

# Зміни гемодинаміки в системі мати–плацента–плід залежно від фактора безпліддя та менеджмент вагітних після застосування репродуктивних технологій

Л. М. Вигівська, І. В. Майданник, О. О. Чорна, І. А. Усевич, М. С. Пучко, А. А. Момот,  
О. І. Осовецька-Сокол

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Під час вагітності найбільш значні зміни спостерігаються з боку серцево-судинної системи, яка є найважливішою в процесі життєзабезпечення. Ці зміни необхідні для досягнення точної відповідності рівня функціонування фізіологічних систем зростаючим енергетичним і пластичним потребам організму вагітної та плода.

Основним методом оцінювання стану матково-плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода є доплерометричне дослідження. Більшість робіт, присвячених вивченню кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерометрії, продемонстрували широкі можливості цього методу для прогнозування ускладнень вагітності, таких, як гестоз, затримка росту плода, передчасні пологи, а також негативних перинатальних результатів.

**Мета дослідження:** вивчення у динаміці II триместра гестації особливостей гемодинаміки у вагітних залежно від фактора безпліддя в анамнезі та визначення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу під час корекції гемодинамічних порушень системи мати–плацента–плід у динаміці вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

**Матеріали та методи.** Проведене проспективне клінічне обстеження 299 вагітних. До основної групи включено 249 жінок, вагітність яких настала у результаті використання ДРТ; до контрольної групи увійшли 50 вагітних зі спонтанною вагітністю.

На першому етапі дослідження залежно від причини безпліддя жінок основної групи розподілили на підгрупи: I підгрупа – 94 вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя в анамнезі, II підгрупа – 87 вагітних з ендокринним типом безпліддя в анамнезі, III підгрупа – 68 вагітних з чоловічим фактором безпліддя в анамнезі. На другому етапі залежно від призначеної терапії жінки були розподілені на підгрупи: літера А – жінки отримали запропонований лікувально-профілактичний та психоемоційний корекційний комплекс; літера Б – вагітні спостерігались відповідно до загальноновизнаних стандартів акушерської допомоги. Отже: підгрупа IA – 49 вагітних, підгрупа IB – 45, підгрупа IIA – 48, підгрупа IIB – 39, підгрупа IIIA – 36 та підгрупа IIIB – 32 вагітні.

Усім жінкам ультразвукове дослідження з визначенням швидкостей кровотоку (систоло-діастолічне співвідношення (СДС) в основних судинах за допомогою доплерометрії у термінах вагітності 16–17, 24–25 тиж та 27–28 тиж. Рекомендованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (РКЛПЗ) для вагітних після ДРТ є: прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспартат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція.

**Результати.** Зважаючи на виявлені в результаті виконання попереднього розділу дослідження порушення кровотоку в основних артеріях фетоплацентарного комплексу, проведено повторне обстеження у динаміці лікування на 27–28-у тижнях вагітності.

Середнє значення інтенсивності кровотоку у правій матковій артерії у жінок підгруп IA та IIA було достовірно нижчим (підгрупа IA – 1,6, підгрупа IB – 2,3,  $p < 0,05$ ; підгрупа IIA – 1,7, підгрупа IIB – 2,4;  $p < 0,05$ ), а також у лівій матковій артерії (підгрупа IA – 1,7, підгрупа IB – 2,5,  $p < 0,05$ ; підгрупа IIA – 1,6, підгрупа IIB – 2,3;  $p < 0,05$ ) і відповідало значенням вагітних з III підгрупи та контрольної групи.

Для оцінювання ефективності лікування РКЛПЗ у всіх вагітних основних груп на 34–35-у тижнях вагітності проведено комплексне ультразвукове обстеження: фетометрію, плацентографію та визначення кількості амніотичної рідини. Результати продемонстрували, що розміри плодів відповідали термінам гестації, а частота випадків симетричної затримки росту плода у вагітних підгруп IA та IIA значно знизилася (підгрупа IA – 2 (4,1%), підгрупа IB – 7 (15,5%); підгрупа IIA – 2 (4,2%), підгрупа IIB – 6 (15,4%);  $p < 0,05$ ). Новонароджені у жінок підгруп IA та IIA з'явилися на світ у передбачувані терміни пологів, що позитивно вплинуло на перинатальні результати.

Серед жінок, які отримували стандартну терапію (підгрупи IIA, IIB та IIIA), було зареєстровано по одному випадку затримки розвитку плода у кожній підгрупі. При застосуванні РКЛПЗ у вагітних підгруп IA та IIA відзначено суттєве зниження частоти плацентарної дисфункції (підгрупа IA – 7 (14,3%), підгрупа IB – 14 (31,1%); підгрупа IIA – 6 (12,5%), підгрупа IIB – 11 (28,2%);  $p < 0,05$ ), що супроводжувалося нормалізацією товщини плаценти, хоча й без статистично значущих відмінностей (підгрупа IA –  $37,1 \pm 0,3$  мм, підгрупа IB –  $40,2 \pm 0,3$  мм;  $p > 0,05$ , підгрупа IIA –  $37,3 \pm 0,5$  мм, підгрупа IIB –  $39,7 \pm 0,3$  мм;  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** При проведенні доплерометрії у жінок після застосування ДРТ у 16–17 тиж гестації виявлено відсутність двох основних критеріїв – стабільності та ідентичності показників фетоплацентарного кровотоку, зокрема в середній мозковій артерії (СМА), як кінцевої ланки гемодинамічних змін.

Так, у жінок з чоловічим фактором безпліддя СДС було співставне – 3,2 (3,1–3,3) порівняно зі спонтанною вагітністю, де цей показник становив 3,4 (3,4–3,5). У пацієток з ендокринним безпліддям спостерігалось достовірне підвищення кровотоку в СМА – 2,8 (2,7–2,9), а також збільшення показників у артерії пуповини. У плодів жінок з трубно-перитонеальним фактором спостерігався найнижчий периферійний опір у СМА – 4,4 (4,3–4,5).

Отримані результати визначення СДС в основних артеріях матки та фетоплацентарного комплексу в 27–28 тиж, фетометрії та амніометрії – в 34–35 тиж демонструють ефективність запропонованого комплексу заходів (прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспарат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція) в усуненні порушень гемодинаміки у вагітних після застосування ДРТ.

Показники СДС у маткових артеріях у підгрупі із запропонованим комплексом заходів були в 1,4 раза нижчими, ніж у жінок, у яких використовували стандартне ведення вагітності, та наближались до таких у жінок, у яких вагітність настала спонтанно; знизилася частота реєстрації випадків плацентарної дисфункції у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя завдяки застосуванню рекомендованого комплексу у 2,2 раза та з ендокринним – у 1,4 раза; знизилася частота фіксації аномальної кількості амніотичної рідини у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя за використання рекомендованого комплексу у 2,1 раза та з ендокринним – у 1,7 раза.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, перинатальні наслідки, стан плода, доплерометрія, затримка росту плода, допоміжні репродуктивні технології.

## Hemodynamic changes in the mother–placenta–fetus system depending on the infertility factor and the management of pregnant women after the use of reproductive technologies

L. M. Vygivska, I. V. Maidannyk, O. O. Chorna, I. A. Usevych, M. S. Puchko, A. A. Momot, O. I. Osovska-Sokol

During pregnancy the most significant changes are observed in the cardiovascular system, which is the most important in the process of life support. These changes are necessary to achieve an accurate correspondence of the level of functioning of physiological systems to the growing energy and plastic needs of the pregnant woman and the fetus.

The main method of assessing the state of uterine placental circulation and fetal hemodynamics is Doppler ultrasonography. Most of the researches devoted to the study of blood flow in the uterine arteries using Doppler have demonstrated the wide possibilities of this method for predicting pregnancy complications, such as gestosis, fetal growth retardation, premature birth, as well as negative perinatal outcomes.

**The objective:** to study the features of hemodynamics in pregnant women depending on the factor of infertility in the anamnesis in the dynamics of the second trimester of pregnancy and to determine the effectiveness of the proposed treatment and prevention complex during the correction of hemodynamic disorders of the mother-placenta-fetus system in the dynamics of pregnancy in women after the use of assisted reproductive technologies (ART) to improve the management of antenatal care and prevention of obstetric and perinatal complications.

**Materials and methods.** A prospective clinical examination of 299 pregnant women was conducted. The main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of the use of ART; the control group included 50 pregnant women with spontaneous pregnancy.

At the first stage of the study, depending on the cause of infertility the women in the main group were divided into subgroups: I subgroup – 94 pregnant women with a tubal infertility, II subgroup – 87 pregnant women with a history of endocrine type of infertility, III subgroup – 68 pregnant women with a history of male factor infertility. At the second stage, depending on the prescribed therapy, women were divided into subgroups: letter A – women received the proposed therapeutic and prophylactic and psycho-emotional correction complexes; letter B – pregnant women were observed in accordance with generally accepted standards of obstetric care. So: subgroup IA – 49 pregnant women, subgroup IB – 45, subgroup IIA – 48, subgroup IIB – 39, subgroup IIIA – 36 and subgroup IIIB – 32 pregnant women.

All women underwent ultrasound examination with determination of blood flow velocity (systolic/diastolic (SR) ratio) in the main vessels using Doppler ultrasonography at 16–17, 24–25 and 27–28 weeks of gestation. The recommended therapeutic-preventive complex (RCTPC) for pregnant women after ART is: progesterone support, magnesium saturation, folic acid, L-arginine aspartate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, long-term psychological correction.

**Results.** Given the blood flow disorders in the main arteries of the fetoplacental complex identified in the previous stage of the study, a repeated examination was performed in the dynamics of treatment at 27–28 weeks of pregnancy.

The average value of blood flow intensity in the right uterine artery in women of subgroups IA and IIA was significantly lower (IA subgroup – 1.6, IB subgroup – 2.3,  $p < 0.05$ ; subgroup IIA – 1.7, subgroup IIB – 2.4;  $p < 0.05$ ), as well as in the left uterine artery (subgroup IA – 1.7, subgroup IB – 2.5,  $p < 0.05$ ; subgroup IIA – 1.6, subgroup IIB – 2.3;  $p < 0.05$ ) and corresponded to the values of pregnant women from subgroup III and the control group.

To assess the effectiveness of treatment of RCTPC in all pregnant women of the main groups at 34–35 weeks of pregnancy, a comprehensive ultrasound examination was performed: fetometry, placentography and determination of the amount of amniotic fluid. The results showed that the sizes of the fetuses corresponded to the gestational age, and the frequency of cases of symmetric fetal growth retardation in pregnant women of subgroups IA and IIA significantly decreased (subgroup IA – 2 (4.1%), subgroup IB – 7 (15.5%); subgroup IIA – 2 (4.2%), subgroup IIB – 6 (15.4%),  $p < 0.05$ ). Newborns in women of subgroups IA and IIA were born at the expected term of delivery, which had a positive effect on perinatal outcomes. Among women receiving standard therapy (subgroups IIA, IIB and IIIA), one case of fetal growth retardation was determined in each subgroup. When using RCTPC in pregnant women of subgroups IA and IIA, a significant decrease in the incidence of placental dysfunction was found (subgroup IA – 7 (14.3%), subgroup IB – 14 (31.1%); subgroup IIA – 6 (12.5%), subgroup IIB – 11 (28.2%);  $p < 0.05$ ), which was accompanied by normalization of placental thickness, although without statistically significant differences (subgroup IA –  $37.1 \pm 0.3$  mm, subgroup IB –  $40.2 \pm 0.3$  mm;  $p > 0.05$ , subgroup IIA –  $37.3 \pm 0.5$  mm, subgroup IIB –  $39.7 \pm 0.3$  mm;  $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** When conducting Doppler ultrasonography in women after the use of ART at 16–17 weeks of gestation, the absence of two main criteria was revealed - stability and identity of fetoplacental blood flow indicators, in particular in the middle cerebral artery (MCA), as the final link of hemodynamic changes.

Thus, in women with male factor infertility, the S/D ratio was comparable – 3.2 (3.1–3.3) compared to spontaneous pregnancy, where this indicator was 3.4 (3.4–3.5). In patients with endocrine infertility, a significant increase in blood flow in the MCA was observed – 2.8 (2.7–2.9), as well as an increased indicators in the umbilical artery. In fetuses of women with tubal factor, the lowest peripheral resistance in the MCA was observed – 4.4 (4.3–4.5).

The obtained results of determining the S/D ratio in the main arteries of the uterus and fetoplacental complex at 27–28 weeks, fetometry and amniometry at 34–35 weeks demonstrate the effectiveness of the proposed complex of measures (progesterone support, magnesium saturation, folic acid, L-arginine aspartate, omega-3 polyunsaturated fatty acids, long-term psychological correction) in eliminating hemodynamic disorders in pregnant women after the use of ART.

The S/D ratio indicators in the uterine arteries in the subgroup with the proposed complex of measures were 1.4 times lower than in women who used standard pregnancy management, and approached those in women in whom pregnancy occurred spontaneously; the frequency of placental dysfunction in pregnant women with tubal infertility factor decreased due to the use of the recommended complex by 2.2 times and with endocrine one – by 1.4 times; The frequency of abnormal amount of amniotic fluid in pregnant women with tubal infertility factor decreased by 2.1 times when using the recommended complex, and with endocrine infertility – by 1.7 times.

**Keywords:** pregnancy, childbirth, perinatal consequences, fetal condition, Doppler ultrasound, fetal growth restriction, assisted reproductive technologies.

Під час вагітності найбільш значні зміни спостерігаються з боку серцево-судинної системи, яка є найважливішою в процесі життєзабезпечення. Ці зміни необхідні для досягнення точної відповідності рівня функціонування фізіологічних систем зростаючим енергетичним і пластичним потребам організму вагітної та плода. Вони пов'язані з посиленням обмінних процесів та вираженими нейрогормональними й ендокринними змінами, які виникають під час вагітності, а також з механічними факторами, зумовленими збільшенням маси тіла вагітної, ростом плода, високим розташуванням діафрагми, зміною положення серця, певним перегином великих судин і виникненням плацентарного кровообігу [1, 2].

Гемодинамічні зміни під час вагітності є адаптацією до співіснування організмів вагітної та плода і включають: приріст об'єму крові, збільшення серцевого викиду, підвищення частоти серцевих скорочень і венозного тиску [3–5].

Основним методом оцінювання стану матково-плацентарного кровообігу та гемодинаміки плода є доплерометричне дослідження [6–8]. Більшість робіт, присвячених вивченню кровотоку в маткових артеріях за допомогою доплерометрії, продемонстрували широкі можливості цього методу для прогнозування ускладнень вагітності, таких, як гестоз, затримка росту плода, передчасні пологи, а також негативних перинатальних результатів [9–13]. Водночас досі немає єдиної думки щодо доцільності використання доплерометрії як скринінгового методу та визначення оптимальних термінів вагітності для проведення цього дослідження [14–16]. Також відсутня узгодженість щодо критеріїв, які описують патологічний тип кривих швидкостей кровотоку в першій половині вагітності [15, 17–21].

**Мета дослідження:** вивчення в динаміці II триместра гестації особливостей гемодинаміки у вагітних залежно від фактора безпліддя в анамнезі та визначення ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу під час корекції гемодинамічних порушень системи мати-плацента-плід у динаміці вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом 2019–2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський пологовий будинок №3» та Клінічній лікарні «Феофанія» Дер-

жавного управління справами проведено проспективне клінічне обстеження 299 вагітних:

- до основної групи (ОГ) включено 249 жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ,
- до контрольної групи (КГ) увійшли 50 вагітних зі спонтанною вагітністю.

На першому етапі дослідження залежно від причини безпліддя жінок основної групи розподілили на підгрупи:

- I підгрупа – 94 вагітні з трубно-перитонеальним типом безпліддя в анамнезі,
- II підгрупа – 87 вагітних з ендокринним типом безпліддя в анамнезі,
- III підгрупа – 68 вагітних з чоловічим фактором безпліддя в анамнезі.

На другому етапі залежно від призначеної терапії ці жінки були розподілені на такі підгрупи: літера А – жінки отримали запропоновані лікувально-профілактичний та психоемоційний корекційний комплекси; літера Б – вагітні спостерігались відповідно до загальноновизнаних стандартів акушерської допомоги. Отже: підгрупа IA – 49 вагітних, підгрупа IB – 45 пацієнток, підгрупа IА – 48, підгрупа ІВ – 39 вагітних, підгрупа ІІА – 36 та підгрупа ІІВ – 32 вагітні

Усі вагітні були обстежені відповідно до стандартів якості за Наказами Міністерства охорони здоров'я України № 1437 «Стандарти медичної допомоги «Нормальна вагітність» від 09.08.2022 р., № 787 «Порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» від 09.09.2013 р. [22, 23].

Усім жінкам досліджуваних груп в динаміці вагітності проводили ультразвукове дослідження з визначенням швидкостей кровотоку в основних судинах за допомогою доплерометрії. Дослідження виконували на апараті «Acuson X300» («Siemens», Німеччина) з використанням забезпечення для визначення гестаційної маси плода і терміну вагітності та секторального датчика з частотою сканування 3,5 МГц у термінах вагітності 16–17, 24–25 тиж та 27–28 тиж.

Для визначення особливостей кровотоку оцінювали гемоциркуляцію в маткових артеріях (МА), середньомозкової артерії плода (СМА), артерії пуповини (АП) та в аорті плода за допомогою кольорового доплерівського картування (КДК). Дослідження особливостей кровотоку передбачало визначення стандартних показників систоло-діастолічного співвідношення – СДС [7, 11–13, 17].

Рекомендованим комплексом лікувально-профілактичних заходів (РКЛПЗ) для вагітних після застосування ДРТ є:

1. Прогестеронова підтримка (мікронізований прогестерон перорально або вагінально 200–400 мг двічі на добу) з 18-го тижня до 36-го тижня з корекцією доз препаратів прогестерону залежно від клінічної картини перебігу вагітності [24].
2. Магнієве насичення (магнію оксид легкий 342 мг і магнію карбонат легкий 670 мг, що відповідає іонам магнію 365 мг, по одній шипучій таблетці один раз на добу протягом вагітності).
3. Фолієва кислота – із розрахунку 200 мкг фолієвої кислоти та 200 мкг метафоліну по 1 таблетці 1 раз на добу перорально під час їжі до вагітності та протягом перших 16 тиж вагітності.
4. L-аргініну аспартат у розчині для перорального використання по 5 мл (1 мл розчину містить 200 мг L-аргініну аспартату) 3 рази на добу, починаючи з 8-го тижня вагітності до 16-го тижня вагітності.
5. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти по 1 капсулі тричі на добу, починаючи з 12-го тижня вагітності.
6. Тривала психологічна корекція – напередодні застосування програми ДРТ, на 8–10-у, 16–18-у та 28–30-у тижнях вагітності. Для жінок досліджуваних груп заняття з психокорекції проводили у закритій однорідній групі (від 7 до 12 учасниць) з періодичністю 3 рази на тиждень по 1,5 години протягом 2–3 тиж.

Психокорекція базувалася в основному на методі кататимно-імажинативного переживання образів, так само застосовували елементи тілесно-орієнтованих методів і аутогенного тренування. Проводили виявлення негативних тригерів, їхнє руйнування, що сприяло поліпшенню психологічного і соматичного стану респондентів. Крім того, робота в групі була спрямована на гармонізацію особистості, вихід із вузького егоцентричного світу та залучення в транспersonальні переживання.

Дослідження не містило ризику для пацієнток і виконувалось відповідно до затверджених біоетичних норм, наукових підходів, стандартів та правил щодо нормативів проведення клінічних досліджень, що передбачають залучення пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол № 118 від 18.01.2019 р.). У всіх жінок напередодні дослідження отримували поінформовану згоду.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS Release 19.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A).

Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та його аналога для непараметричних розподілів – критерію Манна–Уїтні [25].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для виконання однієї з частин цього дослідження проведено доплерометрію основних судин матки в першій половині вагітності, а також досліджували судини пуповини та плода (СМА та АП) у другій половині вагітності.

СДС для правої маткової артерії (ПМА) було таким: I група – 2,6 (2,5–3,2), II група – 3,1 (2,5–3,3), III група – 2,1 (1,9–2,6). Подібні результати були отримані під час аналізу швидкостей кровотоку в лівій маткової артерії (ЛМА): I група – 2,7 (2,5–2,9), II група – 3,2 (2,6–3,4), III група – 2,2 (1,9–2,5), що перевищує аналогічні показники кровотоку в маткових артеріях у жінок КГ. Для ПМА значення становило 1,6 (1,5–1,8), для ЛМА – 1,8 (1,6–2,0).

Це свідчить про ймовірну неповноцінність другої хвилі інвазії трофобласта, яка має завершитись до цього терміну вагітності.

У вагітних контрольної групи СДС в АП плода майже не відрізнялось від показників вагітних I та III груп (КГ – 3,4 (3,3–3,5), I група – 3,5 (3,5–3,6), III група – 3,3 (3,5–3,6);  $p > 0,05$ ). Водночас у пацієнток II групи спостерігалось значне підвищення значення кровотоку в АП (СДС – 4,5 (4,4–4,7);  $p < 0,05$ ), що свідчить про підвищення периферійного судинного опору в плаценті. Це, ймовірно, зумовлено зниженням васкуляризації та ураженням мікросудин кінцевих ворсин.

Під час аналізу кровотоку в СМА плода у жінок контрольної групи показник СДС був 3,4 (3,4–3,5), що співпадало з показником в АП – 3,4 (3,3–3,5);  $p > 0,05$  (табл. 1).

Під час дослідження у вагітних з ДРТ було виявлено відсутність двох основних критеріїв – стабільності та ідентичності показників фетоплацентарного кровотоку.

Зокрема, у жінок III групи відзначено підвищення інтенсивності кровотоку в СМА, що проявлялося значним зниженням показника СДС – 3,2 (3,1–3,3), порівняно з КГ, де цей показник становив 3,4 (3,4–3,5) ( $p < 0,05$ ). У пацієнток II групи спостерігалось достовірне підвищення кровотоку в СМА – 2,8 (2,7–2,9), а також збільшення показників у АП ( $p < 0,05$ ).

Рання централізація кровообігу плода з гіперперфузією його інтракраніальних структур на тлі недостатності фетоплацентарної гемодинаміки стала одним із компенсаторних механізмів системи мати–плацента–плід.

У плодів жінок I групи спостерігався найнижчий периферійний опір у СМА – 4,4 (4,3–4,5);  $p < 0,05$ . Це свідчило про значне зниження інтенсивності церебрального кровотоку порівняно з іншими групами.

Допплерометрія є одним з провідних методів діагностики стану фетоплацентарного комплексу, проте цей метод практично не використовується у I триместрі вагітності, а враховуючи отримані дані змін гемодинаміки у вагітних після застосування ДРТ, вбачається доцільним проведення доплерометрії у I триместрі [4, 6, 8].

Одним з обов'язкових правил дослідження матково-фетоплацентарної гемодинаміки є визначення швидкості кровообігу в МА. Дослідження кровотоку в інтервельозному просторі далеко не всіма

Показники систоло-діастолічного співвідношення у II триместрі (16–17 тиж)

Досліджувані судини	ОГ, n = 249			КГ, n = 50
	I група, n = 94	II група, n = 87	III група, n = 68	
ПМА	2,6 (2,5-3,2)	3,1 (2,5-3,3)	2,1 (1,9-2,6)	1,6 (1,5-1,8)
ЛМА	2,7 (2,5-2,9)	3,2 (2,6-3,4)	2,2 (1,9-2,5)	1,8 (1,6-2,0)
АП	3,5 (3,5-3,6)	4,5 (4,4-4,7)	3,3 (3,2-3,6)	3,4 (3,3-3,5)
СМА	4,4 (4,3-4,5)	2,8 (2,7-2,9)	3,2 (3,1-3,3)	3,4 (3,4-3,5)

Показник	Імовірність помилки, p					
	КГ-III	КГ-II	КГ-I	II-III	I-III	I-II
ПМА	0,674	0,0001	0,0001	0,0001	0,0238	0,0221
ЛМА	0,557	0,0001	0,0001	0,0161	0,048	0,0183
АП	0,693	0,0001	0,0482	0,0001	0,2674	0,0206
СМА	0,069	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

авторами розглядається як необхідний діагностичний критерій, в той час як інші – наполягають на необхідності цього дослідження для прогнозування та діагностики ускладнень вагітності [7, 8]. Навіть сьогодні ведуться дискусії щодо методики його виконання. Збільшення тиску у фетоплацентарному руслі призводить до розширення функціональної площі і збільшує площу газообміну. В той самий час дослідження гемодинаміки в АП дозволяє оцінити характер змін у кровопостачанні та провести ранню діагностику в разі ускладнення вагітності [4].

На 25-у тиждень вагітності під час ультразвукового дослідження у більшості випадків фетометричні показники відповідали терміну гестації. Ознаки початкового ступеня симетричної затримки росту плода (ЗРП) найчастіше виявляли у вагітних I (20 – 21,3%) та II груп (22 – 25,3%), рідше – у жінок III групи (5 – 7,3%) та контрольної групи (2 (4,0%);  $p < 0,05$ ).

Гіперпластичні та деструктивні зміни в плаценті були зафіксовані у 26 (27,7%) вагітних I групи, 21 (24,1%) вагітної II групи, 14 (20,6%) вагітних III групи та у 5 (10,0%) жінок контрольної групи

( $p < 0,05$ ). Середня товщина плаценти у жінок досліджуваних груп значно не відрізнялась: I група –  $37,4 \pm 0,5$  мм, II група –  $38,1 \pm 0,4$  мм, III група –  $36,8 \pm 0,6$  мм, КГ –  $35,9 \pm 0,4$  мм ( $p > 0,05$ ).

Подальший аналіз гемодинаміки фетоплацентарного комплексу на 24–25-у тижнях виявив певні закономірності, які сприяють прогнозуванню перебігу вагітності (табл. 2). У вагітних контрольної групи показники кровотоку в МА залишались стабільними, майже не відрізняючись від значень на 16–17-у тижнях.

Однак було відзначено збільшення кровотоку в АП (СДС – 3,1 (2,6–3,4) разом із підвищенням судинного опору в СМА (СДС – 4,1 (3,6–4,4)). Це може бути пояснено зростанням периферійного опору в СМА для захисту головного мозку від надлишкового надходження кисню, що може розглядатись як скринінговий маркер нормального перебігу вагітності.

У вагітних II групи за зниженої інтенсивності матково-фетоплацентарної гемодинаміки (високі значення СД у ПМА, ЛМА та АП були виявлені ознаки централізації плодового кровообігу, що проявлялися низькими значеннями СДС у СМА (СДС – 3,4 (3,3–3,5).

Таблиця 2

Показники СДС у матково- і фетоплацентарних судинах у 24–25 тиж гестації

Досліджувані судини	ОГ, n = 249			КГ, n = 50
	I група, n = 94	II група, n = 87	III група, n = 68	
ПМА	2,4 (2,2–2,4)	2,4 (2,1–2,6)	1,7 (1,5–1,9)	1,6 (1,5–1,7)
ЛМА	2,4 (2,0–2,6)	2,3 (2,0–2,5)	1,8 (1,6–2,0)	1,7 (1,6–1,8)
АП	3,6 (3,4–3,7)	3,5 (3,4–3,6)	3,1 (2,7–3,4)	3,1 (2,6–3,4)
СМА	4,6 (4,5–4,8)	3,4 (3,3–3,5)	4,0 (3,5–4,4)	4,1 (3,6–4,4)

Показник	Імовірність помилки, p		
	I-КГ	II-КГ	III-КГ
ПМА	0,001	0,001	0,665
ЛМА	0,001	0,001	0,485
АП	0,007	0,007	0,200
СМА	0,001	0,001	0,241

У вагітних I групи спостерігалися найвищі значення показника СДС як в АП (СДС – 3,6 (3,4–3,7), так і в СМА (СДС – 4,6 (4,5–4,8), що може свідчити про відсутність компенсаторного механізму, здатного забезпечити належну церебральну гемодинаміку.

У II триместрі вагітності серед жінок досліджуваних груп встановлено достовірні відмінності значень СДС у ПМА: I група – 2,6 (2,5–3,2), II група – 3,1 (2,5–3,3), III група – 2,1 (1,9–2,6) та в ЛМА: I група – 2,7 (2,5–2,9), II група – 3,2 (2,6–3,4), III група – 2,2 (1,9–2,5). Це, ймовірно, свідчить про недостатню інвазію трофобласта, яка завершується до цього терміну гестації. Також виявлено достовірне підвищення показника кровотоку в АП (СДС – 4,5 (4,4–4,7);  $p < 0,05$ ) – це інформує про зростання опірності в судинах плодової частки, що реалізується шляхом уповільнення кровопостачання з ушкодженням капілярів термінальних ворсин.

Підвищення інтенсивності кровотоку в АП (СДС – 3,1 (2,6–3,4) разом зі зростанням периферійного опору в СМА (СДС – 4,1 (3,6–4,4) у вагітних контрольної групи може бути маркером нормального перебігу вагітності, оскільки свідчить про прогресивне збільшення периферійного опору в СМА.

Зважаючи на виявлені порушення кровотоку в основних артеріях фетоплацентарного комплексу, було проведено повторне його обстеження у динаміці лікування на 27–28-у тижнях вагітності, враховуючи РКЛПЗ (табл. 3).

Середнє значення інтенсивності кровотоку у ПМА у жінок підгруп ІА та ІА було достовірно нижчим (підгрупа ІА – 1,6, підгрупа ІБ – 2,3,  $p < 0,05$ ; підгрупа ІА – 1,7, підгрупа ІБ – 2,4,  $p < 0,05$ ), а також у ЛМА (підгрупа ІА – 1,7, підгрупа ІБ – 2,5,  $p < 0,05$ ; підгрупа ІА – 1,6, підгрупа ІБ – 2,3,  $p < 0,05$ ) і відповідало значенням вагітних з III підгрупи та контрольної групи.

Під час вивчення інтенсивності кровотоку в АП і СМА відзначено тенденцію до зниження цих показників, що розцінено як наближення до нормальних значень.

На підставі нашого досвіду та даних інших фахівців, найбільш значущими ускладненнями III триместра вагітності є: загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, порушення стану плода, негативні зміни мікробного складу піхви та кишечника, а також анемія I–II ступеня [26, 27].

Частота плацентарної дисфункції у вагітних із застосуванням ДРТ становила 32,5–86,6% [11, 26–28].

Водночас проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на нормалізацію функції плаценти та кровотоку у системі мати–плацента–плід, дозволяє пролонгувати вагітність і сприяє народженню дітей з високою оцінкою за шкалою Апгар. До комплексу таких заходів входять препарати з вазоактивною дією, метаболічні засоби та донатори оксиду азоту, гепатотропні препарати, вітамінні та імуномодулювальні комплекси. Форми застосування препаратів і тривалість їхнього використання залежать від ступеня змін у взаємодії між плодом та плацентою, ефективності терапії та індивідуальних особливостей вагітної [11,28].

Для оцінювання ефективності РКЛПЗ у всіх вагітних основних груп на 34–35-у тижнях вагітності проведено комплексне ультразвукове дослідження: фетометрію, плацентографію та визначення кількості амніотичної рідини. Результати продемонстрували, що розміри плодів відповідали термінам гестації, а частота випадків симетричної ЗРП у вагітних підгруп ІА та ІА значно знизилася (підгрупа ІА – 2 (4,1%), підгрупа ІБ – 7 (15,5%); підгрупа ІА – 2 (4,2%), підгрупа ІБ – 6 (15,4%);  $p < 0,05$ ). Новонароджені від жінок підгруп ІА та ІА з'явилися на світ у передбачувані терміни, що позитивно вплинуло на перинатальні результати.

Серед жінок, які отримували стандартну терапію (підгрупи ІА, ІБ та ІА), було зареєстровано по одному випадку ЗРП у кожній підгрупі. При застосуванні РКЛПЗ у вагітних підгруп ІА та ІА відзначено суттєве зменшення кількості випадків плацентарної дисфункції (підгрупа ІА – 7 (14,3%), підгрупа ІБ – 14 (31,1%); підгрупа ІА – 6 (12,5%), підгрупа ІБ – 11 (28,2%);  $p < 0,05$ ). Це супроводжувалося нормалізацією товщини плаценти, хоча й без статистично значущих відмінностей (підгрупа ІА –  $37,1 \pm 0,3$  мм, підгрупа ІБ –  $40,2 \pm 0,3$  мм;  $p > 0,05$ , підгрупа ІА –  $37,3 \pm 0,5$  мм, підгрупа ІБ –  $39,7 \pm 0,3$  мм;  $p > 0,05$ ).

Частота виявлення аномальної кількості амніотичної рідини у вагітних, що проходили РКЛПЗ, була вдвічі нижчою порівняно з тими, хто отримував загальноприйнятну терапію (підгрупа ІА – 5 (10,2%), підгрупа ІБ – 12 (26,7%);  $p < 0,05$ , підгрупа ІА – 3 (6,3%), підгрупа

Таблиця 3

**Показники матково- і фетоплацентарної гемодинаміки (СДС) у 27–28 тижнів у вагітних після застосування ДРТ та проведення РКЛПЗ**

Досліджувані судини	ОГ, n = 249						КГ, n = 50
	I група, n = 94		II група, n = 87		III група, n = 68		
	Підгрупа ІА, n = 49	Підгрупа ІБ, n = 45	Підгрупа ІА, n = 48	Підгрупа ІБ, n = 39	Підгрупа ІА, n = 36	Підгрупа ІБ, n = 32	
ПМА	1,6* (1,5–1,8)	2,3 (2,2–2,4)	1,7* (1,5–1,8)	2,4 (2,1–2,6)	1,6 (1,5–1,9)	1,7 (1,5–1,9)	1,7 (1,5–1,9)
ЛМА	1,7* (1,6–1,9)	2,5 (2,0–2,6)	1,6* (1,5–1,9)	2,3 (2,0–2,5)	1,7 (1,6–2,0)	1,8 (1,6–2,0)	1,8 (1,6–1,9)
АП	3,1 (2,6–3,5)	3,5 (3,4–3,7)	3,0 (2,6–3,5)	3,5 (3,4–3,6)	3,2 (2,7–3,4)	3,1 (2,7–3,4)	3,2 (2,6–3,5)
СМА	4,1 (3,6–4,4)	4,7 (4,1–4,8)	4,0 (3,6–4,4)	4,4 (3,8–4,6)	4,1 (3, –4,4)	4,0 (3,5–4,4)	4,2 (3,6–4,5)

Примітка. \* – Достовірні відмінності між підгрупами А і Б ( $p < 0,05$ ) у межах групи.

ПБ – 8 (20,5%);  $p < 0,05$ ), а середній амніотичний індекс у підгрупах ІБ та ПБ був незначно вищий (підгрупа ІА –  $13,4 \pm 0,4$  мм, підгрупа ІБ –  $17,4 \pm 0,4$  мм;  $p > 0,05$ , підгрупа ІА –  $12,9 \pm 0,4$  мм, підгрупа ПБ –  $16,8 \pm 0,4$  мм;  $p > 0,05$ ).

### ВИСНОВКИ

Під час проведення доплерометрії у жінок після застосування ДРТ у 16–17 тиж виявлено відсутність двох основних критеріїв – стабільності та ідентичності показників фетоплацентарного кровотоку, зокрема в середньомозковій артерії плода (СМА), як кінцевої ланки гемодинамічних змін. Так, у жінок з чоловічим фактором безпліддя показник був зіставним – 3,2 (3,1–3,3) порівняно з показником жінок зі спонтанною вагітністю, у яких він становив 3,4 (3,4–3,5). У пацієнок з ендокринним безпліддям спостерігалось достовірне підвищення кровотоку в СМА – 2,8 (2,7–2,9), а також збільшення показників у артерії пуповини. У плодів жінок з трубно-перитонеальним фактором спостерігався найнижчий показник периферійного опору у СМА – 4,4 (4,3–4,5).

Отримані результати визначення систоло-діастолічного співвідношення (СДС) в основних артеріях

матки (АМ) та фетоплацентарного комплексу в 27–28 тиж, фетометрії та амніометрії в 34–35 тиж демонструють ефективність запропонованого комплексу заходів (прогестеронова підтримка, магнієве насичення, фолієва кислота, L-аргініну аспартат, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, тривала психологічна корекція) при лікуванні порушень гемодинаміки у вагітних після застосування ДРТ.

Показник СДС у маткових артеріях у підгрупі із запропонованим комплексом заходів був в 1,4 раза нижчий, ніж у жінок, котрі отримували стандартне ведення вагітності, та наближався до показників жінок, у яких вагітність настала спонтанно. Фіксували зниження: частоти плацентарної дисфункції завдяки застосуванню рекомендованого комплексу у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя – у 2,2 раза та з ендокринним – в 1,4 раза; частоти виявлення аномальної кількості амніотичної рідини за використання рекомендованого комплексу у вагітних з трубно-перитонеальним фактором безпліддя – у 2,1 раза та з ендокринним – в 1,7 раза.

**Конфлікт інтересів.** Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Вигівська Лілія Миколаївна** – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ.

*E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua  
ORCID: 0000-0001-8939-2239

**Майданник Ігор Віталійович** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406

**Чорна Олена Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* chorna@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-9137-5056

**Усевич Ігор Анатолійович** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184

**Пучко Марина Сергіївна** – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-2936-7741

**Момот Альона Анатоліївна** – канд. мед. наук, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* afnag3@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7120-0307

**Осовецька-Сокол Ольга Іванівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0009-0000-3984-4022

### Information about the authors

**Vygivska Lilia M.** – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0000-0001-8939-2239

**Maidannyk Igor V.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406

**Chorna Olena O.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* maidannyk@nmu.ua

ORCID: 0000-0003-0849-0406

**Usevych Igor A.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* 7870587@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5200-8184

**Puchko Maryna S.** – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0000-0002-2936-7741

**Momot Aliona A.** – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* afnag3@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7120-0307

**Osovetska-Sokol Olga I.** – MD, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* obstetrics.gyn3@nmu.ua

ORCID: 0009-0000-3984-4022

## ПОСИЛАННЯ

1. Akhemiichuk Yu, Slobodian O, Lavriv L. Prenatal development of organs and body structure. *Experimental Clin Med*. 2014;(3):18-21.
2. Kalinivska IV, Lisova KM. Features of development of the embryo in pregnant women with the dysfunction of child-bearing. *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2017;26(7):91-4. doi: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.16.
3. Aggarwal N, Sharma GL. Fetal ultrasound parameters: Reference values for a local perspective. *Indian J Radiol Imaging*. 2020;30(2):149-55. doi: 10.4103/ijri.IJRI\_2\_87\_19.
4. Lisova KM, Kalinivska I, Tokar P. Ultrasound characteristic of embryo, fetal egg and chorionic structures in pregnant women with miscarriage. *Wiad Lek*. 2022;75(1):75-8.
5. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):661-81. doi: 10.1152/ajpheart.00202.2020.
6. Boichuk AV, Ovcharuk VV, Khlibovska OI. Diagnosis and correction of disorders in pregnant women with placental dysfunction. *Obstet Gynecol Genetics*. 2017;3(2):5-7.
7. Borzenko IB. Prediction and early diagnosis of fetal growth retardation in pregnant women with placental dysfunction [dissertation]: Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2020. 212 p.
8. Bansal S, Deka D, Dhadwal V, Mahendru R. Doppler changes as the earliest parameter in fetal surveillance to detect fetal compromise in intrauterine growth-restricted fetuses. *Srp Arh Celok Lek*. 2016;144(1-2):69-73. doi: 10.2298/sarh16.02069b.
9. Rymarchuk MI. On the issue of prenatalization and prevention of non-stationary complications in women with a risk of placental dysfunction. *Khalytsky Med Bull*. 2015;3(2):65-8.
10. Makarenko MV. The place and role of the fetoplacental system in the development of fetal growth retardation syndrome [dissertation]. Kharkiv: Kharkiv National Medical University; 2015. 299 p.
11. Maslo DM. Optimisation of tactics of conducting pregnancy and labours at women after auxiliary reproductive technologies. *Health Woman*. 2016.5(111):160-4. doi: 10.15574/HW.2016.111.160.
12. Seliukova Nlu, Kustova SP, Boiko MO, Brechka NM, Korenieva YeM, Mysiura KV. Placental insufficiency: the state of the problem and means of early prevention of its consequences. *Odesa Med J*. 2019;(3):40-5.
13. Yurieva LM. Peculiarities of the functional state of the mother-placenta-fetus system in pregnant women with placental dysfunction. *Clin Anat Oper Surg*. 2018;17(3):24-8. doi: 10.24061/1727-0847.17.3.2018.4.
14. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers*. 2015;2015:679730. doi: 10.1155/2015/679730.
15. Bulavenko OV, Muntian OA, Konkov DH, Furman OV. Ultrasound characteristics of blood circulation in uterine vessels in the I trimester of pregnancy in women with the history of recurrent miscarriage. *Repo Vinnytsia National Med Uni*. 2018;22(1):72-6. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14.
16. Bhoil R, Kaushal S, Sharma R, Kaur J, Sharma T, Thakur R, et al. Color Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in mid first trimester (4-8 weeks) in cases of threatened abortion and in normal pregnancies. *J Ultrason*. 2019;19(79):255-60. doi: 10.15557/JoU.2019.0038.
17. Guo J, Feng Q, Chaemsaitong P, Appiah K, Sahota DS, Leung BW, et al. Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(8):1073-83. doi: 10.1111/aogs.14618.
18. Carter EB, Goetzinger K, Tuuli MG, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, et al. Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes. *J Ultrasound Med*. 2015;34(7):1265-9. doi: 10.7863/ultra.34.7.1265.
19. Komacki J, Skrzypczak J. The use of Doppler in the second half of pregnancy. *Ginekol Pol*. 2015;86(8):626-30.
20. Nevyshna YV. Modern views on the prevention of obstetric and perinatal complications in healthy pregnant women (Literature review). *Reprod Health Woman*. 2021;(1):49-53. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229715.
21. Safonova IM. The value of ultrasound and Doppler exams after 22 weeks of gestation for the diagnosis of obstetric and perinatal pathology in low risk pregnancies. *Perinatol Pediatr*. 2016;65(1):81-7. doi: 10.15574/PP.2016.65.81.
22. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the Standards of Medical Care "Normal Pregnancy" [Internet]. Order No. № 1437; 2022 Aug 09. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/normalna-vagitnist/>.
23. Ministry of Health of Ukraine. Approval of the Procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine [Internet]. Order No. 787; 2013 Sep 09. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13#Text>.
24. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
25. Babenko VV, Mokienko AV, Levkovska Vlu. Biostatistics: teaching-method manual for students of higher medical educational institutions of II-IV levels of accreditation. Odesa: ONMedU; 2022. p. 124-57.
26. Golyanovskiy O, Zukin V, Shemyakina N, Rubinshtein A. Features of pregnancy, delivery and postpartum on the background of assisted reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2021;(9-10):79-87. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252598.
27. Rubinstein A. Management of pregnancy, delivery, and postpartum in patients of advanced maternal age with pregnancies obtained by assisted reproductive technologies. *Reprod Health Woman*. 2022;(4):16-22. doi: 10.30841/2708-8731.4.2.022.262761.
28. Andriichuk TP, Senchuk A, Chermak V. Condition of the mother-placenta-fetal system in pregnant women with a general gynecological anamnesis. *Reprod Health Woman*. 2021;(1):70-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229719.

*Стаття надійшла до редакції 03.10.2024. – Дата першого рішення 09.10.2024. – Стаття подана до друку 15.11.2024*