

На правах рукописи

ШАМУГИЯ ВАЛЕРИАН ВАЛЕРИАНОВИЧ

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

Игнатко Ирина Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук

Костюков Кирилл Витальевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, заведующий отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Задержка роста плода (ЗРП) на сегодняшний день занимает одно из лидирующих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [Долгушина В. Ф. и соавт., 2019; Симанов И. В; 2020; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2022]. Примерно 5-10 % всех беременностей протекают с этим патологическим состоянием [Клинические рекомендации 2022. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)].

Заболеваемость варьируется в зависимости от исследуемой популяции и гестационного возраста плода. У беременных с ЗРП значительно повышается риск как антенатальной гибели плода, так и неонатальной гибели ребёнка. 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 [Костюков К.В. и соавт., 2019].

Условиями, приводящими к ЗРП, в основном являются нарушения, присущие фетально-плацентарно-материнскому аппарату и недостаточность питания плода [Tsiakkas A. Et al., 2016]. Выделяют раннюю (до 32 недель) и позднюю задержку (после 32 недель) роста плода [Якубова Д. И., и соавт., 2020]. Необходимо отметить, что ранняя задержка роста плода часто сочетается с преэклампсией (ПЭ), что так же убедительно показывает плацентарную связь между двумя этими состояниями [Минаева и соавт., 2021; Hecher K et al., 2001].

Выявление достоверных прогностических критериев перинатальных исходов при данной патологии, а также методы лечения ЗРП с доказанной эффективностью остаются дискуссионными, требуют проведения дальнейших исследований. [Фартунина Ю.В. и соавт., 2021]. В случае постановки диагноза ЗРП на сегодняшний день методов лечения не существует. Возможно, назначение ацетилсалициловой кислоты пациенткам группы высокого риска по данным первого скрининга сможет снизить частоту развития ЗРП. При этом важно также оценивать не только массу ребенка при рождении, но и долгосрочные исходы. [Осипов Р.С и соавт., 2023].

В виду отсутствия эффективных методов лечения данного патологического состояния, прогнозирование и своевременная профилактика развития ЗРП является одной из ведущих направлений в современном акушерстве, так как существенно снижает перинатальную смертность и медико-экономические затраты, связанные с лечением и реабилитацией детей.

На сегодняшний день в акушерской практике одним из основных

направлений в профилактике задержки роста плода является расчет и прогнозирование риска его возникновения при проведении раннего пренатального скрининга (РПС) в сроках 11- 13,6 недель [Ярыгина Т. А., 2018].

Критерии диагностики ЗРП всё ещё дискутабельны в клинических рекомендациях разных стран. В РФ используются ультразвуковые и доплерометрические диагностические критерии, предложенные консенсусом Delphi и рекомендованные Международным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии [Лис С.С. и соавт., 2020; Gordijn S. J. et al., 2016].

Нарушение синтеза биохимических факторов, продуцирующихся цитотрофобластом на этапах ранней плацентации зачастую приводит к развитию ПЭ, ЗРП и ПР [Игнатко И.В. и соавт., 2016]. Учитывая взаимосвязь нарушения процесса плацентации с развитием ПЭ, профилактика последней, вероятно, может снижать риски развития ранней ЗРП и способствует пролонгации беременности у данной когорты беременных.

Единственным доказанным методом профилактики развития ПЭ является ежедневный прием 150 мг ацетилсалициловой кислоты на ночь (в вечернее время) с 12 по 36 неделю беременности [Rolnik D. L. et al., 2017]. В связи с этим можно предположить, что назначение указанного препарата на ранних сроках беременности у женщин группы высокого риска развития ЗРП может предупредить развитие данного патологического состояния.

Принимая во внимание вышесказанное, актуальность проведения настоящего исследования и его клиническая значимость обусловлена отсутствием научно- обоснованных подходов к эффективной профилактике развития ЗРП, вероятным методом предупреждения развития которой может являться назначение и прием (непрерывно) ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг. с 12 по 36 неделю беременности.

Степень разработанности темы исследования

Фенотипические варианты ЗРП имеют различные патогенетические и клинические особенности. ЗРП с ранней манифестацией связана с гестационной артериальной гипертензией, преэклампсией и составляет около 20 – 30%, тогда как поздний фенотип составляет 70 – 80% всех случаев задержки роста плода и в меньшей степени связан с гипертензивными расстройствами во время беременности [Зарубина Е.Н. и соавт., 2020; Gordijn S.J. et al., 2016; Marasciulo F. et al., 2021].

Факторы риска развития ЗРП могут иметь фетальное, материнское или плацентарное происхождение [Долгушина В.Ф., 2019]. Патогенез развития ЗРП тесно связан с ранними стадиями формирования плаценты, известной как плацентация, и подтверждается плацентарной недостаточностью [Зарубина Е.Н.

и соавт., 2020; Malhotra A. et al., 2019].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных плацентассоциированным 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 [Мирющенко М.М и соавт., 2017; Wright D. et al., 2020].

В последнее время активно изучается роль изменения уровней sFlt-1/PlGF, которые показали высокую чувствительность и специфичность при раннем фенотипе ЗРП [Тимохина Е.В. и соавт., 2021; Garcia-Manau P. et al., 2021].

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 с учетом данных раннего пренатального скрининга.

Задачи исследования

1. Уточнить клинико-анамнестические 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 до 36 недель.

4. Проанализировать чувствительность раннего пренатального скрининга в отношении прогнозирования ЗРП при использовании двух (PAPP-A и ХГЧ) и трех (PlGF, PAPP-A и ХГЧ) биохимических маркеров.

Научная новизна

На большом клиническом материале выявлены особенности течения беременности и родов, перинатальных исходов 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.

Установлена прямая взаимосвязь 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 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 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 (менее 0,5 МоМ) и повышение среднего пульсационного индекса в маточных артериях более 1,5 МоМ.

3. Своевременное назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 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.

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 деятельности

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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).

Работа проводилась в формате проспективного анализа беременных. Комбинированный скрининг проводился по алгоритму ФМФ [Poop L.C., 2013] с учетом данных общего, медицинского, акушерского и семейного анамнеза; индекса массы тела (ИМТ) беременной, уровня артериального давления и уровня сывороточных маркеров – РАРР-А, и b-ХГЧ. Перевод абсолютных значений показателей в значения, кратные медианам (MoM), расчет индивидуальных рисков проводился с использованием программного комплекса Astraia Software Version 2.8 (Германия).

Рассчитывались базовый и индивидуальный скорректированный риски рождения ребенка с хромосомной аномалией (ХА), индивидуальный скорректированный риск развития ПЭ, ЗРП и преждевременных родов (ПР). Все беременные в зависимости от уровня риска были разделены по любому из

оцениваемых рисков на группу низкого риска (частота 1:101 и ниже) и высокого риска (частота 1:100 и выше).

Критериями включения обследованных беременных были: наличие информированного добровольного согласия, возраст от 20 до 40 лет, срок беременности 11-13 недель и 6 дней, одноплодная беременность, высокий/низкий риск развития ПЭ, ЗРП по результатам 1 пренатального скрининга в сроках 11 недель 2 дня до 13 недель и 6 дней, исключенные ХА методами инвазивной диагностики.

Критериями исключения явились: подтвержденные ХА, пороки развития у плода с неблагоприятным прогнозом для его жизни и здоровья, высокий риск преждевременных родов (ПР).

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

При исключении беременных с хромосомной патологией, беременных с пороками развития у плода (n=90), были сформированы основные группы: к 1-ой группе были отнесены пациентки с высоким риском развития ПЭ и ЗРП (n=1165), ко 2-ой группе беременные с высоким риском развития ЗРП (n=125).

Пациентки 1-ой и 2-ой групп были поделены на две подгруппы каждая. У пациенток подгрупп 1А (n=945) и 2А (n=51) проводился непрерывный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю беременности. В подгруппах 1Б (n=220) и 2Б (n=74) прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг с 12 по 36 неделю не осуществлялся. Назначение и приём ацетилсалициловой кислоты 150 мг в подгруппе 2А был рекомендован беременным, имевшим в анамнезе рождение ребенка с задержкой роста и пациенткам с неблагоприятными перинатальными исходами предыдущих беременностей.

Кроме того, в ходе исследования была сформирована группа контроля - группа 3 (n=554), в которую были включены стратифицированные по возрасту беременные с низкими рисками рождения ребенка с ХА, развития ПЭ, ЗРП и ПР согласно скринингу.

Дальнейшее проспективное исследование проводилось с участием беременных с высоким/низким рисками развития ПЭ и ЗРП (n=1844).

У всех обследованных анализировались течение беременности, исходы родов, оценивалось состояние новорожденных, сравнивались показатели роста (перцентильные кривые). Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Учитывая прямую корреляцию между сниженным уровнем PlGF и развитием ЗРП ожидалось, что при проведении РПС включение третьего биохимического маркера PlGF приведет к повышению чувствительности и специфичности метода, и соответственно, его прогностической ценности.

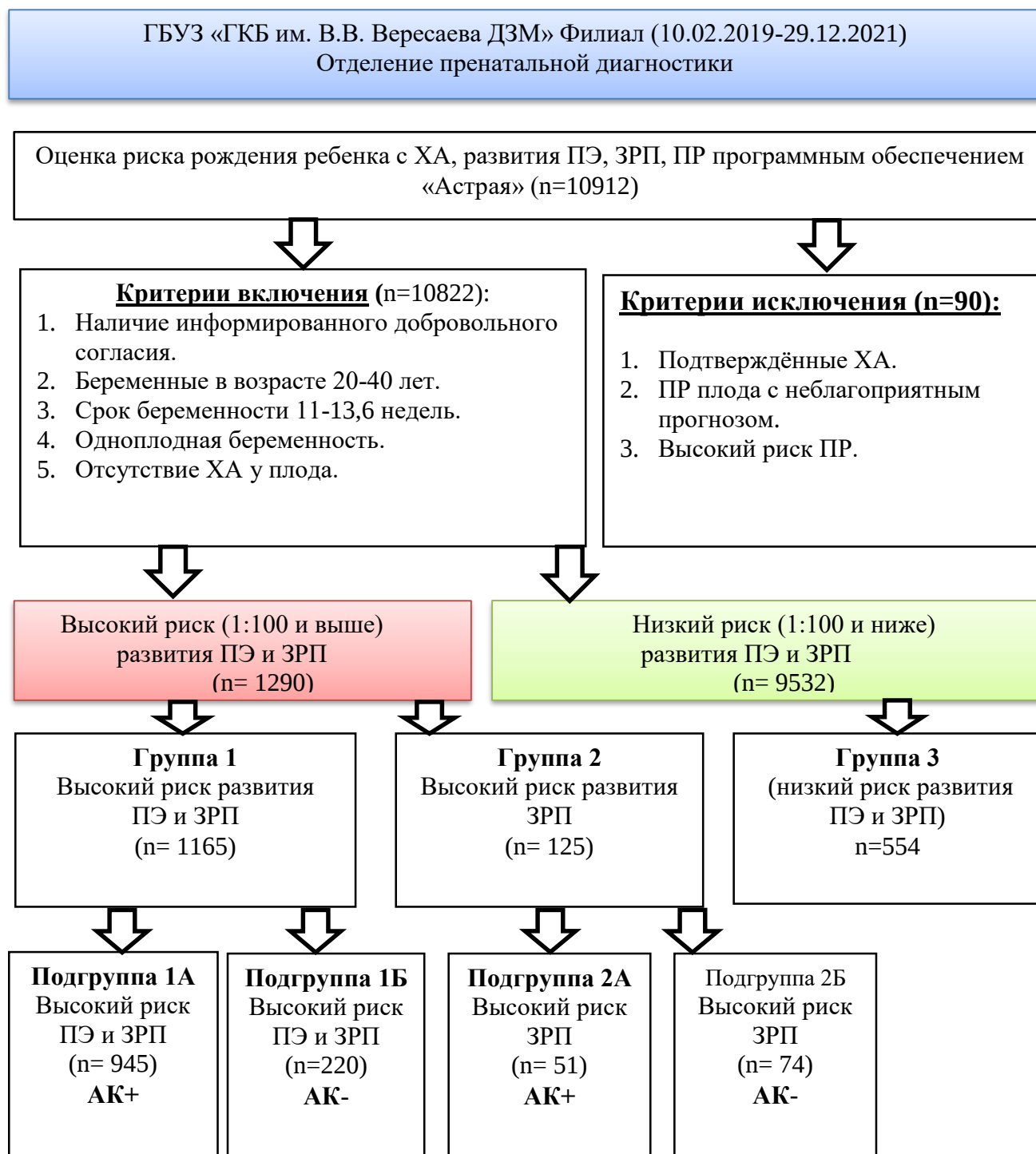


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для оценки целесообразности включения третьего биохимического маркера PIGF в расчет риска развития ЗРП было проведено сравнение данных проведенного РПС в кабинете антенатальной охраны плода (КОАП) ГБУЗ «ГКБ им Л.А. Ворохобова» ДЗМ и в отделении антенатальной охраны плода (ОАОП) ГБУЗ «ГКБ им В.В. Вересаева» ДЗМ за 3 года (2020 – 2022 гг.). В ОАОП ГБУЗ «ГКБ им В.В. Вересаева ДЗМ» в аппаратный расчет рисков при проведении РПС уровень PIGF не включали, использовали только два биохимических маркера

(РАРР-А и ХГЧ). В КОАП ГБУЗ «ГКБ им Л.А. Ворохобова ДЗМ» филиал «Родильный дом № 3» расчет проводился с учетом уровня трех биохимических маркеров (РАРР-А, ХГЧ, PlGF).

В рамках исследования проводилось УЗИ плода и доплерометрия маточно- плацентарного кровотока у беременных (n=1844) совокупной выборки во 2 и 3 триместрах беременности. При проведении УЗИ оценивались: анатомические структуры плода, предполагаемая масса, количество околоплодных вод. Расчёт предполагаемой массы плода проводился с применением формулы Хэдлока.

Оценка количества околоплодных вод выполнялась путём измерения индекса амниотической жидкости (ИАЖ). Измерялся ПИ в МА с вычислением среднего ПИ, ПИ в пупочной артерии, в среднемозговой артерии. Критерием НМПК являлось повышение среднего ПИ маточных артерий и АП индекса более 95-го перцентиля для данного срока беременности.

Гестационный возраст рассчитывался с учетом измеренного КТР плода при проведении РПС. При рождении у новорождённых проводилась оценка массы в соответствии с перцентильными значениями к сроку гестации. Масса тела новорождённых замерялась при помощи электронных весов с точностью до 10 г. Задержка роста новорождённого устанавливалась если масса тела при рождении была ниже 10-го перцентиля распределения массы для данного гестационного возраста по перцентильной шкале Fenton (МКБ – 10, P05.0).

Гистологическое исследование плацент проводили по схеме, предложенной А.П. Миловановым и соавт., 1986. Для микроскопического исследования использовали микроскоп MT 4000 Series Biological Microscope.

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 (p) выявляли для уровней значимости меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

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 [Акушерство: национальное руководство, 2019; Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, 2020]. По результатам нашего исследования 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 менее 18,00 кг/м²) 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 [Тапильская Н.И. и соавт., 2020, Тимохина Е.В. и соавт., 2021].

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) высокого 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 [Батаева Р.С. и соавт., 2018; ISUOG Practice Guidelines, 2020].

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 и в 3 группе – 2,1%), 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% и 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 [Ивих К.А и соавт., 2017; Marasciulo F. et al., 2021]. Частота развития ЖДА беременных в группах высокого риска

подтверждает ее значимость как прогностически неблагоприятного фактора в плане развития ЗРП [Стуклов Н.И. и соавт., 2016; Кузнецов П.А. и соавт., 2018; S. J. Gordijn et al., 2016].

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 чаще отмечалось в сроках 24 – 26 недель беременности у пациенток всех подгрупп с максимально достоверным показателем в подгруппе 1Б (7,2%).

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 [Atallah A. et al., 2020; VanDoorn R. et al. 2021].

Выраженная задержка роста плода (ПМП менее 3%) также фиксировалась во всех группах высокого риска. При сравнительном анализе установлено, что частота развития выраженной 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 ЗРП и ПЭ легкого течения, в то время как в подгруппах без приема ацетилсалициловой кислоты характерно развитие и преобладание выраженной ЗРП и тяжёлого течения преэклампсии.

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

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). Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Сроки родоразрешения у пациенток в исследуемых группах

Сроки родоразрешения	Группы обследованных, (n=1840)				Группа 3 (n = 554), абс. (%)
	Группа 1 (n = 1161)		Группа 2 (n = 125)		
	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-)	
Преждевременные	57 (4,91)*	36 (3,10)	14 (11,2)**	47 (37,6)	56 (10,11)
Своевременные	888 (76,48)*	184 (15,84)	37 (29,6)**	27 (21,6)	492 (88,81)
Запоздалые	0	0	0	0	6 (1,1)

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 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 - тяжела ПЭ тяжелого течения и выраженная ЗРП (8,2%), во 2 группе – выраженная 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 значимо выше по сравнению с пациентками 3 группы (53,6% против 24,5% соответственно). Данные представлены в Таблица 2.

Таблица 2 – Досрочное родоразрешение у пациенток в исследуемых группах

Сроки досрочного родоразрешения	Группы обследованных, (n=1840)				
	Группа 1 (n = 1161)		Группа 2 (n = 125)		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-)	
Очень ранние преждевременные роды (менее 28 недель), n (%)	0	0	0	0	0
Ранние преждевременные роды (28 – 32 недели), n (%)	0*	4 (0,34)	1 (0,80)**	2 (1,6)	0
Преждевременные роды (32 – 34 недель), n (%)	22 (1,89)*	57 (4,91)	1 (0,80)**	5 (4,00)	0
Поздние преждевременные роды (34–37), n (%)	2 (0,17)*	11 (0,95)	2 (1,6)**	16 (12,80)	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

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 (Таблица 2).

ПЭ тяжелого течения 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 пациентками 3 группы (39,9% против 60,9% соответственно).

Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения беременных группы высокого риска развития ЗРП была 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). Данные о методах родоразрешения представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Методы родоразрешения у беременных сформированных групп

Способ родоразрешения	Группы обследованных, (n=1840)				
	Группа 1 (n = 1161)		Группа 2 (n = 125)		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 2 Б (n = 74), ВР ЗРП (АК-)	
Роды через естественные родовые пути	767 (66,06)*	42 (4,39)	38 (30,4)**	17 (13,6)	337 (60,83)
Кесарево сечение	131 (11,2)*	174 (14,99)	13 (10,4)**	54 (43,2)	136 (24,54)
Вакуум экстракция плода	47 (4,05)*	0	0*	3 (2,4)	81 (14,62)

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 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 [Самчук П.М. и соавт., 2020; Симанов И.В. и соавт., 2020; Rolnik D. L. et al., 2017].

В дальнейшем после родоразрешения в нашем исследовании проведен

анализ массы новорожденных в соответствии с процентильными значениями. Рождение детей с 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 задержкой роста (масса новорожденного 3–9‰) статистически была ниже по сравнению с новорожденными в женщин в подгруппе 2Б (3,3% против 1,6% соответственно). При попарном сравнении выявлены достоверные различия, данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Масса новорожденных у пациенток в соответствии с процентильными значениями в сформированных группах

Масса новорожденного, ‰	Группы обследованных, (n=1832)				
	Группа 1 (n = 1158)		Группа 2 (n = 121)		Группа 3 (n = 553), абс. (%)
	Подгруппа 1А (n=943) ВРПЭ +ЗРП (АК+)	Подгруппа 1Б (n=215) ВРПЭ +ЗРП (АК-)	Подгруппа 2А (n=50), ВРЗРП (АК+)	Подгруппа 2Б (n=71), ВРЗРП (АК-)	
ЗРП (масса 3–9 ‰), n (%)	92 (7,94)*	38 (3,28%)	6 (1,65)**	12 (3,3)	6 (1,08)
Выраженная ЗРП (масса менее 3 ‰), n (%)	12 (1,03)*	31 (2,67%)	1 (0,83)**	7 (4,13)	0
Масса более 10‰, n (%)	839 (72,4)*	146 (12,61)	43 (38,84)	52 (42,98)	547 (98,55)

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

Новорожденные с выраженной задержкой роста (масса новорожденного менее 3‰) достоверно чаще имели место у 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 выраженной задержкой роста у женщин в подгруппе 2Б (4,1%) по сравнению с новорожденными у пациенток в подгруппе 2А (0,8%).

Анализ массы тела 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 задержкой роста (масса новорожденного 3-9‰), так и с выраженной

задержкой 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). Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Состояние новорожденных при рождении у пациенток в сформированных группах

Состояние новорожденных	Группы обследованных, (n=1832)				
	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, n (%)	831 (71,76) *	164 (14,16)	36 (16,74)**	34 (28,1)	541 (97,83)
Легкая асфиксия, n (%)	58 (5,00)*	7 (0,60)	9 (7,43)**	12 (9,92)	7 (1,26)
Средняя асфиксия, n (%)	31 (2,68)*	13 (1,22)	4 (3,3)**	19 (15,7)	4 (0,72)
Тяжелая асфиксия, n (%)	23 (1,99)*	31 (2,68)	1 (0,82)**	6 (4,96)	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

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%).

Далее 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 [Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2019; Nuriyeva G. et al., 2020].

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%). Результаты гистологического исследования последа представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты гистологического исследования последа у пациенток сформированных групп

Патологические изменения в плаценте	Группы обследованных, (n=1844)				
	Группа 1 (n = 1165)		Группа 2 (n = 125)		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, n (%)	147 (12,61)*	196 (16,82)	37 (29,60)**	59 (47,29)	138 (24,9)
Нарушение созревания ворсинчатого хориона, n (%)	108 (9,27)*	181 (15,54)	23 (18,40)**	34 (27,02)	66 (11,9)
Инфаркт, n (%)	47 (4,03)*	111 (9,54)	7 (5,60)**	13 (10,40)	61 (11,01)
Образование синтициальных узелков, n (%)	101 (8,67)*	176 (15,11)	22 (17,64)**	56 (44,80)	74 (13,35)
Выпадение фибриноида, n (%)	98 (8,41)*	177 (15,19)	25 (20,0)**	69 (55,2)	75 (13,53)

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 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.

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 [Perales A et al., 2017; Sabrià E et al., 2018].

При проведении нашего исследования на основании полученных результатов нами установлено, что у беременных при использовании третьего биохимического маркера PlGF группа высокого риска (ВР) 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 менее 3% в обеих группах была одинакова. Результаты представлены на Рисунке 2.

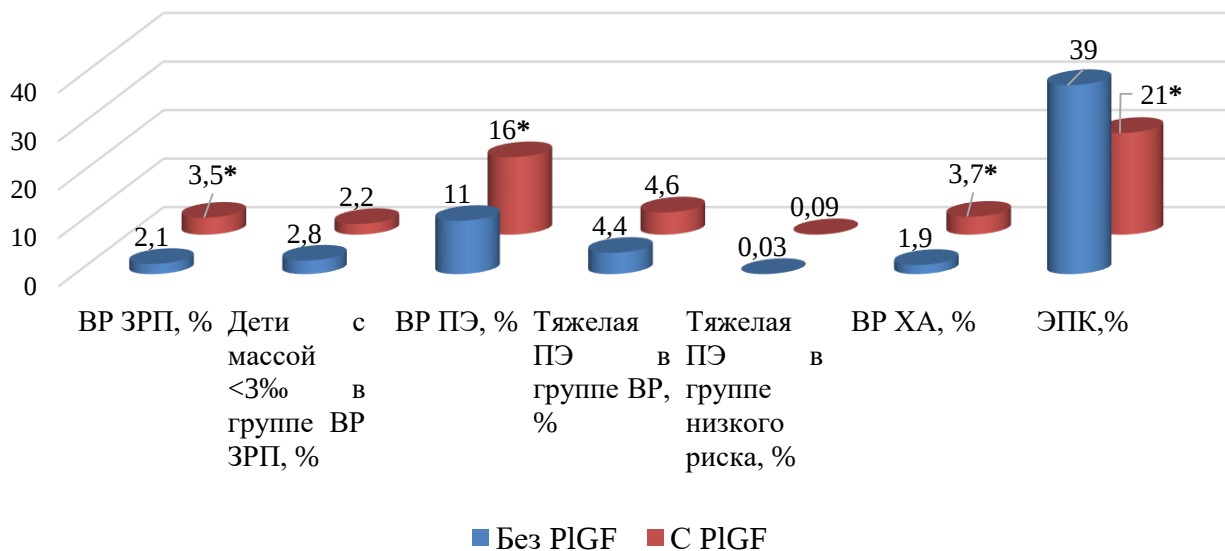


Рисунок 2 – Эффективность раннего пренатального скрининга при включении дополнительного биохимического маркера PlGF и без него

Примечание – * $p < 0,05$ - выявлено отличие при сравнении с группой без PlGF

Таким образом, нами установлено, что добавление третьего биохимического маркера PlGF значительно увеличивает группы высокого риска развития ПЭ (16,1%), ЗРП (3,5%) и рождения ребенка с ХА (3,7%) по сравнению

с беременными, у которых использовалось два биохимических маркера (β -ХГЧ и РАРР-А) (11,1%, 2,1% и 1,9% соответственно). При этом частота реализовавшихся ПЭ и детей, родившихся с задержкой роста, остается такой же, а эффективность пренатального кариотипирования (ЭПК) статистически значимо увеличивается (38,9% против 21,1%).

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 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 менее 18,00 кг/м² 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 выраженной задержки роста (масса менее 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-х маркеров (РАРР-А и св. единица β -ХГЧ). Реализация самого признака – задержки роста – оказалась в 1,3 раза выше в группе с двумя маркерами (св. единица β -ХГЧ и РАРР- А), то есть диагностическая ценность метода при этом 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, курение, соматического (хроническая гипертензия, сахарный диабет 2 типа, антифосфолипидный синдром) и акушерского (рождение маловесного ребенка, способ зачатия) анамнезов, с учетом показателей среднего пульсационного индекса в маточных артериях и уровня белка, ассоциированного с беременностью (МоМ) в сыворотке крови матери.

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 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шамугия, В.В. Влияние непрерывного профилактического приема ацетилсалициловой кислоты на гистологическую картину плаценты у беременных группы высокого риска развития задержки роста плода / П.А. Кузнецов, Ю.Э. Доброхотова // **РМЖ. Мать и дитя.** 2024; №1. Т.7. С.12–17. DOI: 10.32364/2618- 8430-2024-7-1-2.

2. Шамугия, В.В. Профилактика преэклампсии ацетилсалициловой кислотой: краткий курс истории применения и современные подходы к профилактике Осипов Р.С., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Шамугия В.В. // **РМЖ. Мать и дитя.** 2023;6(4):368-373. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7.

3. Шамугия, В.В. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска / П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе, В.В. Шамугия, О.М. Кравцова, Ю.Э. Доброхотова

// **РМЖ. Мать и дитя.** 2022;5(1):28-34. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34

4. Шамугия, В.В. 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, В.В. Шамугия, О.М. Кравцова // **Гинекология.** 2022. - № 24 – Т.1. – С.24-29 – DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201360.

5. **Патент на изобретение № 2799479** «Способ визуализации структур плода при проведении раннего пренатального скрининга» В.В. Шамугия, Э.Р. Семенова, дата государственной регистрации 05 июля 2023 года.