

На правах рукописи

Шишкина Дарья Ильинична

**ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой 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 (Пироговский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Сичинава Лали Григорьевна

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), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий кафедрой

Доктор медицинских наук

Чечнева Марина Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра клинической ультразвуковой и функциональной диагностики, профессор

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6
и на сайте: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) является второй по значимости причиной перинатальной смертности и заболеваемости и осложняет течение 6-10% беременностей (Савельева Г.М., 2015; Друккер Н.А., 2019; Жураев К.Д., 2023). Помимо неблагоприятных перинатальных исходов, отмечена связь ЗРП с отставанием в нервно-психическом и когнитивном развитии детей, ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом во взрослом возрасте (Чечнева М.А., 2021; Гасанбекова А.П., 2023; Colella M., 2018; Crispi F., 2018).

До настоящего времени синдром задержки роста плода остается сложной акушерской проблемой, так как не в полной мере определены преимущества новой международной классификации, основанной на центильной оценке фетометрических и доплерографических показателей, не до конца решены вопросы прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов, тактики ведения беременности и родов, а также не разработаны оптимальные сроки и методы родоразрешения (Игнатко И.В. 2023, Щербакова Е.А., 2024). Важным моментом остается дифференциальная диагностика маловесных к гестационному возрасту плодов от плодов с истинной задержкой роста, перинатальные исходы которых значимо более неблагоприятные (Ярыгина Т.А. 2020, Зиядинов А.А., 2024).

Степень разработанности темы исследования

В последние годы отмечается рост числа публикаций, посвященных проблеме классификации задержки роста плода, ассоциации раннего и позднего фенотипов с перинатальными исходами и долгосрочными последствиями для здоровья ребенка (Волков В.Г., 2023; Залеская С.А., 2023; Игнатко И.В. 2022, 2023; Отакулов А.Г., 2024). В то же время отсутствует доказательная база, подтверждающая преимущество новых диагностических критериев ЗРП перед широко использовавшейся в нашей стране классификацией, основанной только на степени отставания фетометрических размеров плода от нормативных.

Недостаточно изучены вопросы прогнозирования индивидуальных рисков неблагоприятных перинатальных исходов при недостаточном росте плода.

Цель исследования

Улучшить диагностику ЗРП на основании новых критериев задержки роста плода с центильной оценкой фетометрических и доплерографических параметров; разработать дополнительный маркер риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у беременных с недостаточным ростом плода.

Задачи исследования

1. Доказать преимущества использования диагностических критериев ЗРП, основанных на центильной оценке фетометрических и доплерографических параметров, включенных в клинические рекомендации МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления помощи матери (задержка роста плода)», 2022

2. Изучить акушерские и перинатальные исходы у беременных с ранним и поздним фенотипами ЗРП

3. Проанализировать состояние гемодинамики у беременных с ЗРП и сравнить акушерские и перинатальные исходы в зависимости от наличия антенатальных нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод

4. Оценить гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод у пациенток с выраженной ЗРП (предполагаемая масса плода менее 3 центиля) и выявить их связь с перинатальными исходами

5. Выявить особенности гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод у пациенток с ЗРП на фоне преэклампсии и оценить акушерские и перинатальные исходы при сочетании этих двух плацента-ассоциированных осложнений беременности

6. Сравнить акушерские и перинатальные исходы у пациенток с истинной ЗРП и с маловесным к гестационному возрасту плодом

7. Провести поиск дополнительного маркера риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с недостаточным ростом плода

8. Наметить пути оптимизации срока и метода родоразрешения у пациенток с ЗРП.

Научная новизна

Показано, что применение в качестве диагностических критериев задержки роста плода центильной оценки фетометрических и доплерографических показателей позволяет снизить гипердиагностику ЗРП по сравнению с использованием показателя степени отставания фетометрических размеров от гестационной нормы.

Доказано, что достоверно более неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы по сравнению с поздней ЗРП характерны для пациенток с ранним фенотипом заболевания, что подтверждалось и выраженными изменениями плаценты при гистологическом исследовании: облитерация сосудов в крупных ворсинах, фиброз стромы и сниженная васкуляризация ворсин плаценты.

Продемонстрировано, что наиболее неблагоприятные перинатальные исходы характерны для беременных с выраженной ЗРП (предполагаемая масса плода менее 3 центиля) на фоне нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод, а также при сочетании двух плацента-ассоциированных осложнений беременности – ЗРП и преэклампсии.

Предложено для прогнозирования высокого риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с недостаточным ростом плода использовать показатель церебро-плацентарно-маточного отношения (ЦПМО), характеризующийся высокой положительной прогностической ценностью: 90,91% для беременных с ЗРП и 83,33% для пациенток с маловесным к гестационному возрасту (МГВ) плодом. Разработана точка cut-off для ЦПМО (0,64), значения ниже которой указывают на высокий риск индивидуальный неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана высокая диагностическая значимость ЦПМО для прогнозирования индивидуального высокого риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода. Определено пороговое значение данного показателя (ниже 0,64), свидетельствующее о высоком риске неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов с чувствительностью 66,67% и специфичностью 80%.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку эффективности современных критериев диагностики ЗРП с применением ультразвукового исследования и доплерографии. Работа выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Исследование проведено с использованием клинических, инструментальных, микробиологических, морфологических, иммунохимических и статистических методов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение диагностических критериев ЗРП, основанных на центильной оценке фетометрических и доплерографических показателей, позволяет с более высокой точностью выявлять пациенток с недостаточным ростом плода по сравнению с классификацией, основанной только на степени отставания фетометрических размеров от гестационной нормы

2. Выделение пациенток с ранней и выраженной задержкой роста плода, задержкой роста плода на фоне нарушения гемодинамики в системе мать-плацента плод, а также развившейся на фоне преэклампсии, позволяет сформировать группу беременных с высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов

3. Определение ЦПМО у пациенток с недостаточным ростом плода ведет к более точному прогнозированию индивидуального риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов и позволяет персонифицировать и оптимизировать тактику ведения беременности и родов.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных данных подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование ($n = 161$), использованием современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, корректной статистической обработкой данных. Выводы и практические рекомендации последовательно и логично вытекают из полученных результатов, представленных таблицами и рисунками.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: Пироговской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2022) и XXIV всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и врачей ГБУЗ ГКБ им. Юдина ДЗМ г. Москвы (протокол №13 от 27.06.2023).

Личное участие автора

Диссертантом изучены и критически проанализированы современные и зарубежные источники литературы. Автор лично провела работу по сбору фактического материала, принимала участие в проведении клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, осуществила анализ и статистическую обработку полученных данных и результатов исследования. По результатам исследования подготовила к печати научные статьи.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику родильного отделения, отделения патологии беременности и консультативных отделений клинической базы кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: ГБУЗ ГКБ им. Юдина ЦПСИР ДЗМ (главный врач – д.м.н. Галкин В.Н.) и ООО «Докмед ЭКО».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2 научные статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ и включенных в базу SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, включающего 180 источников: 33 – отечественных, 147 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 51 рисунком и 42 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа проводилась в период с 2020 по 2023 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии имени Г.М. Савельевой Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН Курцер М.А.), расположенной на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Центр планирования семьи и репродукции городской клинической больницы имени С.С. Юдина департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н., профессор Галкин В.Н.).

На первом этапе работы ретроспективно проанализированы 364 истории беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток, которым во время беременности диагноз ЗРП был установлен по классификации Стрижакова А.Н. (2014): 1 степень ЗРП – при отставании фетометрических показателей на 2 недели,

2 степень – на 3-4 недели, 3 степень – более чем на 4 недели. Параллельно по данным историй родов оценка роста плодов производилась согласно диагностическим критериям, включенным в клинические рекомендации МЗ РФ, вступившим в силу в 2022 году «Недостаточный рост плода, требующий оказания медицинской помощи матери (задержка роста плода)». Проведен сравнительный анализ значимости диагностических критериев ЗРП вышеуказанных классификаций.

В проспективный этап исследования включена 161 пациентка в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $30,9 \pm 5,7$ лет) с одноплодной беременностью, которые находились на стационарном лечении в ЦПСиР ДЗМ. 100 пациенткам был установлен диагноз ЗРП, 31 беременная была отнесена в группу с МГВ плодом, у 30 пациенток отклонений в темпах роста плодов выявлено не было (контрольная группа).

Ультразвуковое исследование с фетометрией и доплерографией кровотока в системе мать-плацента-плод и центильной оценкой полученных результатов проводили на аппарате Voluson S10 (GE, США). При доплерографии измеряли пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях (МА), артериях пуповины (АП) и средней мозговой артерии (СМА), патологическими считались значения ПИ в АП и МА более 95 центиля, ПИ в СМА менее 5 центиля. Церебро-плацентарное отношение (ЦПО) рассчитывали по формуле $\text{ПИ СМА} / \text{ПИ АП}$, значения менее 5 центиля указывали централизацию кровотока. Полученные абсолютные величины доплерографических параметров и ЦПО дополнительно анализировались в МоМ (Multiples of Median, кратные медианы), что отражало их отклонение от медианы для соответствующего срока беременности. Церебро-плацентарно-маточное отношение (ЦПМО) рассчитывали по формуле $\text{ЦПО} / \text{средний ПИ МА}$ (MacDonald T.M., 2019).

Всем беременным проводилась компьютерная кардиотокография (кКТГ) на аппарате Sunray SRF618B6 с определением частоты базального ритма плода, осцилляций ритма, количества акцелераций и децелераций и обязательной оценкой кратковременной вариабельности (STV); патологической считалась STV менее 2,6

мс. независимо от срока беременности, менее 3 мс. в сроке 29-31/5 недель, менее 3,5 мс. в сроке 32-33/6 недель и менее 4,5 мс. в сроке более 34 недель.

Диагноз задержки роста новорожденного верифицировали по классификации, сформулированной консенсусом неонатологов по результатам процедуры Delphi, проведенной в 2018 году (Veune I.M., 2018). Главным преимуществом этой классификации является включение критериев осложнений беременности, что дает возможность более точной дифференциальной диагностики ЗРП и МГВ плода, что представляется особенно важным, учитывая доказанную выраженную разницу в их перинатальных исходах.

Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар. Асфиксию при рождении устанавливали с учетом международной классификации болезней 10 и 11 пересмотров: 4-7 баллов – средняя и умеренная асфиксия, 1-3 балла – тяжелая.

Для оценки состояния плода дополнительно применялись показатели кислотно-основного статуса крови (рН, Lас, ВЕ) с помощью аппарата RAPIDLAB1265. За норму рН принимали значения более 7,31, Lас менее 1,6 mM/L, ВЕ 2,2-12,4.

На 3-4 сутки жизни всем новорожденным проводилась нейросонография на аппарате Sonoaceh8 (датчик microconvex 4-9, линейка L5-12) по разработанной Зубаревой Е.А. и Сичинава Л.Г. (2004) методике, включающей последовательное получение стандартных сечений в коронарной и саггитальной плоскостях через большой родничок.

Проведено исследование 34 плацент при раннем и позднем фенотипах ЗРП по стандартизированной схеме, включающей макроморфометрию (измерение массы плаценты, особенности макроскопического строения, прикрепление пуповины) и последующее гистологическое исследование (Милованов А.П., 1999). Гипоплазию плаценты диагностировали при уменьшении соотношения массы плаценты к массе новорожденного (плацентарно-плодового коэффициента, ППК) менее 0,1. Хроническая плацентарная недостаточность устанавливалась при обнаружении незрелого ворсинчатого дерева, инфарктов, межворсинчатого тромбоза, афункциональных зон и облитерационной ангиопатии. Инфицирование

последа диагностировали на основании децидуита, мембранита, хориодецидуита, виллузита, фуникулита.

Неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы включали острую гипоксию плода, досрочное родоразрешение, асфиксию новорожденного, гипоксически-ишемические изменения при нейросонографии, развитие респираторного дистресс-синдрома и необходимость перевода ребенка на второй этап лечения.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа IBM SPSS Statistics 26. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для выявления статистической взаимосвязи применялись непараметрические методы с использованием коэффициента Спирмена. Сравнение относительных величин проводилось с помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат. Для определения точки cut-off и расчета чувствительности и специфичности ЦПМО применяли ROC-анализ.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Ретроспективный анализ 364 историй родов выявил преобладание 3 степени ЗРП – у 183 беременных (50,27%), 2 степень диагностирована у 119 беременных (32,69%), 1 степень – у 62 (17,03%).

По данным изученных 364 историй родов в срок были родоразрешены 279 пациенток (76,65%), 76 (20,88%) – досрочно, у 9 (2,47%) беременных роды были запоздалыми. Частота спонтанных и индуцированных преждевременных родов практически не различалась (48,33% и 51,67% соответственно). Большинство пациенток (59,89%) были родоразрешены путем кесарева сечения, 81,19% из них были с выраженной ЗРП – 2 и 3 степени, при этом частота планового и экстренного кесарева сечения достоверно не отличалась (53,03% и 46,97% соответственно).

Дополнительно мы провели анализ историй родов с позиции разработанных клинических рекомендаций РФ (2022) с учетом новых диагностических критериев ЗРП. Диагноз ЗРП был подтвержден нами у 271 из 364 пациенток (74,45%). Из этих 271 беременной в 60,89% наблюдений по классификации Стрижакова А.Н. (2014)

была установлена ЗРП 3 степени, 30,99% – ЗРП 2 степени, и только у 8,12% – ЗРП 1 степени.

У остальных 93 беременных (25,55%) по данным историй родов критерии диагностики с центильной оценкой фетометрических и доплерографических параметров не указывали на наличие ЗРП, то есть эти пациентки по новым рекомендациям могли быть отнесены к группе беременных с МГВ плодом. Как и следовало ожидать, почти половина из 93 беременных с неподтвержденной ЗРП была с 1 и 2 степенью заболевания (43,01% и 37,63% соответственно), и только 19,35% составили пациентки с ЗРП 3 степени. Таким образом, выделение такой небольшой степени задержки роста плода, как отставание на 2 недели по данным фетометрии, по-видимому, было не обосновано, учитывая допустимые ошибки при проведении ультразвуковой биометрии плода.

Частота досрочного родоразрешения, асфиксии при рождении, госпитализации детей в ПИТ, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, респираторной поддержки были ниже в 2,5-4 раза, а частота болезни гиалиновых мембран отмечалась в 11 раз реже в группе беременных с гипердиагностикой ЗРП по сравнению с пациентками, у которых диагноз ЗРП был подтвержден по новой классификации, которая помимо измерения размеров плода включала центильную оценку фетометрических и доплерографических параметров. Перевод на второй этап лечения также в 2 раза реже требовался детям с неподтвержденной по новым критериям ЗРП.

Не оправдалось и общепринятое ранее деление на симметричную, асимметричную и смешанную формы ЗРП, с которыми связывали этиологию и прогноз при этом осложнении (Восса-Тјеertes I., 2014). В нашем исследовании по данным историй родов у 59,62% пациенток была установлена асимметричная форма ЗРП, 22,53% – симметричная, 17,86% – смешанная. Результаты проведенного нами ретроспективного анализа не показали значимых различий в акушерских и перинатальных исходах у беременных с различными формами ЗРП. Обращала на себя внимание только более высокая частота преждевременных родов у пациенток с асимметричной ЗРП (в 2 раза), но в большинстве наблюдений

досрочное родоразрешение у этих беременных проводилось по показаниям, не связанным с ЗРП: не поддающаяся лечению преэклампсия, преждевременное излитие околоплодных вод в сочетании с неподготовленностью родовых путей.

Таким образом, использование новых диагностических критериев, включенных в клинические рекомендации МЗ РФ (2022), позволяет уменьшить антенатальную гипердиагностику ЗРП на 25,55% по сравнению с классификацией, основанной только на степени отставания фетометрических показателей от нормативных, что подтверждается и более благоприятными акушерскими и перинатальными исходами у этих 93 пациенток. По-видимому, недостаточный рост плодов в этой группе беременных был обусловлен в большей степени конституциональными особенностями.

Использование более точных диагностических критериев с центильной оценкой фетометрических и доплерографических параметров при оценке роста плодов у данных 93 беременных позволило бы избежать 13 кесаревых сечений, 3 досрочных родоразрешения и связанных с недоношенностью таких осложнений, как респираторный дистресс-синдром, болезнь гиалиновых мембран, ишемия миокарда, потребность в респираторной поддержке и переводе в другие стационары.

При ретроспективном анализе историй новорожденных диагноз задержки роста по классификации консенсуса неонатологов (2018) был верифицирован нами только у 220 из 364 детей (60,43%), т.е. у 144 беременных (39,56%) антенатально произошла гипердиагностика ЗРП при использовании критериев, основанных на степени отставания фетометрических размеров от нормативных. В то же время анализ 271 истории родов с подтвержденным по новой классификации диагнозом ЗРП показал, что частота антенатальной гипердиагностики этого плацента-ассоциированного осложнения была почти в 2 раза меньше (20,67% против 39,56%).

На следующем, проспективном этапе нашей работы оценка роста плодов проводилась по новым диагностическим критериям, разработанным в 2016 году консенсусом акушеров-гинекологов. Именно они легли в основу как

международных европейских (2020), так и последних российских клинических рекомендаций (2022).

Мы обследовали 161 беременную, находившуюся на стационарном лечении в ЦПСИР ДЗМ в период 2021 – 2022 гг.: 100 пациенткам согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2022) был установлен диагноз ЗРП, 31 беременная была отнесена в группу с МГВ плодом. У 30 пациенток отклонений в темпах роста плодов выявлено не было (контрольная группа).

С учетом центильной оценки фетометрических и доплерографических параметров у 63 из 100 пациенток с ЗРП этот диагноз был установлен на основании предполагаемой массы плода (ПМП) менее 3 центиля (выраженная ЗРП), у 29 – при окружности живота (ОЖ) менее 3 центиля.

У 6 беременных ЗРП была диагностирована при сочетании ПМП менее 10 центиля и нарушениях кровотока в АП, у 2 – при сочетании ПМП менее 10 центиля и ЦПО менее 5 центиля.

Именно показатели доплерографии в системе мать-плацента-плод, которые учтены в клинических рекомендациях МЗ РФ, вступивших в силу с 2022 года, позволяют выявлять ЗРП у плодов с ПМП менее 10 центиля. Таким образом, нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод в настоящее время используются не только для оценки состояния плода, но и для диагностики ЗРП (КР 2022).

С учетом новых клинических рекомендаций мы выделили пациенток с ранним фенотипом ЗРП (22 беременные), которым диагноз был установлен в срок менее 32 недель гестации, и с поздним фенотипом заболевания (78 беременных), у которых отставание в росте плода манифестировало в сроки 32 недели и более.

Статистически значимых различий в частоте преэклампсии, угрозы прерывания беременности и железодефицитной анемии у пациенток с ранним и поздним фенотипом ЗРП не было обнаружено.

Результаты нашего исследования показали, что выделение раннего и позднего фенотипов заболевания является обоснованным с точки зрения значимой разницы в частоте неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов: так, у

пациенток с ранней ЗРП частота кесарева сечения была в 1,3 раза выше ($p=0,041$), преждевременных родов – в 2 раза ($p=0,002$), ишемии миокарда у новорожденного – в 2,7 раз выше ($p=0,002$), чем в группе беременных с поздней ЗРП. Наши результаты подтверждают данные литературы, которые свидетельствуют о сильной ассоциации раннего фенотипа ЗРП с необходимостью досрочного родоразрешения, плацентарной недостаточностью и высокой перинатальной смертностью (Игнатко И.В., 2023; Gupta S., 2019).

При доплерографии кровотока у 69 из 100 беременных с ЗРП были отмечены различные нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Изолированные патологические значения маточно-плацентарного кровотока (МА) зафиксированы у 23 пациенток с ЗРП, плодового-плацентарного – у 3, плодового (СМА) – у 9. Сочетанные нарушения зарегистрированы у 34 беременных с ЗРП. Статистически значимых различий в частоте нарушений гемодинамики у пациенток с ранним и поздним фенотипами ЗРП не отмечено.

Обращали на себя внимание более неблагоприятные акушерские исходы в группе пациенток с ЗРП и патологическими показателями кровотока в системе мать-плацента-плод: острая гипоксия плода встречалась в 3,4 раза чаще, кесарево сечение – в 1,8 раз, преждевременные роды – в 2,9 раза по сравнению с пациентками с ЗРП без нарушений гемодинамики. Перинатальные исходы в группе беременных с антенатальными нарушениями кровотока также были более неблагоприятными: частота асфиксии новорожденного – в 1,5 раз выше, госпитализации в ПИТ, РДС и респираторной поддержки – в 2,2-2,3 раза, ишемии миокарда – в 1,8 раз выше, чем в группе без нарушений гемодинамики; новорожденные в 2 раза чаще переводились на второй этап для продолжения лечения. Некоторые авторы расценивали отсутствие изменений показателей кровотока у пациенток с ЗРП как указание на генетическую природу недостаточного роста плода; однако, мы не выявили этой связи: ни у одного ребенка не было диагностировано хромосомных или генетических аномалий (Орзукул Э.С., 2024; Petrović 2008).

Отличием российских клинических рекомендаций является выделение особой группы беременных – с выраженной ЗРП, ПМП у которых составляет менее 3 центиля. Это является очень важным моментом с точки зрения тактики ведения пациенток с ЗРП. По данным литературы ПМП менее 3 центиля является самостоятельным фактором высокого риска перинатальных осложнений. Так, Figueras (2017) и Lees (2020) отмечают, что при этом наблюдается самая большая частота мертворождений (25,4 на 1000 родов), а у детей чаще диагностируются неврологические нарушения в возрасте 2 лет.

В нашем исследовании выраженная ЗРП была установлена у 63 из 100 беременных, в этой группе частота асфиксии новорожденного была в 2,2 раза выше ($p=0,02$), РДС – в 2,3 раза ($p=0,044$), ишемии миокарда – в 4 раза выше ($p=0,032$), что еще раз подтверждает важность выделения выраженной формы ЗРП, требующей индивидуального подхода к выработке тактики ведения беременности и родов.

Проведенный анализ акушерских и перинатальных исходов у пациенток с выраженной ЗРП в зависимости от показателей кровотока в системе мать-плацента-плод показал, что у пациенток с антенатальными нарушениями гемодинамики частота асфиксии новорожденного была выше в 2,2 раза ($p=0,0001$), госпитализации в ПИТ – в 2,8 раз ($p=0,0001$), респираторного дистресс-синдрома – в 4 раза ($p=0,0001$), ишемии миокарда – почти в 6 раз ($p=0,015$), респираторная поддержка требовалась в 5 раз чаще ($p=0,0001$), перевод на второй этап лечения – в 2,5 раза чаще ($p=0,0001$).

Учитывая общий патогенез ЗРП и ПЭ, особый интерес представил анализ показателей доплерографии в системе мать-плацента-плод у беременных с ЗРП на фоне ПЭ и без нее. Гемодинамические показатели в пределах нормативных значений отмечались у пациенток с ЗРП без ПЭ несколько чаще (37,72 против 26,12% при ЗРП на фоне ПЭ). Согласно полученным данным, в группе пациенток с ЗРП без ПЭ преобладали изолированные нарушения кровотока, в то время как сочетанные изменения гемодинамики в 2,7 раз чаще регистрировались у беременных с ЗРП, возникшей на фоне ПЭ.

Следует также подчеркнуть, что при сочетании этих двух плаценто-ассоциированных осложнений неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы наблюдались достоверно чаще: досрочное и оперативное родоразрешение – в 2,1 и 1,4 раза, асфиксия при рождении и респираторный дистресс-синдром - в 1,3-1,7 раза, потребность в госпитализации в ПИТ и в переводе на второй этап для продолжения лечения – в 1,3-1,5 раза, а респираторная поддержка проводилась им более чем в 2 раза чаще.

У большинства детей (85 из 100) при рождении диагноз внутриутробной задержки роста был подтвержден. В остальных 15 наблюдениях масса новорожденного превышала 10-ый центиль, то есть произошла антенатальная гипердиагностика ЗРП, что, вероятно, было вызвано недостаточно точным определением ПМП при ультразвуковой фетометрии. Ошибки при ультразвуковой оценке ПМП отмечаются и рядом исследователей, которые указывают на допустимую погрешность около 14% (Гагаев Д.Ч., 2023; Lappen J.R., 2017). Как уже было сказано выше, при ретроспективном анализе 364 историй родов частота антенатальной гипердиагностики ЗРП была почти в 2 раза выше (39,56% против 20,67%), что объясняется, помимо ошибок при определении ПМП (человеческий фактор), «старыми» диагностическими критериями ЗРП, основанными только на степени отставания фетометрических параметров.

Одна из важных задач нашего исследования был дифференциальный диагноз истинной ЗРП от маловесных к гестационному возрасту плодов. Основным отличием является общеизвестный факт выраженной разницы в перинатальных исходах, что продемонстрировало и наше исследование. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с МГВ плодом по нашим данным были значимо более благоприятными, чем у беременных с ЗРП: частота досрочного родоразрешения была в 2,3 раза ниже ($p=0,014$), асфиксии при рождении – в 1,5 раза ($p=0,016$), госпитализация в ПИТ – в 2 раза ($p=0,005$), РДС новорожденного – в 2,3 раза ($p=0,001$), респираторной поддержки – в 3 раза ниже ($p=0,018$), а частота выписки домой – в 2,4 раза выше ($p=0,018$), чем у пациенток с ЗРП.

Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с МГВ плодом были близки к таковым у беременных контрольной группы. Это, вероятно, подтверждает конституциональную природу недостаточного роста у этих плодов и еще раз подчеркивает, что пациентки с маловесными к гестационному возрасту плодами требуют совершенно иной тактики ведения беременности и родов с меньшим количеством оперативного и досрочного родоразрешения.

Учитывая вышесказанное, для оптимизации тактики ведения беременности и родов у пациенток с недостаточным ростом плода большое значение придается прогнозированию индивидуального риска неблагоприятных перинатальных исходов. В связи с этим мы использовали ряд диагностических критериев, в первую очередь ЦПО, который в большей мере применяется в качестве показателя к родоразрешению как признак централизации плодового кровотока. В ряде работ была показана ассоциация патологического ЦПО с неблагоприятными перинатальными исходами у пациенток с ЗРП (Расуль-Заде Ю.Г., 2022; Алиева П.М., 2023; Bellido-González M., 2017; Conde-Agudelo A., 2018). Полученная нами положительная прогностическая ценность ЦПО в отношении неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у беременных с ЗРП составила 83,33%, прогностическая ценность отрицательного результата – только 29,69% при низкой чувствительности 40,0% и специфичности 76,0%.

В связи с этим поиск новых маркеров неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов привел нас к показателю церебро-плацентарно-маточного отношения (ЦПМО), который изначально был разработан MacDonald и соавторами в 2019 году для прогнозирования низкой массы тела новорожденных. Несмотря на то, что мы не получили значимых результатов в отношении прогнозирования массы тела ребенка, нами было продемонстрировано, что ЦПМО является хорошим маркером для выявления пациенток с высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Проведенный нами ROC-анализ показал, что ЦПМО указывает на неблагоприятный прогноз в перинатальном периоде при значениях ниже порога отсечки (0,64) с чувствительностью 66,67% и специфичностью 80,0%, площадь под

кривой составила 0,717 – хорошая (Рисунок 1). Беременные с ЗРП и патологическим показателем ЦПМО (55%) имели более высокий относительный риск неблагоприятных исходов беременности и родов: риск досрочного родоразрешения – в 3 раза, асфиксии новорожденного – в 1,8 раз, респираторного дистресс-синдрома у новорожденного – в 3 раза и его перевода на второй этап для продолжения лечения – в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой.

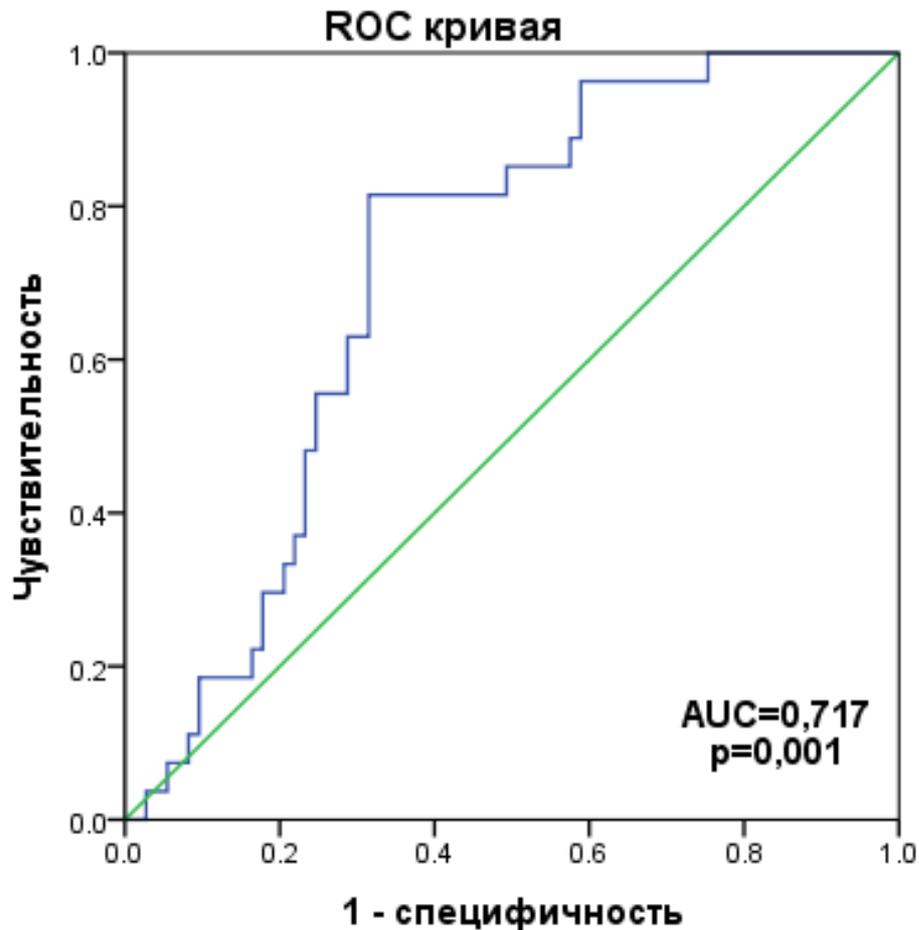


Рисунок 1 – ROC-кривая взаимосвязи показателя ЦПМО с неблагоприятными перинатальными исходами у пациенток с ЗРП

Из 55 пациенток с ЗРП и патологическими значениями ЦПМО только у 5 результат оказался ложноположительным. Положительная прогностическая ценность ЦПМО составила 90,91% (по сравнению с 83,33% у ЦПО ($p>0,05$)). Следует подчеркнуть, что у беременных с выраженной ЗРП (ПМП менее 3%) положительная прогностическая ценность ЦПМО была еще выше – 97,22% (против

90,91%), при этом у пациенток с ранним фенотипом она составила 100% (при позднем фенотипе – 92,5%).

При высокой положительной прогностической ценности (90,91%) полученная нами прогностическая ценность отрицательного результата составила только 44,44%, что необходимо учитывать при прогнозировании индивидуального риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Таким образом, дополнительное использование ЦПМО при обследовании пациенток с ЗРП улучшает точность прогнозирования неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП и тем самым позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, сроки и методы родоразрешения.

Особый интерес представляет прогнозирование неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с МГВ плодом. В отличие от ЗРП, диагностические критерии МГВ плода предполагают нормальные значения ЦПО, поэтому использование этого параметра для прогнозирования индивидуального риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов в этой группе пациенток неправомерно. С этой целью мы проанализировали у пациенток с МГВ плодом показатель ЦПМО.

Патологические значения ЦПМО были выявлены у 6 из 31 пациентки с МГВ плодом, у 5 из них отмечены неблагоприятные исходы: таким образом, положительная прогностическая ценность ЦПМО для прогнозирования хотя бы одного неблагоприятного акушерского или перинатального исхода оказалась достаточно высокой – 83,33%, при этом прогностическая ценность отрицательного результата составила 60,0%.

Таким образом, наше исследование показало, что ЦПМО возможно использовать для прогнозирования индивидуального риска неблагоприятных исходов не только у пациенток с ЗРП, но и у беременных с МГВ плодом.

Долгое время интерес исследователей, изучавших различные аспекты задержки роста плода, был сосредоточен на гистологических особенностях плаценты. В ряде работ отмечались увеличение просвета сосудов и наличие признаков тромбоза в створочных ворсинах, удлиненные и плохо

васкуляризованные ворсины (Юсенко С.Р., 2022; Novac M. V., 2018). Важным признаком компенсаторных реакций плацентарной ткани при задержке роста плода считаются синцитиальные узелки (Джаббарова Р.Р., 2022; Юсенко С.Р., 2022).

В нашей работе гистологическое исследование 34 плацент у пациенток с ЗРП выявило хроническую плацентарную недостаточность в 29 наблюдениях: у 2 пациенток с ранним фенотипом ЗРП, у 27 с поздним, в 14 наблюдениях – при выраженной ЗРП. Отмечалась сниженная васкуляризация ворсин, облитерационная ангиопатия, тромбоз межворсинчатого пространства с его сужением и образованием афункциональных зон, большое количество терминальных ворсин и синцитиальных узлов. В 8 из 29 наблюдений обращала на себя внимание гипоплазия плаценты, то есть плацентарно-плодовый коэффициент составлял менее 0,1 (у 4 из них во время беременности была диагностирована выраженная ЗРП). Признаки внутриутробного инфицирования (плацентит, мембранит, интервиллузит) отмечены в 3 наблюдениях, чем, по-видимому, и можно объяснить диагностированную у всех троих детей внутриутробную пневмонию при рождении.

Учитывая, что в последних клинических рекомендациях РФ (2022) выделены ранний и поздний фенотипы ЗРП, представил особый интерес анализ характерных гистологических особенностей плаценты для этих двух фенотипов ЗРП. По нашим данным при ранней ЗРП это облитерация сосудов в крупных ворсинах, фиброз стромы и сниженная васкуляризация ворсин плаценты. Напротив, при поздней ЗРП преобладали персистенция незрелых ворсин в базальных отделах, расширенные спиральные артерии в базальной пластинке, инфильтрация базальной пластинки лимфоцитарными клетками и умеренная облитерация сосудов в стволовых и промежуточных ворсинах. Наши результаты согласуются с данными литературы, которые также показали, что при ранней ЗРП чаще, чем при поздней, встречаются инфаркты плаценты, снижение количества терминальных ворсин, их атероз и гипоплазия плаценты (Spinillo A., 2019).

По-видимому, именно более выраженные гистологические изменения плаценты и обуславливают более тяжелое течение заболевания и более

неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы у пациенток с ранней формой этого плацента-ассоциированного осложнения, что следует учитывать при выработке тактики ведения беременности и родов.

Таким образом, диагностика ЗРП, основанная на центильной оценке фетометрических и доплерографических параметров с учетом фенотипа заболевания, обладая более высокой точностью и специфичностью, позволяет снизить гипердиагностику задержки роста плода, и, тем самым, избежать необоснованных вмешательств (индуцированных преждевременных родов, кесарева сечения). Прогнозирование индивидуального риска неблагоприятных перинатальных исходов будет способствовать выбору оптимальных срока и метода родоразрешения у пациенток с ЗРП.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением по теме данной диссертационной работы следует считать дальнейший поиск прогностических и диагностических критериев ЗРП, а также новых маркеров высокого риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП для оптимизации тактики ведения беременности и родов.

ВЫВОДЫ

1. Диагностические критерии задержки роста плода, основанные на центильной оценке фетометрических и доплерографических параметров кровотока в системе мать-плацента-плод обладают более высокой точностью и специфичностью и позволяют снизить антенатальную гипердиагностику этого плацента-ассоциированного осложнения на 25,55%

2. Для пациенток с ранней ЗРП по сравнению с поздним фенотипом заболевания характерна достоверно более высокая частота досрочного и оперативного лечения (в 2 и 1,3 раза соответственно), у новорожденных в 2,8 раз чаще диагностировалась ишемия миокарда

3. Частота неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов была достоверно выше при наличии антенатальных нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод: кесарева сечения и преждевременных родов – в 2,5 раза,

острой гипоксии – в 2,7 раз, асфиксии при рождении – в 1,3 раза, госпитализации в ПИТ, РДС у новорожденного, респираторной поддержки и перевода на второй этап – в 1,6-2 раза

4. Выраженная ЗРП в большинстве наблюдений (71,43%) сочетается с нарушением гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Неблагоприятные перинатальные исходы достоверно чаще были зарегистрированы у новорожденных с антенатальной выраженной ЗРП на фоне нарушений гемодинамики: частота асфиксии при рождении, госпитализации в ПИТ и перевода на второй этап лечения была в 2,2-2,9 выше, частота РДС у новорожденного – в 4,5 раза, ишемии миокарда – в 5,7 раз, потребности в респираторной поддержке – в 5,1 раза выше, чем у детей с внутриутробной выраженной ЗРП без нарушений гемодинамики

5. У пациенток с ЗРП, развившейся на фоне преэклампсии, нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод наблюдались в 1,7 раз чаще, при этом преобладали сочетанные нарушения кровотока в различных звеньях гемодинамики. При сочетании этих двух плацента-ассоциированных осложнений неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы наблюдались достоверно чаще: досрочное и оперативное родоразрешение – в 2,1 и 1,4 раза, асфиксия при рождении и респираторный дистресс-синдром – в 1,3-1,7 раза, потребность в госпитализации в ПИТ и в переводе на второй этап для продолжения лечения – в 1,3-1,5 раза, а респираторная поддержка проводилась им более чем в 2 раза чаще

6. Частота неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП была достоверно выше, чем у беременных с МГВ плодом: частота досрочного родоразрешения, госпитализации в палату интенсивной терапии и респираторного дистресс-синдрома у новорожденного – в 2-2,3 раза выше, асфиксии при рождении – в 1,5 раза, потребность в респираторной поддержке – в 3 раза, а частота перевода детей на второй этап лечения – в 2,4 раза выше

7. Использование ЦПМО позволяет с большей точностью прогнозировать индивидуальный риск неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП: положительная прогностическая ценность этого показателя составляет 90,91%. ЦПМО возможно использовать и для прогнозирования риска

неблагоприятных исходов у пациенток с МГВ плодом (положительная прогностическая ценность – 83,33%)

8. При определении оптимальных срока и метода родоразрешения у пациенток с ЗРП необходимо учитывать фенотип заболевания, степень выраженности задержки роста, наличие гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод, сочетание с преэклампсией, индивидуальный прогноз неблагоприятных перинатальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностику задержки роста плода следует проводить согласно новым клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2022г., основанным на центильной оценке фетометрических и доплерографических параметров в системе мать-плацента-плод. С учетом выраженных различий в перинатальных исходах при постановке диагноза ЗРП следует делать акцент на сроках манифестации задержки роста – ранний и поздний фенотипы

2. Пациентки с ранним фенотипом ЗРП, выраженной ЗРП, ЗРП, сопровождающейся нарушениями гемодинамики в системе мать-плацента плод, а также с ЗРП, развившейся на фоне преэклампсии, требуют более частого мониторинга состояния плода для определения срока и метода родоразрешения

3. При кардиомониторировании состояния плода у пациенток с недостаточным ростом плода следует отдавать предпочтение автоматической оценке КТГ с обязательным определением показателя кратковременной вариабельности (STV)

4. Для определения степени индивидуального риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов и оптимизации тактики ведения беременности и родов у пациенток с недостаточным ростом плода в дополнение к основным доплерографическим параметрам и церебро-плацентарному отношению следует использовать показатель церебро-плацентарно-маточного отношения (ЦПМО)

5. Для верификации диагноза задержки роста новорожденного целесообразно применять классификацию консенсуса неонатологов, которая помимо оценки антропометрических показателей при рождении включает в качестве критериев

внутриутробно установленный диагноз ЗРП и гипертензивные антенатальные осложнения беременности (Veune I.M., 2018).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шишкина, Д.И. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения беременности и родов у пациенток с ранним и поздним фенотипами задержки роста плода / Д.И. Шишкина, Л.Г. Сичинава // **Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя – 2022».** – Москва, 28-30 сентября 2022. – С. 112-113.

2. Шишкина, Д.И. Современные подходы к диагностике и классификации задержки роста плода. / Д.И. Шишкина // **Материалы XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых.** – Москва, 17 марта 2022. – С. 19.

3. Шишкина, Д.И. Задержка роста плода: современные критерии диагностики, тактика ведения беременности и родов / Д.И. Шишкина, М.А. Курцер, Л.Г. Сичинава, О.А. Латышкевич, Л.Е. Бреусенко, Д.С. Спиридонов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т. 22. – №1. – С. 5-11.

4. Шишкина, Д.И. Прогнозирование риска неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода / Д.И. Шишкина, Л.Г. Сичинава, Л.Е. Бреусенко, Д.С. Спиридонов, Е.В. Лебедев, М.Б. Меретукова, А.А. Арутюнян // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т. 22. – №2. – С. 7-12.