

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Шаров Кирилл Валерьевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА
ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Говоруха Ирина Тихоновна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим экземплярам,
которые представлены в диссертационный Совет.

Ученый секретарь диссертационного Совета
Д 01.009.01, к.м.н. Вустенко В.В.

Донецк – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (обзор литературы)	14
1.1 Этиология, патогенез, классификация.....	14
1.2 Диагностика синдрома задержки роста плода.....	17
1.3 Профилактика и акушерская тактика при синдроме задержки роста плода.....	30
1.4. Ранние и отсроченные осложнения у плодов с синдромом задержки роста плода.....	32
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Методология исследования.....	37
2.2 Методы исследования	39
2.3 Статистическая обработка материалов	46
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП	47
3.1 Клиническая характеристика беременных с синдромом задержки роста плода, включенных в проспективное исследование	47
3.2 Клиническая характеристика беременных с синдромом задержки роста плода, включенных в экзаменационные группы	53
ГЛАВА 4 ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА В ПРОЦЕССЕ ГЕСТАЦИИ (ретроспективное исследование)	62
4.1 Клинико-анамнестические особенности беременных с синдромом задержки роста плода.....	62
4.2 Изменение ультразвуковых характеристик и данных доплерометрии при синдроме задержки роста плода.....	75

4.3 Результативность использования биохимических маркеров пренатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода	77
4.4 Разработка прогностической таблицы и шкалы риска развития синдрома задержки роста плода.....	82
ГЛАВА 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА.....	87
ГЛАВА 6 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО КОМПЛЕКСА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА.....	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
Выводы	141
Практические рекомендации.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Ежегодно в мире рождается 30 млн детей с синдромом задержки роста плода (СЗРП) (Sharma D., et al., 2016; Гугушвили Н. А, 2014). По данным разных авторов частота СЗРП на протяжении последних 10 лет находится в пределах 2,5-30,0 % (Ажибеков С. А., 2018; Башмакова Н. В. и соавт., 2017) и остается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности (Железова М. Е., 2019, Мирющенко, М. М., 2017). В структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности удельный вес СЗРП составляет 40% (Priante E. et al., 2019; Аджибеков С. А., 2018; Стрижаков А. Н. и соавт., 2018).

В последние годы активно изучаются многочисленные факторы, выделенные как факторы риска СЗРП: экстрагенитальная и акушерская патология, внутриутробная инфекция, экологические, социально-гигиенические факторы. Однако до сих пор эти факторы не систематизированы, не определена частота встречаемости и удельный вес каждого из них в формировании СЗРП, что во многом снижает эффективность ранней профилактики данной патологии. (Савельева Г. М. и др., 2018; Мирющенко М. М., 2017).

Поиск наиболее точных методов прогнозирования СЗРП, разработки индивидуальной тактики ведения беременности, решение вопроса о своевременном родоразрешении, является первостепенной задачей, позволяющей снизить перинатальную заболеваемость и смертность (Железова М. Е., 2019, McCowan L. M. et al., 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментами НИР: «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гомеостаза и полиорганной дисфункции

у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (научный руководитель – чл.-корр. НАМНУ, д. м. н., профессор Чайка В. К., ответственный исполнитель – д. м. н., профессор Чермных С. В., срок выполнения: 2016 – 2019 гг.) и **НИР**: «Разработать и внедрить комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья у женщин с плацента-ассоциированными осложнениями» (научные руководители НИР – чл.-корр. НАМНУ, д. м. н., профессор Чайка В. К. и д.м.н., профессор Говоруха И. Т., ответственный исполнитель – к.б.н., с.н.с. Зоркова Е.В., срок выполнения: 2019 – 2021 гг.).

Степень разработанности научной темы исследования. Развитие современных технологий, способствующих прогнозированию, профилактике и разработке акушерской тактики при синдроме задержки роста плода и других плацента-ассоциированных осложнениях посвящено немало научных исследований. В настоящее время некоторые исследователи предлагают использовать биохимические маркеры пренатального скрининга I триместра (β -ХГЧ, РАРР-А) в качестве предикторов развития СЗРП в дополнение к клиническим параметрам (Железова М.Е. и др., 2019; Игнатко И.В. и др., 2016).

Ангиогенез — важнейший процесс, необходимый для нормального становления системы «мать-плацента-плод». При этом в формировании сосудистой сети важная роль отводится скоординированному действию взаимозависимых ангиогенных и антиангиогенных факторов (Мирошина Е. Д. и соавт., 2017; Ульянина Е. В. и соавт., 2015; Макаров О.В. и соавт., 2014). Отечественные и зарубежные авторы предлагают оценивать тяжесть сосудистых нарушений с помощью ангиогенного коэффициента (Ка), который отражает баланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами. (Макарова О. В. и соавт., 2013; Burton G. I. et.al., 2009).

По мнению Суховской В. В. и соавт. (2018), в комплексную оценку состояния плода необходимо включать расширенную доплерометрию с

расчетом церебро-плацентарного отношения (ЦПО), которое отражает компенсаторные возможности плода. На сегодняшний день дискуссионным остаётся вопрос о целесообразности пролонгирования и определения времени досрочного родоразрешения беременных при развившемся критическом состоянии плода. Несвоевременно и не в достаточном объёме проводятся лечебные мероприятия, направленные на поддержание компенсаторных возможностей плода, нет достоверных прогностических и диагностических критериев развития декомпенсированных форм критического состояния плода.

Не существует единого протокола ведения беременных с СЗРП относительно сроков родоразрешения при СЗРП. Тактика максимального пролонгирования беременности не приводит к улучшению перинатальных показателей. Оптимизация времени родоразрешения заключается в оценке комбинации биохимических и ультразвуковых маркёров и поиске триггерного показателя для выбора срока родоразрешения (Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., 2015).

По нашему мнению, вопросы раннего прогнозирования, профилактики и оптимизации тактики ведения беременности и индивидуализации сроков родоразрешения при СЗРП требуют всестороннего изучения и уточнения.

Цель исследования: снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений у женщин с риском развития СЗРП путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ медицинской документации для установления частоты беременностей и родов, структуры акушерских и перинатальных осложнений у женщин при СЗРП.

2. Определить критерии для формирования групп риска развития СЗРП.

3. Оценить прогностическую значимость и корреляционные зависимости между параметрами биохимических маркеров пренатального скрининга (РАРР-А, β -ХГЧ, α - фетопроtein), доплерометрии в маточных артериях у беременных с риском развития СЗРП, антропометрическими и функциональными параметрами их новорожденных. Разработать прогностическую таблицу и балльную шкалу оценки степени перинатального риска развития СЗРП.

4. Изучить роль маркеров плацентарной и эндотелиальной дисфункции (PIGF, sFlt-1), ангиогенного коэффициента (Ka) в развитии СЗРП. Выявить корреляционные взаимосвязи между маркерами эндотелиальной и плацентарной дисфункции и состоянием новорожденных, определить их прогностическую значимость.

5. Исследовать состояние маточно-плодово-плацентарного комплекса и определить роль изменений доплерометрических показателей при СЗРП.

6. Разработать, научно обосновать и внедрить комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития СЗРП и оценить его эффективность.

Объект исследования – синдром задержки роста плода

Предмет исследования – течение беременности, родов и состояние новорожденных у беременных с СЗРП, клинические, биохимические и гемостазиологические показатели крови, ангиогенные и антиангиогенные биомаркеры плацентарной дисфункции, данные ультразвукового исследования (УЗИ), доплерометрии, кардиотокографии плода (КТГ), морфология последов.

Научная новизна. Уточнена частота беременностей и родов с СЗРП. Дополнены данные об основных критериях риска развития СЗРП. Расширены сведения о роли биохимических маркеров пренатального

скрининга I триместра и доплерометрических показателей в маточных артериях (МА) при развитии СЗРП. Разработана прогностическая таблица балльной оценки степени риска развития СЗРП путем расчета прогностических коэффициентов и определения их информативности. Изучена роль ангиогенных и антиангиогенных факторов и определено их значение в формировании СЗРП. Получены новые данные о морфологии последов при развитии СЗРП.

Впервые разработан и научно обоснован персонифицированный комплекс мероприятий по прогнозированию и профилактике СЗРП и оценена его эффективность.

Впервые разработан и внедрен в практику здравоохранения способ выбора тактики ведения беременных с СЗРП, который включает определение ангиогенного коэффициента и церебро-плацентарное отношение.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации представлены теоретические обобщения и практическое решение актуальной научной задачи: снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с риском развития СЗРП.

Разработана прогностическая таблица балльной оценки степени риска развития СЗРП, которая учитывает данные соматического, акушерского, гинекологического анамнеза, социально-гигиенические факторы, течение настоящей беременности, биохимические маркеры пренатального скрининга I триместра, доплерометрию в маточных артериях.

Разработан и внедрен комплекс прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с риском развития СЗРП, включающий оценку степени риска, доплерометрии МА в сроке 11–13 недель беременности, ангиогенного коэффициента как предиктора сосудистых нарушений и выбор акушерской тактики на основании МППК с расчетом ЦПО, а также КТГ плода.

Методология и методы исследования. Исследование проведено на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД) с 2016 по 2020 гг. Методологической основой диссертационной работы стало проведение ретроспективного, проспективного исследований и оценки эффективности разработанного научно-обоснованного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с СЗРП. Клинические, функциональные, лабораторные (общеклинические, биохимические, гемостазиологические, иммуноферментные, гистологические), статистические методы исследования соответствовали поставленной цели и задачам исследования. Научная работа проводилась после получения письменного согласия пациенток в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1997–2000 гг.), пересмотренной в 2005 г.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота СЗРП при беременности составляет 11%. У 74,8% женщин с СЗРП беременность завершается преждевременными родами, а у 88,1% – патологическими родами. Показатель перинатальной смертности новорожденных с СЗРП составляет около 64,3‰, тогда как общий показатель перинатальной смертности 44,4‰.

2. Средние значения уровней биохимических маркеров пренатального скрининга I триместра β -ХГЧ и РАРР-А у беременных с СЗРП изменяются разнонаправленно в сравнении с контрольными показателями. Содержание β -ХГЧ у таких пациенток превышает референсные колебания, а содержание РАРР-А ниже, чем у беременных без СЗРП. Между разнонаправленными изменениями биохимических маркеров пренатального скрининга и низкой массой плода, а также состоянием

новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты существуют корреляционные взаимосвязи.

3. Разработанная таблица балльной оценки степени риска развития СЗРП с расчетом прогностических коэффициентов и определения их информативности обеспечивает индивидуальный подход при прогнозировании риска развития СЗРП.

4. Нарушение кровотока в одной или обеих маточных артериях в сроке беременности 11-13 недель увеличивает риск развития СЗРП и коррелирует с массой плода, оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар.

5. У беременных с риском развития СЗРП в 14-17 недель существенно повышается ангиогенный коэффициент (Ка), который отражает нарушения соотношения про- и антиангиогенных факторов и позволяет оценить глубину сосудистых нарушений. Коэффициент Ка целесообразно использовать для прогнозирования развития СЗРП на ранних сроках гестации, что позволяет разработать индивидуальные профилактические мероприятия.

6. Определение ЦПО (отношение пульсационного индекса (ПИ) среднемозговой артерии (СМА)/ПИ артерии пуповины (АП)) для своевременной оценки критического состояния плода позволяет выявить церебральную централизацию фетального кровотока, уточнить степень гипоксии плода и своевременно определить способ родоразрешения при СЗРП. Последы родильниц с СЗРП имеют признаки патологических морфологических изменений.

7. Разработанный персонифицированный прогностический и лечебно-профилактический комплекс мероприятий позволяет выявлять беременных с высоким риском развития СЗРП на ранних сроках, снизить частоту гестационных осложнений, улучшить исходы беременностей, родов и уменьшить перинатальную патологию и смертность при СЗРП.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, информативностью современных методов обследования, математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы представлены на Научно-практической конференции «Роль гемостатических субстанций в акушерской практике» (Донецк, 19 апреля 2017), 79-ом Медицинском Конгрессе «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 18-20 мая 2017), Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 15-16 ноября 2017), II Международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Инновационные перспективы медицины Донбасса» в рамках VI Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (Донецк, 27 мая 2020), Российском обществе акушеров-гинекологов и XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 29–30 июня 2020), Республиканской научно-практической online-конференция с международным участием «Репродуктивное здоровье семьи как фактор демографической безопасности Донбасса» (Донецк, 24 сентября 2020), Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 12-13 ноября 2020), Научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье семьи» (Донецк, 10 сентября 2021).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (26.02.2021 г) и на апробационном семинаре диссертационного Совета Д 01.009.01 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (23.06.2021 г).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определен дизайн исследования. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп, проведен анализ клинико-лабораторных показателей, родоразрешение беременных из сформированных групп на II и III этапах исследования.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты работы, сформулированы выводы и практические рекомендации, а также составлена таблица балльной оценки степени риска развития СЗРП. Диссертантом разработан персонифицированный комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с СЗРП.

Автор подготовил материал для публикаций и выступлений на конференциях, оформил диссертационную работу и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки ДНР от 06.10.2015 года.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства, Центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка, на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Научные разработки по материалам диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО» при обучении врачей-интернов, ординаторов и слушателей ФИПО.

Оформлено 2 рационализаторских предложения в ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО: «Способ тактики ведения беременных с синдромом задержки роста плода на основании ангиогенного коэффициента и цереброплацентарного отношения» (№ 6397, рег. 17.08.2020); «Способ прогнозирования степени риска развития синдрома задержки роста плода» (№ 6388, рег. 22.07.2020).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на русском языке, на 179 страницах печатного текста (основной объем – 145 страниц), включает в себя введение, обзор литературы, методологию и методы исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 12 рисунками. В списке литературы приведено 271 источник, из которых 109 – на кириллице, 162 – на латинице.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (обзор литературы)

1.1 Этиология, патогенез, классификация

Синдром задержки роста плода (СЗРП)— это неспецифическое состояние, которое характеризуется тем, что плод не может реализовать свой генетический обусловленный потенциал роста. Фенотипически это проявляется массой плода меньшей, чем обычная к такому же сроку гестации у плодов того же пола и расы [1]. В англоязычной литературе он обозначается IUGR – intrauterine growth .При этом плоды с СЗРП подвержены высокому риску перинатальной заболеваемости и смертности. Неблагоприятными являются и долгосрочные последствия для здоровья. У таких пациентов часто диагностируются нарушения неврологического и когнитивного развития, имеется высокий риск сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний в зрелом возрасте.

Причинами развития СЗРП могут быть самые разнообразные факторы. Но при этом, общим для них является то, что на каком-либо этапе внутриутробного развития они вызывают одномоментное или длительное «страдание» плода. Это и приводит к снижению скорости набора массы. Из данной категории есть исключения. Это плоды, вес которых не соответствует сроку гестации обычному для данной популяции, но это не является следствием внутриутробного страдания. Такие плоды входят в категорию «малых к сроку гестации» (МГС). К плодам с МГС относят новорожденных, чей вес менее 10-го перцентиля для конкретной расы и пола без учета динамики внутриутробного роста.

По определению ВОЗ младенцами с низким весом считают новорожденных, которые рождаются с весом менее 2500 г. По оценкам экспертов таких детей рождается каждый год примерно 13,7 миллиона. В развивающихся странах до 11% от всех новорожденных, составляют дети с низкой массой тела. Это в шесть раз выше, чем в развитых странах. Частота младенцев с СЗРП варьирует в разных странах, социальных группах, среди людей разной расы и увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Около 30 миллионов новорожденных в год, что составляет 23,8% от всех новорожденных в мире, рождается с СЗРП. Больше всего новорожденных, которые перенесли СЗРП, в Азии. На втором месте – Африка. На третьем – Латинская Америка [1; 23; 29; 86; 187].

По данным различных авторов частота новорожденных с СЗРП в России составляет 67,4 на 1000 родившихся живыми доношенных новорожденных, что составляет 6,74% [1; 3; 28; 29; 94]. В 2017 году в РФ с диагнозом «замедленный рост и недостаточность питания», по данным официальной статистики, родилось 11,6 тыс. детей. СЗРП занимает второе место в структуре заболеваемости новорожденных после неонатальной желтухи (у новорожденных, родившихся с массой тела более 1000 г.) [4; 29; 94].

Обуславливать задержку роста плода могут материнские, плацентарные, фетальные или генетические факторы. Установлено, что увеличивать риск формирования задержки роста плода в среднем в 6 раз могут антифосфолипидный синдром (ОР=6,22 95% ДИ 2,43-16), сахарный диабет (ОШ=6 95% ДИ 1,5-2,3), заболевания почек (ОШ 5,3 95% ДИ 2,8-10), а также наличие мертворождения в анамнезе (ОШ=6,4 95% ДИ 0,78-52,66) [4]. Важную роль играет и образ жизни матери, наличие вредных привычек. Установлено, что курение снижает вес при рождении в среднем, на 150-200 г. Так Kharrazi и соавторы оценили влияние табачного дыма на неблагоприятный исход беременности. Авторы установили наличие

линейного дозозависимого эффекта уровня никотина на средний вес и средний рост новорожденных. Неблагоприятный эффект курения у матерей обусловлен тем, что уровень окиси углерода в материнской крови увеличивается, а это приводит к развитию вторичной гипоксемии в тканях плода. Гипоксемия тканей плода усугубляется вазоконстрикторным эффектом никотина [5]. Установлено также, что возраст матери более 40 лет и небольшой интергенетический интервал являются независимыми факторами риска задержки роста плода (ОШ=3,2, 95% ДИ 1,9 - 5,4, ОШ=2,7, 95% ДИ 1 - 4,5 соответственно).

Патофизиологический механизм ранней (симметричной) формы СЗРП связан с развитием ПН на ранних сроках гестации, что обуславливает уменьшение количества клеток. Клинически это проявляется отставанием роста фетометрических параметров плода, которое происходит симметрично. При поздней (асимметричной) СЗРП, обусловленной развитием ПН на более поздних сроках гестации, изменяются размеры органов плода. Это объясняется тем, что их рост происходит преимущественно в поздние сроки [5; 21; 37; 97; 107].

Классификации СЗРП весьма разнообразны. Наибольшее распространение получила классификация синдрома СЗРП, которая основана на определении пропорциональности соответствия нескольких антропометрических параметров плода сроку гестации. В соответствии с этой классификацией асимметричный (тип I), симметричный (тип II) и смешанный (тип III). На асимметричный (тип I) приходится около 70-80% случаев СЗРП. Этот тип СЗРП наиболее часто диагностируется в третьем триместре. Самой распространенной причиной развития СЗРП I типа принято считать маточно-плацентарную недостаточность. Плоды, у которых развивается асимметричный СЗРП обычно имеют нормальную динамику роста до третьего триместра, затем происходит ее замедление. По данным УЗИ при асимметричной СЗРП диагностируют уменьшение

окружности брюшной полости и соответствующего сроку гестации бипаритетального размера головки плода (БПР), окружности головы и длины бедренной кости.

Симметричный (тип II) СЗРП диагностируется в 20-30% случаев от общего числа СЗРП. Эта модель задержки роста плода проявляется на ранних сроках беременности. При этом СЗРП развивается за счет уменьшения абсолютного количества клеток плода. Наиболее частой причиной развития симметричного типа СЗРП считают генетические нарушения, внутриутробную инфекцию, преэклампсию. При УЗИ этих плодов выявляют пропорциональное снижение БПР, окружности головы и брюшной полости, длины бедренной кости.

Смешанный СЗРП (тип III) получил наибольшее распространение в развивающихся странах. Этот тип СЗРП одновременным уменьшением как числа, так и размера клеток. Смешанный СЗРП имеет клинические признаки симметричного и асимметричного типов. Полагают, что III тип СЗРП развивается если плод с изначально ранней задержкой роста подвергается действию плацентарных механизмов образования поздней СЗРП на более поздних сроках гестации [7]. По данным некоторых авторов смертность и заболеваемость выше для тех плодов, которые родились с симметричной формой СЗРП в сравнении с теми, кто имеет асимметричную форму [1].

В практическом акушерстве чаще всего используют классификацию, в соответствии с которой выделяют два фенотипа СЗРП: ранний СЗРП (Р-СЗРП) и поздний СЗРП (П-СЗРП). При этом границей манифестации этих типов СЗРП является срок гестации 32 недели.

1.2 Диагностика синдрома задержки роста плода

Дородовая диагностика синдрома СЗРП является чрезвычайно актуальной, поскольку показатели заболеваемости и смертности в этой

группе высокие. По данным многих исследователей установлено, что интенсивное наблюдения за плодом с СЗРП во время беременности, а также оптимизация сроков и методов родоразрешения позволяют значительно снизить неблагоприятные перинатальные исходы [2; 5; 29; 30; 31; 55; 104].

В настоящее время эхография является основным и наиболее широко используемым методом оценки особенностей морфологии эмбриона при беременности, этапности формирования системы мать-плацента-плод, состояния маточно-хориально-эмбрионального кровотока в I триместре и маточно-плацентарно-плодового кровотоков во II триместре. Наряду с эхографией в клинической практике все более активно используются лабораторные методы прогнозирования СЗРП и раннего выявления нарушений функции плаценты [63; 64].

Основными задачами ультразвукового исследования при высоком риске СЗРП является оценка роста эмбриона в I триместре, оценка экстраэмбриональных структур и хориона, поиск маркеров хромосомных аномалий и пороков развития, поиск маркеров внутриутробного инфицирования, доплерометрическая оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков [45; 61; 63; 64].

По мнению многих исследователей, в I триместре беременности наиболее неблагоприятным эхографическим маркером развития тяжелой формы СЗРП и гибели эмбриона/плода является отставание копчико-теменного размера плода (КТР) от срока более 10 дней. При выявлении такого показателя в 43% случаев формируется синдром задержки роста эмбриона/плода. При выявлении брадикардия в этом сроке менее 90 уд/мин (3,3%) гибель эмбриона наступает в 90% случаев, в 10% наблюдений развивается тяжелая форма СЗРП. При выявлении тахикардии в I триместре более 170 уд/мин развивается СЗРП в 12,5%. Выявление нарушений развития и инволюции желточного мешка (увеличение диаметра, утолщение стенки) могут свидетельствовать о раннем формировании

плацентарной недостаточности и СЗРП либо наличии диспластической формы синдрома задержки роста плода и внутриутробном инфицировании [85; 95; 97].

Большинство профессиональных сообществ рекомендуют каждые 2-3 недели начиная с 28 недель гестации проводить УЗИ-мониторинг. Беременным с высоким риском СЗРП УЗИ-мониторинг проводят, учитывая данные анамнеза и течения настоящей беременности [6].

Доплерометрическое исследование параметров кровотока в маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудах имеет особое значение при диагностике СЗРП, поскольку гемодинамические нарушения в генезе плацентарной недостаточности и СЗРП превалируют. Важное прогностическое значение имеет диагностика нарушения в спиральных и маточных артериях, двухфазный кровоток в вене пуповины, высокий пульсационный индекс в артерии пуповины, регистрация только венозного спектра или крайне низкий межворсинчатый кровоток, отслойка плодного яйца (ретрохориальная гематома). Все эти факторы способствуют самопроизвольному прерыванию беременности, нарушению процессов физиологической плацентации, снижению глубины инвазии трофобласта, развитию плацентарной недостаточности и СЗРП [78; 91; 95; 97].

Доплерометрическое ультразвуковое исследование МА является крайне важным неинвазивным методом оценки взаимодействия между плодовой и материнской гемодинамикой. Эта процедура освещалась начиная с ранних исследований в 90-е годы XX века и во многих последующих исследованиях. Ее оценивали как перспективную методику для прогнозирования риска развития СЗРП [126; 127; 261]. В случае неполноценной инвазии трофобласта в спиральные артерии в материнском отделе диагностировали ухудшение трансформации сосудов из высокорезистентных в низкорезистентные, что предполагало развитие преэклампсии и СЗРП [271].

Ранние исследования, которые оценивали доплерометрические показатели кровотока в маточных артериях, проводились в сроке от 18 до 23 недель. По данным Bower S. (1993), повышение сопротивления в маточных артериях коррелировало с неблагоприятными акушерскими исходами (преэклампсия, СЗРП, преждевременные роды). Однако чувствительность этого показателя для прогнозирования СЗРП составила лишь 15% [123]. Анализируя эти данные, North R. A. и др. (1994) и Iron O. и др. (1998) пришли к выводу, что доплерометрия кровотока в маточных артериях является ненадежным скрининговым тестом [219]. Дальнейшие исследования, проведенные в 2000-х годах, при оценке доплерометрии на сроках от 10 до 14 недель также обнаружили низкий прогностический уровень для СЗРП и незначительно лучший прогностический уровень для преэклампсии с явлениями СЗРП [143; 144; 209].

Большинство исследований, опубликованных на сегодняшний день, подтвердили, что изменения доплерометрических показателей в маточных артериях, без учета сроков выполнения — в первом или втором триместрах, взаимосвязаны с СЗРП. Однако этот показатель является ненадежным одиночным прогностическим маркером при определении категории высокого перинатального риска [256].

Интересный подход, предложен Gomez O. и соавт. (2006). Авторы изучали последовательность изменений потока в маточных артериях между первым и вторым триместрами беременности. Установлено, что он коррелировал с последующим возникновением и высочайшим риском СЗРП у женщин с низкими стойкими значениями сосудистых индексов [168].

Проводилось ряд исследований, в которых спиральные артерии подвергались оценке на протяжении первого триместра беременности. Mäkitallio K. и соавт. (2004) обнаружили, что сопротивление в спиральных артериях снижается начиная с 5 недели гестации, маточные и аркуатные артерии теряют свой тонус начиная с 8 недели гестации [200].

Hung J. H. и соавт. (1997) оценивали цветовой и спектральный доплер спиральных артерий в сроках беременности от 13 до 19 недель и от 20 до 25 недель. Авторы пришли к выводу, что оценка доплера спиральных артерий не является чувствительным инструментом для выявления СЗРП в популяции с низким риском. Более того, они провели сравнительное исследование исходов нормальных и осложненных беременностей. Вывод – использование спиральных артерий является ненадежным статистически значимым прогностическим маркером, делая доплерометрию спиральных артерий неудовлетворительным методом при скрининге СЗРП [183].

Известно, что васкуляризация ворсинчатого дерева плаценты и размер плаценты связаны с инвазией в спиральные артерии, поэтому некоторые исследователи предложили исследовать эти показатели на предмет возможности их использования в качестве предикторов таких осложнений, как преэклампсия и СЗРП. После 1994 года, когда Rubin J. M. и соавт. описали использование оценки энергетического доплерометрического ультразвукового исследования, многие исследователи начали оценивать объем плаценты и ее васкуляризацию с использованием цветowego и энергетического доплера и методики 3D/4D сканирования [246; 237].

Внедрение Компьютеризированного Анализа Виртуального Органа или Объемных Расчетов (VOCAL) доказало полезность определения количества объема кровеносных сосудов и потока в приобретенном объеме (Pairleitner H., 1999). Наиболее часто рассчитываются и используются три индекса. Индекс васкуляризации (VI) – это соотношение числа цветных вокселей к общему числу вокселей (масштаб цветных и серых вокселей). Он показывает процент кровеносных сосудов в интересующей области. Индекс потока (FI) – это сумма интенсивности сигналов цветных вокселей деленная на число цветных вокселей. Он показывает количество кровяных телец в сосудах интересующей области. Индекс перфузии (VFI) – это отношение суммы интенсивности сигналов цветных вокселей и общим количеством

вокселей ткани, показывает общее число кровяных телец в общем объеме ткани [223].

Изучая васкуляризацию плаценты с использованием 3D-энергетического доплера, Mercé L. T. и соавт. (2004), показали, что этот метод является легко воспроизводимым и должен быть широко использован. Guiot C. и др. (2008) использовали эту технологию при оценке третьего триместра беременностей, осложненных СЗРП, и сравнивали их с нормальными беременностями, соотнося значения VI, VFI и FI с отклонениями доплерометрией артерии пуповины (увеличение систоло-диастолического отношения и отсутствие конечной диастолической скорости). В результате они показали, что изменения индексов васкуляризации может быть выявлено раньше, чем отклонения доплерометрии артерии пуповины [172; 211].

Еще один путь для определения задержки раннего роста плода был предложен Hafner E. и соавт. (2006, 2013), они сравнивали плацентарный коэффициент (PQ) (объем плаценты/копчиково-теменной размер плода), оцениваемый в первом триместре, с доплерометрией маточных артерий в 22 недели и пришли к выводу, что PQ имеет низкую чувствительность при диагностике СЗРП в общей популяции, по сравнению с доплерометрией маточных артерий [173]. Однако данный коэффициент имеет преимущество в возможности выполнения в первом триместре. В 2013 году авторы усовершенствовали свое исследование, продемонстрировав, что индекс васкуляризации плацентарной площадки, оцененный с помощью 3D-энергетического доплера, может быть использован в первом триместре для быстрой и достоверной оценки риска тяжелой беременности. Он показывает 66,2% уровень выявляемости серьезных осложнений беременности, что выше 50% чувствительности доплерометрии маточных артерий во втором триместре [174].

Современные исследования на животных и человеке доказали, что плод на разных сроках гестации по-разному реагирует на развивающуюся гипоксию [17]. Ранняя и поздняя СЗРП различаются по времени проявления, развитию, доплерометрическим параметрам кровотока в сосудах плода и послеродовым исходам [18]. Наиболее оптимальным (с точки зрения перинатального исхода) является разделение этих двух форм СЗРП в 32 недели гестации [19].

Решение о сроках родоразрешения плодов с СЗРП обычно принимается на основании КТГ в комплексе с биофизическим профилем. Но профилактика осложнений в данной группе плодов возможна только с помощью УЗИ. Только этот метод позволяет выявить ранние изменения плодовой гемодинамики задолго до очевидных признаков акушерской патологии.

Маркером УЗИ при ранней СЗРП (Р-СЗРП), который в первую очередь обращает на себя, является уменьшенная окружность живота. Длина бедренной кости и бипариетальный размер менее подвержены изменению [21]. При развитии Р-СЗРП изменения достаточно растянуты во времени. Это приводит к развитию классической асимметричной гипотрофии. Невысокие потребности головного мозга плода на ранних сроках гестации в сочетании с высокой пластичностью компенсаторных механизмов его сердечно-сосудистой системы, позволяют плоду длительное время существовать в неблагоприятных условиях. Это и обуславливает растянутые изменения во времени при Р-СЗРП.

Доплерометрическое исследование кровотока маточных артерий в первом и втором триместрах может не только выявить сосудистую патологию, но зачастую предсказать ее динамику. По данным некоторых авторов чувствительность такого исследования в первом триместре после выявления СЗРП составляет 15,4% (95% ДИ: 12,4-18,9). Это исследование обладает высокой специфичностью 93,3% (95% ДИ: 90,9-95,1) [22]. По

данным двух когортных исследований была продемонстрирована связь высокого пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях и мертворождаемости. Однако этот параметр не может использоваться в общей популяции. Он имеет высокую прогностическую ценность только при доказанной задержке роста плода и [23].

Изменения кровотока в артериях пуповины также имеют диагностическую ценность в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов при СЗРП. Изменениями в спиральных артериях при СЗРП индуцируют аномальное развитие фетоплацентарного кровообращения, что приводит к уменьшению площади плаценты.

Вследствие этого интенсивность газообмена между матерью и плодом повышается на 30% и соответственно увеличивается ПИ в артерии пуповины (АП). Оценка ПИ в АП имеет высокую (60%) прогностическую ценность. Увеличение ПИ в АП коррелирует с наступлением острой внутриутробной гипоксии, которая развивается в течение семи дней.

Однако доказано, что однократное повышение ПИ в АП не может быть основанием для немедленного родоразрешения. Так в марте 2019 года были опубликованы данные ретроспективного когортного исследования, в котором была проанализирована связь между периодическим повышением ПИ в АП и перинатальной заболеваемостью, а также мертворождением плодов с СЗРП. Оказалось, что у плодов с СЗРП периодическое повышение ПИ в АП является нередким и зачастую не связан с повышенным риском неонатальной заболеваемости, мертворождением, экстренным кесаревым сечением. Авторы пришли к выводу о том, что наблюдение за беременными с СЗРП плода и периодическим повышением ПИ в АП может быть аналогично ведению беременных с СЗРП и нормальными показателями ПИ в АП [24].

Установлено, что ухудшение доплерометрических показателей при Р-СЗРП происходит последовательно. Сначала изменяется ПИ пупочной

артерии, и только потом меняются церебральные показатели. Между первыми ультразвуковыми показателями манифестации ранней формы СЗРП и терминальным повреждением головного мозга плода, которое выявляется по кардиотокографическим признакам, можно в течение некоторого времени наблюдать последовательные изменения плодовой гемодинамики. Сначала диагностируется периферическая вазоконстрикция с изменениями кровотока в пупочных артериях. При этом изменения ПИ в АП носят постоянный характер. Затем развивается церебральная вазодилатация с уменьшением пульсации средней мозговой артерии (ПИ СМА). После этого отрицательная динамика показателей плодовой гемодинамики характеризуется исчезновением конечного диастолического компонента кровотока или же появлением реверсивного потока в пупочной артерии. Исчезает «α» волны в венозной протоке. Развивается диастолическая и систолическая сердечная недостаточность и перегрузка предсердной венозной системы, появляется отрицательная «α» волна в венозном протоке [25].

Поскольку высокие риски патологических состояний плода с задержкой роста возрастают при преждевременных родах, то подход к выбору срока родоразрешения должен быть очень взвешенным. В 2017 году были опубликованы результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования TRUFFLE. Авторы дают практическому врачу решить вопрос о необходимости завершения беременности, опираясь на данные инструментальных методов обследования. По мнению авторов, реверсивный кровоток в диастолу в АП в сроке гестации 32 и более недели является показанием к родоразрешению. В сроке 34 недели и более показанием к родоразрешению достаточно наличия нулевого диастолического кровотока в АП. В исследовании отмечена высокая диагностическая ценность данных кардиотокографии (КТГ). Так необходимость родоразрешения на сроках менее 32 недель гестации, по

мнению исследователей, возникает в том случае, если по данным КТГ фиксируются патологические показатели кратковременной вариабельности или имеются нарушения кровотока в венозном протоке [26].

Фетальная гипоксемия (гипоксия) и вторичная плацентарная недостаточность являются основными патогенетическими звеньями поздней СЗРП. При этом, объем повреждений плаценты чаще всего не приводит к увеличению ее удельного сопротивления. Это объясняет отсутствие изменений в кровотоке пупочных артерий. В популяции П-СЗРП гораздо более распространена, чем Р-СЗРП [27].

Кроме того, диагностика П-СЗРП на ранних сроках гестации затруднена из-за наличия высокой вариабельности ростовых и весовых параметров плода на диаграммах роста в третьем триместре. Скрыто развивающуюся П-СЗРП можно заподозрить лишь в том случае, если строилась индивидуальная кривая роста. При П-СЗРП она замедляется или становится плоской.

Первым и закономерным гемодинамическим изменением, индикатором гипоксии при СЗРП, служит расширение сосудов головного мозга плода вследствие высокой чувствительности фетального мозга к снижению парциального давления кислорода в крови. С одной стороны, процесс вазодилатации является методом нейрозащиты, но с другой стороны, он не может в полной мере компенсировать повреждающие эффекты гипоксии. Серьезные церебральные повреждения наступают намного раньше, чем развивается сердечная недостаточность. Для развития недостаточности сердечно-сосудистой системы при развитии П-СЗРП очень мало времени, поэтому именно гипоксические церебральные повреждения являются причиной крайне неблагоприятных акушерских исходов у данных плодов. Для П-СЗРП не характерна классическая последовательность изменений при доплерометрии. Как правило, плоды с П-СЗРП не подвержены влиянию недоношенности в сравнении с досрочно

родоразрешенными плодами при развитии Р-СЗРП. Однако они более уязвимы из-за исходных высоких требований к кислороду их мозга. Поэтому при П-СЗРП головной мозг плода имеет низкую устойчивость к гипоксии. Нередко П-СЗРП, которая вовремя не была выявлена, в третьем триместре беременности является причиной необъяснимых мертворождений при беременности с исходно низким перинатальным риском [28]. Установлено, что в 43% необъяснимых мертворождений был диагностирован СЗРП. Поэтому П-СЗРП считают самым значимым фактором риска необъяснимой антенатальной гибели плодов.

Существует мнение, что некоторые случаи церебрального неонатального паралича при неустоановленном остром внутрисосудистом гипоксическом страдании плодов могут быть вызваны не распознанной и скрытно протекающей П-СЗРП [29; 30].

В исследовании «PORTO» (2013) была проведена оценка последовательности изменений в нескольких плодовых сосудах. Было изучено 1116 случаев П-СЗРП [31]. Оценивали различные комбинации изменений в плодовых сосудах в соответствии с перинатальными исходами. Авторы пришли к выводу, что при развитии П-СЗРП у плодов возможны самые разнообразные сценарии изменения последовательности гемодинамики. При этом нарушения доплерометрических показателей ПА только в 46% случаев были ранними предикторами развития П-СЗРП. По этой причине, полагают авторы, изолированная доплерометрия ПА не может быть использована для решения вопроса о пролонгировании или завершения беременности, которая осложнилась П-СЗРП [32].

В последние годы появились работы, посвященные поиску новых доплерометрических показателей, характеризующих состояние сосудов головного мозга плода и позволяющих выявить такие нарушения нормального кровообращения, которые характерны для СЗРП. Самыми популярными показателями являются ПИ СМА и ЦПО. Пульсационный

индекс в СМА $< 5\%$ считается маркером вазодилатации сосудистой системы головного мозга плода. На него ориентируются даже если выявлены нормальные показатели ПИ в артерии пуповины (АП). Изменения ПИ СМА в динамике более ценны, чем его однократное значение. Считают, что даже если индексы остаются в пределах допустимых значений, гипоксия плода может и должна трактоваться при прогрессивном их изменении в сторону патологических цифр [33].

Установлено, что нарушение кровотока в СМА плодов с П-СЗРП в сроке гестации 35 недель и более имеет высокую корреляцию с заболеваемостью и смертностью плодов [36].

Наиболее ранним маркером для диагностики церебральной вазодилатации является ЦПО (отношение ПИ СМА/ПИ АП). Изменение ЦПО могут появиться прежде того, как ПИ СМА выйдет за пределы нормальных значений. Если значение ЦПО $< 1 \text{ mg/dl}$, то это можно рассматривать как наличие церебральной вазодилатации плода [34]. Для более точной оценки ЦПО его выражают в единицах МоМ для конкретного гестационного срока. Значение ЦПО менее 0,675 связывают со значительной вазодилатацией мозга [35].

Таким образом, оценка кровотока в СМА и расчет ЦПО являются необходимыми показателями состояния плода в третьем триместре. По мнению некоторых авторов, если при определении срока и выборе метода родоразрешения у беременных с СЗРП опираться только на доплерометрические показатели фетоплацентарного кровотока, то многократно увеличивается вероятность рисков для плода и непредсказуемости потенциальных послеродовых осложнений [37].

На сегодняшний день у экспертов нет единого мнения относительно показаний к родоразрешению при доношенном сроке беременности с СЗРП. В США было проведено исследование, в котором принимало участие более 50 тысяч беременных с диагностированным конституционально малым

плодом. Авторы отметили совокупное увеличения риска мертворождения после 37 недель беременности. При этом, с каждой последующей неделей гестации риск возрастал, увеличиваясь к 40 неделям более чем в 7 раз. Риск респираторного дистресс-синдрома у новорожденных данной выборки в 37 и 40 недель беременности, был относительно низким [38].

Согласно современным мировым рекомендациям таким пациенткам при нормальных показателях доплерометрии вопрос о родоразрешении должен быть поставлен не позднее 40 недель беременности [6].

Биохимические маркеры синдрома задержки роста плода.

На современном этапе все чаще исследователи, предлагают использовать в качестве предикторов развития СЗРП (в дополнение к клиническим, ультразвуковым и доплерометрическим данным) биохимических маркеры пренатального скрининга плода, такие как: β -ХГЧ, РАРР-А, α -фетопротеина [29; 37]. Иногда СЗРП протекает на фоне аутоиммунных расстройств и других заболеваний, основой патогенеза которых является нарушение функции эндотелия. В данном случае — эндотелия сосудов плаценты [20].

Сосудистые клеточные молекулы адгезии, внутриклеточные молекулы адгезии, эндотелин-1, фибронектин, тромбоксан, простагландин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), специфический растворимый рецептор тирозинкиназы-1 (sFlt-1), гомоцистеин могут служить маркерами развивающейся эндотелиальной дисфункции. В 2000 году А. Hunter и соавторы сообщили о том, что за несколько недель до клинических проявлений ПЭ в сыворотке беременной значительном возрастании концентрации VEGF. Впервые у женщин с ПЭ снижение сывороточного уровня плацентарного фактора роста отмечено при сроке беременности менее 15 недель, что может быть использовано до клинических проявлений ПЭ. Высокий уровень специфического рецептора

sFlt-1 не только при развитии ПЭ, но и в течение нескольких недель до ее развития отмечали С. Lam и соавторы [16; 33; 47;55].

В клинической практике чаще используют соотношение sFlt-1/PlGF, увеличение которого предшествует преэклампсии. Уменьшение уровня PAPP-а (связанный с беременностью протеин) в плазме матери на 11-13 неделе беременности связывают с развитием СЗРП, но в качестве самостоятельного маркера для скрининга он не используется.

Группа исследователей, которая изучала влияние аспирина на развитие преэклампсии [199], предложила для расчета риска возникновения плаценти-ассоциированных осложнений использовать алгоритм, который комбинирует известные факторы риска (среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий) с уровнем плацентарного фактора роста (PlGF) в сыворотке крови беременной в сроке с 11 по 13 неделю гестации. Такой подход, по нашему мнению, требует всестороннего изучения.

Можно выделить два ключевых этапа диагностики и тактики ведения беременности с СЗРП. Первое — на основании клинико-анамнестических данных выделение беременных группы риска по развитию задержки внутриутробного роста плода. Второе — у женщин высокой группы риска, обязательным является оценка динамики роста плода и показателей доплерометрии в артерии пуповины, средней мозговой артерии и церебро-плацентарного отношения.

1.3 Профилактика и акушерская тактика при синдроме задержки роста плода

Существующие на данном этапе развития акушерства методы профилактики СЗРП, в основном направлены на предотвращение Р-СЗРП, обусловленной преэклампсией. Наиболее популярными являются —

профилактика преэклампсии низкими дозами аспирина и низкомолекулярными гепаринами (НМГ).

Так в рамках масштабного исследования «ASPREE» была проведена оценка влияния аспирина на вероятность развития преэклампсии. Авторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 13 европейских центрах. Они отобрали 1776 женщин с одноплодной беременностью и доказанным высоким риском развития преэклампсии. Группа была рандомизирована. Беременные основной группы получали аспирин в дозировке 150 мг в день с 11 по 36 неделю беременности. Беременные контрольной группы в той же дозировке и в эти же сроки получали плацебо. В исследовании ASPREE для расчета риска использовался алгоритм, который позволил более чем вдвое увеличить чувствительность метода. Суть его состояла в том, что в алгоритме комбинировались известные факторы риска — среднее АД, ПИ маточных артерий с уровнем плацентарного фактора роста (PIGF) в сыворотке крови. Уровень PIGF определяли с 11 по 13 неделю гестации. По результатам исследования преэклампсия в группе женщин, принимавших аспирин, наступила в 1,6% случаев. В группе плацебо — 4,3%. Авторы пришли к выводу, что использование аспирина на 60% снижает риск развития преэклампсии [39].

Примером попытки подбора терапии «второй линии» для профилактики преэклампсии является использование НМГ. Высказано теоретическое предположение, что НМГ обладают потенциалом усиления защитных терапевтических эффектов низкодозированного аспирина (ASA). Полагают, что широкое биологическое воздействие препаратов НМГ может улучшить и нормализовать как функцию плаценты, так и параметры материнской гемодинамики.

Однако результаты опубликованных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности НМГ при профилактике преэклампсии противоречивыми. В системных обзорах,

которые основаны на относительно небольших исследованиях, проведенных ранее, показано, что гепарин значительно снижает рецидивы преэклампсии, случаи перинатальной смертности, частоту преждевременных родов и плодов SGA.

В то же время, по результатам хорошо спроектированных обширных исследований «НЕРЕРЕ» и «ЕРРІ», использование НМГ с АСА у беременных с риском развития преэклампсии и СЗРП не значительно уменьшает частоту опосредованных плацентой осложнений в сравнении с аспирином, применяемым солидно. Метаанализ данных по 963 отдельным пациентам из восьми рандомизированных исследований (которые предшествовали «НЕРЕРЕ» и «ЕРРІ») также доказал, что назначение НМГ не снижает риск рецидивирующих осложнений беременности, опосредованных плацентой [40].

Разнонаправленные выводы выше приведенных клинических исследований ставят под сомнение терапевтический эффект НМГ для профилактики преэклампсии. Более того, это вызывает сомнение в какой-либо перспективе использования НМГ в качестве профилактического лечения преэклампсии и ассоциированных с ней осложнений (в том числе, СЗРП). Справедливо будет заметить, что точка в этом вопросе еще не поставлена [40].

1.4 Ранние и отсроченные осложнения у плодов с синдромом задержки роста плода

Плоды, которые перенесли тяжелую СЗРП, могут иметь трудный сердечно-легочный переход, перинатальную асфиксию, аспирацию меконием или персистирующую легочную артериальную гипертензию новорожденных, что обусловлено дефицитом кислорода и питательных веществ [8]. Наиболее частыми осложнениями новорожденных с СЗРП

являются гипотермия, гипогликемия, гипергликемия, гипокальциемия, полицитемия, желтуха. Такие новорожденные имеют трудности с кормлением. У них часто развивается пищевая непереносимость, некротический энтероколит, поздний сепсис, легочные кровотечения [8]. У детей с задержкой роста часто наблюдается иммунодефицит, который делает их более склонными к постнатальным инфекциям. Патогенетическим механизмом иммунодефицита при развитии СЗРП является иммунологическая незрелость, которая проявляется снижением уровня Т- и В-периферических лимфоцитов. Иммунодефицит при СЗРП обусловлен недостатком внутриутробного питания, наличием врожденных инфекций [9]. Перинатальная смертность таких новорожденных гораздо выше, чем у плодов без СЗРП. Причинами ее являются длительно текущая внутриутробная гипоксия, асфиксия при рождении и некоторых ante- и интранатальных осложнениях (преждевременная отслойка плаценты и др.) [10]. Существует максимальный риск неонатальной смертности в группе маловесных детей, которые родились преждевременно. Маловесные дети, рожденные в срок и недоношенные нормовесные новорожденные реже погибают в неонатальном периоде [8].

Существует много факторов, которые определяют постнатальный рост ребенка, перенесшего СЗРП. Он зависит от вида задержки роста. Это наиболее важный фактор. Постнатальный рост безусловно зависит от послеродового потребления пищи, экономического положения родителей и от окружающей социальной среды. Младенцы с симметричным типом СЗРП имеют плохую динамику постнатального роста. Они остаются маленькими в течение всей жизни, поскольку на момент рождения общее количество клеток у них уже было снижено. В сравнении с симметричной СЗРП, асимметричный тип СЗРП имеет лучший прогноз. У этих новорожденных отмечается хороший постнатальный рост. Поскольку дефект заключается лишь в размере клеток и общее количество клеток не

затронуто, то рост зависит от оптимальных условий окружающей среды и постнатального потребления калорий [11].

Новорожденные с СЗРП имеют высокую вероятность развития как незначительных, так и серьезных нарушений когнитивных функций и патологии нервной системы в сравнении с детьми без СЗРП [8]. Общие неврологические нарушения могут проявляться более низкими оценками по когнитивному тестированию. Такие дети чаще имеют проблемы в школе или нуждаются в специальном образовании из-за низкой социальной компетентности, плохой успеваемости и низкого интеллекта [8]. У них чаще наблюдают грубую двигательную и незначительную неврологическую дисфункцию. Дети, перенесшие СЗРП чаще имеют поведенческие проблемы: страдают синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Зачастую это дети низкого роста, имеют плохую работоспособность и слабую выносливость. Они чаще, в сравнении с детьми, которые не перенесли СЗРП, болеют церебральным параличом [8].

Профессор университета Саутгемптона (Великобритания) D.J. Barker в 1986 г. опубликовал серию работ, которые были посвящены связи заболеваний взрослых людей с особенностями их внутриутробного развития. Он обнаружил, что у людей, имевших низкий вес при рождении, в возрасте 50-70 лет чаще, чем у родившихся полновесными, диагностировали ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, гиперинсулинемию и гиперхолестеринемию [12]. Другие исследователи получили аналогичные результаты и высказали предположение, что страдание плода в антенатальном периоде является одной из причин развития этих заболеваний у взрослого человека [21].

Для объяснения связи между антенатальными нарушениями и развитием патологии во взрослом возрасте были предложены три гипотезы: гипотеза фетального инсулина и сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY-диабет, от англ. — maturity onset diabetes of the young; гипотеза

экономного генотипа; гипотеза экономного фенотипа (гипотеза Баркера) [13].

Авторами гипотезы фетального инсулина и генов MODY являются Hattersley A.T. и Tooke J. E. Авторы предположили, что существуют гены, которые обуславливают одновременно низкий вес при рождении и повышенный риск развития диабета 2 типа. Они полагали, что генетически детерминированная резистентность к инсулину приводит к нарушению инсулин-опосредованного роста у плода и отвечает за резистентность к инсулину во взрослой жизни. Последнее приводит к предрасположенности к диабету 2 типа. Согласно этой теории, резистентность к инсулину так же опосредует аномальный ангиогенез во время внутриутробного развития и в раннем детстве. Это является причиной повышенного риска развития гипертонии и сосудистых заболеваний. Ученые пришли к выводу, что предрасположенность к диабету 2 типа и сосудистым заболеваниям является общим результатом как генетических факторов, так факторов внешней среды. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что больные, страдающие диабетом MODY типа 2 имеют мутации в гене глюкокиназы. Мутации этого гена приводят к снижению секреции инсулина, задержке роста плода и диабету MODY тип 2 [14].

В 1962 году Нил Джеймс предложил теорию «экономного генотипа». В соответствии с этой теорией гены, которые отвечают за развитие диабета, были сохранены в геноме всех людей в результате естественного отбора. Эти гены имеют важное значение как для внутриутробного развития плода, так и для взрослых. Ученый полагал, что определенный комплекс генов в организме человека обеспечивает увеличение расхода энергии при избыточном поступлении в организм питательных веществ. Эти же гены поддерживают достаточный уровень обмена энергии при недостатке питания или голоде. При избыточном питании, гиподинамии у многих

людей возникает предрасположенности к ожирению, сахарному диабету II типа и сердечно-сосудистым заболеваниям [15].

В соответствии с теорией «экономного фенотипа» (гипотеза Баркера) при возникновении неблагоприятных внутриутробных условий плод начинает «расставлять» метаболические приоритеты. Он жертвует тканями мышц и печени ради питания и роста мозга плода. Для этого необходимо снизить чувствительность мышц и печени к фетальному инсулину и инсулиноподобному фактору роста- 1. При этом происходит изменение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Метаболические изменения, внесенные путем эпигенетической модификации, становятся устойчивыми. Такие изменения спасают плод в критические моменты внутриутробного развития. Однако, если в послеродовом периоде питание становится достаточным или чрезмерным это приводит к избыточному росту массы тела, вызывает сахарный диабет 2 типа, другие ассоциированные с ним заболевания. Происходит это по причине того, что возникает диссонанс с внутриутробными «настройкам» плода [16].

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методология исследования

Исследование проведено в период с 2016 по 2020 гг. на базе Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД), кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО в соответствии с поставленными целью и задачами. Для достижения поставленной цели и решения задач был разработан дизайн исследования (Рисунок 1).

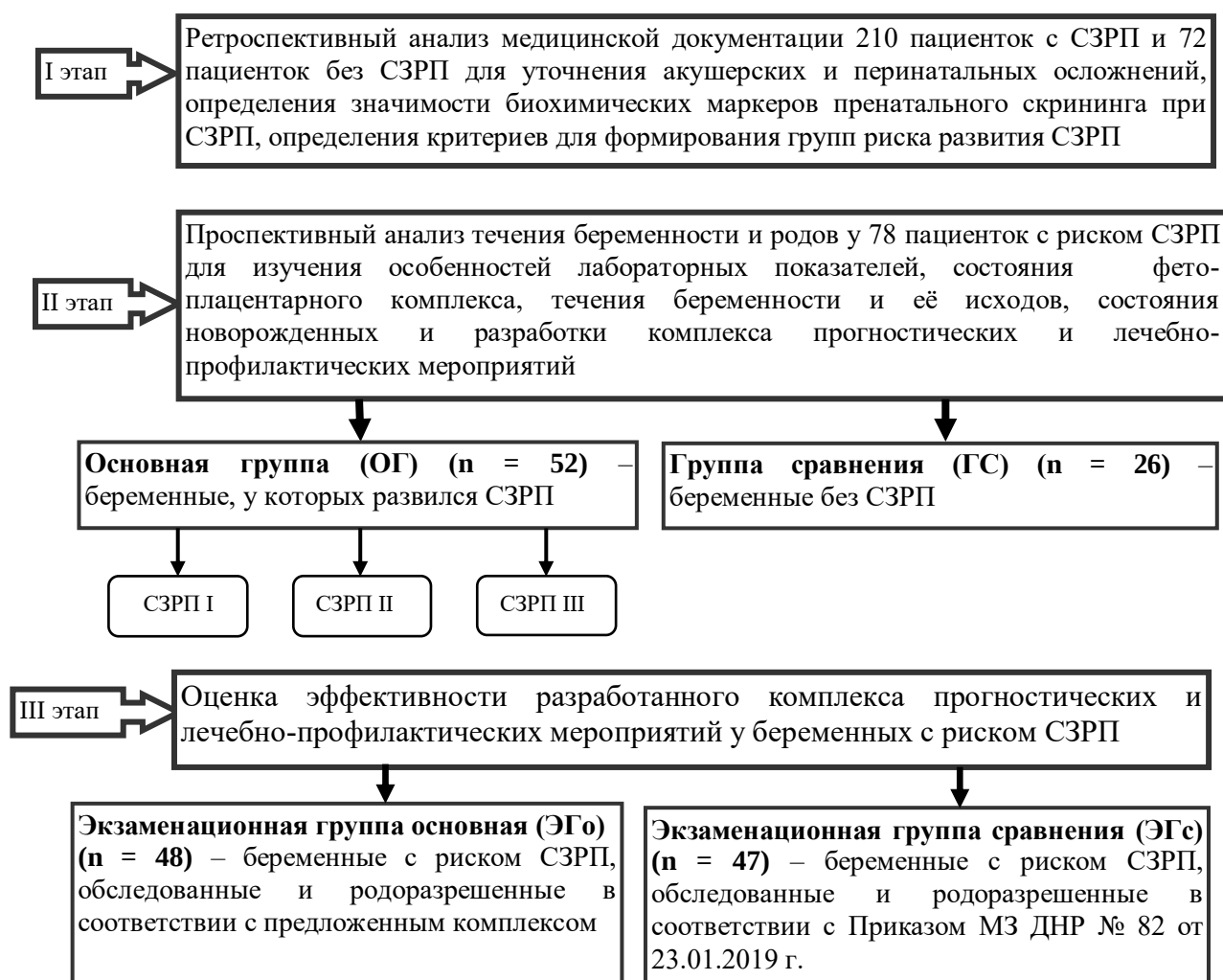


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На I-ом этапе был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 210 пациенток с СЗРП и 72 без СЗРП для установления структуры акушерских и перинатальных осложнений, оценки значимости биохимических маркеров пренатального скрининга при СЗРП, определения критериев для формирования групп риска развития СЗРП.

На II-ом этапе был проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 78 пациенток с высоким риском развития СЗРП для изучения особенностей течения беременности и её исходов, оценки кровотока в маточных артериях и фето-плацентарного комплекса, состояния новорожденных и разработки комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

III-й этап был посвящен оценке эффективности разработанного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с высоким риском развития СЗРП.

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле; наличие факторов риска (социально-гигиенических, клинико-анамнестических, гинекологических, акушерских); планирование (желание) сохранить настоящую беременность и согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации; выявленные хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Обследование беременных проведено с использованием комплекса общепринятых протоколов оказания медицинской помощи МЗ ДНР и специальных методов исследования.

Для оценки эффективности разработанного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий, беременным основной экзаменационной группы проводили лечебно-профилактические

мероприятия и родоразрешали их в соответствии с предложенным комплексом. При ведении беременных экзаменационной группы сравнения использовали рекомендации, изложенные в унифицированном клиническом протоколе медицинской помощи «Дистресс плода при беременности и во время родов», утвержденным Приказом МЗ ДНР № 82 от 23.01.2019 г.

В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования с применением реактивов и аппаратуры ведущих фирм-производителей лабораторного оборудования.

При проведении исследований основными принципами были следующие:

- 1) тщательное изучение проспективных данных;
- 2) сопоставление клинического течения родов, состояние плода и новорожденного;
- 3) проведение биохимических, гемостазиологических, микробиологических, гистологических исследований, определение состояния плода с использованием функциональных методов проводили по протоколу, а при наличии показаний - чаще.

Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

2.2 Методы исследования

У всех беременных изучались данные соматического и акушерско-гинекологического анамнезов.

Объективное обследование включало общий осмотр, при котором оценивали состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочевыделительной систем, опорно-двигательного аппарата.

При наружном акушерском исследовании определяли положение, предлежание, позицию плода, определяли частоту сердечных сокращений плода, тонус матки, соответствие размеров матки сроку гестации, состояние рубца на передней брюшной стенке. При гинекологическом осмотре обращали внимание на характер выделений, состояние шейки матки.

Оценку опасности возникновения СЗРП осуществляли с помощью разработанной прогностической таблицы и шкалы риска развития СЗРП, которые учитывали соматический, акушерский, гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, влияние социально-гигиенических факторов, уровень биохимических маркеров пренатального скрининга I триместра (РАРР-А, β -ХГЧ), состояние кровотока в маточных артериях.

Определение основных показателей периферической крови проводили с использованием гематологического анализатора BC-3000Plus фирмы Mindray (Китай).

Общеклиническое исследование мочи проводили традиционным способом. Для биохимического исследования применяли фотометр (анализатор мочи) Dirui H-100 фирмы Dirui Industrial (Китай).

Определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов крови, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) проводилось на биохимическом анализаторе «Vital Selectra Plus», производства фирмы Awareness Technology (США) с использованием стандартных компьютерных программ и реактивов.

Для оценки сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза использовали стандартные методики на коагулографе К-3002 Optic фирмы KSELMED (Польша).

Методом ИФА (иммуноферментного анализа) в сыворотке крови определяли содержание РАРР- А (набор реагентов «РАРР-А-ИФА-БЕСТ»), β -ХГЧ (набор реагентов «Свободная бета-ХГЧ-ИФА-БЕСТ»),

α - фетопроtein (набор реагентов «АФП-ИФА-БЕСТ»), sFlt-1 (набор реагентов «BCM Diagnostics» для определения sFlt-1), PlGF (набор реагентов «BCM Diagnostics» для определения PlGF) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303⁺ (США) в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики (РСЦМГПД).

Морфологическая оценка последов проводилась с помощью макро-, микроскопического и ультраструктурного методов. Для гистологического исследования использовалось 4–6 кусочков ткани плаценты размерами 1,0×1,5 см, по два кусочка из пупочного канатика, по два — из плодных оболочек, которые фиксировались в 10% растворе формалина забуференного по Лилли. После обезвоживания в спиртах объекты заливались в парафин. Парафиновые срезы толщиной в 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином (ГЭ).

Биологический материал для изучения микробиоценоза влагалища забирали до проведения мануального исследования. Зеркало и подъемник вводили во влагалище, стерильной салфеткой убирали избыток выделений и слизи. Материал собирали из заднего свода стерильным тампоном. При исследовании на урею/микоплазмы для сбора материала использовали сухой тампон, находящийся в индивидуальной стерильной упаковке. Бакпосев проводили стандартным методом.

При заболеваниях почек проводили их ультразвуковое исследование (размеры, структура, состояние почечно-лоханочной системы, наличие конкрементов и т.д.).

Всем беременным проводилось ультразвуковое (УЗИ) с использованием ультразвуковых аппаратов «SonoScape S20 Exp» (Китай), «Philips ENVisor C» (Нидерланды), работающих в реальном масштабе времени.

Для оценки динамики роста плода и толщины плаценты использовались уравнения и нормативные таблицы, предложенные В. Н. Демидовым. Зрелость плаценты определяли по критериям Р. А. Grannum (1979), учитывающим последовательность изменений, происходящих в ткани плаценты, базальном слое и хориальной мембране на протяжении II и III триместров беременности. Количество околоплодных вод оценивали по величине индекса амниотической жидкости, соответствующей сроку гестации. Выделяли нормальное количество вод, маловодие и многоводие.

Диагностика задержки развития плода основывалась на выявлении отставания численных значений всех фетометрических показателей плода или размеров живота от должных для данного срока беременности.

УЗИ выполнялось в соответствии с протоколами наблюдения за беременными в сроке 11 – 13 недель + 5 дней, 18 – 20 недель + 5 дней, 32 – 34 недели и 35-37 недель. При наличии отклонений – в соответствии с предлагаемой методикой.

Доплерометрия параметров кровотока в сосудах системы «мать – плацента – плод» проводилась при помощи ультразвуковых сканеров «Medison Sono ACE R7» фирмы Samsung Medison, «Philips ENVisor C» с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны. Кровоток в артерии пуповины измерялся при сканировании в непосредственной близости от пупочного кольца плода. Кривая скоростей кровотока (КСК) определялась в дуговых маточных артериях при поперечном сканировании матки в области нижнего маточного сегмента, на границе наружной и средней трети миометрия. Кровоток в средней мозговой артерии плода измерялся при горизонтальном сканировании головки плода на уровне ножек мозга и перекреста зрительных путей.

При оценке КСК вычислялось систолодиастолическое соотношение (СДО), равное отношению максимальной систолической скорости

кровотока. В случае нулевых и отрицательных показателей диастолического компонента кровотока использовался индекс резистентности (ИР). Для одновременного учета изменений кровотока в маточно- и плодово-плацентарном звеньях рассчитывался плацентарный коэффициент (ПК). В качестве нормативных показателей КСК в маточной и пуповинной артериях мы использовали данные А. Н. Стрижакова и соавт. (1996). При этом за отклонение от нормальных значений принимались параметры, превышающие нормативы СДО для маточной артерии и артерии пуповины более чем на два стандартных отклонения для соответствующего гестационного возраста. Параметры СДО в средней мозговой артерии у плода считали нормальными в случае превышения 4,4.

По данным УЗИ и доплерометрии оценивали состояние плода и плаценты, рассчитывали индекс амниотической жидкости (ИАЖ), пульсационный индекс (ПИ) маточной артерии (МА), (ПИ) артерии пуповины (АП), (ПИ) среднемозговой артерии (СМА) и церебро-плацентарное отношение (ЦПО).

Физиологически ЦПО представляет собой взаимодействие изменений притока крови в мозг плода. В результате цереброваскулярной дилатации происходит увеличение диастолического потока в СМА плода, что приводит к развитию гипоксии. При этом, повышение плацентарного сопротивления приводит к снижению диастолического потока в АП.

ЦПО рассчитывали по данным доплерометрии как отношение ПИ среднемозговой артерии к ПИ артерии пуповины.

$$\text{ЦПО} = \text{СМА(ПИ)} / \text{АП(ПИ)}, \quad \text{где}$$

СМА(ПИ) – пульсационный индекс в среднемозговой артерии
 АП(ПИ) – пульсационный индекс в артерии пуповины.

СЗРП I степени диагностировался при отставании фетометрических показателей от нормативных значений для данного срока беременности на 2 недели; СЗРП II степени – на 3 – 4 недели, СЗРП III степени – на 4 недели и более.

Для наблюдения за состоянием плода в III триместре гестации с 31 недели проводилась антенатальная кардиотокография методом неинвазивного ультразвукового зондирования, основанного на эффекте Доплера при абдоминальном расположении датчика. Антенатальную кардиотокографию (КТГ) выполняли при помощи аппарата СОНОМЕД 200 (Россия), дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени.

Запись осуществлялась в течение 60 минут в положении беременной на боку. Скорость движения бумаги составляла 1 см в минуту. При анализе кардиотокограмм определялся характер variability базального ритма сердечных сокращений плода, количество и амплитуда акцелераций, характер, амплитуда и количество децелераций, а также рассчитывали биофизический профиль плода.

Комплексная оценка данных бесстрессового теста и УЗИ в реальном масштабе времени позволили судить о состоянии плода на основании критериев оценки биофизических параметров плода (Таблица 1).

Биофизический профиль плода включал пять параметров, оцениваемых по двухбалльной системе:

1. Дыхательные движения. В норме регистрировали не менее одного эпизода дыхательных движений плода (ДДП) продолжительностью 30 с в течение 30 мин.
2. Движения плода. Здоровый плод совершал не менее трёх выраженных движений в течение 30 мин (одновременные движения конечностей и туловища считали одним движением).

Таблица 1 – Критерии оценки биофизических параметров плода (Vintzileos A., 1983)

Параметры	2 балла	1 балл	0 баллов
Нестрессовый тест	5 акцелераций и более амплитудой не менее 15 уд/мин, не менее 15 с, связанных с движением плода, за 20 мин наблюдения	2 - 4 акцелерации амплитудой не менее 15 уд/мин, не менее 15 с, связанных с движением плода, за 20 мин наблюдения	1 акцелерация или их отсутствие в течение 20 мин наблюдения
Дыхательные движения плода	Не менее 1 эпизода ДДП 60 с и более за 30 мин наблюдения	Не менее 1 эпизода ДДП от 30 до 60 с за 30 мин наблюдения	ДДП менее 30 с или их отсутствие за 30 мин наблюдения
Двигательная активность плода	Не менее 3 генерализованных движений плода за 30 мин наблюдения	1 или 2 генерализованных движений плода за 30 мин наблюдения	Отсутствие генерализованных движений
Тонус плода	1 эпизод и более разгибания с возвратом в сгибательное положение позвоночника и конечностей за 30 мин наблюдения	Не менее 1 эпизода разгибания с возвратом в сгибательное положение либо конечностей, либо позвоночника за 30 мин наблюдения	Конечности в разгибательном положении
Объем околоплодных вод	Воды четко определяются в матке, вертикальный диаметр свободного участка вод 2 см и более	Вертикальный диаметр свободного участка вод более 1 см, но менее 2 см	Тесное расположение мелких частей плода, вертикальный диаметр свободного участка вод менее 1 см

3. Тонус плода - по меньшей мере, один эпизод движения конечностей из положения сгибания в разогнутое положение и быстрое возвращение в первоначальное состояние (в течение 30 мин).

4. Оценка количества околоплодных вод. При достаточном количестве амниотических вод визуализировался столб амниотической жидкости не менее 2 см в двух взаимно перпендикулярных сечениях в большей части полости матки.

Оценка 6 и более баллов считалась удовлетворительной.

Профилактика развития плацентарной недостаточности и СЗРП заключалась в проведении антиагрегантной терапии. Всем женщинами

проводилось лечение инфекций, передающихся половым путем, но с целью профилактики повторного инфицирования и развития дисбиоза на первом этапе в группе с профилактическими мероприятиями применялись препараты для восстановления лактобациллярной микрофлоры влагалища.

2.3 Статистическая обработка материалов

Статистическая обработка материалов проводилась методом вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ.

Результаты исследования заносили в разработанные таблицы с последующей статистической обработкой данных, построением графиков, анализом результатов и корреляционным анализом с помощью критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей. Проверка на нормальность распределения в совокупности признаков проводилась с использованием множественного критерия согласия Пирсона. Вычисления были выполнены с помощью электронных таблиц MicrosoftOfficeExcel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» (версия 7 StatSoftInc, США).

Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$. Все исследуемые группы были репрезентативны.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

3.1 Клиническая характеристика беременных с риском развития синдрома задержки роста плода, включенных в проспективное исследование

Для проведения проспективного исследования беременности и родов были отобраны 78 беременных с высоким риском развития СЗРП, состоящих на учете в ДРЦМОД. Исследование проведено с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинкской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г. Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

Оценку опасности возникновения СЗРП осуществляли с помощью разработанной бальной таблицы и шкалы риска развития СЗРП.

Средний возраст пациенток составил $31,50 \pm 0,40$ лет. Самой младшей на момент постановки на учет в женскую консультацию было 18 лет, самой старшей – 35 лет.

Основная доля беременных с СЗРП – жительницы городов. Среди всех беременных они составляли 89,7% (70) (Таблица 2). Остальные женщины проживали в сельской местности – 7,7% (6) и поселках городского типа – 2,6% (2). Рабочие специальности имели 36,0% (28) беременных. Домохозяйки составили 32,0% (25), служащие – 25,6% (20), учащиеся – 3,8% (3) беременных. Частными предпринимателями были 2,6% (2).

Подавляющее большинство беременных в группе состояло в браке – 79,5% (62). Незамужними были 20,5% (16).

Никотинозависимость выявлена у 6,4% (5) беременных с риском развития СЗРП.

Таблица 2 – Социальный статус обследованных женщин

Социальный статус	Беременные с риском СЗРП	
	п	%
Место жительства:		
• город	70	89,7
• село	6	7,7
• поселок городского типа	2	2,6
Сфера занятости:		
• рабочая	28	36,0
• домохозяйка	25	32,0
• служащая	20	25,6
• учащаяся	3	3,8
• частный предприниматель	2	2,6
Семейное положение:		
• замужем	62	79,5
• не замужем	16	20,5

Проведенный анализ частоты соматической патологии в группах (Таблица 3) позволил установить, что беременные с высоким риском развития СЗРП страдали от сердечно-сосудистой патологии. Вегето-сосудистая дистония диагностирована у 70,5% (55) беременных с риском СЗРП. Варикозная болезнь нижних конечностей наблюдалась у 41,0% (32), гипертоническая болезнь – у 3,9% (3) беременных.

Каждая третья беременная имела в анамнезе хронический гастрит – 29,5% (23), хронический холецистит – 34,6% (27). Хроническим панкреатитом страдало 19,2% (15) пациенток, желчнокаменной болезнью – 16,7% (13).

Хронические воспалительные заболевания почек и мочевыделительной системы имели около 20% беременных с риском развития СЗРП: 23,1% (18) – хронический пиелонефрит, 20,5% (16) – хронический цистит.

Таблица 3 – Соматический анамнез беременных с риском СЗРП

Патология	Беременные с риском СЗРП	
	п	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
Вегетососудистая дистония	55	70,5
Гипертоническая болезнь	3	3,9
Варикозная болезнь нижних конечностей	32	41,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта		
Хронический гастрит	23	29,5
Хронический холецистит	27	34,6
Хронический панкреатит	15	19,2
Желчнокаменная болезнь	13	16,7
Заболевания почек и мочевыделительной системы		
Хронический пиелонефрит	18	23,1
Хронический цистит	16	20,5
Заболевания эндокринной системы		
Аутоиммунный тиреоидит	9	11,5
Диффузный зоб	6	7,7
Гипотиреоз	18	23,1
Ожирение	21	26,9
Заболевания нервной системы		
Нейроциркуляторная дистония по смешанному типу	41	52,6
Заболевания дыхательной системы		
Хронический тонзиллит	28	35,9
Хронический гайморит	8	10,3
Заболевания крови		
Анемия	28	35,9

Для беременных с риском развития СЗРП были характерны различные эндокринные расстройства. У 26,9% (21) установлено ожирение различной степени. Гипотиреоз диагностирован у 23,1% (18), диффузный зоб – у 7,7% (6), аутоиммунный тиреоидит – у 11,5% (9) пациенток.

Нейроциркуляторная дистония по смешанному типу диагностирована у 52,6% (41) беременных. Выявлены очаги хронической инфекции: у 35,9% (28) беременных с риском СЗРП был хронический тонзиллит и у 10,3% (8) – хронический гайморит.

Каждая третья беременная с риском развития СЗРП страдала анемией – 35,9% (28).

Анализ наличия в анамнезе беременных половых инфекций (Таблица 4) позволил установить, что 32,1% (25) включенных в исследование беременных переболели уреаплазмозом. Каждая пятая лечилась от хламидиоза – 23,1% (18), трихомониаз в анамнезе был у 19,2% (15) пациенток. Микоплазмозом переболели 6,4% (5) беременных с риском СЗРП.

Таблица 4 – Половые инфекции в анамнезе беременных с риском СЗРП

Патология	Беременные с риском СЗРП	
	п	%
Уреаплазмоз	25	32,1
Микоплазмоз	5	6,4
Хламидиоз	18	23,1
Трихомониаз	15	19,2

В рамках проспективного исследования был проведен анализ гинекологического анамнеза беременных с риском СЗРП (Таблица 5).

Средний возраст менархе составил $11,56 \pm 0,07$ лет. Установлено, что 44,9% (35) беременных с риском развития СЗРП имели нарушения менструального цикла. Каждая вторая пациентка страдала хроническим аднекситом – 51,3% (40). Синдром поликистозных яичников имели в анамнезе 24,4% (19) беременных. Эрозия шейки матки была

диагностирована у 65,4% (51) пациенток. Миома матки – у 15,4% (12) пациенток с риском развития СЗРП.

Таблица 5 – Гинекологический анамнез беременных с риском развития СЗРП

Патология	Беременные с риском СЗРП	
	п	%
Миома матки	12	15,4
Нарушения менструального цикла	35	44,9
Синдром поликистозных яичников	19	24,4
Хронический аднексит	40	51,3
Эрозия шейки матки	51	65,4

Анализ акушерского анамнеза (Таблица 6) позволил выявить, что первобеременные составили 29,5% (23) всех пациенток. Со второй беременностью было 26,9% (21), с третьей и более – 43,6% (34).

Один медицинский аборт в анамнезе был у каждой пятой пациентки – 20,6% (16), два – у 3,8% (3), три и более – у 3,8% (3). Самоаборты перенесли 21,8% (17) беременных: один – 15,4% (12), два – 3,8% (3), три и более 2,6% (2) из 78 пациенток.

Таблица 6 – Акушерский анамнез беременных с риском СЗРП

Показатель	Беременные с риском СЗРП	
	п	%
1	2	3
Беременность:		
• первая	23	29,5
• вторая	21	26,9
• третья и более	34	43,6
Медицинский аборт, в том числе:	22	28,2
• один	16	20,6
• два	3	3,8
• три и более	3	3,8

Продолжение Таблицы 6		
1	2	3
Самоаборт, в том числе:	17	21,8
• один	12	15,4
• два	3	3,8
• три и более	2	2,6
Замершая беременность	20	25,6
Внутриутробная гибель плода	3	3,8
Постнатальная гибель плода	6	7,7
Роды в анамнезе, в том числе:	31	39,8
• одни	20	25,6
• двое	8	10,3
• трое и более	3	3,9
Преждевременные роды	4	5,1
Патологические роды	8	10,3

Каждая четвертая беременная с риском развития СЗРП имела в анамнезе замершую беременность – 25,6% (20).

Внутриутробной гибелью плода закончилась беременность у 3,8% (3) пациенток, постнатальную гибель плода пережили 7,7% (6) беременных.

Одни роды в анамнезе имели 25,6% (31), двое – 10,3% (11), трое и более 3,9% (3) женщин.

Патологические роды в анамнезе были у 10,3% (8) беременных, преждевременные – у 5,1% (4).

Анализ клинической характеристики беременных с риском развития синдрома задержки роста плода, включенных в проспективное исследование позволил установить, что основную часть пациенток составили жительницы городов, большую часть которых составили рабочие, домохозяйки и служащие. Подавляющее большинство женщин были замужними. Основная соматическая патология в анамнезе беременных с риском развития СЗРП – это заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыделительной системы, эндокринная и аутоиммунная патология, заболевания нервной и дыхательной системы, заболевания крови.

Самыми распространенными половыми инфекциями в анамнезе этих пациенток были уреаплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз и трихомониаз. Беременные с риском развития СЗРП имели отягощенный гинекологический анамнез. Почти половина из них имела нарушения менструального цикла. Миома матки в анамнезе была у 15% пациенток. Почти четверть страдали синдромом поликистозных яичников, половина – хроническим аднекситом. Эрозия шейки матки встречалась у 65% беременных в анамнезе.

Беременные с риском развития СЗРП, включенных в проспективное исследование имели отягощенный акушерский анамнез. Для более 40% пациенток наступившая беременность была третьей. Чуть меньше женщин имели роды в анамнезе. При этом почти треть беременных прибегали к медицинским абортам. Самоаборты наступали у каждой пятой пациентки риском СЗРП, замершая беременность каждой четвертой. Патологические роды имела каждая десятая.

3.2 Клиническая характеристика беременных с риском развития синдромом задержки роста плода, включенных в экзаменационные группы

Для проведения оценки эффективности разработанного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с риском СЗРП на принципах добровольного информированного согласия были сформированы группы беременных с высоким риском развития СЗРП. Все женщины наблюдались в ДРЦОМД начиная с 7 - 8 недель беременности. Риск развития СЗРП оценивался по разработанной шкале и прогностической балльной таблице оценки степени риска развития СЗРП.

В экзаменационную группу основную (ЭГо) вошли 48 беременных с риском СЗРП, обследованные и родоразрешенные в соответствии с предложенным комплексом. Экзаменационную группу сравнения (ЭГс)

составили 47 беременных с риском СЗРП, обследованные и родоразрешенные в соответствии с традиционными подходами.

По возрасту, социальному статусу, паритету родов, количеству беременностей, особенностям гинекологического и акушерского анамнеза, наличию соматической патологии группы были сопоставимы (Таблица 7).

Таблица 7 – Социальный статус беременных с высоким риском развития СЗРП в экзаменационных группах

Социальный статус	ЭГо		ЭГс	
	п	%	п	%
Место жительства:				
• город	43	89,6	41	87,2
• село	4	8,3	4	8,5
• поселок городского типа	1	2,1	2	4,3
Сфера занятости:				
• рабочая	18	37,5	17	36,2
• домохозяйка	14	29,2	15	31,9
• служащая	12	25,0	13	27,7
• учащаяся	3	6,3	1	2,1
• частный предприниматель	1	2,0	1	2,0
Семейное положение:				
• замужем	37	77,1	38	80,9
• не замужем	11	22,9	9	19,1
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

Средний возраст пациенток ЭГо составил $32,20 \pm 0,20$ лет, ЭГс – $31,90 \pm 0,40$ лет ($p < 0,05$). Основная доля беременных с СЗРП – жительницы городов. Среди беременных ЭГо они составляли 89,6% (43), ЭГс – 87,2% (41). В сельской местности проживало 8,3% (4) беременных ЭГо и 8,5% (4) – ЭГс. Жители поселков городского типа в ЭГо составили – 2,1% (1),

в ЭГс – 4,3% (2). Все эти показатели не имели статистически достоверных отличий между группами ($p < 0,05$).

Рабочие специальности имели 37,5% (18) беременных ЭГо и 36,2% (17) – ЭГс. Домохозяйками были 29,2% (14) пациенток ЭГо и 31,9% (15) – ЭГс. Каждая четвертая женщина в группах была служащей: в ЭГо – 25,6% (12), в ЭГс 27,7% (13). Учащиеся составили 6,3% (3) в ЭГо и 2,1% (1) беременных в ЭГс. Частными предпринимателями были 2,0% (1) пациенток в обеих группах.

Большинство беременных в группах состояло в браке: в ЭГо – 77,1% (37), в ЭГс – 80,9% (38). Незамужними были 22,9% (11) беременных ЭГо и 19,1% (9) в ЭГс. Никотиновая зависимость выявлена у 8,3% (4) беременных с риском развития СЗРП в ЭГо и у 6,4% (3) в ЭГс. по этим показателям нами не выявлено достоверных($p < 0,05$) отличий.

Проведенный анализ частоты соматической патологии в группах (Таблица 8) позволил установить, что беременные с высоким риском развития СЗРП в экзаменационных группах страдали от сердечно-сосудистой патологии. Вегето-сосудистая дистония в анамнезе беременных ЭГо составила 70,8% (34), в ЭГс – 68,1% ($p < 0,05$). Доля беременных в группах, которые имели в анамнезе гипертоническую болезнь также не имела достоверных ($p < 0,05$) отличий: ЭГо – 4,2% (2), ЭГс – 4,3% (2). Варикозная болезнь нижних конечностей диагностирована у 41,7% (20) беременных ЭГо и у 38,3% (18) в ЭГс ($p < 0,05$).

Заболевания желудочно-кишечного тракта имела треть беременных с высоким риском развития СЗРП в обеих группах. Хроническим гастритом страдало 31,3% (15) беременных ЭГо и 29,8% (14) ЭГс ($p < 0,05$). Каждая третья беременная в исследуемых группах страдала хроническим холециститом: 35,4% (17) в ЭГо и 34,0% (16) в ЭГс($p < 0,05$). Очагами хронической инфекции у беременных с риском СЗРП были также хронический панкреатит – ЭГо 20,8% (10), ЭГс – 19,2% (9), а также

желчнокаменная болезнь – ЭГо 16,7% (8), ЭГс – 17,0% (8). Достоверных отличий ($p < 0,05$) по этим показателям также не установлено.

Таблица 8 – Соматический анамнез беременных с высоким риском развития СЗРП в экзаменационных группах

Патология	ЭГо		ЭГс	
	n	%	n	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Вегетососудистая дистония	34	70,8	32	68,1
Гипертоническая болезнь	2	4,2	2	4,3
Варикозная болезнь нижних конечностей	20	41,7	18	38,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Хронический гастрит	15	31,3	14	29,8
Хронический холецистит	17	35,4	16	34,0
Хронический панкреатит	10	20,8	9	19,2
Желчнокаменная болезнь	8	16,7	8	17,0
Заболевания почек и мочевыделительной системы				
Хронический пиелонефрит	11	22,9	10	21,3
Хронический цистит	10	20,8	9	19,2
Заболевания эндокринной системы				
Аутоиммунный тиреоидит	6	12,5	5	10,6
Диффузный зоб	4	8,3	3	6,4
Гипотиреоз	10	20,8	9	19,2
Ожирение	12	25,0	11	23,4
Заболевания нервной системы				
Нейроциркуляторная дистония по смешанному типу	25	52,1	25	53,2
Заболевания дыхательной системы				
Хронический тонзиллит	17	35,4	17	36,2
Хронический гайморит	5	10,4	4	8,5
Заболевания крови				
Анемия	17	35,4	17	36,2
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

Нами установлено, что более 20% с высоким риском развития СЗРП имели в анамнезе хронический пиелонефрит: ЭГо 22,9% (11), ЭГс 21,3% (10) при ($p < 0,05$). Каждая пятая страдала хроническим циститом: ЭГо

20,8% (10), ЭГс 19,2% (9). Статистически значимых отличий по этим показателям в группах ($p < 0,05$) также не установлено.

В группах беременных с высоким риском развития СЗРП четверть женщин страдала ожирением: 25,0% (12) в ЭГо и 23,4% (11) в ЭГс ($p < 0,05$). Весомыми факторами риска развития СЗРП в группах было наличие патологии щитовидной железы. Аутоиммунным тиреоидитом страдало 12,5% (6) беременных ЭГо и 10,6% (5) беременных ЭГс. Диффузный токсический зоб диагностирован у 8,3% (4) пациенток ЭГо и 6,4% (3) ЭГс. Ги.потиреозом страдало 20,8% (12) беременных ЭГо и 19,2% (9) ЭГс. По этим показателям также не установлено достоверных отличий ($p < 0,05$)

Более половины беременных в группах страдали нейроциркуляторной дистонией по смешанному типу: 52,1% (25) в ЭГо и 53,2% (25) в ЭГс. Это также увеличивало риск развития осложнений настоящей беременности.

Хронические воспалительные заболевания дыхательной системы диагностированы у 40% пациенток с высоким риском развития СЗРП. Доля пациенток с хроническим тонзиллитом составила 35,4% (17) в ЭГо и 36,2% (17) в ЭГс. Каждая десятая регулярно лечилась от хронического гайморита: ЭГо – 10,4% (5), ЭГс – 8,5% (4).

Анемия установлена в анамнезе более, чем у 35% беременных с риском СЗРП: в ЭГо 35,4% (17) и в ЭГс 36,2% ($p < 0,05$).

Анализ наличия в анамнезе беременных половых инфекций (Таблица 9) позволил установить, что в ЭГо 33,3% (16), включенных в исследование беременных переболели уреоплазмозом, в ЭГс – 31,9% (15). Микоплазмы выявлялись у 6,3% (3) пациенток ЭГо и 6,4% (3) ЭГс ($p < 0,05$). Каждой пятой беременной, по данным анамнеза, проводилось лечение хламидиоза: в ЭГо – 22,9% (11), в ЭГс – 21,3% (10). Трихомониаз в анамнезе был у 18,8% (9) беременных в ЭГо и у 17,0% (8) в ЭГс.

Таблица 9 – Половые инфекции в анамнезе беременных с риском СЗРП в экзаменационных группах

Патология	ЭГо		ЭГс	
	п	%	п	%
Уреаплазмоз	16	33,3	15	31,9
Микоплазмоз	3	6,3	3	6,4
Хламидиоз	11	22,9	10	21,3
Трихомониаз	9	18,8	8	17,0
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

В рамках исследования был проведен анализ гинекологического анамнеза беременных с риском СЗРП. Средний возраст менархе составил $11,47 \pm 0,09$ лет в ЭГо и $12,58 \pm 0,10$ лет в ЭГс ($p < 0,05$). Установлено, что 43,8% (21) беременных с риском развития СЗРП в ЭГо и 42,6% (20) в ЭГс имели нарушения менструального цикла (Таблица 10).

Таблица 10 – Гинекологический анамнез беременных с риском развития СЗРП в экзаменационных группах

Патология	ЭГо		ЭГс	
	п	%	п	%
Миома матки	15	31,3	14	29,8
Нарушения менструального цикла	21	43,8	20	42,6
Синдром поликистозных яичников	10	20,8	9	19,2
Хронический аднексит	25	52,1	23	48,9
Эрозия шейки матки	31	64,5	30	63,8
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

Каждая вторая беременная в группах страдала в анамнезе хроническим аднекситом: ЭГо – 52,1% (25), ЭГс – 48,9% (23). Достоверных статистически значимых отличий по средним показателям между группами не выявлено ($p < 0,05$).

Синдром поликистозных яичников имели в анамнезе 20,8% (10) беременных ЭГо и 19,2% (9) ЭГс. Эрозия шейки матки была диагностирована у 64,5% (31) беременной ЭГо и 63,8% (30) ЭГс. Миома матки – у 31,3% (15) пациенток ЭГо и 29,8% (14) ЭГс. Статистически значимых отличий по показателям не выявлено ($p < 0,05$).

Анализ акушерского анамнеза (Таблица 11) позволил выявить, что первобеременные составили 31,3% (15) всех пациенток ЭГо и 29,8% (14) ЭГс ($p < 0,05$). Вторая беременность наступила у 25,0% (12) пациенток ЭГо и 25,5% (12) ЭГс ($p < 0,05$). Три и более беременностей было у 43,7% (21) беременных ЭГо и 44,7% (21) ЭГс ($p < 0,05$).

Один медицинский аборт в анамнезе был у 20,8% (10) ЭГо и 21,3% (10) ЭГс. Два медицинских аборта перенесли 4,2% беременных ЭГо, столько же беременных в этой группе имели в анамнезе три и более медицинских абортов. Достоверных отличий по этим показателям в сравнении с ЭГс не выявлено ($p < 0,05$): два медицинских аборта имели 4,3% (2) беременные ЭГс и три и более – 2,1% (1).

Самоаборты перенесли 22,9% (11) беременных ЭГо и 23,4% (11) ЭГс. Один самоаборт в анамнезе у 20,8% (11) пациенток ЭГо и 23,4% (11) ЭГс. В ЭГо два самоаборта было у 6,3% (3) беременных, а три и более – у 4,2% (2). В ЭГс эти показатели составили соответственно 2,1% (1) и такое же количество беременных перенесло три и более абортов ($p < 0,05$).

В ЭГо 20,8% (10) беременных имели в анамнезе замершую беременность, в ЭГс доля этой патологии составила 21,3% (10). Внутриутробная гибель плода в анамнезе отмечена у 4,2% (2) ЭГо и 4,3% (2) ЭГс. Антенатальные потери в анамнезе в ЭГо составили 6,3% (3), в ЭГс – 4,3% (2). Статистически значимых отличий по этим показателям не установлено ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Акушерский анамнез беременных с риском развития СЗРП в экзаменационных группах

Показатель	ЭГо		ЭГс	
	п	%	п	%
Беременность:				
• первая	15	31,3	14	29,8
• вторая	12	25,0	12	25,5
• третья и более	21	43,7	21	44,7
Медицинский аборт,	14	29,2	13	27,7
в том числе:				
• один	10	20,8	10	21,3
• два	2	4,2	2	4,3
• три и более	2	4,2	1	2,1
Самоаборт,	11	22,9	11	23,4
в том числе:				
• один	11	20,8	9	19,2
• два	3	6,3	1	2,1
• три и более	2	4,2	1	2,1
Замершая беременность	10	20,8	10	21,3
Внутриутробная гибель плода	2	4,2	2	4,3
Постнатальная гибель плода	3	6,3	2	4,3
Продолжение таблицы 11				
Роды в анамнезе,	20	41,7	19	40,4
в том числе:				
• одни	12	25,0	12	25,5
• двое	5	10,4	4	8,5
• трое и более	3	6,3	3	6,4
Преждевременные роды	3	6,3	3	6,4
Патологические роды	5	10,4	4	8,5
Примечание: группы не имеют достоверных отличий при $p < 0,05$				

Роды в анамнезе имели более 40% беременных в группах: 41,7% (20) в ЭГо и 40,4% (19) в ЭГс. В ЭГо одни роды были у 25,0% (12) беременных, в ЭГс – у 25,5% (12). Двое родов – 10,4% (5) беременных ЭГо и 8,55% (4) – ЭГс. Трое и более родов имели 6,3% (3) беременных ЭГо и 6,4% (3) ЭГс.

По этим показателям достоверных отличий между группами не установлено ($p < 0,05$). Преждевременные роды перенесли 6,3% (3) пациенток ЭГо и 6,4% (3) ЭГс. Патологические роды в анамнезе имели 10,4% (5) беременных ЭГо и 8,5% (4) – ЭГс.

Таким образом, по возрасту, социальному статусу, паритету родов, количеству беременностей, особенностям гинекологического и акушерского анамнеза, наличию соматической патологии экзаменационные группы были сопоставимы.

ГЛАВА 4

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА В ПРОЦЕССЕ ГЕСТАЦИИ (ретроспективное исследование)

4.1 Клинико-анамнестические особенности беременных, вошедших в ретроспективное исследование.

С целью изучения влияния клинических и анамнестических факторов на развитие СЗРП было изучено 210 историй родов беременных с установленным диагнозом СЗРП и 72 истории родов беременных без СЗРП (Рисунок 2).

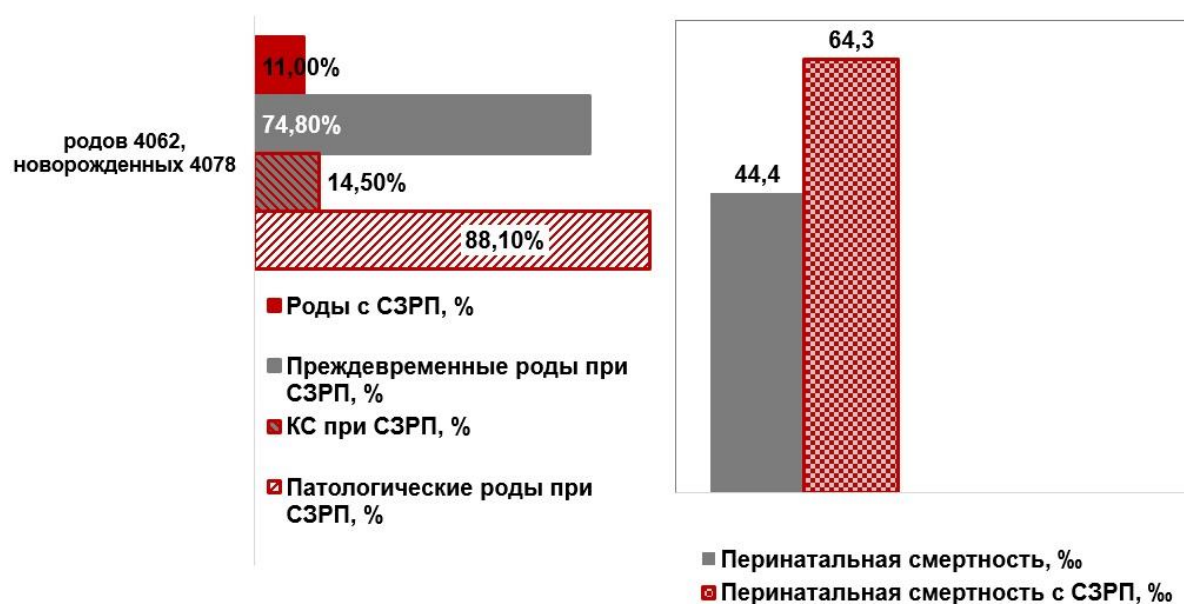


Рисунок 2 – Частота развития СЗРП, характеристика родов и перинатальная смертность при СЗРП

При проведении ретроспективного анализа установлено, что частота СЗРП при беременности составляет 10,8%. У 74,8% женщин с СЗРП беременность завершается преждевременными родами, а у 88,1% –

патологическими родами. Показатель перинатальной смертности новорожденных с СЗРП составляет около 64,3%, тогда как общий показатель перинатальной смертности 44,4%.

Основная доля беременных в группах – жительницы городов. Среди беременных с СЗРП они составляли 90,0% (189), а в группе без СЗРП – 93,1% (67), что не имело достоверных ($p > 0,05$) статистически значимых отличий (Таблица 12). Остальные женщины проживали в сельской местности и составили в группе с СЗРП 6,7% (14) и 6,9% (5) беременных в группе без СЗРП ($p > 0,05$). В поселке городского типа проживало 3,3% (7) беременных с СЗРП.

Таблица 12. Социальный статус беременных, вошедших в группы ретроспективного исследования.

Социальный статус	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	n	%	n	%
Место жительства:				
• город	189	90,0	67	93,1
• село	14	6,7	5	6,9
• поселок городского типа	7	3,3*	0	0
Сфера занятости:				
• рабочая	83	39,5	26	36,1
• домохозяйка	79	37,6	25	34,7
• служащая	28	13,3*	18	25,0
• учащаяся	16	7,6	3	4,2
• частный предприниматель	4	2,0*	0	0
Семейное положение:				
• замужем	168	80,0	50	69,4
• не замужем	42	20,0	22	30,6
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Рабочие специальности имели 39,5% (83) беременные с СЗРП и 36,1% (26) беременных без СЗРП, что не имело статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Домохозяйки составили 37,6% (79) беременных с СЗРП и 34,7% (25) беременных контрольной группы ($p > 0,05$). Служащие в группе с СЗРП

составили 13,3% (28) беременных, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в группе без СЗРП – 25% (18). Учащиеся составили 7,6% (16) беременных с СЗРП и 4,2% (3) в контрольной группе. В группе беременных с СЗРП 2% (4) беременных были частными предпринимателями. Основная доля беременных в группах состояла в браке. В группе с СЗРП такие беременные составили 80,0% (168), в контрольной группе – 69,4% (50). Доля незамужних женщин в группах составила соответственно 20,0% (42) и 30,6% (22).

Средний возраст беременных в группах при поступлении статистически достоверно ($p > 0,05$) не отличался. В группе с СЗРП он составил $(29,5 \pm 0,4)$ лет, а в группе без СЗРП – $(30,1 \pm 0,8)$ лет. Самой молодой беременной было 16 лет, самой старшей – 43 года. Средний возраст менархе в исследуемых группах также достоверно не отличался ($p > 0,05$). Он составил $(12,21 \pm 0,08)$ лет в группе с СЗРП и $(12,05 \pm 0,13)$ лет в группе контроля.

Проведенный анализ частоты соматической патологии в группах (Таблица 13) позволил установить статистически значимые отличия между группами ($p < 0,05$). Беременные с СЗРП чаще страдали от сердечно-сосудистой патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. У них чаще, чем в группе беременных без СЗРП развивалась эндокринная патология, заболевания органов мочевого выделения и почек, заболевания глаз и нарушение обмена веществ.

Почти половина беременных с СЗРП – 47,6% (100) страдала варикозной болезнью нижних конечностей, в то время как среди беременных без СЗРП эта патология встречалась достоверно ($p < 0,05$) реже – 36,1% (26). У 14,8% (31) беременных с СЗРП установлена гипертоническая болезнь, у 18,6% (39) – хроническая венозная недостаточность, 1,0% (2) – тромбофлебит. В группе без СЗРП этой патологии не выявлено ($p < 0,05$).

Беременные с СЗРП часто (44,8% (94) беременных) страдали хроническим гастритом. Среди беременных без СЗРП это заболевание встречалось достоверно ($p < 0,05$) реже (25,0% (18) беременных).

Таблица 13. Соматическая патология беременных в группах ретроспективного исследования

Патология	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	n	%	n	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы				
Гипертоническая болезнь	31	14,8*	0	0,0
Хроническая венозная недостаточность	39	18,6*	0	0,0
Варикозная болезнь нижних конечностей	100	47,6*	26	36,1
Тромбофлебит	2	1,0*	0	0,0
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Хронический гастрит	94	44,8*	18	25,0
Хронический колит	37	17,6*	4	5,6
Геморрой	39	18,6*	0	0,0
Хронический панкреатит	46	21,9*	0	0,0
Заболевания почек и мочевыделительной системы				
Хронический пиелонефрит	76	36,2*	7	9,7
Хронический цистит	69	32,9*	10	13,9
Мочекаменная болезнь	36	17,1*	0	0,00
Заболевания эндокринной системы				
Аутоиммунный тиреоидит	30	14,3*	0	0,0
Диффузный зоб	52	24,8*	0	0,0
Гипотиреоз	84	40,0*	0	0,0
Сахарный диабет 1 типа	5	2,4*	1	1,4
Ожирение	102	48,6*	23	31,9
Заболевания легких и дыхательных путей				
Хронический бронхит	39	18,6*	0	0,0
Бронхиальная астма	16	7,6*	0	0,0
Хронический тонзиллит	117	55,7*	7	9,7
Хронический гайморит	42	20,0*	8	11,1
Хронический отит	6	2,9*	0	0,0
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

У беременных с СЗРП достоверно ($p < 0,05$) чаще (17,6% (37) беременных), чем в группе контроля (5,6% (4) беременных) диагностирован

хронический колит, геморрой (18,6% (39) беременных); контроль – 0,0%). Хроническим панкреатитом страдала каждая пятая (21,9% (46) беременных), гепатитом каждая двадцатая (4,8% (10) беременных).

Достоверные ($p < 0,05$) отличия установлены между группами по частоте выявления заболеваний почек и мочевыводящей системы. Беременные с СЗРП чаще страдали хроническим пиелонефритом (36,2% (76) беременных с СЗРП; 9,7% (7) – контроль), хроническим циститом (32,9% (69) беременных с СЗРП; 13,9% (10) – контроль). Мочекаменная болезнь диагностирована только у беременных с СЗРП – 17,1% (36).

Среди беременных с СЗРП были пациентки, страдающие аутоиммунным тиреоидитом – 14,3% (30), диффузным зобом – 24,8% (52), гипотиреозом – 40,0% (84) пациенток. В группе без СЗРП эта патология не установлена ($p < 0,05$). Беременных с ожирением в группе с СЗРП выявлено 48,6% (102), что было больше ($p < 0,05$), чем в группе контроля (31,9% (23) соответственно. Пациентки основной группы чаще ($p < 0,05$) страдали сахарным диабетом 1 типа – (2,4% (5) беременных; в контроле – 1,4% (1) беременных).

Достоверные ($p < 0,05$) отличия установлены между группами по частоте заболеваний легких и дыхательных путей. В том числе: хронический бронхит – у 18,6% (39) беременных, бронхиальная астма – у 7,6% (16) беременных, хронический отит – у 2,9% (6) беременных, которые встречались только в группе с СЗРП. В основной группе у 20,0% (42) беременных, что в два раза чаще, чем в контроле – 11,1% (8) беременных) выявлен хронический гайморит, в пять раз чаще (55,7% (117) беременных; контроль – 9,7% (7) беременных) – хронический тонзиллит.

У беременных с СЗРП (Таблица 14) достоверно чаще ($p < 0,05$) в анамнезе диагностирован уреоплазмоз 40,5% (85), чем в группе беременных без СЗРП 8,3% (6). Микоплазмоз 6,2% (13), хламидиоз 24,3% (51) и трихомониаз 19,0% (40) установлены только в группе беременных с СЗРП.

Таблица 14 – Половые инфекции в анамнезе у пациенток групп ретроспективного исследования

Патология	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	п	%	п	%
Уреаплазмоз	85	40,5*	6	8,3
Микоплазмоз	13	6,2*	0	0,0
Хламидиоз	51	24,3*	0	0,0
Трихомониаз	40	19,0*	0	0,0
ИТОГО:	189	90,0*	6	8,3
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

В рамках ретроспективного исследования был проведен анализ гинекологического анамнеза в группах (Таблица 15). Установлено, что беременные с СЗРП достоверно чаще имели нарушения менструального цикла (53,8% (113) против 15,3% (11) в группе без СЗРП).

Таблица 15 – Гинекологический анамнез беременных в группах ретроспективного исследования

Патология	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	п	%	п	%
Миома матки	37	17,62	12	16,7
Нарушения менструального цикла	113	53,8*	11	15,3
Синдром поликистозных яичников	29	13,8*	0	0,0
Киста яичника	17	8,1*	0	0,0
Аднексит	148	70,5*	18	25,0
Эрозия шейки матки	133	63,3*	36	50,0
Дисплазия шейки матки	21	10,0*	0	0,0
Хронический эндометрит	14	6,7*	0	0,0
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Доля беременных с синдромом поликистозных яичников в группе с СЗРП составила 13,8% (29), с кистой яичника – 8,1% (17), дисплазией шейки матки 10,0% (21), хроническим эндометритом 6,7% (14). В группе

беременных без СЗРП такая патология не встречалась. Достоверно больше ($p < 0,05$) беременных с СЗРП имели в анамнезе аднексит (70,5% (148) против 25,0% (18) в контроле) и эрозию шейки матки (63,3% (133) беременных против 50,0% (36) в группе без СЗРП.

Анализ акушерского анамнеза (Таблица 16) позволил выявить статистически значимые отличия между группами по частоте акушерских осложнений. Беременные с СЗРП в среднем достоверно чаще имели в анамнезе медицинские аборт – 45,3% (95) против 30,6% (22) в группе без СЗРП. В среднем 4,8% (10) беременных с СЗРП перенесли три и более самоабортов. В группе без СЗРП такой патологии не выявлено.

Таблица 16 – Акушерский анамнез у пациенток в группах ретроспективного исследования

Показатель	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	n	%	n	%
Медицинский аборт, в том числе:	95	45,3*	22	30,6
• один	71	33,8*	14	19,4
• два	21	10,0	5	6,9
• три и более	3	1,4	3	4,2
Самоаборт, в том числе:	80	38,1	20	27,8
• один	44	21,0	17	23,6
• два	26	12,4	3	4,2
• три и более	10	4,8*	0	0
Замершая беременность	74	35,2*	4	5,6
Внутриутробная гибель плода	8	3,8*	0	0,0
Преждевременные роды	5	2,4*	0	0,0
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Достоверно ($p < 0,05$) больше беременных с СЗРП в анамнезе имели замершую беременность – 35,2% (74) против 5,6% (4) в контрольной группе. Внутриутробная гибель плода была у 3,8% (8) беременных с СЗРП. В группе

без СЗРП это осложнение не установлено. Кроме того, у 2,4% (5) беременных с СЗРП в анамнезе были преждевременные роды.

Предыдущие роды были проведены оперативным путем у 4,3% (9) беременных с СЗРП. При этом кровотечение в родах развивалось у 9,5% (20) беременных этой группы. У 1,0% (2) беременных с СЗРП предыдущие роды осложнились ранней неонатальной смертью.

Первая беременность (Таблица 17) отмечена у 29,5% (62) беременных с СЗРП. В группе без СЗРП доля первобеременных ($p < 0,05$) составила 41,7% (30). Вторая беременность была установлена у 22,9% (48) беременных с СЗРП и у 25,0% (18) беременных без СЗРП ($p > 0,05$). Три и более беременностей имели 47,6% (100) беременных с СЗРП и 33,3% (24) женщин контрольной группы ($p < 0,05$)

Таблица 17. Паритет беременностей и родов у пациенток в группах ретроспективного исследования

Паритет	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	n	%	n	%
Беременность:				
• первая	62	29,5	30	41,7
• вторая	48	22,9	18	25,0
• третья и более	100	47,6*	24	33,3
Роды:				
• первые	129	61,4	44	61,1
• вторые	62	29,5	25	34,7
• третьи и более	19	9,1	3	4,2
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Первые роды наступили у 61,4% (129) беременных с СЗРП и 61,1% (44) беременных без СЗРП. Повторные роды у беременных с СЗРП составили 29,5% (62) и 34,7% (25) беременных контроля. Беременные с третьими и более родами составили 9,1% (19) в группе с СЗРП и 4,2% (3)

в группе беременных без СЗРП. В анамнезе преждевременные роды имели только 2,4% (5) родильниц группы с СЗРП.

Из 210 беременных с СЗРП по данным УЗИ у 77,1% (162) был установлен диагноз СЗРП I степени, у 20,5% (43) беременных – II степени, тяжелая III степень – у 2,4% (5) беременным (Таблица 18).

Таблица 18 – Течение беременности в группах ретроспективного исследования

Патология	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	n	%	n	%
Привычное невынашивание	42	20,0*	4	5,56
Перинатальные потери в анамнезе	2	1,0**	0	0,00
Токсикоз 1 половины беременности	85	40,5*	13	18,1
Анемия легкой степени	97	46,2*	24	33,3
Анемия средней степени	24	11,4**	0	0,0
Угроза самоаборта до 12 недель	124	59,1*	15	20,83
Угроза самоаборта с 13 по 22 неделю	31	14,8*	4	5,6
Угроза преждевременных родов	107	51,0*	8	11,1
ИЦН	13	6,2**	0	0,00
Плацентация низкая	82	39,1*	11	15,3
Предлежание плаценты	8	3,8**	0	0,0
Плацентарные нарушения	119	56,7*	4	5,6
СЗРП 1 степени	162	77,1**	0	0,0
СЗРП 2 степени	43	20,5**	0	0,0
СЗРП 3 степени	5	2,4**	0	0,0
Маловодие	76	36,2**	0	0,0
Многоводие	29	13,8*	7	9,7
Гестационная гипертензия	66	31,4*	7	9,7
Отеки беременных	117	55,7*	30	41,7
Преэклампсия средней степени	20	18,6**	0	0,0
Тяжелая преэклампсия	39	9,5**	0	0,0
Бессимптомная бактериурия	86	41,0*	3	4,2
Гестационный пиелонефрит	45	21,4*	4	5,6
Кольпит	138	65,7*	25	34,7
Примечания:				
1 – * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				
2 – ** различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,01$				

Маловодие диагностировано у 36,2% (76) беременных с СЗРП. В контрольной группе эта патология не встречалась. Многоводие среди беременных с СЗРП встречалось достоверно ($p<0,05$) чаще, чем у беременных без СЗРП. По данным УЗИ многоводие установлено у 13,8% (29) беременных с СЗРП и 9,7% (7) беременных без СЗРП.

В группе женщин, беременность которых осложнилась СЗРП, в 3 раза чаще отмечалась гестационная гипертензия. Если в контрольной группе она развивалась у 9,7% (7) беременных, то в группе с СЗРП у 31,4% (66) беременных ($p<0,05$). Отеки беременных развивались у 55,7% (117) беременных с СЗРП, в группе контроля – у 41,7% (30) беременных.

Преэклампсия средней степени тяжести сопровождала беременность 18,6% (39) беременных с СЗРП. Тяжелая преэклампсия диагностирована у 9,5% (20) беременных с СЗРП. В группе беременных без СЗРП эта патология не развивалась.

В группе беременных с СЗРП достоверно ($p<0,05$) чаще развивался токсикоз I половины беременности. Он отмечен у 40,5% (85) беременных этой группы против 18,1% (13) беременных без СЗРП. Анемия легкой степени отмечена у 46,2% (97) беременных с СЗРП и 33,3% (24) беременных группы контроля ($p<0,05$). Анемии средней степени тяжести у беременных контрольной группы не было отмечено. В группе беременных с СЗРП анемия средней степени тяжести развивалась у 11,4% (24) женщин.

Угроза самоаборта в сроке до 12 недель развивалась у 59,1% (124) беременных с установленным позже СЗРП, в то время как в группе беременных без СЗРП таких случаев было 20,8% (15), что достоверно ($p<0,05$) меньше. В более поздние сроки (до 22 недель) угроза самоаборта была у 14,8% (31) беременных с СЗРП. В группе контроля таких случаев было лишь 5,6% (4), что также статистически достоверно меньше ($p<0,05$). Достоверные отличия между группами установлены также на поздних сроках гестации. Угроза преждевременных родов наступила у 51,0% (107)

беременных с СЗРП, достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в сравниваемой группе – 11,1% (8) беременных. Отчасти это видимо было обусловлено тем, что у 6,2% (13) беременных с СЗРП развивалась ИЦН, в контрольной группе эта патология не встречалась.

Кроме того, у 56,7% (119) беременных с СЗРП развивались различные плацентарные нарушения, тогда как в группе без СЗРП таких беременных было лишь 5,6% (4), что достоверно ниже ($p < 0,05$). Предлежание плаценты установлено только в группе с СЗРП. Это осложнение беременности развивалось у 3,8% (8) беременных. Низкая плацентация установлена у 39,1% (82) беременных с СЗРП, что более, чем в 2 раза чаще ($p < 0,05$), чем в группе контроля – 15,3% (11) беременных. Только 57,1% (120) беременных в группе с СЗРП по данным УЗИ имели нормальную плацентацию. В контрольной группе такие беременные составили 84,7% (61), что имеет статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

По данным историй родов у 41,0% (86) беременных группы с СЗРП во время анализируемой беременности развивалась бессимптомная бактериурия. В контрольной группе таких женщин было 4,2% (3), то есть в 10 раз меньше ($p < 0,05$). Гестационный пиелонефрит развивался почти у каждой пятой беременной с СЗРП – 21,4% (45). В группе беременных без СЗРП эта патология встречалась в 5,6% (4) случаев ($p < 0,05$). Кольпит диагностирован у 65,7% (138) беременных основной группы и 34,7% (25) контрольной группы ($p < 0,05$).

Анализ родов и их исход в группах (Таблица 19) позволил установить, что в группе беременных с СЗРП 25,2% (53) родов были срочными, а в группе контроля все роды были проведены в срок. Преждевременные роды проводились оперативным путем. Нормальные роды составили в группе с СЗРП 11,9% (25), патологические 88,1% (185). В группе беременных без СЗРП соответственно 75,0% (54) и 25,0% (18), что имеет достоверные отличия ($p < 0,05$).

Таблица 19 – Характеристика родов и их исходов в группах ретроспективного исследования

Патология	Беременные с СЗРП, (n=210)		Беременные без СЗРП, (n=72)	
	п	%	п	%
Роды				
Срочные	53	25,2*	72	100,0
Преждевременные (Кесарево сечение)	157	74,8*	0	0,0
Нормальные	25	11,9*	54	75,0
Патологические	185	88,1*	18	25,0
Плод				
Живой плод	206	98,1*	72	100,0
Гибель плода (всего)	4	1,9*	0	0,0
Гибель плода в родах	1	0,48%	0	0,0
Ранняя неонатальная гибель плода	3	1,42%	0	0,0
Масса до 1000 г	21	10,0*	0	0,0
1000-1499 г	39	18,6*	0	0,0
1500-2499 г	150	71,4*	0	0,0
2500 г и более	0	0,0*	72	100,0
Примечание: *различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Показанием к оперативному родоразрешению были: преждевременная отслойка плаценты 16,7% (35), дистресс плода 57,6% (121), преэклампсия средней тяжести 4,3% (9), тяжелая преэклампсия 18,1% (38).

У 10,0% (21) беременных группы с развившимся СЗРП масса плода составила 1000 г, 18,6% (39) – от 1000 г до 1499 г, 71,4% (150) – 2500 г и более. В группе беременных без СЗРП все плоды имели массу 2500 г и более ($p < 0,05$).

У беременных с СЗРП роды осложнились перинатальными потерями. У 1,9% (4) беременных они закончились рождением мертвого плода (0,48% (1 плод) и ранней перинатальной гибелью в течение первых семи суток (1,42% (3 плода)).

Показатели балльной оценки состояния новорожденных по шкале Апгар в группах с СЗРП также отличались от показателей новорожденных без СЗРП (Таблица 20). Среднее значение в группе новорожденных с СЗРП в конце первой минуты составляет ($5,67 \pm 0,01$) баллов, что достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе контроля – ($7,12 \pm 0,01$) баллов. В конце пятой минуты эти показатели составили соответственно ($6,28 \pm 0,06$) и ($7,98 \pm 0,06$) баллов ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Показатели балльной оценки по шкале Апгар у новорожденных в группах ретроспективного исследования

Группа	$M \pm m$	min	max	медиана
Показатели по шкале Апгар в конце 1 минуты				
Беременные с СЗРП, (n=209)	$5,67 \pm 0,01^*$	3,00	7,00	6,00
Беременные без СЗРП, (n=72)	$7,12 \pm 0,01$	6,00	8,00	7,00
Показатели по шкале Апгар в конце 5 минуты				
Беременные с СЗРП, (n=209)	$6,28 \pm 0,06^*$	4,00	8,00	6,00
Беременные без СЗРП, (n=72)	$7,98 \pm 0,06$	7,00	9,00	8,00
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Таким образом, проведенный анализ позволил установить, что основными критериями риска развития СЗРП являются: сосудистые нарушения (89,5%), эндокринные расстройства (63,8%), наличие очагов хронической инфекции (94,3%); отягощенный гинекологический анамнез (75,4%) – нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, кисты яичников, аднекситы, хронические эндометриты, патология шейки матки; отягощенный акушерский анамнез (68,4%) – медицинские аборты, самоаборты, замершие беременности, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода.

Преждевременные роды при СЗРП могут составить более 70%, патологические – почти 90%. Плоды при развитии СЗРП в среднем имеют меньшую массу в сравнении с плодами без СЗРП и более низкие показатели по шкале Апгар.

4.2 Изменение ультразвуковых характеристик и данных доплерометрии при синдроме задержки роста плода

Состояние плода, помимо наблюдения за его двигательной активностью, ведения графической гравидограммы оценивалось в соответствии с протоколом ведения беременности по данным УЗИ и доплерометрии.

В группе беременных с СЗРП симметричная форма задержки роста плода была обнаружена у 63,6% (140), а асимметричная – у 36,4% (80). У всех женщин установлена одноплодная беременность. Головное предлежание плода 60,0% (132), тазовое – 25,0% (55), поперечное – 13,2% (29), косое – 1,8% (4).

Оценивали индекс амниотической жидкости для оценки объема околоплодных вод (ИАЖ) – количественный показатель объема околоплодных вод на конкретном сроке беременности. В сроке 18-21 недель этот показатель в среднем не имел достоверных отличий ($p < 0,05$) в группах и составил $(150,4 \pm 20,1)$ мм в группе беременных с СЗРП и $(143,5 \pm 17,4)$ мм. В сроке 30-32 недель установлено достоверное уменьшение объема ИАЖ ($p < 0,05$) в группе беременных с СЗРП – $(122,3 \pm 14,3)$ мм в сравнении с контрольной группой – $(168,5 \pm 11,4)$ мм.

Фетометрия плода включала измерение бипариетального размера головки плода, окружности головки плода, окружности живота, длины всех длинных трубчатых костей. Окружность живота (ОЖ) – это наиболее достоверный диагностический показатель для определения задержки внутриутробного развития плода. В группе беременных с СЗРП среднее значение ОЖ в сроке беременности 18-21 недель – $131,2 \pm 10,4$ мм было достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у беременных без СЗРП – $164,4 \pm 13,1$ мм.

В сроке 30-32 недель этот параметр составил $201,6 \pm 13,1$ мм против $284,4 \pm 13,1$ мм в контрольной группе ($p < 0,05$).

В сроке 30-32 недель всем беременным проводилась ультразвуковая плацентография. Оценивали расположение плаценты (оценка нижнего края по отношению к внутреннему зеву для исключения предлежания плаценты) и толщину плаценты (плацентометрия). Измеряли толщину плаценты в месте впадения пуповины по центру и исключали краевое, оболочечное и расщепленное прикрепления пуповины, предлежание сосудов пуповины.

Среднее значение толщины плаценты у беременных с СЗРП в сроке 30-32 недель составило $30,1 \pm 3,4$ мм, в группе без СЗРП – $38,1 \pm 3,4$ мм. Степень зрелости плаценты по данным УЗИ соответствовала гестационному сроку.

В настоящее время при наличии показаний к доплерометрии минимальный объем исследований включает пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях и в артерии пуповины. Оценка кровотока в маточных артериях используется в основном в прогностических целях для выявления пациентов группы высокого риска развития синдрома задержки роста плода.

ПИ маточной артерии у беременных с развившемся СЗРП, в сроке 11-13 недель в среднем составил $1,65 \pm 0,03$ против $1,80 \pm 0,02$ в группе без СЗРП, что имело достоверные ($p < 0,05$) отличия. В сроке 18-21 недель этот показатель уже достоверно отличался от контрольных и составил в группах соответственно $1,58 \pm 0,04$ против $1,74 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). В сроке 30-32 недель у беременных с СЗРП – ПИ маточной артерии в среднем был равен $0,98 \pm 0,04$, у беременных без СЗРП – $0,76 \pm 0,03$ ($p > 0,05$).

ПИ среднемозговой артерии в сроке 30-32 недель у беременных с СЗРП составил $1,52 \pm 0,04$, что статистически достоверно ниже ($p > 0,05$), чем у беременных без СЗРП $1,92 \pm 0,02$.

Таким образом, у беременных с СЗРП начиная со второго триместра беременности выявляются нарушения фетоплацентарного комплекса: отставание фетометрических показателей, уменьшение пульсационных индексов в маточной артерии и среднемозговой артерии.

4.3 Результативность использования биохимических маркеров пренатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода

До настоящего времени синдром задержки роста плода (СЗРП) остается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. В 2013 году Американской Коллегией акушеров и гинекологов замедление роста плода названо «наиболее распространенной и сложной проблемой современного акушерства» [3].

Новорожденные с СЗРП страдают от дыхательных расстройств, гипогликемии, внутрижелудочковых кровоизлияний, нарушений функции центральной нервной системы и паренхиматозных органов, что в долгосрочной перспективе ведет к церебральному параличу и задержке развития и поведенческой дисфункции в детском возрасте, а во взрослом – к повышенному риску формирования ожирения, сахарного диабета II типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, ишемической болезни сердца и метаболическому синдрому [1, 2, 4].

Таким образом, СЗРП запускает в организме плода механизмы, которые изменяют восприимчивость взрослого организма к болезням. Степень тяжести заболеваний в детском и взрослом возрасте взаимосвязана со степенью тяжести СЗРП. Исход беременности зависит от тщательного перигравидарного сопровождения, выявления групп риска, своевременной профилактики развития данного синдрома и грамотного лечения. Поиск наиболее точных методов прогнозирования является первостепенной

задачей, позволяющей снизить перинатальную заболеваемость и смертность [2, 5].

В настоящее время, некоторые исследователи, предлагают использовать биохимических маркеры пренатального скрининга плода (β -ХГЧ, РАРР-А, α -фетопротеина) в качестве предикторов развития СЗРП в дополнение к клиническим, ультразвуковым и доплерометрическим данным [6, 7]. Такой подход, по нашему мнению, требует всестороннего изучения.

Нами была оценена результативность биохимических маркеров пренатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода (СЗРП).

Исследование проведено за период с 2016 по 2017 гг. на базе Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства. Изучены истории родов 282 пациенток, среди которых у 210 женщин родились дети с СЗРП (основная группа – ОГ), а у 72 – без СЗРП (контрольная группа – КГ). По данным медицинской документации в каждой группе проведен анализ течения беременности и родов. В первом триместре всем беременным определяли уровни биохимических маркеров пренатального скрининга – РАРР-А, β -ХГЧ, а во втором триместре – содержание α -фетопротеина в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Маркеры пренатального скрининга, с целью преемственности и корректного сравнения результатов, выражали не в абсолютных числах, а в МоМ (multiples of median) – относительной величине уровня показателя, равной измеренной концентрации маркера, деленной на медиану (норму) для данного срока беременности. Ориентировочными общепринятыми референсными значениями для медиан являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [2].

Проведено сравнение этих показателей, оценена их взаимосвязь с массой новорожденных и балльной оценкой по шкале Апгар. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета анализа данных

табличного редактора Microsoft Excel, с использованием статистических критериев Фишера и Стьюдента.

По возрасту, сроку наступления менархе группы беременных были репрезентативны. Средний возраст пациенток ОГ составил ($29,50 \pm 0,40$) лет, КГ – ($30,10 \pm 0,80$) лет ($p > 0,05$). С первой беременностью в ОГ было 29,5% (62) женщин, в КГ 41,7% (30). Вторая беременность отмечена у 22,9% (48) пациенток ОГ и 25% (18) – КГ. Третья (и более) беременность в ОГ регистрировалась у 47,6% (100) женщин, а в КГ – у 33,3% (24).

Роды в анамнезе имели 39,5% (82) женщины в ОГ и 41,7% (30) – в КГ. У 4,3% (9) беременных из ОГ роды были преждевременными, родоразрешение проведено путем операции кесарева сечения. Патологические роды перенесли 9,5% (20) беременных ОГ. Все беременные из КГ были родоразрешены срочными вагинальными родами.

Плаценти-ассоциированные гестационные осложнения имели в анамнезе беременные обеих групп. Однако, замершая беременность отмечена у 35,2% (74) беременных ОГ с СЗРП, что достоверно больше ($p < 0,05$), чем в КГ пациенток – 5,6% (4). Внутриутробная гибель плода в течение предыдущей беременности диагностирована только у беременных ОГ – 3,8% (8).

На основании данных ультразвукового исследования, доплерометрии в основной группе СЗРП 1 степени диагностирован у 77,1% (162) беременных, 2 степени – у 20,5% (43) и 3 степени – у 2,4% (5) женщин.

Установлено, что средние значения содержания β -ХГЧ в ОГ составили $2,61 \pm 0,02$ МоМ и достоверно ($p < 0,05$) превышали значения для беременных КГ ($2,02 \pm 0,03$ МоМ). При этом только 21,4% (45) беременных ОГ имели нормальные показатели, а у 78,6% (165) они превышали референсные значения. В КГ у 98,6% (71) женщин данный показатель укладывался в референсные пределы и только 1(1,4%) беременная имела повышенный уровень β -ХГЧ.

В качестве второго биохимического маркера в первом триместре беременности использовали содержание РАРР-А. Средние показатели РАРР-А в ОГ составили $(0,46 \pm 0,01)$ МоМ. Такой уровень РАРР-А был ниже референсных колебаний и достоверно отличался ($p < 0,05$) от показателей КГ – $(1,18 \pm 0,04)$.

У 94,5% (68) беременных из контрольной группы имели нормальные показатели РАРР-А и только у 5,5% (4) пациенток он был ниже референсных параметров.

Полученные нами данные согласуются с мнением [2] о том, что для беременности, осложнённой СЗРП, характерно разнонаправленное изменение уровня РАРР-А и β -ХГЧ, но нами получена обратная закономерность.

В качестве основного биохимического маркера во втором триместре традиционно используется α -фетопротеин, колебания которого в сроках 18 – 20 недель находятся в пределах от 0,6 до 2,0 МоМ. Средние значения данного показателя в ОГ составили $(0,70 \pm 0,01)$ МоМ, что достоверно ($p < 0,05$) ниже показателей КГ – $(1,08 \pm 0,04)$ МоМ и ближе к нижней границе референсных колебаний. В обеих группах средний уровень α -фетопротеина укладывался в рамки референсных значений. Однако лишь 15,7% (33) беременных ОГ имели нормальные показатели, у остальных 84,3% (177) беременных с СЗРП регистрировался низкий уровень α -фетопротеина. Именно у этих беременных рождались плоды с массой ниже 1850,0 г. В КГ у 97% (70) беременных были нормальные значения α -фетопротеина, и только у 3% (2) – его уровень был снижен.

При анализе исходов беременности и родов у пациенток сравниваемых групп установлено, что средняя масса плодов в ОГ составила $(1771,4 \pm 33,1)$ г, что достоверно ($p < 0,05$) ниже показателя КГ – $(3369,0 \pm 47,0)$ г.

В группе с СЗРП перинатальные потери составили 1,9% (4 плода): у одной беременной роды закончились рождением мертвого плода (0,48% (1 плод) и у трех беременных – ранней перинатальной гибелью в течение первых семи суток (1,42% (3 плода)).

Средние показатели балльной оценки по шкале Апгар в конце 1 минуты в ОГ составили ($5,67 \pm 0,01$) баллов, что статистически достоверно ниже ($p < 0,05$) показателей в КГ – ($7,12 \pm 0,01$) балла. В конце 5 минуты этот показатель в ОГ составил ($6,28 \pm 0,06$) баллов, что также достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в КГ – ($7,98 \pm 0,06$) балла.

Установлено (Рисунок 3), что низкий показатель массы плода коррелировал с повышенным уровнем β -ХГЧ ($r = -0,62$), пониженными параметрами РАРР-А ($r = 0,64$) в первом триместре

Выявлены корреляционные связи между низкими показателями состояния новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты и повышенным значением β -ХГЧ ($r = -0,64$), РАРР-А ($r = 0,65$) в первом триместре.

Низкие показатели по шкале Апгар в конце 1 минуты также коррелировали с повышенным уровнем β -ХГЧ ($r = -0,63$), РАРР-А ($r = 0,64$) в первом триместре.

Таким образом, плацента-ассоциированные осложнения гестации в анамнезе имеют более 35,2% беременных с СЗРП. Средние значения уровней биохимических маркеров пренатального скрининга у беременных с СЗРП изменяются разнонаправленно в сравнении с контрольными показателями. Только содержание β -ХГЧ у таких пациенток превышает референсные колебания в первом триместре. Нами установлены корреляционные взаимосвязи между разнонаправленными изменениями биохимических маркеров пренатального скрининга у беременных с СЗРП и низкой массой плода, а также показателями состояния новорожденного по шкале Апгар в конце 1 и 5 минуты после рождения.

Анализ историй родов беременных с СЗРП в сравнении с течением беременности и родов беременных без СЗРП позволил выявить следующие закономерности. Частота СЗРП при беременности составляет 11%, а новорожденные со сниженными массо-ростовыми параметрами 7,5% от всех родившихся в ДРЦОМД. У 74,8% женщин с СЗРП беременность завершается преждевременными родами, у 88,1% – патологическими родами. Перинатальная смертность при развитии СЗРП составляет около 64,3 ‰.

Основными предрасполагающими факторами риска развития СЗРП являются: сосудистые нарушения (89,5%), эндокринные расстройства (63,8%), наличие очагов хронической инфекции (94,3%), отягощенный гинекологический (75,4%) и акушерский анамнез (68,4%).

Для беременных с риском развития СЗРП характерны разнонаправленные изменения материнских сывороточных маркеров биохимического пренатального скрининга (РАРР-А - ниже 0,5 МоМ, β -ХГЧ выше 2,61 МоМ) в 11-13 недель беременности. Установлены корреляционные взаимосвязи между массой новорожденных и РАРР-А ($r = 0,64$), β -ХГЧ ($r = -0,62$); показателями состояния новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты и РАРР-А ($r = 0,64$), β -ХГЧ ($r = -0,62$).

4.4 Разработка прогностической таблицы и шкалы риска развития синдрома задержки роста плода

Полученные данные ретроспективного исследования позволили разработать таблицу балльной оценки беременной для индивидуального прогнозирования степени риска развития СЗРП на ранних сроках беременности.

Выявленные факторы риска у беременных были условно разделены на 2 категории. Одна группа отнесена к экстрагенитальной патологии,

представленной воспалительными, эндокринными и аутоиммунными и другими заболеваниями. Другая группа факторов риска определялась особенностями акушерско-гинекологического анамнеза.

Каждый из факторов риска имел определенную значимость в развитии СЗРП, и оценивался в баллах по формуле Байеса: логарифм отношения вероятностей симптомов при СЗРП и у женщин без СЗРП, умноженный на 10, был назван прогностическим коэффициентом.

Прогностические коэффициенты, полученные для различных факторов риска развития СЗРП, представляют собой положительные и отрицательные числа. Положительными они являются в случае преобладания вероятности проявления симптома при СЗРП, отрицательными — в случае преобладания вероятности проявления симптома у здоровых. Их величина логарифмически зависит от степени преобладания вероятности одного из классов (факторы риска возникновения СЗРП либо частота данного признака в популяции женщин без СЗРП), что весьма удобно при оценке информативности симптомов. Алгебраическое сложение прогностических коэффициентов не вызовет больших трудностей в повседневной практике врача женской консультации. Разнообразие диагностической информации, используемой при составлении прогностических таблиц, позволяет максимально точно предугадать дальнейшую диагностическую и лечебную тактику врача в каждом конкретном случае (1):

$$PK = 10 \times \lg \frac{P(x/A_1)}{P(x/A_2)} \quad (1)$$

где: — PK — прогностический коэффициент,

— $P(x/A_1)$ — вероятность симптомов у женщин без СЗРП,

— $P(x/A_2)$ — частота симптомов у женщин с СЗРП.

Таким образом, процедура индивидуального прогнозирования риска развития СЗРП заключалась в простом арифметическом сложении значений прогностических коэффициентов соответствующих градаций факторов. Оценка риска развития СЗРП проводилась дважды: до и после оперативного вмешательства, и в зависимости от ее результатов проводились те или иные профилактические мероприятия. Специфичность прогноза составила 0,83, чувствительность 0,85, $p < 0,05$.

Информативность диапазона, представленная формулой (2):

$$Jx = PK \times 0,5(P(x/A_1) - P(x/A_2)) \quad (2)$$

вычислялась с целью выяснения последовательности использования прогностических коэффициентов при построении прогностической таблицы. Так, признаки, в которых преобладали диапазоны с низкой информативностью, сами с близкой частотой давали «правильные» и «ошибочные» прогностические коэффициенты. Впоследствии такие признаки были вовсе исключены из прогностической таблицы. Тем не менее, признаки в прогностической таблице расположены в порядке убывающей информативности. При таком подходе скорость достижения правильного порога наибольшая, а число ошибок — минимальное.

Логическим завершением всей предварительной работы по изучению вероятностей факторов риска развития СЗРП у женщин и по обработке полученной информации с помощью описанных выше методов, явилось составление прогностической таблицы балльной оценки степени риска развития СЗРП (Таблица 21).

Таблица учитывает данные соматического, акушерского, гинекологического анамнеза, течение настоящей беременности, влияние социально-гигиенических факторов и уровень биохимических маркеров пренатального скрининга I триместра (РАРР-А, β -ХГЧ), состояние кровотока в маточных артериях.

Признаки, в которых преобладали диапазоны с низкой информативностью были исключены из прогностической таблицы.

Таблица 21 – Балльная оценка степени риска развития СЗРП

Факторы риска	Признаки	Баллы
Социально-биологические	1. Пониженное питание (индекс массы тела менее 19)	2
	2. Ожирение (индекс массы тела более 26)	1
	3. Возраст матери при наступлении настоящей беременности (менее 18 и более 35)	1
	4. Никотинозависимость	1
	5. Семейное положение (одинокая, незарегистрированный брак)	1
	6. Психозомоциональные нагрузки	1
Анамнестические	1. Соматический анамнез:	
	- хронические заболевания верхних дыхательных путей	1
	- хронические заболевания мочевыделительной системы	2
	- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)	2
	- заболевания гепатобилиарной системы	1
	- сахарный диабет I тип	2
	- сахарный диабет II тип	1
	- заболевания сердечно-сосудистой системы	2
	2. Гинекологический анамнез:	
	- воспалительные заболевания женских тазовых органов	2
	- невоспалительные заболевания женских половых органов	1
	- бесплодие	1
	3. Акушерский анамнез:	
	- количество родов (более 2-х)	1
	- преждевременные роды	1
	- медицинский аборт (более 2-х)	2
	- самопроизвольный выкидыш	2
	- неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода	2
	- угроза прерывания в предыдущих беременностях	1
	- плацентарные нарушения в предыдущих беременностях	2
	- СЗРП в предыдущих беременностях	2
	- гипертензивные расстройства в предыдущих беременностях	2
Клинические	Осложнения настоящей беременности:	
	- обострения хронических экстрагенитальных заболеваний	2
	- вирусные инфекции во время беременности	1
	- анемия беременных	2
	- воспалительные заболевания вульвы и влагалища	1
Эхографические	Нарушение кровотока в маточных артериях	2
Биохимические (МоМ)	- PAPP менее 0,5 и β -ХГ более 2,5	2
	- PIGF менее 0,5	2

Процедура индивидуального прогнозирования риска развития СЗРП заключалась в простом арифметическом сложении баллов, соответствующих факторам риска. Наиболее значимым факторам риска развития СЗРП соответствовало 2 баллов, наименее значимым – 1 балл. Если общая сумма баллов была менее 15 – риск развития СЗРП оценивался как минимальный, от 15 до 25 баллов – средний, более 25 баллов – высокий.

Использование прогностической таблицы обеспечило реализацию прогноза риска возникновения СЗРП на этапе обследования без применения специальных методов обследования и компьютерной техники. С другой стороны, при создании компьютерных баз данных с использованием предлагаемого подхода, практические врачи и ученые получили инструмент оценки данных признаков применительно к конкретному региону, что, несомненно, повышает точность прогноза, а следовательно, целесообразность и качество дальнейших мероприятий в каждом конкретном случае.

ГЛАВА 5

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА
ПРИ СИНДРОМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

На II этапе проведен проспективный анализ течения беременности и родов у женщин с высоким риском развития СЗРП, отобранных с учетом факторов риска и стоящих на учете в ДРЦМОД с 2016 по 2020 годы. Оценку степени риска развития СЗРП проводили по прогностической шкале и таблице факторов риска развития СЗРП. Общая сумма баллов у всех беременных превышала 25, что соответствовало высокой степени риска. Обследовано 78 беременных, у которых в анамнезе были: самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, три и более медицинских аборт, преждевременные роды, преэклампсия, антенатальная гибель плода, СЗРП II-III степени, хроническая артериальная гипертензия, пиелонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза, угроза прерывания беременности, ОРВИ в I триместре беременности, рвота беременных.

Средний возраст пациенток составил $(31,50 \pm 0,40)$ лет. Первобеременные составили 29,5% (23) женщин. Вторая беременность – у 26,9% (21) пациенток. Третья (и более) беременность была зарегистрирована у 43,6% (34) женщин.

Роды в анамнезе имели 39,7% (31) женщин. У 5,1% (4) беременных в анамнезе были преждевременные роды путем операции кесарева сечения. Патологические роды произошли у 10,3% (8) беременных.

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле; наличие факторов риска (клинико-анамнестических, гинекологических, акушерских); изменение содержания материнских сывороточных маркеров биохимического пренатального скрининга ($\text{PAPP-A} < 0,5 \text{ MoM}$, $\beta\text{-ХГЧ} > 2,61 \text{ MoM}$) в сроке беременности

11 - 13 недель; планирование (желание) сохранить настоящую беременность и согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелая соматическая патология и хронические заболевания женщины в стадии декомпенсации; выявленные хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода. При формировании групп риска по СЗРП во время настоящей беременности помимо показателей биохимического скрининга I триместра учитывали ПИ маточных артерий.

Из 78 беременных группы риска по СЗРП, у 52 пациенток, которые составили основную группу (ОГ) исследования, эта патология проявилась во внутриутробном периоде и подтвердилась при рождении новорожденного ребёнка; 26 женщин группы риска, у которых СЗРП не развился – вошли в группу сравнения (ГС). Стратификация на группы и подгруппы была проведена по итогам течения беременности, родов и их исходов. У 32 беременных из основной группы развился СЗРП I степени и они вошли в подгруппу ОГ-I, 15 пациенток с СЗРП II степени – в подгруппу ОГ-II, 5 женщин с СЗРП III степени – в подгруппу ОГ-III. У всех беременных в сроке 11-13 недель в медико-генетическом центре определяли уровень РАРР-А, β -ХГЧ, проводили УЗИ и доплерометрию маточных артерий, с учетом пульсационного индекса (ПИ).

Уровень РАРР-А составил в среднем ($0,43 \pm 0,03$) МоМ и не превышал 0,5 МоМ (min – 0,2 МоМ, max – 0,45 МоМ). Содержание β -ХГЧ в среднем составило ($2,63 \pm 0,03$) МоМ (min – 2,51 МоМ, max – 2,78 МоМ), что превышает референсные интервалы.

Всем беременным (n=78) в первом триместре беременности 11-13 недель проводилась оценка кровотока в маточных артериях для возможности раннего прогнозирования развития СЗРП. Наибольшее прогностическое значение для развития СЗРП имеет пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий. Нарушение гемодинамики в одной из маточных артерий наблюдалось у 21,8%

(17) беременных, а в обеих маточных артериях – у 48,7% (38) женщин (Рисунок 4). Значения нарушенного кровотока в маточных артериях колебались от 2,45 до 2,67. Нормальные показатели ПИ в маточных артериях отмечались у 29,5% (23) женщин и соответствовали значениям от 1,42 до 2,39.



Рисунок 4 – Нарушение маточного кровотока у беременных с риском развития СЗРП (11-13 недель)

Выявлена корреляционная зависимость между значением ПИ в маточных артериях в сроке беременности 11-13 недель, превышающим 2,45, и массой новорожденного ребенка составил -0,62, а между ПИ в маточных артериях и количеством баллов по шкале Апгар в конце 1 минуты -0,64.

Существует неоднозначное мнение относительно того, что максимальной информативностью для прогнозирования СЗРП обладают совместное снижение РАРР-А и повышение ПИ маточных артерий. Полученные нами данные совпадают с данными исследований, проведенными Савельевой Г.М. (2013) и Замалеевой Р.С. (2017). У пациенток ОГ-III, которые составили 6,4% (5) беременных с высоким риском развития СЗРП уровень РАРР-А был самым низким и колебался от 0,20 МоМ до 0,31 МоМ, ПИ в маточных артериях в сроках 11- 13 недель и соответствовал значениям от 2,61 до 2,67.

У этих беременных были самые маловесные плоды (min – 870 г, max – 930 г) с самыми низкими показателями по шкале Апгар в конце 1 минуты (min – 4, max – 5). Осложнениями, выявленными у новорожденных из группы ОГ- III, были: гипотрофия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести, дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром), аспирационный синдром, признаки внутриутробной инфекции.

У беременных ОГ-II min масса плода составила 1130 г, max – 1370 г. Оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты min значение составила 5 баллов, max – 6. В группе ОГ- I min масса плода составила 1520 г, max – 1910 г. Балльная оценка по шкале Апгар в конце 1 минуты составила в этой группе min 7 баллов, max – 8 баллов.

Для оценки тяжести и глубины сосудистых нарушений в маточно-плацентарном комплексе в сроке беременности 14-17 недель всем пациенткам определяли уровень PlGF, концентрацию sFlt-1 и рассчитывали ангиогенный коэффициент (Ka) как соотношение $sFlt-1/PlGF \cdot 10$.

Плацентарный фактор роста (PlGF) – один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов. PlGF вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом. Ангиогенез – ключевой процесс в развитии сосудистой системы плаценты. В норме концентрация PlGF постепенно возрастает к 30-й неделе беременности. Снижение концентрации PlGF отражает развивающуюся плацентарную недостаточность. К 14 недели беременности референсные интервалы уровня PlGF колеблются в пределах от 22,0 до 71,3 пг/мл.

Содержание (PlGF) в группе сравнения варьировало в пределах референсных значений для данного срока беременности (от 22,5 до 69,4 пг/мл). При развитии СЗРП этот показатель в основных группах уменьшался и соответствовал проявлениям развивающейся плацентарной недостаточности и задержке развития плода различной степени выраженности.

Нами установлено, что у беременных с высоким риском СЗРП в ГС (без развития СЗРП) в сроке 14-17 недель содержание плацентарного фактора роста составило $(70,9 \pm 2,1)$ пг/мл. Это укладывается в референсные интервалы уровня PlGF, которые колеблются в пределах от 22,0 до 71,3 пг/мл в этом сроке гестации. При нормально развивающейся беременности концентрация PlGF постепенно возрастает к 30-й неделе.

Уровень PlGF в группах с СЗРП был в среднем достоверно ниже, чем в ГС ($p < 0,05$). При этом, среднее содержание PlGF в основной группе уменьшалось в соответствии с увеличением степени развившегося СЗРП. В ОГ-I средняя концентрация PlGF составила $(41,6 \pm 8,2)$ пг/мл, в ОГ-II – $(17,3 \pm 3,1)$ пг/мл, в ОГ-III – $(15,8 \pm 3,3)$ пг/мл. Известно, что снижение концентрации PlGF отражает развивающуюся плацентарную недостаточность [8]. Полученные нами результаты свидетельствуют об изменениях ангиогенного плацентарного фактора роста у беременных с развившимся антенатально СЗРП различной степени (Рисунок 5).

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) – это белок, вырабатываемый плацентой. Белок sFlt-1 способен связывать и нейтрализовать действие плацентарного фактора роста (PlGF), необходимого для нормального формирования сосудов плаценты. PlGF, связанный с sFlt-1, теряет способность взаимодействовать со своими рецепторами на клетках эндотелия. Таким образом, по функции sFlt-1 относится к антиангиогенным факторам.

Имеются данные о том, что ингибиторы ангиогенеза подавляют избыточную инвазию клеток трофобласта, препятствуют чрезмерному развитию сосудистого русла и формированию чрезмерной васкуляризации плацентарной ткани, которые ассоциируются с патологическим повреждением [17]. При нормально протекающей беременности уровень sFlt-1 остается стабильно низким вплоть до 33-36 недели беременности, после чего он возрастает примерно на 145 пг/мл в неделю вплоть до родов. Диапазон изменений sFlt-1 составляет от 10 до 85000 пг/мл.

Нами установлено, что у беременных ГС с высоким риском развития СЗРП в сроке беременности 14-17 недель среднее содержание sFlt-1 в среднем было достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у беременных основной группы в подгруппах ОГ-I, ОГ-II, ОГ-III и составило 1347 ± 140 пг/мл.

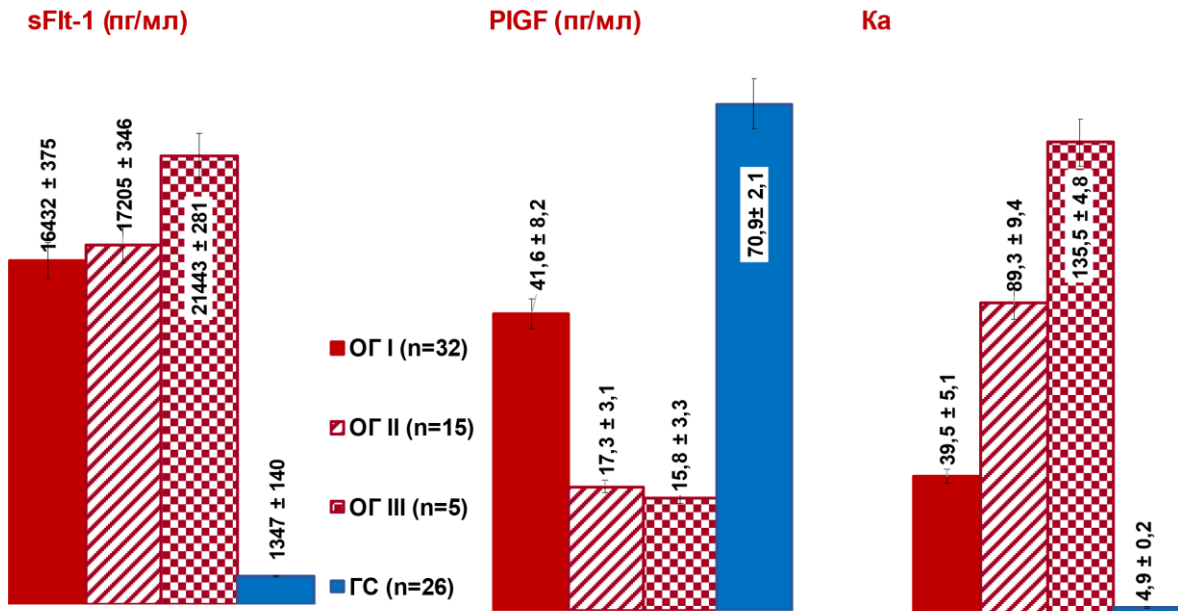


Рисунок 5 – Показатель PlGF (пг/мл), sFlt-1 (пг/мл) и величина ангиогенного коэффициента у беременных в группах с высоким риском СЗРП (14-17 недель)

ОГ-I концентрация sFlt-1 составила (16432 ± 375) пг/мл, ОГ-II – (17205 ± 364) пг/мл, в ОГ-III – (21443 ± 281) пг/мл ($p < 0,05$). Чем более высокая степень СЗРП развивалась во время беременности, тем выше показатели sFlt-1 мы определяли в сроке 14-17 недель.

Расчет соотношения $sFlt-1/PlGF \cdot 10$ называют ангиогенным коэффициентом (Ka). Он служит лучшим предиктором нарушений ангиогенеза, чем каждый из показателей в отдельности. Его референсные пределы 0,35 – 2,57.

Изменение концентрации PlGF и sFlt-1 свидетельствовало о нарушении соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов, что отразилось на величине ангиогенного коэффициента у беременных с высоким риском развития СЗРП.

У беременных ГС этот показатель в среднем составил $4,9 \pm 0,2$, что достоверно отличалось от среднего значения Ка в группах беременных с СЗРП ($p < 0,05$). Максимальная величина Ка в этой группе не превышала 10. В ОГ-I среднее значение Ка составило $39,5 \pm 5,1$, что в 8 раз превышало показатели у беременных ГС без СЗРП ($p < 0,05$), при этом максимальный показатель не превышал 50. В ОГ-II значение Ка в среднем составило $89,3 \pm 9,4$, что выше показателей ГС в 18 раз ($p < 0,05$), а максимальное значение Ка в этой группе не превышало 100. В ОГ-III средний показатель Ка составил $135,5 \pm 4,8$ (выше показателей ГС в 27,7 раза ($p < 0,05$)) при максимальном значении Ка в этой группе 160.

Таким образом, для выявления ангиогенных нарушений у беременных с риском развития СЗРП в сроке 14-17 недель необходимо определять уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и содержание плацентарного фактора роста для расчета ангиогенного коэффициента – предиктора развития ангиогенных нарушений. Значение ангиогенного коэффициента > 10 свидетельствует о наличии нарушений ангиогенеза в маточно-плодово-плацентарном комплексе. Показатель ангиогенного коэффициента от 10 до 50 в сроке гестации 14-17 недель повышает риск развития СЗРП I степени в течение настоящей беременности, от 50 до 100 – СЗРП II степени, более 100 – СЗРП III степени.

В соответствии с протоколом пренатального скрининга всем беременным в сроке 18-20 недель определяли уровень α -фетопротеина. Минимальные значения этого показателя составили 0,58 МоМ, максимальные – 0,93 МоМ, среднее содержание – $(0,82 \pm 0,04)$ МоМ. Нами не установлено каких-либо достоверных зависимостей между изменением содержания α -фетопротеина и степенью выраженности плацентарной дисфункции.

С целью изучения характера нарушений маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока, выявления ультразвуковых признаков СЗРП проводился регулярный контроль этих показателей у беременных с высоким риском развития СЗРП в течение всей беременности.

УЗИ и доплерометрию проводили в сроках: 25-30 недель, 31-34 недели, 35-37 недель. По данным УЗИ и доплерометрии оценивали состояние плода и плаценты, рассчитывали индекс амниотической жидкости (ИАЖ), пульсационный индекс (ПИ) маточной артерии (МА), ПИ артерии пуповины (АП), ПИ среднемозговой артерии (СМА) и церебро-плацентарное отношение (ЦПО).

Физиологически ЦПО представляет собой взаимодействие изменений притока крови в мозг плода. В результате цереброваскулярной дилатации происходит увеличение диастолического потока в СМА плода, что приводит к развитию гипоксии. При этом, повышение плацентарного сопротивления приводит к снижению диастолического потока в АП. ЦПО рассчитывали по данным доплерометрии как отношение ПИ среднемозговой артерии к ПИ артерии пуповины.

СЗРП I степени диагностировался при отставании фетометрических показателей от нормативных значений для данного срока беременности на 2 недели; СЗРП II степени – на 3 – 4 недели, СЗРП III степени – на 4 недели и более.

В сроке 25-30 недель СЗРП зафиксирован у 5 беременных. По данным обследования в сроке 31-34 выявлено 34 беременных с СЗРП. В сроке беременности 35-37 недель СЗРП установлен еще у 13 беременных (Таблица 22).

Таблица 22 – Распределение беременных по степени СЗРП

Степень СЗРП (фактически)	Беременные с риском развития СЗРП, n=78		
	n	%	Группа, подгруппа
СЗРП, всего	52	66,7	ОГ
I степень	32	41,1	ОГ I
II степень	15	19,2	ОГ II
III степень	5	6,4	ОГ III
Без СЗРП	26	33,3	ГС

В течение беременности СЗРП I степени был диагностирован у 32 женщин, СЗРП II степени – у 15, СЗРП III степени – у 5 беременных. В 26

случаях СЗРП не был выявлен, что и позволило разделить беременных на группы и подгруппы.

При оценке ультразвуковых характеристик у беременных группы высокого риска (Рисунок 6) было установлено, что гиперплазия плаценты в ОГ встречалась в 7,4 раза чаще, чем у беременных ГС (ОГ – 28,9%, ГС – 3,9%). Гипоплазия плаценты в ОГ диагностировалась в 1,5 раза чаще, чем в ГС (ОГ – 5,8%, в ГС – 3,9%). Преждевременное созревание плаценты диагностировано у пациенток с СЗРП в 6,3 раза чаще (ОГ у 48,1%, в ГС – 7,7%). Сочетание преждевременного созревания плаценты с наличием кальцификатов встречалось в 4,9 раза чаще (ОГ – 19,2%, ГС – 3,9%).

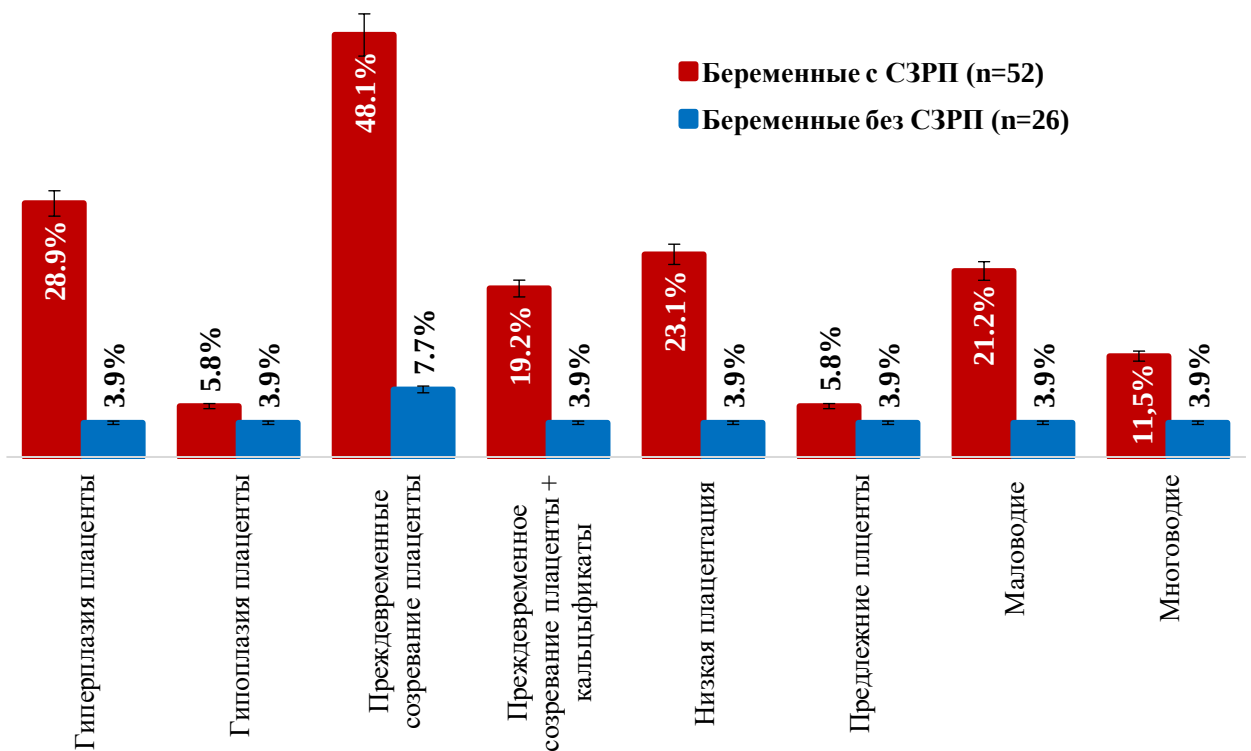


Рисунок 6 – Основные ультразвуковые характеристики у беременных группы риска развития СЗРП

Низкая плацентация в группе беременных с СЗРП отмечалась в 5,9 раза чаще (ОГ – 23,1%, в ГС – 3,9%). Маловодие выявляли в 5,5 раза чаще у пациенток с СЗРП (ОГ – 21,2%, ОГ – 3,9%). Многоводие у беременных с СЗРП

зарегистрировано 3 раза чаще (ОГ – 11,5%, ГС – 3,9%), чем в сравниваемой группе.

Доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока включало в себя оценку кровотока в маточных артериях с двух сторон, артерии пуповины, средней мозговой артерии. Для анализа кровообращения в указанных сосудах использовался общепринятый метод вычисления систолодиастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ).

Нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод оценивали в соответствии с классификацией, предложенной А.Н. Стрижаковым и соавт. (1986): IА степень – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном; IБ степень – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранном маточно-плацентарном; II степень – одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранение положительно направленного диастолического кровотока в артерии пуповины); III степень – критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (отсутствие или ретроградное направление конечно-диастолического кровотока) при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке (Таблица 23).

Таблица 23 – Степени нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» у беременных с риском развития СЗРП

Степень нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока	Общее число обследованных беременных, n=78 (100%)	
	ОГ (СЗРП), n=52 (66,7%)	ГС (без СЗРП), n=26 (33,3%)
I А (изолированные нарушения маточно-плацентарного кровотока)	5 (6,4%)	12 (15,4%)
I Б (изолированные нарушения плодово-плацентарного кровотока)	13 (16,7%)	5 (6,3%)
II (сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков)	22 (28,2%)	0
III (критическое состояние плодово-плацентарного кровотока)	12 (15,4%)	0

В ОГ изолированные нарушения маточно-плацентарного кровотока (IA) установлены у 5 беременных, что составило 6,4% от всех беременных с риском СЗРП и 9,6% от беременных ОГ. Изолированные нарушения плодово-плацентарного кровотока (I Б) по данным доплерометрии установлены у 13 беременных с СЗРП, что составило 16,7% от всех исследуемых и 25,0% от беременных ОГ. Сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (II) диагностированы у 22 беременных с СЗРП, что составило 28,2% всех беременных и 42,3% в ОГ. Критическое состояние плодово-плацентарного кровотока (III) установлено по данным доплерометрии у 12 беременных с СЗРП. Это составило 15,4% от всех, включенных в обследование беременных с риском развития СЗРП и 23,1% у беременных ОГ.

Беременные без СЗРП не имели тяжелых нарушений кровообращения в системе «мать-плацента-плод». У 12 из них установлены изолированные нарушения маточно-плацентарного кровотока (IA), что составило 15,4% от всех беременных и 46,2% от беременных ГС. Изолированные нарушения плодово-плацентарного кровотока (IБ) имели 5 беременных с риском СЗРП, у которых беременность не осложнилась данной патологией. Это составило 6,3% от всех беременных с риском СЗРП и 19,2% от беременных ГС.

Ввиду отсутствия на данный момент эффективного лечения СЗРП перед клиницистами стоит задача лишь следить за внутриутробным состоянием плода и в случае его ухудшения своевременно решить вопрос о родоразрешении. Согласно существующим рекомендациям, оценка функционального состояния плода проводится на основании доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) и кардиотокографии (КТГ).

Однако в течение беременности степень нарушения МППК может меняться в процессе гестации и лишь косвенно оценивает состояние плода. Использование КТГ дает объективную картину состояния плода только

начиная с 30 недель беременности. У беременных с СЗРП иногда приходится прибегать к оперативному родоразрешению в более ранние сроки. Поэтому для оценки критического состояния плода, нами было использовано церебро-плацентарное отношение (отношение ПИ среднемозговой артерии/ПИ артерии пуповины), которое отражает церебральную централизацию фетального кровотока и степень гипоксии плода

В ходе исследования нами получены средние значения ЦПО, на которые мы ориентировались при решении вопроса о родоразрешении в определенные сроки: 28-30 недель – $0,89 \div 0,92$; 31-32 недели – $0,91 \div 0,96$; 33-34 недель – $0,90 \div 0,98$; 35-37 недель – $1,0 \div 1,05$; 37 недель и более $\geq 1,08$. Критическое состояния плода требующее немедленного родоразрешения соответствуют значениям ЦПО менее 1. При значениях ЦПО более 1 возможна пролонгация беременности под динамическим контролем функционального состояния плода.

Для оценки функционального состояния плода к моменту родоразрешения нами был проведен анализ состояния МППК, уровня ЦПО и данных КТГ (Таблица 24)

Таблица 24 – Функциональное состояние плода по степени нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока, церебро-плацентарного отношения и кардиотокографии к моменту родоразрешения

Срок родоразрешения	28-30 недель	31-32 недель	33-34 недель	35-37 недель	37 недель и более
Количество родов (n=78)	2 (2,5%)	3 (3,9%)	11 (14,1%)	27 (34,6%)	35 (44,9%)
Нарушения МППК	III («0»)	III («0»)	III («0»)	III («0»), II	Iб, Ia
СЗРП	III	II, III	I, II, III	I, II	I, без СЗРП
КТГ		5	5 ÷ 6	6 ÷ 7	7 ÷ 8
ЦПО	$0,89 \div 0,92$	$0,91 \div 0,96$	$0,9 \div 0,98$	$1,0 \div 1,05$	$> 1,08$

В 2,6% (2) случаях было произведено родоразрешение в сроке 28-30 недель путем операции кесарево сечение в ургентном порядке по показаниям

– дистресс плода. По данным доплерометрии отмечалось нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения III степени («0» диастолический кровоток в артериях пуповины в сочетании с нарушением кровотока в обеих маточных артериях). ЦПО соответствовал 0,89 и 0,92. Данные фетометрии соответствовали СЗРП III степени. В обоих случаях отмечалась нормальная плацентация, гиперплазия плаценты, а также преждевременное созревание плаценты с множественными кальцификатами. Выраженное маловодие диагностировалось в обоих случаях. Ангиогенный коэффициент (Ка) – 115,4 и 120,1.

В сроке 31-32 недели по показаниям дистресс плода, было родоразрешено 3,9% (3) от всех (78) беременных с риском развития СЗРП беременных путем операции кесарево сечение. При доплерометрии у всех беременных установлено нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения III степени («0» диастолический кровоток в артериях пуповины в сочетании с нарушением кровотока в обеих маточных артериях). ЦПО составлял от 0,91 до 0,96. При КТГ у всех наблюдаемых отрицательный нестрессовый тест (5 баллов). Данные фетометрии соответствовали СЗРП III степени в 2,6% (2) случаев и в 1,3% (1) – II степени. В 2,6% (2) случаев диагностирована нормальная плацентация, в 1,3% (1) – низкая. Гиперплазия плаценты, а также преждевременное созревание плаценты с множественными кальцификатами отмечались у всех родоразрешенных. Выраженное маловодие диагностировалось у 1,3% (1) беременной, умеренное маловодие – у 2,6% (2). Ангиогенный коэффициент (Ка) варьировал от 80,2 до 130,5.

Путем операции кесарево сечение в сроке 33-34 недели по показаниям «дистресс плода», были родоразрешены 14,1% (11) беременных. По данным фетометрии СЗРП III установлен в 1,3% (1) случаев, у 10,3% (8) беременных установили СЗРП II степени и в 2,6% (2) случаях – СЗРП I степени.

В 6,4% (5) случаев выявлена нормальная плацентация, в 7,7% (6) – низкая плацентация. Гиперплазия плаценты имела место у 6,4% (5) беременных, гипоплазия – 1,3% (1). Преждевременное созревание плаценты

наблюдалось у 11,5% (9) беременных, а в сочетании с множественными кальцификатами – у 1,3% (1) родоразрешенных. Маловодие легкой и умеренной степени диагностировалось у 5,1% (4) беременных, у 1,3% (1) беременных – многоводие. Ангиогенный коэффициент (Ка) был в диапазоне от 79,3 до 140,5.

По результатам доплерометрии установлено нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения III степени у 1,3% (1) пациенток («0» диастолический кровоток в артериях пуповины в сочетании с нарушением кровотока в маточных артериях). Нарушение кровообращения II степени было отмечено у 10,3% (8) пациенток. Изолированное нарушение плодово-плацентарного кровотока было диагностировано у 2,6% (2). ЦПО в сроке родоразрешения составляло от 0,90 до 1,01. У обследованных при КТГ был установлен отрицательный или сомнительный тест (от 5 до 6 баллов).

В сроке 35-37 недель беременности путем операции кесарева сечения было родоразрешено 34,6% (27) беременных по показаниям: дистресс плода – 29,5% (23), преждевременная отслойка плаценты – 1,3% (1). У 3,9% (3) произошли преждевременные нормальные роды.

У 7,7% (6) беременных при фетометрии был зарегистрирован СЗРП II степени и у 26,9% (21) – СЗРП I степени. У 1,3% (1) беременных установлено предлежание плаценты, у 14,1% (11) – низкая плацентация, а у 19,2% (15) – нормальная плацентация.

У 16,7% (13) беременных была диагностирована гиперплазия плаценты, а у 5,1% (4) – гипоплазия плаценты. Преждевременное созревание плаценты наблюдалось у 21,8% (17) беременных, а преждевременное созревание плаценты в сочетании с множественными кальцификатами – у 6,4% (5) женщин.

Маловодие легкой и умеренной степени определяли у 18,0% (14) беременных. Многоводие – у 6,4% (5). Ангиогенный коэффициент соответствовал степеням СЗРП.

При доплерометрии - нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения III степени («0» диастолический кровоток в артериях пуповины в сочетании с нарушением кровотока в маточных артериях) было зафиксировано у 7,7% (6) пациенток. Нарушение кровообращения II степени было отмечено в 16,7% (13) случаев. Нарушение плодово-плацентарного кровотока I степени было диагностировано в 10,3% (8) случаев. ЦПО составлял от 1,0 до 1,05. У обследованных при КТГ в 3 случаях был установлен сомнительный или удовлетворительный тест (от 6 до 7 баллов), а у 24 – беременных отрицательный или сомнительный тест (от 5 до 6 баллов).

После 37 недель беременности были родоразрешены 44,9% (35) беременных. СЗРП был диагностирован у 11,5% (9) пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути. Всем беременным по данным УЗИ был выставлен СЗРП I степени, подтвердившийся у новорожденных детей. У 2,6% (2) беременных была диагностирована низкая плацентация и гиперплазия плаценты. Преждевременное созревание плаценты выявили у 6,4% (5) беременных, а в сочетании с множественными кальцификатами – у 1,3% (1) пациентки.

Маловодие легкой и умеренной степени выявляли у 3,9% (3) беременных, а многоводие у 2,6% (2). Ангиогенный коэффициент соответствовал значениям от 11,1 до 48,7. При доплерометрии - нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения IB степени было зафиксировано у 3,9% (3) беременных, а IA – у 6,4% (5). ЦПО составлял $\geq 1,08$. У всех обследованных при КТГ был установлен удовлетворительный тест (7 баллов).

У 33,3% (26) женщин с риском развития СЗРП – синдром не был диагностирован после их родоразрешения. При этом, одна (1,3%) беременная была родоразрешена оперативным путем по показанию «преждевременная отслойка плаценты». У остальных – произошли срочные нормальные роды. При УЗИ была диагностирована низкая плацентация у 2,6% (2) беременных от всех с риском развития СЗРП, преждевременное созревание плаценты – у

12,8% (10), а в сочетании с множественными кальцификатами – у 3,9% (3) беременных. Многоводие зафиксировано у 6,4% (5) беременных, а маловодие – у 2,6% 2. Ангиогенный коэффициент соответствовал значениям от 1,3 до 9,8. При доплерометрии установлено нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения IB степени преходящего характера у 6,4% (5) беременных, а IA – у 15,4% (12). ЦПО составлял $\geq 1,08$. У всех обследованных при КТГ был установлен удовлетворительный тест (7-8 баллов).

У беременных с риском развития СЗРП выполнено 43 абдоминальных родоразрешений, что составляет 55,1% от всех пациенток (78 беременных) и 82,7% от беременных с установленным СЗРП (52 беременные). Показанием к родоразрешению у 39 беременных с риском развития СЗРП был дистресс плода, что составило 50% от всех беременных (78) и 75% от беременных с развившимся СЗРП.

Срочные роды через естественные родовые пути проведены 9 у беременных с СЗРП I степени, что составляет 11,5% от всех женщин с риском СЗРП и 17,3% от пациенток, у которых развился СЗРП.

Проведенный корреляционный анализ установил: корреляционные взаимосвязи между массой плода и Ка ($r = -0,65$). Низкой степени риска развития СЗРП соответствовали значения Ка меньше или равные 10. Ка от 10 до 50 – средней степени риска, от 50 до 100 и более – высокой. Таким образом, коэффициент Ка можно использовать для формирования групп высокого риска развития СЗРП уже в сроке 14-17 недель.

Установлено, что при снижении массы плода при развитии СЗРП значение ЦПО снижалось ниже 1,08 ($r=0,67$).

У новорожденных ОГ с СЗРП II-III степени и нарушениями МППК III степени развивались осложнения. У 38 новорожденных диагностирована гипотрофия. Эти младенцы составили 48,7% от всех новорожденных и 73,1% от новорожденных в ОГ. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести развились у 16 новорожденных ОГ, что составило 20,5% от всех новорожденных и 30,8% от новорожденных ОГ. Дыхательные

нарушения (респираторный дистресс-синдром) диагностирован у 10 новорожденных с СЗРП, что составило 12,8% от всех новорожденных и 19,2% от новорожденных ОГ. Признаки внутриутробной инфекции развились у 5 новорожденных с СЗРП. Это составило 6,4% от всех детей и 9,6% от новорожденных ОГ.

В ГС у 2 новорожденных развились дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром), что составило 2,6% от всех младенцев и 7,7% от новорожденных ГС. У 1 ребенка были признаки внутриутробной инфекции, что составило 1,3% осложнений всех новорожденных и 3,9% в ГС.

Вес новорожденных колебался в зависимости от сроков родоразрешения: в 28-30 недель он колебался от 900 г до 1050 г и в среднем составил 975 ± 35 г.; в 31-32 недели – минимальный вес был 1110 г, максимальный 1250 г, средний вес составил (1180 ± 50) г. При родоразрешении в сроке беременности 33-34 недели самый маловесный плод был массой 1300 г, а самый полновесный – 1850 г, средний вес новорожденных в этом сроке – (1620 ± 70) г. В сроке 35-37 недель вес плодов колебался от 1700 до 2350 г, средний вес составил 2050 ± 80 г. Рожденные после 37 недель весили от 3400 до 3550 г, средний вес составил (3450 ± 60) г.

Показатели состояния новорожденных по шкале Апгар в 28-30 недель имели значение в среднем $4 \div 5$ баллов; в 31-32 – $5 \div 6$ баллов; в 33-34 – $6 \div 7$ баллов; в 35- 37 недель – $7 \div 7$ баллов; более 37 – $7 \div 8$ баллов.

В качестве примера способа выбора тактики ведения беременной с синдром задержки роста плода на основании ангиогенного коэффициента приводим историю родов течения беременности и родов у пациентки с СЗРП.

Методы исследования: общеклинический анализ крови, мочи; биохимический анализ крови с определением микроэлементов (кальций, магний, железо); показатели коагулограммы, включающие протромбиновый индекс, протромбиновое время, тромбиновое время, АЧТВ, фибриноген, РФМК, АТ III; оценка биоценоза влагалища и мочи (бактериологическим методом).

Растворимую fms-подобную тирозинкиназу (sFlt-1), плацентарный фактор роста (PIGF) оценивали электрохемилюминесцентным иммунотестом. Кроме этого, исследованы гормоны щитовидной железы, иммуноферментным методом (ИФА).

Функциональные методы включали УЗИ: плода (фетометрия), оценка плаценты, ИАЖ), показатели маточно – плацентарно – плодового кровотока, УЗИ внутренних органов и почек.

Результаты и обсуждение

Беременная Б., 32 лет, в женскую консультацию на учет с данной беременностью стала в сроке 14-15 нед.

Данные акушерского анамнеза. Беременность 1 (2007 г.) закончилась срочными нормальными родами (мальчик, вес при рождении 2650,0 г, жив). Беременность 2 (2010 г.) – самоаборт в сроке 4 – 5 недель. 3-я беременность (2012 г.) – самоаборт в сроке 5 – 6 недель. Беременность 4 (2014 г.) – самоаборт в сроке 4 – 5 недель. Настоящая беременность 5 наступила самостоятельно.

При постановке на учет (22.06.2017). Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Контакту доступна, ориентирована в месте, времени и собственной личности. На вопросы отвечает правильно. Эмоционально лабильна. Гиперстенического телосложения. ИМТ-34. Кожа гиперэластичная, видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Отмечается гирсутизм: предплечье, передняя брюшная стенка, лобок, бедра и голени. Волосы и ногти ломкие. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Язык влажный, обложен у корня белым налетом. Молочные железы мягкие, безболезненные при исследовании. В легких везикулярное дыхание. Деятельность сердца ритмичная. Пульс 78 уд/мин. АД 120/70 мм. рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с 2-х сторон. Физиологические опавления не нарушены. Незначительная пастозность нижних конечностей.

Гинекологический анамнез. Эрозия шейки матки (2007 г.) – диатермокоагуляция. НМЦ по типу опсоменореи (2016 г.). Киста правого яичника (2016 г.) – гормональная терапия (КОК).

Соматический анамнез. На «Д» учете у смежных специалистов не состоит. ОРВИ 3-4 раза в год (в детстве). Хронический тонзиллит, который был установлен в возрасте 4-х лет, протекал с обострениями до 2-3-х раз в год. ВСД по гипертензивному типу (с 2016 года).

Из дополнительного анамнеза выяснено, что пациентка является первым ребенком в семье, рождена от второй беременности, посредством срочных нормальных родов (вес при рождении 2600 гр.). Росла и развивалась согласно возрасту. Привита.

Тромботический анамнез. У родственников первой линии имеется отягощение сосудисто-тромботического анамнеза: у матери с 50 лет отмечено варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь. Беременная отмечает длительное кровотечение из мест уколов, порезов, легкое образование синяков.

Согласно результатам проведенного анкетирования «Прогностическая оценка степени риска развития плацентарной недостаточности, СЗРП» - патент RU 2578386 C1 - выявлена средняя степень риска развития СЗРП (49 баллов).

Составлен план дообследования и ведения беременности.

Обследование в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики (07.06. 2017). Длина шейки матки при трансабдоминальном исследовании – 35 мм, внутренний зев закрыт. Данные фетометрии соответствуют сроку 12 недель 6 дней. Доступных для визуализации аномалий развития плода не выявлено. Результаты комбинированного скрининга 1 триместра: Свободная бета-субъединица ХГ – 28,65 МЕ/л эквивалентно 1,017 МоМ (норма 0,5-2,5 МоМ); РАРР-А – 1,108 МЕ/л эквивалентно 0,542 МоМ (норма 0,5-2,5 МоМ), PIGF – 21,85 кг/мл, эквивалентно 0,58 МоМ (норма 0,5-2,5 МоМ). Расчет риска

хромосомной патологии у плода: трисомия 21 – индивидуальный риск 1:5404; трисомия 18 – индивидуальный риск 1:20000; трисомия 13 – индивидуальный <1:20000. Преэклампсия до 34 недель беременности – 1:72, преэклампсия до 37 недель беременности – 1:27, преэклампсия до 42 недель беременности – 1:8, задержка роста плода до 37 недель беременности – 1:122. По результатам комбинированного скрининга 1 триместра индивидуальный риск по хромосомной патологии плода не превышает пороговые значения. Для диагностики врожденных пороков развития нехромосомной этиологии проводится обследование в 18-20 недель беременности.

Гормональное обследование (23.06.2017). 15 недель: Кортизол – 2082,0 нмоль/л (при норме 150-660 нмоль/л); ДГА-сульфат – 5,2 мкг/мл (при норме 0,8-3,9 мкг/мл); ТТГ – 1,61 мкМЕ/мл (при норме 0,23 – 3,4 мкМЕ/мл), Т4св. – 11,8 пмоль/л (при норме 10 – 23,2 пмоль/л); Антитела к тиреопероксидазе – 5,3 МЕ/мл (при норме 0 – 30 МЕ/мл). Гликозилированный гемоглобин – 5,7 (норма 3,5 – 7).

Консультирована кафедральным сотрудником (23.06.2017). Беременность 5, 15-16 недель. Привычное невынашивание вызванное гиперандрогенией. Рекомендовано: 1. Утрожестан 200 мг на ночь во влагалище; 2. Продолжить прием дексаметазон 0,5 – ¼ т в день; 3. Контроль кортизола, ДГА-с, прогестерона через 2 недели.

УЗИ щитовидной железы (28.06.2017): Диффузные изменения щитовидной железы.

Осмотр терапевта (30.06.2017): ВСД по гипертензивному типу. Рекомендовано: 1. ЭКГ; 2. Контроль АД + диуреза; 3. Консультация эндокринолога; 4. Консультация невролога; 5. Консультация офтальмолога.

Осмотр эндокринолога (30.06.2017): Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Гестационный сахарный диабет? Рекомендовано: 1. Эутирокс 50 мкг/сут (по схеме) – за 30 минут до еды; 2. Йодомарин 200 мкг/сут – после еды; 3. Глюкозо – толерантный тест. 4. Повторная консультация.

Осмотр эндокринолога (31.07.2017): Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Гестационный сахарный диабет. Рекомендовано: 1. Диета – Стол №9. 2. Эутирокс 50 мкг/сут (по схеме) – за 30 минут до еды; 3. Йодомарин 200 мкг/сут – после еды; 4. Контроль сахара крови натощак 1 раз в 3 дня, кетонурии 1 раз в 7 дней.

При клинико-биохимическом обследовании в условиях женской консультации – патологии не выявлено. Бактериальный посев мочи (15.06.17 г.): патогенная и условно – патогенная микрофлора не обнаружена. Бактериальный посев выделений из влагалища (28.07.17 г.): грибы рода *Candida* 10^7 . Анализ выделений (31.07.17 г.): лейкоциты – $\frac{1}{2}$ в п/зрения, эпителий – пласты, флора – палочки, гонококки – не обнаружены, трихомонады – не обнаружены. Обнаружены нити дрожжевого гриба.

Назначено лечение дрожжевого кольпита согласно чувствительности: Т. Кандид В6.

Обследование в Республиканском специализированном центре медицинской генетики и пренатальной диагностики (24.07.2017). Длина шейки матки при трансабдоминальном исследовании 40 мм, внутренний зев закрыт. Данные фетометрии соответствуют сроку 19 недель 1 день. Доступных для визуализации аномалий развития плода не выявлено. **Результаты биохимического скрининга 2-го триместра:** Альфа-фетопроtein – 2,82 МоМ (норма 0,6-2,5 МоМ). Рекомендован углубленный УЗ-мониторинг плода в сроке 24 недель беременности. Повышение уровня АФП может быть и самостоятельным критерием высокого акушерского риска – внутриутробной гибели плода, позднего самоаборта, низкого веса плода, маловодия, что рекомендовано учесть при дальнейшем ведении беременности.

В сроке 24 недель беременности доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Донецкий Республиканский центр охраны материнства и детства (ДРЦОМД), госпитализирована с жалобами на повышение АД до 160/100 мм. рт. ст., выставлен диагноз: Беременность 5, 23-24 нед. Гестационная гипертензия без значительной протеинурии.

Гестационный сахарный диабет. ВСД по гипертензивному типу. Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Ожирение 2 ст. В клинико – биохимических анализах – без отклонений. Анализ выделений (17.08.17 г.): лейкоциты – 6-7 в п/зрения, эпителий – пласты, флора – палочки, гонококки – не обнаружены, трихомонады – не обнаружены.

Осмотр терапевта (15.08.2017): ВСД по гипертензивному типу. Рекомендовано: 1. Гипотензивная терапия; 2. Контроль АД + диуреза; 3. Консультация кардиолога.

Получала лечение: гипотензивную терапию, сохраняющую гормональную терапию, тиреоидные препараты, препараты йода.

Выписана в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации.

УЗИ 24 недели 1 день (28.08.2017): Размеры плода соответствуют сроку 23 недели. Структурные изменения плаценты. Кровоток в артерии пуповины по нижней границе нормы. Рекомендовано: доплерометрия в динамике.

В сроке 25-26 недель беременности (07.09.2017) была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в Донецкий Республиканский центр охраны материнства и детства (ДРЦОМД) с жалобами на повышение АД до 200/120 мм. рт. ст. Выполнена доплерометрия: нарушение маточно – плацентарно – плодового кровотока 2 ст. Был выставлен предварительный диагноз: Беременность 5, 25-26 недель. Гестационная гипертензия без значительной протеинурии. Плацентарные нарушения. Дистресс плода в стадии компенсации. Гестационный сахарный диабет. Привычное невынашивание. ВСД по гипертензивному типу. Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Ожирение 2 ст. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Пациентка была госпитализирована в акушерское отделение, где была назначена магнезиальная терапия, гипотензивная терапия, коррекция функции щитовидной железы, после коррекции АД к терапии добавлен препарат, активизирующий обмен веществ и улучшающий трофику в тканях.

Учитывая изменения при УЗИ повторно проведено анкетирование «Прогностическая оценка степени риска развития плацентарной

недостаточности, СЗРП», выявлена высокая степень риска развития СЗРП (71 балл).

Учитывая, что беременная входит в группу высокого перинатального риска, было предложено провести комплексное обследование, включающее: Генетическая тромбофилия (ПЦР). Фолатный цикл (ПЦР). Гомоцистеин. Антифосфолипидный синдром (Волчаночный антикоагулянт. Антитела к β 2-гликопротеину I IgM, антитела к β 2-гликопротеину IgG. Антитела к кардиолипину IgM, антитела к кардиолипину IgG. Антитромбин III). А также участие в персонифицированном исследовании, которое включает определение: растворимой fms-подобной тирозинкиназы (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и белок ассоциированный с беременностью (PAPP-A). Информирована о плане ведения беременности и родов, после чего, было подписано информированное согласие о предполагаемых методах исследования и патогенетически обоснованной терапии выявленных нарушений.

Допплерометрия (08.09.2017): Размеры плода соответствуют 24-25 недель беременности. Структурные изменения плаценты. Нарушение кровотока в артерии пуповины с периодическим появлением «0» диастолического компонента. Нарушение кровотока в правой и левой маточных артериях. Эхопризнаки дистресса плода.

В клинико-биохимических анализах (08.09.2017): патологии не выявлено.

Бактериологическое исследование мочи и выделений (11.09.2017): патогенная и условно-патогенная микрофлора не обнаружена.

Осмотр терапевта (09.09.2017): Гестационная гипертензий без значительной протеинурии. Гипертоническая болезнь I ст., 2 ст., риск 3. Рекомендовано: 1. Допегит 250 мг 2 табл. х 4 раза в день; 2. Контроль АД + диуреза; 3. Консультация эндокринолога. офтальмолога.

Осмотр офтальмолога (09.09.2017): Патологии не выявлено.

Осмотр эндокринолога (11.09.2017): Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Гестационный сахарный диабет. Рекомендовано: 1. Диета – Стол №9. 2. Эутирокс 50 мкг/сут (по схеме) – за 30 минут до еды; 3. Йодомарин 200 мкг/сут – после еды; 4. Контроль сахара крови натощак 1 раз в 3 дня, кетонурии 1 раз в 7 дней.

12.09.2017. В связи с нестабильной гемодинамикой, появлением невыраженной головной боли для дальнейшего наблюдения и лечения переведена в отделение интенсивной терапии с **диагнозом:** Беременность 5, 26 недель. Преэклампсия средней степени тяжести. Плацентарные нарушения. Дистресс плода в стадии компенсации. Гестационный сахарный диабет. Привычное невынашивание. Гипертоническая болезнь I ст., 2 ст., риск 3. Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Хр. тонзиллит. Ожирение 2 ст. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Пересмотрен план ведения беременности и родоразрешения.

В клинико-биохимических анализах (12.09.2017) – отмечается гипوماгнийемия (магний – 0,68 ммоль/л), другие показатели в пределах допустимых норм.

Допплерометрия (12.09.2017): кровоток в артерии пуповины – диастолический компонент положительный, кровоток монофазный. Кровоток в маточных артериях снижен не до критических значений. Рекомендован: мониторинг плода.

УЗИ внутренних органов и почек (12.09.2017): Печень без структурных изменений. Желчный пузырь без структурных изменений. Поджелудочная железа без структурных изменений. Селезенка без структурных изменений. Почки без структурных изменений.

Осмотр невролога (12.09.2017): Токсико-дисметаболическая энцефалопатия в виде цефалгии, вестибулопатии, церебростении. Рекомендовано: продолжить магнезиальную терапию, КТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ в послеродовом периоде.

В сроке 26-27 недель – проведена профилактика СДР плода (под контролем АД).

Генетическая тромбофилия (14.09.2017): Выявлены изменения в гетерозиготном состоянии в генах: ген фактора свертывания крови F2 (протромбина), ген фактора свертывания крови F7 10976G>A, ген тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGA2 807C>T.

Фолатный цикл (14.09.2017): Выявлены изменения в гетерозиготном состоянии в генах: ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677 C>T (Ala222Val), ген метионин–синтазы редуктазы (MTRR) 66A>G (Ile22Met).

Гомоцистеин (15.09.2017): 9,8 мкмоль/л.

Волчаночный антикоагулянт (15.09.2017): не обнаружен. АТIII (15.09.17 г.): 90%.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа (15.09. 2017): 3,687 МоМ.

Плацентарный фактор роста (15.09. 2017): 0,3 МоМ.

Белок ассоциированный с беременностью (15.09. 2017): 0,384 МоМ.

Был рассчитан ангиогенный коэффициент (Ka) по формуле: sFlt-1/PlGFx10, что соответствовало 122,9 и говорит о умеренных сосудистых нарушениях и сниженных компенсаторных возможностях организма матери и плода.

В связи с полученными результатами дообследования к терапии была добавлена антиагрегантная терапия (Пентоксифиллин), препараты витаминов группы В (Ангиовит).

18.09.2017. После стабилизации общего состояния переведена в акушерское отделение для продолжения наблюдения и лечения в условиях стационара с **диагнозом:** Беременность 5, 27 недель. Преэклампсия средней степени тяжести. Плацентарные нарушения. Дистресс плода в стадии компенсации. Гестационный сахарный диабет. Привычное невынашивание. Токсико – дисметаболическая энцефалопатия в виде цефалгии, вестибулопатии, церебростении. Гипертоническая болезнь I ст., 2 ст., риск 3. Диффузный зоб 1 ст. Эутиреоз. Генетическая тромбофилия (по 5-ти

факторам). Гипергомоцистеинемия. Хр. тонзиллит. Ожирение 2 ст. Остеохондроз шейного отдела позвоночника.

УЗИ 28-29 недель (26.09. 2017): Размеры плода соответствуют 24-25 недель беременности – эхопризнаки СЗРП симметричной формы 2 ст. Выраженное маловодие. Кровоток в левой и правой маточной артерии и в артерии пуповины плода снижен значительно (диастолический кровоток близок к «0»). Эхопризнаки дистресса плода.

Проведено пренатальное консультирование (26.09. 2017), беременная входит в группу высокого перинатального риска.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа (28.09. 2017): 4,312 МоМ.

Плацентарный фактор роста (28.09. 2017): 0,24 МоМ.

Белок ассоциированный с беременностью (28.09. 2017): 0,2 МоМ.

Был рассчитан ангиогенный коэффициент (Ка) по формуле: который соответствовал 179,6. Данные исследования демонстрируют выраженные сосудистые нарушениях, декомпенсацию компенсаторных возможностей плода, что отражается в доплерометрии системы мать – плацента – плод.

В сроке 30 недель беременности (04.10. 2017) – предъявила жалобы на ухудшение шевелений плода. **Выполнено УЗИ:** Размеры плода соответствуют 24-25 недель беременности – эхопризнаки СЗРП симметричной формы 3 ст. Выраженное маловодие. Кровоток в левой и правой маточной артерии и в артерии пуповины плода снижен значительно (диастолический кровоток близок к «0»). Эхопризнаки дистресса плода.

Решено : роды завершить путём абдоминального родоразрешения.

04.10.2017 - произошли роды 2, преждевременные, патологические в сроке 30 недель. Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Дренирование брюшной полости, по показаниям: Дистресс плода.

Родился живой недоношенный плод женского пола массой 450 г, ростом 29 см, с оценкой по шкале Апгар 4/5/6 баллов; окружность головки 25 см, грудной клетки 23 см.

Интраоперационно, при осмотре - плацента: размеры 10,0х7,0х0,5 см, отмечается неоднородная толщина с участками истончения. Также определяются единичные кальцификаты, несколько тромботических масс по материнской стороне. Масса 178,0 г. Плацентрано - плодовой коэффициент = 0,39.

Бактериологический посев околоплодных вод, который взят в момент родоразрешения, роста патогенной и условно-патогенной флоры не дал.

Гистологическое исследование плаценты. Пуповина с отеком вартонова студня. В плодных оболочках и базальной пластинке отек, очаговые свежие кровоизлияния. В ткани зрелой плаценты неравномерное кровенаполнение, умеренное количество синцитиальных клеток, поля уменьшения емкости межворсинчатого пространства, группы замурованных в фибриноид ворсин.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 30-е сутки, была выписана в удовлетворительном состоянии, задерживалась из-за ребенка.

30.10.2017 – для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок переведен из отделения реанимации новорожденных в отделении неонатального наблюдения и лечения новорожденных с диагнозом: **Синдром дыхательных расстройств, ателектатическая форма.** ДР I ст. НК 0-I ст. Геморрагический синдром (желудочное кровотечение от 06.10, 24.10, легочное кровотечение от 09.10, 11.10, 14.10.17 г.). Недоношенность 30 недель. ЭНМТ. Крайняя степень незрелости. СЗРП по гипопластическому типу 3-й степени тяжести. ВУИ. Постконцептуальный возраст 32-33 недели.

01.02.2018 – ребенок выписан из отделения неонатального наблюдения и лечения новорожденных в удовлетворительном состоянии с рекомендациями. Диагноз при выписке: **Бронхолегочная дисплазия.** Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, ранний восстановительный период, синдром двигательных нарушений. Недоношенность, срок гестации 30 недель. Анемия недоношенных. СЗРП по

гипопластическому типу 3-й степени тяжести. ООО. Постконцептуальный возраст 46 недель.

Масса при выписке – 2230,0 г. БЦЖ не привит.

Проведение анкетирования «Прогностическая оценка степени риска развития плацентарной недостаточности, СЗРП» позволит прогнозировать степень риска развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода и начинать своевременно профилактику данных осложнений.

Приведенный клинический случай свидетельствует о целесообразности расчета ангиогенного коэффициента для выбора адекватного лечения и тактики ведения беременности осложненной плацентарной недостаточностью, синдромом задержки роста плода с целью снижения перинатальных осложнений и потерь.

На основании проведенных исследований течения беременности и родов у пациенток ОГ и ГС нами был разработан комплекс прогностических и лечебно-профилактических мероприятий для беременных с высоким риском развития синдрома задержки роста плода.

Выявление беременных с высоким риском развития СЗРП проводилось с 7-8 недель беременности на основании наличия факторов риска, отраженных в прогностической таблице и в соответствии со шкалой риска развития СЗРП, разработанных на предыдущих этапах исследования. Беременным группы риска рекомендовали следующие мероприятия: сбалансированная диета, санация очагов хронической инфекции, отказ от вредных привычек, витаминно-минеральные комплексы с полиненасыщенными жирными кислотами (Рисунок 7).

Начиная с 11-13 недель гестации проводили комбинированный пренатальный скрининг I триместра, а также оцениваем кровоток в маточных артериях. При выявлении разнонаправленного изменения материнских сывороточных маркеров биохимического пренатального скрининга (β -ХГЧ $> 2,5$, РАРР-А $< 0,5$) в сочетании с нарушениями маточно-

плацентарного кровотока, назначались венотоники в течение 1 месяца, прогестерон (вагинально по 100 мкг 2 раз в день). Если биохимические маркеры находились в референсных пределах, но была угроза прерывания беременности, ПЭ и СЗРП в анамнезе назначалось тоже лечение и антиагреганты (по схеме).



Рисунок 7 – Комплекс мероприятий у беременных с риском СЗРП

В 14-17 недель беременности определяем ангиогенный коэффициент (Ка) и назначали мероприятия в зависимости от его величины. При Ка < 50 дополнительная терапия не назначалась. Если Ка > 50 – дополнительно назначали антиагреганты (по схеме). При Ка < 50 , но наличие ПЭ и СЗРП в анамнезе беременной назначали антиагреганты (по схеме).

В сроке беременности 18-21 недель проводили комбинированный пренатальный скрининг II триместра. Беременность велась по протоколу и продолжали профилактические мероприятия в соответствии с выявленными ранее изменениями по разработанной схеме.

С 28 недель беременности пациенткам проводили УЗИ (фетометрия плода, плацентометрия, оценка состояния околоплодных вод) и расширенную доплерометрию (МППК + ЦПО + КТГ с 30 недель). При выявлении нарушений МППК IB степени и более проводили профилактику синдрома дыхательных

расстройств у плода (по схеме), метаболическую терапию, продолжали ранее назначенное лечение по разработанной схеме. Со срока беременности 28 недель начинали разрабатывать акушерскую тактику (Рисунок 8).

Если в сроке начиная с 28 недель ЦПО составляло 1,08 и более, то назначали доплерометрию 1 раз в 14 дней с расчётом ЦПО, а также КТГ 1 раз в месяц. При ухудшении показателей дополнительно проводили расширенную доплерометрию с определением показателей МППК, ЦПО, а также начиная с 31 недели выполняли КТГ. На основании этих исследований решали вопрос о родоразрешении или пролонгации беременности.



Рисунок 8 – Акушерская тактика у беременных с риском развития СЗРП

При ЦПО от 1,05 до 1,08 проводили доплерометрию 1 раз в 7 дней с расчётом ЦПО, КТГ проводили 1 раз в 14 дней. При ухудшении показателей назначали исследование МППК, ЦПО и КТГ для решения вопроса о родоразрешении или пролонгации беременности.

Если ЦПО был от 1,00 до 1,05 доплерометрию проводили 1 раз в 3 дня с расчётом ЦПО. КТГ назначали 1 раз в 7 дней. На основании показателей МППК, ЦПО и КТГ также решали вопрос о родоразрешении или пролонгации беременности.

При ЦПО $<1,00$ доплерометрию проводили ежедневно с расчётом ЦПО, КТГ также ежедневно. Если показатели МППК, ЦПО и КТГ ухудшались – решали вопрос о родоразрешении.

Таким образом, проспективный анализ течения беременности и родов у пациенток с риском развития СЗРП позволил установить, что у 67,7% (52) беременных с риском развития СЗРП формируется патология ангиогенеза с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока различной степени выраженности. Это приводит к развитию СЗРП, в том числе I степени – у 41,1% (32) беременных, II степени – у 19,2% (15), III степени – у 6,4% (5). У 33,3% (26) беременных группы риска СЗРП не выявляется.

Нарушение кровотока в обеих маточных артериях установлено у 48,7 % (38) беременных с высоким риском СЗРП, нарушения кровотока в маточных артериях с одной стороны – у 21,8 % (17) беременных. Коэффициент корреляции между значением ПИ в маточных артериях в сроке беременности 11-13 недель, превышающим 2,45, и массой новорожденного ребенка составил $r = -0,62$, а между ПИ в маточных артериях и количеством баллов по шкале Апгар в конце 1 минуты $r = -0,64$. Низкой степени риска развития СЗРП соответствовало значение Ка меньше или равное 50, Ка от 50 до 100 – средней степени риска, более 100 – высокой.

Всем беременным с риском СЗРП показано проведение расширенной доплерометрии с определением церебро-плацентарного отношения (ЦПО) – показателя степени гипоксических расстройств у плода. Значение ЦПО наряду с показателями состояния маточно-плацентарно-плодового комплекса (МППК) и КТГ, целесообразно использовать для определения сроков и тактики родоразрешения у беременных с СЗРП.

На основании анализа полученных данных был разработан научно обоснованный комплекс прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с высоким риском развития синдрома задержки роста плода.

ГЛАВА 6

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО КОМПЛЕКСА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКом РАЗИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

На III этапе была проведена оценка эффективности разработанного комплекса мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития синдрома задержки роста плода и внедрение его в практику.

Для решения этой задачи на принципах добровольного информированного согласия были сформированы группы беременных с высоким риском развития СЗРП. Все женщины наблюдались в ДРЦОМД начиная с 11 недель беременности.

Риск развития СЗРП оценивался по разработанной прогностической балльной таблице оценки степени риска развития СЗРП (общая сумма баллов более 25) и по уровню биохимических маркеров (РАРР-А < 0,5 МоМ; β -ХГЧ > 2,5 МоМ) в сроке 11-13 недель.

В экзаменационную группу основную (ЭГо) вошли 48 беременных с риском СЗРП, обследованные и родоразрешенные в соответствии с предложенным комплексом. Экзаменационную группу сравнения (ЭГс) составили 47 беременных с риском СЗРП, обследованные и родоразрешенные в соответствии с унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Дистресс плода при беременности и во время родов», утвержденным Приказом МЗ ДНР № 82 от 23.01.2019.

В исследование были включены пациентки с одноплодной прогрессирующей беременностью, наступившей в естественном цикле; наличием факторов риска (социально-гигиенических, клиничко-анамнестических, гинекологических, акушерских) развития СЗРП; желанием

сохранить настоящую беременность и давшие согласие на участие в исследовании.

Не включались в группы исследования: беременные с многоплодной беременностью; беременностью, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий; пациентки с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации; в случае выявления хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода.

По возрасту, социальному статусу, паритету родов, количеству беременностей, особенностям гинекологического и акушерского анамнеза, наличию соматической патологии группы были сопоставимы.

Об эффективности проведенных профилактических и лечебных мероприятий в группах свидетельствовали данные о состоянии плода и новорожденных (Рисунок 9). В ЭГо СЗРП III по данным УЗИ не был установлен, тогда как в ЭГс у 14,5 % (7) беременных диагностировали СЗРП III степени. По клиническим данным и результатам УЗИ СЗРП II степени развивался у более чем 20 % беременных в обеих группах (ЭГо – 21,3% (10); ЭГс – 27,1 % (13)). Однако беременных с СЗРП I степени в ЭГо было 40,4% (19), а в ЭГс лишь 31,3% (15). В ЭГо было также больше беременных, у которых СЗРП не развился – 38,3 % (18), в ЭГс – 27,1 % (13).



Рисунок 9 – Развитие СЗРП в экзаменационных группах.

Сроки выявления СЗРП в группах имели отличия. Так, СЗРП III степени в ЭГс выявлялась в более ранние сроки гестации до 30 недель. Показатели фетометрии у беременных без СЗРП на протяжении всего периода до родоразрешения соответствовали сроку гестации.

В группе беременных с риском СЗРП, обследованных и родоразрешенных в соответствии с предложенным комплексом не было родов в сроке 28-30 недель, в то время как в группе с традиционными подходами ведения беременности с риском СЗРП такие роды составили 16,7 % (8) (Рисунок 10).

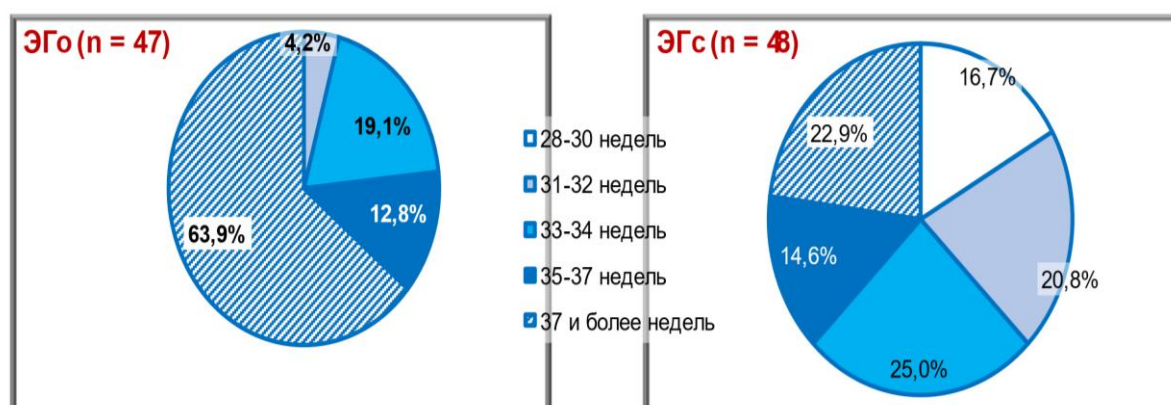


Рисунок 10 – Сроки родоразрешения в экзаменационных группах

В сроке 31-32 недели в ЭГо было родоразрешены 4,2 % (2) беременных, ЭГс – 20,8 % (10). В 33-34 недели произошли роды у 19,1 % (9) беременных ЭГо и у 25,0 % (12) беременных ЭГс. В сроке 35-37 недель были родоразрешены 12,8 % (6) беременных ЭГо и 14,6 % (7) беременных из ЭГс. Срочные роды произошли у 63,9 % (30) беременных с риском СЗРП в ЭГо и 22,9 % (11) беременных в ЭГс.

В ЭГс в сроке 28-30 недель путем КС родоразрешены 16,7 % (8) беременных, в том числе: 14,4% (7) беременных с СЗРП III степени и 2,3% (1) пациенток с СЗРП II степени. У этих пациенток диагностированы критические нарушения МППК III степени («0»), КТГ - 5 баллов.

В сроке 31-32 недель в ЭГс было родоразрешены путем КС 20,8 % (10) беременных с СЗРП II степени, у которых диагностировано одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока (МППК II степени, КТГ 5, ЦПО 0,91-0,96).

В ЭГс в сроке 33-34 недель родоразрешены оперативным путем КС 25,0 % (12) беременных, из которых: у 3 пациенток диагностирован СЗРП II степени (нарушение МППК II ст., КТГ 5); у 9 беременных – СЗРП I степени, в том числе у 8 – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранении маточно-плацентарного (МППК Iб ст.), и у 1 – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранении плодово-плацентарного (МППК Ia ст.). Все беременные с СЗРП I степени имели КТГ 5-6.

В этой же группе в сроке гестации 35-37 недель оперативным путем (КС) были родоразрешены 14,6 % (7) беременных: 4 пациентки с СЗРП I степени, нарушением МППК Ia, КТГ 6-7 (кровотечением, связанным с преждевременной отслойкой плаценты); 3 беременные без СЗРП (преждевременная отслойка плаценты -1).

После 37 недели гестации в ЭГс срочными родами через естественные родовые пути родоразрешены 22,9 % (11) беременных.

В ЭГо самые ранние роды были в сроке 31-32 недель. Было проведено КС 4,2 % (2) беременным с нарушением МППК II, КТГ 5-6, Ка 80.

В сроке 33-34 недели проведена операция КС 19,1 % (9) беременным с СЗРП II степени. Нарушения МППК II ст. установлены у 6 беременных, МППК Iб – у 3 беременным. У всех беременных КТГ 5-6, Ка колебался в пределах от 79 до 110, ЦПО от 0,9 до 1,0.

Путем КС в сроке 35-37 недель были родоразрешены 12,8% (6) беременных группы ЭГо. Всем диагностирован СЗРП I степени (МППК Iб, КТГ 6-7, Ка 45-60, ЦПО 1,0-1,05).

Срочные роды после 37 недель были проведены 63,9 % (31) беременным: из них – с СЗРП I степени 13 беременным (МППК; Ia -3 бер., КТГ 7, ЦПО > 1,08) и без СЗРП – 18 пациенток (Ка < 10, КТГ 7-8, , ЦПО > 1,08).

Средние показатели частоты осложнений беременности в группе ЭГо в сравнении с показателями беременных ЭГс были достоверно ниже ($p < 0,05$).

Так угроза прерывания беременности в ЭГо составила 25,5% (12) против 39,6% (19) в ЭГс.

Эффективность предложенного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий (Рисунок 11) у беременных с риском СЗРП позволила снизить частоту преждевременных родов в 2,1 раза (в ЭГс их было 77,1 % (37), а в ЭГо – 36,1% (17).

Кроме того, удалось снизить количество родов, проведенных путем операции кесарево в 2 раза. В ЭГс такие роды составили 70,8% (34), а в группе ЭГо 34,0% (16).

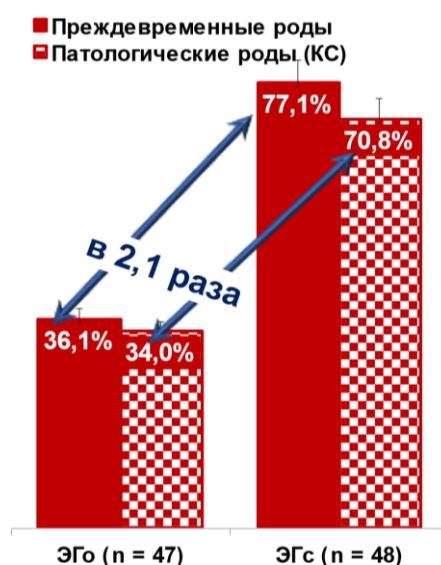


Рисунок 11 – Частота преждевременных и патологических родов в экзаменационных группах

Средняя масса новорожденных в группах изменялась в зависимости от срока родоразрешения (Таблица 25) и степени выраженности сосудистых нарушений в маточно-плаценто-плодовом комплексе. В группе ЭГо не проводилось родоразрешение в сроке от 28 до 31 недели, поэтому самые маловесные плоды были в группе ЭГс – $(1000,0 \pm 100,0)$ г при родоразрешении в этом сроке. При родоразрешении в 31-32 недели этот показатель у новорожденных ЭГс был достоверно ниже и составил $(1150,0 \pm 40,0)$ г, а в группе ЭГо $(1250,0 \pm 30,0)$ г ($p < 0,05$).

У новорожденных ЭГс в случае родоразрешения в сроке 33-34 недель средняя масса составила $(1250,0 \pm 90,0)$ г, а в ЭГо – $(1400,0 \pm 30,0)$ г. При этом статистически значимых отличий не установлено.

В сроках родоразрешения от 35 до 37 недель масса новорожденных с СЗРП в ЭГс $(1700,0 \pm 30,0)$ г была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у новорожденных с СЗРП в ЭГо $(1950,0 \pm 50,0)$ г. Достоверные отличия ($p < 0,05$) средней массы в группах установлены также у новорожденных при родоразрешении после 37 недель. В ЭГс средняя масса новорожденных составила $(2600,0 \pm 50,0)$ г, а в ЭГо $(2800,0 \pm 60,0)$ г.

Таблица 25 – Масса новорожденных и их оценка по шкале Апгар на 1 минуте

Сроки родоразрешения	ЭГо (n=47)		ЭГс (n=48)	
	Масса новорожденных, г	Апгар-1, балл	Масса новорожденных, г	Апгар-1, балл
28-30 недель	–	–	$1000,0 \pm 100,0$	4
31-32 недель	$1250,0 \pm 30,0^*$	6	$1150,0 \pm 40,0$	5
33-34 недель	$1400,0 \pm 30,0$	6	$1250,0 \pm 90,0$	5
35-37 недель	$1950,0 \pm 50,0^*$	7	$1700,0 \pm 30,0$	6
> 37 недель	$2800,0 \pm 60,0^*$	8	$2600,0 \pm 50,0$	7
Примечание: * различия показателей между группами статистически значимы при $p < 0,05$				

Показатели бальной оценки по шкале Апгар на 1 минуте отличались в зависимости от срока родоразрешения. Так у новорожденных в ЭГо с оценкой по шкале Апгар в конце 1 минуты ниже 5 не было, а в ЭГс – самый низкий балл был 4.

Показатели бальной оценки состояния новорожденных по шкале Апгар родоразрешенных в сроке 31-32 недель и 33-34 недели в ЭГс составили в среднем 5 баллов, тогда как в ЭГо – 6 баллов. У новорожденных в сроке 35-37 недель в ЭГс этот показатель составил 6 баллов, а в ЭГо – 7 баллов. Если

роды проходили в сроке более 37 недель, то на первой минуте после родов состояние новорожденных по шкале Апгар в группе ЭГс оценивали в 7 баллов, а в группе ЭГо – в 8 баллов.

Нами были проанализированы осложнения, которые были диагностированы у новорожденных экзаменационных групп с риском развития СЗРП (Рисунок 12).

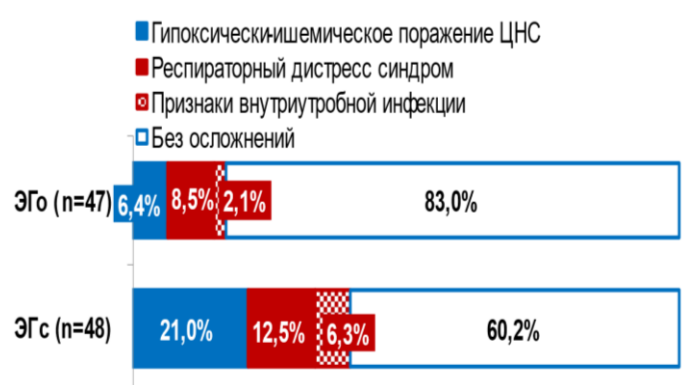


Рисунок 12 – Осложнения новорожденных в экзаменационных группах.

Установлено, что гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС различной степени тяжести страдали 21,0 % (10) новорожденных в группе ЭГс, что в 3,2 раза чаще, чем в ЭГо – 6,4 % (3). Дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром) диагностированы у 12,5 % новорожденных ЭГс, что в 1,5 раз чаще, чем у новорожденных в ЭГо – 8,5% (4). Признаки внутриутробной инфекции в ЭГс диагностированы у 6,3 % (3) новорожденных, что в 3 раза чаще, чем в ЭГо – 2,1% (1). Новорожденных в ЭГс родилось без осложнений 60,2 % (29), что в 1,4 раза меньше, чем в ЭГо – 83,0 % (39) соответственно.

Эффективность разработанного комплекса мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития СЗРП подтверждается снижением частоты преждевременных родов у них в 2,1 раза, КС в 2 раза. Использование комплекса разработанных мероприятий позволило снизить частоту гипотрофии плода в 1,8 раза, гипоксически-ишемических поражений ЦНС различной степени тяжести у новорожденных в 3,3 раза, дыхательных нарушений (респираторного

дистресс-синдрома) в 1,5 раза, признаков внутриутробной инфекции в 3 раза; способствовал уменьшению перинатальной смертности при развитии СЗРП с 64 ‰ (2016 г) до 57,4 ‰ (2020 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты обосновывают необходимость дальнейшей разработки и совершенствования методов прогнозирования, профилактики и акушерской тактики при синдроме задержки роста плода. В работе подтверждаются данные ряда авторов о высокой частоте развития осложнений у беременных с синдромом задержки роста плода.

В работе предложен комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития синдрома задержки роста плода, который учитывает особенности анамнеза и течения беременности при синдроме задержки роста плода. Эффективность предложенного подхода подтверждается снижением доли акушерских осложнений и улучшением состояния новорожденных при использовании предложенного комплекса.

Исследование проведено в период с 2016 по 2020 гг. на базе Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД), кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. в соответствии с поставленными целью и задачами. Для достижения поставленной цели и решения задач был разработан дизайн исследования.

На I-ом этапе был проведен ретроспективный анализ медицинской документации 210 пациенток с СЗРП и 72 без СЗРП для установления структуры акушерских и перинатальных осложнений, оценки значимости биохимических маркеров пренатального скрининга при СЗРП, определения критериев для формирования групп риска развития СЗРП.

На II-ом этапе был проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 78 пациенток с высоким риском развития СЗРП для изучения особенностей течения беременности и её исходов, оценки маточного кровотока и фето-плацентарного комплекса, состояния новорожденных и

разработки комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

III-й этап – был посвящен оценке эффективности разработанного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с высоким риском развития СЗРП.

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность, наступившая в естественном цикле; наличие факторов риска (клинико-анамнестических, гинекологических, акушерских); планирование (желание) сохранить настоящую беременность и согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелая соматическая патология и хронические заболевания женщины в стадии декомпенсации; выявленные хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Методом ИФА (иммуноферментного анализа) в сыворотке крови определяли содержание PAPP- A, β -ХГЧ, α -фетопротеин, sFlt-1, PlGF на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303⁺ (США).

Морфологическая оценка последов проводилась с помощью макро-, микроскопического и ультраструктурного методов.

Всем беременным проводилось ультразвуковое и доплерометрическое исследование с использованием ультразвукового аппарата «SonoScape S20 Exp» (Китай), работающего в реальном масштабе времени.

Аntenатальную кардиотокографию выполняли при помощи аппарата СОНОМЕД 200 (Россия), дополненного персональным компьютером с математическим обеспечением анализа кардиотокограмм в реальном масштабе времени.

Статистическая обработка материалов проводилась методом вариационной статистики, ранговой корреляции с использованием стандартного пакета прикладных программ. Вычисления были выполнены с

помощью электронных таблиц MicrosoftOfficeExcel и пакета прикладных программ «Statistica for Windows», версия 7, StatSoftInc. (США).

При проведении анализа историй родов за период 2016-2020 гг. установлено, что частота родов с СЗРП в ДРЦОМД составила 11 % от всех родов 2016 г. и 8,9 % в 2020 г. У 74,8% женщин с СЗРП беременность завершается преждевременными родами, а у 88,1% – патологическими родами. Частота КС при СЗРП в 2016 г. составила 14,5%, а в 2020 г. – 11,4%. Перинатальная смертность при развитии СЗРП составила в 2016 г. 64 ‰, в 2020 г. 57,4 ‰.

При ретроспективном исследовании историй родов было выявлено, что течение беременности и родов у женщин с СЗРП чаще осложнялось: привычным невынашиванием в 3,8 раза, угрозой прерывания беременности в 4,4 раза, угрозой преждевременных родов и плацентарными нарушениями в 4,6 раза, заболеваниями мочевыводящих путей в 6,7 раз, дисбиотическими нарушениями микрофлоры половых путей в 2,3 раза.

Анализ уровня биохимических маркеров пренатального скрининга I триместра (в 11-13 недель) у беременных с СЗРП выявил их разнонаправленные изменения: PAPP-A < 0,5 МоМ, β -ХГЧ > 2,61 МоМ. Нами установлены корреляционные взаимосвязи между массой новорожденных и PAPP-A ($r = 0,64$), β -ХГЧ ($r = -0,62$); показателями состояния новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты и PAPP-A ($r = 0,65$), β -ХГЧ ($r = -0,64$).

Установлено, что основными критериями риска развития СЗРП из соматического, гинекологического и акушерского анамнеза являются: сосудистые нарушения (89,5%), эндокринные расстройства (63,8%), наличие очагов хронической инфекции (94,3%), отягощенный гинекологический (нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников, кисты яичников, аднекситы, хронические эндометриты, эрозии и дисплазии шейки матки) анамнез (75,4%) и акушерский (медицинские аборты, самоаборты, замершие беременности, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода) анамнез (68,4%).

На основании математического анализа материалов ретроспективного исследования нами была разработана прогностическая таблица балльной оценки степени риска развития СЗРП, которая учитывает данные соматического, акушерского, гинекологического анамнеза, течение настоящей беременности, влияние социально-гигиенических факторов и уровень биохимических маркеров пренатального скрининга I триместра (РАРР-А, β -ХГЧ), состояние кровотока в маточных артериях.

Признаки, в которых преобладали диапазоны (J) с низкой информативностью были исключены из прогностической таблицы. Логическим завершением всей предварительной работы по изучению вероятностей факторов риска развития СЗРП у женщин и по обработке полученной информации с помощью описанных выше методов, явилось составление прогностической таблицы. Прогностические коэффициенты (РК), полученные для различных факторов риска развития СЗРП, представляют собой положительные и отрицательные числа. Положительными они являются в случае преобладания вероятности проявления симптома при СЗРП, отрицательными — в случае преобладания вероятности проявления симптома у здоровых. Их величина логарифмически зависит от степени преобладания вероятности одного из классов (факторы риска возникновения СЗРП либо частота данного признака в популяции здоровых женщин), что весьма удобно при оценке информативности симптомов.

Процедура индивидуального прогнозирования риска развития СЗРП заключалась в простом арифметическом сложении баллов, соответствующих факторам риска. Наиболее значимым факторам риска развития СЗРП соответствовало 3 баллов, наименее значимым — 1 балл. Если общая сумма баллов была менее 15 — риск развития СЗРП оценивался как минимальный, от 15 до 25 баллов — средний, более 25 баллов — высокий.

При проведении проспективного исследования мы проанализировали течение беременности и родов у 78 женщин с высоким риском развития СЗРП, состоящих на учете в ДРЦОМД. Степень риска развития СЗРП устанавливали

с помощью, разработанной прогностической балльной таблицы оценки степени риска развития СЗРП. Женщины были проинформированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в нем.

Средний возраст пациенток составил $31,50 \pm 0,40$ лет. Первобеременные составили 29,5% (23) женщин. Вторая беременность – у 26,9% (21) пациенток. Третья (и более) беременность была зарегистрирована у 43,6% (34) женщин.

Роды в анамнезе имели 39,7% (31) женщин. У 5,1% (4) беременных регистрировались преждевременные роды путем операции кесарева сечения. Патологические роды произошли у 10,3% (8) беременных.

Из 78 беременных группы риска развития СЗРП, у 52 пациенток, которые составили основную группу (ОГ) исследования, эта патология проявилась во внутриутробном периоде и подтвердилась при рождении ребёнка; 26 беременных группы риска, у которых СЗРП не развился, – вошли в группу сравнения (ГС). Стратификация на группы и подгруппы была проведена по итогам течения беременности и родов. 32 беременные из основной группы с СЗРП I степени вошли в подгруппу ОГ-I, 15 пациенток с СЗРП II степени – в подгруппу ОГ-II, 5 женщин с СЗРП III степени – в подгруппу ОГ-III.

Всем беременным в сроке 11-13 недель была проведена оценка кровотока в маточных артериях (МА) для возможности раннего прогнозирования развития СЗРП по показателям пульсационного индекса (ПИ). В сроке беременности 14–17 недель всем пациенткам определяли уровень плацентарного фактора роста (PIGF), концентрацию растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и рассчитывали ангиогенный коэффициент (Ка), как соотношение $sFlt-1/(PIGF \times 10)$ для оценки тяжести и глубины сосудистых нарушений.

С целью выявления СЗРП проводился регулярный мониторинг ультразвуковых показателей у беременных с высоким риском развития СЗРП, который включал в себя: фетометрию, плацентометрию, оценку околоплодных вод (индекс амниотической жидкости (ИАЖ)), доплерометрию

маточно-плацентарно-плодового кровотока в сроках: 25-30 недель, 31-34 недели, 35-37 недель. По данным доплерометрии для прогностической оценки компенсаторных возможностей плода рассчитывали церебро-плацентарное отношение (ЦПО), как отношение пульсационного индекса (ПИ) среднемозговой артерии (СМА) к пульсационному индексу артерии пуповины (АП). Также для оценки состояния плода с 31 недели беременности выполняли кардиотокографию (КТГ).

У беременных с высоким риском развития СЗРП в сроке 11-13 недель нарушение гемодинамики в одной из маточных артерий наблюдалось у 18,0 % (14) пациенток, а в обеих маточных артериях – у 48,7% (38). Значения нарушенного кровотока в маточных артериях колебались от 2,45 до 2,67. Нормальные показатели ПИ в маточных артериях отмечались у 33,3 % (26) женщин и соответствовали значениям от 1,42 до 2,39. Выявлена корреляционная зависимость между значением ПИ в маточных артериях в сроке беременности 11-13 недель, превышающим 2,45, и массой плода ($r = -0,62$), а также между ПИ в маточных артериях и количеством баллов по шкале Апгар в конце 1 минуты ($r = -0,64$).

Содержание sFlt-1 в сыворотке беременных с риском развития СЗРП увеличивалось в зависимости от степени развития СЗРП. В ГС (без развития СЗРП) среднее содержание sFlt-1 составило 1347 ± 140 пг/мл, что было ниже, чем у беременных в группах с развившимся СЗРП. Так в ОГ-I в этом сроке sFlt-1 в среднем было 16432 ± 375 пг/мл, в ОГ-II – 17205 ± 346 пг/мл, в ОГ-III – 21443 ± 281 пг/мл.

Установлено, что у беременных с высоким риском СЗРП в ГС (без развития СЗРП) в сроке 14–17 недель содержание плацентарного фактора роста составило $70,9 \pm 2,1$ пг/мл, что укладывается в референсные интервалы, которые колеблются в пределах от 22,0 до 71,3 пг/мл в этом сроке гестации. Уровень PlGF в группах с развившемся СЗРП был в среднем достоверно ниже, чем в ГС ($p < 0,05$). При этом, среднее содержание PlGF в основной группе уменьшалось в соответствии с увеличением степени развившегося СЗРП. В

ОГ-I средняя концентрация PIGF составила $41,6 \pm 8,2$ пг/мл, в ОГ-II – $17,3 \pm 3,1$ пг/мл, в ОГ-III – $15,8 \pm 3,3$ пг/мл. Снижение концентрации PIGF на фоне увеличения содержания sFlt-1 в сыворотке крови беременных с риском развития СЗРП отражает развивающиеся плацентарные нарушения.

Изменение концентрации PIGF и sFlt-1 свидетельствовало о нарушении соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов, что отразилось на величине ангиогенного коэффициента у беременных с высоким риском развития СЗРП. У беременных ГС этот показатель в среднем составил $1,9 \pm 0,2$, что достоверно отличалось от среднего значения Ка в группах беременных с СЗРП ($p < 0,05$). Максимальная величина Ка в ГС не превышала 10. В ОГ-I среднее значение Ка составило $39,5 \pm 5,1$, что в 8 раз превышало показатели у беременных ГС без СЗРП ($p < 0,05$), при этом максимальный показатель не превышал 50. В ОГ-II значение Ка в среднем составило $89,3 \pm 9,4$, что выше показателей ГС в 18 раз ($p < 0,05$), а максимальное значение Ка в этой подгруппе не превышало 100. В ОГ-III средний показатель Ка составил $135,5 \pm 4,8$ (выше показателей ГС в 27,7 раза ($p < 0,05$)) при максимальном значении Ка в этой подгруппе 160.

Анализ ультразвуковых характеристик у беременных группы высокого риска позволил установить, что при развитии СЗРП часто развиваются плацентарные нарушения, которые проявляются гиперплазией (28,9%) и преждевременным созреванием плаценты (48,1%), а также нарушением секреторной деятельности амниона, что приводит к развитию маловодия у каждой пятой беременной с СЗРП (21,2%) и многоводия у 11,5% пациенток.

Нами также были проанализированы данные доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) у всех беременных. У 15,4% (12) беременных с СЗРП регистрировался критический показатель нарушения МППК, у 28,2% (22) – отмечались сочетанные нарушения МППК. У 26 беременных без СЗРП были зафиксированы 7,7% (6) нарушений в маточных артериях.

С 25 недель беременности дополнительно для оценки внутриутробного состояния и компенсаторных возможностей плода проводился расчет церебро-плацентарного отношения (ЦПО). С 31 недели – оценка кардиотокографии (КТГ) плода.

Общее количество КС у беременных в ОГ с риском развития СЗРП – 43, что составляет 55,1% от всех пациенток (78 беременных) и 82,7% от беременных с установленным СЗРП (52 беременные). Показанием к родоразрешению у 39 беременных с риском развития СЗРП был дистресс плода, что составило 50% от всех беременных (78) и 75% от беременных с развившимся СЗРП. Срочные роды через естественные родовые пути произошли у 9 беременных ОГ с СЗРП I степени, что составляет 11,5% от всех женщин с риском СЗРП и 17,3% от пациенток, у которых развился СЗРП.

В ГС 25 беременных (96,2% от родов в группе и 32,1% от всех родов) были родоразрешены в срок через естественные родовые пути. У 1 беременной ГС (3,8% от родов в группе и 1,3% от всех родов) произошли преждевременные роды, закончившиеся операцией кесарево сечение по показаниям – преждевременная отслойка плаценты.

В ОГ у беременных с СЗРП II-III степени и при нарушении МППК III степени родилось с гипотрофией плода 38 новорожденных, что составило 73,1% от новорожденных в группе и 48,7% от всех новорожденных. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести диагностировано у 16 новорожденных, что составило 30,8% в группе и 20,5% от всех новорожденных. Дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром) – у 10 новорожденных: 19,2% в группе и 12,8% от всех 78 новорожденных. Признаки внутриутробной инфекции в ОГ установлены при рождении у 5 новорожденных, что составило 9,6% в группе и 6,4% от всех новорожденных.

В ГС без СЗРП дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром) были диагностированы у 2 новорожденных, что составило 7,7% в группе и 2,6% от всех родов. Признаки внутриутробной инфекции

установлены у 1 новорожденного: 3,9% в группе и 1,3% от всех новорожденных.

На основании полученных результатов нами был разработан прогностический и лечебно-профилактический комплекс мероприятий у беременных с риском развития СЗРП.

В сроке беременности 7-8 недель проводится выявление беременных с высоким риском развития СЗРП по разработанной балльной таблице. Беременным группы риска назначается: сбалансированная диета, санация очагов хронической инфекции, отказ от вредных привычек, витаминно-минеральные комплексы с полиненасыщенными жирными кислотами.

В 11-13 недель проводят комбинированный пренатальный скрининг I триместра и доплерометрию маточных артерий. При выявлении β -ХГЧ $> 2,61$ МоМ, PAPP-A $< 0,5$ МоМ в сочетании с выявленными нарушениями в маточных артериях рекомендуют венотоники (диосмин 600 мг в сутки) в течение 1 месяца, микронизированный прогестерон (вагинально по 100 мкг 2 раз в день). Если показатели биохимических маркеров в референсных пределах, но у беременной в анамнезе диагностирована ПЭ или СЗРП, также назначают венотоники.

В сроке беременности 14-17 недель определяют коэффициент Ка. Если Ка < 50 – дополнительная терапия не назначается; Ка > 50 – дополнительно назначаются антиагреганты (под контролем коагулограммы и агрегатограммы, по схеме); Ка < 50 , но ПЭ и СЗРП в анамнезе – антиагреганты (при наличии нарушений в агрегатограмме, по схеме).

С 18 недель проводят комбинированный пренатальный скрининг II триместра (18-21 неделя), ведение беременности идет по протоколу и продолжают профилактические мероприятия в соответствии с выявленными ранее изменениями по разработанной схеме.

С 25 недель назначают УЗИ (фетометрия плода, плацентометрия, оценка состояния околоплодных вод), доплерометрию МППК, ЦПО. КТГ проводят с 31 недели. При выявлении нарушений МППК (I6 и более) проводят

профилактику синдрома дыхательных расстройств плода (по схеме), метаболическую терапию, продолжают ранее назначенную терапию по разработанной схеме.

Акушерская тактика зависит от данных обследования. При ЦПО $\geq 1,08$ выполняли доплерометрию 1 раз в 14 дней с расчётом ЦПО, КТГ 1 раз в неделю. Оценивали показатели МППК, ЦПО, КТГ в динамике и решали вопрос о родоразрешении или пролонгации беременности.

Если ЦПО находился в пределах от 1,05 до 1,08 проводили доплерометрию 1 раз в 7 дней с расчётом ЦПО, КТГ 1 раз в 7 дней. На основании показателей МППК, ЦПО, КТГ решали вопрос о родоразрешении или пролонгации беременности.

При ЦПО в пределах от 1,00 до 1,05 выполняли доплерометрию 1 раз в 3 дня с расчётом ЦПО, КТГ 1 раз в 3 дня. На основании показателей МППК, ЦПО, КТГ в динамике решали вопрос о родоразрешении или пролонгации беременности.

При ЦПО $<1,00$ – доплерометрия ежедневно с расчётом ЦПО, КТГ проводили ежедневно. С учетом показателей МППК, ЦПО, КТГ – решение вопроса о родоразрешении или пролонгации беременности.

Проведено морфологическое исследование последов у пациенток с СЗРП. Установлено, что во всех плацентах имелись признаки хронической плацентарной недостаточности с очаговыми уплотнениями, в некоторых случаях с большим количеством кальцификатов и инфарктов. При СЗРП III степени плаценты имели место массивные отложения фибриноида в участках базальной пластинки и плодной части плацент, отмечались атрофия и некроз ворсин, бедность кровеносными сосудами стволовых и терминальных ворсин, склерозирование стенок артериол. При развитии СЗРП III и II степеней характерным было наличие гипоплазии вартонового студня.

На III этапе была проведена оценка эффективности разработанного комплекса мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской

тактике у беременных с риском развития синдрома задержки роста плода и внедрение его в практику.

Для решения этой задачи на принципах добровольного информированного согласия были сформированы группы беременных с высоким риском развития СЗРП. Все женщины наблюдались в ДРЦОМД.

В экзаменационную группу основную (ЭГо) вошли 47 беременных, которые получали лечебно-профилактические мероприятия и были родоразрешены согласно с предложенным комплексом. Экзаменационную группу сравнения (ЭГс) составили 48 беременных, ведение которых осуществляли в соответствии с унифицированным клиническим протоколом медицинской помощи «Дистресс плода при беременности и во время родов», утвержденным Приказом МЗ ДНР № 82 от 23.01.2019 г.

Об эффективности проведенных профилактических и лечебных мероприятий в группах свидетельствовали данные о состоянии плода и новорожденных. В ЭГо СЗРП III по данным УЗИ не был установлен, тогда как в ЭГс у 14,5 % (7) беременных диагностировали СЗРП III степени. По клиническим данным и результатам УЗИ СЗРП II степени развивался более чем у 20 % беременных в обеих группах (ЭГо – 21,3% (10); ЭГс – 27,1 % (13)). Однако беременных с СЗРП I степени в ЭГо было 40,4% (19), а в ЭГс лишь 31,3% (15). В ЭГо было также больше беременных, у которых СЗРП не развивался – 38,3 % (18), в ЭГс – 27,1 % (13).

В группе беременных с риском СЗРП, обследованных и родоразрешенных в соответствии с предложенным комплексом не было родов в сроке 28-30 недель, в то время как в группе с традиционными подходами ведения беременности с риском СЗРП такие роды составили 16,7 % (8). В сроке 31-32 недели в ЭГо было родоразрешено 4,2 % (2) беременных, ЭГс – 20,8 % (10). В 33-34 недели произошли роды у 19,1 % (9) беременных из ЭГо и у 25,0 % (12) беременных ЭГс. В сроке 35-37 недель было родоразрешено 12,8 % (6) беременных ЭГо и 14,6 % (7) беременных из ЭГс. Срочные роды

произошли у 63,9 % (30) беременных с риском СЗРП в ЭГо и 22,9 % (11) беременных в ЭГс.

Эффективность предложенного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с риском СЗРП позволила снизить частоту преждевременных родов в 2,1 раза (в ЭГс их было 77,1 % (37), а в ЭГо – 36,1% (17). Кроме того, удалось снизить количество родов, проведенных путем операции кесарево в 2 раза. В ЭГс такие роды составили 70,8% (34), а в группе ЭГо 34,0% (16).

Своевременное родоразрешение и профилактика осложнений беременности и родов, обеспеченная предложенным комплексом, позволила улучшить состояние новорожденных в ЭГо, что подтверждается большей массой тела при рождении и лучшими показателями балльной оценки по шкале Апгар, уменьшением количества постнатальных осложнений.

Так, новорожденных со средней массой тела при рождении ($1000,0 \pm 100,0$)г и в группе ЭГо не было, в группе ЭГс таких маловесных новорожденных было 17% (8). Они имели самый низкий балл по шкале Апгар в конце 1 минуты – 4 и были рождены в сроке 28-30 недель. В группе ЭГо самые маловесные новорожденные составили 4,2% (2) были рождены в сроке 31-32 недели и имели среднюю массу ($1250,0 \pm 30,0$) г. В этом сроке у новорожденных в ЭГо средний балл по Апгар в конце 1й минуты составил 6. У новорожденных ЭГс в этом сроке средняя масса составила ($1150,0 \pm 40,0$) г, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в ЭГо. Средний балл по шкале Апгар в конце 1 минуты у этих новорожденных составил 5 баллов. В сроке родоразрешения 33-34 недели в группе ЭГо средняя масса новорожденных ($1400,0 \pm 30,0$) г, средняя оценка состояния новорожденных по шкале Апгар – 6 баллов. Рожденные в этом же сроке новорожденные ЭГс имели среднюю массу ($1250,0 \pm 90,0$) г, а их состояние по шкале Апгар в конце 1 минуты оценивали в 5 баллов. При проведении родов в сроке 35-37 недель новорожденные ЭГо весили в среднем ($1950,0 \pm 50,0$) г, что достоверно больше ($p < 0,05$), чем масса новорожденных в ЭГс, которая составила ($1700,0 \pm 30,0$) г.

Состояние новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты оценивали в 7 баллов в ЭГо и в 6 баллов в ЭГс. Новорожденные при срочных родах ЭГо имели массу ($2800,0 \pm 60,0$) г, достоверно больше, чем масса новорожденных в том же сроке в ЭГс – ($2600,0 \pm 50,0$) г. Состояние новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты в ЭГо оценивали в 8 баллов, в ЭГс – в 7 баллов.

У новорожденных с СЗРП II-III степени и нарушениями МППК III степени в группах были установлены перинатальные осложнения. В ЭГо гипотрофия установлена у 25,5% (12), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести у 6,4% (3), дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром) у 8,5% (4), признаки внутриутробной инфекции у 2,1% (1). В ЭГс гипотрофия диагностирована у 45,8% (22), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести у 20,8% (10), дыхательные нарушения (респираторный дистресс-синдром) у 12,5% (6), признаки внутриутробной инфекции у 6,3% (3).

Таким образом, разработанный комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития синдрома задержки роста плода позволил снизить частоту преждевременных родов у беременных с риском СЗРП в 2,1 раза, КС в 2 раза, уменьшить частоту гипотрофии плода в 1,8 раза, гипоксически-ишемических поражение ЦНС различной степени тяжести в 3,3 раза, дыхательных нарушений (респираторного дистресс-синдрома) в 1,5 раза, признаков внутриутробной инфекции в 3 раза, способствовал уменьшению перинатальной смертности при развитии СЗРП с 64 ‰ (2016 г) до 57,4 ‰ (2020 г.).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проблема прогнозирования, профилактики и акушерской тактики при СЗРП остается актуальной, поскольку ее изучение позволяет разрабатывать подходы для улучшения репродуктивного здоровья, уменьшения перинатальной заболеваемости и смертности.

Несмотря на многочисленные исследования по выявлению самых разнообразных факторов риска развития СЗРП (наличие экстрагенитальной патологии, особенности акушерского анамнеза, наличие внутриутробной инфекции, экологические, социально-гигиенические факторы) до сих пор остаются открытыми вопросы наиболее оптимальной систематизации этих факторов и степени влияния отдельных групп факторов.

Недостаточно изучена частота встречаемости и удельный вес каждого из этих факторов в формировании СЗРП. Это обуславливает сложности ранней профилактики данной патологии и снижает ее эффективность.

Требуют дальнейшей разработки и изучения наиболее эффективные ультразвуковые, лабораторные методы ранней диагностики СЗРП, их наиболее эффективные сочетания, особенности интерпретации в той или иной конкретной клинической ситуации.

Раннее выявление наиболее значимых факторов риска развития СЗРП, определение предикторов (лабораторных, ультразвуковых и иных) позволит на ранних сроках сформировать группы риска и провести своевременную профилактику тех патологических изменений, которые поддаются медикаментозной коррекции.

В нашей работе предложен один из подходов к формированию группы риска развития СЗРП и ведению беременных этой группы. Однако сложность патофизиологического процесса при развитии СЗРП требует дальнейшего изучения особенностей проявления патологии на разных сроках гестации. Это безусловно повлияет на принцип формированию групп риска и разработку методов ведения этих пациенток. Более глубокие исследования в этом направлении – это сложный, но перспективный путь.

На сегодняшний день также требует дальнейшей разработки новые подходы для индивидуального определения оптимального срока родоразрешения при развитии СЗРП. На наш взгляд, существует необходимость в разработке наиболее точных объективных методов определения состояния плода с СЗРП, при котором возможно

продолжение беременности, уменьшение осложнений в родах и оптимальное развитие в постнатальном периоде.

В нашей работе представлен научно-обоснованный комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития синдрома задержки роста плода. В соответствии с разработанным комплексом мы предлагаем на ранних сроках гестации выявлять беременных с риском развития СЗРП на основании разработанной таблицы наиболее значимых факторов риска, проводить тщательный лабораторный и ультразвуковой мониторинг у этих пациенток, выявлять среди этой группы наиболее подверженных риску развития данной патологии. Ведение беременности у таких пациенток рекомендовано проводить в соответствии с разработанными практическими рекомендациями. Нами также предложен разработанный научно обоснованный подход для определения индивидуальных сроков родоразрешения на основании объективных показателей состояния плода. Эффективности разработанного комплекса посвящена отдельная глава диссертационной работы.

Выводы

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и предложено решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства – снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений у женщин с риском развития СЗРП путем разработки и внедрения научно-обоснованного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий.

1. Роды с СЗРП составляют 11% от всех родов в ДРЦОМД. У 74,8% женщин с СЗРП беременность завершается преждевременными родами, а у 88,1% – патологическими родами. Частота абдоминального родоразрешения при СЗРП составляет 14,5%. Перинатальная смертность при развитии СЗРП составляет около 64 ‰.

2. Основными предрасполагающими факторами риска развития СЗРП являются: сосудистые нарушения (89,5%), эндокринные расстройства (63,8%), наличие очагов хронической инфекции (94,3%), отягощенный гинекологический (75,4%) и акушерский анамнез (68,4%).

3. Для беременных с риском развития СЗРП характерны разнонаправленные изменения материнских сывороточных маркеров биохимического пренатального скрининга (РАРП-А – ниже 0,5 МоМ, β -ХГЧ выше 2,61 МоМ) в 11–13 недель. Установлены корреляционные взаимосвязи между массой новорожденных и РАРП-А ($r = 0,64$), β -ХГЧ ($r = -0,62$); показателями состояния новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты и РАРП-А ($r = 0,65$), β -ХГЧ ($r = -0,64$). При этом, нарушение кровотока в обеих маточных артериях установлено у 48,7 % (38) беременных с высоким риском СЗРП, нарушения кровотока в маточных артериях с одной стороны – у 18 % (14) беременных. Коэффициент корреляции между значением ПИ в маточных артериях в сроке беременности 11–13 недель, превышающим 2,45, и массой новорожденного ребенка составил $r = -0,62$, а между ПИ в маточных артериях и количеством баллов по шкале Апгар в конце 1 минуты $r = -0,64$.

4. Разработанная таблица балльной и шкала оценки степени риска развития СЗРП с расчетом прогностических коэффициентов и определения их информативности обеспечивает индивидуальный подход при прогнозировании риска развития СЗРП.

5. У беременных с высоким риском развития СЗРП в сроке 14-17 недель изучены маркеры плацентарной и эндотелиальной дисфункции и выявлено, что при развитии СЗРП показатель плацентарного фактора роста уменьшался, а уровень растворимой fms-подобная тирозинкиназы-1 повышался в зависимости от степени тяжести этого синдрома. Значение ангиогенного коэффициента Ка соответственно повышалось: при I степени варьировало от 10 до 50; при II степени – от 50 до 100; при III степени – было выше 100, что свидетельствовало о наличии нарушений ангиогенеза и выраженности сосудистого дисбаланса в маточно-плодово-плацентарном комплексе. Выявлены корреляционные взаимосвязи между массой новорожденных и коэффициентом Ка ($r = -0,65$); между показателями состояния новорожденных по шкале Апгар в конце 1 минуты и коэффициентом Ка ($r = -0,63$).

6. Установлено, что у 67,7% (52) беременных с риском развития СЗРП формируется патология ангиогенеза с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) различной степени выраженности, что приводит к развитию СЗРП, в том числе I степени – у 41,1% (32) беременных, II степени – у 19,2% (15), III степени – у 6,4% (5); у 33,3% (26) беременных группы риска СЗРП не выявляется. Для решения вопроса о сроке родоразрешения у беременных с СЗРП в качестве показателя, характеризующего компенсаторные возможности плода, наряду с МППК и КТГ целесообразно использовать ЦПО.

7. Разработанный комплекс мероприятий по прогнозированию, профилактике и акушерской тактике у беременных с риском развития синдрома задержки роста плода позволил снизить частоту преждевременных

родов у беременных с риском СЗРП в 2,1 раза, КС – в 2 раза, патологических родов – в 2,1 раза; позволил снизить частоту гипотрофии плода в 1,8 раза, признаков внутриутробной инфекции – в 3 раза; способствовал уменьшению перинатальной смертности при развитии СЗРП с 64 ‰ (2016 г.) до 57,4 ‰ (2020 г.).

Практические рекомендации

1. Для формирования групп риска развития СЗРП у беременных в 7 – 8 недель рекомендовано использовать таблицу балльной оценки степени риска (баллы получены путем расчета прогностических коэффициентов и определения информативности каждого фактора риска). При этом, на данном этапе учитываются социально-биологические, анамнестические и некоторые клинические факторы. В группу риска развития СЗРП рекомендовано включать беременных, набравших в сумме 15 баллов (Таблица 26).

2. Всем беременным, вошедших в группу риска развития СЗРП, начиная с 7-8 недель беременности и до родов рекомендована сбалансированная диета, отказ от вредных привычек, назначение витаминно-минеральных комплексов с полиненасыщенными жирными кислотами, проведение санации очагов хронической инфекции.

3. Дополнительными факторами риска развития СЗРП рекомендовано считать уменьшение уровня РАРР-А менее 0,5 МоМ и увеличение β -ХГЧ более 2,5 МоМ в сроке беременности 11-13 недель. Соответствующие изменения биохимических маркеров увеличивают общую сумму баллов и риск возникновения СЗРП у беременной.

4. При выявлении нарушений кровотока в маточных артериях рекомендовано назначение венотоников (диосмин 600 мг 1 раз в сутки) и микронизированного прогестерона в течение 1 месяца (200 мг во влагалище 1 раз в сутки). При отсутствии положительной динамики терапию рекомендовано продолжить. Такая же терапия рекомендована беременным группы риска, имеющих преэклампсию (ПЭ) и СЗРП в анамнезе.

5. Беременным группы среднего и высокого риска в сроке 14–17 недель для выявления ангиогенных нарушений рекомендовано определять ангиогенный коэффициент (Ка). При значении Ка более 50 повышается риск развития СЗРП, поэтому рекомендованы антиагреганты под контролем

агрегаторам. Такая же терапия рекомендована беременным группы риска с ПЭ и СЗРП в анамнезе независимо от значения Ка.

Таблица 26 – Балльная оценка степени риска развития СЗРП

Факторы риска	Признаки		Баллы
Социально-биологические	Пониженное питание (индекс массы тела менее 19)		2
	Ожирение (индекс массы тела более 26)		1
	Возраст матери при наступлении настоящей беременности (менее 18 и более 35)		1
	Никотинозависимость		1
	Семейное положение (одинокая, незарегистрированный брак)		1
	Психоэмоциональные нагрузки		1
Анамнестические	Соматический анамнез:		
	- хронические заболевания верхних дыхательных путей		1
	- хронические заболевания мочевыделительной системы		2
	- заболевания щитовидной железы (гипотиреоз)		2
	- заболевания гепатобилиарной системы		1
	- сахарный диабет I тип		2
	- сахарный диабет II тип		1
	- заболевания сердечно-сосудистой системы		2
	Гинекологический анамнез:		
	- воспалительные болезни женских тазовых органов		2
	- невоспалительные болезни женских половых органов		1
	- бесплодие		1
	Акушерский анамнез:		
	- количество родов (более 2-х)		1
	- преждевременные роды		1
	- медицинский аборт (более 2-х)		2
	- самопроизвольный выкидыш		2
	- неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода		2
	- угроза прерывания в предыдущих беременностях		1
	- плацентарные нарушения в предыдущих беременностях		2
	- СЗРП в предыдущих беременностях		2
	- гипертензивные расстройства в предыдущих беременностях		2
Клинические	Осложнения настоящей беременности:		
	- обострения хронических экстрагенитальных заболеваний		2
	- вирусные инфекции во время беременности		1
	- анемия беременных		2
	- воспалительные заболевания вульвы и влагалища		1
Эхографические	Нарушение кровотока в маточных артериях		2
Биохимические (МоМ)	- PAPP менее 0,5 и β -ХГ более 2,5		2
	- PIGF менее 0,5		2

6. Беременным высокого риска развития СЗРП при выявлении нарушений в маточно-плацентарно-плодовом кровотоке в сроке 28 недель помимо УЗИ (фетометрия, плацентометрия, индекс амниотической жидкости (ИАЖ)) рекомендовано проводить расчет ЦПО. Значение ЦПО (менее 1,0) наряду с показателями МППК и КТГ (с 31 недели), рекомендовано использовать для определения тактики родоразрешения у беременных с СЗРП.

Рекомендованная акушерская тактика у беременных с высоким риском развития синдрома задержки роста плода

Рекомендовано с 28 недель беременности назначение УЗИ (фетометрия, плацентометрия, оценка состояния околоплодных вод), доплерометрия МППК с расчетом ЦПО, КТГ с 31 недели. При нарушениях МППК (Ib и более): профилактика синдрома дыхательных расстройств плода (по схеме); метаболическая терапия; продолжение ранее назначенной терапии по разработанной схеме.

Рекомендовано определять целесообразность родоразрешения по ЦПО, МППК, КТГ: 1) при $\text{ЦПО} \geq 1,08$ проводить доплерометрию 1 раз в 14 дней с расчётом ЦПО, назначать КТГ 1 раз в месяц; 2) при ЦПО от 1,05 до 1,08 проводить доплерометрию 1 раз в 7 дней с расчётом ЦПО, назначать КТГ 1 раз в 14 дней; 3) при ЦПО от 1,00 до 1,05 проводить доплерометрию 1 раз в 3 дня с расчётом ЦПО, назначать КТГ 1 раз в 7 дней; при $\text{ЦПО} < 1,00$ проводить доплерометрию ежедневно с расчётом ЦПО, назначением КТГ ежедневно. При ухудшении показателей МППК, ЦПО, КТГ (индивидуально в зависимости от степени ухудшения) – решать вопрос о пролонгации беременности либо родоразрешении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП – артерия пуповины

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

Ка – ангиогенный коэффициент

КС – кесарево сечение

КТГ – кардиотокография

МА – маточные артерии

МППК – маточно-плацентарно-плодовый кровоток

ПАО – плаценти-ассоциированные осложнения

ПИ – пульсационный индекс

П-СЗРП – поздняя задержка внутриутробного роста плода

ПЭ – преэклампсия

Р-СЗРП – ранняя задержка внутриутробного роста плода

СЗРП – синдром задержки роста плода

СМА – среднемозговая артерия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

β -ХГЧ – бета-субъединица хорионического гонадотропина человека

РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин А

PlGF – плацентарный фактор роста

PQ – плацентарный коэффициент

sFlt1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

FI – индекс потока

VI – индекс васкуляризации

VFI – индекс перфузии

VOCAL – компьютеризированный анализ виртуального органа или
объемных расчетов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджибеков, С. А. Роль генетически детерминированных особенностей энергетического обмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ажибеков Самат Адылбекович ; Юж.-Ур. гос. мед. ун-т. – Екатеринбург, 2018. – 104 с.
2. Акушерство [Текст] : национальное руководство / под. ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1200 с.
3. Ассоциированный с беременностью протеин А и другие макроглобулины как белковые маркеры перинатальной патологии [Текст] / В. С. Горин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 4. – С. 18–24.
4. Ассоциированный с беременностью протеин-А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода [Текст] / В. С. Горин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
5. Афанасьева, Н. В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести [Текст] / Н. В. Афанасьева, И. В. Игнатко, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
6. Беляева, Л. Е. Медицинские и социальные аспекты втүриматочного программирования заболеваний человека. [Текст] / Л. Е. Беляева, В. И. Шебеко, С. А. Беляева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2009. – № 2 (8). – С. 5–15.
7. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности [Текст] / И. О. Макаров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 2. – С. 62–67.
8. Бурлев, В. А. Диагностическое значение определения метаболических маркеров у беременных с плацентарной недостаточностью [Текст] / В. А.

Бурлев, З. С. Зайдиева, О. И. Михайлова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 31.

9. Бурлев, В. А. Железодефицит у беременных (обзор литературы) [Текст] / В. А. Бурлев, С. В. Павлович // Проблемы репродукции. – 2002. – № 4. – С. 29–33.

10. Бурлев, В. А. Клинико-диагностическое значение определения фактора роста плаценты у беременных с хронической плацентарной недостаточностью [Текст] / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюнник // Проблемы репродукции. – 2001. – № 5. – С. 31–34.

11. Бурлев, В. А. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности [Текст] / В. А. Бурлев, З. С. Зайдиева, В. Л. Тютюнник // Проблемы репродукции. – 1999. – № 6. – С. 7–11.

12. Вдовиченко, Ю. Определение диагностических маркеров задержки роста плода в ранние сроки беременности [Текст] / Ю. Вдовиченко, В. Голяновский // Репродуктивное здоровье женщины. – 2021. – № 1. – С. 61–65.

13. Веропотвелян, Н. П. Современные возможности и перспективы неинвазивной и пренатальной диагностики [Текст] / Н. П. Веропотвелян, Ю. С. Погуляй // Пренатальная диагностика. – 2013. – № 12 (1). – С. 16–23.

14. Виноградова, И. В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении и в отдаленные периоды жизни [Текст] / И. В. Виноградова, М. В. Краснов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.

15. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в 1 триместре беременности. Опыт работы за 4 года [Текст] / Е. С. Некрасова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1. – С. 28–34.

16. Волкова, Е. В. Патогенетические особенности ангиогенеза у беременных с синдромом задержки роста плода [Текст] / Е. В. Волкова, Ю. В.

Копылова, О. В. Макаров // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 66–72.

17. Газиева И. А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.03.09 / Газиева Ирина Александровна ; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет". – Екатеринбург, 2014. – 319 с.

18. Говоруха, И. Т. Морфологические особенности плаценты, пуповины и оболочек у рожениц после восстановленной фертильности методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [Текст] / И. Т. Говоруха // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 22–28.

19. Говоруха, И. Т. Результативность использования биохимических маркеров пренатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода [Текст] / И. Т. Говоруха, А. А. Железная, К. В. Шаров // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 16–19.

20. Говоруха, И. Т. Способ выбора тактики ведения беременной с синдромом задержки роста плода на основании ангиогенного коэффициента (клинический случай) [Текст] / И. Т. Говоруха, К. В. Шаров, Н. Н. Лунева // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 127–134.

21. Горюнова, А. Г. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты [Текст] / А. Г. Горюнова, М. С. Симонова, А. В., Мурашко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 76–80.

22. Громова, О. А. Витамин D — смена парадигмы [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин ; под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. – Москва : ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.

23. Гугушвили, Н. А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода [Текст] : автореф.

дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / Гугушвили Нино Александровна ; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2014. – 24 с.

24. Гугушвили, Н. А. Клинико-патогенетические обоснование досрочного родоразрешения при задержке роста плода [Текст] / Н. А. Гугушвили, Л. Г. Сичинава, Л. В. Ганковская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 2. – С. 22–27.

25. Дегтярева, Е. А. Прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика задержки роста плода. Обзор методов с акцентом на мировые рекомендации [Текст] / Е. А. Дегтярева, О. А. Захарова, М. Г. Катемирова // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2019. — № 1. — С. 45–51.

26. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации [Текст]. – Москва : Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, 2015. – 75 с.

27. Диагностика преэклампсии на современном этапе (обзор литературы) [Текст] / Е. Д. Мирошина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 1. – С. 96–102.

28. Дифференциальная диагностика осложнений монохориальной многоплодной беременности (обзор литературы) [Текст] / Н. В. Башмакова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 4. – С. 114–120.

29. Железова, М. Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности [Текст] / М. Е. Железова, Т. П. Зефирова, С. С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 8–14.

30. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы [Текст] / Г. М. Летифов [и др.] // Практика в помощь врачу-педиатру. — 2016. — № 1. — С. 18–22.

31. Замалеева, Р. С. Клиническое значение изменений уровней регуляторных аутоантител у женщин с ЗРП [Текст] / Р. С. Замалеева, В. К.

Лазарева, Н. А. Черепанова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 4. – С. 36–39.

32. Заманская, Т. А. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности [Текст] / Т. А. Заманская, З. П. Евсеева, А. В. Евсеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 14–18.

33. Заманская, Т. А. Неинвазивный пренатальный мониторинг в снижении перинатальных потерь [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.00.01 / Заманская Татьяна Андреевна ; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2009. – 46 с.

34. Здоровье детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела [Текст] / Р. И. Шалина [и др.] // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 14–21.

35. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека [Текст] / С. В. Реушева [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 27–31.

36. Иванов, Д. О. Витамин D в системе мать-плацента-плод [Текст] / Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, О. О. Шемякина // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 43–48.

37. Игнатко, И. В. Прогностические маркеры синдрома задержки плода [Текст] / И. В. Игнатко, М. М. Мирющенко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 1–4.

38. Исаева, Э. А. Система обследования и тактика ведения больных с гипепластическими процессами эндометрия в постменопаузе [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Исаева, Эльвира Ашрафовна ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И. И. Сеченова. – Москва, 2014. – 158 с.

39. Исмаилова, З. М. Особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с дефицитом массы тела в сочетании с заболеваниями мочевыводящих путей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед.

наук : 14.00.01 / Исмаилова Зухра Мизробовна ; Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и педиатрии. – Душанбе, 2009. – 23 с.

40. Использование ассоциированного с беременностью протеина-А для раннего скрининга синдрома Дауна и других нарушений развития плода (обзор литературы) [Текст] / В. Н. Серов [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – № 3. – С. 22–28.

41. Карданова, М. А. Комплексная оценка фетоплацентарной системы в прогнозировании перинатальных исходов при критическом состоянии плода [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Карданова Мадина Аслановна ; Первый московский государственный медицинский университет. им. И. М. Сеченова. – Москва, 2015. – 190 с.

42. Кашеева, Т. К. Перспективы использования дополнительных сывороточных маркеров в биохимическом скрининге беременных [Текст] / Т. К. Кашеева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. – Т. LVI, вып. 1. – С. 104–109.

43. Кибардина, Н. В. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Кибардина Надежда Викторовна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2009. – 23 с.

44. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации [Текст] / И. С. Липатов [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – № 3. – С. 54–65.

45. Ковалев, В. В. Патологические основы ультразвукового мониторинга состояния плода при синдроме задержки его развития [Текст] / В. В. Ковалев, П. Б. Цывьян // Акушерство и Гинекология. – 2010. – № 1. – С. 11–14.

46. Колосов, Е. А. Новая технология компьютерной обработки в научно-практической работе [Текст] / Е. А. Колосов, Н. А. Сусулева // Научная сессия МИФИ-2001 : сборник научных трудов. – Москва, 2001. – Т. 1. – С. 162–163.

47. Копылова, Ю. В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Копылова Юлия Владимировна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2014. – 29 с.

48. Критерии ранней диагностики фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода [Текст] / З. П. Евсеева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 3. – С. 12–21.

49. Кузнецова, И. В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией [Текст] / И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 22. – С. 23–30.

50. Кузьмин, В. Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства [Текст] / В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2011. – № 3. – С. 50–54.

51. Курцер, М. А. Перинатальная смертность и пути ее снижения [Текст] / М. А. Курцер // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 58–60.

52. Кутуева, Ф. Р. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности в условиях женской консультации [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Кутуева Флора Рафхатовна ; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2019. – 191 с.

53. Ларина, Е. Б. Профилактика плацентарной недостаточности: клинико-морфологическое обоснование применения антикоагулянтной терапии [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01, 14.03.02 / Ларина Елена Борисовна ; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. – Москва, 2018. – 24 с.

54. Ларина, Е. Б. Синдром задержки роста плода: клинико-морфологические аспекты [Текст] / Е. Б. Ларина, Н. Н. Мамедов, Н. А.

Нефедова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 1. – С. 22–27.

55. Макаров, И. О. Задержка роста плода. Врачебная тактика [Текст] / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова. – Москва : МЕД-840 прес-информ, 2012. – 56 с.

56. Макаров, И. О. Современный взгляд на патогенез фетоплацентарной недостаточности [Текст] / И. О. Макаров, И. С. Сидорова // Материалы VII Российского форума «Мать и Дитя». – Москва, 2005. – С. 134.

57. Макацария, А. Д. Беременность высокого риска [Текст] / А. Д. Макацария, Ф. А. Червенака, В. О. Бицадзе. – Москва : МИА, 2015. – 920 с.

58. Мальцева, Л. И. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины [Текст] / Л. И. Мальцева, Э. Н. Васильева // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 42–47.

59. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин [Текст] / Л. И. Мальцева, А. С. Полукеева, Ю. В. Гарифуллова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 30–36.

60. Медведев, М. В. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологическом и осложненном течении беременности. [Текст] / М. В. Медведев // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 10. – С. 3–6.

61. Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: в 2 т. [Текст]. Т. 1. Акушерство / пер. с англ. под общ. ред. проф. А. И. Гуса. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 360 с.

62. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод [Текст] : рук-во для врачей / А. П. Милованов. – Москва : МИА, 1999. – 447 с.

63. Мирющенко, М. М. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска [Текст] : дис.... канд. мед. наук : 14.01.01

/ Мирющенко Мария Михайловна ; Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва., 2017. – 155 с.

64. Некрасова, Е. С. Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в первом триместре беременности [Текст] / Е. С. Некрасова, Т. К. Кашеева, А. Л. Коротеев // Мед. генетика. – 2003. – № 10. – С. 430.

65. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин [Текст] / Н. А. Черепанова [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 1. – С. 3–7.

66. Оразмурадов, А. А. Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы [Текст] : информационное письмо / А. А. Оразмурадов, С. В. Апресян, В. Е. Радзинский. – Москва : StatusPraesens, 2009. – 32 с.

67. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни [Текст] / Э. М. Джобавва [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 13–16.

68. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей [Текст] / С. В. Мальцев [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 7 (39). – С. 9–13.

69. Панина, О. Б. Прегравидарная подготовка в профилактике плацента-ассоциированных осложнений [Текст] / О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, Е. Б. Ларина // Лидер мнений. – 2018. – Т. 3. – С. 28–34.

70. Плацентарная недостаточность. Синдром задержки развития плода : лекция по учебной дисциплине акушерство и гинекология для студентов 4 курса специальности 31.05.01 «Лечебное дело». – Ставрополь, 2017. – 8 с.

71. Полетаев, А. Б. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка [Текст] / А. Б. Полетаев, Ф. Алиева, Л. И. Мальцева // Мать и дитя. Акушерство и гинекология. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 162–167.

72. Попова, Ю. Ю. Комплексная оценка фетоплацентарной системы в прогнозировании перинатальных исходов у беременных с антенатальной

гибелью плода в анамнезе [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.01 / Попова Юлия Юрьевна ; Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва, 2013. – 24 с.

73. Прегравидарная подготовка : клинический протокол [Текст] / В. Е. Радзинский [и др.]. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 80 с.

74. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести [Текст] / Г. М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 25–30.

75. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра [Текст] / И. О. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – № 1. – С. 18–21.

76. Радзинский, В. Е. Плацентарная недостаточность — опять загадки и предположения [Текст] : информационное письмо / В. Е. Радзинский // Плацентарная недостаточность: реалии и перспективы. — Москва, 2009. — 32 с.

77. Радзинский, В. Е. Прегравидарная подготовка : клинический протокол [Текст] / В. Е. Радзинский [и др.]. — Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. — 80 с.

78. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т.8, № 4. – С. 5–11.

79. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности [Текст] / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 64–70.

80. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод [Текст] / С. В. Мальцев [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (16). – С. 7–11.

81. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности [Текст] / О. В. Макаров [и др.] // Вестник РГМУ. – 2014. – № 4. – С. 34–3

82. Рябова, С. А. Прогностическая и диагностическая значимость методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Рябова Светлана Александровна ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2017. – 196 с.

83. Савельева, Г. М. Современные подходы к оценке развития плодного яйца в I триместре беременности [Текст] / Г. М. Савельева, Л. Г. Сичинава, О. Б. Панина // Материалы I Международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы». — Москва, 2002. — С. 7–15.

84. Савельева, Г. М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [Текст] / Г. М. Савельева, Е. Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестник РАМН. – 2013. – № 7. – С. 4–8.

85. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 17–28.

86. Семихненко, И. Н. Клиническое значение витаминного дисбаланса у беременных с метаболическим синдромом [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Семихненко, Инна Николаевна ; Тюмен. гос. мед. акад. – Тюмень, 2003. – 30 с.

87. Серов, В. Н. Плацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение [Текст] / В. Н. Серов, О. О. Заварзина, Е. В. Жаров. — Москва : ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 2007. — 23 с.

88. Серов, В. Н. Профилактика осложнений беременности и родов [Текст] / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 1. – С. 889–893.

89. Серов, В. Н. Синдром задержки развития плода [Текст] / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 31–33

90. Серов, В. Н. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности [Текст] / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 18. – С. 57–62.

91. Синдром задержки роста плода [Текст] / А. Н. Стрижаков [и др.]. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 120 с.

92. Солуянова, Л. А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Солуянова Людмила Анатольевна; Перм. гос. мед. акад. им. акад. Е.А. Вагнера. – Пермь, 2007. – 25 с.

93. Спиричев, В. Б. О биологических эффектах витамина D [Текст] / В. Б. Спиричев // Педиатрия. – 2011. – № 90 (6). – С. 113–119.

94. Стрижаков, А. Н. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности [Текст] / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 6. – С. 26–31.

95. Стрижаков, А. Н. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода [Текст] / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, Т. В. Тарабрина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 5. – С. 5–9.

96. Стрижаков, А. Н. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции [Текст] / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 1. – С. 5–10.

97. Стрижаков, А. Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов [Текст] / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 5. – С. 5–12.

98. Стрижаков, А. Н. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-

ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей [Текст] / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев, Т. Ф. Тимохина // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 11–15.

99. Сухих, Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии [Текст] / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.

100. Тарабрина, Т. В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Тарабрина Татьяна Вячеславовна ; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – Москва, 2010. – 35 с.

101. Тезиков, Ю. В. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода [Текст] / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, В. А. Мельников // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 33–40.

102. Тимохина, Е. В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика [Текст] : дис.... доктора мед. наук : 14.01.01 / Тимохина Елена Владимировна ; Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова. – Москва, 2012. – 376 с.

103. Тютюнник, В. Л. Особенности течения беременности и исход родов при хронической плацентарной недостаточности и инфекции [Текст] / В. Л. Тютюнник, З. С. Зайдиева, В. А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2000. – № 4. – С. 41–45.

104. Ульянина, Е. В. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода [Текст] / Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин, Н. Р. Ахмадеев // Доктор.Ру. – 2018. – № 10 (154). – С. 18–21.

105. Ульянина, Е. В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки

развития плода [Текст] / Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 220–223.

106. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью [Текст] / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 13–19.

107. Физиология и патология плода [Текст] / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко. – Москва : Медицина, 2004. – 356 с.

108. Шалина, Р. И. Здоровье детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела [Текст] / Р. И. Шалина // Лечебное дело. – 2016. – № 2. – С. 14–21.

109. Эхоструктура плаценты как маркер гиперкоагуляции [Текст] / М. А. Чечнева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 78–84.

110. Absent or reverse end diastolic low in the umbilical artery: intellectual development at school age [Text] / A. Valcamonico [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – N 1. – P. 23–28.

111. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction [Text] / Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121. – P. 1122–1133.

112. Anderson, N. H. Maternal and pathological pregnancy characteristics in customised birthweight centiles and identification of at-risk small-for-gestational-age infants: a retrospective cohort study [Text] / N. H. Anderson // BJOG. – 2012. – Vol. 119. – P. 848–856.

113. Baggerly, C. A. Sunlight and Vitamin D: Necessary for Public Health [Text] / C. A. Baggerly, R. E. Cuomo, C. B. French // J. Am. Coll. Nutr. – 2015. – № 4. – P. 359–365.

114. Barker, D. J. P. In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. P. Barker // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 115–128.

115. Barker, D. J. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study [Text] / D. J. Barker [et al.] // *Brit. Med. Journ.* – 2001. – Vol. 323. – P. 1842–1846.
116. Barker, D. J. The origins of the developmental origins theory [Text] / D. J. Barker // *Journal of International Medicine.* – 2007. – Vol. 261. – P. 412–417.
117. Basky, Thilaganathan. The ASPRE pre-eclampsia trial: implications for basic research and clinical practice [Text] / Thilaganathan Basky // *Cardiovascular Research.* – 2018. – Vol. 114. – P. 60–61.
118. Baschat, A. A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction [Text] / A.A. Baschat // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 501–514.
119. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants [Text] / D. D. McIntire [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1234–1238.
120. Baschat, A. A. Neurodevelopment after fetal growth restriction [Text] / A. A. Baschat // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2014. – Vol. 36. — P. 136–142.
121. Baxter, R. C. Insulin-like growth factor binding proteins as glucoregulators [Text] / R. C. Baxter // *Metabolism.* – 1995. – Vol. 44. – P. 12–17.
122. Bodnar, L M. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women [Text] / L. M. Bodnar [et al.] // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 140. – P. 999–1006.
123. Bower, S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation [Text] / S. Bower // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 989–994.
124. Breathnach, F. M. First- and second-trimester screening. [Text] / F. M. Breathnach, F. D. Malone, G. Lambert-Messerlian // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 110. – P. 651.
125. Bukowski, R. Stillbirth and fetal growth restriction [Text] / R. Bukowski // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 673–680.

126. Campbell, S. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow [Text] / S. Campbell // *Lancet*. – 1983. – N 1. – P. 675–677.
127. Campbell, S. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies [Text] / S. Campbell // *Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 68. – P. 649–653.
128. Carrera, J. M. Intrauterine growth restriction [Text] / J. M. Carrera // VIII World Congress of Gynecology and Obstetrics (FIGO). – Mexico, 1976. – P. 334.
129. Chafetz, I. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction [Text] / I. Chafetz // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197. – P. 1–7.
130. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow [Text] / A. Benavides-Serralde [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2011. – Vol. 71. – P. 274–280.
131. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia [Text] // Richard J. Levine [et al.] // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350. – P. 672–683.
132. Conde-Agudelo, A. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. [Text] / A. Conde-Agudelo // *BJOG*. – 2013. – Vol. 120. – P. 681–694.
133. Conde-Agudelo, A. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia [Text] / A. Conde-Agudelo // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 1367–1391.
134. Cowans, N. J. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. [Text] / N. J. Cowans // *Prenat Diagn*. – 2007. – Vol. 27. – P. 264–271.
135. Cowans, N. J. First-trimester maternal placental protein 13 levels in pregnancies resulting in adverse outcomes. [Text] / N. J. Cowans // *Prenat. Diagn*. – 2008. – Vol. 28. – P. 121–125.

136. Creasy, Robert K. Maternal-fetal medicine. Principles and Practice. [Text] / Robert K. Creasy, R. Resnik, J. D. Iams. – PA. : Elsevier Saunders, 2014. – 1296 p
137. De Jong, C. L. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction [Text] / C. L. De Jong // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 15. – P. 36–40.
138. De Leon, J. S. G. Maternal serum free β -hCG levels in uncomplicated pregnancies at the 10th-15th week of gestation and the development of 147 obstetric complications [Text] / J. S. G. De Leon // J. Reprod. Med. – 2009. – Vol. 49. – P. 89–92.
139. De-Regil, L. M. Vitamin D supplementation for women during pregnancy [Text] / L. M. De-Regil, C. Palacios, L. K. Lombardo // Sao Paulo Med J. – 2016. – N 3. – P. 274–275.
140. De Vore, G. R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses [Text] / G. R. DeVore // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 213. – P. 5–15.
141. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction [Text] / E. A. Jacqueline [et al.] // Journal of Pregnancy. – 2011 – Article ID 640715. – 15 p.
142. Diseases and injuries of the fetus and newborn [Text] / F. Cunningham [et al.] // Williams Obstetrics. – 23rd edition. – NY : McGraw Hill Professional Publishing, 2010. – P. 604–646.
143. Dugoff, L. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction [Text] / L. Dugoff // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 1208–1212.
144. Dugoff, L. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) [Text] / L. Dugoff // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 1446–1451.

145. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome [Text] / M. Kharrazi [et al.] // *Epidemiology Camb.* – 2004. – Vol. 15. – P. 660–670.
146. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction [Text] / S. Savchev [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2014. – Vol. 36. – P. 99–105.
147. Farag, K. Prediction of preeclampsia: can it be achieved? [Text] / K. Farag // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2004. – Vol. 59. – P. 464–482.
148. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life [Text] / D. J. Barker [et al.] // *BMJ.* – 1990. – Vol. 301. – P. 259–262
149. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler [Text] / R. HersHKovitz [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2000. – Vol. 15. – P. 209–212.
150. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors [Text] / G. Ashoor [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2012. – Vol. 31. – P. 237–243.
151. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy [Text] / L. C. Poon [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53. – P. 812–818.
152. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women [Text] / L. Velauthar [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2014. – Vol. 43. – P. 500–507.
153. First-Trimester Uterine Artery Doppler for the Prediction of SGA at Birth: The Great Obstetrical Syndromes Study [Text] / O. Drouin [et al.] // *Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 40. – P. 1592–1599.
154. Figueras, F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management [Text] / F. Figueras // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204. – P. 288–300.
155. Figueras, F. Should we customize fetal growth standards? [Text] / F. Figueras // *Fetal Diagn Ther.* – 2009. – Vol. 25. – P. 297–303.

156. Fowden, A. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences [Text] / A. Fowden, D. Giussani, A. Forhead // *Physiology*. – 2006. – Vol. 21. – P. 29–37.

157. Gagnon, A. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes [Text] / A. Gagnon // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2008. – Vol. 30. – P. 918–949.

158. Gardosi, J. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study [Text] / J. Gardosi // *BMJ*. – 2005. – N 12. – P. 1113–1117.

159. Gardosi, J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care [Text] / J. Gardosi // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal* . – 2012. – Vol. 97. – P. 314–317.

160. Gardosi, J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome [Text] / J. Gardosi // *Best Pract. Res Clin. Obstet. –Gynaecol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 741–749.

161. Gardosi, J. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. [Text] / J. Gardosi, B. Clausson, A. Francis // *BJOG*. – 2009. – Vol. 116. – P. 1356–1363.

162. Gascoin, G. Long-term outcome in context of intrauterine growth restriction and/or small for gestational age of newborns [Text] / G. Gascoin, C. Flamant // *J. Obstet. Gynecol. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2013. – Vol. 42, N 8. – P. 911–920.

163. Gebb, J. Colour Doppler ultrasound of spiral artery blood flow in the prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction [Text] / J. Gebb // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 355–366.

164. Gentili, S. Intrauterine growth restriction and differential patterns of hepatic growth and expression of IGF1, PCK2, and HSDL1 mRNA in the sheep fetus in late gestation [Text] / S. Gentili, J. L. Morrison, I. C. McMillen // *Biol. Reprod.* – 2009. – Vol. 80. – P. 1121–1127.

165. Gluckman, P. D. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res [Text]* / P. D. Gluckman, M. A. Hanson, F. M. Low // *C Embrio Today*. – 2011. – Vol. 93. – P. 12–18.

166. Godfrey, K. M. Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth [Text] / K. M. Godfrey, D. J. Barker // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1995. – Vol. 61, N 1. – P. 15–22.

167. Goetzinger, K. R. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders [Text] / K. R. Goetzinger, A. Singla, S. Gerkowicz // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201, N 4. – P. 22–23.

168. Gómez, O. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome [Text] / O. Gómez // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 802–808.

169. Graham, E. M. A retrospective analysis of Erb's palsy cases and their relation to birth weight and trauma at delivery [Text] / E. M. Graham // *J. Matern. Fetal. Med.* – 1997. – N 6. – P. 1–5.

170. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age [Text] / M. L. Hediger [et al.] // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104. – P. 33.

171. Grundmann, M. Vitamin D – roles in women's reproductive health [Text] / M. Grundmann, F. von Versen-Höynck // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2011. – Vol. 9, N 2. – P. 146.

172. Guiot, C. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? [Text] / C. Guiot // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 171–176.

173. Hafner, E. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population [Text] / E. Hafner // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 652–657.

174. Hafner, E. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications [Text] / E. Hafner // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34. – P. 892–898.

175. Halloran, B. P. Influence of vitamin D deficiency on fertility and reproductive ability in the female rat [Text] / B. P. Halloran, H. F. Deluca // *Journal of Nutrition*. – 1980. – Vol. 110, N 8. – P. 1573–1580.

176. Haram, K. Intrauterine growth restriction: effects of physiological fetal growth determinants on diagnosis [Text] / K. Haram // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013 – Vol. 2013. – 708126. doi: 10.1155/2013/708126.

177. Harding, G. E. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease [Text] / G. E. Harding // *International Journal of Epidemiology*. – 2001. – Vol. 30. – P. 15–23.

178. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates [Text] / L. M. Bornar [et al.] // *J Nutr.* – 2007. – Vol. 137, N 2. – P. 447–452.

179. Hattersley, A. T. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease [Text] / A. T. Hattersley, J. E. Tooke // *Lancet Lond Engl.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1789–1792.

180. Hollis, B. W. Vitamin D supplementation during pregnancy [Text] / B. W. Hollis // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – N 10. – P. 2341–2357.

181. Hossein-Nezhad, A. Vitamin D for health: A global perspective. [Text] / A. Hossein-Nezhad, M. F. Holick // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2013. – N 7. – P. 720–755.

182. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study [Text] / W. Ganzevoort [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 49. – P. 769–777.

183. Hung, J. H. Color Doppler ultrasound, pregnancy-induced hypertension and small-for-gestational-age fetuses [Text] / J. H. Hung // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1997. – Vol. 56. – P. 3–11.

184. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction [Text] / L. K. Proctor [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 442–448.

185. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. [Text] / G. A. Martos-Moreno [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 381–389.

186. Intrauterine growth restriction — part 1 [Text] / Deepak Sharma [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2016. – Vol. 29. – P. 3977–3987.

187. Intrauterine growth restriction — part 2 [Text] / Deepak Sharma [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2016. – Vol. 29, N 24. – P. 4037–4048.

188. Irion, O. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women [Text] / O. Irion // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 105. – P. 422–429.

189. Kagan, K. O. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics [Text] / K. O. Kagan, D. Wright, K. Spencer // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 493.

190. Karagiannis, G. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks [Text] / G. Karagiannis // *Fetal Diagn Ther.* – 2011. – Vol. 29. – P. 148–154.

191. Keikkala, E. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum - A marker of early-onset preeclampsia [Text] / E. Keikkala // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1059–1065.

192. Kim, S. H. The Role of RNAs and microRNAs in Non-Invasive Prenatal Diagnosis [Text] / S. H. Kim // J. Clin. Med. – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. 440–452.
193. Kovacs, C. S. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies [Text] / C. S. Kovacs // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 66. – P. 520S–528S.
194. Kovacs, C. S. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation [Text] / C. S. Kovacs, H. M. Kronenberg // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18, N 6. – P. 832–872.
195. Kuc, S. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia [Text] / S. Kuc // PLoS One. – 2013. – Vol. 22. – P. 635–646.
196. Leung, T. Y. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. [Text] / T. Y. Leung // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 31. – P. 10–14.
197. Lindqvist, P. G. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? [Text] / P. G. Lindqvist // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 25. – P. 258–264.
198. Loechel, F. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. [Text] / F. Loechel // Biochem. Biophys Res. Commun. – 2000. – Vol. 30. – P. 511–515.
199. Low molecular weight heparin for the prevention of severe preeclampsia: where next? [Text] / K. McLaughlin [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 84. – P. 673–678.
200. Mälikallio, K. Uteroplacental hemodynamics during early human pregnancy: a longitudinal study [Text] / K. Mälikallio // Gynecol. Obstet. Invest. – 2004. – Vol. 58. – P. 49–54 .
201. Mandruzzato, G. Intrauterine restriction (IUGR) [Text] / G. Mandruzzato // J. Perinat. Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 277–281.

202. Manning, F. A. The Alpha-Omega Theory: the prenatal origins of postnatal disease [Text] / O. B. J. Management. – 2000. – Vol. 20. – P. 30–45.
203. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study [Text] / J. Gardosi [et al.] // BMJ. – 2013. – Vol. 24. – f108.
204. Maternal-fetal medicine. Principles and practice [Text] / R. Resnik [et al.]. – PA ; Elsevier Saunders, 2013. – 1320 p.
205. Matharu, K. The fetal origins of disease and associations with low birthweight [Text] / K. Matharu, S. E. Ozanne // NeoReviews. – 2004. – № 5. – P. 522–526.
206. Mayer, C. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics [Text] / C. Mayer // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41. – P. 136–145.
207. McCowan, L. M. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: Comparison, consensus, and controversy [Text] / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 218, № 2. – P. 866–868.
208. McCowan, L. M. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customized birthweight centiles: data from an international prospective cohort study [Text] / L. M. McCowan, C. T. Roberts, G. A. Dekker // BJOG. – 2010. – Vol. 117, N 13. – P. 1599–1607.
209. Melchiorre, K. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction [Text] / K. Melchiorre // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 524–529.
210. Meloni, P. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension [Text] / P. Meloni, I. D'Angeli, J. Piazzze // Hypertens Pregnancy. – 2009. – Vol. 28, N 4. – P. 361–368.
211. Mercé, L.T. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler [Text] / L. T. Mercé // J Perinat. Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 228–233.

212. Merz, E. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Vol. 1: Obstetrics. [Text] / E. Merz. – Stuttgart, New York : Thieme, 2005. – 636 p.
213. Mifsud, W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction [Text] / W. Mifsud, N. J. Sebire // Fetal Diagnosis and Therapy. — 2014. — Vol. 36. — P. 117–128.
214. Morel, O. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. [Text] / O. Morel // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 35. – P. 635–640.
215. Muresan, D. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature [Text] / D. Muresan, I. C. Rotar, F. Stamatian // Med Ultrason. – 2016. – Vol. 18. – P. 103–109.
216. Neel, J. V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? [Text] / J. V. Neel // Bull World Health Organ. – 1999. – Vol. 77. – P. 694–703.
217. Nicolaides, K. H. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound [Text] / K. H. Nicolaides // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 27. – P. 13–17.
218. Noguchi, J. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses [Text] / J. Noguchi // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – P. 391–397.
219. North, R. A. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. [Text] / R. A. North // Obstet Gynecol. – 1994. – Vol. 83. – P. 378–386.
220. O`Keeffe, G. W. Predicting infant neurodevelopmental outcomes using the placenta? [Text] / G. W. O`Keeffe, L. C. Kenny // Trends Mol. Med. – 2014. – Vol. 20, N 6. – P. 303–305.
221. Ong, C. Y. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of

pregnancy complications [Text] / C. Y. Ong // BJOG. – 2000. – Vol. 107. – P. 1265–1270.

222. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study [Text] / D. Muresan [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2013. – Vol. 208. – P. 291–296.

223. Pairleitner, H. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization [Text] / H. Pairleitner // Ultrasound Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 14. – P. 139–143.

224. Papageorghiou, A. T. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation [Text] / A. T. Papageorghiou // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 18. – P. 441–449.

225. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards [Text] / B. Clausson [et al.] // BJOG: International Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2001. – Vol. 108. – P. 830–834.

226. Perinatal outcomes after intrauterine growth restriction and intermittently elevated umbilical artery Doppler [Text] / Adam K. Lewkowicz [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2019. – Vol. 1, N 1. – P. 64–73.

227. Pilalis, A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation [Text] / A. Pilalis, A. P. Souka, P. Antsaklis // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 29. – P. 135–140.

228. Poon, L. C. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks [Text] / L. C. Poon // Fetal Diagn Ther. – 2013. – Vol. 33. – P. 16–27.

229. Poon, L. C. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome [Text] / L. C. Poon // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 112. – P. 1082–1090.

230. Poon, L. C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia [Text] / L. C. Poon // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 23–33.

231. Poon, L. C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia [Text] / L. C. Poon, N. Maiz, C. Valencia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, N 1. – P. 23–33.

232. Poon, L. C. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks [Text] / L. C. Poon, V. Stratieva, S. Piras // *Prenat. Diagn.* – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 216–223.

233. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio [Text] / J. Morales-Rosello [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – Vol. 45. – P. 156–161.

234. Predictive factors for intra uterine growth restriction [Text] / A. R. Albu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2014. – Vol. 7, N 2. – P. 165–171.

235. Prenatal diagnosis of Huntington disease in maternal plasma: direct and indirect study [Text] / A. Bustamante-Aragones [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1338–1344.

236. Prerna, Diksha. Why we miss fetal growth restriction: Identification of risk factors for severely growth-restricted fetuses remaining undelivered by 40 weeks gestation [Text] / P. Diksha, M. Permezel, N. Pricard // *ANZJOG.* — 2018. — Vol. 58, N 6. — P. 674–680.

237. Pretorius, D. H. Imaging of placental vasculature using three-dimensional ultrasound and color power Doppler: a preliminary study [Text] / D. H. Pretorius // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 45–49.

238. Puga, B. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR) [Text] / B. Puga, A. Ferrandez // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 17, N 3. – P. 457.

239. Rachel, E. Calcium and vitamin D for the reproductive female [Text] / E. Rachel, R. E. Maassen // *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 2. – P. 18.

240. Raine-Fenning, N. J. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment [Text] / N. J. Raine-Fenning // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 551–559.

241. Randhawa, R. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth [Text] / R. Randhawa, P. Cohen // *Mol. Genet. Metab.* – 2005. – Vol. 86, N 1-2. – P. 84–90.

242. Regev, R. H. Prematurity and intrauterine growth retardation-double jeopardy? [Text] / R. H. Regev, B. Reichman // *Clinics in Perinatology*. – 2004. – Vol. 31. – P. 453–473.

243. Reversed end diastolic flow in the middle cerebral artery preceding death in a normally grown fetus [Text] / A. Hirshber [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2013. – N 2. – P. 507–509.

244. Rizzo, G. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels [Text] / G. Rizzo // *J. Ultrasound. Med.* – 2009. – Vol. 28. – P. 1615–1622.

245. Roberge, S. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis [Text] / S. Roberge // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41. – P. 491–499.

246. Rubin, J. M. A potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US [Text] / J. M. Rubin // *Radiology*. – 1994. – Vol. 190. – P. 853–856.

247. Schulten-Wijman, M. J. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study [Text] / M. J. Schulten-Wijman // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 560–564.

248. Seida, J. C. Clinical review: Effect of vitamin D3 [Text] / J. C. Seida // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 10. – P. 3551–3560.
249. Scholl, T. O. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia [Text] / T. O. Scholl, X. Chen, T. P. Stein // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 98. – P. 787–793.
250. Simmonds, C. S. Role of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) in regulating mineral homeostasis during fetal development [Text] / C. S. Simmonds // Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr. – 2010. – Vol. 20, N 3. – P. 235–273.
251. Singh, M. Disorders of weight and gestation [Text] / M. Singh // Care of the newborn. – New Delhi: Sagar Publications, 1999. – P. 224–245.
252. Specimen processing time and measurement of total insulin-like growth factor-I (IGF-I), free IGF-I, and IGF binding protein-3 (IGFBP-3) [Text] / / F. Harris [et al.] // Growth Horm IGF Res. – 2006. – Vol. 16. – P. 86–92.
253. Spencer, K. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia [Text] / K. Spencer // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 29. – P. 128–134.
254. Spencer, K. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler [Text] / K. Spencer // Prenat Diagn. – 2005. – Vol. 25. – P. 949–953.
255. Spencer, K. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia [Text] / K. Spencer, N. J. Cowans, K. H. Nicolaides // Prenat. Diagn. – 2008. – Vol. 28. – P. 7–10.
256. Stampalija, T. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome [Text] / T. Stampalija, Gillian M. Gyte, Z. Alfirevic // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – N 9. – CD008363.
257. Taheri, M. Resolving Vitamin D Deficiency in the Preconception Period among High-Risk Reproductive Women: A Randomized Controlled Trial

[Text] / M. Taheri, A. Baheiraei, R. A. Foroushani // Iran Red. Crescent. Med. J. – 2014. – N 1. – P. e11175.

258. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus [Text] / E. Ferrazzi [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol. 19. – P. 140–146.

259. The role of IGF-1 and ghrelin in the compensation of intrauterine growth restriction [Text] / M. Kyriakakou [et al.] // Reprod Sci. – 2009. – Vol. 16. – P. 1193–1200.

260. Trudell, Amanda S. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses [Text] / Amanda S. Trudell, Alisson G. Cahill, Methodius G. Tuuli // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2013. – Vol. 208. – P. 3763.

261. Trudinger, B. J. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy [Text] / B. J. Trudinger // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1985. – Vol. 92. – P. 39–45.

262. Unterscheider, J. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study [Text] / J. Unterscheider // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 208. – P. 1–6.

263. Unterscheider, J. Guidelines on fetal growth restriction: A comparison of recent national publications [Text] / J. Unterscheider, O'Donoghue Keelin, F. D. Malone // Amer J. Perinatol. – 2015. – Vol. 32, N 4. – P. 307–315.

264. Vitamin D and placental-decidual function [Text] / K. N. Evans [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2004. – N 11. – P. 263–271.

265. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy [Text] / D. D. Johnson [et al.] // Am J Perinatol. – 2011. – Vol. 28. – P. 7–12.

266. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study [Text] / V. A. Holmes [et al.] // J. Nutr. – 2009. – Vol. 102, N 6. – P. 876–881.

267. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta [Text] / J. S. Shin [et al.] // Placenta. – 2010. – Vol. 31. – P. 1027–1034.

268. Wacker, M. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation [Text] / M. Wacker, M. F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5, N 1. – P. 111–148.

269. Wehr, E. – Effect of vitamin D3 treatment [Text] / E. Wehr, T. R. Pieber, B. Obermayer-Pietch // J. Endocrinol. Invest. – 2011. – Vol. 34, N 10. – P. 757–763.

270. When is the optimal time to deliver late preterm IUGR fetus with abnormal umbilical artery Dopplers? [Text] / V. R. Lee [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – № 10. – P. 1–6.

271. Zhong, Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction [Text] / Y. Zhong // Prenat Diagn. – 2010. – Vol. 30. – P. 293–308.