

Л.М. Ященко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Надійшла: 12.08.2018

Прийнята: 14.09.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.7-18>

УДК 616.398-02-06-037

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ПРОЛОНГОВАНОЇ І ПЕРЕНОШЕНОЇ ВАГІТНОСТІ

© Morphologia. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 7-18.

© Л.М. Ященко (ORCID 0000-0001-7756-5200), 2018

✉ yashchenko_am@ukr.net

Yashchenko L.M. Modern views on the pathogenetic and prognostic aspects of prolonged and postterm pregnancy.

Abstract. The etiology and pathogenesis of post-term pregnancy to date have not been studied sufficiently, despite the considerable arsenal of scientific publications devoted to this problem. Post-term pregnancy should be considered as a pathological problem, which depends on both the mother's condition and the condition of the fetus. The scientific literature highlights a number of reasons for pregnancy overcoming: a change in the hormonal state (high levels of progesterins and low estrogen), changes in myometrium, dysfunction of the pituitary-adrenal system of the fetus, changes in the central nervous system. With the onset of pregnancy, its course, development and the nature of generic activity are associated with corticosteroids, chorionic gonadotrophin, placental lactogen, oxytocin, catecholamines, acetylcholine, serotonin, histamine and prostaglandins, as well as psychological traumas, toxicosis of the second half of pregnancy. The role of metabolic processes such as acidosis, change of pH-cord blood, deficiency of vitamins D, C, B, P, E, as well as reduction of trace elements such as copper, zinc, magnesium in blood, myometrium and placenta are also shown. The role of the immune factor in the etiology of post-term pregnancy is shown. Changing the equilibrium in the ratio of transplacental immunity and immunological tolerance. When post-term pregnancy occurs in the blood of pregnant women, there are no T-killers against fetal cells, high T-suppressor pregnancy products are preserved. One of the factors in post-term pregnancy is the reduction of nitric oxide secretion by the endothelium of the cervical vessels. The leading role belongs to neurohumoral factors of regulation of the state of the uterus. When post-term pregnancy is occurs declared and sclerotic processes in the vessels of the placenta and placental place, the thin of the hematochorial barrier, apoptosis placental cells, changes in the morphology of vessels of the umbilical cord, microcirculation disorders. As a result, the fetus is stretching the cavity of the right ventricle and changing the frequency of cardiac contractions, decreasing its motor activity. Ultrasound examination for pregnancy dates reduces the mistake of the diagnosis. Consequently, in the scientific literature, there are many conceptions of post-term pregnancy, each of which has the right to exist and all of them are important prognostic tests, therefore, a thorough examination of pregnant women is necessary taking into account all possible risk factors for post-term pregnancy.

Key words: prolonged pregnancy, post-term pregnancy, risk factors.

Citation:

Yashchenko LM. [Modern views on the pathogenetic and prognostic aspects of prolonged and postterm pregnancy]. Morphologia. 2018;12(3):7-18. Ukrainian. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.7-18>.

Вступ

Переношування вагітності є однією з проблем в акушерстві і представляє великий науковий і практичний інтерес. Актуальність її визначається великим числом ускладнень у родах, високим відсотком оперативного родорозршення, високою перинатальною смертністю [1-8]. Відсоток переношеної вагітності в країнах Європи і США коливається від 0,5% до 10%. У залежності від країни ризик перинатальної смертності –

0,7- 5,8% у Європі і США. У країнах Європи, зокрема, в Франції, пролонгована вагітність ($\geq 41^{+0}$ тиждень) діагностується в 15-20% жінок і переношена вагітність ($\geq 42^{+0}$) приблизно 1% [6].

Вагітність вважається переношеною якщо термін її перевищує звичайну не менше ніж на 14 днів [7, 9-17]. У клініці надмірно тривалої вагітності важливо враховувати, так звану, пролонговану вагітність, обумовлену повільним дозріванням плода, коли відсутні характерні ознаки пе-

реношування в новонародженого і справжнє переносування вагітності обумовлене відсутністю готовності матки при зрілому плоді до його вивгання.

Згідно сучасних уявлень про механізми і виникнення скорочувальної функції матки, переносування вагітності почали розглядати як результат взаємодії багатьох факторів. Провідна роль у цьому зв'язку належить нейрогуморальним факторам [3, 7, 13, 17-19]. На продовження вагітності впливає менструальний цикл. Так, Е.А. Чернуха [3] та [17, 20, 21-23] показали, що ранній або пізній початок місячних, не установлений менструальний цикл, нерегулярні менструації, найчастіше спостерігаються у жінок з перенесеною вагітністю, а також у тих, у яких спостерігається пролонгована вагітність і дуже рідко у жінок з доношеною вагітністю. Не аби яку роль відіграє вік жінки, перенесена вагітність частіше зустрічається у старих першородячих [23]. На термін вагітності також впливає число попередніх родів, так на думку деяких авторів [13, 24-27] якщо жінка один раз переносила вагітність, наступна вагітність також буде перенесеною. Численними науковими працями встановлено, що переносуванню вагітності сприяють перенесені аборти, інфантилізм, запальні захворювання внутрішніх статевих органів, порушення менструальної функції [2, 3, 24]. Значну роль при переносуванні відіграє індекс маси тіла [28, 29]. Так, І. Mogren та колеги [30] вважають, що жінки які народжені за умов переносування вагітності підлягають високому ризику переносування вагітності. Жінки у яких перша вагітність була перенесеною повторна вагітність може бути також перенесеною [13, 31]. Дослідження близнюків підтверджує генетичну схильність [13, 32-34]. На перебіг вагітності також впливають умови праці та побуту, стать плода, перенесені гінекологічні та екстрагенітальні захворювання, ускладнений перебіг вагітності та інші фактори [7]. Шведськими науковцями М. Laurssen з колегами [33] встановлено, що на переносування вагітності впливає материнський, а не батьківський ген.

На даний час вітчизняними і зарубіжними дослідниками розроблені комп'ютерні програми, котрі дозволяють значно покращити результати. При використанні комп'ютерної фетометрії у III – триместрі вагітності за даними [35] помилка складала $4,3 \pm 3,5$ днів. Регулярне ультразвукове дослідження для датування вагітності продемонстрували зниження перебігу помилкового позитивного діагнозу і тим самим загальний перебіг перенесеної вагітності знижувався від 10-15% до 2-5%, що приводило до мінімуму непотрібні втручання [35, 36]. Застосування ультразвукової діагностики показало, що межа похибки в різний час під час вагітності зазвичай становить ± 7 днів до 20 тижнів вагітності, ± 14 днів від 20 до 30

тижнів вагітності, і ± 21 день після 30 тижнів вагітності [6].

Етіологія і патогенез переносування вагітності

Етіологія і патогенез переносування вагітності на сьогоднішній день вивчені не достатньо, не дивлячись на значний арсенал наукових публікацій, присвячених даній проблемі. За даними Г.Е. Яремко та колег [2] перенесену вагітність не можна розглядати як один із варіантів нормальної вагітності, скоріше таку вагітність слід розглядати як патологічну проблему, що залежить як від стану матері, так і від стану плода. Перенесені раніше дитячі інфекційні хвороби (скарлатина, паротит, краснуха та інші), які відіграють важливу роль у формуванні репродуктивної системи жінки, а також екстрагенітальні захворювання можуть бути преморбідним фоном для переносування вагітності. На основі даних наукової літератури виявлено ряд причин переносування вагітності серед яких зміна гормонального стану (високий рівень прогестинів та низький естрогенів), зміни у міометрії, дисфункції гіпофізарно-адреналової системи плода, зміни у центральній нервовій системі матері [3, 26, 28, 29, 37].

Переносуванню вагітності також сприяють такі фактори як психічні травми, токсикози другої половини вагітності. За даними Е.А. Чернуха [3] пізній токсикоз при перенесеній вагітності спостерігали у 24,48% тоді, як при доношеній вагітності 8,66%, а при пролонгованій - 20,9%. При доброякісних захворюваннях молочних залоз розвиток яких пов'язують з гормональними порушеннями, а також захворюванням наднирників мали місце частіше при перенесеній вагітності [38-41].

Привертають увагу дані про роль імунного фактора в етіології переносування вагітності [42-45]. На даний час існує думка згідно якої плід є гомотрансплантатом щодо організму матері. Переносування вагітності виникає під впливом факторів, що знижують трансплацентарний імунітет. Зміна рівноваги у співвідношенні трансплацентарного імунітету і імунологічної толерантності може привести до тривалої затримки трансплантата в материнському організмі. При перенесеній вагітності у крові вагітних відсутні Т-кіллери проти клітин плода, зберігається висока продукція Т-супресорів [46]. За даними Т.Д. Задорожної та колег [47], S.C. Smith, P.N. Barker [48] важлива роль при переносуванні вагітності належить апоптозу клітин плаценти який добре виражений на 41-42 тижні вагітності.

Одним із факторів переносування вагітності може бути зниження виділення оксиду азоту ендотелієм судин шийки матки [49]. На сьогоднішній день існує ряд теорій переносування вагітності. Одні автори вважають причиною переносування вагітності особливості індивідуаль-

ного розвитку заплідненої яйцеклітини, спадковими і конституційними параметрами. За даними інших – в основі даної патології лежать неврологічні та гормональні розлади. З огляду на вище сказане, кожна із цих концепцій має право на існування. Перенесування вагітності за своєю суттю не що інше, як несвоєчасне виникнення родової діяльності. На думку Е.А. Чернуха [3], а також [9, 10], патогенез перенесування, безпосередньо, пов'язаний з механізмом виникнення пологів. Провідна роль належить нейрогуморальним факторам регуляції стану матки, включно з родовою діяльністю, важливу роль у цьому відіграє гіпоталамо-гіпофізарна система [50]. З іншого боку яєчники, плацента, наднирники та інші залози внутрішньої секреції впливають на скорочення гладких міоцитів міометрію. В регуляції родової діяльності матка відіграє важливу роль як рецепторно-ефекторне поле. Доведено, що розтягнення стінки матки, в зв'язку з приростом маси плода, є одним із пускових механізмів початку родів. Доказом цього є передчасний початок родів при багатоводді і багатоплідді. Перенесування вагітності при маловодді спостерігали також [1, 11, 12]. В основі виникнення і розвитку родової діяльності, не аби яке значення, має безумовний рефлекс. Рефлекторні реакції, які починаються із збудження матки імпульсами, що надходять від плода. Під впливом інформації яка іде від плода, в організмі матері спостерігається рефлекторна зміна тону і скорочення міометрію. З початком вагітності її перебігом, розвитком і характером родової діяльності пов'язані естрогени, прогестерон, кортикостероїди, хоріонічний гонадотропін (ХГ), плацентарний лактоген (ПЛ), окситоцин, катехоламіни, ацетилхолін, серотонін, гістамін та простагландини. А також такі важливі компоненти як мікроелементи, вітаміни та електроліти [51-53].

Багатьма авторами доведено підвищення естрогенів при фізіологічному перебігу вагітності до кінця вагітності [26, 44, 50, 52]. Рівень естріолу підвищується досить швидко після 32 тижнів вагітності. Показано, що естрон і естрадіол відіграють важливу роль у підготовці організму вагітної жінки до родів. Найбільш висока концентрація естрогенів спостерігається під час родів [2, 3, 26, 44]. Ці автори вважають, що рівень естрогенів відіграє важливу роль у настанні родів, але не є пусковим механізмом цього процесу. Естрогени забезпечують ріст елементів сполучної та м'язової тканин міометрію, посилюють синтез актину і міозину, сприяють нагромадженню глікогену у міоцитах, який є енергетичним та трофічним матеріалом. Естрогени сприяють депонуванню іонів кальцію у ендоплазматичній сітці міоцитів, стимулюють α - адренорецептори, підвищують чутливість матки до окситоцину, підтримують інтенсивний кровоплин у матці, підвищують синтез простагландинів [2, 52]. Естрогени

також підвищують збудливість матки, сприяють визріванню шийки і підготовці пухкої сполучної тканини родових шляхів до родів, а також пригнічують синтез окситоцинази, тим самим, захищають ендогенний окситоцин від розпаду. Підвищення окситоцину у крові супроводжується підвищенням концентрації ацетилхоліну, який є нейротрансмітором і відіграє важливу роль у скороченні гладких міоцитів матки [3, 26]. За даними В.Е. Родзинський з колегами [51] синтез естрогенів відбувається у фетоплацентарній системі і тільки незначна його кількість синтезується у організмі матері. Р.Сoney з колегами [54] показали, що при аненцефалії та гідроцефалії у плода одночасно уражені його наднирники, що є доказом того, що наднирники плода приймають участь у синтезі естріолу. З іншого боку, тими ж авторами, показано, що аномалії розвитку плода, особливо, з ураженням ЦНС і наднирників є факторами перенесування вагітності. З огляду на вище викладене можна стверджувати, що причина перенесування вагітності пов'язана з плодом і плацентою, а не з інертністю матки. Дослідження естрогенів у плазмі крові та амніотичній рідині при пролонгованій, перенесеній та доношеній вагітності показало, що такий показник при перенесеній вагітності у 2-3 рази нижчий у порівнянні з доношеною та пролонгованою вагітністю [2, 24]. Концентрація естрогенів у плазмі пуповинної крові була також низькою при перенесеній вагітності. Аналізуючи дані наукової літератури, можна зробити висновок про значні функціональні зміни у системі мати-плацента-плід при перенесеній вагітності, які знайшли своє відображення у зміні концентрації естрогенів у плазмі крові вагітних, амніотичній рідині та плазмі кордової крові тобто у найважливіших середовищах фето-плацентарної системи [2, 24, 26, 32, 50]. Значна роль у процесах родової діяльності належить прогестерону [24, 51, 55, 56]. Результати досліджень [32, 46, 50] показали, що прогестерон синтезується у материнській частині плаценти. Прогестерон блокує експресію генів скорочувальних протеїнів і початок родів, а також стимулює експресію простагландинсинтетази у міометрії і підтримує його у стані спокою. Прогестерон не так впливає на початок родів, скільки сприяє релаксації нижнього сегмента матки під час родів для того, щоб процес родів був безпечнішим для плода [55, 57]. Вміст прогестерону у плаценті у кінці третього триместру вагітності у декілька разів вищий ніж у другому. Результати досліджень [25, 32, 56, 58, 59] показують, що концентрація прогестерону у плазмі крові, амніотичній рідині і плаценті зростає з наростанням терміну вагітності. Ряд авторів звертають увагу не на прогестерон, а на співвідношення його до естрогенів. R. Yang з колегами [60] вказують на те, що інгібітор прогестерону є кортикотропін-релізінг гормон (CRH). Так, за

даними багатьох дослідників, [44, 46, 51] співвідношення прогестерону і естрогенів при перенесеній вагітності складало (40:1), тоді як при пролонгованій вагітності (7:1). У результаті вивчення механізму дії прогестерону на матку встановлено, що він підвищує мембранний потенціал, стабілізує мембрани клітин міометрію, блокує транспорт іонів натрію, впливає на тонус матки та частоту переймів.

Відомо, що трофобластом синтезується хоріонічний гонадотропін (ХГ), починаючи з моменту імплантації та децидуальними клітинами материнської частини плаценти, синцитіотрофобластом - плацентарний лактоген (ПЛ) [44, 46, 51]. У результаті фізіологічного старіння плаценти синтез хоріонічного гонадотропіну (ХГ) знижується. Такий факт наводить на думку, що даний гормон є одним із пускових механізмів родів. Встановлено, що ХГ впливає на тонус міометрію та частоту переймів [25, 32]. При високих концентраціях даного гормону спостерігається затримка родового процесу, тоді як його зниження сприяє настанню родів. Є дані про те, що ХГ стимулює синтез естрогенів. Однак перелічені функції хоріонічного гонадотропіну не можна вважати до кінця з'ясованими. Існують також дані про те, що при перенесуванні вагітності важливу роль відіграє плацентарний лактоген та катехоламіни, рівень яких знижується при перенесеній вагітності на 25% [24, 56]

Плацентарний лактоген (ПЛ), подібний за структурою до соматотропного хоріонічного гормону, синтезується синцитіотрофобластом та попадає у кровоплин матері і тільки незначна його концентрація виявляється у амніотичній рідині. В плазмі крові з'являється цей гормон на 5-му тижні вагітності. Найвища концентрація цього гормону діагностується на 36 –му тижні вагітності тоді, як на 42 тижні його концентрація значно знижується. ХГ і ПЛ є синергістами у збереженні вагітності [56]. Проте роль ПЛ при перенесуванні вагітності до цього часу достеменно не вивчена [3, 24]. За даними М. Torricelli та колег [61, 62], І.А. Жабченко та колег [63] у жінок з перенесуванням вагітності спостерігається достовірно зниження секреції кортизолу. Спостерігається тенденція до зниження і концентрації пролактину, натомість секреція тиреотропного гормону (ТТГ) зростає на тлі зниження тироксину (Т4) у сироватці крові у порівнянні з такими показниками у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Згідно І.А. Жабченко та співав., [63] зміни співвідношення між концентрацією кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону та тироксину у крові жінок з перенесеною вагітністю можуть підтримувати інертність міометрію та сприяти розвитку перенесування.

Останні дослідження [7, 61, 62] показують, що кортикотропін-релізінг- фактор (CRH) сприяє початку пологів. Приблизно з середини вагіт-

ності синцитіотрофобласт синтезує кортикотропін-релізінг фактор, який стимулює гіпофіз плода і синтез ним АКТГ та одночасно продукцію наднирниками плода дегідроестрадіолу, який, у свою чергу, є джерелом синтезу естрогенів плацентою.

Високий рівень естрогенів стимулює утворення щільних контактів між міоцитами, що сприяє механізму регулярних скорочень міометрію. Отже (CRH) кортикотропін-релізінг гормон регулює синтез естрогенів [7, 61, 62, 64]. Синтез плацентарних естрогенів здійснюється за участі наднирників плода, які впливають на скоротливу активність матки, що і є одним із механізмів запуску родів. Такий механізм отримав назву плацентарна “clock theory” [52, 56].

Окситоцин, гормон передньої частини гіпоталамуса, також відіграє важливу роль, як один із факторів запуску родової діяльності [44, 56]. Концентрація окситоцину у плазмі крові збільшується у 3 рази з наростанням терміну вагітності. Паралельно збільшується кількість рецепторів до окситоцину на міоцитах міометрію. Одночасно із наростанням концентрації окситоцину у плазмі крові збільшується його вміст у плаценті та амніотичній рідині [56]. Кількість окситоцину залежить від кількості окситоцинази. Відомо, що із збільшенням терміну вагітності наростає кількість окситоцинази у крові та плаценті [51]. При перенесеній вагітності ряд авторів відмітили підвищення активності окситоцинази та зниження екскреції окситоцину [26, 56]. Важливим фактором впливу на перебіг вагітності є симпатико-адреналова система, яка регулює гомеостазу при різних функціональних станах організму [66]. При перенесеній вагітності [25, 26] діагностували зниження вмісту катехоламінів у сечі. Окрім того важливим фактором впливу на перебіг вагітності є серотонін, який пригнічує активність холінергери та підвищує активність ацетилхоліну, котрий сприяє передачі нервового імпульсу на міоцити міометрію [26, 66]. Концентрація серотоніну під час вагітності стрімко наростає до кінця вагітності на тлі зниження моноамінооксидази, яка є його інгібітором. За даними Т.И. Садлер, [46] гістамін також бере участь у запуску механізмів скорочення міоцитів матки. Вважають, що гістамін стимулює виділення окситоцину паравентрикулярними ядрами передньої частини гіпоталамуса. Відомо, що у міометрії H2 гістамінові рецептори локалізуються на гладких міоцитах і пригнічують скоротливу активність міомерію [67]. Згідно С.Д. Булієнко та колег [26] при перенесеній вагітності спостерігалось зменшення гістаміну у амніотичній рідині, зниження його концентрації скоріше пов'язане із зміною стану плода, оскільки властивість утворювати гістамін при вагітності мають тканини плода.

Окрім перелічених факторів впливу, показано також важливість метаболічних процесів

таких як ацидоз [3], рН- кордової крові [59], дефіцит вітамінів D, C, B, P, E [65], а також зниження мікроелементів таких як мідь цинк, марганець у крові, міометрію та плаценті.

Фактором ризику переносування вагітності є також зміни вмісту деяких мікроелементів в організмі жінки. Так, О.В. Смолькова та колеги [70] показали зміну концентрації міді, цинку та марганцю при перенесеній вагітності у крові, плаценті та міометрії. Відомо, що такий мікроелемент як магній Mg^{2+} входить до складу ферментів-холінестерази та АТФ-ази, які приймають участь у скороченні гладких м'язів м'язової оболонки матки. Mg^{2+} є універсальним регулятором біохімічних процесів в організмі, він відіграє важливу роль у синтезі нейрогормонів головного мозку [11]. Потреба магнію під час вагітності зростає у 2-3 рази, тоді як нестача магнію провокує розвиток плацентарної недостатності та респіраторний дистрес-синдром у новонародженого [11, 70].

В процесах родової діяльності значна роль належить ферментам, як каталізаторам, котрі беруть участь у енергетичних і внутрішньоклітинних процесах. Відомо, що при патологічних процесах при пошкодженні клітинних мембран ферменти попадають у сироватку крові, що є важливим діагностичним тестом [26, 44, 51]. Плацента надзвичайно багата ферментами [68]. Відомо, що молекулярна маса ферментів досить висока і трансплацентарний перехід їх неможливий, а тому активність їх у сироватці материнської крові і крові плода є різною.

У 80-х роках минулого століття відкрито медіатори, які продукуються лімфоїдними клітинами, що локалізуються біля децидуальних клітин плаценти та у плодових оболонках. Окрім того, було встановлено їх активізуючу дію на контрактильну функцію міометрію та на синтез простагландинів у гестаційних тканинах. З цього часу цитокіни (інтерлейкіни) такі як IL-1, IL-6, IL-8 та фактор некрозу пухлин (TNF- α) стали головними кандидатами на роль тригерів родової діяльності [51]. Основні властивості цитокінів стимулювати синтез PGE2 у амніотичному епітелії і децидуалізованому ендометрії разом з контракцією міометрію і надавати їм особливу роль у виникненні родової діяльності. Сигналом для початку родової діяльності служить гіперпродукція цитокінів лімфоцитарним пулом клітин децидуальної оболонки, синцитіотрофобласта ворсинок хоріона і, можливо, додатковий викид простагландинів із сечею плода. У подальшому запускається підвищення синтезу простагландину E2 плодовими оболонками, що, у свою чергу, включає перший період родів [55, 69]. Скорочення міометрію стають регулярними, постійні перейми із різким підвищенням тиску амніотичної рідини сприяє підготовці до розкриття шийки матки та вставленню головки плода [51].

Значний вплив на розвиток родової діяльності мають вітаміни, так показано, що вітамін D регулює експресію генів у тканинах репродуктивних органів [71-74]. Гіповітаміноз D у самок шурів призводить до зниження фертильності, у VDR-нульових самок розвивається гіпогонадо-тропний гіпогонадизм, а при зниженні синтезу 1 α -гідроксилази розвиваються гіпоплазія матки та порушення фолікулогенезу. Існує низка доказів, що вітамін D, як і статеві гормони, модулює репродуктивні процеси в жінок, зокрема, впливає на синтез естрадіолу, прогестерону та антимюлерового гормону (АМГ) у здорових жінок, оскільки він є промотором гена цього гормону [74, 75]. Середнє зимове зниження рівня АМГ у жінок за недостатності вітаміну D становить 18%, що еквівалентно двом рокам старіння [76]. In vitro доведено прямий вплив вітаміну D на синтез АМГ та розвиток фолікулів, а також виявлено зв'язок між рівнями АМГ та вітаміном D у жінок віком >40 років. Вважають, що високі рівні зазначеного вітаміну асоційовані з високим оваріальним резервом, а гіповітаміноз D може бути одним із факторів, що призводить до передчасного виснаження яєчників. Водночас недостатньо даних для повного розуміння механізмів, через які вітамін D впливає на синтез стероїдних гормонів та АМГ. Автори, які вивчали зв'язок вітаміну D та АМГ, зазначають, що отримані дані не стосуються пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), в яких виявлено вищі рівні АМГ, ніж у здорових жінок, що може свідчити про існування інших механізмів та взаємозв'язків між зазначеними показниками при СПКЯ [77]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D — поширене явище у жінок із СПКЯ, особливо, в тих, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння [78]. У період вагітності регуляція кальцієвого гомеостазу та метаболізм вітаміну D підлягають змінам із метою постачання кальцію до ембріона. Впродовж усього періоду вагітності потреба в кальції становить 30 г, це пояснює причину підвищення активності 1 α -гідроксилази нирками вагітної та плацентою, що веде до збільшеної продукції кальцитріолу. Тому у вагітних із нормальним рівнем вітаміну D до вагітності, рівень кальцитріолу підвищується порівняно з таким до вагітності. Підвищення рівню кальцитріолу веде до підвищеного всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті, водночас рівень паратгормону знижується. Отриманий кальцій потрапляє з організму матері до дитини через плаценту. Слід зазначити, що у разі недостатньої кількості вітаміну D, прекурсор кальцитріолу, або зменшеного потраплення кальцію з їжею, вищенаведений механізм безрезультатний. У цьому випадку єдиним джерелом кальцію є кісткова тканина матері, що може призвести до демінералізації та розвитку остеопорозу вагітної та інших ускладнень, пов'язаних

із гіпокальціємією [77].

Вітамін Е, або токоферол вважають «вітаміном розмноження» і він є необхідним не тільки в період вагітності, але і на етапі її планування. Він нормалізує порушений менструальний цикл, сприяє «дозріванню» інфантильної матки, незамінний при пізньому початку менструацій і дисфункціях яєчників. Токоферол сприяє синтезу пролактину, що відповідає за лактацію [25]. Вітамін С приймає участь у вуглеводному обміні і окисно-відновних процесах, сприяє депонуванню глікогену у м'язах та нормалізує стан симпатико-адреналової системи, потенціює дію естрогенів [45]. Вітаміни групи В сприяють відкладанню глікогену у м'язах та печінці, створюючи тим самим енергетичний резерв для скорочувальної функції матки [79].

Особливості морфології плаценти та пуповини при перенесеній і пролонгованій вагітності

Іншими факторами у патогенезі переносування вагітності можуть бути функціонально-морфологічні особливості плаценти та стінки матки. За даними В.Е. Родзинського та колег [51] при переносуванні вагітності у м'язовій тканині матки знижується вміст глікогену, РНК та окисно-відновних ферментів тоді, як при пролонгованій вагітності такі показники не відрізняються від доношеної вагітності. Одержані авторами результати свідчать про зниження метаболічних процесів у міометрії при перенесеній вагітності. Патогенез переносування, великою мірою, визначається змінами в плаценті, які в подальшому впливають на стан плода. Макроскопічно спостерігається збільшення маси плаценти при зменшенні її товщини. Поверхня плаценти сухвата, межі між часточками розмиті, нечіткі, можливе просочування тканин плаценти, оболонки та пуповини меконіальними водами [80]. На поверхні плаценти відстежуються білі інфаркти, кальцифікати, ділянки жирового переродження. Плодово-плацентарний коефіцієнт при перенесеній вагітності дорівнює 1,67 тоді, як при доношеній вагітності 1,62 [44]. При мікроскопічному дослідженні плаценти виявляються характерні для інволютивних процесів особливості: поширені склеротичні зміни строми ворсин і стінок судин; дистрофічні зміни кінцевих і стовбурових ворсин; підвищене відкладення фібриноїдного шару; зменшення кількості капілярів у термінальних ворсинках, морфологічні ознаки порушення кровотоку та ішемії [44, 81, 82]. Результати морфологічних і гістохімічних досліджень плаценти при переносуванні свідчать про зниження активності окисно-відновних процесів, зменшення вмісту глікогену, функціонально активних ліпідів, РНК, нейтральних мукополісахаридів [44]. При дистрофічних процесах збільшується трансплацентарний перехід білків "зони вагітності" через пошкоджені клітинні мембрани і мікроканали плаценти, підвищується рівень цих білків у

сироватці крові і знижується в тканинах плаценти, відмічається зниження рівня термостабільної плацентарної лужної фосфатази, яка регулює енергетичний обмін, що також обумовлює функціональну недостатність плаценти; знижується рівень трофобластического α -глобуліну і пов'язаного з вагітністю γ -глобуліну, внаслідок чого зменшуються продукція естрогенів і насичення ними організму [12, 83]. До інволюційних процесів в кінці доношеної, а далі і перенесеної вагітності відносяться циркуляторні розлади, які полягають в редукції плодово-плацентарного, кровообігу. Виникає спазм і облітерація просвіту стовбурових артерій, що на перших порах компенсується відкриттям артеріовенозних анастомозів. Поступово зменшується кількість функціонуючих капілярів і кінцевих - термінальних ворсин [82, 83]. За даними А. П. Милованов [44] середня концентрація кальцію в плацентарній тканині у першому триместрі вагітності складає 4 мг /г, у другому - 365 мг /г і вже на 40-му тижні - 1026 мг /м. При перенесеній вагітності цей показник може зростати в 3 рази, таке явище повністю відображає темпи мінералізації кісткового скелета плода. Звапнування плаценти відображає вміст кальцію, що надійшов з крові матері в кров'яне русло ворсин хоріона [51]. Одночасно відмічено і склеротичні процеси в судинах плаценти і плацентарного ложа за рахунок потовщення судинних стінок, звуження і облітерації просвіту та тромбозу судин, витончення гематохоріального бар'єру [82, 83]. На тлі перерахованих факторів спостерігаються гіпопластичні і атрофічні зміни ворсин хоріона – зменшення їх діаметра, ущільнення строми, розширення стромальних каналів, витончення хоріального епітелію та інші ознаки деструктивного характеру. В пуповині стоншується стінка вени і розширюється її просвіт. Цей процес обумовлений редукцією капілярного русла термінальних ворсин хоріона і розвитком відносної плацентарної гіпертензії, що супроводжується шунтуванням крові і підвищенням тиску у вені пуповини. В плода відбувається розтягування порожнини правого шлуночка і зміна частоти серцевих скорочень (ЧСС) [18, 82]. Одним з показників погіршення стану плода є зниження його рухової активності. Всі ці зміни стосуються, насамперед, плодової частини плаценти і мають певне фізіологічне значення, спрямоване на завершення внутрішньоутробного терміну розвитку плода та необхідність підготовки матері, плаценти і плода до розродження [44, 83]. Наслідком фізіологічних змін в плаценті (процес природної інволюції) є зниження внутрішньо-плацентарного кровотоку в крайових відділах плаценти з боку плода. Адекватно знижується кровообіг у міжворсинчатому просторі плаценти, спрямований на обмеження подальшого росту плода. Матка до терміну пологів досягає межі розтягування у поєднанні з мак-

симальним збільшенням інтраамніотичного гідродинамічного тиску [83]. Для своєчасного підвищення скорочувальної активності матки та початку розвитку автоматизованої родової діяльності виникають дегенеративні зміни в амніоні, хоріоні і децидуальній оболонках посліду, в результаті чого починається каскадний синтез простагландинів плодового (ПГЕ2) і материнського (ПГФ2) походження [69, 84]. На виділення простагландинів впливає інсуліноподібний фактор росту. Показано, що фосфорильований інсуліноподібний фактора росту (phIGFBP-1) відіграє важливу роль у прогнозуванні успішних вагінальних родів [85]. Інсуліноподібні фактори росту IGF I та IGF II – відомі агенти, що контролюють метаболічні процеси клітин і тканин [86, 87]. Ці фактори синтезуються трофобластом плаценти і фетальною мембраною з 6-го місяця вагітності. В біологічній рідині цей фактор зв'язується із спеціальними протеїнами і утворюється інсулінзв'язаний фактор (IGFBP-1) він також синтезується фетальними гепатоцитами, зернистою зоною фолікулів яєчника та децидуальними клітинами. Фосфорильовані форми (phIGFBP-1) у найбільшій кількості продукуються децидуальними клітинами які є між хоріоном і decidua. У сироватці крові вагітних цей протеїн підвищується. Він є головним протеїном амніотичної рідини і діагностується також у цервікальному секреті. IGFBP-1 є предиктором передчасних пологів та предиктором успішних вагінальних пологів при перенесеній вагітності [86]. Проте К. Kosinska-Kachynska та колеги [85] на основі аналізу великої кількості досліджень не підтримують рутинного скринінгу для phIGFBP-1 у прогнозуванні вагінальних родів при перенесеній вагітності. У випадку якщо, з якихось причин, родова діяльність не розвивається і почалися фізіологічні інволюційно-дистрофічні процеси в плаценті то, відповідно до заданої генетичною програмою, прогресують, в першу чергу, з плодової сторони процеси старіння. Швидкість їх розвитку може бути різною: повільною, швидкою, стрибкоподібною [25, 83]. Еволюцією передбачено безліч механізмів щодо захисту плода та збереження його життєдіяльності. Як правило, інтенсивність захисно-приспосувальних механізмів та їх ефективності зберігається в перші 1-2 тижні продовженої вагітності. У відповідь на відсутність розродження при доношеній вагітності і наявності плода в матці, тобто при перенесенні, в плаценті спочатку посилюються захисно-приспосувальні процеси, спрямовані на збереження кровопостачання плода такі як: гіперплазія термінальних ворсин, яка супроводжується збільшенням числа функціонуючих капілярів, розширення посткапілярних вену, ангіоматоз термінальних ворсин, гіперплазія капілярів хоріона, що компенсує зниження внутрішньо-плацентарного кровоплину [25, 83]. Ступінь ма-

ніфестації цих змін, в значній мірі, залежить від вихідного стану плаценти. Якщо перенесення вагітності відбувається на фоні порушення розвитку термінальних ворсин у зв'язку з відносно незрілістю плаценти (наявність у матері цукрового діабету, ізоімунізація), межі розвитку компенсаторно-приспосувальних механізмів можуть бути обмежені. Якщо, навпаки, мало місце передчасне і дисоційоване дозрівання ворсин (гіпертонічна хвороба, важкий гестоз), то відбувається швидке виснаження резервних можливостей плаценти. У такій ситуації може наступити анти-або інтранатальна смерть плода [25, 44]. При перенесенні вагітності на 5-10 днів може виникнути некомпенсована плацентарна недостатність, важка гіпоксія плода, а новонароджений може мати виражені ознаки перенесення. З іншого боку навіть при перенесенні на 11-14 днів плід може народитися в задовільному стані з відсутністю або з не явно вираженими ознаками перезрілості і гіпоксії. Справа в тому, що компенсаторно-приспосувальні реакції, у зрілій плаценті в кінці доношеної вагітності мають більш досконалий характер у порівнянні з ранніми термінами гестації [81]. В посиленні ефективності цих реакцій бере участь плід. У відповідь на зниження плодово-плацентарного кровоплину підвищується рухова активність плода, що стимулює кровообіг в плаценті. Зростає частота серцевих скорочень плода, посилюється перфузія судин віллізового кола. У крові матері підвищується рівень глюкози, яка є джерелом енергії для мозку плода. Одним з регуляторних механізмів, що зберігають постійність плодово-плацентарного кровоплину, є надходження крові в плаценту з печінки плода, де вона депонується в якості резерву (необхідний запас збереження плоду). Відомо, що впродовж однієї хвилини плацента може втрачати і накопичувати певний об'єм циркулюючої у ній крові [25, 83]. Гістохімічне дослідження плаценти при перенесеній вагітності показало зниження глікогену, окисно-відновних ферментів, нейтральних мукополісахаридів та підвищення кислих мукополісахаридів, що свідчить про порушення обміну вуглеводів у плацентарній тканині [3, 88, 89]. За даними окремих авторів [26] при перенесеній вагітності у плаценті знижується рівень K^+ у 2 рази та Na^+ більше ніж у 2 рази. Фоном для виникнення перенесення вагітності є багаточисленні фактори котрі впливають на репродуктивну функцію жінки. Зміни які виникають у плаценті є вторинними, однак вони можуть відігравати важливу роль у стероїдогенезі і виникненні родової діяльності. В даний час з'ясовано, що контроль за дозріванням і інволюцією плаценти здійснюють сигнальні молекули. Вся програма генетичного розвитку плода і плаценти, включаючи інвазію, диференціювання, ріст і інволюцію плодової частини плаценти моделюється за допомогою кис-

ню, білків, позаклітинного матриксу, цитокінів, факторів росту, простагландинів і гормонів [89]. Важлива роль у процесі розвитку та інволюції ворсинчатого дерева належить чинникам, регулюючим процес васкуляризації та апоптозу (ендотеліальний фактор росту, фактори неангіогенезу, екстрацелюлярного матриксу та інші). При зниженні процесів ангіогенезу, редукція кровотоку відбувається шляхом активації компонентів екстрацелюлярного матриксу. Проте дослідження плаценти на молекулярному рівні при перенесеній вагітності тільки починаються [82, 83]. При вираженій перенесеній вагітності (найчастіше в терміні 43-44 тижнів і пізніше) незмінно наростає матково-плацентарна ішемія, що еквівалентно відображає прогресуючу плацентарну недостатність. Поступово, а іноді, стрибкоподібно, знижується гемоперфузія міжворсинчатих просторів у периферичних відділах плаценти, що формує не функціонуючі котиледони. У амніоні ущільнюється, атрофується амніотрофічний епітелій, стоншується парієтальний трофобласт на рівні клітинних структур (зменшення об'єму цитоплазми, зморщення ядра). Відомо, що амніон виконує фільтраційну і ендокринну функції, тому при перенесеній вагітності погіршується режим фільтрації навколоплодових вод, розвивається маловоддя - характерна ознака перенесення вагітності та / або плацентарної недостатності [18, 19]. Існує ряд інших думок щодо причин перенесення вагітності.

Вади розвитку плода при перенесеній вагітності

Так, однією з причин перенесення вважають порушення функції адренало-гіпофізарної системи плода [81]. Запропонована авторами теорія полягає у специфічному захворюванні плода, і не пов'язана із старінням плаценти. Підтвердженням такого факту є те, що вади розвитку плода при перенесеній вагітності трапляються досить часто. Так, M.D. Rosen та J.C. Dickinson [90] спостерігали вади розвитку плода при перенесеній вагітності у 9,24%, при пролонгованій вагітності – 4,79%, при доношеній – 3,33%. Такі вади розвитку плода, як хвороба Дауна, полікістоз нирок, аненцефалія, гідроцефалія, мікроцефалія автори спостерігали тільки при перенесеній вагітності, що на їх думку було однією з причин перенесеної вагітності. За результатами досліджень Л.В. Діденко [24] патогенез

перенесення вагітності, пов'язаний з цілою низкою змін в організмі вагітної і плода. Основними слід вважати порушення в нейрогуморальній регуляції, порушення функціонального стану центральної нервової системи матері, зміни в матці та порушення стану плода (вроджені вади розвитку). Народження плода (при перенесенні вагітності на 1-2 тижні) без ознак перезрілості і гіпоксії може, свідчити тільки про добре збережених захисно-компенсаторних реакціях в системі материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, що має місце при невеликих ступенях перенесення в межах 1-2 тижнів у соматично здорових молодих жінок з неускладненим перебігом гестаційного процесу [91].

Клінічні симптоми перенесення вагітності, як правило, виражені не чітко тому діагностика такої вагітності створює значні проблеми. На сучасному етапі для діагностики пролонгованої та перенесеної вагітності проводиться комплексне обстеження, що включає визначення терміну вагітності на основі анамнезу та за формулами Негеле та Жорданія, календаря вагітності, зовнішнього та внутрішнього акушерського обстеження, кардіотокографію, доплерометрію, ультразвукове сканування, визначення рівня естрогенів та прогестерону в крові вагітних та за показами амніоцентез із подальшим дослідженням амніотичної рідини [1, 2, 9, 18-22, 51, 92, 93]. Передбачуваний термін вагітності слід визначати за сукупністю різних даних. За даними об'єктивного обстеження для перенесеної вагітності характерні: зменшення об'єму живота, який пояснюється дегідратацією плода, і поступовим виникненням його гіпотрофії та маловоддям внаслідок недостатності продукції амніотичної рідини, зниження тургору шкіри, великі розміри плода та обмеження його рухливості, збільшення щільності кісток черепа, виділення молока замість молозива, наявність незрілої шийки матки [2, 23-25].

Отже на сьогоднішній день, у науковій літературі, висвітлено багато факторів ризику перенесення вагітності, і всі вони є важливими прогностичними тестами, тому необхідне ретельне обстеження вагітних із врахуванням всіх можливих факторів ризику перенесення вагітності та її негативного впливу на процеси розвитку плода.

Літературні джерела References

1. Markin LB, Smutok SR. [Differentiated Approach to Pregnancy After 41st Week]. Medychni aspektu zdorov'ya zhinky. 2011;(2):5-9. Ukrainian.
2. Yaremko GE, Zhabchenko IA, Kovalenko TM. [Modern aspects of the problem of

- transplantation and prolongation of pregnancy]. Zhinochyy likar. 2013;(3):5-9. Ukrainian.

3. Chernukha EA. [Post-term and prolonged pregnancy]. Moskva: HEOTAR-Media; 2007. 207p. Russian.

4. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:169–73.
5. Vercoustre L, Nizard J. Perinatal risk at term and post-term revisited. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007;36(7):663–70.
6. Vayssière C, Haumonte JB, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, Le Ray C, Lopez E, Salomon LJ, Senat MV, Sentilhes L, Serry A, Winer N, Grandjean H, Verspyck E, Subtil D. Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(1):10–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.026.
7. Galla M, Symonds I, Murray H, Petraglia F, Smith R. Post term pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2012;4(3):175–87.
8. Nils-Halvdan Morken, Kari Klungsøyr, Rolv Skjaerven. Perinatal mortality by gestational week and size at birth in singleton pregnancies at and beyond term: a nationwide population-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14: 172. doi:10.1186/1471-2393-14-172.
9. Benyuk OV, Golota VYa, Ventskovskaya IB, Dindar OA, Lastovetskaya LD. [Pathological obstetrics]. Kyiv: Profesional; 2009. 340 p. Ukrainian.
10. Reznichenko GI. [Prolonged pregnancy]. Zaporizhzhya: Parytet; 1997. 156 p. Ukrainian.
11. Markin LB, Popovich AI, Prokip UY. [Correction of urinary magnesium insufficiency in the intermittent period]. *Aktualni pytannya pediatriyi akusherstva ta hinekolohiyi.* 2015;1:155–9. Ukrainian.
12. Markin LB, Yashchenko, LM. [Clinical and morphological aspects of prolonged and antenatal pregnancy]. *Aktualni pytannya pediatriyi akusherstva ta hinekolohiyi.* 2016;1:93–6. Ukrainian.
13. Olesen AW, Basso O, Olsen J. An estimate of the tendency to repeat postterm delivery. *Epidemiology.* 1999;10:468–9.
14. Caughey AB, Bishop J. Maternal complications of pregnancy increase beyond 40 weeks of gestation in low risk women. *J Perinatol.* 2006;26:540–5.
15. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE. Who is at risk for prolonged and postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):683e1–e5.
16. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First versus second trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(703):e1–e5.
17. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:155.e1–e6.
18. Sidorova IS. [Physiology and pathology of generic activity]. Moskva: Med. Pres; 2000. 318p. Russian.
19. Sidorova IS, Kulakov VI, Makarov IO. [Management with obstetrics]. Moskva: Medysyna; 2006. 1030 p. Russian.
20. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Forty weeks and beyond: pregnancy outcomes by week of gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96:291–329.
21. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Prolonged pregnancy: induction of labor and cesarean births. *Obstet Gynecol.* 2001;97:911.
22. Almstrom H, Granstrom L, Ekman G. Serial antenatal monitoring compared with labor induction in post-term pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:599–603.
23. Ailamazyan EA. [Obstetrics. National leadership]. Moskva: HEOTAR – Media; 2007. 704p. Russian.
24. Didenko LV. [Pregnancy is delayed. A modern view of pregnancy and delivery] *Zhinochyy likar.* 2010;1(27):39–41. Ukrainian.
25. Stepankovskaya GK, Gordeeva GD. [Obstetrics and gynecology]. Exmo-Press; 2010. 400p. Russian.
26. Bulyenko SD, Stepankovskaya GK, Vogel PI. [Pre-term and post-term pregnancy]. Kyiv: Zdorov'ya; 1982. 173 p. Russian.
27. Bakketeig L, Bergsjø P. Post-term pregnancy: magnitude of the problem. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC eds. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford, England: Oxford University Press; 1989. 765–75 p.
28. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG.* 2005;112:768–72.
29. Stotland NE, Washington AE, Caughey AB. Pre-pregnancy body mass index and length of gestation at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:378e1–e5.
30. Mogren I, Stenlund H, Hogberg U. Recurrence of prolonged pregnancy. *J. Epidemiol.* 1999;28(2):253–7. doi:10.1093/ije/28.2.253
31. Kistka ZA, Palomar L, Boslaugh SE. Risk for postterm delivery after previous postterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:241e1–e6.
32. Strizhakov AN. [Post-term pregnancy]. Moskva: vydavnytstvo "Dynastiya"; 2006. 145 p. Russian.
33. Laursen M, Bille C, Olesen AW. Genetic influence on prolonged gestation: a population-based Danish twin study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:489–94.
34. Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med.* 2010;38(2):111–9.
35. Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacelle J,

- Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1077–81.
36. Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000182.
37. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1081–3.
38. Stotland NE, Washington AE, Caughey AB. Pre-pregnancy body mass index and length of gestation at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:378e1–e5.
39. Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulphate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2916–20.
40. Smith SC, Barker PN. Placental apoptosis is increased in post-term pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1999;106(8):861–2.
41. Smith R, Smith JI, Shen X, Bowman ME, McGrath SA, Bisits AM, McElduff P, Giles WB, Smith DW. Patterns of plasma corticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2066–74.
42. Steselovich LYu, Mertsalova OV, Lazurenko VV. [The role of some immunological and humoral factors in the prediction of pregnancy overgrowth]. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal.* 2008;14(2):65–70. Russian.
43. Milovanov AP. [The pathology of the system is the mother-placenta fetus. Manual for doctors]. Moskva: Medytyna; 1999. 448 p. Russian.
44. Milovanov AP, Fedorova MV. [Correlation of the morphological and functional parameters of the placenta and the newborn with a normal, prolonged, and truly pregnant pregnancy]. *Arkhiv patolohiyi.* 2011;3:50–3. Russian.
45. Milovanov AP, Savelyev SV. [Intrauterine development of a person]. Moskva: MDV; 2006. 382p. Russian.
46. Sadler TV. [Medical Embryology by Langman. Translation of the 8th American Edition]. Lviv: Nautilus; 2001. 550p. Ukrainian.
47. Zadorozhnaya TD, Lukyanova IC. [Structural features of apoptosis in the placenta]. *Zhurnal Akademiyi medychnykh nauk Ukrayiny.* 1997;3(4):498–505. Russian.
48. Smith SC, Barker PN. Placental apoptosis is increased in post-term pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1999;106(8):861–2.
49. Väisänen-Tommiska Mervi, Nuutila Mika, Ylikorkala Olavi. Cervical Nitric Oxide Release in Women Postterm. *Obstetrics & Gynecology.* 2004;103(4):657–62.
- doi:10.1097/01.AOG.0000115509.10605.64
50. Stepankinskaya G.K. [Handbook of Obstetrics and Gynecology]. Kyiv: Zdoroviya; 1997. 515 p. Russian.
51. Radzinsky VE, Milovanov AP, Ordilyants IM, Gagaev CG, Morozov SG, Kondratyeva EN, Orazmuradov AA, Boltovskaya MN, Sobolev VA, authors; Radzinsky VE, Milovanov AP, editors. [Extraembryonic and amniotic structures in normal and complicated pregnancy]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2004. 393p. Russian.
52. Goodwin TM. A role for estriol in human labor, term and preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:208–13.
53. Ellis MJ, Livesey JH, Inder WJ, Prickett TC, Reid R. Plasma corticotrophin-releasing hormone and unconjugated estriol in human pregnancy: gestational patterns and ability to predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:94–9.
54. Fraser RF, McAsey ME, Coney P. Inhibin-A and Pro- α C Are Elevated in Preeclamptic Pregnancy and Correlate with Human Chorionic Gonadotropin. *American Journal of Reproductive Immunology.* 1998;40(1): 37–42.
55. Boulvain M, Kelly AJ, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochran Database Syst Rev.* 2007;(CD006971):168.
56. Buckley Sarah J. *Hormonal Physiology of Childbearing: Evidence and Implications for Women, Babies, and Maternal Care.* Washington, D.C: Childbirth Connection Programs National Partnership for Women and Families; 2015. 224 p.
57. Challis JR, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr. Rev.* 2011;21:514–50 DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/edrv.21.5.0407>
58. Strizhakov AN. [Modern methods of assessing the condition of the mother and fetus in high-risk pregnancies]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatalogii.* 2009;9(2):5–15. Russian.
59. Kitlinski ML, Kallen K, Marsal K, Olofsson P. Gestational age-dependent reference values for pH in umbilical cord arterial blood at term. *Obstet Gynecol.* 2003;102:338–45.
60. Yang R, You X, Tang X, Gao L, Ni X. Corticotropin-releasing hormone inhibits progesterone production in cultured human placental trophoblasts. *J Mol Endocrinol.* 2006;37(3):533–40.
61. Torricelli M, Ignacchiti E, Giovannelli A, Merola A. Maternal plasma corticotrophin-releasing factor and urocortin levels in postterm pregnancies. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:281–5.
62. Torricelli M, Novembri R, Voltolini C, Conti N, Biliotti G, Piccolini E. Biochemical and biophysical predictors of the response to the induction of labour in nulliparous postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:39e1–e6.

63. Zhabchenko IA, Khominskaya ZB, Yaremko GG, Kovalenko TM, Lischenko IP. [Retrospective evaluation of the secretion of stress-associated and pituitary-thyroid hormones during pregnancy]. *Women's Health*. 2015;3(99):81-2. Ukrainian.
64. Ellis MJ, Livesey JH, Donald RA. Circulating plasma corticotrophin-releasing factor like immunoreactivity. *J Endocrinol*. 1988;117:299-307.
65. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, Ouyang YB, Ouyang Y, Simmons CF, Equils O, Hewison M. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968-74. doi:10.4049/jimmunol.1003332.
66. Ganong V. [Human physiology]. Translation of the 20th American edition. Lviv: Bak; 2002. 868 p. Ukrainian.
67. Bosko O. [Histamine and histamine receptor blockers. Structural and functional aspects]. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya biolohichna*. 2012;60:40-57. Ukrainian.
68. Davydenko IS, Tyulenev OA. [Improvement of classification of placental chorionic villi, its substantiation by methods of information analysis and practical application, as achievements of scientists of the department of pathomorphology of Bukovinian State Medical University]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2014;13(2):108-11. Ukrainian.
69. Shawarby SA, Connell RJ. Induction of labour at term with vaginal prostaglandin preparations: a randomized controlled trial of Prostin vs Propress. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26:627-30.
70. Smolkova OV, Yaschenko LM. [Changes in mineral and albumin metabolism in pregnant women with arterial hypotonia as a risk factor for caries in children]. *Aktualni problemy pediatriyi v akusherstvi ta hinekolohiyi*. 2015;1:168-74. Ukrainian.
71. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-22.
72. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr*. 2009;139(6):1157-61.
73. Zarnani AH, Shahbazi M, Salek-Moghaddam A, Zareie M, Tavakoli M, Ghasemi J, Rezaie S, Moravej A, Torkabadi E, Rabbani H, Jeddi-Tehrani M. Vitamin D3 receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. *Fertil Steril*. 2010;93(8):2738-43.
74. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:146. doi:10.1186/1477-7827-9-146.
75. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;28(2):164-8.
76. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1535-41.
77. Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JS, Simsek S. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):853-65.
78. Thomson MJ. The physiological roles of placental corticotropin releasing hormone in pregnancy and childbirth. *Physiol Biochem*. 2013;69:559. doi:10.1007/s13105-012-0227-244
79. Shakhnenko VI. [Theory and method of prevention of vitamin B9 deficiency in senior pupils]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni VN Karazina. Seriya: Valeolohiia: suchasnist i maibutnie*. 2013;1066(16):123-8. Ukrainian.
80. Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, Faron G, Alexander S, Goffinet F, Ohlsson A, Goulet C, Turcot-Lemay L, Prendiville W, Marcoux S, Laperrière L, Roy C, Petrou S, Xu HR, Wei B. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med*. 2005;(353):909.
81. Fedorova MV, Smirnova TL. [Immunohistochemical differences of the placenta with prolonged and truly pregnant pregnancy]. *Vestnyk Chuvashskoho unyversyteta*. 2013;3:560-3. Russian.
82. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*. 6th ed. Springer, Heidelberg; 2012. 941 p.
83. Savelyeva GM. [Obstetrics]. Moskva: Medytyna; 2000. 816 p. Russian.
84. Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7(4):CD003101. doi:10.1002/14651858.CD003101.pub2.
85. Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, Bobrowska K, Kozlowski I, Wegrzyn P, Wielgos M. Phosphorylated IGFBP-1 in predicting successful vaginal delivery in post-term pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):45-52.
86. Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1894-8.
87. Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(6):546-51.
88. Lakatos VP, Leush SS, Ventskivska IB, Zagorodnya OS, Melnyk MM. [Histochemical

changes of placenta at premature detachment and others complications of pregnancy in view of common and distinctive features of pathogenesis]. *Zdorovye zhenshchiny*. 2008;1(33):51-6. Ukrainian.

89. Maevsky OE. [Investigatory-degenerative changes in litter in the physiological aging of the placenta and fetoplacental insufficiency]. *Biomedical biosocial antropology*. 2014;23:254-7. Ukrainian.

90. Rosen MG, Dickinson JC. Management of post-term pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326.

91. Yaremchuk TP. [Premature maturation of the placenta: the state of the problem and rational

obstetric tactics]. *Zhinochyy likar*. 2008;6:46. Russian.

92. Hofmeyr GJ, Neilson JP, Alfirevic Z, Crowther CA, Gulmezoglu AM, Hodnett ED, Gyte GML, Duley L. [Alfirevich and others. Cochrane leadership: pregnancy and childbirth]. Moskva: Lohosfera; 2010. 440p. Russian.

93. Shcherbina IM, Morgulian VB, Pyatykop-Chernyayeva OV, Dyomina LG. [Peculiarities of the effect of pregnancy transplantation on the formation of perinatal pathology of the fetal nervous system]. *Tavrycheskyy medyko-byolohycheskyy vestnyk*. 2012;15(2):222-3. Ukrainian.

Ященко Л.М. Сучасні уявлення про патогенетичні та прогностичні аспекти пролонгованої і переносеної вагітності.

Резюме. У огляді літературі висвітлено ряд причин переносування вагітності серед яких: зміна гормонального стану (високий рівень прогестинів та низький естрогенів), зміни у міометрії, імунний фактор, дисфункції гіпофізарно-адrenalової системи плода, зміни у центральній нервовій системі, склеротичні процеси в судинах плаценти та плацентарного ложа, витончення гематохоріального бар'єру, апоптоз клітин плаценти, зміна морфології судин пуповини, порушення мікроциркуляції. Показаний негативний вплив переносеної вагітності на стан новонародженого.

Ключові слова: пролонгована вагітність, переносена вагітність, фактори ризику.

Ященко Л.М. Современное представление о патогенетических и прогностических аспектах пролонгированной и переносенной беременности

Резюме. В обзоре литературы показано ряд причин перенашивания беременности среди которых: изменение гормонального статуса (высокий уровень прогестинов и низкий эстрогенов), изменения в миометрии, иммунологический фактор, дисфункции гипофизарно-адrenalовой системы плода, изменения в центральной нервной системе, склеротические процессы в сосудах плаценты и плацентарного ложа, изменения гематохоріального бар'єра, апоптоз клеток плаценты, изменение морфологи сосудов пуповины, нарушение микроциркуляции. Показано отрицательное влияние переносенной беременности на состояние плода.

Ключевые слова: пролонгированная беременность, переносенная беременность, факторы риска.