

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шамугия Валериан Валерианович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
РАЗВИТИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ
ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доброхотова Юлия Эдуардовна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Эпидемиология и определение понятия задержки роста плода.....	11
1.2. Причины возникновения задержки роста плода.....	13
1.3. Формы задержки роста плода	18
1.4. Взаимосвязь между развитием преэклампсии и задержкой роста плода	20
1.5. Ультразвуковые и биохимические маркеры риска развития ЗРП и прогнозирование неблагоприятных исходов беременности у женщин групп высокого риска развития задержки роста плода.....	22
1.6. Современные возможности профилактики развития задержки роста плода у женщин групп высокого риска, выявленного по данным раннего пренатального скрининга (РПС).....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Методологический подход, дизайн и объем исследования	33
2.2. Методы исследования.....	37
2.2.1. Общеклиническое обследование	37
2.2.2. Программное обеспечение «Астрая».....	38
2.2.3. Методика проведения раннего пренатального скрининга.....	39
2.2.4. Ультразвуковое исследование.....	40
2.2.5. Иммуноферментный анализ	42
2.2.6. Гистологическое исследование плаценты	43
2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	44
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК	46
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин группы высокого риска, выявленных с помощью программного обеспечения «Астрая»	46
3.2. Результаты пренатального скрининга первого триместра у пациенток сформированных групп	51
3.3. Особенности течения I триместра беременности у пациенток в анализируемых группах.....	53
3.4. Особенности течения II триместра беременности у пациенток в анализируемых группах.....	56
3.5. Особенности течения III триместра беременности у пациенток в анализируемых группах.....	59
3.6. Фетальные потери у пациенток в сформированных группах	68

3.7. Оценка эффективности медикаментозной профилактики развития задержки роста плода на основе исходов родов, состояния новорожденных и соответствия массы новорожденных процентильным показателям в исследуемых группах.....	70
3.8. Результаты морфологического исследования последа пациенток сформированных групп	81
3.9. Оценка прогностической эффективности включения дополнительного третьего биохимического маркера плацентарного фактора роста (PlGF) при проведении раннего пренатального скрининга.....	85
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) – это патологическое состояние, характеризующееся отставанием темпов роста и снижением массы тела плода ниже 10-го перцентиля для срока гестации. Задержка роста плода находится на одной из лидирующих позиций в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [14, 28, 51, 98, 163].

Примерно 5–10% всех беременностей осложняется развитием ЗРП и обуславливает повышение риска ante- и интранатальной гибели плода, неонатальной смертности и заболеваемости новорожденных [26].

Многоплодная беременность зачастую ассоциирована с развитием ЗРП. Так, при монохориальной беременности селективная задержка роста плода, увеличивает летальность недоношенных детей в 1,6 выше по сравнению с недоношенными детьми, родившихся от одноплодной и дихориальной беременности; среди выживших детей у каждого 10-го ребенка возникли потенциально инвалидизирующие осложнения [29].

Доказано влияние внутриутробной задержки роста на последующее здоровье человека и более высокий риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, микроваскулярной стенокардии, сахарного диабета и ожирения [40, 58].

Причины развития ЗРП многообразны и структурированы на материнские, плодовые и плацентарные. Отдельно выделяют инфекционные факторы, такие как цитомегаловирусная инфекция и токсоплазмоз, которые оказывают прямое цитопатическое действие, поражая ткани плаценты и плода.

Для диагностики ЗРП в РФ применяются ультразвуковые и доплерометрические критерии, которые были предложены консенсусом Delphi и рекомендованы Международным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии [32, 122, 216].

В настоящее время отсутствуют методы эффективной терапии ЗРП, в связи с чем внимание научного и медицинского сообщества сконцентрировано на

разработке и внедрении способов прогнозирования и своевременной профилактики данного осложнения [10].

На сегодняшний день расчет риска формирования ЗРП основывается на данных раннего пренатального скрининга (РПС), проводимого в сроки 11–13,6 недель [60].

Выявление беременных из группы высокого риска развития акушерских осложнений, согласно принятым клиническим протоколам, определяет целесообразность профилактического назначения им ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12-й до 36-ю недели. Общность патогенеза и частое сочетание задержки роста плода и преэклампсии диктует необходимость продолжения разработки данной темы и уточнения вариантов патогенетически обоснованной профилактики и возможной коррекции данных осложнений.

Учитывая вышесказанное, актуальность проведения настоящего исследования и его клиническая значимость обусловлены необходимостью уточнения и оптимизации существующих подходов к эффективной профилактике развития ЗРП посредством научного анализа.

Степень разработанности темы исследования

Фенотипические варианты ЗРП имеют различные патогенетические и клинические особенности. ЗРП с ранней манифестацией связана с артериальной гипертензией, преэклампсией и составляет до 20–30% всех случаев, тогда как поздний фенотип обуславливает до 70–80% случаев и в меньшей степени связан с гестационными гипертензивными расстройствами [121, 150].

Факторы риска ЗРП могут иметь фетальное, материнское или плацентарное происхождение. Патогенез развития ЗРП тесно связан с ранними стадиями формирования плаценты, известной как плацентация, и подтверждается плацентарной недостаточностью [19, 150].

Невзирая на большое количество исследований, посвященных плацентаассоциированным осложнениям, прогнозирование, диагностика, профилактика и лечение ЗРП остаются сложной и актуальной акушерской задачей.

Широко распространены диагностические и прогностические модели ЗРП с использованием разнообразных анамнестических факторов, биохимических

показателей и результатов ультразвуковой фетометрии и доплерометрии [41, 221].

В последнее время активно изучается роль изменения уровней sFlt-1/PlGF, которые показали высокую чувствительность и специфичность при раннем фенотипе ЗРП [60, 114].

Широкий диапазон возможных причин развития ЗРП, тонкости в интерпретации данного состояния, отсутствие эффективных методов лечения оставляют значительные пробелы, а, следовательно, и большой потенциал для будущих исследований. На сегодняшний день, продолжается исследование новых диагностических и прогностических моделей, а также факторов риска развития ЗРП.

Цель исследования

Улучшить перинатальные исходы у беременных с высоким риском развития ЗРП на основании данных раннего пренатального скрининга.

Задачи исследования

1. Уточнить клинико-anamnestические характеристики пациенток с высоким риском развития изолированной и сочетанной с преэклампсией задержки роста плода.
2. Выявить специфику течения беременности, родов и изучить перинатальные исходы у пациенток из группы высокого риска развития изолированной и сочетанной с преэклампсией задержки роста плода.
3. Провести сравнительный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток из группы высокого риска развития ЗРП (изолированной и сочетанной с преэклампсией) в зависимости от применения профилактической терапии ацетилсалициловой кислоты с 12-й до 36-й недели.
4. Проанализировать чувствительность раннего пренатального скрининга в отношении прогнозирования ЗРП при использовании двух (РАРР-А и ХГЧ) и трех (PlGF, РАРР-А и ХГЧ) биохимических маркеров.

Научная новизна

На большом клиническом материале выявлены особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы у беременных группы высокого риска развития ЗРП.

Выявлены достоверные факторы риска развития задержки роста плода у пациенток российской популяции. Обоснована и подтверждена перспективность проведения, комбинированного пренатального скрининга 1 триместра беременности у пациенток российской популяции с целью формирования группы высокого риска развития задержки роста плода.

Доказана перспективность использования с целью профилактики развития задержки роста плода у пациенток группы высокого риска, определенного по результатам комбинированного раннего пренатального скрининга, ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю беременности.

Установлено, что включение в расчет риска развития ЗРП в качестве дополнительного биохимического маркера плацентарного фактора роста (PlGF) не повышает прогностическую ценность метода.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений о роли современных методов прогнозирования группы высокого риска развития ЗРП с последующей профилактикой ее развития.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплексный подход, включающий современные инструментальные и лабораторные методы прогнозирования развития задержки роста плода, а также применение с ранних этапов беременности профилактических мероприятий и последующего правильного выбора акушерской тактики.

Изучена причинно-следственная связь между приемом ацетилсалициловой кислоты 150 мг у пациенток группы высокого риска развития ЗРП и снижением частоты неблагоприятных перинатальных исходов.

Изложены аргументы и доказательства, свидетельствующие об отсутствии необходимости использования плацентарного фактора роста в качестве дополнительного биохимического маркера в расчете риска развития ЗРП.

Комплексный подход к тактике ведения беременных группы высокого риска развития ЗРП по результатам раннего пренатального скрининга на основе позволит оптимизировать оценку риска и предложить индивидуальный подход.

Методология и методы исследования

Данная работа представляет собой проспективное исследование. Методология исследования включала в себя оценку эффективности профилактики развития задержки роста плода у беременных группы высокого риска, сформированной по результатам раннего пренатального скрининга. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов. Работа проведена с использованием клинических, инструментальных, морфологических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значимыми факторами риска развития задержки роста плода являются курение, дефицит массы тела, первая беременность, наличие сахарного диабета 2-го типа, хронической артериальной гипертензии, проведение ВРТ и рождение в анамнезе детей с массой тела менее 10%.

2. Предикторами развития ЗРП по данным раннего пренатального скрининга в сроках 11,0–13,6 недель являются снижение уровня биохимического маркера РАРР-А ($< 0,5$ МоМ) и повышение среднего пульсационного индекса в маточных артериях $> 1,5$ МоМ.

3. Своевременное назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12-й по 36-ю неделю гестации в группе риска по развитию изолированной или сочетанной с преэклампсией ЗРП позволяет снизить частоту и тяжесть данных осложнений в 3,5 раза, а также улучшить перинатальные исходы в 4 раза.

4. Использование дополнительного биохимического маркера PlGF не увеличивает прогностическую ценность раннего пренатального скрининга в

отношении оценки риска развития ЗРП, но расширяет группы высокого риска развития ЗРП и рождения ребенка с хромосомными аномалиями в 1,8 раза, группу высокого риска развития ПЭ в 1,3 раза.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования определена достаточным количеством включенных в исследование наблюдений, использованием оператор-независимых методов оценки, адекватной размеру и структуре выборки статистической обработкой. Статистическая обработка данных, объединенных в таблицы .xls при помощи программы Microsoft Office Excel 2007, проводилась в программе Statistica 10. Достоверность различия между значениями признаков (p) выявляли для уровней значимости $< 0,05$.

Апробация диссертации

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: V съезде Российской Ассоциации Специалистов Медицины плода «Национального Общества пренатальной медицины» (Москва, 2020); VI съезде Российской Ассоциации Специалистов Медицины плода «Национального Общества пренатальной медицины» (Московская область, 2021); III Международной научно-практической конференции «Медицина плода» (Казань, 2022); VII съезде Ассоциации Специалистов Медицины плода «Национального Общества пренатальной медицины» (Санкт-Петербург, 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников гинекологического отделения ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (протокол № 8 от 19 марта 2024 года).

Личный вклад автора

Автором был создан дизайн исследования, собраны и обработаны большинство биоматериалов, клинических данных, сформирована база данных, проведен статистический анализ и интерпретация полученных результатов.

Написание и оформление основных публикаций по теме работы диссертации выполнено автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, паспорта акушерство и гинекология.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику женских консультаций ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ (главный врач – д.м.н., профессор Парфенов И.П.), ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ (главный врач – д.м.н., профессор Габриелян А.Р.). Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 патент на изобретение, зарегистрированном в Государственном реестре РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы, содержащей собственные результаты и их обсуждение, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 2 рисунками. Список литературы содержит 225 источников, из них отечественных – 68, зарубежных – 157.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и определение понятия задержки роста плода

Задержка роста плода (ЗРП) остается одной из значимых проблем акушерства и неонатологии, ежегодно осложняя от 3% до 30% всех беременностей в мире. В развитых странах частота встречаемости ЗРП составляет 5–17%, в развивающихся странах этот показатель превышает 20% [216]. В России частота ЗРП варьирует в широких пределах, достигая 3–24% у доношенных и 18–46% у недоношенных новорожденных [29, 169].

В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты развития ЗРП, что отчасти связано с улучшением методов ее диагностики [198]. Показатель перинатальной смертности (включая мертворождение и раннюю неонатальную смертность) при ЗРП в 5–10 раз превышает общепопуляционные [154], а репродуктивные потери и расходы на комплексное лечение детей с гипотрофией приводят к значительному социальному и экономическому ущербу [46].

При нормальном течении беременности рост плода и плаценты осуществляется за счет гиперплазии и гипертрофии клеток [163, 186]. Любые негативные факторы, воздействующие на плод, могут привести к нарушению этих процессов и задержке роста [170].

Широкий разброс критериев диагностики, норм массы плода, определенных для различных популяций, а также возможность формирования генетически маловесного здорового плода значительно осложняет точность диагностики ЗРП.

Задержка роста плода является состоянием, при котором фиксируется отсутствие достижения плодом генетически запрограммированного потенциала роста и его расчетная масса по данным УЗИ находится ниже 10-го перцентиля для гестационного возраста в сочетании с патологическим кровотоком по данным доплерографии, либо значением ПМП и/или ОЖ менее 3-го перцентиля [26].

По результатам научных исследований ЗРП определяется в качестве патологического состояния, при котором у плода отсутствует возможность

достижения собственного генетически детерминированного потенциального размера [17, 66, 117, 146]. Плодов с истинной ЗРП необходимо дифференцировать от маловесных для гестационного возраста плодов (МГВ).

Определение маловесного для гестационного возраста плода производится при нахождении его предполагаемой массы (ПМП) на уровне до 10-го перцентиля относительно нормального показателя для соответствующего гестационного срока. Согласно с Клиническими рекомендациями РФ 2022 года МГВ (англ. – small for gestational age, SGA) интерпретируется в качестве гетерогенной группы плодов, размеры которых ниже предопределенного значения порога для соответствующего гестационного возраста, при наличии характеристики низкого риска развития перинатальных осложнений.

Проведение дифференциальной диагностики идет в соответствии с ПМП/ОЖ, который находится в диапазоне 3–9-го перцентилей в сочетании с нормальными показателями системы кровотока в сосудах матки и плодов [27].

Следовательно, МГВ отличается от ЗРП тем, что МГВ плод может иметь небольшие размеры, однако он не подвергается повышенному риску отрицательных перинатальных результатов, наряду с тем как плод с ЗРП входит в группу риска по их развитию.

Для улучшения качества диагностики ЗРП предложено проведение последовательных УЗИ с акцентом на снижение перцентилей роста, анализ доплеровского сигнала в артериях пуповины (АП), средней мозговой артерии плода (СМА), венозном протоке (ВП) и биохимических маркеров (белок, ассоциированный с беременностью А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (PlGF)).

На молекулярном уровне при ЗРП происходит изменение функционирования всех органов и систем, что определяет состояние здоровья на протяжении всей последующей жизни [100, 117, 137, 199]. ЗРП связана с рядом краткосрочных и долгосрочных осложнений, которые могут серьезно повлиять на качество жизни, являясь одним из основных факторов риска перинатальной заболеваемости и смертности.

Многочисленные исследования предполагают, что сложное взаимодействие между генетическим наследием и перинатальной средой определяет предрасположенность к определенным заболеваниям во взрослой жизни [119]. Это явление получило название «фетального программирования», при котором внутриутробная среда влияет на развитие функциональных изменений в ключевых органах, сохраняющихся в постнатальной жизни и повышающих риск развития поздних патологических состояний [88].

У новорожденных с ЗРП отмечено повышение риска развития нарушений деятельности нервной системы в виде спастической диплегии, формирования умственной отсталости, снижения обучаемости и нарушение когнитивных функций.

Во взрослом возрасте значимо возрастает вероятность формирования метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [85, 207].

Таким образом, ЗРП является многофакторным синдромом, проявляющимся во время беременности и имеющим серьезные краткосрочные и долгосрочные последствия для здоровья ребенка.

1.2. Причины возникновения задержки роста плода

Основными детерминантами роста плода являются индивидуальный генетический характер наследования и развития, доступность питательных веществ, поступающих от матери, факторы окружающей среды в сочетании со способностью плаценты адекватно передавать питательные вещества и кислород, а также эндокринная модуляция этих взаимодействий [80].

Замедление роста плода и последующая ЗРП могут быть вызваны материнскими, фетальными (хромосомные аномалии, пороки развития) и плацентарными факторами. Большинство случаев ЗРП связано с формированием плацентарной дисфункции [198].

Рост и развитие плода во многом зависит от исходного состояния здоровья матери. Материнские факторы, приводящие к развитию ЗРП, включают: молодой

возраст, дефицит или избыток массы тела, хроническую гипертензию, сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет 2-го типа, заболевания почек и легких, соединительной ткани, гемоглобинопатии, длительный период бесплодия, невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, рождение детей с ЗРП, прием бета-адреноблокаторов, антиметаболитов фолиевой кислоты, противосудорожных средств, антикоагулянтов непрямого действия, тетрациклинов, противоопухолевых препаратов, радиационное облучение, пороки развития матки, пренатальные инфекции и т.д. [134]. Все перечисленные причины приводят к снижению маточно-плацентарного кровотока, транспортировки кислорода и дефициту поступления к плоду питательных веществ [126, 163, 173].

Однако в исследовании Strobino D. M. и соавт. не было обнаружено связи между возрастом матери и низким весом плода при рождении. Авторы также выделили дополнительные факторы, такие как этническая принадлежность, социальный статус, возраст наступления менархе и рост матери [203].

Социально-экономические факторы, влияющие на рост плода, включают низкий социальный уровень, проживание в развивающихся странах, плохое качество питания, анемия, неудовлетворительное наблюдение во время беременности, злоупотребление психоактивными веществами.

Пока остается неясным, что приводит к развитию ЗРП: общее потребление калорий или дефицит конкретных питательных веществ (глюкоза, цинк, фолиевая кислота) [205].

Роль факторов окружающей среды в формировании ЗРП в настоящее время можно считать доказанным [109, 167]. К ним относятся образ жизни родителей в период до зачатия и во время беременности (недостаточное питание, курение, алкоголизм, наркозависимость), наличие отрицательных производственных факторов (перегрев, переохлаждение), психические стрессы, изменение климата, пандемии, наличие вредных веществ в окружающей среде [134].

Женщины, проживающие в высокогорных районах подвержены хронической гипоксии, что приводит к низкой массе тела у новорожденных [106].

Выявлена прямая корреляционная связь между возникновением ЗРП и

табакокурением [109]. Доказано, что курение во время беременности в 3,5 раза повышает риск развития ЗРП, а гипотрофия новорожденных отмечена в 19% случаев. Отмечено, что курение оказывает влияние на рост плода в зависимости от дозы, продолжительности и триместра. Интенсивное курение (> 15 сигарет в день) и курение на протяжении всей беременности, особенно в третьем триместре, связано с низкой массой тела плода при рождении [183]. Прекращение курения доказало свою эффективность в снижении риска ЗРП [16].

Дефицит питания матери и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (болезнь Крона, язвенный колит, бариатрическая хирургия в анамнезе) могут быть причиной формирования низкой массы плода из-за нарушения всасывания питательных веществ [17].

Недостаточное потребление белка во время беременности так же ассоциировано с развитием ЗРП [39].

Короткий интервал ($< 1,5$ лет) между беременностями связан с ЗРП [38 157], что объясняется недостаточным временем для восстановления ресурсов материнского организма. Также, рождение в анамнезе ребенка с гипотрофией на 20% повышает вероятность повторения данного события в будущем [160].

В результате появления гипергликемии при сахарном диабете первого и второго типа повреждается эндотелиальная выстилка сосудов, изменяются структурные особенности децидуальных артерий плаценты, появляется гипоперфузия и ограничивается рост плода [76].

К формированию задержки роста плода относятся почечные болезни (перечень которых определяется нефротическим синдромом, почечной недостаточностью хронического типа, трансплантацией почки, гемодиализом), аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой (СКВ)) и приобретенными тромбофилиями (антифосфолипидным синдромом (АФС)) [179]. При этом результатом наследственных тромбофилий не становится развитие указанного осложнения.

Кроме того, фактором, обуславливающим развитие ЗРП, является гипоксемия хронического типа у матери, которая формируется вследствие

заболевания легких (бронхиальной астмы, ХОБЛ, муковисцидоза), сердечного органа, нарушений гематологии (анемии тяжелой формы, серповидно-клеточной анемии, β -талассемии, заболевания гемоглобина H) [107].

Инфекция является причиной 5% случаев ЗРП. Наиболее значимые возбудители объединены в TORCH-комплекс и включают вирусные (краснуха, ЦМВ, вирус простого герпеса, ветряная оспа, ВИЧ) и паразитарные инфекции (токсоплазмоз, малярия) инфекционные заболевания [66]. Бактериальные инфекции являются более редкой причиной развития ЗРП, однако доказана роль хламидий, микоплазм, листерий и микобактерий туберкулеза в ограничении темпов роста плода [200]. Цитомегаловирусная инфекция оказывает прямое цитопатическое действие на клетки, вызывая развитие цитолиза в эпителиальных клетках плода [214]. Другие вирусные, паразитарные и бактериальные агенты могут проникать трансплацентарно и вызывать внутриутробное инфицирование плода, что вторично приводит к ЗРП.

Бесплодие и применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) являются независимыми факторами риска ЗРП [98]. Имеются данные, что суперовуляция влияет на метилирование ДНК, вызывая импринтинговые изменения, которые могут замедлять рост и развитие плода.

При многоплодной беременности частота ЗРП достигает 3% [204]. Риск ЗРП зависит от множества факторов, включая количество плодов, хориальность, наличие врожденных аномалий у плода и в пуповине (оболочечное прикрепление, единственная артерия), неравномерное распределение плаценты при селективной ЗРП, трансфузионный синдром, сросшиеся близнецы [215].

В случаях с многоплодной беременностью рост плодов производится со скоростью, аналогичной скорости при одноплодной беременности до 30–32 недельного периода [155], после этого снижается скорость роста окружности живота, длина кости бедра и бипариетального диаметра головки [215].

Генетические причины (трисомия 21, 18, 13 и 16 хромосомы) могут составлять до 5–20% случаев ЗРП, особенно ранних ее форм [126]. Аутосомные аномалии, такие как делеция 4 (синдром Вольфа – Хиршхорна), 5 (синдром кошачьего крика), 13, 18

хромосомы и структурные изменения кольцевой хромосомы связаны с ЗРП [162].

Аномалии половых хромосом (полная делеция X-хромосомы синдром Тернера (45XO), дополнительные или отсутствующие половые хромосомы), заболевания одного гена (синдром Корнелии де Ланге, синдром Рассела Сильвера, анемия Фанкони, синдром Блума, дисплазии скелета), полиморфизм гена матриксной металлопротеиназы 2 С-1306 Т в фетальном и материнском гене LRP8, материнском гене фермента детоксикации CYP1A1, а также мутации в гене инсулиноподобного фактора роста – ассоциированы с риском развития ЗРП [164].

Пороки развития плода врожденного типа, в том числе сердечные пороки, диафрагмальная грыжа, нарушения брюшной стенки (омфалоцеле, гастрошизис), агенезия или дисплазия почек, анэнцефалия также связаны с ЗРП [171].

Плацентарная недостаточность считается самостоятельной причиной ЗРП [69]. Недостаточность инвазии цитотрофобласта, являющаяся одним из ключевых звеньев патогенеза, приводя в последующем к преэклампсии и ЗРП, совершенствуется вследствие усиления индуцированного факторами роста и цитокинами апоптоза клеток трофобласта, активации децидуальных макрофагов, подавления дифференцировки и накопления регуляторных Т-лимфоцитов. При этом в качестве маркера указанных патологических состояний могут нарушаться продукции факторов роста [6, 42, 48, 168, 138, 174, 173].

Определение значения ангиогенезных факторов в процессе формирования и обеспечения реакций сосудов фетоплацентарной системы, имеющих компенсаторно-приспособительный характер, представляет чрезвычайно большой интерес с научной точки зрения [41, 6, 45, 49]. Самые важные из них, которые стимулируют или ингибируют ангиогенез, определяются в качестве представителей семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов [28, 6, 42, 87, 89].

Недостаточность плацентарной массы, аномалии структуры, плацентарная отслойка, дефекты совершенствования и аномалии локализации плаценты изолированно определяются в качестве плацентарных обуславливающих факторов развития ЗРП.

В течение последних лет с помощью современных методов исследования были установлены главные причины и механизмы развития ЗРП, постоянно разрабатываются и совершенствуются методы диагностики. Однако пока не существует эффективной методики прогнозирования, своевременной диагностики и лечения плацентарной недостаточности и ЗРП [13, 34, 104, 172].

1.3. Формы задержки роста плода

В зависимости от срока постановки диагноза выделяют раннюю (до 32 недель беременности) и позднюю (после 32 недель) форму задержки роста плода [66].

Диагноз ЗРП устанавливается на основании критериев, разработанных международным консенсусом в рамках протокола Delphi, которые включают клинические, эхографические и патологические УЗ-доплерографические характеристики и рекомендаций ACOG, по которым за основной критерий принимается расчетная масса плода ниже 10-го перцентиля для гестационного срока.

Оба критерия имеют сопоставимые характеристики, но применение критериев Delphi более чувствительно относительно прогнозирования неблагоприятных неонатальных исходов.

Термины «симметричная» и «асимметричная форма» ЗРП в настоящее время не рекомендуются к использованию, так как они не предоставляют дополнительной информации относительно этиологии и прогноза состояния плода [71].

Как правило, существует корреляция между ранним началом и развитием тяжелых форм ЗРП. Ранняя ЗРП в 50% случаев связана с ранней преэклампсией, обуславливая развитие тяжелой перинатальной патологии и/или мертворождения.

Тяжелая ранняя форма составляет 20–30% всех случаев ЗРП. В ее основе лежит выраженная плацентарная недостаточность, приводящая к хронической гипоксии плода, прогрессирующему ухудшению его оксигенации и развитию метаболического ацидоза. Данные изменения находят отражение в показателях пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях (МА) и в венозном протоке (ВП) плода [125]. Эти изменения при доплеровском исследовании позволяют

отслеживать прогрессирование состояния плода и определять сроки родоразрешения.

Поздняя форма составляет 70–80% ЗРП и ассоциирована с преэклампсией в 10% случаев [90]. Изменения в плаценте чаще незначительные и показатели ПИ в артериях пуповины (АП) обычно находятся в пределах нормы [167], что является причиной запоздалой диагностики ЗРП [159].

По данным доплерометрии при поздней ЗРП часто выявляются изменения церебро-плацентарного отношения (ЦПО) [81], в 25% случаев развивается церебральная вазодилатация (ПИ в среднемозговой артерии ниже 5-го перцентиля), отражающая наличие хронической гипоксии и практически никогда не происходит изменений кровотока в венозном протоке [137]. На фоне этих изменений состояние плода может прогрессивно ухудшаться, являясь причиной серьезных повреждений органов и антенатальной гибели [75].

Несмотря на доброкачественную природу поздней формы ЗРП, сохраняется риск острого ухудшения состояния плода, развития дистресса, неонатального ацидоза и мертворождения [132]. ЗРП с ранним и поздним началом связаны с неблагоприятным долгосрочным исходом с точки зрения развития нервной системы, сердечно-сосудистой системы и обмена веществ [170].

Были выявлены следующие факторы риска развития ЗРП с ранней и поздней манифестации [75]:

1. Беременных с ранней формой ЗРП значительно чаще имеют в анамнезе артериальную гипертензию и течение беременности у них чаще осложняется развитием преэклампсии.

2. Заболевания эндокринной системы чаще встречается у беременных с поздней формой ЗРП.

3. Беременность у пациенток с ранней формой ЗРП чаще заканчивается преждевременными и оперативными родами (кесарево сечение).

4. Отсутствуют значимые различия в уровне биохимических маркеров (РАРР-А, β -ХГЧ, PlGF) при ранней и поздней манифестации ЗРП.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ранняя и поздняя формы ЗРП

являются следствием патологии плаценты. Плацентарная недостаточность при ранней ЗРП связана с нарушением процессов имплантации [201]. Однако неясно, является ли поздняя ЗРП легкой формой аномальной плацентации в начале беременности или формируется в результате нарушений функции плаценты во второй половине беременности [127, 131].

В настоящее время для оценки отклонений в физическом развитии родившегося ребенка используют шкалы INTERGROWTH-21 и центильные таблицы ВОЗ. Центильные значения ВОЗ более чувствительны для выявления плодов малых для гестационного возраста, все последние публикации рекомендуют использовать значения ВОЗ, если нет доступа к кастомизированным значениям. Если масса и/или длина тела ниже 10-го перцентиля, у ребенка диагностируется ЗРП. Показатели < 3-го перцентиля свидетельствуют об умеренной или тяжелой ЗРП [26].

Итак, существует градация ЗРП на раннее и позднее начало ее развития, с различным влиянием на состояние плода и вариативным прогнозом. Наиболее эффективными методиками выявления вероятности развития ЗРП считается оценка центильных значений по ВОЗ.

1.4. Взаимосвязь между развитием преэклампсии и задержкой роста плода

Преэклампсия по-прежнему остается одной из основных причин материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Это осложнение второй половины беременности характеризуется развитием артериальной гипертензии (с систолическим АД > или равно 140 мм рт. ст. и/или диастолическим АД > или равно 90 мм рт. ст.) в сочетании с протеинурией (> 300 мг/сут), повышением уровня трансаминаз, неврологическими осложнениями, болью в эпигастральной области, тромбоцитопенией (< 100000/мкл), ЗРП, нарушением кровотока в АП и антенатальной гибелью плода [86].

В настоящее время этиология и патогенез преэклампсии (ПЭ) окончательно не раскрыты. Большинство исследователей свидетельствуют, что причины ПЭ

гетерогенны, но все они приводят к нарушению процессов инвазии цитотрофобласта, неполному ремоделированию спиральных артерий и повреждению эндотелия, которые в дальнейшем усугубляются иммунными факторами, митохондриальным стрессом и дисбалансом про- и антиангиогенных веществ [124, 146]. Redman C. W. G. выдвинул предположение, что независимо от иницирующих факторов, вероятность развития преэклампсии определяется реакцией иммунной системы матери на антигены синцитиотрофобласта [176].

По мере развития науки растет понимание того, что существует несколько подтипов преэклампсии, которые различаются по причине возникновения, плацентарному транскриптомному ландшафту и тяжести заболевания [137].

В зависимости от времени возникновения различают раннюю (до 34 недель) и позднюю (после 34 недель) формы ПЭ. Ранняя форма ПЭ встречается реже и характеризуется большей частотой неонатальных осложнений и перинатальной смертности [122].

При поздней форме преэклампсии изменения в плаценте выражены в меньшей степени, характерна умеренная степень тяжести, а неонатальные осложнения редки или вообще отсутствуют [193].

ЗРП может развиваться на фоне как ранней, так и поздней форм преэклампсии. При ранних формах заболевания масса тела при рождении на 23% ниже по сравнению с величиной, соответствующей гестационному возрасту [75]. По данным Haeltermann и соавт. риск ЗРП был значительно повышен у женщин с хронической гипертензией. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании Lim с соавторами [139], которые показали, что увеличение систолического периферического кровотока на 1 SD (11,1 мм рт. ст.) обратно пропорционально массе тела (-35,56 г; 95%-й ДИ [-66,57; -4,54]), длине тела (-0,16 см; 95%-й ДИ [-0,32; -0,01]), окружности головы (-0,09 см; 95%-й ДИ [-0,19; -0,02]) и массе плаценты (-8,78 г; 95%-й ДИ [-18,74; -1,19]). Исследование, проведенное von Dadelszen и соавт. [212] выявило наличие связи между артериальной гипертензией у женщины и состоянием плода при рождении и выживаемостью новорожденных.

В исследовании Irwinda R. [180], включившем 187 беременных с

преэклампсией, в 37,97% диагностировалась ЗРП, в 50,8% случаев масса плода соответствовала гестационному сроку, а в 4,28% было выявлено формирование крупного плода. Было показано, что тяжелая преэклампсия увеличивала риск рождения детей с очень низкой и низкой массой тела. Результаты согласуются с данными аналогично построенных исследований Xiong [221] и Eskenazi В. с соавторами [99].

Odegård R. А. и соавт. [165] показали, что преэклампсия, осложняющая течение беременности, ассоциирована со снижением массы тела новорожденного на 5% (95%-й ДИ [3; 6]%). При тяжелой преэклампсии происходит снижение массы на 12% от нормы, а при раннем ее развитии на 23%. Риск ЗРП повышен в 4 раза (относительный риск = 4,2; 95%-й ДИ 2,2–8,0).

Исследование Matyas M. и соавт. [153] показало, что ранняя преэклампсия в 2 раза увеличивает риск развития тяжелых форм ЗРП и гипотрофии у недоношенных детей ($p < 0,05$). По данным Weiler J. наличие ЗРП при тяжелой ранней преэклампсии не связано с тяжестью заболевания матери. Однако относительный риск мертворождения у них был в 6–8 раз выше на сроке 26 недель и в 7 раз выше на сроке 34 недели [141].

1.5. Ультразвуковые и биохимические маркеры риска развития ЗРП и прогнозирование неблагоприятных исходов беременности у женщин групп высокого риска развития задержки роста плода

Своевременное выявление задержки роста плода является определяющим для снижения показателей перинатальной и заболеваемости смертности. В настоящее время, даже в развитых странах, порядка 50–70% всех случаев ЗРП не диагностируется антенатально. Кроме того, даже при выявлении ЗРП окончательно не разработаны алгоритмы проведения лечебно-диагностических мероприятий для улучшения состояния и роста плода.

Появляется все больше доказательств того, что стандарты массы тела при рождении, адаптированные к конкретным группам населения и учитывающие такие факторы, как этническая принадлежность, рост матери и ИМТ, могут улучшить выявление ЗРП при недоношенных сроках беременности. На практике

большинство младенцев с ранним началом ЗРП имеют МГВ, хотя около 40% детей меньше 10-го перцентиля имеют малый вес и являются здоровыми по конституции [4]. И наоборот, ЗРП с поздним началом при плацентарной недостаточности может привести к ограничению роста плода по сравнению с его потенциальными возможностями роста, однако с весом тела при рождении в диапазоне нормальных показателей. Неоднородность роста в течение беременности приводит к еще большему усложнению точной диагностики, при подчеркивании ценностных ориентиров оценок в индивидуальном аспекте [55]. Данные сведения свидетельствуют о том, что, хотя у плодов с весом тела < 3-го перцентиля риск неблагоприятных событий значительно выше, одного только размера плода недостаточно для точного прогнозирования ЗРП и связанных с ним рисков. В дополнение к определению оценочной массы плода для лучшей стратификации риска для очень маленьких (вес < 3-го перцентиля) и маловесных (от 3-го до 9-го перцентиля) детей и оценке сопутствующих заболеваний у матери дополнительные переменные оценки включают плацентарный, пуповинный и фетальный кровоток, анализ частоты сердцебиения плода, гестационный возраст, оценку биофизического профиля плода и продольной траектории роста, а также учет диагностических и/или прогностических биохимических маркеров [216].

По мнению ряда авторов, у беременных с высоким пренатальным риском, по сравнению с беременными низкого пренатального риска, течение беременности сопряжено с большей частотой развития осложнений [1].

Пренатальный скрининг I триместра проводится с учетом возраста матери и включает в себя измерение КТР плода по данным УЗ исследования (УЗИ), толщины воротникового пространства (ТВП) и определения сывороточных уровней биохимических маркеров (свободной β -единицы хорионического гонадотропина [β -ХГЧ], белка, ассоциированного с беременностью, –А [РАРР-А] и плацентарного фактора роста [PlGF]) [11, 53]. Эффективность метода достигает 85–90% [102, 98]. Метод становится более чувствительным до 95 процентов благодаря дополнительной оценке кости носа у плода [36].

Стабильно низкие уровни эндогенного ХГЧ в первом триместре являются

подтверждением возможного формирования недостаточности плаценты [40].

Снижение уровня ХГЧ в крови организма матери приводит к развитию задержки роста плода 45,5% случаев, при этом прерывание беременности происходит в 23,7% [21].

Снижение уровня РАРР-А в сроках проведения раннего пренатального скрининга также определяется при трисомиях 21, 13, 18 ($< 0,5$ МоМ и таких осложнениях, как ПЭ, ПР и ЗРП) [45, 46, 93, 149, 205]. Ассоциация снижения уровней РАРР-А (меньше 0,4 МоМ) и/или β -ХГЧ (меньше 0,5 МоМ) в первом триместре определяется акушерскими исходами неблагоприятного характера [29].

Плацентарная недостаточность, зачастую лежащая в основе развития ЗРП, формируется в связи с нарушениями ремоделирования маточно-плацентарных артерий. Чрезвычайно большой интерес научных сотрудников связан с тем, чтобы определить значение факторов ангиогенеза в процессе, при котором формируются и обеспечиваются компенсаторно-приспособительные реакции сосудов фетоплацентарной системы [41, 6, 45, 49].

Представители семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов являются наиболее значимыми из них, которые стимулируют или ингибируют ангиогенез [28, 6, 42, 89, 84].

Доминирующая форма VEGF в организме человека представлена VEGF-A, экспрессируемого главным образом посредством активированных эндотелиальных и эпителиальных клеточных образований, моноцитов, гладко-мышечных клеточных образований, макрофагамов и клеток трофобласта [42, 48, 49].

Плацентарный фактор роста (PlGF) можно определять в качестве чрезвычайно важного представителя семейства VEGF при течении беременности. Его первое обнаружение было зафиксировано в трофобласте и по собственным структурным особенностям он является наполовину идентичным VEGF-A [35]. Основной рецептор PlGF – VEGFR-1.

Эндотелиальные клеточные образования, которые находятся в покое, синтезируют PlGF на минимальном уровне, но их активация приводит к резкому росту

продукции фактора, при потенцировании процессов VEGF-зависимого ангиогенеза. В результате нарушения его синтеза развивается воспалительный процесс, ишемия и нарушение репарационных процессов в тканях, при этом до настоящего времени отсутствуют доказательства участия PlGF в процессах эмбриогенеза.

На сегодняшний день наиболее важная роль PlGF определяется регуляцией процессов ангиогенеза в плаценте. В клетках ворсинчатого синцитиотрофобласта и в сосудах стволовых ворсин осуществляется экспрессия PlGF.

PlGF может локальным образом оказывать влияние на уровне плацентарных ворсин, а также комплексно воздействовать на материнский организм. Важность фактора PlGF обуславливается способностью связывания с VEGFR-1. Определение такой важности заключается в возможности управления процессами ангиогенеза на уровне ворсин плаценты [7, 10, 42, 48].

Произведено выявление действия VEGF и PlGF с разной направленностью в рамках регуляции роста сосудов в плаценте: VEGF стимулирует ангиогенез с формированием ветвящихся сосудов (стимуляция VEGFR-2 и VEGFR-1), наряду с тем как PlGF принимает участие в образовании маловетвящихся сосудов (стимуляция только VEGFR-1).

В первых двух триместрах, VEGF и VEGFR-2 участвуют в формировании богато разветвленных капиллярных сосудов мезенхимальных и незрелых промежуточных ворсин, в то время как PlGF и VEGFR-1, наиболее вероятно, принимают участие в формировании длинных, маловетвящихся капиллярных петель в III триместре [89].

Семейство VEGF имеет определяющее значение в физиологическом плацентарном росте и росте сосудистой системы стромы ворсин и базальной пластинке, кроме того, вместе с иными факторами, оно регулирует инвазивные характеристики цитотрофобласта, что требуется для нормального изменения спиральных артерий и совершенствования полноценного маточно-плацентарного кровотока [6].

Повышение уровня VEGF в маточных артериях рассматривается как потенциальная возможность для терапии ЗРП. Добиться этого пытаются путем

введения аденовирусного вектора, несущего ген VEGF в маточную артерию. Краткосрочное повышение выработки VEGF приводит к неангиогенезу. Такие технологии в настоящее время изучаются для коронарных артерий [133]. В ходе доклинических исследований на беременных овцах было продемонстрировано, что по сравнению с плацебо-вектором эта терапия приводит к увеличению потока крови через маточную артерию уже через 7 дней. Эффект сохраняется как минимум 4 недели [101]. Механизм действия вектора заключается в краткосрочном увеличении экспрессии VEGF в адвентиции сосудов, что сопровождается повышением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. В результате сосуды теряют способность сокращаться. Кроме того, зафиксировано ремоделирование сосудов со снижением соотношения интима/медиа и усилением пролиферации эндотелия. Не зафиксировано проникновения вектора к плоду. На системную гемодинамику животного вектор не оказывал никакого влияния [97].

Нарушение синтеза биохимических факторов, продуцирующихся цитотрофобластом на этапах ранней плацентации зачастую приводит к развитию ПЭ, ЗРП и ПР [22].

Ультразвуковая доплерография обычно используется для оценки гемодинамических показателей плацентарной дисфункции. Раннее начало ЗРП связано с аномальными результатами доплерографии артерии пуповины и маточных артерий. В этих условиях обнаруживается повышенный пульсационный индекс (ПИ) и отсутствие или изменение конечной диастолической скорости, которая может ухудшаться по мере развития беременности с увеличением сопротивления плацентарного кровотока. Скорость увеличения сопротивления плацентарного кровотока является основным фактором, определяющим раннее начало ЗРП. Было показано, что степень отсутствия конечной диастолической скорости в сердечном цикле предсказывает риск гибели плода [58]. Точно так же отсутствие и обратный кровоток в венозном протоке связаны с ухудшением плацентарной дисфункции и нарушением сердечной функции плода.

При ранней ЗРП с отсутствием или обратным конечным диастолическим кровотоком аномальные доплеровские показатели венозного протока были

связаны с дальнейшим повышением риска мертворождения.

Большинство случаев ЗРП имеют позднее начало и их труднее обнаружить, поскольку они проявляются более тонкими доплеровскими изменениями в маточных артериях и артериях пуповины. Не редко могут определяться нормальные кровотоки, несмотря на гистологические признаки нарушения в плаценте [187].

Перераспределение комбинированного желудочкового выброса у плода с усилением перфузии в головной мозг направлено на сохранение и поддержание его функции. Это в свою очередь является ключевым показателем наличия гипоксемии и включением адаптационных механизмов. Таким образом, доплерометрия средней мозговой артерии (СМА) обеспечивает некоторую информативность при выявлении плода, подверженного ЗРП. Аномальные доплеровские показатели СМА при поздней ЗРП могут быть связаны с повышенным риском мертворождения в течение следующих 4–7 дней.

Более чувствительным является расчет цереброплацентарного отношения (ЦПО), представляющего собой разницу между индексом пульсации ПА и СМА. Аномальное ЦПО связана с повышенным риском мертворождения и неонатальной заболеваемости, включая нарушение развития нервной системы у новорожденных. В случае сниженной сосудистой перфузии у матери и патологии плаценты расчет показателя ЦПО может помочь в дифференцировке плодов с МГВ и ЗРП, однако это имеет ограниченную информативность для исключения ЗРП при других типах плацентарных патологий (сосудистая мальперфузия плода или ворсин неизвестной этиологии) [71].

Изолированное измерение кровотоков в СМА и ЦПО сами по себе остаются относительно слабыми предикторами неблагоприятных перинатальных исходов. Большой прогностической ценностью обладает комбинированное измерение доплеровских кровотоков у плода.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что проведение УЗИ в третьем триместре увеличивает частоту выявления МГВ, а дополнительная доплерометрия позволяет выявить МГВ с высоким риском перинатальных

осложнений. К сожалению, другие исследования показали, что диагностика ЗРП с помощью УЗИ в третьем триместре не приводит к существенному улучшению перинатальных исходов. Отчасти это несоответствие может быть связано с разным гестационным возрастом при скрининге, что подчеркивает важность выбора времени для интерпретации биомаркеров [155].

Предлагается, чтобы доплеровские измерения и биометрия в тандеме с биомаркерными факторами плазмы повышают чувствительность метода и позволяют различить ЗРП от МГВ. Комбинированный подход, включающий материнские биохимические маркеры с фетоплацентарными ультразвуковыми показателями, обеспечивает умеренное улучшение диагностики ЗРП по сравнению с любым из этих методов в отдельности и может позволить различать фенотипы с ранним и поздним началом. Однако данные противоречивы, и в настоящее время изолированное использование маркеров материнской сыворотки не рекомендуется для рутинного скрининга из-за отсутствия доказательств их прогностической ценности [179].

Плацентарные факторы высвобождаются в материнский кровоток с ранних стадий плацентации, а их концентрация может зависеть от темпов роста, функции, нарушения оксигенации и повреждения плаценты.

Изменение материнской гемодинамики играет ключевую роль в патофизиологии ЗРП. В частности, материнская гипертензия и измененное периферическое сосудистое сопротивление являются отличительными признаками преэклампсии, которая тесно связана с ЗРП. Эти данные подтверждаются рядом исследований [21, 87].

Была выявлена взаимосвязь между концентрацией веществ, выделяемых плацентой (PIGF, PAPP-A β -ХГЧ) и риском развития ПЭ и ЗРП. Значение медианы (MoM) концентрации PAPP-A в норме составляет 1,01, снижаясь до 0,67 при ранней ПЭ и ЗРП, и до 0,74 при поздней ПЭ. Значение MoM концентрации PIGF составляет в норме 1,21, при ранней ПЭ в 2 раза ниже (0,62), а при поздней ПЭ достигает 0,92. Значение MoM концентрации бета-ХГЧ в норме 1,14, при ранней преэклампсии в среднем составляет 1,08, а при поздней ПЭ – 1,25. Таким образом

выявлено, что снижение уровней PAPP-A и PlGF в первом триместре беременности связано с повышенным риском развития преэклампсии и ЗРП [86].

Процесс физиологически протекающей беременности предусматривает неуклонное повышение уровня PlGF в течение первого и второго триместров, при достижении им плато к третьему триместру. Определенные исследователи представили доказательства снижения экспрессии фактора роста плаценты у беременных, имеющих недостаточность преэклампсии и плаценты [42, 48]. Вследствие этого выявление снижения PlGF-продукции позволяет прогнозировать, диагностировать в ранней форме, а также принимать профилактические меры по осложнениям течения беременности. Преимущества исследования уровня плацентарного фактора роста связаны с тем, что его концентрация отражает процессы плацентации, ангиогенеза, инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии и доступен для измерения с самых ранних сроков беременности [168, 174, 169].

Учитывая прямую корреляцию между сниженным уровнем PlGF и развитием ЗРП ожидалось, что его включение в программу РПС приведет к повышению чувствительности и специфичности метода.

В клинических рекомендациях МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» 2022 года для расчета риска ЗРП предлагается использовать только данные анамнеза, показатели доплерометрии маточных сосудов и уровень PAPP-A [26].

Напротив, в клинических рекомендациях «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.), приведена следующая формулировка: «оптимальный скрининг на ПЭ включает калькуляцию риска на основании оценки факторов риска, измерения среднего АД, PI в маточных артериях и определения плацентарного фактора роста (PlGF)».

PlGF является лучшим, но пока еще малодоступным биохимическим маркером [23]. Низкие значения этого маркера свидетельствуют о высоком риске развития ранней ПЭ, часто в сочетании с ЗРП (частота ложноположительных

результатов составляет 9%) [3]. Изучение аддитивной ценности PlGF и PAPP-A при проведении раннего пренатального скрининга с целью прогнозирования развития ПЭ с помощью материнских факторов риска, среднего АД и ПИ в МА, а также потенциального влияния на эффективность скрининга сывороточных PAPP-A и/или PAPP-A и PlGF показало, что, эффективность скрининга варьируется в зависимости от характеристик исследуемой популяции. Следовательно, вполне вероятно, что потребуются внесение корректировки в нормы данных показателей для достижения желаемого уровня чувствительности и специфичности метода [83].

1.6. Современные возможности профилактики развития задержки роста плода у женщин групп высокого риска, выявленного по данным раннего пренатального скрининга (РПС)

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные разработке методов профилактики и терапии ЗРП, существенных результатов пока не получено. Значительно больше работ посвящено профилактике преэклампсии. Различные препараты, такие как ацетилсалициловая кислота в низких дозах, низкомолекулярный гепарин, антиоксиданты, кальций, ингибиторы протонной помпы, метформин и статины, имеют профилактический и лечебный эффект в отношении развития преэклампсии [64]. В отношении ЗРП, эффективность применения гепарина спорна.

Согласно рекомендациям канадского национального руководства целесообразно назначать гепарин отдельным категориям беременных [183], хотя последние исследования свидетельствуют о неэффективности эноксапарина для предотвращения развития ЗРП у женщин с тяжелой или ранней ЗРП в анамнезе или у женщин с тромбофилией [195, 123].

Наиболее многообещающим средством, применяемым с профилактической целью, является ацетилсалициловая кислота. Учитывая взаимосвязь нарушения процесса плацентации с развитием преэклампсии, профилактика последней может снижать риски развития ранней ЗРП у данной когорты пациенток при назначении аспирина с ранних сроков [64].

В исследовании ASPRE, прием 150 мг ацетилсалициловой кислоты в день

беременными с высоким риском развития преэклампсии значительно снижал частоту ее развития по сравнению с плацебо [185].

Все дозы ацетилсалициловой кислоты < 150 мг были неэффективны в уменьшении развития ранней преэклампсии, однако при приеме 150 мг наблюдалось снижение риска на 62%. Риск вероятного развития преэклампсии при назначении 150 мг аспирина составлял 39%. Риск вероятного развития преэклампсии при использовании < 81 мг и 150 мг составил 38% и 31% соответственно [210].

По данным некоторых исследований, у беременных из группы высокого риска, которым не назначалась ацетилсалициловая кислота преэклампсия и ЗРП развивалась чаще, чем у пациенток, получавших аспирин [74]. Эффективность была доказана даже для доз в 80–150 мг [62].

Недавние публикации продемонстрировали значительное снижение риска развития ЗРП у беременных группы высокого риска при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты [50]. Ряд других авторов проводили исследования, направленные на изучение влияния ацетилсалициловой кислоты в дозе 100–150 мг на развитие ЗРП в группе высокого риска, начатое с 12 недели [63]. В более поздних исследованиях изучалось использование ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг у беременных группы высокого риска развития ПЭ и наличием хронической гипертензии [128]. Важно признать, что существует потребность в большем количестве РКИ с использованием дозы 150 мг, чтобы повысить статистическую силу этих выводов.

Таким образом, в настоящее время не существует достаточно доказательств влияния профилактического приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП по результатам раннего пренатального скрининга. Кроме того, практически отсутствуют исследования, подтверждающие эффективность использования ацетилсалициловой кислоты у беременных женщин группы высокого риска с целью профилактики развития ЗРП в России.

Анализ литературы показал, что, несмотря на существование различных

методов прогнозирования развития ЗРП, их эффект по-прежнему является недостаточным. Прежде чем разрабатывать стратегии профилактики развития ЗРП и лечения преэклампсии, необходимо дополнительно выяснить механизмы, с помощью которых происходит формирование ЗРП при наличии и отсутствии в анамнезе беременной преэклампсии и рождения ребенка с задержкой роста. Вместе с тем в настоящее время наиболее актуальной является разработка эффективных методов прогнозирования возникновения, своевременного выявления у беременных, не прошедших РПС, беременных группы низкого развития ЗРП. Необходима разработка программ последующего диспансерного наблюдения, и при необходимости, адекватного лечения для контроля нарушений качества здоровья, которые могут сформироваться после этого патологического состояния. В связи с этим, выявление маркеров, которые позволяют еще на ранних сроках беременности прогнозировать и использовать профилактические методы выявления вероятности развития ЗРП, приобретает первостепенное значение.

Программирование родов – лучший способ избежать неблагоприятного перинатального исхода. В настоящее время родоразрешение рекомендуется и предлагается, только тогда, когда плод достигает жизнеспособного гестационного возраста, так как преждевременные роды напрямую коррелируют с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. Но, учитывая взаимосвязь нарушения процесса плацентации с развитием преэклампсии, профилактика последней может снижать риски развития ЗРП и пролонгировать беременность у данной когорты беременных.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методологический подход, дизайн и объем исследования

Настоящая работа выполнена в период с 2019 по 2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Ю.Э. Доброхотова), в отделении пренатальной диагностики Филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор И.П. Парфенов). Ранний пренатальный скрининг (РПС) был выполнен 10912 беременным.

При проведении РПС в программе «Астрая» (Astraia Obstetrics) учитывались:

1. Анамнез беременных:

- возраст;
- расовая принадлежность;
- курение на фоне беременности (да, нет, прекратила);
- наличие экстрагенитальной патологии (сахарный диабет 1-го и 2-го типов), артериальной гипертензии (АГ), системной красной волчанки (СКВ), антифосфолипидного синдрома (АФС);

- паритет беременности и родов;

- преэклампсия и задержки роста плода в анамнезе;

- наличие преэклампсии у матери пациентки;

- способ зачатия (естественное, ВРТ).

2. Антропометрические данные (рост и масса), среднее артериальное давление (ср. АД) на момент проведения скрининга.

3. Параметры УЗИ:

- копчико-теменной размер плода (КТР);

- толщина воротникового пространства у плода (ТВП);

- оценка носовой кости у плода;

- частота сердечных сокращений плода (ЧСС);
- доплерометрия с измерением пульсационного индекса (ПИ) в венозном протоке плода, среднего ПИ в маточных артериях;
- оценка анатомических структур плода;
- длина сомкнутой части шейки матки.

4. Определение в сыворотке крови беременной биохимических маркеров: свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и белка, ассоциированного с беременностью (РАРР-А).

5. Проведение РПС и расчет рисков в программе «Астрая» (Astraia Obstetrics). Производились расчеты базового и индивидуального скорректированных рисков рождения ребенка с ХА, развития ПЭ, ЗРП и ПР. Классификация всех беременных осуществлялась по группам высокого и низкого риска с частотой 1:100 и выше, а также 1:101 и ниже соответственно. Критерием такого разграничения становился полученный результат.

Исследования проводились после получения информированного согласия беременных. Отбор пациенток проводился с учетом критериев включения и исключения.

Включение в исследование определялось следующими критериями:

- 1) наличием информированного согласия в добровольной форме;
- 2) высоким риском развития ПЭ и ЗРП по данным РПС;
- 3) возрастной категорией 20–40 лет;
- 4) сроком беременности 11–13 недель и 6 дней;
- 5) одноплодной беременностью;
- 6) исключенными ХА методами инвазивной диагностики.

Критериями исключения явились:

- 1) подтвержденные ХА;
- 2) пороки развития у плода с неблагоприятным прогнозом для его жизни и здоровья;
- 3) высокий риск преждевременных родов (ПР).

Ранний пренатальный скрининг был проведен 10912 беременным, из них 90

пациенток не соответствовали критериям включения. Из 10822 женщин, соответствующих критериям включения, у 88,07% (n = 9532) риск развития акушерских осложнений был низким, и у 11,93% (n = 1290) – высоким.

Из 1290 беременных группы высокого риска у 1165 (90,31%) отмечен сочетанный риск развития ПЭ и ЗРП, у 125 (9,68%) – изолированный риск ЗРП.

Для выполнения поставленной цели и задач исследования из выборочной совокупности были сформированы 3 группы.

В **1-ю группу** вошли беременные с выявленным высоким риском развития ПЭ и ЗРП (n = 1165), которые получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг с 12 до 36 недель (подгруппа **1А**, n = 945) и не получали ацетилсалициловую кислоту (подгруппа **1Б**, n = 220).

Во **2-ю группу** вошли беременные с высоким риском развития изолированной ЗРП (n = 125), получавшие (подгруппа **2А**, n = 51) и не получавшие (подгруппа **2Б**, n = 74) 150 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель.

В **3-ю группу** были включены стратифицированные по возрасту 554 беременные с низкими рисками развития ПЭ, ЗРП и ПР.

Во всех группах и подгруппах анализировались течение беременности, исходы родов, оценивалось состояние новорожденных, сравнивались показатели роста (процентильные кривые).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Все этапы исследования были проведены с обеспечением прав и свобод пациентов, предусмотренных Хельсинской декларацией (Declaration of Helsinki 1964–2000), Международной конференции по гармонизации (ICH) и с соблюдением стандартов надлежащей клинической практики (GCP), Конвенцией Совета Европы по защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины от 04.04.1997.

Протокол исследования и формы первичной документации утверждены комиссией по медицинской этике при ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России протокол № 216 от 21.03.2022 с выводом о соответствии работы современным требованиям биоэтики и морально-этическим нормам.

Все процедуры, включая сбор персональной информации, проводились только после получения информированного согласия.

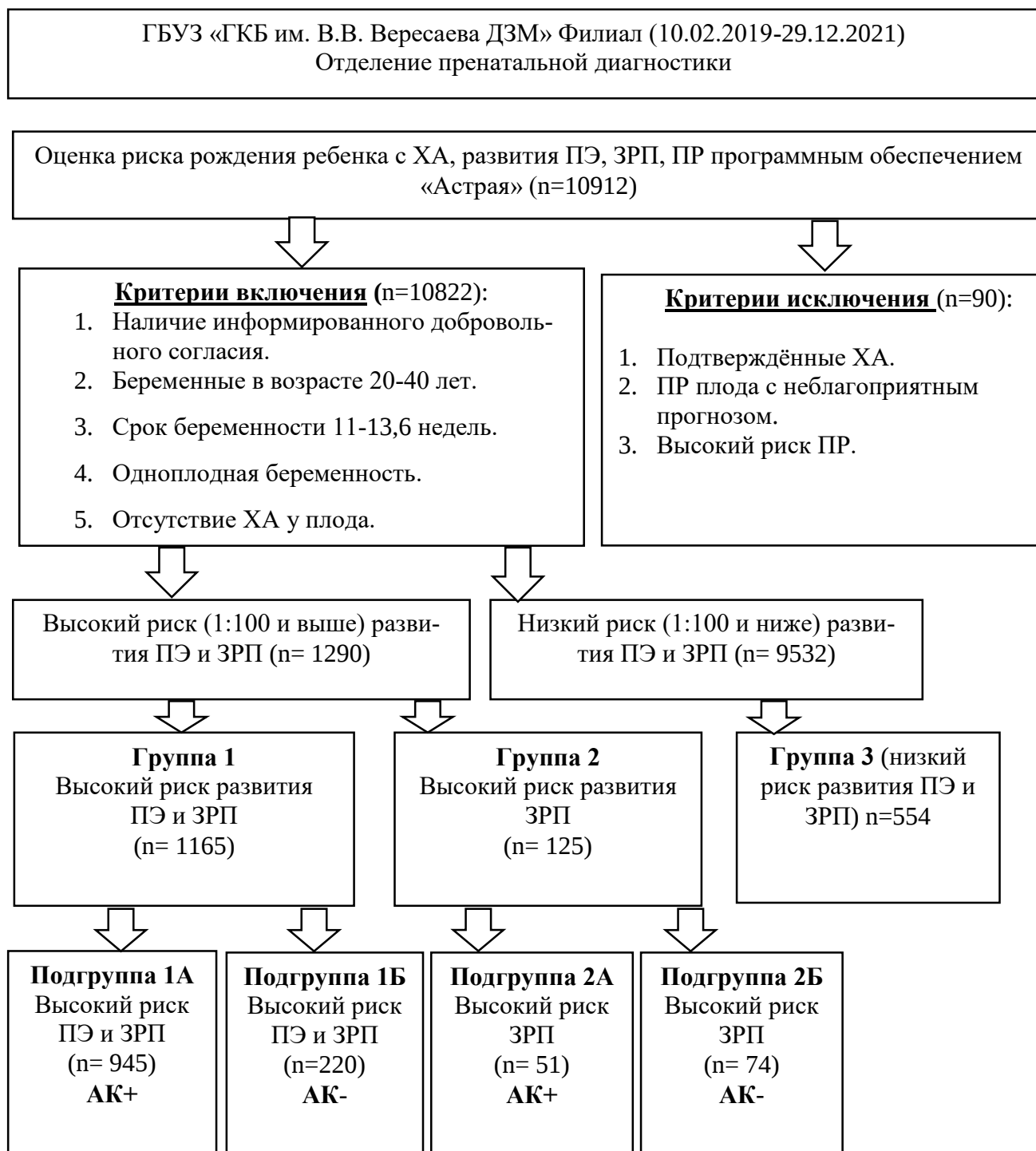


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклиническое обследование

Обследование всех беременных производилось на основании приказа МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)» [44].

Пациентки проходили обследование в комплексном виде, при котором осуществлялись такие действия: собирался анамнез, измерялось тело человека и его части, измерялось артериальное давление (АД), оценивались социальное положение, наследственность, соматическое здоровье, менструальная и репродуктивная функции.

В образованных группах были проанализированы специфические особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов.

Для проведения антропометрических измерений в утреннее время суток использовались медицинские электронные веса «Seca 766/767». Для осуществления расчета индекса массы тела (ИМТ) учитывались данные 1-го триместра в соответствии с формулой: $ИМТ = \text{масса тел (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ с дальнейшим определением в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Определение уровня артериального давления производилось с помощью тонометра «Ampro iq-142» стационарного типа на обеих руках 2 раза с интервалом в 5 минут в сидячем положении, при этом расположение рук фиксировалось на столе, после отдыха длительностью 10 минут. За один час до выполнения исследования пациентки получили рекомендацию по исключению употребления кофе или крепкого чая. Измерение артериального давления для пациенток с нормальным и избыточным показателем веса тела осуществлялось с применением стандартной манжеты (30–35-сантиметровой окружности), а для женщин с ожирением большой манжеты (51-сантиметровой окружности), устанавливаемых на уровне сердечного органа с положением нижнего края, превышающим на 2 сантиметра локтевой сгиб. В случае с трехкратным измерением

уровня артериального давления конечным (регистрируемым) значением представлялся средний показатель из двух крайних показателей, полученных при измерениях. Производилось накачивание воздуха в манжету до уровня давления на 20 мм рт. ст., превышающего САД (по исчезновению пульса). Уровень давления, при котором появлялся 1 тон, соответствовал САД (1 фаза тонов Короткова). Уровень давления, при котором происходило исчезновение тонов (4-5-я фаза тонов Короткова) соответствовал ДАД.

Оценка массы тела новорожденных производилась с использованием электронных весов с точностью ± 10 г. Весовая процентиль новорожденных и биометрические параметры плодов определялись с помощью специальных диаграмм (соответствие массы ребенка при рождении и биометрических параметров плода его гестационного возраста). В зависимости от процентильного значения массы на момент родов дети классифицировались на группы с умеренной ЗРП (масса новорожденного от 9 до 3‰), тяжелой ЗРП (вес новорожденного $< 3‰$) и новорожденные с весом $\geq 10‰$. Если вес тела при рождении была ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста по шкале Fenton подтверждался диагноз ЗРП (МКБ-10, P05.0).

2.2.2. Программное обеспечение «Астрая»

Мероприятия пренатального скрининга, включенные в исследование, регламентированы приказом № 572н от 01 ноября 2012 г. Министерства здравоохранения РФ [44]. Расчет рисков рождения ребенка с ХА, риска развития больших акушерских синдромов (преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов) проводится с использованием программного обеспечения (ПО) «Астрая» (Astraia software gmbh, Germany).

В городе Москве Департаментом Здравоохранения реализован проект для создания единой сети программно-аппаратного комплекса (ПАК) «Астрая» с целью решения задач, связанных с вопросами в области пренатальной диагностики: Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 N 600 (ред. от 12.03.2015) «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой)

диагностики нарушений развития плода/ребенка» [43].

Программно-аппаратный комплекс компании «Астроя» представляет собой модульную базу данных, разработанную специально для акушеров-гинекологов. В качестве абсолютного преимущества программы «Астроя» для массового пренатального скрининга в 1-м триместре беременности среди существующих в Российской Федерации программ следует указать возможность аудита проводимых пренатальных исследований, что позволяет осуществлять постоянный контроль качества как биохимических и ультразвуковых измерений, так и всей системы скрининга в целом [19].

Модуль «Астроя Акушерство» (Astraia Obstetrics) содержит постоянно обновляющийся алгоритм расчета риска наличия у плода трисомии 21, 18 и 13, риска развития ПЭ до 34–37 недель, ЗРП до 37 недель и преждевременных родов до 34 недель беременности. Разработка алгоритма осуществлена Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation [FMF], 2018), при этом сферой его использования является акушерская практика в различных государствах, кроме того, происходит его постоянное совершенствование.

2.2.3. Методика проведения раннего пренатального скрининга

Расчет риска развития ЗРП и ПЭ осуществлялся при проведении раннего пренатального скрининга (РПС) в сроках от 11 недель 0 дней до 13 недель 6 дней при КТР плода 45–84 мм.

РПС – это комплексное исследование, направленное на корректное определение срока беременности с измерением КТР плода, включая оценку анатомических структур и маркеров ХА, с последующим расчетом рисков рождения ребенка с хромосомной патологией, развития преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов.

РПС проводился в два этапа, включающих экспертное ультразвуковое исследование и оценку биохимических маркеров (свободная единица β -ХГЧ и РАРР-А). Для расчета групп рисков использовался модуль «беременность» программно-аппаратного комплекса «Астроя».

Критерии для расчета риска развития ЗРП включали:

- 1) возраст женщины;
- 2) расовая принадлежность;
- 3) курение;
- 4) рост, масса;
- 5) соматический анамнез (артериальная гипертензия, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, антифосфолипидный синдром);
- 6) акушерский анамнез: паритет беременностей, наличие в анамнезе родов с ЗРП, метод зачатия (естественное или ЭКО);
- 7) среднее артериальное давление (ср. АД);
- 8) КТР плода (мм), доплерометрия маточных артерий (ПИ);
- 9) биохимический маркер – PAPP-A (MoM);
- 10) сертифицированный специалист Фонда медицины плода (FMF) с действующей лицензией FMF.

Расчет рисков при проведении РПС возможен только при соблюдении всех требований алгоритма, разработанного Фондом медицины плода (FMF). Это обусловлено четкой зависимостью между измеренным копчико-теменным размером плода и показателями, необходимыми для расчета рисков (ср. АД, толщина воротникового пространства, оценка носовой кости, ПИ в венозном протоке, ср. ПИ маточных артерий, уровень биохимических маркеров β -ХГЧ, PAPP-A, PlGF) [218].

2.2.4. Ультразвуковое исследование

Скрининговое УЗИ плода проводилось в отделении пренатальной диагностики ГБУЗ «ГКБ имени В.В. Вересаева» на УЗ оборудовании: APLIO 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), GE Healthcare Voluson E6 (GE, США) с использованием конвексного датчика с частотой 2–4 МГц. Исследование выполнялось утром. Технику обследования проводили по практическим рекомендациям ISUOG с использованием доплеросонографии.

Корректное измерение копчико-теменного размера плода при проведении РПС является основополагающим критерием для корректного установления срока беременности, расчета групп рисков (ХА, ПЭ, ЗРП, ПР), определения динамической прибавки массы плода при последующих УЗИ во время беременности [111]. Срок беременности при проведении УЗИ плода устанавливался по измеренному КТР плода и рассчитывался по процентильным кривым INTERGROWTH-21(st), Рисунок 2.2 [216216].

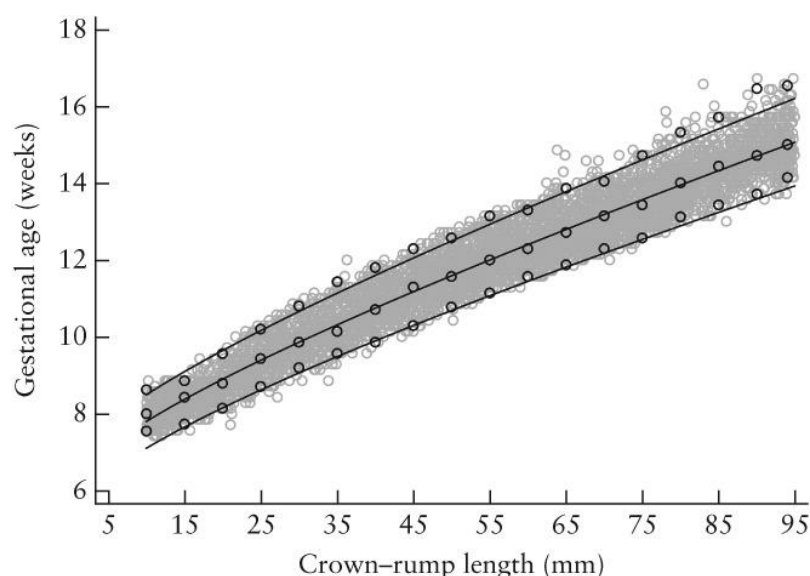


Рисунок 2.2 – Оценка гестационного возраста (ГВ) в зависимости от копчико-теменного размера (КТР) плода

Правильное измерение КТР плода является необходимым элементом в оценке здоровья плода и матери во время беременности. При прогнозировании риска рождения ребенка с ХА, развития ПЭ, ЗРП и ПР изменение одной переменной в составе формулы может значительно повлиять на результаты прогноза.

Оптимальными условиями для измерения КТР плода является нейтральное его положение, отсутствие у него двигательной активности в момент измерения, строго сагиттальная плоскость, увеличение плода на экране ультразвукового аппарата и отсутствие локального тонуса миометрия.

Исследование проводилось согласно полученному патенту на изобретение «Способ визуализации структур плода при проведении раннего пренатального

скрининга» № 2799479, дата государственной регистрации 05.07.2023, приоритет изобретения 28.06.2022, регистрационный № 2022117727.

В рамках исследования проводилось УЗИ плода и доплерометрия маточно-плацентарного кровотока во II и III триместрах с оценкой анатомии плода, предполагаемой массы и количества околоплодных вод.

Осуществление расчета предполагаемой массы плода производится в соответствии с формулой Хэдлока

$$m = 10 \times \exp(1,335 - 0,0034 \times AC \times FL + 0,0316 \times BPR + 0,0457 \times AC + 0,1623 \times FL), \quad (1)$$

где AC – окружность живота;
FL – длина бедра;
BPR – бипариетальный размер головки.

При оценивании объема околоплодных вод измерялся индекс амниотической жидкости (ИАЖ).

При помощи доплерометрии оценивался ПИ в МА (с вычислением среднего ПИ) и в артериях пуповины. Критерием НМПК являлось повышение среднего ПИ маточных артерий и АП индекса > 95 -го перцентиля для данного срока беременности.

2.2.5. Иммуноферментный анализ

Оценка концентрации биохимических маркеров (свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека [β ХГЧ]; белка, ассоциированного с беременностью [PAPP-A, Pregnancy-associated Plasma Protein-A]; плацентарного фактора роста человека [PIGF, Placental Growth Factor]) в крови проводилась в лаборатории пренатального биохимического скрининга в государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» методом иммуноферментного анализа на анализаторе AutoDELFIA (PerkinElmer, США).

Исследование проводилось с использованием сыворотки крови, которую получали путем венопункции из вены локтя в утреннее время суток натощак в сроки 11 недель 0 дней – 13 недель 6 дней беременности.

Уровень сывороточного маркерного белка РАРР-А в крови матери широко варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей материнского и плодового организмов, а также от используемых реагентов. Таким образом, выражение результатов биохимического пренатального скрининга производится не в абсолютных цифрах, а в МоМ (multiples of median). Согласно с этим был практически внедрен относительный показатель биохимических маркеров, который являлся равным его концентрации, разделенной на нормальную величину (медиану) для соответствующего срока беременности. Медиана представляет собой среднее значение маркера для определенного срока беременности, которая нормально протекает. Для ее интерпретации используется статистический анализ, который применяется к большому количеству различных исследований, сгруппированных в соответствии со сроками гестации. Международный общепринятый референс для медиан составляет 0,5–2,0 МоМ. Значение МоМ биохимических маркеров напрямую коррелирует с КТР плода.

Учитывая прямую корреляцию между сниженным уровнем PlGF и развитием ЗРП, включение третьего биохимического маркера PlGF в РПС может повысить чувствительность и специфичность метода, и соответственно, его прогностическую ценность [59].

Для определения целесообразности включения уровня PlGF в расчет риска в качестве третьего биохимического маркера нами было проведено сравнение данных РПС за 3 года (2020–2022 гг.) при включении РАРР-А и β -ХГЧ (в ОАОП ГБУЗ «ГКБ им В.В. Вересаева ДЗМ») и трех PlGF, РАРР-А и ХГЧ (в КОАП ГБУЗ «ГКБ им Л.А. Ворохобова ДЗМ», филиал «Родильный дом № 3») биохимических маркеров.

2.2.6. Гистологическое исследование плаценты

Патоморфологическое исследование последов проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ».

Гистологическое исследование плацент проводили по схеме, предложенной А. П. Миловановым и соавт., которая включала: макроскопический анализ, вырезку материала и гистологический анализ [37].

При макроморфологическом исследовании последа оценивали плодово-плацентарный коэффициент (ППК) и место прикрепления пуповины к плаценте.

Определение массы плаценты осуществлялось после удаления плодных оболочек. После отпечатка материнской поверхности на чистом бумажном листе через прозрачную сантиметровую сетку определялась ее площадь. Расчет плацентарно-плодового коэффициентного показателя осуществлялся на основании данных веса плаценты и плода.

При микроморфологическом исследовании гистологическим материалом исследования служили 5 кусочков плацентарной ткани (2 из центральной зоны, 2 из краевой и 1 из парацентральной), фиксированные в 10%-м растворе формалина в течение 2 суток. Далее взятый материал по одному часу фиксировали в четырех порциях изопропилового спирта, затем на час в смесь спирта и толуола, далее на час в трех порциях парафина. Затем биологический материал помещался в термостат при температуре плюс 64 °C, далее производилась повторная заливка парафином и разрезалась на микропрепараты, которые депарафинировались в толуоле.

Гистологическое исследование проводилось на срезах парафина, которые были окрашены гематоксилином и эозином. При микроскопическом анализе последа определялись наличие дистрофических нарушений (фиброз и гиалиноз сосудов хориальной пластины, стромы ворсин хориона, кальциноз ворсин хориона), нарушений созревания ворсинчатого хориона, наличие инфарктов, формирование синтициальных узелков, выпадение фибриноида. Для микроскопического исследования использовали микроскоп MT 4000 Series Biological Microscope.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью персонального компьютера и прикладной программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel с помощью пакета «STATISTICA-10 for Windows®-6,0».

На этапе первичной статистической обработки для контроля качества

исходной информации, проведения необходимых преобразований применялась программа Microsoft Excel. Для проверки соответствия выборки нормальному распределению применяли одновыборочный критерий Колмогорова – Смирнова. Для поиска и отбора признаков использовали критерий Краскела – Уоллиса и критерий-Манна – Уитни для несвязанных выборок, коэффициент парных корреляционных связей Спирмена реализованный в программе STATISTICA-10.

Достоверность различия между значениями признаков выявляли для уровней значимости $p < 0,05$.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных женщин группы высокого риска, выявленных с помощью программного обеспечения «Астрая»

Анализ медицинских документов осуществлялся для оценивания клинико-anamнестического свойства женщин, над которыми проводилось исследование. Был произведен анализ таких характеристик: возраст беременной, расовая принадлежность, индекс массы тела, курение, наличие соматической патологии (хроническая гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, паритет беременностей, преэклампсия в анамнезе, рождение маловесного ребёнка, зачатие при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Беременные сформированных групп были сопоставимы по возрасту, росту и расовой принадлежности, что подтверждено статистически ($p < 0,05$). Дефицит массы тела ($ИМТ < 18,00 \text{ кг/м}^2$) в 1,3 раза чаще выявлялся среди беременных 2-й группы по сравнению с 3-й группой (24,8% и 18,4% соответственно) [$p < 0,05$].

Средний возраст у пациенток не имел значимых различий и составил в 1-й группе – 32 ($\pm 4,6$) года, во 2-й группе – 33 ($\pm 4,1$) года, в 3-й группе – 32 ($\pm 4,4$) года. В 1-й и 2-й группах, по сравнению с беременными 3-й группы, значимо чаще встречались первобеременные (63,42%, 65,6% и 51,26% соответственно) и пациентки, у которых беременность наступала в результате ВРТ (13,99%, 18,4% и 3,4% соответственно) [$p < 0,05$].

Курение отмечали 6,78% и 7,2% пациенток 1 и 2 групп соответственно, что почти в 3 раза превышало показатели в 3-й группе (2,7%) [$p < 0,05$].

Хроническая гипертензия (ХГ) [10,98%, 12% и 1,98% соответственно] и сахарный диабет 2-го типа (1,97%, 1,6% и 0,72% соответственно) встречались значимо чаще у беременных 1-й и 2-й групп по сравнению с пациентками в группе 3 ($p < 0,05$). Данные представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинико-anamнестическая характеристика беременных сформированных групп

Клинико-анамнестические характеристики	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945), абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220), абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51), абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74), абс (%)	
Возраст, лет	32±4,1	31±3,9	31±2,8	34±2,2	32±4,4
Не европеоидная раса	25 (2,14±0,83)	15 (1,28±0,65)	2 (1,6±2,20)	2 (1,6±2,20)	7 (1,26±0,93)
Первобеременные	599 (51,41±2,87)*	140 (12,01±1,87)*	34 (27,20±5,12)**	48 (39,67±6,01)**	284 (51,26±4,16)
ИМТ, кг/м²;	20,1±4,1	22,3±1,8	21,5±3,7	22,1±2,5	22,8 (2,1)
Дефицит массы тела (ИМТ < 18,00 кг/м²)	139 (11,93±1,86)	32 (2,74±0,94)	13 (10,4±5,35)**	18 (14,40±6,15)**	102 (18,4±3,23)
Нормальный ИМТ (20,00–24,99 кг/м²)	549 (47,12±2,87)	127 (10,90±1,79)	25 (20,00±7,01)	36 (28,80±7,94)	306 (55,2±4,14)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25,0 кг/м²)	257 (22,06±2,38)	60 (5,15±1,27)	15 (12,00±5,07)	22 (17,60±6,68)	146 (26,3±3,67)
Курение	63 (5,40±1,30)*	16 (1,37±0,67)*	4 (3,20±3,09)**	5 (4,00±3,44)**	15 (2,70±1,35)
СД 2-го типа	19 (1,63±0,73)*	4 (0,34±0,57)	1 (0,8±1,74)	1 (0,8±1,74)	4 (0,72±0,83)
ХГ	104 (8,92±1,64)*	24 (2,06±0,82)*	6 (4,80±3,75)**	9 (7,20±4,53)**	11 (1,98±1,16)
АФС	10 (0,85±0,57)	—	2 (1,6±2,20)**	—	3 (0,54±0,83)
Системная красная волчанка	2 (0,57±0,57)	—	—	—	1 (0,18±0,83)
Рождение маловесного ребенка в анамнезе; n (%)	92 (7,89±1,55)*	—	11 (8,80±4,97)**	6 (4,80±3,75)**	12 (2,16±1,21)
Преэклампсия в анамнезе	94 (8,06±1,56)*	—	3 (2,40±2,68)	—	15 (2,70±1,35)
ВРТ	163 (13,99±1,99)*	—	23 (18,40±6,79)**	—	19 (3,4±1,51)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

Антифосфолипидный синдром (АФС) [1,60%, 0,85% и 0,57%

соответственно] значительно чаще отмечался у беременных во 2-й группе по сравнению с группами 1 и 3 ($p < 0,05$).

По сравнению с 3-й группой, женщины 1-й и 2-й групп в три раза чаще в анамнезе имели указание на рождение маловесного ребенка (2,16%, 7,89% и 13,6% соответственно) [$p < 0,05$], а у пациенток 1-й группы по сравнению с 3-й группой, предыдущая беременность значительно чаще осложнялась развитием преэклампсии (8,06% и 2,7% соответственно) [$p < 0,05$].

Анализ клинико-анамнестических характеристик пациенток сформированных групп показал, что риск развития ЗРП повышается у первобеременных (65,6%), у каждой четвертой пациентки с дефицитом массы тела ($\text{ИМТ} < 18,00 \text{ кг/м}^2$), курение отмечалось у 7%, наличие в анамнезе хронической гипертензии 12%, сахарного диабета 2-го типа и антифосфолипидного синдрома 1,6%, рождение маловесного ребенка в предыдущие беременности 13,5 % пациенток, а также каждой пятой пациентки беременность наступила в результате ВРТ (18,4%) [$p < 0,05$]. Риск развития ПЭ и ЗРП повышается у первобеременных (63,43%), курение отмечалось у 6,8%, наличие в анамнезе хронической гипертензии у 11%, сахарного диабета 2-го типа у 2%, преэклампсии и рождение маловесного ребенка в предыдущие беременности у 8% пациенток, а также у 14% женщин, у которых беременность наступила в результате ВРТ (18,4%) [$p < 0,05$].

Общий показатель экстрагенитальной заболеваемости в 1-й группе составил 21,54%, во 2-й группе 16%, в 3-й группе 20,21%, статистическое различие не выявлено ($p > 0,05$). Однако при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 выявлено, что в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, хронический колит) значительно реже отмечались у пациенток во 2-й группе по сравнению с группами 1 и 3 (4%, 8,32%, 7,03% соответственно), [$p < 0,05$].

Инфекции мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) значительно чаще отмечались в анамнезе у беременных в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 (14,41%, 8%, 7,58% соответственно) ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении выявлены значимые

различия в частоте инфекции мочевыделительной системы у беременных в подгруппах 2А и 2Б ($p = 0,03$) [$p = 0,04$].

В анамнезе у беременных нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз) достоверно больше отмечалось у беременных в группе 2 и 3 по сравнению с группой 1 (1,8%, 4%, 5,59% соответственно) [$p < 0,05$].

Данные по экстрагенитальным заболеваниям представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Структура и частота экстрагенитальной заболеваемости у пациенток сформированных групп

Экстрагенитальные заболевания	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945), абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220), абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51), абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74), абс (%)	
Заболевание ЖКТ	56 (4,80±1,23)	41 (3,51±1,06)	3 (2,40±2,68)**	2 (1,6±2,20)**	39 (7,03±2,13)
Инфекции мочевыделительной системы	57 (6,03±1,37)*	76 (8,04±1,56)*	7 (5,6±4,03)	3 (2,4±2,68)	42 (7,58±2,20)
Нарушение функции щитовидной железы	14 (1,20±0,63)*	7 (0,60±0,57)	3 (2,4±2,68)	2 (1,6±2,20)	31 (5,59±1,91)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

Средний срок наступления менархе у пациенток не имел значимых различий и составил в 1-й группе $14 \pm 1,9$ лет, во 2-й группе – $13 \pm 2,0$ лет, в 3-й группе – $14 \pm 1,8$ лет. Частота гинекологических заболеваний у беременных в 1-й группе составила 39,14%, во 2-й группе 67,2%, в 3-й группе 14,2%, что имело статистическое различие ($p < 0,05$).

У пациенток 2-й группы по сравнению с пациентками 1-й и 3-й групп статистически чаще в анамнезе отмечались нарушение менструальной функции (7,2%, 1,89%, 3,06% соответственно), наличие в анамнезе инфекций, передающиеся половым путем (хламидиоз) 7,2%, 2,66%, 3,2% соответственно ($p < 0,05$). Опухоли яичников в анамнезе (опухолевидные образования, истинные опухоли) по частоте

были преобладающими в структуре гинекологических заболеваний, существенно чаще отмечались у беременных в группе 1 и 2 по сравнению с группой 3 (23,74%, 21,6%, 1,98% соответственно) [$p < 0,05$].

Миома матки чаще диагностировалась в прегравидарном периоде, сохранялась на протяжении всей беременности, узлы были расположены интерстициально-субсерозно и/или субсерозно. У беременных групп 1 и 2 миома матки достоверно чаще отмечалась по сравнению с группой 3 (8,33%, 14,4%, 1,08% соответственно), причем у беременных группы 2 в 1,8 раза показатель выше чем в группе 1 ($p < 0,05$). Данные гинекологического анамнеза представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Данные гинекологического анамнеза у пациенток сформированных групп

Гинекологический анамнез	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945), абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220) абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51) абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74) абс (%)	
Менархе, лет	14±2,1	15±1,7	14±2,4	13±1,6	14±1,8
Нарушение менструальной функции	13 (1,11±0,6)	9 (0,77±0,57)	6 (4,80±3,75)**	3 (2,4±2,66)**	17 (3,06±1,43)
Опухолевидные образования яичников	226 (19,39±2,27)*	51 (4,37±1,17)*	11 (8,8±4,97)**	16 (12,8±5,86)**	11 (1,98±1,16)
Миома матки	69 (5,92±1,36)*	28 (2,4±0,88)*	11 (8,8±4,97)**	7 (5,6±4,03)**	6 (1,08±0,86)
Заболевания шейки матки	12 (1,03±0,58)	17 (1,45±0,69)	7 (5,6±4,03)**	14 (11,2±5,53)**	27 (4,87±1,79)
Инфекции, передающиеся половым путем	13 (1,11±0,6)	18 (1,5±0,7)	6 (4,80±3,75)**	3 (2,4±2,68)**	18 (3,2±1,47)
Гинекологические заболевания не отмечены	612 (52,53±2,87)*	123 (10,55±1,76)*	41 (32,8±8,23)**	43 (34,4±8,33)**	475 (85,74±2,91)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

Первая беременность достоверно чаще была у пациенток групп 1 и 2 по сравнению с пациентками группы 3 (47,63%, 52%, 35,37% соответственно) ($p < 0,05$). В группе 3 преобладали пациентки с повторной беременностью и

предстоящими первыми родами по сравнению группами 1 и 2 (38,08%, 16,56%, 24,8% соответственно) [$p < 0,05$].

Частота пациенток с повторной беременностью и повторными родами в группах 1, 2, и 3 статистических различий не имела ($p > 0,05$).

При межгрупповом сравнении первобеременные, повторнобеременные/первородящие достоверно чаще отмечались в 1А подгруппе (36,36%) и в 3–5 раз реже в 1Б подгруппе (12,27%, 3,51% соответственно) [$p < 0,05$].

В подгруппе 2Б доля первобеременных, повторнобеременных/первородящих пациенток (30,40%, 16% соответственно) была значимо больше по сравнению с женщинами в подгруппе 2А (21,6%, 8,8% соответственно) ($p < 0,05$). Данные паритета беременностей представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Паритет беременностей у пациенток сформированных групп

Паритет беременностей	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220) абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51) абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74) абс (%)	
Первобеременные	412 (35,36±2,76)*	143 (12,27±1,88)*	27 (21,6±7,21)**	38 (30,4±8,06)**	196 (35,37±3,98)
Повторнобеременные/ первородящие	187 (16,05±2,11)*	41 (3,51±1,06)*	11 (8,8±4,97)**	20 (16±6,43)**	211 (38,08±4,04)
Повторнобеременные/ повторнородящие	346 (29,69±2,62)*	36 (3,09±0,99)*	13 (10,4±5,35)	16 (12,8±5,86)	147 (26,53±3,68)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

3.2. Результаты пренатального скрининга первого триместра у пациенток сформированных групп

Ранний пренатальный скрининг 1-го триместра был проведен в сроках 11–13,6 недель. РПС начинался с измерения роста, массы беременной, 2-кратного, с интервалом в 5 минут, измерения артериального давления на обеих руках с вычислением среднего его значения. Данные результатов РПС представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Комплексная характеристика результатов раннего пренатального скрининга у беременных сформированных групп

Показатели РПС	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220) абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51) абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74) абс (%)	
Случаи со ср. АД МоМ > 1,15	219 (18,79±1,08) *	51 (4,37±2,43)*	8 (6,40±5,19)	12 (9,60±4,30)	89 (16,06±3,06)
ср. АД, МоМ	1,24±1,28*	1,23±1,29*	1,10±1,01	1,09±1,00	1,01 (±1,0)
Случаи с ПИ МА, МоМ > 1,5	227 (19,48±1,10) *	53 (4,54±2,48)*	13 (10,40±6,47)* *	18 (14,40±5,13)**	22 (3,97±1,63)
Пульсационный индекс в маточных артериях, ср. ПИ, МоМ	1,33±1,35*	1,32±1,30*	1,29±1,27**	1,30±1,29**	1,02 ±1,05
Случаи с PAPP-A < 0,5 МоМ	252 (21,63±1,14) *	58 (4,97±2,59)*	19 (15,20±7,61)* *	28 (22,40±6,09)**	55 (9,92±2,49)
PAPP-A, МоМ	0,32±0,31*	0,33±0,31*	0,30±0,29**	0,29±0,30**	1,04 ±1,09
Случаи с ложно положительными рисками ХА плода	171 (14,67±0,98) *	40 (3,43±2,17)*	8 (6,40±5,19)**	11 (8,80±4,14)**	12 (2,16±1,21)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

Повышение уровня среднего АД (МоМ) значительно чаще отмечалось у пациенток в 1-й группе по сравнению пациентками в группах 2 и 3 (23,2% (1,25±1,24 МоМ), 16,80% (1,10±1,10 МоМ) и 16,06% (1,01±1,0 МоМ) соответственно) ($p < 0,05$).

По данным доплерометрии повышение показателя среднего ПИ в МА (МоМ) почти в 6 раз чаще выявлялось у беременных 1-й группы – 24,03% (1,32±1,32 МоМ), и 2-й группы – 24,08% (1,29±1,28 МоМ) по сравнению с пациентками 3-й группы – 3,97% (1,02±1,05 МоМ) [$p < 0,05$].

По сравнению с беременными в 3-й группе, у пациенток 1-й и 2-й групп значительно чаще отмечалось снижение уровня биохимического маркера PAPP-A 26,69% (0,34 МоМ), 38,4% (0,31±0,29 МоМ) и 9,92% (1,04±1,02 МоМ) соответственно [$p < 0,05$].

Случаи получения ложноположительных результатов высокого риска рождения ребенка с ХА более чем в 7 раз чаще отмечены среди беременных 1-й и 2-й групп (18,11% и 14,4% соответственно) по сравнению с пациентками группы 3 (2,13±%) [$p < 0,05$].

3.3. Особенности течения I триместра беременности у пациенток в анализируемых группах

Неосложненное течение первого триместра беременности значимо чаще отмечено среди пациенток 3-й группы (90,9%), а наибольшая частота развития различных осложнений отмечена в подгруппе 2Б (51,2%) [$p < 0,05$]. Особенности течения I триместра беременности у пациенток сформированных групп представлены в Таблице 3.6.

При межгрупповом попарном сравнении выявлено отсутствие значимых различий в частоте осложнений первого триместра между подгруппами 1А и 1Б.

Наиболее частым осложнением первого триместра была угроза прерывания беременности.

Данное осложнение максимально зафиксировано практически у каждой 10-й пациентки в подгруппе 1А (9,27%), 1Б (2,23%), и минимально у беременных в подгруппе 1Б (2,23%). В 3-й группе данное осложнение выявлялось у 1,98% ($p < 0,05$).

Беременные группы 3 имели самый низкий показатель начавшегося выкидыша (0,72%) по сравнению с подгруппами 1А, 2А, 2Б (8,41%, 5,6%, 6,4% соответственно) [$p < 0,05$].

У пациенток подгрупп 1А и 2Б рвота беременных отмечалась в 6 раз чаще (6,09% и 6,40% соответственно) по сравнению с группой 3 (1,99%) [$p < 0,05$].

Течение беременности достоверно чаще осложнялось развитием железодефицитной анемии у пациенток подгрупп 1А, 2А и 2Б (4,55%, 4%, 6,4% соответственно) по сравнению с пациентками в группе 3 (2,17%) [$p < 0,05$].

Бессимптомная бактериурия значимо чаще диагностирована среди беременных в подгруппе 2Б (1,60%) по сравнению с 3 группой (0,9%) ($p < 0,05$). В остальных подгруппах достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 3.6 – Особенности течения I триместра беременности у пациенток сформированных группах

Осложнения I триместра беременности	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220) абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51) абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74) абс (%)	
Угрожающий выкидыш	108 (9,27±1,67)*	26 (2,23±0,85)*	5 (4,00±3,44)**	9 (7,20±4,53)**	11 (1,98±1,16)
Начавшийся выкидыш	98 (8,41±1,59)*	11 (0,94±0,57)*	7 (5,60±4,03)**	8 (6,40±4,29)**	4 (0,72±0,83)
Железодефицитная анемия	53 (4,55±1,20)*	15 (1,29±0,65)*	7 (5,60±4,06)**	8 (6,40±4,29)**	12 (2,17±1,21)
Рвота беременных	71 (6,09±1,37)*	13 (1,11±0,60)*	5 (4,00±4,03)*	8 (6,40±4,29)*	11 (1,99±1,16)
Бессимптомная бактериурия	17 (1,46±0,69)*	4 (0,34±1,13)*	1 (0,80±1,74)	2 (1,60±2,20)	5 (0,90±0,83)
Острые респираторные заболевания	14 (1,20±0,63)	4 (0,34±1,13)	–	1 (0,80±1,74)	8 (1,44±0,99)
Без осложнений	584 (50,12±2,87)*	147 (12,62±1,91)*	26 (20,80±7,76)**	38 (30,40±8,06)**	503 (90,9±2,42)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;
 ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

Также не обнаружено значимых различий в частоте встречаемости ОРВИ среди беременных сформированных групп ($p > 0,05$).

По приказу Минздрав РФ № 572н от 01.11.2012 всем беременным до 12 недель был рекомендован профилактический прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг в день. Проводилась медикаментозная коррекция развившихся осложнений (Таблица 3.7).

Анализ частоты медикаментозной терапии, проведенной пациенткам сформированных групп выявил, что более часто лечение получали беременные подгруппы 1Б (200/220, 90,9%), а в 3-й группе физиологическое течение первого триместра без использования лекарственных средств зафиксировано у 94,94% (526/554) женщин ($p < 0,05$).

Таблица 3.7 – Объем медикаментозной терапии, проводимой в I триместре беременности у пациенток сформированных групп

Лекарственные препараты	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220) абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51) абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74) абс (%)	
Препараты прогестерона	119 (10,21±10,21)*	105 (9,01±1,64)*	13 (10,40±5,35)**	14 (11,20±5,53)**	5 (0,9±0,83)
Препараты магния	131 (11,24±1,81)*	90 (7,72±1,53)*	9 (7,20±4,53)**	6 (8,1%±4,78)**	11 (1,98±1,16)
Сочетания препаратов магния с препаратами прогестерона	44 (3,78±1,10)*	5 (0,43±0,57)*	7 (5,60±4,03)**	9 (7,20±4,53)**	12 (2,16±1,21)
Без медикаментозной коррекции	651 (55,87±2,85)*	20 (1,72±0,75)*	22 (17,60±6,68)**	45 (36,0±8,41)**	526 (94,94±1,83)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

При межгрупповом сравнении было показано отсутствие значимых различий в частоте проводимой терапии у беременных подгрупп 1А и 2Б ($p > 0,05$). В подгруппе 2А (29/74, 39,19%) лечение назначалось значимо чаще, по сравнению с подгруппой 2Б (29/51, 56,86%) [$p < 0,05$].

Согласно данным Таблицы 3.7 было показано, что наиболее часто магниальная терапия проводилась у пациенток подгруппы 1А (11,24%) что обусловлено большей частотой развития у них начавшегося выкидыша. При сравнении между подгруппами, наименьшая частота применения препаратов магния отмечена у беременных 3-й группы (1,98%), при сравнении между подгруппами различия были выявлены для подгрупп 1А и 2А ($p = 0,04$) и 1А и 2Б ($p = 0,03$).

Беременным в группе 2 (14,4±6,15%) чаще назначалась комплексная терапия препаратами магния и прогестерона по сравнению с беременными групп 1 и 3 (4,21% и 2,16% соответственно) ($p < 0,05$). При сравнении были выявлены различия для подгрупп 1Б и 2А ($p = 0,03$) и 1Б и 2Б ($p = 0,02$). Это обуславливалось отсутствием эффекта от проводимой монотерапии угрозы прерывания

беременности препаратами магния или препаратами прогестерона у данной когорты пациенток.

3.4. Особенности течения II триместра беременности у пациенток в анализируемых группах

Во втором триместре у 4 пациенток 1Б подгруппы из 220 (0,34%) беременность осложнилась истмико-цервикальной недостаточностью и завершилась поздним самопроизвольным выкидышем в сроках 17, 19 и 21 недель. Особенности течения II триместра беременности представлены в Таблице 3.8.

Течение второго триместра осложнялось угрозой прерывания беременности у пациенток подгрупп 1А и 2Б по сравнению с подгруппами 1Б и 2А (8,67% и 8% против 3,51% и 4% соответственно) [$p < 0,05$].

Угрожающие преждевременные роды осложнили течение беременности у пациенток всех исследуемых групп, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). При сравнении между подгруппами достоверные различия выявлены между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,03$) [$p = 0,02$].

Железодефицитная анемия достоверно чаще фиксировалась у беременных в группе 2 по сравнению с группой 3 (14,4% и 7,76% соответственно) [$p < 0,05$]. При сравнении между собой подгрупп 2А и 2Б достоверных статистических значений не выявлено ($p > 0,05$).

Бессимптомная бактериурия достоверно чаще зафиксирована в подгруппе 2А по сравнению с группой 3 (8,8% и 3,79% соответственно) [$p < 0,05$]. Гестационный сахарный диабет достоверно чаще развился у пациенток подгруппы 1А (20,43%) по сравнению с остальными подгруппами ($p < 0,05$).

Замедление роста плода (ПМП $< 10\%$) во втором триместре отмечалась у беременных всех подгрупп с максимальным показателем в подгруппе 1Б (7,20%) [$p < 0,05$].

Гестационный сахарный диабет (ГСД) статистически достоверно чаще развился в группе высокого риска развития ПЭ и ЗРП (25,5%) по сравнению с группой 2 (9,1%) и группой 3 (11,2%) [$p < 0,05$].

Таблица 3.8 – Особенности течения II триместра беременности у пациенток сформированных групп

Осложнения II триместра беременности	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3, абс. (%) (n = 554)
	Подгруппа 1А (n = 945). ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 220). ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 51). ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 74). ВР ЗРП (АК-)	
Угрожающий выкидыш	101 (8,67±1,62)*	41 (3,51±1,06)*	5 (4,00±3,44)**	10 (8,00±4,76)**	57 (4,87±1,79)
Угрожающие преждевременные роды	124 (10,64±1,77)	28 (2,40±0,88)	7 (5,6±4,03)	9 (7,20±4,53)	69 (12,45±2,75)
Железодефицитная анемия	96 (8,24±1,58)	27 (2,31±0,96)	9 (7,2±4,53)**	9 (7,20±4,53)**	43 (7,76±2,23)
Замедление роста плода (ПМП < 10‰)	28 (2,40±0,88)*	21 (1,80±0,76)*	1 (0,8±1,74)**	9 (7,2±4,53)**	0
Самопроизвольный поздний выкидыш	–	4 (0,34±0,57)*	–	–	–
Гестационный сахарный диабет	238 (20,43±2,32)*	59 (5,06±1,26)*	6 (4,00±3,44)	7 (5,60±4,03)	62 (11,2±2,63)
Бессимптомная бактериурия	38 (3,26±1,02)	27 (2,32±0,86)	11 (8,8±4,97)**	3 (2,40±2,68)**	21 (3,79±1,59)
Острые респираторные заболевания	70 (6,00±1,36)	56 (4,81±1,23)	3 (2,4±2,68)	0	24 (4,33±1,69)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;
 ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

При развитии осложнений всем пациенткам проводилась медикаментозная коррекция. Данные об объеме лечения представлены в Таблице 3.9.

Магнезиальная и токолитическая терапия достоверно реже проводилась беременным в подгруппе 1Б (3,34% и 2,4% соответственно) по сравнению с остальными подгруппами ($p < 0,05$).

Применение низкомолекулярных гепаринов достоверно чаще отмечается у беременных в подгруппах 1А и 2 А (15,02% и 20% соответственно) по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$).

Это обусловлено наличием у пациенток отягощенного соматического анамнеза (антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки), а также беременности, наступившей в результате ВРТ.

Таблица 3.9 – Характеристика медикаментозной терапии, проводимой беременным сформированных групп во II триместре

Медикаментозная терапия	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) абс (%)	Подгруппа 1Б (n = 220) абс (%)	Подгруппа 2А (n = 51) абс (%)	Подгруппа 2Б (n = 74) абс (%)	
Магнезиальная терапия	115 (9,87±1,71)	39 (3,34±2,14)	7 (5,6±4,87)	12 (9,6±4,30)	57 (10,23±2,52)
Токолитическая терапия (гинипрал, атосибан)	118 (10,13±1,73)	28 (2,40±1,82)	11 (8,80±6,01)**	14 (11,2±4,61)**	68 (12,27±2,73)
Низкомолекулярные гепарины	175 (15,02±2,05)*	31 (2,66±1,92)*	25 (20,00±8,48)* *	17 (13,60±2,35)* *	19 (3,43±1,52)
Микронизиро-ванный прогестерон	163 (13,99±1,99)*	41 (3,52±2,19)*	23 (18,4±8,22)**	14 (11,2±4,61)**	19 (9,57±2,45)
Препараты железа	96 (8,24±1,58)	26 (2,23±1,76)	9 (7,2±5,48)**	9 (7,2±3,78)**	41 (7,40±2,18)
Фосфомицина трометамол	38 (3,26±1,02)*	27 (2,32±1,79)*	11 (8,80±6,01)**	3 (2,4±2,24)**	21 (3,79±1,59)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 1 с группой 3;

** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных группы 2 с группой 3

Микронизированный прогестерон в 2 раза чаще принимали беременные подгруппы 2Б в по сравнению с беременными группы 3 (18,4% и 8,57% соответственно ($p < 0,05$)). Терапия железодефицитной анемии препаратами железа значительно реже осуществлялась в подгруппе 1Б (2,23%) по сравнению с остальными подгруппами ($p < 0,05$). Лечение бессимптомной бактериурии достоверно чаще проводилась антибактериальным препаратом фосфомицином трометамолом беременным группы 2А (8,80%) по сравнению с остальными подгруппами ($p < 0,05$)).

Профилактика респираторного дистресс синдрома (РДС) плода была проведена всем пациенткам с угрожающими преждевременными родами: в подгруппе 1 – 152/1165 (13,05%), в группе 2 – 26/125 (20,8%) и в группе 3 – 8/554 (1,44%) по схеме: дексаметазон 6 м/г в/м с интервалом 12 часов. Наиболее достоверно чаще профилактика дистресса плода проводилась беременным в группе 2 (20,8%) по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). Данные об объеме

3.5. Особенности течения III триместра беременности у пациенток в анализируемых группах

В III триместре антенатальная гибель плода произошла у 8 пациенток: в подгруппе 1А (n = 2, 0,21%), 1Б (n = 1, 0,45%), 2А (n = 1, 1,96%), 2Б (n = 3, 4,05%) и 3-й группы (n = 1, 0,1%) в сроке от 24 до 33 недель в связи с декомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью. Особенности течения III триместра беременности представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Особенности течения III триместра беременности у пациенток сформированных групп

Осложнения III триместра беременности	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945). ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 220). ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 51). ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 74). ВР ЗРП (АК-)	
Угрожающие преждевременные роды	137 (11,8±0,89)*	51 (4,39±2,47)	19 (15,2±7,61)	22 (17,6±5,56)	41 (7,4±2,18)
Ранняя преэклампсия (до 34 недель)	10 (0,86±0,27)*	41 (3,53±2,22)	2 (1,6±2,66)**	3 (2,4±2,24)	–
Поздняя преэклампсия (после 34 недель)	28 (2,41±0,42)	33 (2,84±2,00)	5 (4,0±4,15)	6 (4,8±3,12)	11 (1,98±1,16)
Умеренная ЗРП (ПМП 3–9‰)	16 (1,34±0,32)*	9 (0,77±1,20)	2 (1,6±2,66)**	4 (3,2±2,57)	6 (1,08±0,86)
Тяжелая ЗРП (ПМП < 3‰)	12 (1,03±0,28)*	31 (2,67±1,94)	1 (0,8±2,11)**	5 (4,0±2,86)	–
Железодефицитная анемия	101 (8,67±0,78)*	33 (2,84±2,00)	24 (19,20±8,35)	18 (14,4±5,13)	17 (3,06±1,43)
Инфекция мочевыделительной системы (бессимптомная бактериурия)	41 (3,53±0,51)*	18 (1,55±1,49)	12 (9,6±6,25)**	5 (4,00±2,86)	64 (11,55±2,66)
Острые респираторные заболевания	72 (6,20±0,66)*	28 (2,41±1,85)	17 (13,6±7,27)**	11 (8,80±4,14)	14 (2,53±1,31)
Антенатальная гибель плода	2 (0,17)	1 (0,09)	1 (0,80)**	3 (2,40)	1 (0,18)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

Родоразрешение у всех беременных с антенатальной гибелью плода

произошло через естественные родовые пути после медикаментозной подготовки. Морфологически были подтверждены дистрофические изменения, нарушения созревания ворсинчатого хориона, инфаркты плаценты и выпадение фибриноида.

Угрожающие преждевременные роды в 2 раза достоверно чаще фиксировались у беременных в группе высокого риска развития ПЭ и ЗРП 188/1161 (16,19%) и в 4,7 раза чаще у беременных группы высокого риска развития ЗРП 41/125 (32,8%) по сравнению с пациентками в 3-й группе 41/554 (7,4%) [$p < 0,05$]. При попарном сравнении выявлены достоверные различия между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Ранняя преэклампсия (до 34 недель) развилась у беременных во всех группах высокого риска. В 1-й группе у 51/1161 (4,39%), в 2-й группе у 5/125 (4,0%), что было значимо достоверно больше по сравнению с пациентками в 3-й группе (развитие ранней ПЭ в этой группе зафиксировано не было) ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении ранняя ПЭ в 3,5 раза чаще развилась у пациенток в подгруппе высокого риска развития ПЭ и ЗРП без приема ацетилсалициловой кислоты ($p < 0,05$).

Поздняя преэклампсия (после 34 недель) развилась чаще у беременных во всех группах высокого риска по сравнению с группой 3. В 1-й группе у 61/1161 (5,25%), во 2-й группе у 11/125 (8,8%), что было достоверно больше по сравнению с беременными в 3-й группе 11/554 (1,98%) [$p < 0,05$]. При межгрупповом сравнении достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Задержка роста плода развилась во всех исследуемых группах.

Умеренная задержка роста плода (ПМП 3–9%) у беременных развилась во всех группах исследования. В 1-й группе у 25/1161 (2,15%), во 2-й группе у 6/125 (4,8%), что было достоверно больше по сравнению с пациентками в 3-й группе 6/554 (1,08%) ($p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении умеренная ЗРП достоверно чаще развивалась у пациенток в 2Б (4,00%) по сравнению с остальными подгруппами и группой 3 ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении выявлены статистически значимые различия между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,03$) [$p = 0,04$].

Развитие тяжелой ЗРП также зафиксировано у беременных во всех группах

высокого риска. Суммарно в 1-й группе у 43/1161 (3,7%), максимально во 2-й группе у 6/125 (4,8%) беременных, что было значимо достоверно больше по сравнению с группой 3, в которой данное осложнение не отмечалось ($p < 0,05$).

При попарном сравнении наибольший показатель тяжелой формы ЗРП зафиксирован в подгруппах 1Б и 2Б (2,67% и 4,00% соответственно), наименьший в подгруппах 1А и 2А (1,03% и 0,8% соответственно), выявлены достоверные различия ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Железодефицитная анемия развивалась почти у каждой 5-й пациентки в подгруппе 2А (19,20%). Выявлены значимые отличия при сравнении подгрупп 1А (8,7%) и 1Б (2,84%) и 2А (19,2%) и 2Б (14,4%) [$p < 0,05$].

Инфекции мочевыделительной системы (бессимптомная бактериурия) с чаще зафиксирована у пациенток в группе 3 – 64/554 (11,55%), наименьший показателем отмечен у беременных в подгруппе 1Б – (1,55%) [$p < 0,05$].

При межгрупповом сравнении выявлены различия между подгруппами 1Б и 2А ($p = 0,03$) [$p = 0,04$].

Аntenатальная гибелью плода осложнилось течение беременности у беременных во всех группах исследования: 1А ($n = 2$; 0,17%), 1Б ($n = 1$; 0,09%), 2А ($n = 1$; 0,8%), 2Б ($n = 3$; 2,4%) и 3-й группы ($n = 1$; 0,18%) в сроках от 24 до 33 недель в связи с декомпенсацией хронической плацентарной недостаточности.

Родоразрешение у всех беременных с антенатальной гибелью плода произошло через естественные родовые пути после медикаментозной подготовки. Морфологически были подтверждены дистрофические изменения, нарушения созревания ворсинчатого хориона, инфаркт и выпадение фибриноида.,

Анализ осложнений в III триместре беременности показал, что у пациенток 1А подгруппы на фоне применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота развития ранней преэклампсии, была значимо ниже, чем у беременных подгрупп 1Б без применения ацетилсалициловой кислоты. По данным Таблицы 3.10 выявлено, что частота развития тяжелой ЗРП у беременных подгрупп высокого риска, получающих профилактическое лечение ацетилсалициловой кислотой 150 мг в 2,5–4 раза ниже, чем у пациенток в подгруппах, в которых прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг не

осуществлялся. С учетом сопоставимости и однородности выборки, полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты. Анализ также показал, что на фоне применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг преобладают умеренные формы ЗРП и ПЭ, в то время как в подгруппах без приема ацетилсалициловой кислоты характерно развитие и преобладание тяжелых форм ЗРП и тяжёлого течения преэклампсии.

Магнезиальная терапия осложнений III триместра чаще проводилась беременным как в группе высокого риска развития ПЭ и ЗРП – 138/1161 (11,89%), так и в группе высокого риска изолированного развития ЗРП с максимальным достоверным значением 25/125 (20%) в сравнении с группой контроля – 15/554 (2,7%) [$p < 0,05$]. При межгрупповом сравнении беременным в подгруппе с высоким риском сочетанного риска развития ПЭ и ЗРП (1Б), где прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг не проводился, назначение магнезиальной терапии потребовалось в 1,8 раза чаще чем беременным этой же группы, где прием ацетилсалициловой кислоты был осуществлен (1А) (7,06% и 4,82% соответственно), выявлены достоверные различия между подгруппами ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Проведение токолитической терапии значимо чаще потребовалось беременным 2-й группы – 41 женщине из 125 (32,8%) по сравнению с проведением терапии беременным 3-й группы 26/554 (4,69%). Межгрупповое сравнение выявило статистические различия между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,03$) [$p = 0,02$].

Прием низкомолекулярных гепаринов достоверно чаще осуществлялся в 6 раз чаще пациенткам группы высокого риска развития ЗРП 50/125 (40%) по сравнению с беременными 3-й группы 18/554 (3,25%) [$p < 0,05$]. При сравнении подгрупп между собой наибольшее различие выявлено между подгруппами 1А и 1Б ($13,87 \pm 0,95\%$ и $2,5 \pm 0,43\%$ соответственно) на уровне ($p = 0,01$) [$p = 0,03$].

Прием препаратов микронизированного прогестерона у беременных подгруппы 2А осуществлялся в 6 раз чаще чем у беременных группы 3 ($13,6 \pm 7,27\%$ и $2,52 \pm 1,31$ соответственно) [$p < 0,05$]. Межгрупповое сравнение выявило различие между подгруппами 1А и 2А на уровне ($p = 0,04$) [$p = 0,03$].

Терапия препаратами железа в исследуемых группах статистического различия не имела ($p > 0,05$). Антибактериальная терапия инфекции мочевыделительной системы препаратами группы защищенных пенициллинов достоверно чаще проводилась беременным группы 2 21/125 (16,8%) по сравнению с группой 3 – 58/554 (10,47%). При межгрупповом сравнении установлены различия между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,02$) [$p = 0,04$]. Объем медикаментозной терапии в III триместре представлен в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Особенности медикаментозной терапии, проводимой в III триместре у пациенток сформированных групп

Медикаментозная терапия	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1165, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945). ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 220). ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 51). ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 74). ВР ЗРП (АК-)	
Магнезиальная терапия	56 (4,82±0,59)*	82 (7,06±3,08)	11 (8,8±6,01)	14 (11,2±6,69)	15 (2,70±1,35)
Токолитики (гинипрал/атосибан)	124 (10,68±0,85)*	47 (4,05±2,37)	18 (14,40±7,44)	23 (18,4±5,74)	26 (4,69±1,76)
НМГ	161 (13,87±0,95)*	29 (2,50±0,43) ^x	23 (18,40±8,22)	27 (21,6±6,32)	18 (3,25±1,48)
Микронизированный прогестерон	101 (8,67±0,77)*	–	17 (13,60±7,27)*	–	14 (2,52±1,31)
Препараты железа	54 (4,65±0,58)	41 (3,53±2,22)	5 (4,00±4,15)	6 (4,8±3,28)	37 (6,68±2,08)
Антибактериальная терапия инфекции мочевыделительной системы	33 (2,84±0,46)	23 (1,99±1,68)	14 (11,20±6,69)*	7 (5,60±3,53) ⁺	58 (10,47±2,55)
Профилактика РДС у плода	26 (2,24±0,41)*	108 (9,30±3,50)	11 (8,80±6,01)*	16 (12,80±5,13)	6 (1,08±0,86)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода проводилась в связи с выраженной угрозой преждевременных родов в группе 3 – 6/554 (1,08%), в 1-й и 2-й группах в связи с выраженной угрозой преждевременных родов, а также при подготовке к досрочному родоразрешению 134/1161 (11,54%) и 27/125 (21,6%)

соответственно по схеме: дексаметазон 6 мг в/м с интервалом 12 часов. В группе 2 (21,6%) достоверно чаще проводилась профилактика РДС плода по сравнению с остальными группами ($p < 0,05$). Выявлены статистически значимые различия между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Маловодие (ИАЖ < 80 мм) достоверно чаще отмечалось у беременных в группе изолированного высокого риска развития ЗРП 20/125 (16%) и в группе высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП 91/1161 (11,28%) по сравнению с пациентками в 3-й группе 23/554 (4,16%) [$p < 0,05$].

У пациенток в подгруппе 2Б (11,2%) маловодие отмечалось почти в 3 раза чаще по сравнению с беременными в остальных подгруппах ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий показателя частоты многоводия в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Данные отображены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Исследование количества амниотической жидкости у пациенток сформированных групп

Показатели количества околоплодных вод	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1161, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) ВР ПЭ+ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 216) ВР ПЭ+ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Маловодие (ИАЖ < 80 мм)	54 (4,65±0,58)	37 (3,19±2,12)	6 (4,8±4,53)*	14 (11,2±4,61)	23 (4,16±1,66)
Многоводие (ИАЖ > 240 мм)	31 (2,67±0,44)	28 (2,41±0,43)	2 (1,6±2,66)	2 (1,6±1,83)	19 (3,44±1,52)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

Нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков (ПИ $>95\%$ в МА и АП) без признаков ЗРП достоверно чаще отмечалось у беременных во всех группах как сочетанного высокого риска развития ПЭ и ЗРП – 147/1161 (12,66%), так и изолированного высокого риска развития ЗРП – 20/125 (16%) по сравнению пациенткам группы контроля – 6/556 (1,08%). При межгрупповом сравнении отсутствие нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков (ПИ $> 95\%$ в МА и АП) достоверно чаще (в 6 раз)

отмечалось у беременных подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП, принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг по сравнению с женщинами в 1Б подгруппе (71,31% и 12,32% соответственно) [$p < 0,05$].

Частота нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков без признаков ЗРП у беременных подгруппы 1А была в 3 раза ниже по сравнению с беременными в подгруппе 1Б. При межгрупповом сравнении отмечаются достоверные различия между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,02$) [$p = 0,04$] и 2А и 2Б ($p = 0,02$) [$p = 0,03$].

Доля нарушений маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков (ПИ $> 95\%$ в МА и АП) с признаками ЗРП статистически значимо различалась у беременных в подгруппе 2А (0,8%) и 2Б (5,6%). При межгрупповом попарном сравнении отмечаются достоверные различия ($p = 0,01$) [$p = 0,04$].

Нарушение кровотока в маточно-плацентарном коллекторе без развития ЗРП наиболее часто выявлялось у беременных 2-й группы, в среднем составляя 16% ($p < 0,05$), а у пациенток с диагностированной ЗРП в подгруппе 2Б достигала 5,6%. Данные представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Результаты доплерометрического исследования у пациенток сформированных групп

Показатели ср. ПИ в маточных артериях	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1161, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) ВР ПЭ+ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 216) ВР ПЭ+ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Нарушение кровотоков в МА, АП (ПИ $> 95\%$) без РП	105 (9,04 $\pm$ 0,79)*	42 (3,62 $\pm$ 2,25)	8 (6,4 $\pm$ 5,19)**	12 (9,6 $\pm$ 5,39)	6 (1,08 $\pm$ 1,98)
Нарушение кровотоков в МА, АП (ПИ $> 95\%$)+ЗРП	12 (1,03 $\pm$ 0,28)*	31 (2,67 $\pm$ 1,94)	1 (0,8 $\pm$ 2,11)**	7 (5,60 $\pm$ 4,28)	0
Без нарушений	828 (71,31 $\pm$ 1,24)*	143 (12,32 $\pm$ 3,96)	42 (33,60 $\pm$ 6,72)**	55 (44,00 $\pm$ 6,01)	548 (98,37 $\pm$ 1,00)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** - $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

Изолированное нарушение маточно-плацентарного кровотока без развития

ЗРП значимо чаще развивалось у беременных 1А и 2Б подгруппы (9,04 и 9,6% соответственно), что в 9 раз превышало показатели у пациенток 3-й группы ($p < 0,05$).

Анализ доплерометрических показателей маточно-фето-плацентарного кровотока у пациенток обеих групп высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и высокого риска изолированного развития ЗРП показал, что частота случаев повышения пульсационного индекса выше 95% в артерии пуповины и маточных артериях без развития ЗРП была в среднем 14 раз выше, чем у беременных 3-й группы. По данным Таблицы 3.13 выявлено, что частота случаев повышения пульсационного индекса выше 95% в артерии пуповины и маточных артериях с развитием ЗРП у беременных подгруппы высокого риска изолированного развития ЗРП, принимавших профилактическое лечение ацетилсалициловой кислотой в ежедневной дозе 150 мг в среднем в 5 раза ниже, чем у пациенток в подгруппе 2Б. С учетом сопоставимости и однородности выборки, полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг, позволяющего снизить частоту нарушений маточно-фето-плацентарного кровотока с развитием ЗРП.

Досрочное родоразрешение в III триместре проведено в обеих группах высокого риска у 143 пациенток посредством операции кесарева сечения. Показаниями для досрочного родоразрешения явились: в 1-й группе – тяжелая преэклампсия и тяжелая форма ЗРП, у 96 из 1161 (8,23%) беременных во 2-й группе – тяжелая форма ЗРП у 27 из 125 (21,60%) пациенток, в контрольной группе досрочного родоразрешения не было.

Досрочное родоразрешение и ранние преждевременные роды (28,0–30,6 дн.) у беременных в подгруппе 1Б зафиксированы на уровне 0,34%, в подгруппе 1А ранних преждевременных родов отмечено не было ($p < 0,05$).

У беременных в подгруппе 1А (1,89%) досрочное родоразрешение проводилось статистически достоверно реже по сравнению с пациентками подгруппы 1Б (4,91%) [$p < 0,05$], и было обусловлено прогрессированием преэклампсии.

Анализ сроков досрочного родоразрешения показал, что у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП, где осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота ранних преждевременных родов (в сроках 28,0–30 недель 6 дней) была в 1,5 раза ниже, а преждевременных родов (в 31,0 – 33 недели и 6 дней) в 4 раза ниже по сравнению с беременными в подгруппе 2Б без применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг. По данным Таблицы 3.14 выявлено, что частота досрочного родоразрешения у беременных подгрупп 1А и 2А, получающих профилактическое лечение ацетилсалициловой кислоты 150 мг значительно ниже, чем у пациенток подгрупп высокого риска без приема препарата. Сроки досрочного родоразрешения представлены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Досрочное родоразрешение у пациенток в исследуемых группах

Сроки досрочного родоразрешения	Группы обследованных				
	Группа 1, n = 1161, абс (%)		Группа 2, n = 125, абс (%)		Группа 3, n = 554, абс (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) ВР ПЭ+ЗРП (АК+)	Подгруппа 1 Б (n = 216) ВР ПЭ+ЗРП (АК-)	Подгруппа 2 А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2 Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Очень ранние преждевременные роды (24–27 недель и 6 дней)	0	0	0	0	0
Ранние преждевременные роды (28–30 недель и 6 дней)	0*	4 (0,34±1,20)	1 (0,80±2,11)**	2 (1,6±1,83)	0
Преждевременные роды 31–33 недели и 6 дней)	22 (1,89±0,37)*	57 (4,91±2,60)	1 (0,80±2,11)**	5 (4,00±2,86)	0
Поздние преждевременные роды 34–36 недель и 6 дней)	2 (0,17±0,27)*	11 (0,95±1,20)	2 (1,6±2,66)**	16 (12,80±4,88)	0

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

С учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных групп высокого риска, что способствует снижению частоты досрочного родоразрешения у пациенток данной когорты.

3.6. Фетальные потери у пациенток в сформированных группах

Во всех исследуемых группах зафиксированы случаи фетальных потерь. В группах высокого риска произошли у 11 из 1290 (0,85%), в 3-й группе у 1 из 554 (0,18%) беременных. До 22 недель беременности (в сроках 17, 19 и 21 недель) поздний самопроизвольный выкидыш отмечался только у 4 пациенток из 220 (1,82%) в 1Б подгруппе и был обусловлен некоррегированной истмико-цервикальной недостаточностью. После 22 недель случаи антенатальной гибели плода зафиксированы во всех исследуемых группах: в 1А подгруппе у 2 из 945 (0,17%) пациенток в сроках 24 и 26 недель беременности, в 1Б подгруппе у 1 из 216 (0,09%) пациенток в сроке 27 недель беременности, во 2А подгруппе у 1 из 51 (0,80%) пациенток в сроке 29 гестации, во 2Б подгруппе у 3 из 74 (2,4%) в сроках 27, 29, 32 недель беременности, в 3-й группе у 1 из 554 (0,18%) пациенток в сроке 33 недели гестации. Общая частота фетальных потерь статистически значимо чаще регистрировалась в группе высокого риска развития ЗРП (3,2%) по сравнению с 3 группой 3 (0,18%) [$p < 0,05$]. Частота общих фетальных потерь в исследуемых группах представлен в Таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Частота общих фетальных потерь у пациенток сформированных групп

Триместры	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3, абс. (%), (n = 554)
	Подгруппа 1 А (n = 945), ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1 Б (n = 220), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2 А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2 Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
II триместр	0*	4 (0,34±1,59)	0	0	0
III триместр	2 (0,17±0,28)*	1 (0,9±1,18)	1 (0,8±2,94)**	3 (2,4±2,88)	1 (0,18±0,83)
Всего	2 (0,17±0,28)	5 (0,43±1,77)	1 (0,8±2,94)**	3 (2,4±2,88)	1 (0,18±0,83)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

При проведении анализа общей частоты фетальных потерь у беременных подгрупп высокого риска как изолированного развития ЗРП, так и сочетанного

развития ПЭ и ЗРП, в которых осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота случаев фетальных потерь была в 2,5 раза ниже, чем у пациенток в подгруппах без применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг ($p < 0,05$). С учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска и способствует снижению частоты случаев антенатальной гибели плода.

Во всех исследуемых группах после 22 недель беременности у 8 женщин (0,43%) отмечалась антенатальная гибель плода: в 1А подгруппе у 2 (0,17%), в 1Б подгруппе у 1 (0,09%), в 2А подгруппе у 1 (0,8%), в 2Б подгруппе у 3 (2,4%) и в 3-й группе у 1 (0,18%) пациенток. У 1840 (99,57%) женщин родились живые дети.

Во всех группах высокого риска масса мертворожденных плодов соответствовала $1,2 \pm 0,9\%$ к сроку гестации.

Причиной мертворождения у пациенток явилась декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность.

При макроморфологическом исследовании последа определялась гипоплазия плаценты, а при гистологическом исследовании выявлены дистрофические нарушения, образование синтициальных узелков, инфаркты, нарушение созревания ворсинчатого хориона, выпадением фибриноида.

Причиной мертворождения у пациентки в 3-й группе была острая асфиксия плода, обусловленная относительной короткостью и истинным узлом пуповины. Масса плода при рождении соответствовала 31%.

При межгрупповом сравнении наибольшая частота антенатальных потерь достоверно чаще отмечалась в подгруппе 2Б (2,4%) ($p < 0,05$). У беременных в группе высокого риска развития ЗРП частота мертворождения была в 2,5 раз выше по сравнению с группой высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и группой 3 ($p < 0,05$).

При попарном сравнении выявлены значимые различия между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,03$) [$p = 0,04$].

Данные частоты антенатальных потерь после 22 недель беременности

представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Частота антенатальных потерь в исследуемых группах после 22 недель беременности

Характеристика	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3, абс. (%), (n = 554)
	Подгруппа 1 А (n = 945), ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1 Б (n = 220), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2 А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2 Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Антенатальная гибель плода	2 (0,17)	1 (0,09)	1 (0,8)**	3 (2,4)	1 (0,18)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

Анализ антенатальных потерь показал, что наибольшая их частота зафиксирована у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП без профилактической ацетилсалициловой кислоты 150 мг.

На основании анализа Таблицы 3.16 можно сделать вывод, что с учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты случаев антенатальной гибели плода.

3.7. Оценка эффективности медикаментозной профилактики развития задержки роста плода на основе исходов родов, состояния новорожденных и соответствия массы новорожденных процентильным показателям в исследуемых группах

Суммарно преждевременные роды у беременных в группе высокого риска развития ЗРП произошли у 61/125 (48,8%), что статистически выше по сравнению с пациентками группы высокого риска развития ПЭ и ЗРП 93/1165 (7,98%) и группы контроля 56/554 (10,11%) ($p < 0,05$).

Очень ранних преждевременных родов (от 24 до 27 недель и 6 дней) ни в одной группе исследований зафиксировано не было.

Ранние преждевременные роды (с 28,0 по 30 недель и 6 дней) отмечались у

беременных подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП, в которой не проводился прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг у 4 из 216 (0,34%), в подгруппе у пациенток высокого риска развития ЗРП, где проводился прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг – у 1 из 51 (0,8%), в подгруппе женщин высокого риска развития ЗРП, без приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг – 2/74 (1,6%).

Преждевременные роды (с 31,0 по 33 неделю 6 дней) отмечались в подгруппе 1А у 22 из 945 (2,32%), в подгруппе 1Б у 57 из 216 (4,91%), в подгруппе 2А у 1 из 51 (0,8%), в подгруппе 2Б у 5 из 74 (4%) пациенток.

Поздние преждевременные роды (в сроках 34,0 – 36 недель и 6 дней) произошли в 1А подгруппе у 2 из 945 (0,17%), в 1Б подгруппе у 11 из 216 (0,95%), во 2А подгруппе у 2 из 51 (1,6%), в подгруппе 2Б у 16 из 74 (12,8%) женщин.

При межгрупповом сравнении ранние преждевременные роды (28,0–30,6 дн.) и преждевременные роды (31,0–33,6 дн.), обусловленные досрочным родоразрешением, достоверно чаще фиксировались в подгруппах 2Б (1,6% и 4% соответственно) против подгруппы 2А (0,8%) ($p < 0,05$).

Своевременные роды достоверно чаще происходили у пациенток в 1-й группе 1072/1165 (92,01%) и в 3-й группе 492/554 (88,81%) по сравнению с беременными 2-й группы 64/125 (51,2%) ($p < 0,05$).

При попарном сравнении выявлена достоверные различия в частоте развития преждевременных родов между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,03$) [$p = 0,02$]; в частоте развития своевременных родов между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,03$) [$p = 0,01$], между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,04$) [$p = 0,05$]. Данные представлены в Таблице 3.17.

Анализ сроков родоразрешения продемонстрировал, что у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП, где осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота преждевременных родов была в 3 раза ниже, чем в подгруппе 2Б без применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг.

Как видно из Таблицы 3.17 у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП с приемом ацетилсалициловой кислоты каждая третья беременность заканчивалась своевременными родами, а у пациенток без приема

ацетилсалициловой кислоты каждая пятая.

Таблица 3.17 – Сроки родоразрешения у пациенток в исследуемых группах

Сроки родоразрешения	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3, абс. (%), (n = 554)
	Подгруппа 1 А (n = 945), ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1 Б (n = 220), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2 А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2 Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Преждевременные	57 (4,91±0,60)	36 (3,10±2,06)	14 (11,2±5,48)**	47 (37,6±6,08)*+	56 (10,11±2,51)
Своевременные	888 (76,48±1,18)*	184 (15,84±4,34)	37 (29,6±6,61)	27 (21,6±6,01)	492 (88,81±2,63)
Запоздалые	0	0	0	0	6 (1,1±0,87)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

С учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты преждевременных родов.

Роды через естественные родовые пути произошли у пациенток в 1-й группе у 818/1161 (70,2%), во 2-й группе 55/125 (44%), в 3-й группе у 337/554 (60,80%).

У беременных в группе высокого риска развития ЗРП частота родов через естественные родовые пути достоверно ниже по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении выявлены различия между подгруппами 1А и 1Б ($p = 0,01$) [$p = 0,04$] и 2А и 2Б ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Путем операции кесарево сечения родоразрешены беременные в 1-й группе 305/1161 (26,2%), во 2-й группе 67/125 (53,6%), в 3-й группе 136/554 (24,5%). Данные о методах родоразрешения представлены в Таблице 3.18.

В подгруппах высокого риска развития ПЭ и ЗРП, частота кесарево сечения была приблизительно одинаковой, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

У беременных в группе высокого риска изолированного развития ЗРП частота родоразрешения путем операции кесарева сечения была в 4 раза выше по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$).

Таблица 3.18 – Методы родоразрешения у беременных сформированных групп

Способ родоразрешения	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3, абс. (%), (n = 554)
	Подгруппа 1 А (n = 945), ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1 Б (n = 220), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2 А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2 Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Роды через естественные родовые пути	767 (66,06±1,35)*	42 (4,39±2,47)	38 (30,4±6,61)**	17 (13,6±5,01)	337 (60,83±4,06)
Кесарево сечение	131 (11,28±0,87)	174 (14,99±4,30)	13 (10,4±6,69)**	54 (43,2±5,99)	136 (24,54±3,58)
Вакуум экстракция плода	47 (4,05±0,54)*	0	0	3 (2,4±2,24)	81 (14,62±2,94)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

У беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП, где проводился профилактический прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота кесарева сечения была достоверно в 4 раза ниже по сравнению с беременными подгруппы, в которой приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг не было (10,4% и 43,2% соответственно).

При межгрупповом сравнении выявлены различия между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,01$) [$p = 0,03$].

Вакуум экстракция плода в связи со слабостью родовой деятельности, дистрессом плода во 2-м периоде родов проводилась в 3,4 раза чаще у пациенток в 3-й группе у 81/554 (14,62%) по сравнению с пациентками в 1А подгруппе 47/945(4,97%) и во 2Б подгруппе 3/74 (4,05%) [$p < 0,05$].

Тяжелая ПЭ явилась показанием к кесареву сечению у 51 пациентки из 1161 в 1-й группе (4,39%), у 5 беременных из 125 во 2-й группе (4%). У беременных подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП, в которой осуществлялся

профилактический приемом ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота родоразрешения путем кесарева сечения в виду тяжелой ПЭ была в 3 раза ниже по сравнению с подгруппой без приема ацетилсалициловой кислоты ($p < 0,05$).

Кесарево сечение из-за тяжелой формы ЗРП выполнено у 61 из 1161 пациентки в 1-й группе (5,77%), что было статически достоверно меньше в 4 раза по сравнению с беременными во 2-й группе у 27 из 125 (21,6%).

Частота оперативного родоразрешения путем операции кесарево сечение в виду тяжелой формы ЗРП в подгруппе 1А (1,03%) была в 2,5 раза ниже по сравнению с пациентками в подгруппе 1Б ($p < 0,05$). В 1-й группе рубец на матке (после операции кесарева сечения, миомэктомии) явился причиной кесарева сечения у 54 беременных из 1161 (4,65%), во 2-й группе 9/125 (7,2%), что было достоверно ниже по сравнению с пациентками 3-й группы 66/554 (11,91%) [$p < 0,05$]. При попарном сравнении в подгруппе 2Б (5,6%) наличие рубца на матке достоверно чаще явилось показанием к кесареву сечению по сравнению с беременными подгруппы 2А (1,6%), выявлены достоверные различия ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в 5 раз чаще развивалась у пациенток в группах высокого риска по сравнению с беременными 3-й группы ($p < 0,05$). У беременных подгрупп высокого риска, в которых не проводился профилактический прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, ПОНРП развивалась в среднем в 2–2,5 раза чаще, что требовало проведение кесарева сечения по сравнению с пациентками в подгруппах высокого риска, принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг ($p < 0,05$).

Дистресс плода явился причиной кесарева сечения у 40/1161 (3,44%) беременных в группе высокого риска сочетанного развития ПЭ И ЗРП, что было достоверно ниже по сравнению с пациентками 2-й группы 8/125 (6,4%) и 3-й группы (5,59%) [$p < 0,05$]. При межгрупповом сравнении выявлены различия между подгруппами 2А и 2Б ($p = 0,01$) [$p = 0,03$]. Данные представлены в Таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Показания к кесареву сечению

Показания к к/с	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3, абс. (%), (n = 554)
	Подгруппа 1 А (n = 945), ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1 Б (n = 220), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2 А (n = 51) ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2 Б (n = 74) ВР ЗРП (АК-)	
Тяжёлая ПЭ	10 (0,86±0,28)*	41 (3,53±1,94)	2 (1,6±2,31)**	3 (2,4±2,24)	0
Тяжелая форма ЗРП	12 (1,03±0,28)*	27 (2,32±1,81)	1 (0,80±2,11)**	5 (4,0±2,86)	0
Рубец на матке	23 (1,98±0,38)	31 (2,67±1,94)	2 (1,6±2,66)**	7 (5,6±3,6)	66 (11,91±2,70)
Аномалия родовой деятельности	31 (2,67±0,50)	26 (2,24±1,78)	2 (1,6±2,66)**	4 (3,2±2,57)	21 (3,79±1,59)
ПОНРП	4 (0,34±0,49)*	14 (1,20±1,31)	1 (0,80±2,31)**	3 (2,4±2,24)	4 (0,72±0,83)
Дистресс плода	19 (1,63±0,40)	21 (1,81±1,60)	2 (1,6±2,66)**	6 (4,8±3,12)	31 (5,59±1,91)
Сочетанные фактора	4 (0,34±0,28)*	14 (1,20±1,31)	3 (2,4±3,24)**	5 (4,00±2,86)	14 (2,52±1,31)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

При проведении анализа показаний к проведению операции кесарева сечения было выявлено, что у беременных подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП, где осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота развития тяжелой ПЭ была значительно ниже, чем в подгруппе без применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг, что позволило снизить в 3 раза частоту проведения оперативного родоразрешения ($p < 0,05$). Как видно из Таблицы 3.19, у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП, у которых осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота проведения кесарева сечения ввиду тяжелой формы ЗРП была в 4 раза ниже по сравнению с беременными подгрупп без профилактического приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг ($p < 0,05$).

Также у беременных этой подгрупп отмечается снижение частоты ПОНРП в

среднем в 2,5 раза, по сравнению с беременными подгрупп высокого риска без приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг, что также в свою очередь снижало потребность в проведении кесарева сечения ($p < 0,05$). С учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты проведения кесарева сечения.

У женщин подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП (72,4%), где проводился профилактический прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота рождения детей с массой $> 10\%$ к сроку гестации была достоверно в 6 раз выше по сравнению с новорожденными у беременных в подгруппе 1Б (12,61%) [$p < 0,05$]. В подгруппах высокого риска развития ЗРП частота рождения детей с массой $> 10\%$ была практически одинакова, статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Рождение детей с умеренной задержкой роста (масса 3–9‰) статистически чаще отмечалось у пациенток в 1-й группе – 130/943 (13,78%) и во 2-й группе – 18/121 (14,88%) по сравнению с 3 группой: у 6/553 (1,08%) [$p < 0,05$]. При межгрупповом сравнении умеренная задержка роста у новорожденного отмечалась у пациенток в подгруппах 1А (7,94%) и 2Б (3,3%) по сравнению с новорожденными у женщин в подгруппах 1Б (3,28%) и 2А (1,65%) [$p < 0,05$].

В подгруппе беременных высокого риска развития ЗРП, в которой проводился прием ацетилсалициловой кислоты 150, дети с умеренной задержкой роста рождались в 2 раза реже, по сравнению с новорожденными в подгруппе женщин без приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг ($p < 0,05$).

Рождение детей с тяжелой формой ЗРП (масса новорожденного $< 3\%$) у статистически значимо чаще отмечалось у женщин во всех группах высокого риска по сравнению с пациентками в 3-й группе ($p < 0,05$). Новорожденные с тяжелой задержкой роста (масса новорожденного $< 3\%$) достоверно в 2 раза реже рождались у пациенток в 1-й группе 43/1158 (3,71%) по сравнению с рожденными детьми у женщин во 2-й группе 8/121 (6,61%) [$p < 0,05$].

У беременных подгрупп высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и изолированного риска развития ЗРП, принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг, частота рождения детей с тяжелой задержкой роста была в 2–4 раза ниже по сравнению с рожденными детьми у женщин в подгруппах высокого риска, не принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг. При попарном сравнении выявлены достоверные различия ($p = 0,01$) [$p = 0,04$].

Анализ массы новорожденных в соответствии с процентильными значениями показал, что прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг пациентками в подгруппах высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и изолированного риска развития ЗРП напрямую коррелирует со снижением частоты рождения детей как с умеренной, так и с тяжелой формами задержки роста.

На основании анализа Таблицы 3.20 можно сделать вывод, что с учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты рождения детей с тяжелой формой задержки роста в 4 раза.

Соответствие массы новорожденных при рождении процентильным значениям приведены в Таблице 3.20.

Суммарная доля рожденных детей с асфиксией статистически была выше в группах высокого риска по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$).

В удовлетворительном состоянии достоверно чаще рождались дети в подгруппе 1А (71,76%) по сравнению с новорожденными, рожденными в подгруппе 1Б (14,16%) [$p < 0,05$].

У беременных в подгруппе высокого риска развития ЗРП, в которой не проводился прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота рождения детей в удовлетворительном состоянии была в 2 раза чаще по сравнению с детьми, рожденными у женщин в подгруппе 2Б ($p < 0,05$).

Таблица 3.20 – Масса новорожденных у пациенток в соответствии с процентильными значениями в сформированных группах

Масса новорожденного, ‰	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1158), абс. (%)		Группа 2 (n = 121), абс. (%)		Группа 3 (n = 553), абс. (%)
	Подгруппа 1А (n = 943) ВР ПЭ+ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 215) ВР ПЭ+ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 50), ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 71), ВР ЗРП (АК-)	
Умеренная задержка (масса 3–9 ‰)	92 (7,94±0,74%)*	38 (3,28±2,15%*)	6 (1,65±4,18%**)	12 (3,3±3,46%)	6 (1,08±0,86 %)
Тяжелая задержка (масса < 3 ‰)	12 (1,03±0,28%)*	31 (2,67±1,95%)	1 (0,83±2,98%**)	7 (4,13±3,84%)	0
Масса > 10‰	839 (72,4±2,23%)*	146 (12,61±4,01%)	43 (38,84,0±5,06%)	52 (42,98±5,00%)	547 (98,55±1,00%)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

При межгрупповом сравнении частота рождения детей в состоянии легкой асфиксии у женщин подгруппы высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП, где не проводился профилактический прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, была в 5 раз ниже по сравнению с детьми у женщин в подгруппе 1А ($p < 0,05$).

Частота рождения детей в состоянии легкой асфиксии у пациенток в подгруппах высокого риска развития ЗРП достоверных различий не имела ($p > 0,05$).

Частота рождения детей в состоянии средней асфиксии у женщин в подгруппе высокого риска развития ЗРП, в которой осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, была в среднем в 5 раз ниже по сравнению с новорожденными, рожденными женщинами в подгруппах 2Б ($p < 0,05$).

Новорожденные с тяжелой асфиксией статистически значимо чаще в 5 раз рождались у пациенток подгруппы 2Б (4,96%) по сравнению с детьми, у пациенток в подгруппе 2А (0,82%) [$p < 0,05$].

Частота рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии у пациенток подгруппы 1А была незначительно ниже по сравнению с детьми пациенток в подгруппе 1Б, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Данные представлены

в Таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Состояние новорожденных при рождении

Состояние новорождённых	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1158), абс. (%)		Группа 2 (n = 121), абс. (%)		Группа 3 (n = 553), абс. (%)
	Подгруппа 1А (n = 943) ВР ПЭ+ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 215) ВР ПЭ+ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 50), ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 71), ВР ЗРП (АК-)	
Удовлетворительное	831 (71,76±1,24)*	164 (14,16±4,21)	36 (16,74±5,01)**	34 (28,10±6,01)	541 (97,83±1,21)
Легкая асфиксия	58 (5,00±0,60)*	7 (0,60±1,20)	9 (7,43±3,99)	12 (9,92±4,49)	7 (1,26±0,93)
Средняя асфиксия	31 (2,68±0,44)	13 (1,22±1,32) ^x	4 (3,3±3,81)**	19 (15,70±5,46)	4 (0,72±0,83)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

При анализе состояния новорожденных при рождении выявлено, что у пациенток подгрупп высокого риска развития ЗРП, где осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота рождения детей со средней и тяжелой асфиксией была в среднем в 5 раз ниже по сравнению с новорожденными у женщин в подгруппах без применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг.

С учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты рождения детей в состоянии средней и тяжелой асфиксии.

Наименьшее количество детей совместного пребывания матери и ребёнка достоверно чаще зафиксировано в группе высокого риска развития ЗРП 70/121 (57,85%) по сравнению с новорожденными у женщин в 1-й группе 997/1158 (86,09%) и в 3-й группе 508/553 (91,86%) [$p < 0,05$].

Из всех новорожденных, рожденных в группе обследованных, оказание медицинской помощи достоверно чаще потребовалось детям пациенток 2-й группы 51/121 (42,14%), по сравнению детьми женщин в 1-й группе 161/1158 (13,9%) и в

3-й группе 45/553 (8,14%) [$p < 0,05$]. Данные представлены в Таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Наблюдение за новорожденными в раннем неонатальном периоде

Масса новорожденного, %	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1158), абс. (%)		Группа 2 (n = 121), абс. (%)		Группа 3 (n = 553), абс. (%)
	Подгруппа 1А (n = 943) ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 215), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 50), ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 71), ВР ЗРП (АК-)	
Перевод в ОРИТН	92 (7,94±0,74%)*	38 (3,28±2,15%)	6 (1,65±4,18%)**	12 (3,3±3,46%)	6 (1,08±0,86 %)
Наблюдение и лечение в отделении новорожденных	12 (1,03±0,28%)*	31 (2,67±1,95%)	1 (0,83±2,98%)**	7 (4,13±3,84%)	0
Совместное пребывание	839 (72,4±2,23%)*	146 (12,61±4,01%)	43 (38,84,0±5,06%)	52 (42,98±5,00%)	547 (98,55±1,00%)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

Наблюдения и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) в 2 раза достоверно чаще требовалось детям пациенток группы 2 9/121 (7,44%) по сравнению с новорожденными женщин 1-й группы 54/1158 (4,66%) [$p < 0,05$].

При межгрупповом сравнении частота переводов в ОРИТН новорожденных пациенток в подгруппах высокого риска без профилактического приема ацетилсалициловой кислоты была достоверно значимо выше чем в подгруппах высокого риска, где прием препарата был осуществлен ($p = 0,02$) [$p = 0,04$].

Наблюдение и лечение в отделении новорожденных в 7 раза чаще требовалось детям пациенток подгруппы 1А (7,68%) и практически в 3 раза чаще новорожденным в подгруппе 2Б (7,68%), по сравнению с новорожденными в подгруппах 1Б и 2 А: различия достоверны ($p = 0,01$) [$p = 0,04$].

Новорожденным пациенток в подгруппе 2Б наблюдение и лечение в отделении новорожденных требовалось в 2 раза чаще по сравнению с детьми женщин в подгруппе 2А ($p < 0,05$).

Анализ состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде показал,

что частота переводов новорожденных в ОРИТН, дополнительного наблюдения и лечения в отделении новорожденных детей, рожденных женщинами в подгруппе высокого риска развития ЗРП, в которой прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг не осуществлялся, была в среднем в 2,5 раза больше, по сравнению с детьми пациенток подгруппы 2А. На основании анализа данных Таблицы 3.22 можно сделать вывод, что, с учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты рождения детей требующих интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения, а также дополнительного лечения и наблюдения.

3.8. Результаты морфологического исследования последа пациенток сформированных групп

Проведено макроскопическое и микроскопическое исследование всех последов у пациенток исследуемых групп.

При макроскопическом исследовании определялись плодово-плацентарный коэффициент и патология пуповины (оболочечное, краевое прикрепление пуповины). Нормальная морфологическая картина последа отмечалась в 1-й группе у 649 из 1165 (55,71%), во 2-й группе зафиксирован наименьшая частота нормальной морфологии последа у 35 из 125 (28%) пациенток, что было статистически достоверно ниже по сравнению с пациентками 3-й группы (63,54%) [$p < 0,05$]. Гипоплазия плаценты зафиксирована во 2-й группе у 54 из 125 (43,20%) и в 1-й группе у 432 из 1165 (37,08%) пациенток, что было статистически значимо выше по сравнению с 3-й группой (19,49%) [$p < 0,05$]. Патология пуповины достоверно чаще отмечалась у пациенток в 1-й группе у 342/1165 (29,35%), во 2-й группе у 36/125 (28,8%) по сравнению с 3 группой у 94/554 (16,96%) [$p < 0,05$]. При межгрупповом сравнении статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). Данные макроморфологического исследования последа представлены в Таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Результаты макроморфологического исследования последа у пациенток сформированных групп

Макроморфологическая характеристика плацента	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 116), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3 (n = 554), абс. (%)
	Подгруппа 1А (n = 943) ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 215), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 50), ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 71), ВР ЗРП (АК-)	
Гипоплазия плаценты	241 (20,74±1,12)	191 (16,39±4,41)	26 (20,80±6,01)	28 (22,40±6,09)	108 (19,49±3,30)
Оболочечное/краевое прикрепление пуповины	186 (16,01±1,02)	156 (13,40±4,06)	17 (13,60±5,01)	19 (15,20±5,29)	94 (16,96±3,13)
Без изменений	518 (44,46±1,34)*	131 (11,24±3,75)	8 (6,40±4,95)**	27 (21,60±6,09)	352 (63,53±4,01)
Оболочечное/краевое прикрепление пуповины	186 (16,01±1,02)	156 (13,40±4,06)	17 (13,60±5,01)	19 (15,20±5,29)	94 (16,96±3,13)
Без изменений	518 (44,46±1,34)*	131 (11,24±3,75)	8 (6,40±4,95)**	27 (21,60±6,09)	352 (63,53±4,01)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

При гистологическом исследовании частота дистрофических нарушений (фиброз, гиалиноз сосудов хориальной пластины, стромы ворсин хориона, кальциноз ворсин) в плаценте статистически значимо чаще фиксировалась у пациенток в обеих группах высокого риска с достоверно максимальным показателем во 2-й группе 96/125 (76,8%) по сравнению с беременными 3-й группы 138/554 (24,9%) [$p < 0,05$].

У пациенток в группе высокого риска развития ЗРП частота нарушения созревания ворсинчатого хориона была практически в 1,8 раза больше по сравнению с беременными группы высокого риска развития ПЭ и ЗРП и 3,8 раза больше по сравнению с группой 3 (45,6%, 24,81%, 11,9% соответственно) [$p < 0,05$]. Результаты гистологического исследования последа представлены в Таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Результаты гистологического исследования последа у пациенток сформированных групп

Микроморфологическая характеристика плаценты	Группы обследованных				
	Группа 1 (n = 1165), абс. (%)		Группа 2 (n = 125), абс. (%)		Группа 3 (n = 554), абс. (%)
	Подгруппа 1А (n = 945) ВР ПЭ + ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n = 216), ВР ПЭ + ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n = 51), ВР ЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n = 74), ВР ЗРП (АК-)	
Дистрофические нарушения	147 (12,61±1,27)	196 (16,82±5,01)	37 (29,60±6,22)**	59 (47,29±6,24)	138 (24,9±3,60)
Нарушение созревания ворсинчатого хориона	108 (9,27±0,99)**	181 (15,54±4,99)	23 (18,40±6,23)**	34 (27,02±5,84)	66 (11,9±2,70)
Образование синтициальных узелков	101 (8,67±1,04)*	176 (15,11±5,03)	22 (17,64±6,98)*+	56 (44,80±6,11)	74 (13,35±2,83)
Выпадение фибриноида	98 (8,41±1,18)*	177 (15,19±6,01)	25 (20,0±6,99)*+	69 (55,2±6,45)	75 (13,53±2,85)

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 1А с подгруппой 1Б; ** – $p < 0,05$ – при сравнении данных у беременных подгруппы 2А с подгруппой 2Б

По сравнению с пациентками 3-й группы, частота образования синтициальных узелков в группе высокого риска развития ПЭ и ЗРП была в 1,8 раза больше, а в группе высокого риска развития ЗРП этот показатель был превышен в 3,3 раза (13,53%, 24,29%, 80% соответственно) [$p < 0,05$].

Частота выпадения фибриноида у пациенток группы высокого риска развития ЗРП статистически достоверно превышала в 5,5 раз этот показатель по сравнению с беременными 3-й группы (75,2% и 13,53% соответственно). В группе 1 по сравнению с беременными 3-й группы частота выпадения фибриноида была выше в 1,8 раза (23,6% и 13,53% соответственно) [$p < 0,05$].

Частота инфарктов плаценты 13,56%, 16% достоверно чаще фиксировалась у пациенток 2-й группы по сравнению с женщинами в 3-й группе ($p < 0,05$).

При межгрупповом сравнении гистологической картины плацент женщин подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП, принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг частота нарушений созревания ворсинчатого хориона была в 1,7 раза, а инфарктов, образования синтициальных узелков, выпадения фибриноида в 2–2,3

раза достоверно значимо ниже по сравнению с плацентами женщин подгруппы высокого риска без применения ацетилсалициловой кислоты ($p = 0,02$) и ($p = 0,04$).

Инфаркты плаценты достоверно чаще в 2,4 раза отмечались у пациенток этой группы, у которых прием ацетилсалициловой кислоты не был проведен ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнении гистологической картины плацент пациенток подгруппы высокого риска развития ЗРП, не принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг, частота патологических изменений (дистрофические нарушения в плаценте, инфаркты, нарушение созревания ворсинчатого хориона, образование синтициальных узелков, выпадение фибриноида) была существенно значимо выше (в 2–2,5 раза) по сравнению с беременными подгрупп, в которых осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг ($p = 0,01$) и ($p = 0,03$).

Анализ макроморфологической картины последа показал, что гипоплазия плаценты отмечается у пациенток во обеих группах высокого риска, однако наибольшая частоты зафиксирована у беременных группы высокого риска развития ЗРП. При анализе гистологической картины установлено, что у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг напрямую коррелирует со снижением частоты развития патологических изменений в плаценте, лежащих в основе формирования плацентарной недостаточности и приводящих к развитию ЗРП. Частота патологических изменений в плацентах у женщин этой подгруппы в среднем в 2–2,5 раза ниже по сравнению с плацентами у женщин в подгруппе высокого риска, в которых не осуществлялся прием препарата.

Такой же вывод можно сделать и на основании анализа подгруппы высокого риска развития ПЭ и ЗРП, в которой осуществлялся прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг, где частота снижения патологических изменений в плаценте в 2–2,3 раза ниже по сравнению с пациентками этой же подгруппы, в которой не проводился прием препарата.

На основании анализа Таблицы 3.24 можно сделать вывод, что с учетом однородности и сопоставимости выборки, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может

способствовать снижению частоты патологических изменений в плаценте (дистрофических нарушений, нарушений созревания ворсинчатого хориона, образование синтициальных узелков, выпадение фибриноида, инфарктов), лежащих в основе формирования плацентарной недостаточности и приводящих к развитию ЗРП.

3.9. Оценка прогностической эффективности включения дополнительного третьего биохимического маркера плацентарного фактора роста (PlGF) при проведении раннего пренатального скрининга

В выборке беременных, которым при проведении раннего пренатального скрининга в расчет рисков был включен дополнительный третий биохимический маркер PlGF, группа высокого риска развития ЗРП составила 3,48%, группа высокого риска развития ПЭ 15,9%, группа высокого риска рождения ребенка с ХА 4,38%, что было статистически значимо выше при сравнении с этими показателями (2,09%, 10,98% и 3,67% соответственно) в группе беременных, у которых для расчета рисков использовалось 2 биохимических маркера (β ХГЧ и РАРР-А) ($p < 0,05$). При этом у данных пациенток частота рождения детей с массой $< 3\%$ (2,23%), развитие у беременных тяжелой ПЭ (4,57%) статистически значимо не отличалась от группы беременных, у которых в расчет рисков использовались 2 биохимических маркера – β ХГЧ и РАРР-А (2,84% и 4,43% соответственно) [$p > 0,05$].

При сравнении показателя доли родившихся детей с задержкой роста, реализовавшихся случаев ПЭ, статистически достоверных различий в обеих группах не выявлено ($p > 0,05$).

Группа высокого риска рождения ребенка с ХА у беременных, у которых дополнительно использовался третий биохимический маркер, составила 3,67%, что 1,8 раза выше по сравнению с этим показателем в группе беременных, где учитывались 2 биохимических маркера (1,99%) [$p < 0,05$].

Эффективность пренатального кариотипирования (ЭПК) [количество подтвержденных ХА методами пренатальной инвазивной диагностики в группе

высокого риска по данным скрининга] у беременных, у которых использовался дополнительный биохимический маркер PlGF составила 21,1% против 38,8% в группе беременных, где при расчете использовалось 2 биохимических маркера ($p < 0,05$). Данные представлены в Таблице 3.25.

Анализ оценки эффективности включения дополнительного биохимического маркера PlGF показал, что у беременных при использовании третьего биохимического маркера группа высокого риска развития ЗРП повышается в 1,5 раза, по сравнению с беременными, у которых использовалось два биохимических маркера, при этом частота рождения детей с массой $< 3\%$ в обеих группах была одинакова.

Добавление третьего биохимического маркера PlGF увеличивает группу высокого риска развития ПЭ в 1,5 раза, при этом частота реализовавшихся ПЭ остается такой же, как и в группе пациенток, в расчет рисков которых использовались β -ХГЧ и РАРР-А. Как видно из Таблицы 3.25, включение дополнительного биохимического маркера PlGF приводит к увеличению группы высокого риска рождения ребенка с ХА в 1,8 раза, при этом эффективность пренатального кариотипирования снижается практически в 2 раза по сравнению с этим показателем в группе беременных, у которых при расчете рисков использовались два биохимических маркера.

Исходя из вышеизложенного, можно говорить, что при проведении раннего пренатального скрининга включение дополнительного биохимического маркера PlGF не повышает его прогностическую ценность для более корректного формирования группы высокого риска развития ЗРП.

Нами установлено, что добавление третьего биохимического маркера PlGF значительно увеличивает группы высокого риска развития ПЭ (16,1%) и рождения ребенка с ХА (3,7%) по сравнению с беременными, у которых использовалось два биохимических маркера (β -ХГЧ и РАРР-А) [11,1% и 1,9% соответственно].

Таблица 3.25 – Оценка прогностической эффективности включения дополнительного биохимического маркера PlGF при проведении раннего пренатального скрининга

Показатели РПС	Группы обследованных		
	Без PlGF n = 10054, (%)	с PlGF n = 3847, (%)	Референс по алгоритму FMF, %
Группа высокого риска ЗРП	211 (2,09)	134 (3,48)*	1–2
Новорожденные в задержкой роста (< 3%) в группе высокого риска развития ЗРП	6 (2,84)	3 (2,23)	
Группа высокого риска развития ПЭ	1104 (10,98)	612 (15, 9)*	10–11
Тяжелая ПЭ в группе высокого риска развития ПЭ	49 (4,43)	28 (4,57)	
Тяжелые ПЭ из группы низкого риска	3 (0,03)	3 (0,09)	
Группа высокого риска рождения ребенка с ХА	201 (1,99)	141 (3,67)*	1–2
ЭПК	38,8	21,1*	min 15%

Примечание – * – $p < 0,05$ – разница показателей значима при сравнении с группой без PlGF

Таким образом, у беременных, у которых при проведении раннего пренатального скрининга был добавлен дополнительно третий биохимический маркер – PlGF, частота родившихся детей с тяжёлой формой задержкой роста и реализовавшихся ПЭ остается такой же, а эффективность пренатального кариотипирования (ЭПК) статистически значимо увеличивается (38,9% против 21,1%).

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ряд клинических и анамнестических факторов у беременных являются ключевыми при оценке риска развития ЗРП. Согласно общепринятому мнению отечественного и зарубежного медицинских сообществ о том, что наличие у женщин курения, ХГ, СД 2 типа, АФС, рождения маловесного ребенка в анамнезе и ВРТ повышает риск развития ЗРП [1, 74].

По результатам нашего исследования, проведенного за период с 2019 по 2021 гг., риск развития ЗРП повышается у первобеременных (65,6%), у курящих пациенток (7,2%), у женщин, страдающих хронической гипертензией (ХГ) (12,4%), сахарным диабетом (СД) 2 типа (1,6%), антифосфолипидным синдромом (АФС) (1,6%), а также у женщин, имеющих в анамнезе рождение маловесного ребенка (13,5%), и у пациенток, у которых беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [18,4%].

Дополнительно риск развития ПЭ и ЗРП повышается у пациенток, имеющих в анамнезе ПЭ (8,3%).

В нашем исследовании наличие дефицита массы тела ($ИМТ < 18,00 \text{ кг/м}^2$) у пациенток в исследуемых группах (25,1% против 18,4% в контрольной группе) также явилось одним из факторов риска развития ЗРП, что отличается от современных представлений о нарушениях жирового обмена, как о факторе риска развития ЗРП [57, 59].

При анализе комплексных характеристик раннего пренатального скрининга у пациенток в 1 группе (23,2%) значимо чаще отмечалось повышение уровня среднего АД по сравнению с пациентками в группе 2 (16,8%) и в группе 3 (16,1%), показателя среднего ПИ в МА у беременных 1 группы (24,1%) и 2 группы (24,1%) по сравнению с пациентками 3 группы (3,9%). У беременных 1 группы (26,7%) и 2 группы (38,4%) групп значимо чаще регистрировалось снижение уровня биохимического маркера РАРР-А по сравнению с беременными в 3 группе (9,9%).

Случаи ложноположительного (ЛПР) риска рождения ребенка с ХА также чаще фиксировались у пациенток 1 группы (18,1%) и 2 группы (14,4%) групп по сравнению с пациентками 3 группы (2,1%). Полученные результаты соотносятся с

опубликованными ранее исследованиями отечественными и зарубежными авторами [68, 131].

При сравнительном анализе течения беременности в 1 триместре закономерной является более высокая частота угрожающего и начавшегося выкидыша в группах высокого риска по сравнению с группой контроля (11,5% - в 1 группе, 9,4% в группе 2, в 3 группе - 2,1% и 0,7% соответственно), рвоты беременных (7,2% - в 1 группе, 11,9% - во 2 группе, 2% - в 3 группе) и железодефицитной анемии (ЖДА) (в 1 группе – 5,8%, во 2 группе – 12%, в группе 3 – 2%).

Статистическая достоверная разница в частоте угрожающего и начавшегося выкидыша и рвоты беременных между основными группами и контрольной группой также описана в исследованиях отечественных авторов [20, 151].

Частота развития ЖДА беременных в группах высокого риска подтверждает ее значимость как прогностически неблагоприятного фактора в плане развития ЗРП [55].

Угрожающие преждевременные роды осложнили течение беременности у пациенток во всех исследуемых группах, достоверных различий не выявлено.

Частота развития гестационного сахарного диабета (ГСД) достоверно статистически значимо чаще фиксировалась у пациенток подгруппы 1А (20,4%) по сравнению с беременными остальных подгрупп.

Замедление темпов роста плода в ходе нашего исследования чаще отмечалось в сроках 24-26 недель беременности у пациенток всех подгрупп с максимально достоверным показателем в подгруппе 1Б (7,2%).

Плацентарная недостаточность является причиной многих случаев ЗРП и может поражать до 3% и более всех беременностей. В 60% случаев плацентарная недостаточность является идиопатической, при которой имеется физиологический дефицит ремоделирования маточных и плацентарных спиральных артерий, приводящий к ограничению маточно-плацентарной перфузии [70].

Формирование плацентарной недостаточности, на которой зачастую основывается развитие ЗРП, производится на основании дефектов

ремоделирования маточно-плацентарных артерий. При этом огромный интерес у научных сотрудников вызывает вопрос, связанный со значением факторов ангиогенеза в процессе формирования и обеспечения компенсаторно-приспособительных реакций сосудов фетоплацентарной системы [31, 41, 43, 49].

Ранняя ПЭ (до 34 недель) развивалась у пациенток всех групп высокого риска (4,9% - в 1 группе, 4,1% - во 2 группе). При сравнительном анализе зафиксировано, что частота развития ранней преэклампсии у пациенток 1А подгруппы (0,9%) на фоне применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг была статистически значимо ниже, чем у беременных подгруппы 1Б (3,5%). Эти данные также подтверждают результаты ряда клинических исследований зарубежных авторов [22, 211].

Тяжелая форма (ПМП < 3%) также фиксировалась во всех группах высокого риска. При сравнительном анализе установлено, что частота развития тяжелой ЗРП у беременных подгрупп высокого риска, получающих профилактическое лечение ацетилсалициловой кислотой 150 мг (в 1А и 2А подгруппах 1,1% и в 0,8% соответственно) статистически значимо ниже, чем у пациенток в подгруппах, в которых прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг не осуществлялся (в подгруппе 1Б – 2,7%, в подгруппе 2Б – 4%).

Таким образом, при сравнительном анализе подгрупп выявлено, что в подгруппах, в которых проводился прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг преобладают умеренные формы ЗРП и ПЭ, в то время как в подгруппах без приема ацетилсалициловой кислоты характерно развитие и преобладание тяжелых форм ЗРП и тяжёлого течения преэклампсии.

Маловодие (ИАЖ < 80 мм) достоверно чаще отмечалось у беременных в группе высокого риска развития ЗРП (15,4%) по сравнению с пациентками 3 группы (4,1%).

В процессе исследования были проанализированы доплерометрические показатели показателей маточно-фето-плацентарного кровотока у пациенток обеих групп высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и высокого риска изолированного развития ЗРП. Было установлено, что частота случаев повышения пульсационного индекса выше 95% в артерии пуповины и маточных артериях без

развития ЗРП в обеих группах высокого риска была в среднем 14 раз выше, чем у беременных 3-й группы.

Так же установлено, что частота случаев повышения пульсационного индекса выше 95% в артерии пуповины и маточных артериях с развитием ЗРП у беременных подгруппы высокого риска изолированного развития ЗРП, принимавших профилактическое лечение ацетилсалициловой кислотой в ежедневной дозе 150 мг в среднем в 5 раз ниже, чем у пациенток в подгруппе 2Б.

Полученные результаты могут свидетельствовать об эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты 150 мг, позволяющего снизить частоту нарушений маточно-фето-плацентарного кровотока с развитием ЗРП.

Случаи антенатальной гибели плода после 22 недель беременности зафиксированы у 8 женщин (0,43%): в 1А подгруппе – 2 (0,2%), в 1Б подгруппе – 1 (0,1%), в 2А подгруппе – 1 (0,8%), в 2Б подгруппе у 3 (2,4%) и в 3 группе – 1 (0,2%) пациенток.

При проведении анализа частоты антенатальных потерь в группе высокого риска развития ЗРП установлено, что наибольшая их частота зафиксирована у беременных 2Б подгруппы (2,4%), наименьшая в подгруппе 2А (0,8%).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты случаев антенатальной гибели плода в 1,3 раза.

Суммарно преждевременные роды произошли у беременных в группе высокого риска развития ЗРП (48,8%), что статистически выше по сравнению с пациентками группы высокого риска развития ПЭ и ЗРП (7,9%) и группы контроля (10,1%).

Своевременные роды достоверно чаще происходили у пациенток в 1 группе (92,1%) и в 3 группе (88,8%) по сравнению с беременными 2 группы (51,2%). Сравнительный анализ сроков родоразрешения продемонстрировал, что у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП, где осуществлялся прием

ацетилсалициловой кислоты 150 мг, частота преждевременных родов была статистически значимо ниже, чем в подгруппе 2Б (11,2% против 37,6% соответственно).

У беременных в группе высокого риска развития ЗРП частота родов через естественные родовые пути достоверно ниже по сравнению с пациентками 3 группы (39,9% против 60,9% соответственно).

При проведении анализа частоты преждевременных родов в группе высокого риска развития ЗРП выявлено, что наибольшая их частота зафиксирована у беременных 2Б подгруппы (18,4%), наименьшая в подгруппе 2А (3,2%).

Профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты 150 мг у беременных группы высокого риска развития ЗРП может способствовать снижению частоты преждевременных родов в 5,7 раза.

Досрочное родоразрешение в III триместре проведено в обеих группах высокого риска у 143 пациенток посредством операции кесарева сечения.

Показаниями для досрочного родоразрешения явились: в 1 группе - тяжелая ПЭ и тяжелая форма ЗРП (8,2%), во 2 группе – тяжелая форма ЗРП (21,6%), в контрольной группе досрочного родоразрешения не было.

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения беременных группы высокого риска развития ЗРП была достоверно статистически значимо выше по сравнению с пациентками 3 группы (53,6% против 24,5% соответственно).

У беременных в подгруппе 1А (1,9%) досрочное родоразрешение проводилось статистически достоверно реже по сравнению с пациентками подгруппы 1Б (4,9%) и было обусловлено прогрессированием преэклампсии.

Тяжелая ПЭ явилась показанием к кесареву сечению у пациенток в 1 группе (4,4%), во 2 группе (4%).

У беременных в группе высокого риска развития ЗРП частота родов через естественные родовые пути достоверно ниже по сравнению с пациентками 3 группы (39,9% против 60,9% соответственно).

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения беременных группы высокого риска развития ЗРП была достоверно статистически значимо выше по сравнению с пациентками 3 группы (53,6% против 24,5% соответственно).

Сравнительный анализ показал, что у беременных подгруппы 2А, частота кесарева сечения была достоверно в 4 раза ниже по сравнению с беременными подгруппы, в которой приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг не было (10,4% и 43,2% соответственно).

При сравнительном анализе выявлено, что у беременных 1А подгруппы частота родоразрешения путем кесарева сечения в виду тяжелой ПЭ была статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой 1Б (0,9% против 3,5% соответственно), а у беременных 2А подгруппы частота проведения кесарева сечения ввиду тяжелой формы ЗРП была значимо ниже по сравнению с пациентками 2Б подгруппы (0,8% против 4,1% соответственно).

Данная закономерность также была подтверждена рядом исследований, а их авторами было высказано предположение, что прием ацетилсалициловой кислоты с ранних сроков беременности приводит снижению частоты оперативного родоразрешения [51, 52, 186].

В дальнейшем после родоразрешения в нашем исследовании проведен анализ массы новорожденных в соответствии с процентильными значениями. Рождение детей с умеренной задержкой роста (масса новорожденного 3-9%) статистически чаще отмечалось у пациенток в 1 группе (13,8%) и во 2 группе (14,9%) по сравнению с беременными в 3 группе (1,1%).

При межгрупповом сравнении у беременных в 2А подгруппе частота рождения детей с умеренной задержкой роста статистически была ниже по сравнению с новорожденными в женщин в подгруппе 2Б (3,3% против 1,6% соответственно).

Новорожденные с тяжелой задержкой роста (масса новорожденного < 3%) достоверно чаще фиксировались пациенток в 1 группе (3,7%) по сравнению с беременными во 2 группе (6,6%).

Межгрупповой анализ выявил достоверные статистические различия частоты рождения детей с тяжелой задержкой роста между у женщин подгрупп 2А (0,8%) и 2Б (4,1%), рожденными детьми у женщин в подгруппах высокого риска, не принимавших ацетилсалициловую кислоту 150 мг. При попарном сравнении выявлены достоверные различия.

При проведении оценки массы новорожденных в соответствии с процентильными значениями установлено, что прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг пациентками в подгруппах высокого риска сочетанного развития ПЭ и ЗРП и изолированного риска развития ЗРП напрямую коррелирует со снижением частоты рождения детей как с умеренной, так и с тяжелой формами задержки роста.

Далее после родоразрешения нами проведена оценка состояния новорождённых, а также наблюдение за ними в постнатальном периоде. В удовлетворительном состоянии статистически достоверно чаще рождались дети в подгруппе 1А (71,8%) по сравнению с новорожденными, рожденными в подгруппе 1Б (14,2%). Частота рождения детей в состоянии средней и тяжелой асфиксии у женщин в 2А подгруппе по сравнению с новорожденными, рожденными женщинами в подгруппах 2Б была также статистически значимо ниже (3,3% против 15,7% и 0,9% против 4,7% соответственно).

Дальнейшее наблюдение и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) достоверно статистически чаще требовалось детям пациенток группы 2 (7,44%) по сравнению с новорожденными женщин 1 группы (4,7%).

Анализ состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде показал, что частота переводов новорожденных в ОРИТН, рожденных женщинами в подгруппе 2А (2,4%) достоверно статистически ниже по сравнению с детьми пациенток подгруппы 2Б (8,4%).

В дальнейшем нами была проведена оценка влияния ацетилсалициловой кислоты на частоту снижения патологических изменений в плаценте, приводящих к развитию плацентарной недостаточности, которая в последующем обуславливает развитие ЗРП [5, 165165].

При гистологическом исследовании частота дистрофических нарушений (фиброз, гиалиноз сосудов хориальной пластины, стромы ворсин хориона, кальциноз ворсин) в плаценте статистически значимо чаще фиксировалась у пациенток в обеих группах высокого риска с достоверно максимальным показателем во 2 группе (76,8%) по сравнению с беременными 3 группы (24,9%).

При межгрупповом сравнении и анализе гистологической картины плацент пациенток 2Б подгруппы (36,9%) частота патологических изменений (дистрофические нарушения в плаценте, инфаркты, нарушение созревания ворсинчатого хориона, образование синтициальных узелков, выпадение фибриноида) была существенно значимо выше по сравнению с пациентками 2А подгруппы (18,2%).

При анализе гистологической картины установлено, что у беременных подгруппы высокого риска развития ЗРП прием ацетилсалициловой кислоты 150 мг напрямую коррелирует со снижением частоты развития патологических изменений в плаценте, лежащих в основе формирования плацентарной недостаточности и приводящих к развитию ЗРП.

PlGF является эффективным, но пока малодоступным биохимическим маркером в связи с его стоимостью для популяционных программ скрининга [24].

С целью повышения прогностической ценности раннего пренатального скрининга нами проведен анализ эффективности включения в расчет групп рисков дополнительного биохимического маркера PlGF.

Ряд зарубежных исследователей приводят данные, что целесообразнее для расчета групп рисков развития ЗРП и ПЭ использовать биохимический маркер PlGF [172, 189].

В ходе проведенного нами исследования, на основании полученных результатов, нами установлено, что у беременных при использовании третьего биохимического маркера PlGF группа высокого риска развития ЗРП повышается по сравнению с беременными, у которых использовалось два биохимических маркера – β -ХГЧ и РАРР- А (3,5% против 2,1% соответственно), при этом частота рождения детей с массой < 3% в обеих группах была одинакова.

Таким образом, добавление третьего биохимического маркера PlGF значительно увеличивает группы высокого риска развития ПЭ (16,1%) и рождения ребенка с ХА (3,7%) по сравнению с беременными, у которых использовалось два биохимических маркера – β -ХГЧ и РАРР-А (11,1% и 1,9% соответственно). При этом частота родившихся детей с тяжелой формой задержкой роста и реализовавшихся ПЭ остается такой же, а эффективность пренатального кариотипирования (ЭПК) статистически значительно увеличивается (38,9% против 21,1%).

С целью снижения развития ЗРП у беременных группы высокого риска, спрогнозированного при проведении комбинированного пренатального скрининга 1-го триместра беременности, результаты исследования продемонстрировали преимущества непрерывного приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг в период с 12 по 36 неделю беременности.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих перинатальные исходы у беременных группы высокого риска развития задержки роста плода по результатам комбинированного пренатального скрининга 1 триместра беременности.

Результаты подобных исследований могут быть использованы для совершенствования методологии расчета риска ЗРП в части повышения чувствительности и специфичности.

ВЫВОДЫ

1. Риск развития ПЭ и ЗРП возрастает у курящих пациенток в 2,5 раза, страдающих хронической гипертензией в 5,5 раз, сахарным диабетом 2-го типа в 3 раза, имеющих в анамнезе ПЭ, рождение маловесного ребенка и после применения ВРТ в 4 раза. Дополнительно риск развития ЗРП возрастает в 1,5 раза у первобеременных с ИМТ $< 18,00 \text{ кг/м}^2$ и в 3 раза у женщин, имеющих антифосфолипидный синдром.

2. У пациенток группы высокого риска развития ПЭ и ЗРП беременности и родов осложнялось развитием ПЭ (10%), оперативным родоразрешением путем операции кесарева сечения (26%). У пациенток группы высокого риска развития ЗРП дополнительно диагностировались маловодие (15,4%), задержка роста плода (10%), отмечались досрочное родоразрешение (20%), преждевременные роды (50%) и антенатальная гибель плода (3,2%).

3. Назначение и прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 до 36 недель беременности в подгруппе высокого риска развития ЗРП приводит к снижению частоты рождения детей с умеренной формой задержки роста в 2 раза, рождения детей с тяжелой формой задержки роста (масса $< 3\%$) в 5 раз, а в подгруппе высокого риска развития ЗРП и ПЭ к снижению частоты развития ранней ПЭ в 4,1 раза и рождения детей с тяжелой формой задержки роста в 2,6 раза в сравнении с пациентками без профилактического приема препарата.

4. При проведении РПС включение дополнительного третьего биохимического маркера PlGF является нецелесообразным, так как приводит к увеличению групп высокого риска развития ЗРП в 1,8 раз, преэклампсии в 1,3 раза, группы рождения ребенка с ХА в 1,8 раз в сравнении с группой беременных с использованием 2 маркеров (РАРР-А и св. единица β -ХГЧ). Реализация самого признака – задержки роста – оказалась в 1,3 раза выше в группе с двумя биохимическими маркерами (св. единица β -ХГЧ и РАРР-А), то есть диагностическая ценность метода не повышается.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Формирование группы риска развития ЗРП целесообразно проводить в сроках 11,0–13,6 недель беременности посредством программного комбинированного расчета риска, учитывающего следующие факторы: паритет беременностей, ИМТ, курения, соматического (хроническая гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, антифосфолипидный синдром) и акушерского (рождение маловесного ребенка, способ зачатия) анамнез, с учетом показателей среднего ПИ в маточных артериях и уровня РАРР-А (МоМ) в сыворотке крови.

2. С целью профилактики развития ЗРП у беременных группы высокого риска, показано назначение в непрерывном режиме ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 до 36 недель беременности.

3. Включение в расчет риска развития ЗРП при проведении РПС дополнительного третьего биохимического маркера плацентарного фактора роста (PlGF) нецелесообразно, так как не приводит к повышению диагностической ценности метода, но необоснованно увеличивает группу высокого риска развития ЗРП, ПЭ, рождения ребенка с ХА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азоева, Э. Л. Пренатальный скрининг как предиктор гестационных осложнений / Э. Л. Азоева, П. М. Самчук, А. И. Ищенко, [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19. – №. 6. – С. 5-11.
2. Айламазян, Э. К. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян. – М. : Гэотар-медиа, 2009. – 1200 с.
3. Акрамова, Х. А. Роль плацентарного фактора роста в рождении новорожденных с низкой массой / Х. А. Акрамова, Д. И. Ахмедова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 226–226.
4. Бадалова, Л. М. Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы) / Л. М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – №. 6. – С. 30–36.
5. Белоцерковцева, Л. Д. Хромосомная патология и ранняя преэклампсия в исходах беременности с прогрессирующей плацентарной недостаточностью / Л. Д. Белоцерковцева, А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – №. 1. – С. 26–33.
6. Винокурова, И. Н. Преэклампсия как фактор риска возникновения риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин / И. Н. Винокурова, Е. В. Волкова, Н. К. Рунихина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. 1 – С. 25–30.
7. Винокурова, И. Н. Оптимизация тактики ведения беременных с преэклампсией / И. Н. Винокурова, Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк, [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. Т. 18 №. 6. – С. 63–67.
8. Вишнякова, П. А. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции / П. А. Вишнякова, Ю. А. Суханова, А. Г. Микаелян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – №. 6. – С. 31–36.
9. Воронцова, З. А. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы) / З. А. Воронцова, О. Д. Жилиева, С. Н. Золотарева, В. В. Логачева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – №. 1. – С. 35–46.

10. Гончарова, А. С. Определение уровней плацентарного фактора роста PlGF в пуповинной крови новорожденных при физиологической и осложненной гестозом беременности / А. Н. Гончарова // Методология, теория и практика в современной медицине, биологии, фармацевтике, ветеринарии. – 2013. – С. 9–12.

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

12. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснополяский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – №. 4. – С. 4–10.

13. Денисова, Т. Г. Профилактика синдрома задержки роста плода / Т. Г. Денисова, Э. Н. Васильева, Е. В. Портнова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №. 4. – С. 54–57.

14. Доброхотова, Ю. Э. Недостаточный рост плода: задержка роста или малый для данного гестационного срока? Что известно о диагностике, профилактике и лечении / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – №. 1 – С. 24–29

15. Долгушина, В. Ф. Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы / В. Ф. Долгушина, Ю. В. Фартунина, Т. В. Надвикова [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – №. 4 (42). – С. 29–35.

16. Еремкина, Е. П. Вредные привычки как фактор возникновения синдрома задержки развития плода / А. А. Еремкина, Н. А. Тюрина // Medicus. – 2015. – №. 2. – С. 10–11.

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

18. Журавлева Е. В., Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Антитромботическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 9. – №. 3. – С. 28-34.

19. Зарубина, Е. Н. Синдром задержки внутриутробного роста плода: современное состояние проблемы / Е. Н. Зарубина, А. Л. Семенова, Н. Д. Ильина, А. Г. Горюнова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – №. 2. – С. 134–136.

20. Ивих, К. А. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с синдромом задержки роста плода / К. А. Ивих, Е. С. Коростелева // Innova. – 2017. – №. 3 (8). – С. 28–30.

21. Игнатко, И. В. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода / И. В. Игнатко, М. М. Мирющенко // Журнал научных статей "Здоровье и образование в XXI веке". – 2016. – Т. 18, №. 1. – С. 1–4.

22. Капительный, В. А. Преэклампсия: определение, новое в патогенезе, методические рекомендации, лечение и профилактика / В. А. Капительный, Д. Ю. Рейштат // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, №. 1. – С. 19–30.

23. Клинические рекомендации 2021. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. – URL: http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1.

24. Клинические рекомендации 2022. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) . – URL: <http://niiomm.ru/attachments/article/265/2022.pdf>.

25. Клычева, О. И. Анализ структуры факторов риска формирования синдрома задержки роста плода / О. И. Клычева, А. Б. Хурасева // Университетская наука: взгляд в будущее: Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета : в 2 томах, Курск, 07 февраля 2020 года. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2020. – С. 565–568.

26. Клычева, О. И. Возможности прогнозирования степени риска развития синдрома задержки роста плода / О. И. Клычева, А. Б. Хурасева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, №. 5. – С. 68–73.

27. Клычева, О. И. Пути реализации ранней диагностики и

фармакологической коррекции синдрома задержки роста плода / О. И. Клычева, А. Б. Хурасева. – EDN PZBRXA // Региональный вестник. – 2020. – № 5 (44). – С. 4–7.

28. Клычева, О. И. Соматическая и гинекологическая патология матери как фактор риска формирования синдрома задержки развития плода / О. И. Клычева, Г. А. Лазарева, А. Б. Хурасева // Новейшие научные достижения 2014: материалы X Международной науч.-практ. конф. – 2014. – Т. 26. – С. 5–8.

29. Костюков, К. В. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности / К. В. Костюков, М. Н. Шакая, О. В. Ионов [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 2 (24). – С. 24–32.

30. Крукиер, И. И. Значение уровня аргинина и цитруллина околоплодных вод в прогнозе задержки роста плода / И. И. Крукиер, В. В. Авруцкая, М.А. Левкович // Реализация приоритетных национальных проектов в первичном звене здравоохранения. – 2019. – С. 103–105.

31. Кулида, Л. В. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии / Л. В. Кулида, Е. А. Рокотянская, И. А. Панова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 449–461.

32. Лис, С. С. Практические рекомендации ISUOG: диагностика и ведение маленького для гестационного возраста плода и задержки роста плода / С. С. Лис [и др.] // Ультразвук в акушерстве и гинекологии. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 298–312.

33. Макаренко М. В. Современные аспекты профилактики и лечения синдрома задержки роста плода / М. В. Макаренко // Перинатология и педиатрия – 2014. – №. 2. – С.13–15.

34. Макаров, И. О. Задержка роста плода / И. О. Макаров, Е. А. Юдина, Е. И. Боровкова. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 34 с.

35. Макацария, А. Д. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева, Н. М. Хамани // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 72–82.

36. Маркин, Л. Б. Особенности ультразвуковой диагностики при синдроме задержки роста плода (СЗРП) / Л. Б. Маркин, О. А. Матвиенко // Здоровье женщины. – 2018. – №. 9. (135). – С. 19.

37. Милованов, А. П. Стандартизация методов морфометрии плаценты человека / А. П. Милованов, А. И. Брусиловский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1986. – №. 8. – С. 72–78.

38. Минаева, Е. А. Факторы риска и профилактика плацента-ассоциированных заболеваний / Е. А. Минаева, Р. Г. Шмаков // Гинекология. – 2021. – Т. 23, №. 3. – С. 236–240.

39. Мирзогайбулло, А. М. Влияние массы тела беременной на частоту развития плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода / А. М. Мирзогайбулло [и др.] // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, №. 4. (32). – С. 355–360.

40. Мирющенко, М. М. Значение дефицита витамина в в развитии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода: возможности прогнозирования и профилактики / М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко, Н. Г. Попова [и др.] // Медико–фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т. 19. – №. 10. С. 81–85.

41. Мирющенко, М. М. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода / М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко // Медико–фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18. №. 1. – С.1–4.

42. Никитина, Н. Н. Влияние социального статуса и инфекционных заболеваний беременных на соматическое здоровье новорожденных / Н. Н. Никитина, С. А. Королева // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2014. – № 78. – С. 81-87.

43. О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка: Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 14.06.2013 № 600.

44. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных

репродуктивных технологий : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 № 572н.

45. Овчарова, В. С. Распределение полиморфизма гена матричной металлопротеиназы-1 у женщин с преэклампсией / В. С. Овчарова // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии // 2016. – С. 77-77.

46. Парсаданян, Н. Г. Свободная эмбриональная ДНК в прогнозировании исхода беременности при акушерской патологии / Н. Г. Парсаданян, Е. С. Шубина, Д. Ю. Трофимов [и др.] // Акушерство и гинекология. 2014. №. 6. – С. 10–13

47. Поликарпов, А. В. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. / А. В. Поликарпов [и др.] ; Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. – М. : ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», 2018. – 170 с.

48. Радзинский, В. Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. – 2018. – С. 104–116.

49. Рогова, Е. В. Значение фактора роста плаценты в генезе осложнений при многоплодной беременности / Е. В. Рогова, С. В. Баринов, И. В. Савельева [и др.] // Здоровье женщины. – 2013. – №. 9. С. 84–86.

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

51. Самчук, П. М. Пренатальный скрининг как предиктор гестационных осложнений / П. М. Самчук [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 5–11.

52. Симанов, И. В. Особенности течения беременности при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе / Симанов И. В. // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 47–52.

53. Смирнова, Е. В. Способ диагностики преэклампсии у беременных с

хронической артериальной гипертензией / Е. В. Смирнова, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Вестник Чувашского университета. 2017.

54. Стрижаков, А. Н. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, А. И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 5–11.

55. Стуклов, Н. И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения / Н. И. Стуклов // Акушерство и гинекология. – 2016. – №. 7. – С. 99–104.

56. Сюндюкова, Е. Г. Преэклампсия / Е. Г. Сюндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков. – Челябинск, 2020. – 290 с.

57. Тапильская, Н. И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение / Н. И. Тапильская, К. Н. Мельников, И. А. Кузнецова, Р. И. Глушаков // Медицинский алфавит. – 2020. – №. 4. – С. 6–10.

58. Тезиков, Ю. В. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. Р. Азаматов [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – №. 4. – С. 174–184.

59. Тимохина, Е. В. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения / Е. В. Тимохина, Е. Г. Пицхелаури, А. Н. Стрижаков [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукции. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 53–60.

60. Тимохина, Е. В. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения / Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №. 9. – С. 42–49.

61. Третьякова, Т. Б. Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода / Т. Б. Третьякова, Н. С. Демченко, Н. В. Путилова, С. А. Ажибеков // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, №. 3. – С. 122–128.

62. Фартунина, Ю. В. Состояние гемостаза у беременных с синдромом задержки роста плода / Ю. В. Фартунина, Е. В. Коляда, Н. К. Вереина, В. Ф.

Долгушина // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 36.1–37.

63. Ходжаева, З. С. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений / З. С. Ходжаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – Т. 8. – С. 12–18.

64. Шкляр, А. Л. Задержка роста плода: передовая практика по диагностике, мониторингу и лечению (клинический протокол) / А. Л. Шкляр, Л. В. Ткаченко, Т. А. Веровская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, №. 4. – С. 170–180.

65. Щеклеина, К. В. Историческая эволюция парадигмы эклампсии/преэклампсии / К. В. Щеклеина, В. Ю. Терехина, А. В. Кобчикова // Бюллетень медицинской науки. – 2020. – №. 3 (19). – С. 24–30.

66. Юсенко, С. Р. Морфологические особенности плацент при хронической плацентарной недостаточности и задержке роста плода / С. Р. Юсенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, №. 3. – С. 95.

67. Якубова, Д. И. Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: прогностические маркеры / Д. И. Якубова // Глобальные проблемы современности. – 2020. – Т. 1, №. 10–12. – С. 27–30.

68. Ярыгина, Т. А. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) / Т. А. Ярыгина, Р. С. Батаева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – №. 4. – С. 77–88.

69. A. Sheppard, A. Molecular evidence for differential long-term outcomes of early life severe acute malnutrition / A. Sheppard, S. Ngo, X. Li [et al.] // EBioMedicine. – 2017. – № 18. – P. 274–280.

70. Adanu, R. M. K. Malaria in pregnancy / R. M. K. Adanu. – DOI 10.1002/9781444323870.ch37 // Queenan, J. T. Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach / J. T. Queenan, J. C. Hobbins, C. Y. Spong, editors. – 5th ed. – Oxford : Wiley-Blackwell, 2010.

71. Agarwal, V. Learning statistical models of phenotypes using noisy labeled training data / V. Agarwal, T. Podchiyska, J. M. Banda [et al.] // J. Am. Med. Inform. Assoc. – 2016 Nov. – № 6 (23). – P. 1166–1173.

72. Alsnes I. V. et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway //Hypertension. – 2017. – T. 69. – №. 4. – C. 591-598.

73. American College of Obstetricians and Gynecologists ; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstet Gynecol. – 2013. – № 5 (122). – P. 1122–1131.

74. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. – DOI 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9 // Obstetrics and gynecology. – 2013. – V. 121, № 5. – P. 1122.

75. Ananth, C. V. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: Age-period-cohort analysis / C. V. Ananth, K. M. Keyes, R. J. Wapner. – DOI 10.1136/bmj.f6564 // BMJ. – 2013. – № 347. – P. f6564.

76. Aneman, I. Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia / I. Aneman, D. Pienaar, S. Suvakov [et al.] // Front Immunol. – 2020. – № 11. – P. 1864.

77. Aoyagi, Y. Prenatal nicotine exposure affects cardiovascular function and growth of the developing fetus / Y. Aoyagi [et al.]. – DOI 10.1111/jog.14294 // Journal of obstetrics and gynaecology research. – 2020.

78. Atallah, A. Aspirin for Prevention of Preeclampsia / A. Atallah, E. Lecarpentier, F. Goffinet [et al.]. – PMID: 29039130. – PMCID: PMC5681618 // Drugs. – 2017. – № 17 (77). – P. 1819–1831.

79. Avorgbedor F. et al. A systematic review on outcomes of preterm small for gestational infants born to women with hypertensive disorders in pregnancy //The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. – 2021. – T. 35. – №. 4. – C. E58-E68.

80. Balogun, O. A. Preterm preeclampsia with severe features: composite maternal and neonatal morbidities associated with fetal growth restriction / O. A. Balogun, R. K.

Khanagura, H. R. Kregel [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – № 8 (35). – P. 785–790.

81. Bartsch E. et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies // *Bmj.* – 2016. – T. 353.

82. Baschat, A. A. Intrauterine growth restriction / A. A. Baschat, H. L. Galan, S. G. Gabbe // Gabbe, S. G.. *Obstetrics normal and problem pregnancies* / S. G. Gabbe, J. R. Neibyl, J. L. Simpson, editors. – Philadelphia : Elsevier, 2012. – P. 706–741.

83. Bell, M. J. A historical overview of preeclampsia-eclampsia / M. J. Bell. – DOI 10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. (JOGNN)*. – 2010. – № 39. – P. 510–518.

84. Bokslag A. et al. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate // *Early human development.* – 2016. – T. 102. – C. 47-50.

85. Boutin, A. First-trimester placental growth factor for the prediction of preeclampsia in nulliparous women: the great obstetrical syndromes cohort study / A. Boutin [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 69–75.

86. Bricker, L. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) / L. Bricker, N. Medley, J. J. Pratt. – DOI 10.1002/14651858. CD001451.pub4 // *Cochrane database of systematic reviews.* – 2015. – № 6. – P. CD001451.

87. Brown, M. A. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice / M. A. Brown, L. A. Magee, L. C. Kenny [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – № 1 (72). – P. 24–43.

88. Bulletins ACoP. ACOG Practice Bulletin No. 202 ACOG // *The American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2019. – URL: www.acog.org/Womens-Health/Preeclampsia-and-Hypertension-in-Pregnancy?IsMobileSet=false#Providers.

89. Caillon, H. Evaluation of sFlt-1/PlGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia: Experience in a specialized perinatal care center / H. Caillon, C. Tardif, E. Dumontet [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2018 Mar. – № 2 (38). – P. 95–101.

90. Chaemsaitong P., Sahota D. S., Poon L. C. First trimester preeclampsia screening and prediction // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2022. – T.

226. – №. 2. – C. S1071-S1097. e2.

91. Chaiworapongsa, T. A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia / T. Chaiworapongsa, R. Romero, A. L. Tarca [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2010. – № 202. – P. 550.e1.

92. Chicco, D. Ten quick tips for machine learning in computational biology / D. Chicco // *BioData Min.* – 2017. – № 10. – P. 35.

93. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia // *Obstet Gynecol.* – 2015. – № 126. – P. e25.

94. Crispi F., Miranda J., Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2018. – T. 218. – №. 2. – C. S869-S879.

95. Crovetto, F. Performance of first trimester integrated screening for early and late small for gestational age newborns / F. Crovetto, F. Crispi, E. Scazzocchio [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2014 Jan. – № 1 (43). – P. 34–40.

96. Cruz-Martinez, R. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index / R. Cruz-Martinez, F. Figueras, E. Hernandez-Andrade [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2011. – № 4 (38). – P. 400–405.

97. Cuckle, H. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results / H. Cuckle, L. D. Platt, L. L. Thornburg [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – № 2 (45). – P. 199–204.

98. Cui, Y. Low-dose aspirin at <16 weeks of gestation for preventing preeclampsia and its maternal and neonatal adverse outcomes: A systematic review and meta-analysis / Y. Cui, B. Zhu, F. Zheng. – PMID: 29725376 // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – № 15. – P. 4361–4369.

99. Curado, J. Early- and late- onset selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancy: natural history and diagnostic criteria /

J. Curado [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2020. – Vol. 55, Iss. 5. – P. 661–666.

100. D'Angelo, D. V. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment / D. V. D'Angelo, N. Whitehead, K. Helms [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – № 2 (96). – P. 314–320.

101. Darby, J. R. T. Cardiorespiratory consequences of intrauterine growth restriction: influence of timing, severity and duration of hypoxaemia / J. R. T. Darby, T. J. Varcoe, S. Orgeig, J. L. Morrison // *Theriogenology*. – 2020. – № 150. – P. 84–95.

102. David, A. L. Maternal uterine artery VEGF gene therapy for treatment of intrauterine growth restriction / A. L. David. – DOI 10.1016/j.placenta.2017.09.011. PMID: 29031540 // *Placenta*. – 2017 Nov. – № 59, Suppl. 1. – P. S44–S50.

103. Dean, S. V. Importance of intervening in the preconception period to impact pregnancy outcomes / S. V. Dean, A. M. Imam, Z. S. Lassi, Z. A. Bhutta // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2013. – № 74. – P. 63–73.

104. Divon, M. Y. Overview of causes and risk factors for fetal growth restriction / M. Y. Divon, A. Ferber // *Lockwood, C. J. UpToDate* / C. J. Lockwood, V. A. Barss (eds) – URL: <http://www.uptodate.com> (accessed: 12.25.2012).

105. Eskes, M. Small for gestational age and perinatal mortality at term: An audit in a Dutch national cohort study / M. Eskes, A. Waelput, S. Scherjon [et al.] // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017 Aug. – № 215. – P. 62–67.

106. Eviston D. P. et al. Altered fetal head growth in preeclampsia: a retrospective cohort proof-of-concept study // *Frontiers in pediatrics*. – 2015. – T. 3. – C. 83.

107. Ewing, A. C. Full-term small-for-gestational-age newborns in the US: Characteristics, trends, and morbidity / A. C. Ewing, S. R. Ellington, C. K. Shapiro-Mendoza [et al.] // *Maternal and Child Health J.* – 2017 Apr. – № 4 (21). – P. 786–796.

108. Fabjan-Vodusek, V. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction / V. Fabjan-Vodusek, K. Kumer, J. Osredkar [et al.] // *Hypertens Pregnancy*. – 2019 Feb. – № 1 (38). – P. 32–40.

109. Faraci, M. Fetal growth restriction: current perspectives / M. Faraci, E. Renda,

S. Monte [et al.] // J. Prenat. Med. – 2011 Apr. – № 2 (5). – P. 31–33.

110. Fisher, S. J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? / S. J. Fisher. – DOI 10.1016/j.ajog.2015.08.042 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – № 213. – P. S115–S122.

111. Friedman, A. M. Prediction and prevention of ischemic placental disease / A. M. Friedman, K. L. Cleary. – DOI 10.1053/j.semperi.2014.03.002 // Semin Perinatol. – 2014. – № 3 (38). – P. 177–182.

112. Gaccioli F. et al. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – T. 218. – №. 2. – C. S725-S737.

113. Gadsbøll, K. [et al.] Crown-rump length measurement error: impact on assessment of growth / K. Gadsbøll [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2021. – T. 58, № 3. – C. 354–359.

114. Garcia-Manau, P. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age / P. Garcia-Manau [et al.] // Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica. – 2021. – T. 100, № 1. – P. 119–128.

115. Garrido-Gómez, T. Decidualization resistance in the origin of preeclampsia / T. Garrido-Gómez, N. Castillo-Marco, T. Cordero, C. Simón. – DOI 10.1016/j.ajog.2020.09.039 // Am. J. Obs. Gynecol. – 2020.

116. Garrido-Gomez, T. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology / T. Garrido-Gomez, F. Dominguez, A. Quiñonero [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1706546114 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2017. – № 114. – P. E8468–E8477.

117. Garrido-Gomez, T. Preeclampsia: A defect in decidualization is associated with deficiency of Annexin A2 / T. Garrido-Gomez, A. Quiñonero, F. Dominguez [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2019.11.1250 // Am. J. Obs. Gynecol. – 2020. – № 222. – № 376–376. – P. e371.

118. Gaudineau, A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age (In French) /

A. Gaudineau. – DOI 10.1016/j.jgyn.2013.09.013 // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2013. – № 8 (42). – P. 895–910.

119. Ghosh, G. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women / G. Ghosh, J. Grewal, T. Männistö [et al.] // Ethn. Dis. – 2014. – № 24. – P. 283–289.

120. Gomez, M. D. Crecimiento intrauterino restringido: problema de definicion o de contenido? / M. D. Gomez, O. Garcia-Algar // Anales de Pediatría (Barcelona, Spain). – 2011. – № 75. – P. 157–160.

121. Gomez, M. D. Defectos del crecimiento fetal. Documento de Consenso 2015 / M. D. Gomez, E. Llurba, E. Gratacos [et al.] // SEGO (Sociedad Española de Ginecologia y Obstetricia) = Rev. Esp. Salud Publica. – 2023 Oct 11. – № 97. – P. e202310084.

122. Gordijn, S. J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S. J. Gordijn [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 333–339.

123. Grimes, S. Potential biological therapies for severe preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / S. Grimes, K. Bombay, A. Lanes [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – № 1 (19). – P. 163.

124. Groom, K. M. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction / K. M. Groom, A. L. David. – DOI 10.1016/j.ajog.2017.11.565 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – № 218. – S829–840.

125. Guideline No. 10(A). The management of Severe Preeclampsia/Eclampsia. – RCOG, 2010. – 221 p.

126. Holness N. High-risk pregnancy //Nursing Clinics. – 2018. – T. 53. – №. 2. – C. 241-251.

127. Huai, J. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension / J. Huai, L. Lin, J. Juan [et al.]. – DOI 10.1111/jch.14149. – PMID: 33400389. – PMCID: PMC8678830 // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2021 May. – № 5 (23). – P. 1060–1067.

128. Hutcheon J. A., Lisonkova S., Joseph K. S. Epidemiology of pre-eclampsia

and the other hypertensive disorders of pregnancy //Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2011. – T. 25. – №. 4. – C. 391-403.

129. Iliodromiti, S. UK stillbirth trends in over 11 million births provide no evidence to support effectiveness of Growth Assessment Protocol program / S. Iliodromiti, G. C. S. Smith, D. A. Lawlor [et al.]. – DOI 10.1002/uog.21999 // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2020 May. – № 5 (55). – P. 599–604.

130. Irwinda, R. Impact of pregnancy-induced hypertension on fetal growth / R. Irwinda, R. Surya, L. F. Nembo // Med. J. Indones. – 2016. – № 25. – P. 104–111.

131. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. – DOI 10.1002/uog.22134 // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – № 56. – P. 298–312.

132. Jozwiak, M. Mechanical methods for induction of labour / M. Jozwiak, K. W. Bloemenkamp, A. J. Kelly [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – № 14. – P. 3.

133. Kwiatkowski, S. Maternal endothelial damage as a disorder shared by early preeclampsia, late preeclampsia and intrauterine growth restriction / S. Kwiatkowski, B. Dołęgowska, E. Kwiatkowska [et al.] // J. Perinat. Med. – 2017 Oct 26. – № 7 (45). – P. 793–802.

134. Laakkonen, J. P. Recent advancements in cardiovascular gene therapy and vascular biology / J. P. Laakkonen, S. Yla-Herttuala // Hum. Gene. Ther. – 2015. – № 26. – P. 518–524.

135. Leavey, K. Unsupervised Placental Gene Expression Profiling Identifies Clinically Relevant Subclasses of Human Preeclampsia / K. Leavey, S. J. Benton, D. Grynspan [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07293 // Hypertension. – 2016. – № 68. – P. 137–147.

136. Lees C. C. et al. The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach //American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – T. 226. – №. 3. – C. 366-378.

137. Lees, C. Placental-Fetal Growth Restriction / C. Lees, G. H. A. Visser, K. Hecher // Cambridge University Press. – 2018. – P. 300.

138. Levy, M. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset / M. Levy [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2020. – Vol. 301, Iss. 6. – P. 1397–1404.

139. Li, H. Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model / H. Li, H. Ohta, Y. Tahara [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – № 5. – P. 15271.

140. Lim, W. Y. The association between maternal blood pressures and offspring size at birth in Southeast Asian women / W. Y. Lim, Y. S. Lee, C. S. Tan [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2014. – № 14. – P. 403.

141. Liu Q. et al. Risk factors and complications of small for gestational age //Pakistan journal of medical sciences. – 2019. – T. 35. – №. 5. – C. 1199.

142. Longo, S. IUGR and infections / S. Longo, A. Borghesi, C. Tzialla, M. Stronati // Early Hum. Dev. – 2014 Mar. – № 90, suppl. 1. – S42–44.

143. Lowe S. A. et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 //Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2015. – T. 55. – №. 5. – C. e1-e29.

144. Luo, W. Guidelines for developing and reporting machine learning predictive models in biomedical research: A multidisciplinary view / W. Luo, D. Phung, T. Tran [et al.] // J. Med. Internet Res. – 2016 Dec 16. – № 12 (18). – e323.

145. MacArthur, C. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages / C. MacArthur, E. G. Knox // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2015. – № 95. – P. 551–555.

146. Macdonald-Wallis, C. Associations of blood pressure change in pregnancy with fetal growth and gestational age at delivery: findings from a prospective cohort / C. Macdonald-Wallis, K. Tilling // Hypertension. – 2014. – № 1 (64). – P. 36–44.

147. Magee, L. A. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary / L. A. Magee, A. Pels, M. Helewa [et al.] // J. Obstet Gynaecol. Can. – 2014. – № 5 (36). – P. 416–438.

148. Malhotra A. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact //Frontiers in endocrinology. – 2019. – T. 10. – C. 433458.

149. Malhotra A. et al. Neonatal morbidities of fetal growth restriction:

pathophysiology and impact //Frontiers in endocrinology. – 2019. – T. 10. – C. 433458.

150. Malhotra, A. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact / A. Malhotra [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2019. – T. 10. – P. 55.

151. Marasciulo, F. Preeclampsia and late fetal growth restriction / F. Marasciulo [et al.] // Minerva Obstetrics and Gynecology. – 2021. – T. 73, № 4. – P. 435–441.

152. Martins J. G. et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series# 52: diagnosis and management of fetal growth restriction:(replaces clinical guideline number 3, April 2012) //American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – T. 223. – № 4. – C. B2-B17.

153. Matuszkiewicz-Rowińska, J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / J. Matuszkiewicz-Rowińska, J. Małyszko, M. Wieliczko. – DOI 10.5114/aoms.2013.39202 // Arch. Med. Sci. – 2015. – № 1 (11). – P. 67–77.

154. Matyas, M. Early Preeclampsia Effect on Preterm Newborns Outcome / M. Matyas, M. Hasmasanu, C. N. Silaghi [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11020452. – PMID: 35054146. – PMCID: PMC8778539 // J. Clin. Med. – 2022 Jan. 17. – № 2 (11). – P. 452.

155. McCowan, L. M. Evidencebased national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson. – DOI 10.1016/j.ajog.2017.12.004 // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – V. 218, № 2. – P. S855–S868.

156. Melamed N. et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction //International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2021. – T. 152. – №. Suppl 1. – C. 3.

157. Miller, J. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management / J. Miller, S. P. Chauhan, A. Z. Abuhamad // Am. J. Obstet Gynecol. – 2012. – № 1 (206). – P. 10–20.

158. Moller, A. Early antenatal care visit: A systematic analysis of regional and global levels and trends of coverage from 1990 to 2013 / A. Moller, M. Petzold, D. Chou,

L. Say // *Lancet Glob. Health.* – 2017 Oct. – № 5 (10). – P. e977–e983.

159. Nair, T. M. Statistical and artificial neural network-based analysis to understand complexity and heterogeneity in preeclampsia / T. M. Nair // *Comput. Biol. Chem.* – 2018 Aug. – № 75. – P. 222–230.

160. Nanjo, S. Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction / S. Nanjo, S. Minami, M. Mizoguchi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – № 12 (43). – P. 1805–1814.

161. Nardoza, L. M. M. Fetal growth restriction: Current knowledge / L. M. M. Nardoza, A. C. R. Caetano, A. C. P. Zamarian [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017 May. – Vol. 5 (295). – P. 1061–1077.

162. Nawathe, A. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction / A. Nawathe, A. L. David. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007. – PMID: 29656983 // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018 May. – № 49. – P. 66–78.

163. Ng, S.-W. Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health / S.-W. Ng, G. A. Norwitz, M. Pavlicev [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21114092 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – № 21. – P. 4092.

164. Nohuz, E. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth / E. Nohuz, O. Riviere, K. Coste, F. Vendittelli // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – № 55. – P. 621–628.

165. Nuriyeva, G. A prospective study on first trimester prediction of ischemic placental diseases / G. Nuriyeva, S. Kose, G. Tuna [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2017 Apr. – № 4 (37). – P. 341–349.

166. O'Gorman, N. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation / N. O'Gorman, D. Wright, L. C. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017 Jun. – № 6 (49). – P. 751–755.

167. Opichka, M. A. Dysfunction in Preeclampsia / M. A. Opichka, M. W. Rappelt, D. D. Gutterman [et al.]. – DOI 10.3390/cells10113055. – PMID: 34831277. – PMCID: PMC8616535 // *Cells.* – 2021 Nov 6. – № 10 (11). – P. 3055.

168. Oros, D. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses / D. Oros, F. Figueras, R. Cruz-Martinez [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – № 2 (37). – P. 191–195.

169. Palomaki, G. E. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures / G. E. Palomaki, E. E. Eklund, L. M. Neveux, G. M. L. Messerlian // *Prenat Diagn*. – 2015. – № 35. – P. 789.

170. Parker, S. E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. / S. E. Parker, M. M. Werler. – DOI 10.1053/j.semperi.2014.03.004 // *Semin. Perinatol*. – 2014. – № 3 (38). – P. 133–138.

171. Paul, S. P. Feeding growth restricted premature neonates: a challenging perspective / S. P. Paul, E. N. Kirkham, K. A. Hawton, P. A Mannix // *Sudan J. Paediatr*. – 2018. – № 2 (18). – P. 5–14.

172. Perales, A. STEPS investigators. sFlt-1/PlGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain) / A. Perales, J. L. Delgado, M. de la Calle [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2017 Sep. – № 3 (50). – P. 373–382.

173. Poon, L. C. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy / L. C. Poon, N. A. Kametas, N. Maiz [et al.] // *Hypertension*. – 2010 May. – № 5 (53). – P. 812–818.

174. Poon, L. C. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks / L. C. Poon, V. Stratieva, S. Piras [et al.] // *Prenat. Diagn*. – 2010 Mar. – № 3 (30). – P. 216–223.

175. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. – Geneva : World Health Organization (WHO), 2013.

176. Pullar, J. The impact of maternal nutrition on offspring's risk of non-communicable diseases in adulthood: a systematic review / J. Pullar, K. Wickramasinghe, A. R. Demaio [et al.] // *J. Glob. Health*. – 2019. – № 2 (9). – Article 020405.

177. Rahman L. A., Hairi N. N., Salleh N. Association between pregnancy induced hypertension and low birth weight; a population based case-control study //Asia Pacific Journal of Public Health. – 2008. – T. 20. – №. 2. – C. 152-158.

178. Rana S., Burke S. D., Karumanchi S. A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders //American journal of obstetrics and gynecology. – 2022. – T. 226. – №. 2. – C. S1019-S1034.

179. Redman, C. W. G. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: The convergence point for multiple pathways / C. W. G. Redman, A. C. Staff, J. M. Roberts. – DOI 10.1016/j.ajog.2020.09.047 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2021.

180. Reijnders, I. F. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: A systematic review / I. F. Reijnders, A. G. M. G. J. Mulders, M. P. H. Koster // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2018 Mar. – № 3 (97). – P. 248–257.

181. Roberge, S. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis / S. Roberge, K. Nicolaides, S. Demers [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017 Feb. – № 2 (216). – P. 110–120.e6.

182. Roberts J. M., Bell M. J. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? //Journal of reproductive immunology. – 2013. – T. 99. – №. 1-2. – C. 1-9.

183. Roberts, J. M. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness / J. M. Roberts, J. W. Rich-Edwards, T. F. McElrath [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781 // Hypertension. – 2021. – № 77. – P. 1430–1441.

184. Roberts, J. M. The placenta in preeclampsia / J. M. Roberts, C. Escudero. – DOI 10.1016/j.preghy.2012.01.00 // Pregnancy Hypertens. – 2012. – № 2. – P. 72–83.

185. Rodger, M. A. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials / M. A. Rodger, J. C. Gris, J. I. P. de Vries [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31139-4 // Lancet. – 2016. – № 388. – P. 2629–2641.

186. Rolnik, D. L. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm

preeclampsia / D. L. Rolnik [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 7. – P. 613–622.

187. Rotshenker-Olshinka, K. Recurrent intrauterine growth restriction: characteristic placental histopathological features and association with prenatal vascular Doppler / K. Rotshenker-Olshinka, J. Michaeli [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2019 Dec. – № 6 (300). – P. 1583–1589.

188. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists'. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. – 2014.

189. Sabrià, E. Use of the sFlt-1/PlGF ratio to rule out preeclampsia requiring delivery in women with suspected disease. Is the evidence reproducible? / E. Sabrià, P. Lequerica-Fernández, P. L. Ganuza [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2018 Jan 26. – № 2 (56). – P. 303–311.

190. Sacchi C. et al. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis // JAMA pediatrics. – 2020. – T. 174. – №. 8. – C. 772-781.

191. Sakamoto, M. Early-onset fetal growth restriction treated with the long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil: a case report / M. Sakamoto, K. Osato, M. Kubo [et al.]. – DOI 10.1186/s13256-016-1098-x // J. Med. Case Rep. – 2016. – № 10. – P. 317.

192. Sato, Y. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases / Y. Sato, K. Benirschke, K. Marutsuka [et al.] // Histol. Histopathol. – 2013. – № 1 (28). – P. 127–132.

193. Schmidt, S. A Sharper Focus: Clarifying the PFAS-Preeclampsia Association by Analyzing Disease Subtypes / S. Schmidt. – DOI 10.1289/EHP10524. – PMID: 35060762. – PMCID: PMC8781235 // Environ Health Perspect. – 2022 Jan. – № 1 (130). – P. 14002.

194. Seki, H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia / H. Seki // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2014. – № 10 (93). – P. 959–964.

195. Shahul, S. Racial Disparities in Comorbidities, Complications, and Maternal

and Fetal Outcomes in Women With Preeclampsia/eclampsia / S. Shahul, A. Tung, M. Minhaj [et al.]. – DOI 10.3109/10641955.2015.1090581 // *Hypertens. Pregnancy.* – 2015. – № 34. – P. 506–515.

196. Shamseer, L. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation / L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.g7647 // *BMJ.* – 2015. – № 349. – P. g7647.

197. Shao, Y. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: A birth cohort study in Lanzhou, China / Y. Shao, J. Qiu, H. Huang [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017 Dec 01. – № 1 (17). – P. 400.

198. Sharma, D. Genetic, metabolic and endocrine aspect of intrauterine growth restriction: an update / D. Sharma, P. Sharma, S. Shastri. – DOI 10.1080/14767058.2016.1245285 // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – № 19 (30). – P. 2263–2275.

199. Sharma, D. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects / D. Sharma, S. Shastri, P. Sharma. – DOI 10.4137/ CMPed.S40070 // *Clin. Med. Insights Pediatr.* – 2016 Jul 14. – № 10. – P. 67–83.

200. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction / Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee ; E. Berkley, S. P. Chauhan, A. Abuhamad // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2012 Apr. – № 4 (206). – P. 300–308.

201. Sonek, J. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume / J. Sonek, D. Krantz, J. Carmichael [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018 Jan. – № 1 (218). – P. 126.e1–126.e13.

202. Spinillo, A. Placental histopathological correlates of umbilical artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction / A. Spinillo, B. Gardella, S. Bariselli [et al.] // *Prenatal Diagnosis.* – 2012. – № 13 (32). – P. 1263–1272.

203. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update / A. C. Staff. – DOI 10.1016/j.jri.2019.07.004 // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – № 134–135. – P. 1–10.

204. Strobino, D. M. Mechanisms for maternal age differences in birth weight / D. M. Strobino, M. E. Ensminger, Y. J. Kim, J. Nanda // *Am J. Epidemiol.* – 2005. – № 5 (142). – P. 504–514.

205. Sung, K. U. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study / K. U. Sung, J. A. Roh, K. J. Eoh, E. H. Kim // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2017. – № 2 (60). – P. 154–162.

206. Tan, M. Y. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: Results of SPREE / M. Y. Tan, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018 Jun. – № 6 (51). – P. 743–750.

207. Townsend, R. Core outcome set for studies investigating management of selective fetal growth restriction in twins / R. Townsend [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* – 2020. – Vol. 55, Iss. 5. – P. 652–660.

208. Tsiakkas, A. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks gestation / A. Tsiakkas, Y. Saiid, A. Wright [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2016 Jul. – № 1 (215). – P. 87.e1–87.e17.

209. US Preventive Services Task Force. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / US Preventive Services Task Force. – DOI 10.1001/jama.2021.14781 // *JAMA.* – 2021. – № 12 (326). – P. 1186–1191.

210. Uzan, J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management / J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne [et al.] // *Vasc. Health. Risk Manag.* – 2011. – № 7. – P. 467–474.

211. Van Doorn, R. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis / R. Van Doorn, N. Mukhtarova, I. P. Flyke [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0247782 // *PLoS ONE.* – 2021. – № 3 (16). – P. e0247782.

212. Van Vliet, E. O [et al.] Placental pathology and long-term neurodevelopment

of very preterm infants / E. O. Van Vliet [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – № 6 (206). – P. 489.e1–7.

213. Von Dadelszen, P. Maternal hypertension and neonatal outcome among small for gestational age infants / P. Von Dadelszen, L. A. Magee, E. L. Taylor [et al.] // Obstet Gynecol. – 2011. – № 2 (106). – P. 335–339.

214. Weiler, J. Is Fetal Growth Restriction Associated with a More Severe Maternal Phenotype in the Setting of Early Onset Pre-Eclampsia? A Retrospective Study / J. Weiler, S. Tong, K. R. Palmer. – DOI 10.1371/journal.pone.0026937 // PLoS ONE. – 2011. – № 6 (10). – P. e26937.

215. Wendel, G. D. Cytomegalovirus, genital herpes, rubella, syphilis and toxoplasmosis / G. D. Wendel. – DOI 10.1002/9781444323870.ch35 // Queenan, J. T. Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach / J. T. Queenan, J. C. Hobbins, C. Y. Spong, editors. – 5th ed. – Oxford : Wiley-Blackwell, 2010.

216. Werlang, I. C. R. Impact of perinatal different intrauterine environments on child growth and development: planning and baseline data for a cohort study / I. C. R. Werlang [et al.]. – DOI 10.2196/12970 // JMIR research protocols. – 2019. – Vol. 8, Iss. 11. – Article ID e12970.

217. Willy D. et al. Perinatal Outcome and Its Association with Blood Pressure Levels in Women with Preeclampsia //Journal of Clinical Medicine. – 2022. – T. 11. – №. 21. – C. 6334.

218. Wright, A. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11-13 weeks' gestation / A. Wright, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019 Feb. – № 2 (220). – P. 197.e1–197.e11.

219. Wright, D. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history / D. Wright, A. Syngelaki, R. Akolekar [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015 Jul. – № 1 (213). – P. 62.e1–62.e10.

220. Wright, D. Impact of biometric measurement error on identification of small- and large-for-gestational-age fetuses / D. Wright [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 170–176.

221. Wright, D. Predictive performance of the competing risk model in screening

for preeclampsia / D. Wright, M. Y. Tan, N. O'Gorman [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019 Feb. – 2 (220). – P. 199.e1–199.e13.

222. Wu P. et al. Preterm delivery and future risk of maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis //Journal of the American Heart Association. – 2018. – T. 7. – №. 2. – C. e007809.

223. Yuki, Y. Efficacy of resuscitative infusion with hemoglobin vesicles in rabbits with massive obstetric hemorrhage / Y. Yuki, K. Hagiwara, M. Kinoshita [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol – 2020.

224. Zhang, M. Preeclampsia Among African American Pregnant Women: An Update on Prevalence, Complications, Etiology, and Biomarkers / M. Zhang, P. Wan, K. Ng [et al.]. – DOI 10.1097/OGX.0000000000000747 // Obs. Gynecol. Surv. – 2020. – № 75. – P. 111–120.

225. Zhu, Y. C. Analysis of correlation factors and pregnancy outcomes of hypertensive disorders of pregnancy – a secondary analysis of a random sampling in Beijing / Y. C. Zhu, H. X. Yang, Y. M. Wei [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2016.1186161 // China J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2017. – № 6 (30). – P. 751–754.