. The dynamic control for height of uterine fundus, sensitivity of this method in definition of FGR is 46-86% [14, 24, 33, 35].

The antenatal ultrasound examination for detection of fetal retardation is held each 4-6 weeks but its precision is very approximate taking into consideration that the expected fetal weight cannot be defined directly and is calculated pursuant to objective parameters with the error of approximate 10-20%. The permissible error as to biparietal diameter is 7-11 days, and for head circumference – 3-5 days. The buttock length (BL) does not assist to detection of FGR but allows diagnosing the skeletal displasies. The value of stomach circumference is a less precise parameter than biparietal diameter, head circumference and femur length but it suits most of all to assess the fetal growth, reflecting the volume of fetal subcutaneous fat and sizes of its liver that depend on fetal provision with nutrients.

In addition to biometrical fetal parameters, the ultrasound examination is used to diag-

nose the hypamnion at fetuses with FGR (the examination is not rarer than once a week). The reduction in volume of amniotic fluid is observed in 80-90% of FGR cases and is one of the first features for abovementioned pathology that is diagnosed at ultrasound examination. The appearance of oligohydramnios is explained by reduction in perfusion of fetal kidneys and decrease in urine production.

The blood circulation in intervillous spaces, uterine and umbilical arteries is reduced at placental dysfunction. The Doppler velocimetry of blood circulation in arteries of umbilical cord, mesencephalic arteries and descending aorta in fetuses with diagnosed retardation allows predicting the probability for unfavorable perinatal outcome. According to the data about indices for operation of cardiovascular system and biophysical profile they distinguish the following stages of fetal retardation: FGR without hemodynamic changes; FGR with injury of arterial segment in fetal blood circulation; FGR with injury of venous segment of circulation [36].

The fetal monitoring (non-stress cardiocotography) shall be performed at FGR every week taking into consideration the basal heartbeat rate of fetus and available variable decelerations. If the non-stress test points out to monotony of heartbeat rates, spontaneous or variable decelerations, it is necessary to perform more precise diagnostics of fetal conditions as to the reduced stress test. At appearance of late decelerations the term birth is necessary. STV assessment, which reduction less than 1/5 msec at decrease in the amount of accelerations points out to increase in probability for fetal death, acquires the special significance with implementation of computerized CTG into obstetrical practice.

The intrauterine fetal condition cardinally depends on conditions of uterine placental homeostasis, condition of maternal organism that is the external environment for it. The character of paracrine interrelations between trophoblast and endometrium is defined by local activity of hormones and growth factors. The significance of decidual changes depends on estrogen level and insulin like growth factors in endometrium tissue. The important role in control for proliferative activity of trophoblast is played by progesterone, prolactin and leptin.

The insufficiency of blood provision in trophoblast serves as the determinative factor that causes to disorder in regulation of blood circulation in placenta. The pressure drops in placental vessels as a result of ischemia – reperfusion stipulate the ischemic injuries of placental tissue and vital fetal organs [8].

The immune mechanisms of FGR remain to be insufficiently studied. The literature lacks the data about diagnostically significant markers, which could serve as the predictors of this pathology development. However, recently there appeared the interesting papers that describe the fetal retardation as a result from infringement of natural processes at placental and fetal cells apoptosis [9, 16, 40].

During implantation process the apoptosis is needed for decidualization of uterine endometrium, adequate re-modeling the tissues of maternal decidual membrane, invasion of embryo, being developed, and provision with immune tolerance to pregnancy. Fas/FasL provides with the mechanism, using which the embryo passes through epithelial barrier and adheres to basal membrane of maternal stroma during implantation process [10]. In response to interaction with blastocyst, the uterine epithelium is subject to apoptosis. While the implantation process progresses, the apoptosis of decidual tissues provides with direct and clearly coordinated invasion of trophoblast into decidual membrane, hereby, the trophoblast cells directly stimulate the apoptosis of decidual epithelial cells. At the same time the expression of FasL molecules by cells of villous trophoblast provides with their immunological privilege, controlling the clonal deletion of maternal activated lymphocytes

in the area of implantation.

The reinforcement in expression of NFkB caspase-3, p53 and reduction in expression of Bcl-2 suffer from reinforced apoptosis at fetal retardation of placental tissue as a result from inclusion of mitochondrial path of cell death. The apoptosis of villous trophoblast tissues is reinforced at oxygen deficit. **The hypoxia regulates switching over the differentiation of trophoblast from proliferative to invasive type that causes to formation of abnormalities in attachment of placenta.**

The important role in regulation of trophoblast cells apoptosis is played by cytokines and growth factors of embryonic and endothelial origin (CSF – 1, VEGE, IFN γ), hormones of placenta (CGH, corticotrophin – release hormone, activin A, progesterone, as well as placental proteins, specific for pregnancy [7].

Thus, the change in level of placental hormones, cytokines and fetal placental proteins at FGR assists to infringement in natural processes of placental cells apoptosis.

The reinforcement of apoptosis at fetal retardation does not only result in development of placental dysfunction but directly negatively influences on development of certain fetal organs and its growth in the whole. The uterine placental insufficiency that causes to development of FGR is accompanied by reduction in expression of Bcl-2 mRNA and simultaneous reinforcement in expression of Bax mRNA and p53 in hepatic tissues that results in reinforcement of apoptosis and reduction in the amount of malpighian tufts at fetuses with FGR [10].

The reduction in sizes of fetal bowels in experimental model of FGR is accompanied by decrease in expression of Bcl-2 mRNA in distal sections of bowels and increase in Bax mRNA and p53, increase in caspase-3 activity.

The set data testify to the fact that the increase in placental cells death at FGR as a result from pathological apoptosis may be one of determinative factors that launch the development of placental dysfunction.

The research by I. Ptacel et al (2015) mention that the basis for FGR may be the weakening the immune response to fetal placental antigens or peculiarities for response of maternal immune system to certain MHC antigens of paternal origin. The cells of embryo, being developed, start expressing their own MHC antigens already in 96 hours after impregnation. Despite the fact that almost a half of them have the parental origin, this does not only result in development of rejection reaction but is the necessary condition for development of physiological pregnancy.

The researches by many authors showed that the positive factor for course of pregnancy and normal fetal growth is the difference of fetus from maternal genes due to HLA loci. In cases when the spouses have the similarity due to HLA genes, the probability for negative outcome of pregnancy is increased. This may be stimulated both by homozygosis of genes, being unfavorable for fetal development and vital activity, and inadequate immune response of mother to similar antigens of parental origin. It is known than the genes of the major histocompatibility complex regulate not only the immune response during pregnancy but the level and synthesis of steroid hormones, cAMP, embryogenesis processes.

Taking into consideration the fact that the immune system plays the most important role in regulation of implantation, placental development and fetal growth, one can make the conclusion that the immune mechanisms acquire the principal significance in the pathogenesis of fetal growth restriction.

The purpose of our research was to reduce the frequency in perinatal losses through development of scientifically grounded preventive actions in pregnant group with high risk due to development of fetal growth retardation taking into consideration the indices of hor-

mone immune interface.

Design of research. In order to achieve the tasks, being set, we studied 97 pregnant women (main group) from early gestational ages up to III trimester with complicated somatic anamnesis and high risk for development of FGR and placental dysfunction. The average age of examined women corresponded to 29 ± 0.7 years (from 17 to 44 years). The high percentage of multigravida was observed: 74.3% among them 67% corresponded to the age since 25 to 44 years. While analyzing the anamnestic and clinical laboratory data, we found out that almost each third woman had the renal diseases (pyelonephritis); hypertonic type vegetovascular dystonia. The cardiac pathology was widely represented and observed at 27.8% of examined women, namely stenosis and insufficiency of aortal and mirtal valves, artificial cardiac valves; the pathology of thyroid gland was found at 27.8% of pregnant women. 16.5% of pregnant women with FGR have the disorders in adipose metabolism of all degrees. The disorders of CNS (migraine, cerebrovascular disease) were found at 19.6% of women that were under the supervision.

The control group (C) included 30 women with physiological course of pregnancy.

In its turn, the main group was divided into 2 clinical subgroups, depending on therapeutic approaches. Subgroup A included 47 women from the main subgroup, who were treated from extragenital and obstetrical pathology, diagnosed at them, which was regulated by clinical protocols from MHC of Ukraine. Subgroup B included 50 women, who were prescribed with Dufaston (didrogesterone) and "Omegame Caring Mother Basis" by Swiss Company "MeCompany AG" in combination with the therapy of diseases, found at them, since the start of pregnancy and up to 24 weeks.

The leading functions of polyunsaturated fatty acids (PUFA) is their participation in formation of cellular membranes' phospholipids and synthesis of eicosanoids (biologically active substances – tissue hormones); prostacyclins, prostaglandins, leukotriens, thromboxanes. These substances play the active role in regulation of function in the whole organism, especially cardiovascular system. 2 classes of polyunsaturated fatty acids are especially important in fertility science: Omega-3 PUFA and Omega-6 PUFA.

The key representative of Omega-6 PUFA is the arachidonic acid (AA) that is included into composition of cellular membranes' phospholipids at thrombocytes and endothelial cells.

Omega-3 PUFA is the eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) play the important role in provision with vital activity of human organism. The main mechanisms for effect of Omega-3 PUFA are:

- Suppression of pro-inflammatory eicosanoids' synthesis;
- Activation of anti-inflammatory eicosanoids' synthesis (prostaglandins 3 series and leukotriens 5 series);
- Reduction in production of platelet-aggregating factor, 7 tumor necrosis factor and interleukin 1;
- Regulation of blood cells' growth factors, reduction in aggregation of erythrocytes, influence on endothelial cells of vascular wall;
- Maintenance of balance in apoptosis process of immunocompetent cells.

According to WHO's recommendations (2003) the pregnant women have to obtain Omega-3 PUFA minimum 300 mg of DHA per day.

The result from perspective cohort multicentral studies have formed the background for use of Omega-3 PUFA for treatment and prevention of pathological conditions at pregnant women, first of all, of usual miscarriage, preterm births of different genesis, at thrombophilic conditions, in treatment of post-natal depression [17, 30]. We observed the positive correlation between intake of Omega-3 PUFA, duration of pregnancy and weight of newborns.

The problem of low weight children is not only in delay from physical development but first of all in inclination to somatic diseases during their life and frequent reduction in intellectual capabilities.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids are actively accumulated in the central nervous system since the thirtieth week of intrauterine development up to the third week of newborn's life, significantly influencing on formation of the brain and mental development of children. As our brain consists of fats by 60%, the sufficient supply of Omega-3 PUFA to the organism of pregnant woman is vitally necessary for full value formation and development of the central nervous system. The results from the research that was held during 15 years in Great Britain showed that 14,000 mothers, who took Omega-3 PUFA during pregnancy, bore the children with higher mental development. Omega-3 PUFA respond for mental capabilities of child, fine motor skills and motor visual coordination, while their lack causes to formation of inclination to asocial behavior. The children, born by the mothers, who took PUFA during pregnancy, demonstrated the best indices in motor development, higher IQ ratio. According to the data of primary sources, Omega-3 PUFA assist to increase in elasticity of cellular membranes, thanks to this a cell easily assimilates the nutrients, necessary for its development that in their turn assist to development of mental adaptation capabilities [19].

As [4] testifies, the positive correlation between intake of Omega-3 PUFA, duration of pregnancy and weight of newborns was observed.

The prenatal additive "Omegami Caring Mother Basis" in 1 capsule contains 500 mg of fish oil, which includes Omega-3 PUFA: DHA – 250 mg, EPA – 50 mg; vitamin E – 12 mg that conforms to recommendations by European Association of Perinatal Medicine due to content and correlation of PUFA for pregnant women. The medicine was prescribed per 1 capsule a day since the start and up to 24 weeks of pregnancy.

Progesterone is not only one of steroid hormones but in fact a progenitor of their significant amount. Progesterone, being formed from cholesterol of low density lipoproteins (LDL) through intermediate product pregnandiol as a result from successive enzymatic transformations provides with biosynthesis of androstendione, testosterone, aldosterone and cortisone in the adrenal cortex. Thus, the androgens (androstendione, testosterone) and estrogens that are formed from them in the gonads (estron, estradiol) are significantly the metabolites of progesterone. The progesterone receptors are contained not only in the endometrium, myometrium, preovulatory and granulosa lutein cells, yellow body, ovaries, lacteal glands but in the endothelium, thymus, osteoblasts, bronchi, lungs, and pancreas. It influences with relaxing and spasmolytic effect on the smooth uterine muscles, biliary excretion system, smooth muscular cells of vascular wall.

The concentration of progesterone is higher in the tissues of lacteal gland than in blood plasma. Influencing synergistically with estrogens on tissues of lacteal gland, progesterone stimulates DNA synthesis and number of mitoses, growth and development of glandular tissue, increase in the amount of alveoli, at the same time inhibiting the lactation during pregnancy.

Progesterone is referred to the group of hormones – neurosteroids – in connection with its significant influence on cerebral structures (hypothalamus, hypophysis, other structures), as well as biosynthesis in other structures of the brain. It impacts on cognitive function, memory, emotions, sexual behavior and body temperature. Progesterone protects against loss of bone mass, reduces the negative impact of corticosteroids on bone tissue. But **the top-priority** function for progesterone is the function of pregnancy maintenance: the influence on secretory transformation of endometrium, assistance to process for release of oocytes and implantation. These functions of progesterone are shown through diversity of

its effects. The most important among them is the impact on biosynthesis of relaxin in the yellow body and decidual tissue. As it is known, relaxin is an active participant in maturation processes of follicles, ovulation and implantation, provides with the induction and maintenance of pregnancy.

The endogenic progesterone changes the response of mother's immune system through progesterone-induced inhibitory factor (PIIF). During research this product of immune system was called "progesterone-dependant inhibitor of cytotoxicity and prostaglandins' synthesis". At present moment it is established that PIIF is a protein with the weight of 34 kilo Dalton and acts as the major mediator in progesterone-dependant response to pregnancy:

- It influences on function of B-cells, thus, increasing the production of asymmetric antibodies;
- It inhibits the activation and cytotoxic action of natural killers in decidual tissue;
- It influences on production of lymphocytes' subpopulations with increase in pool of Th2-cells. The cytokines that are synthesized by Th-2 lymphocytes (IL-4, IL-6, IL-10, etc.) inhibit the pro-inflammatory and cytotoxic effect in subpopulation of Th1-lymphocytes. It is known that Th2-cytokin's response from immune system of maternal organism is the response of successful pregnancy, while Th1 – is the response that is inherent to cases of spontaneous and usual interruption of pregnancy.

The endogenic progesterone influences on biometrium on tocolytic basis, regulating the supply of calcium to the cytoplasm of smooth muscular tissues, restricting the formation of receptors to oxytocin in the myometrium, inhibiting its impact on the uterine, reducing the formation and activity of prostaglandins.

Placenta that matures and uses LDL of mother for biosynthesis becomes the main source of progesterone during pregnancy. The placental biosynthesis of progesterone reaches 250-300 and more mg/day. In the process of pregnancy development we observe the period for physiological reduction in concentration of progesterone in the blood serum that coincides with the transfer of hormone biosynthesis from the yellow body to the placental structures (syncytiotrophoblast). This period (6-9 weeks of pregnancy) is called lutein placental change, in particular this period has the main part of cases for spontaneous interruption of pregnancy, and the grounds for development of placental dysfunction and retardation of intrauterine fetal growth are created.

The samples of progesterone that are widely used to preserve the complicated pregnancy include didrogesterone (Dufaston). While preserving the structure, being inherent to progesterone, didrogesterone thanks to minimum changes in the molecule acquires the unique properties in the form of metabolic stability (only one major metabolite 20-dihydro-didrogesterone), selectivity in bonding to progesterone receptors and high bioavailability at oral intake. It is important that didrogesterone (Dufaston) is characterized not only by higher bonding energy to progesterone receptors but neutrality in relation to receptors of other steroids. The molecule of didrogesterone is not able to activate these receptors; it has no accompanying androgenic, estrogenic, glucocorticoid and mineral corticoid features.

The high selectivity to progesterone receptors in combination with high bioavailability at oral intake provides with stable clinical effect in doses that by 10-20 times less than at use of micronized progesterone [7].

The available bonding energy to progesterone receptors is the background to prescribe didrogesterone (Dufaston) in pre-conception preparation of women with luteal-phase defect (LPD). It is known that LPD may be stipulated not only by deficiency of progesterone but injury of endometrium receptor apparatus. In many cases the reason for pathological run of pregnancy is the changes of endometrium's receptor apparatus, related to chronic

endometritis. In these cases the prescription of didrogestosterone with high bonding energy to progesterone receptors is the most efficient. The ground for prescription of didrogestosterone at pre-conception stage to women with usual miscarriage is the available antibodies to progesterone. The clinical features for such conditions are the insufficient thickness of endometrium, difficult menstruation and during pregnancy – chorion hypoplasia.

The second reason for damage of endometrium is its injury after curettage (artificial abortion, spontaneous miscarriage, resection of submucous myomatous node, resection of endometrium polypus). The therapy with progesterone in combination with estrogen since the day of operative interference is efficient in such cases in order to rehabilitate the endometrium.

Didrogestosterone (Dufaston), unlike other progestagens, does not inhibit the ovulation, thus, it is applied as a selective agent at preparation of women with disorders in menstruation cycle; anovulation, endometriosis, endometrium pathology for pregnancy.

The disorder in carbohydrate metabolism is the serious problem not only during pregnancy but at other conditions (menopause, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome). In their turn, the women with metabolic syndrome are included into the risk group due to fetal growth restriction [20].

The tissue resistance to insulin is the intermediate link between physiological condition of carbohydrate metabolism and type 2 diabetes mellitus; it is accompanied by higher concentration of insulin in the blood serum. Thus, Homeostatic Model Assessment – IR or HOMA – IR is used to study the condition of carbohydrate metabolism. Using the above-mentioned model, we performed the research on impact of different progestagens on IR condition. As a result from research it was established that namely didrogestosterone reliably decreases HOMA-IR indices at patients with rising condition of insulin-resistance.

One more advantage of didrogestosterone is the absence of impact on hemostasis; in this connection it is possible to use it at thrombophilic conditions, not excepting the thrombophilia at pregnant women.

The preclinical studies showed the absence of mutagenic, teratogenic and carcinogenic potential at didrogestosterone. The pharmacological control found no cases for congenital development defects, related to the use of didrogestosterone during pregnancy [7].

It is important that didrogestosterone reinforces the biosynthesis of PIIF by lymphocytes and decidual tissue, inhibiting the activity at subpopulation of natural killers for T1-cells and providing with Th2-cytokine response, directed to preserve the pregnancy. The increase in biosynthesis of PIIF inhibits the predominant asymmetric antibodies that cannot ruin the antigens of ovum.

The perspective researches, devoted to the use of didrogestosterone in order to maintain the complicated pregnancy, found out one more its significant advantage: reduction in frequency of gestosis development [18]. It was established that the frequency of clinically manifest forms of gestosis in group of women that took only didrogestosterone (Dufaston) was only 3.9% in comparison with 8.8% in control group. According to explanations by authors, there are some essential reasons to explain this fact.

The prerequisites for development of preeclampsia are laid at early stages of placentation. They include the disorders in response of immune system to pregnancy, changes of hemostasis (acquired, hereditary forms of thrombophilia), insulin-resistance, dyslipidemia, as well as influence of many other factors that form the pathogenesis of preeclampsia (oxidant stress, reactions of system inflammation, dysfunction of endothelium, disorder of angiogenesis). But the full absence of didrogestosterone bonding to glucocorticoid receptors (absence of glucocorticoid effect) inhibits the development of endothelium dysfunction and

biosynthesis of vasoactive prostanoids, to which the disorders in carbohydrate metabolism assist.

The absence of mineral corticoid effect at didrogesterone reduces the probability for delay of sodium and development of tumoral syndrome, while the metabolites of progesterone show the mineral corticoid properties.

The prescription of didrogesterone does not result in activation of coagulation potential. As a result, the reduction in risk for formation of thrombocyte aggregates, micro thrombs, and risk for occurrence of other vascular disorders in uterine placental complex assists to prevention from development of preeclampsia.

Dufaston was prescribed per 10 mg twice a day according to abovementioned periods for prevention from FGR in pregnant risk group namely taking into consideration the numerous positive effects of didrogesterone.

Dydrogesterone (Duphaston), unlike other progestogens, does not block ovulation, therefore it is used as a drug of choice in preparing women with menstrual disorders, anovulation, endometriosis and diseases of endometrium for pregnancy.

Carbohydrate metabolism impairment is a serious problem not only during pregnancy, but also in other conditions (menopause, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome). In turn, women with metabolic syndrome are at risk of fetal growth restriction [20].

Tissue resistance to insulin is an intermediate link between the physiological state of carbohydrate metabolism and type 2 diabetes; it is accompanied by an increase in serum insulin concentration. Therefore, the study of carbohydrate metabolism requires the employment of Homeostatic Model Assessment – IR or HOMA-IR. The abovementioned model was used to assess the effect of different progestogens on IP state. Dydrogesterone was shown to significantly reduce HOMA-IR indices in patients with an ascending state of insulin resistance.

Another advantage of Dydrogesterone is the lack of effect on hemostasis, which makes it possible to use it in thrombophilic states, not excluding thrombophilia in pregnant women.

Preclinical studies have shown that Dydrogesterone has no mutagenic, teratogenic, and carcinogenic effect. Pharmacological control has not revealed any cases of congenital defects associated with the use of Dydrogesterone during pregnancy [7].

It is important to note that Dydrogesterone enhances PIBF biosynthesis by lymphocytes and decidual tissue, blocking the activity of the subpopulation of natural killer T1cells and providing Th2, a cytokine response aimed at preserving pregnancy. The increase in PIBF biosynthesis initiates the predominant production of asymmetric antibodies not capable of destroying gestational sac antigens.

Perspective studies on the use of Dydrogesterone to support complicated pregnancy revealed another significant advantage: a decrease in the incidence of gestosis [18]. The incidence of clinically manifested forms of gestosis in the group of women taking Dydrogesterone (Duphaston) was found to comprise only 3.9% compared with 8.8% in the control group. According to the authors, there are several substantial reasons to explain this fact.

Conditions for the development of preeclampsia are formed at early stages of placentation. These include disturbances of the immune system response to pregnancy, changes in hemostasis (acquired, hereditary forms of thrombophilia), insulin resistance, dyslipidemia, and the influence of many other factors giving rise to preeclampsia (oxidative stress, systemic inflammation reactions, endothelial dysfunction, angiogenesis disorder). Yet, complete lack of Dydrogesterone binding to glucocorticoid receptors (lack of glucocorticoid effect) blocks the development of endothelial dysfunction and vasoactive prostanoids biosynthesis, triggering carbohydrate metabolism impairment.

Dydrogesterone does not exert mineralocorticoid effect which reduces the probability of sodium retention and the development of edema syndrome, while progesterone metabolites exhibit mineralocorticoid properties.

Administration of Dydrogesterone does not trigger activation of coagulation potential. As a result, reduced risk of platelet aggregates, microthrombi and the risk of other vascular disorders in the utero-placental complex promote the prevention of preeclampsia.

It is precisely in view of the numerous positive effects of Dydrogesterone, 10 mg Duphas-ton was administered twice daily in accordance with the stated terms for the prevention of fetal growth restriction in pregnant women at risk.

All the pregnant were examined in terms of gestation from 24 to 28 weeks, as, according to literature, 75-80% of all FGR cases are diagnosed precisely at this term [3,11]. Early diagnosis is also required due to the fact that the most intense increase in the size of the fetus occurs precisely in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy, and by the 28th week of gestation 90% of the entire growth process is completed. In this regard, preventive measures taken during the period of maximum growth and development of the fetus are the most effective in fetal growth restriction.

Clinical, biochemical, immunological and ultrasound examinations were carried out when admitting the pregnant to a hospital or referring to a maternity welfare clinic.

Ultrasound examination was conducted on Aloka1100 "Flexus" device by the screening program according to the generally accepted technique.

Doppler examination of blood circulation in the mother-placenta-fetus system was carried out on Medison (Korea) device using a combined 3.5-MHz transducer operating in pulse mode with a frequency filter of 100 Hz. The examination involved qualitative estimation of blood flow velocity curves, in which the relationship between blood flow velocities in different phases of the cardiac cycle is considered of leading significance. The study also implied determination of resistance index (RI) and systole-diastole ratio (SDR). The defined indices reflected the degree of pulse wave extinction when passing through vascular bed and were used as indices of peripheral vascular resistance. Doppler studies were performed in the arteries of the umbilical cord (UCA), middle cerebral artery (MCA), uterine arteries (UA). Cerebro-placental ratio (CPR) was equal to RI ratio in the MCA to RI in the UCA. Normal CPR should be more than 1.0 and should reflect the higher resistance of cerebral vessels compared to fetoplacental region. Diagnostic criteria for impairments in FPC were SDR in UCA ≥ 3.0 ; CPR < 1.0 ; SDR in UA ≥ 2.0 . A decrease in CPR by less than 1.0 was considered to be a sign of compensatory centralization of fetal blood circulation in conditions of placental perfusion reduction.

All the pregnant were screened for placental proteins in the peripheral blood, which are markers of protein-synthetic placental function and regulators of immune-endocrine relationships. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine $\alpha 1$ -microglobulin (PP12); $\alpha 2$ -microglobulin of fertility (PP14); trophic β -glycoprotein (SP1) and testosterone-estradiol-binding globulin (SSBG).

Undoubtedly, formation of an adequate immune response in the "mother-fetus" interphase plays an important role in fetal development, since immunological responses control growth, differentiation and invasion of trophoblast cells.

To study the orientation of immune responses in patients at high risk for FGR, we determined the content of activated lymphocytes and macrophages in leukocyte infiltrates of the placental decidua; production of cytokines in placenta, synthesis of growth factors, parameters and regulation of immune apoptosis in the placental decidua.

Statistical processing was performed by the methods of variation, correlation and criteri-

on analysis on EOMIBM / PS / AT using the EXCEL software package.

The following results were obtained in the study: Intrauterine condition of fetus depends on the state of the utero-placental homeostasis and the state of the mother's health, which is its external environment. Doppler examination showed a significant increase in the indices of peripheral vascular resistance in uterine arteries in subgroup A patients receiving only concomitant pathology therapy (Table 1). SDR, PI, and RI in the umbilical artery of the patients in this subgroup were also increased. Subgroup B was not found to have significant differences in blood flow performance in the utero-placental region compared to control.

Microvascular mesh of the fetal part of the placenta is known to be the only peripheral bed of the umbilical artery. Blood velocity curves in the umbilical artery give information on the condition of vascular resistance of the placenta.

Table 1

Doppler indices of peripheral vascular resistance in uterine arteries in pregnant at risk of fetal growth restriction

Group	N	SDR	PI	RI
Control	30	1.78±0.09	0.74±0.07	0.42±0.03
A	47	2.39±0.05*	0.94±0.03	0.58±0.02
B	50	1.98±0.04	0.76±0.08	0.46±0.04

Note: * - $p < 0.05$ when compared to the control group

A significant decrease in the resistance index in the umbilical artery in the second half of physiological pregnancy was due to the intensive growth of its terminal bed and vascularization of terminal villi of placenta. Doppler indices of the umbilical artery in the control group were characterized by reduced pulsation and increased diastolic component. Subgroup B patients who received prenatal supplement "Omegame Caring Mommy Basis" in combination with Dydrogesterone were found to have similar processes. Doppler examination in subgroup A women showed a significant increase in vascular resistance in the umbilical artery and a reduction of diastolic component. The change in diastolic component of blood flow is due to the fact that it reflects the resistance of the peripheral part of the vascular bed (placenta), while systolic blood flow is mainly determined by the contractile function of the myocardium and the capacity of arterial vessels.

The study showed that blood circulation disorders in the uterine system in subgroup A patients were observed in 44.7% and in feto-placental system in 65.9% of cases. The combination of utero-placental and feto-placental circulation disorders indicated an exhaustion of compensatory and adaptive mechanisms of central hemodynamics of the fetus and was detected in 23.4% of subgroup A women. Noteworthy is the fact that changes in blood circulation in the umbilical artery in 36.1% of patients were observed at normal uterine blood flow rates, indicating primary damage to the placenta. Flow rates in the utero-placental and feto-placental regions in subgroup B patients were significantly better and did not differ significantly from the control group.

Specific proteins of pregnancy, namely PP14 (placental $\alpha 1$ -microglobulin and SP1 (trophoblastic $\beta 1$ -glycoprotein) are considered to be a reliable criterion for functional activity of the placenta. It is important to note that SP1 is a specific marker of the fetal part of the placenta and is synthesized by syncytio- and cytotrophoblast cells. PP12 is secreted by the decidua and is a marker of the maternal part of the placenta [6].

The study revealed correlation dependence between PP14 and SP1 during pregnancy.

Comparative characteristics of placental proteins content in pregnant at risk for FGR is presented in Table 2.

The study showed that SP1 level in subgroup A was 1.6 times lower than in the control group (Table 2).

The PP12 level in subgroup A was significantly higher in comparison to control values and did not have a tendency to reduce. Consistently high PP12 values indicate the presence of primary placental insufficiency. H. Yung et al. (2008) have also determined that fetal growth restriction is triggered by the inhibition of protein synthesis at the level of the placenta and the stress of endoplasmic reticular system, which is determined by the increased phosphorylation of eukaryotic initiating factor 2 and containment of the initial stage of biosynthesis translation.

Concentration of placental proteins in subgroup B patients who took prenatal supplement "Omegame Caring Mommy Basis" and Dydrogesterone from the earliest stages of pregnancy was similar to the control, indicating a positive effect on the protein synthesis function of the placenta and an approach to physiological functioning of the feto-placental complex.

The formation of an adequate immune response in the "mother-fetus" interphase undoubtedly plays an important role in the development of the fetus since immunological responses control growth, differentiation and invasion of trophoblast cells.

Assessment of the parameters of activated lymphocytes and macrophages in placental leukocyte infiltration in subgroup A revealed a statistically significant increase in the expression of adhesive molecules (CD11b and CD11c) (Table 2), which affects vascular endothelium, changing its adhesive properties.

According to the results of the study (Table 2) the patients, receiving only symptomatic therapy were found to have an imbalance in the activation of lymphocytes and monocytes in the placenta with an impairment of the character of cell differentiation and formation of effector memory cells.

Reduction of the antigen-expressing function of immunocompetent cells and enhancement of their migration properties result from insufficiency of placental-fetal immunomodulatory factors, peculiarities of cytokines production, underlying strengthening of autoimmune reactions.

The cells of the immune system perform the function of gestational process regulation by the synthesis of a wide range of cytokines and growth factors. We conducted a study of the cytokine profile of placental decidua in both subgroups (A and B) (Table 4).

Comparative analysis showed that the content of IL-1 β , IL-8, IL10 and IFN γ in placental decidua extract in subgroup A was significantly reduced but the levels of IL2 and IL12 were elevated as compared to subgroup B. A decrease in production of cytokines and the parameters of decidual macrophages activation may result from inhibition of protein synthesis function of the placenta, observed in abnormal fetal adaptation. It should be noted that subgroup B was not found to have abnormal direction of immunocompetent cells response. It is noteworthy that placental tissue of subgroup A patients was shown to have an increase in the level of TNF α , capable of amplifying the expression of integrin by placental leukocytes, which poses a risk of vascular thrombosis and ischemic necrosis (integrin is a cell receptor of fibrinogen).

The changes in cytokine cascade of placental tissue in pregnant, who did not use the PUFA-Dydrogesterone complex, indicate the conditions for accumulation of macrophages in vessel, disturbance of placenta perfusion, development of necrotic and sclerotic vessel changes and deterioration of utero-placental circulation.

Table 2

The content of placental proteins in pregnant at risk for fetal growth restriction

Group	PP 12 ($\mu\text{g/ml}$)	PP 14 ($\mu\text{g/ml}$)	SPO1 ($\mu\text{g/ml}$)	SSBg ($\mu\text{g/ml}$)
Control	14.2 \pm 1.4	115.7 \pm 3.2	127.2 \pm 6.1	544 \pm 20.1
Subgroup A	46.4 \pm 3.9*	62.5 \pm 4.2*	77.2 \pm 9.4*	470 \pm 11.8
Subgroup B	17.1 \pm 2.5	102.4 \pm 7.8	112.4 \pm 3.9	509.6 \pm 21.2

Note: * - $p < 0.05$ when compared to the control group

Table 3

Indices of the content of lymphocytes and macrophages in leukocyte infiltration of placental decidua in pregnant at risk for fetal growth restriction

Indices (%)	Control	Group I	Group II
Lymphocytes			
CD25+	6.13 \pm 0.34	6.22 \pm 0.54	6.19 \pm 0.42
HaA - DR+	16.7 \pm 0.72	14.7 \pm 0.32*	16.1 \pm 0.94
CD71+	8.46 \pm 0.72	10.7 \pm 0.44*	8.98 \pm 0.70
CD116+	15.02 \pm 1.34	21.32 \pm 0.98*	17.04 \pm 1.22
CD3+ HaA - DR+	9.18 \pm 0.61	10.26 \pm 0.40	8.92 \pm 0.56
CD4+ CD71+	3.64 \pm 0.17	7.31 \pm 0.94*	4.76 \pm 0.68
CD8+ CD71+	5.41 \pm 0.08	5.26 \pm 0.09	5.31 \pm 0.18
CD3+ 40a+	7.43 \pm 1.28	3.62 \pm 0.34*	6.88 \pm 1.24
Macrophages			
HaA - DR+	55.04 \pm 1.42	46.48 \pm 3.21*	52.20 \pm 4.22
CD16+	60.12 \pm 2.41	60.04 \pm 2.22	59.78 \pm 2.18
CD71+	32.30 \pm 2.4	29.92 \pm 3.22	30.41 \pm 4.18
CD11b+	39.88 \pm 2.7	56.42 \pm 3.52*	34.11 \pm 2.04
CD11c+	58.86 \pm 2.44	65.23 \pm 2.28*	60.7 \pm 2.24

Note: * - $p < 0.05$ when compared to the control group

Table 4

Indices of cytokines in decidual tissue extracts in pregnant at risk for fetal growth restriction

Indices ($\mu\text{g/ml}$)	Control	Subgroup A	Subgroup B
IL - 1 β	257.54 \pm 30.42	84.05 \pm 11.4*	198.57 \pm 29.24
IL - 2	92.11 \pm 7.00	176.91 \pm 11.3*	114.52 \pm 9.41
IL - 4	7.92 \pm 2.62	7.98 \pm 1.74	7.11 \pm 1.48
IL - 6	199.18 \pm 6.44	164.12 \pm 13.21	178.52 \pm 7.29
IL - 8	394.32 \pm 61.42	165.18 \pm 13.10*	328.41 \pm 51.18
IL - 10	831.87 \pm 94.8	386.54 \pm 54.22*	779.42 \pm 32.16
IFN γ	349.51 \pm 44.92	190.62 \pm 19.4*	312.47 \pm 31.29
TNF α	50.50 \pm 0.84	82.63 \pm 19.00*	55.21 \pm 14.33

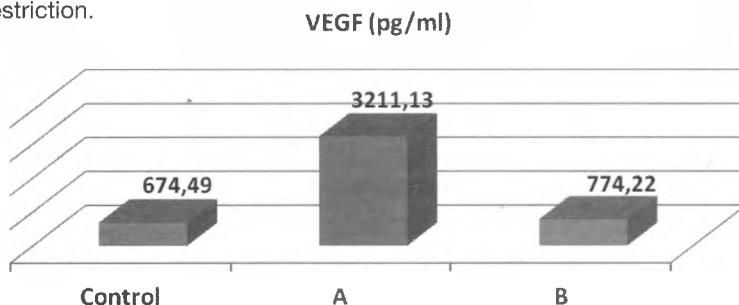
Note: * - $p < 0.05$ when compared to the control group

It is commonly accepted that the development of fetal growth restriction is associated with inadequate placental perfusion, caused by changes in angiogenesis. This condition is accompanied by impaired transformation of vessels of the decidua and myometrium, inhibition of oxygenation and nutrient intake, which leads to the birth of children whose weight does not correspond to their gestational age.

It has been established that growth factors directly provide angiogenesis in the placenta [10]. The results of our studies indicate a significant increase in VEGF in subgroup A in the absence of significant deviations of this factor from the control values in subgroup B women (Fig. 1)

Given the vasodilating effect of VEGF, the changes in this factor which we have established in the placental decidua can be viewed as compensatory, aimed at an attempt to eliminate blood circulation disorders in the utero-placental region. However, on the other hand, high levels of VEGF may lead to endothelial activation and determine the high risk of developing thrombosis in the microcirculation bed and ischemic placental necrosis. Disturbances of microcirculation, in turn, can lead to mutual activation of endothelial cells and leukocytes with subsequent progression of respiratory burst and subsequent damage to placental tissues.

Fig.1 The content of VEGF in placental decidua extracts of pregnant at risk for fetal growth restriction.



Regulation of apoptosis in placental cells is controlled both by pro- (Bax, P53, APAF) and anti-apoptotic proteins (Bcl-2 IAP), growth factors and a number of proinflammatory cytokines, hormones (hCG, activin A, steroid hormones), specific placental proteins. Most researchers notice increased apoptosis of trophoblast cells as a result of mitochondrial cell death, expression of apoptotic and reduction of expression of anti-apoptotic factors.

We investigated not only the expression of apoptosis markers with decidual lymphocytes and macrophages but also features of the regulation of this process at genetic and molecular levels, as well as under the influence of growth factors.

The study showed that in subgroup A the expression of Fas molecules by decidual lymphocytes and macrophages was increased as compared to subgroup B and control indices. But at the same time, the increased readiness of immunocompetent cells to apoptosis was not accompanied by an increase in the death of cells.

So, the decidua in patients who in case of necessity received treatment only for the underlying disease was found to have an imbalance between the readiness of lymphocytes and macrophages to apoptosis and the real level of cells, which were at the early and late stages of apoptosis.

The study of genetic regulation of apoptosis in placental tissues of subgroup A patients showed increased expression of p53 by placental cell and decreased expression of Bcl-2

(Table 5)

Table 5

The content of soluble sFasL receptors, Bcl-2 and p53 proteins in decidual tissue extracts in pregnant at risk of fetal growth restriction

<i>Indices</i>	<i>Control</i>	<i>Subgroup A</i>	<i>Subgroup B</i>
sFasL. ng/ml	0.11±0.01	0.19±0.04*	0.13±0.14
Bcl-2. u/ml	2.07±0.26	2.52±0.24	2.38±0.11
p53. u/ml	14.29±0.32	16.98±0.11*	14.56±0.24

Note: * - p < 0.05 when compared to the control group

At the same time, the high level of p53 expression may be due to the development of destructive processes in the placenta. On the other hand, high levels of p53 in decidual tissue extracts may reflect the violation of decidua growth, rather than indicate an increase in local apoptosis of the placental decidual cells.

Other factors, capable of influencing apoptosis of cells, include growth factors, namely VEGF. The revealed tendencies contribute to the accumulation of activated clones of mononuclear cells, especially in placental cells population and lead to the development of a pathological immune response. The shown tendencies can be one of the factors, which contribute to the inadequate formation of placental barrier with increased placental permeability for embryotoxic effects from the mother's immune system.

Further monitoring of pregnant women showed that administration of medical complex of prenatal supplement "Omegame Caring Mommy Basis" + Duphaston in the risk group patient was clinically manifested by a decrease in the incidence of fetal growth restriction almost 2.4 times as compared to pregnant women, who received only treatment of the underlying disease and contributed to the improvement of perinatal outcomes.

CONCLUSIONS

Intrauterine condition of the fetus depends on the state of utero-placental homeostasis and mother's health which is its external environment.

Pregnant women at risk for fetal growth restriction develop a special type of gestational response regulation, which contributes to preservation of pregnancy, but is insufficient for complete fetal development.

The abovementioned patients were found to have a statistically significant impairment of utero-placental and fetoplacental circulation, which indicated the depletion of compensatory and adaptive mechanisms of fetal hemodynamics.

In pregnant who took "Omegame Caring Mommy Basis" + Duphastone treatment complex, the blood flow in the utero-placental and fetoplacental regions was not significantly different from that of the physiological course of pregnancy.

Administration of prenatal supplement "Omegame Caring Mommy Basis" in conjunction with Dydrogesterone in subgroup B patients had a positive effect on the protein synthesizing function of the placenta with restoration of placental proteins concentration.

Subgroup A patients typically had:

- Impairment of cytokine production, capable of directly regulating the formation and functioning of the placental circulation and trophoblast growth;
- Disturbance of apoptosis reactions with increased apoptosis of placental structures,

insufficient development of placenta, deterioration of its trophic and barrier function;

- Impairment of natural apoptosis of activated lymphocytes and macrophages in the placenta, which contributes to the support of local inflammatory, autoimmune reactions and secondary immune response.

The revealed changes were directly related to the decrease in the hormone-synthesizing function of the placenta with an imbalance in the production of hormones and proteins of pregnancy.

Subgroup B patients did not have any pathological reactions of immunocompetent cells, any increased apoptosis of the cells of the trophoblast or any activation of local apoptosis of the cells of the placental decidua with impairment of its growth processes.

Administration of therapeutic complex of prenatal supplement "Omegame Caring Mommy Basis" + Duphaston by patients at risk was clinically manifested by a decrease in the incidence of fetal growth restriction almost 2.4 times as compared to pregnant who received only treatment of the underlying disease and contributed to the improvement of perinatal outcomes.

Prophylactic measures conducted during the period of maximum growth and development of the fetus (1st and 2nd trimester of pregnancy) are the most effective in fetal growth restriction.

When analyzing international clinical guidelines for fetal growth restriction and comparing them with the domestic protocols [14.21.29.33.35] we noted that the definition of FGR in general coincides in most of them; emphasis is made on careful history taking to 14 weeks of gestation for the assessment of FGR risk factors. A vigorous, dynamic monitoring of the growth of the fetus, determination of amniotic fluid volume and Doppler examination of umbilical circulation from 26 weeks of gestation with 2-4 weekly intervals before birth are crucial in the presence of FGR risk factors. Guidelines [33.35] require examination for TORCH complex and [29] additionally recommend an examination for malaria and syphilis. It is recommended to administer steroids from 24 to 34 weeks of gestation and up to 38 weeks in elective caesarean section. Certain protocols [29] require an obligatory histological examination of placenta. The following measures for FGR prevention are proposed: rejection of tobacco smoking, administration of aspirin up to 16 weeks of gestation, dietary supplements, progesterone, calcium. Some guidelines [29] recommend postnatal counseling with histological examination of placenta and thrombophilia tests. It is obligatory to determine the early and late types of FGR phenotypes with a differentiated approach to their management.

REFERENCES

1. Беньюк В.О. Стан фетоплацентарної системи у вагітних групи ризику по внутрішньоутробному інфікуванню / В.О.Беньюк, В.Я. Голота, Л.Д. Москаленко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2007. – С.32 – 35.
2. Венцківський Б.М. Новий підхід до профілактики плацентарної недостатності у жінок з ожирінням / Б.М. Венцківський, М.С. Яроцький, В.О. Товстановська // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2009. – С.87 – 88.
3. Воронин К.В. Акушерские и перинатальные осложнения при задержке внутриутробного развития плода / К.В. Воронин, Т.А. Лоскутова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2008. – С.61 – 64.
4. Галич С.Р. Возможности метаболической терапии плацентарной дисфункции во втором триместре у беременных с задержкой роста плода и маловодием/ С.Р. Галич, С.П. Посохова, Е.А. Панчук. // Новости медицинской фармации. – 2016. - №569. – С.11 – 16.
5. Громова О.А. О профилактической, лечебной и избыточной дозе Омега – 3 полиненасыщенных жирных кислот в предгравидарный период, во время беременности и кормления грудью /О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, В.Н. Серов // Эффективная фарма-

- котеґаґія. – 2014. - №45. – С.28 – 36.
6. Дашкевич В.С. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування / В.С. Дашкевич, С.М. Янютта, Т.В. Коломіїченко // Мистецтво лікування. – 2004. - №4 (10). – С.22 – 25.
 7. Жук С.И. Эндокринология беременности // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. - №5 – 6 (33 – 34). – С.17 – 24
 8. Кожухар Г.В. Інтервальна норма барична гіпоксітерапія в комплексному лікуванні синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода / Г.В. Кожухар // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2008. – С.546 – 549.
 9. Кожухар Г.В. Вміст фактору 1а, що індукується гіпоксією, білку bcl-2 та сателітних індикаторів процесів внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції у плаценті жінок з затримкою внутрішньоутробного розвитку / Г.В. Кожухар // Інтеґративна антропология. – 2005. – Том 5 – 6. №1 – 2. – С27 – 31.
 10. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Посисеева А.В., Панова И.А., Веденева М.В. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. - Иваново, 2009. - 237с.
 11. Лизин М.А. Морфофункциональная характеристика судинного русла плаценти у жінок при фізіологічній вагітності та при затримці розвитку плода / М.А. Лизин, І.Г. Дацун, Т.М. Лизин // Збірник наукових праць Асоціації акушерів – гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2005. – С.248 – 252.
 12. Макаренко М.В. Состояние иммунного статуса у беременных с синдромом задержки роста плода / М.В. Макаренко // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2014. - №1(62). – С.124.
 13. Назаренко Л.Г. Эффективность комплексного лечения вагитиса с синдромом задержки развития плода із застосуванням імуномодельоучої терапії / Л.Г. Назаренко, Ю.Л. Волянський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1994. - №2. – С.36.
 14. Наказ МОЗ України №782 від 29.12.05р./ Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Затримка росту плода».
 15. Наказ МОЗ України №900 від 27.12.2006р./ Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Дистрес плода при вагітності та під час пологів ».
 16. Рожковська Н.М. Роль аутоімунних порушень у патогенезі синдрому затримки розвитку плода / Н.М. Рожковська // Одеський медичний журнал. – 2007. - №1. – С.37 – 39.
 17. Сидельникова В.М. Применение Омегы – 3 ПНЖК для профилактики и комплексного лечения тромбофилических нарушений при беременности //РМЖ. – 2005. - . №6 Т.16. – С.1 - 6
 18. Сидорова И.С. Гестоз /Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макарова И.В. // Руководство по акушерству. – М. : Медицина, 2006. – С.333 – 433.
 19. Титова В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Триада. М,2006. 268с.
 20. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных/ Шехтман М.М., – М., 2005. – 816с.
 21. ACOG/ SMFM Practice Bulletin «Fetal Growth Restriction». United States. May 2013. ACOG/ SMFM Practice Bulletin «Fetal Growth Restriction». United States. May 2013.
 22. Alers N.O., Pham I, Jenkin G. Maternal Melatonin as an Antioxidant in Fetal Growth Restriction / *Sciens in the Service of Women's Health*. – Firenze. – 2015. – P231 – 237.
 23. Alfirevic Z, Stampalija T., Gyte G.M. (2010) Fetal and umbilical Doppler in high-risk pregnancies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; CD007529.
 24. Barker E.D., McAuliffe F.M., Alderdice F., Unterscheider J., Daly S., Geary M.P. et al. The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction// *Obstetrics&Gynecology*; 2013. - 122:248 – 254.
 25. Falo A.P. Intrauterine growth retardation (IUGR): prenatal diagnosis by imaging // *Pediatric endocrinology reviews*. – 2009. – Vol.6. №3. – P326 – 331.
 26. Gilbert W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension – based study/ Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B.J. // *Reprod. Ved.* – 2007. – Vol.52. N11. – P1046 – 1051.
 27. Grivell r.m., Wong L, Bhatia V(2012) «Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth». *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 6:CD007113.
 28. Howe P.R. Dietary fats and hypertension. Focus on fish oil. *Ann N Y Acad Sci*. 1997. v.827. P. 290 – 295.
 29. HSE/RCPI Clinical Practice Guideline «Fetal Growth Restriction – Recognition, Doagnosis & Management» Ireland. March 2014.
 30. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega – 3 fatty acid and cardiovascular disease// *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2003. V.23(2). – P/ 20 – 30.
 31. Lees C et al (2013) "Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE)" *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*; 42:400 – 408.
 32. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven year experience of tertiary care centre / G. Uceyoc, S. Ozkan, H. Bodur et al.// *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2005. – V.273./ - N.1. – P.43 – 49.
 33. RCOG Green-top Guideline «The Investigation and Management of the Small-for-Gestational –Age Fetus». United Kingdom. February 2013.
 34. Rossy E., Costa M., Sanderson P., Calder P.C. Dietary fish oil diminishes lymphocyte adhesion to macrophage and endothelial cell monolayers immunology/ *Eur. J. Clin. Nutr*. 2007. – Vol.61(8). – P.469 – 475.
 35. SOGC Clinical Practice Guidline «Intrauterine Growth Restriction: Screening, Giagnosis, and Management». Canada. August 2013.
 36. Trudell A.S., Cahill A.G., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. (2013) Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age-fetuses" *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208:376e1-7.
 37. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., ODonoghue K., Huner A., Morrison G.G., Burke G., Tully E.C., Malone F.D. (2013) "Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction – Results of the Multicenter Prospective PORTO Study." *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(4):290.e1-6.
 38. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., ODonoghue K., Huner A., Morrison G.G., Burke G., Tully E.C., Malone F.D. (2013) "Predictable Progressive Doppler Deterioration in IUGR – Does it really exist?" *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. Doi:pikS0002 – 9378(13)00927 – 7.10.1016/j.ajog.2013.08.039
 39. Voskamp B/J, Kazemier B.M., Ravely A.C., Mol B.W., Pajkerts E. (2013) "Recurrence of small – for gestational – age pregnancy: analysis of the first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands" *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 208(5): 374e1 – 6.
 40. Yokoi R, Hayashi M, Tamura T. Embryonic mortality and intrauterine growth retardation (IUGR) associated with placental alterations at the perimplantation stage // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2009. – Vol.208. №14. – P1472 – 1477.



ТЕ, ЩО ДОБРЕ ДЛЯ МАМИ
- ЧУДОВО ДЛЯ МАЛЮКА

Омегамі® 

ДБАЙЛИВА МАТУСЯ

БАЗИС (ОМЕГА-3 з вітаміном Е)

ПОКРАЩЕННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МАЙБУТЬОГО ЗДОРОВОГО І ІНТЕЛЕКТУАЛЬНО-ВИСОКОРОВНИНЕНОГО ПОКОЛІННЯ

НЕ КОЖНА ОМЕГА – ОМЕГАМІ®!



www.mama.omegame.com.ua

Омегамі® Дбайлива матуся Базис. Дієтична добавка,
не є лікарським засобом. Всесвітньою державною санітарно-епідеміологічною експертизи
від 23.10.2012 р. №05.66.02-03/103550. Відпускається без рецепта. Зберігати у недоступному для дітей місці.
За додатковою інформацією звертатися за телефоном +380672208868