

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

На правах рукописи

Шишкина Дарья Ильинична

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сичинава Л.Г.**

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Эпидемиология.....	10
1.2. Этиология и факторы риска	10
1.3. Методы диагностики ЗРП	17
1.3.1. Ультразвуковое исследование	17
1.3.2. Допплерография показателей кровотока в системе «мать- плацента-плод»	21
1.3.3. Кардиотокография	28
1.3.4. Биофизический профиль плода	30
1.4. Сроки и методы родоразрешения.....	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Диагностика и классификация задержки роста плода (ретроспективный этап).....	47
3.2. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с задержкой роста плода (проспективный этап).....	67
3.3. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с маловесным к гестационному возрасту плодом (проспективный этап)	96
3.4. Маркеры высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов	108
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	119
ВЫВОДЫ	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	141

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	142
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) является второй по значимости причиной перинатальной смертности и заболеваемости и осложняет течение 6-10% беременностей [1, 10, 19, 26]. Помимо неблагоприятных перинатальных исходов, отмечена связь ЗРП с отставанием в неврологическом и когнитивном развитии детей, ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом во взрослом возрасте [63, 69, 99].

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. Важным моментом остается дифференциальная диагностика маловесных к гестационному возрасту плодов от плодов с истинной задержкой роста, перинатальные исходы которых значимо более неблагоприятные.

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 [20, 42, 89, 107, 99, 123]. 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)» (2022г.)
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 (ПМП 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.

Продemonстрировано, 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 образования и науки 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.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ КЛАССИФИКАЦИИ И ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология

Задержка роста плода (ЗРП) является второй по значимости причиной перинатальной смертности и заболеваемости и осложняет 6-10% беременностей [1, 19, 26, 28]. Число детей с ЗРП составляет 30,1% от числа недоношенных новорожденных [1, 27]. Среди плодов с задержкой роста доля мертворождений составляет 1,5%, что в два раза выше, чем среди плодов-нормотрофиков, выше вероятность ацидоза при рождении, низкой оценки по шкале Апгар, некротического энтероколита, респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний [89, 99, 110, 125].

Помимо перинатальных осложнений, задержка роста плода имеет и долгосрочные последствия. 20-40% детей с диагностированной внутриутробно ЗРП отстают в неврологическом и когнитивном развитии в школьном возрасте [99, 123]. В последние годы доказана связь внутриутробной ЗРП с рядом заболеваний во взрослом возрасте: ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом [63, 69, 81, 99, 144].

1.2. Этиология и факторы риска

В настоящее время нет единой теории, объясняющей развитие задержки роста плода. Предполагается, что это заболевание является многофакторным, и большой интерес представляет обнаружение факторов риска развития ЗРП.

Причины возникновения ЗРП делят на 3 большие группы: материнские, плодовые и маточно-плацентарные [17, 77, 127].

Материнские факторы

Длительные исследования женщин, которые вынашивали беременность и рожали в периоды голода, показали связь между рождением детей, маловесных к сроку и недоеданием матери [35, 40, 151]. В этих исследованиях крайне низкое потребление белка до 26 недели беременности было ассоциировано с рождением маловесного ребенка, а большое ограничение калорийности (т.е. потребление 600-

900 ккал в день) ассоциировано с умеренным снижением веса при рождении. Недостаточный вес до беременности и недостаточная прибавка веса во время гестации увеличивают риск развития ЗРП [101, 147].

Табакокурение во время беременности ассоциировано с увеличением риска ЗРП, при этом существует прямая корреляция между количеством потребляемых сигарет и степенью задержки роста [111]. Пассивное курение, употребление наркотиков и алкоголя, ионизирующее излучение, проживание в высокогорных местах, а также прием антиконвульсантов, антикоагулянтов прямого действия, противоопухолевых препаратов и антагонистов фолиевой кислоты являются факторами риска ЗРП [17, 26, 161].

Экстрагенитальные заболевания матери могут оказывать неблагоприятное влияние на рост и развитие плода. Все виды гипертензивных болезней во время беременности повышают риск ЗРП в 2-3 раза за счет снижения маточно-плацентарной перфузии [46]. Существует тесная связь между преэклампсией и ЗРП из-за недостаточной инвазии трофобласта.

С ЗРП связаны и другие заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет с васкулопатией, врожденные заболевания сердца, рестриктивные пневмопатии, тяжелые заболевания почек, аутоиммунные заболевания (коллагенозы, антифосфолипидный синдром), наследственная или приобретенная тромбофилия, гипергомоцистеинемия и тяжелая анемия [127, 133].

Плодовые факторы

Внутриматочное инфицирование является непосредственной причиной 5-10% случаев ЗРП. Малярия, цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис и краснуха – самые распространенные инфекции, являющиеся факторами риска [145].

Хромосомные аномалии, особенно при трисомиях 13, 18 и 21, обнаруживаются в 5–20% случаев ЗРП, особенно при раннем фенотипе [122]. Также свой вклад в формирование задержки роста вносят генетические мутации, такие как мутации в гене, ответственном за выработку инсулиноподобного фактора роста; экспериментально показано, что мутации в гене рецептора

инсулиноподобного фактора роста 1 определяют пре-и постнатальное ограничение роста плода и новорожденного [116].

При наличии у плода множества структурных аномалий (в отсутствие хромосомных или генетических патологий) риск ЗРП также повышен. Например, плоды и новорожденные с врожденным пороком сердца подвергаются повышенному риску ЗРП и МГС соответственно по сравнению с плодами и новорожденными без этих пороков развития [176]. При обнаружении гастрошизиса ЗРП присутствует в 25-46% случаев [38, 60].

Маточно-плацентарные факторы

Длительная угроза прерывания беременности, чрезмерная рвота беременных, резус-изосенсибилизация ассоциированы с развитием ЗРП [27].

ЗРП осложняет 15-30% многоплодных беременностей; это состояние более характерно для монохориальных беременностей с синдромом фето-фетальной трансфузии [52, 162].

Аномальная плацентация, приводящая к плохой перфузии плаценты (т.е. плацентарной недостаточности), является наиболее частой патологией, связанной с ЗРП [18, 150]. Также было высказано предположение о связи между ЗРП и определенными нарушениями плаценты (отслойка, инфаркты, гемангиома и хориоангиома) и аномалиями пуповины (оболочечное или краевое прикрепление пуповины) [57, 102]. Примерно 1% всех беременностей осложняется наличием единственной артерии пуповины [1]. Идентификация единственной артерии пуповины при отсутствии дополнительных анатомических или хромосомных аномалий в некоторых исследованиях была связана с задержкой роста плода [65, 159].

Таким образом, существует множество факторов риска, приводящих к развитию ЗРП, однако, единой теории развития этого состояния на настоящий момент нет.

На ранних сроках гестации при недостаточно развитых механизмах ауторегуляции плода происходит абсолютное уменьшение числа клеток в гиперпластическую фазу клеточного роста. В дальнейшем необходимое

количество клеток не восстанавливается, что приводит к пропорциональному уменьшению всех фетометрических размеров плода, т.е. к формированию симметричной формы ЗРП [58].

Еще одной причиной ЗРП является неполноценная инвазия трофобласта в миометриальный сегмент спиральных артерий [18, 19, 27, 180]. Первичным звеном гемодинамических нарушений при этом являются изменения маточно-плацентарного кровообращения, морфологическую основу которых составляет отсутствие физиологических гестационных изменений спиральных артерий и их спазм, а также поражение сосудистой стенки при аутоиммунных процессах. При сниженной инвазии трофобласта уменьшается кровообращение. Установлено, что в части сосудов остается гладкомышечная структура и адренергическая иннервация, в результате чего сосуды могут отвечать на вазоактивные стимулы расслаблением и сокращением, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения.

На фоне снижения кровообращения развивается хроническая внутриутробная гипоксия плода и происходит перераспределение плодового кровотока, направленное в первую очередь на нормальное функционирование ЦНС. Основной поток артериальной крови направляется к головному мозгу плода (феномен “brain-sparing”) [57, 156]. Клинически формируется асимметричная форма ЗРП, для которой характерно преимущественное уменьшение окружности живота плода.

Немаловажным процессом, лежащим в основе формирования плацентарной недостаточности и развития ЗРП, является нарушение экспрессии ангиогенных факторов плаценты (эпидермального фактора роста, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста плаценты) [16, 39, 56, 149].

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) напрямую влияет на рост и развитие плода. В исследованиях *in vitro* доказано, что он ускоряет дифференцировку и пролиферацию трофобласта и тормозит его апоптоз. На животных моделях ЗРП продемонстрировано, что при интраамниальном введении ЭФР нормализуются темпы прироста веса плода [59, 137].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР, VEGF) стимулирует васкулогенез и ангиогенез и имеет критическое значение во время беременности [132]. Так, при выключении генов СЭФР и его рецепторов у монозигот наблюдалась гибель эмбрионов [146]. Экспрессия этого фактора и его рецепторов регистрируется в трофобласте, эндотелии ворсин, а также НК-клетках децидуальной оболочки [143]. Однако, исследователи не однозначны в своих выводах относительно уровня этого фактора у беременных с ЗРП. Savvidou M.D. и соавт. [142] регистрируют его снижение, в то время как другие отмечают увеличение уровня СЭФР в 3-3,5 раза по сравнению с нормальной беременностью [30]. Гугушвили Н.А. (2014) регистрирует практически одинаковый (менее 20 пг/мл) уровень СЭФР у беременных с ЗРП разных степеней тяжести, то есть статистически достоверной связи его концентрации в периферической крови матери с развитием ЗРП не обнаружено [8].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) имеет ключевое значение в поддержании фетального роста, и снижение его выработки у беременных может способствовать развитию ЗРП. McIntyre H.D. и соавт. (2000) обнаружили достоверно более низкие уровни ИФР-1 в периферической крови у беременных с ЗРП [121]. По данным Стрижаков А.Н. и соавт. (2009), у пациенток, беременность которых впоследствии осложнилась ЗРП, уже в 16-22 недель зарегистрирован пониженный уровень ИФР-1 (ИФР-1 менее 120 нг/мл), по сравнению с неосложненной беременностью: при развитии ЗРП I степени на 26%, II степени – на 28 %, III степени – на 41 % [29]. При развитии ЗРП III степени имели место наиболее выраженные изменения продукции ИФР-1: его уровень, начиная с 29-30 недель гестации, становился на 55% ниже нормы, а затем стабилизировался на значениях, более низких, чем во втором триместре (в 2,2 раза ниже, чем при неосложненной беременности), что, по-видимому, отражает срыв компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы. Следует отметить, что прогностическую роль может играть определение ИФР-1 в крови беременной на сроке не позднее 22 недель [31]. По данным исследования Гугушвили Н.А. (2014), проведенного на нашей кафедре, содержание ИФР в крови беременных с ЗРП

обладает высокой диагностической ценностью в отношении плацентарной недостаточности, а уровень ИФР-1 ≤ 199 пг/мл указывает на декомпенсацию функциональной системы «мать-плацента-плод» [8]. Исмаилова З.М. и соавт. (2009) показали в своем исследовании, что уровни ИФР-1 в пуповинной крови у новорожденных с внутриутробно диагностированным ЗРП снижены в сравнении с детьми с нормальной массой тела при рождении [12].

Плацентарный фактор роста (PIGF) также играет важную роль в регуляции роста плода. Vuorela P. и соавт. (1997) доказали, что PIGF оказывает влияние на эндотелий сосудов и регулирует функцию плаценты [173]. Во время нормальной беременности концентрация PIGF возрастает примерно в 4 раза к концу второго триместра, что отражает процессы роста плаценты [170]. Установлена корреляция низких значений PIGF с развитием ЗРП [27, 30, 32, 132]. Так, в своей работе Тарабрина Т.В. (2010) показала, что низкие показатели PIGF ($\leq 133,67$ пг/мл в 16-22 недели беременности и ≤ 177 пг/мл в 23-29 недель) указывают на развитие субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточности [30]. Гугушвили Н.А. (2014) продемонстрировала корреляцию PIGF ≤ 196 пг/мл с декомпенсацией функциональной системы «мать-плацента-плод» и развитием тяжелой степени ЗРП [8].

Плацентарный фактор роста включен в комбинированный пренатальный скрининг, который проводится в первом триместре гестации для раннего выявления риска развития дефекта нервной трубки и передней брюшной стенки у плода, хромосомных aberrаций и акушерских осложнений (преэклампсия, ЗРП, преждевременные роды) [14, 85]. Комбинированный скрининг состоит из УЗИ и биохимического скрининга, включающего кроме PIGF еще и свободную β субъединицу хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), ассоциированный с беременностью белок А (РАРР-А). Их концентрация в крови определяется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРР-А) — это фермент протеаза, который действует на белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста, что определяет доступность инсулиноподобных факторов роста —

ключевых гормонов роста беременности. Cowans N.J. и соавт. (2007) и Некрасова Е.С. (2005) показали, что для РАРР-А характерно постоянное нарастание концентрации в сыворотке крови от 0,05 мкг/мл во время имплантации яйцеклетки до 100-150 мкг/мл к моменту родов [68]. После родов концентрация РАРР-А падает практически до нуля в течение трех суток. В масштабном ретроспективном исследовании 12 355 беременных женщин D'Antonio F. и соавт. (2013) продемонстрировали ассоциацию низких концентраций РАРР-А в сыворотке крови в первом триместре беременности с повышенным риском ЗРП, преждевременных родов, преэклампсии и мертворождения, особенно связанного с дисфункцией плаценты [71]. Необходимо отметить, что чем ниже перцентиль МоМ РАРР-А, тем выше вероятность развития этих осложнений [71, 155]. В когортном исследовании 8012 беременных показатели РАРР-А менее 1 центиля и менее 5 центиля в сочетании с уровнем свободного ХГЧ менее 1 центиля были ассоциированы с увеличенным риском ЗРП с положительной прогностической ценностью 24.1%, 14.1%, и 14.3%, соответственно [103]. Во многих странах низкие уровни РАРР-А в первом триместре беременности являются показанием для ультразвуковой оценки роста плода на поздних сроках беременности [39, 120].

Изменение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) к плацентарному фактору роста (PlGF), определенного в сроке 11-14 недель беременности, коррелирует не только с развитием преэклампсии, но и с нарушениями плацентации, в том числе и с формированием ЗРП [157, 170]. Крупномасштабное исследование, проведенное Smith G.C.S. и соавт. (2007) продемонстрировало, что низкие уровни sFlt-1 были связаны с повышенным риском ЗРП, преждевременных родов и мертворождения, тогда как данные о более поздних сроках беременности указывают на противоположную связь [152]. В то же время Valiño N. и соавт. (2016) показали, что при измерении на 30-34 неделе, наоборот, высокий уровень sFlt-1 и низкий PlGF были связаны с развитием ЗРП [167].

1.3. Методы диагностики ЗРП

Установление точного срока беременности является важным условием для диагностики ЗРП. Изолированная оценка срока гестации на основании первого дня последней менструации может иметь погрешность в 14-28 дней. Наиболее точным методом установления срока беременности является УЗИ с измерением КТР в 11-14 недель гестации. Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность», предполагаемая дата родов должна быть изменена, если срок гестации по данным ультразвукового исследования в 11-14 недель отличается от срока гестации по дате последней менструации более чем на 5 дней.

Высота дна матки (ВДМ), измеренная в сантиметрах – распространенный и простой метод скрининга ЗРП. Единичное определение ВДМ в 32-34 недели гестации обладает чувствительностью 65-85% и специфичностью 96% [94, 154]. Ожирение матери и миома матки могут ограничивать точность измерения ВДМ в качестве скринингового инструмента [84].

1.3.1. Ультразвуковое исследование

В разных странах для диагностики ЗРП используются различные критерии. В большинстве из них диагноз основывается на фетометрии и оценке предполагаемой массы плода, в то время как в другие включены нарушения кровотока при доплерографии. Ультрасонографическая оценка предполагаемой массы плода (ПМП) производится с помощью регрессионных уравнений, объединяющих измерения бипариетального размера (БПР), окружности головы (ОГ), окружности живота (ОЖ) и длины бедра (ДБ). Затем предполагаемая масса плода сравнивается со справочной таблицей для расчета перцентильного значения. Номограммы роста плода обычно представляют собой нескорректированные популяционные стандарты. Наиболее широко используемый метод оценки массы плода основан на формуле Hadlock [88, 90].

Европейский консорциум TRUFFLE использовал определение окружности живота (ОЖ) менее 10-ого центиля в сочетании с пульсационным индексом артерии пуповины (АП ПИ) более 95-ого центиля [110]. Университет Барселоны

определяет ЗРП при ПМП менее 3 центиля или при ПМП менее 10-ого центиля в сочетании с нарушением кровотока в АП и/или СМА [78]. Следует подчеркнуть, что предполагаемая масса плода ниже 3-ого центиля – самостоятельный фактор высокого риска перинатальных осложнений, поэтому она сама по себе может считаться критерием ЗРП [78, 107]. Королевский колледж акушерства и гинекологии Великобритании определяет ЗРП на основании предполагаемой массы плода или окружности живота менее 10-ого центиля [153]. Немецкое общество акушерства и гинекологии в качестве диагностических критериев ЗРП считает предполагаемую массу плода менее 10 центиля в сочетании с аномальным кровотоком в артерии пуповины или маточных артериях или с маловодием [97]. Медицинское общество матери и плода и Американский колледж акушерства и гинекологии предлагают диагностировать ЗРП при предполагаемой массе плода менее 10 центиля [77, 119].

В отечественной практике долгие годы диагноз ЗРП устанавливался в зависимости от выраженности отставания фетометрических параметров от гестационной нормы (бипариетального размера, окружности головы, окружности живота, длины бедренной кости): I степень – отставание размеров плода на 2 недели, II степень – на 3-4 недели, III степень – более чем на 4 недели [27]. По соотношению окружности головы к окружности живота ЗРП разделяли на асимметричную, симметричную и смешанную формы [18, 19, 26]. У плодов с асимметричной формой это соотношение больше вследствие малых размеров живота плода по сравнению с нормальными параметрами головы (“brain-sparing” эффект) [57, 118]. Этиологическим фактором в данном случае считали плацентарную недостаточность. Примерно 70% ЗРП относили к этой группе.

Симметричная форма составляла 20-30% всех плодов с ЗРП и развивалась, если патологический фактор начинал действовать с момента зачатия или на стадии эмбриона. При этой форме равномерно были уменьшены все фетометрические показатели, включая массу и длину тела. Среди плодов с симметричной ЗРП высока частота пороков развития, в связи с чем в таких случаях рекомендовали исследовать кариотип плода.

Предполагалось, что деление на симметричную и асимметричную формы ЗРП предоставляет информацию относительно этиологии, оптимального времени родоразрешения беременных с ЗРП и перинатальных исходов. Однако, данные многочисленных исследований показали нецелесообразность этой классификации; так, Восс-Тјеерте I. и соавт. (2014) продемонстрировали отсутствие различий в росте и нервно-психическом развитии в возрасте 4 лет жизни у плодов с асимметричной и симметричной формами ЗРП [53].

В 2016 году международными экспертами на основании процедуры Delphi был достигнут консенсус относительно новых диагностических критериев ЗРП (таблица 1) [87]. Концепция новой классификации основывается на разделении всех пациенток с ЗРП на ранний и поздний фенотипы, которые заменили «устаревшие» симметричную, асимметричную и смешанную формы этого заболевания.

Таблица 1 – Основанные на консенсусе критерии диагностики раннего и позднего фенотипов ЗРП

Ранний фенотип ЗРП: гестационный возраст менее 32 недель, при отсутствии врожденных аномалий	Поздний фенотип ЗРП: гестационный возраст 32 недели и более при отсутствии врожденных аномалий
Окружность живота или предполагаемая масса плода менее 3 центиля <i>или</i> отсутствие конечного диастолического кровотока в артерии пуповины <i>или</i> Окружность живота или предполагаемая масса плода менее 10 центиля <i>в комбинации с</i> Пульсационный индекс в маточных артериях более 95 центиля <i>или/и</i> Пульсационный индекс в артерии пуповины более 95 центиля	Окружность живота или предполагаемая масса плода менее 3 центиля <i>или минимум 2 из следующих:</i> – Окружность живота или предполагаемая масса плода менее 10 центиля – Замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой масса плода, пересекающие более двух квартилей на перцентильных графиках роста – Церебро-плацентарное отношение менее 5 центиля <i>или</i> пульсационный индекс в артерии пуповины более 95 центиля

Ранний фенотип ЗРП осложняет течение 0,5-1% беременных и характеризуется быстрым прогрессированием нарушений кровотоков при доплерографии. Ранняя ЗРП, как правило, ассоциирована с хронической артериальной гипертензией, преэклампсией и плацентарной недостаточностью [20, 42, 89, 110]. Перинатальные осложнения и смертность у плодов с ранней ЗРП особенно высоки, а родоразрешение обычно проводится до 34 недель гестации [78]. Ранний фенотип ЗРП диагностируется при отсутствии врожденных аномалий и базируется на наличии одного из трех критериев:

- ОЖ или предполагаемая масса плода менее 3 центиля;
- Отсутствие конечного диастолического кровотока в АП;
- ОЖ или предполагаемая масса плода менее 10 центиля при наличии изменений кровотока (пульсационный индекс маточных артерий (ПИ МА) или ПИ АП более 95 центиля).

Распространенность поздней ЗРП гораздо выше и составляет 5-10%. Для этого фенотипа характерны нормальные или минимально измененные показатели кровотока при доплерографии. Поздняя ЗРП характеризуется невысокой частотой перинатальных осложнений и смертности, однако, в этой группе распространены долгосрочные последствия. Было установлено, что у детей с поздней внутриутробной ЗРП в школьном возрасте повышен риск плохой успеваемости, в возрасте старше 30 лет – сахарного диабета, в более позднем возрасте – кардиоваскулярных заболеваний [99, 123]. Поздний фенотип ЗРП диагностируется в сроке гестации более 32 недель при отсутствии врожденных аномалий и наличии следующих критериев:

- ОЖ или предполагаемая масса плода менее 3 центиля (достаточно только одного критерия)

Или необходимо наличие как минимум 2 из следующих:

- ОЖ или предполагаемая масса плода менее 10 центиля;
- Замедление динамики прироста ОЖ и/или ПМП, пересекающие более двух квартилей на перцентильных графиках роста;

- Наличие нарушений кровотока (церебро-плацентарное отношение менее 5 центиля или ПИ АП более 95 центиля).

Deter R.L. и соавт. (2018) предлагают более индивидуализированный способ диагностики ЗРП, который заключается в оценке скорости роста плода [73]. Задача состоит в том, чтобы оценить траекторию роста плода и выявить те плоды, рост которых отклоняется от своей индивидуальной траектории, что указывает на неспособность реализовать свой потенциал роста. По мнению MacDonald T.M. и соавт. (2017), снижение скорости роста плода в третьем триместре связано с повышенным риском неблагоприятного исхода [114]. Снижение скорости роста обычно определяют как уменьшение ОЖ или ПМП более чем на 50 перцентилей между последовательными ультразвуковыми исследованиями.

1.3.2. Допплерография показателей кровотока в системе «мать-плацента-плод»

Большое значение для наблюдения за состоянием плода с замедлением роста придается ультразвуковому исследованию с доплерографией, что позволяет выявлять ранние признаки плацентарной недостаточности и изменений гемодинамики, возникающие при хронической гипоксии плода. С помощью этого исследования может быть оценен кровоток в маточных артериях (маточный кровоток), пупочных артериях (фетоплацентарный кровоток) и в сосудах плода (средняя мозговая артерия, брюшная аорта, почечная артерия, венозный проток и поперечный синус), что позволяет идентифицировать плоды с задержкой роста и гипоксией [18, 26, 109, 127]. Допплерография позволяет проводить дифференциальную диагностику между плодами, которые испытывают дефицит питательных веществ или испытывают гипоксию, и плодами, которые маловесны вследствие конституциональных особенностей и которым показано более консервативная тактика ведения [109, 165].

Маточные артерии

Допплерография маточных артерий (МА) играет ключевую роль в диагностике аномалий плацентации. Характерным доплерографическим

признаком нарушения маточно-плацентарного кровотока является снижение диастолического компонента и/или появление дикротической выемки в фазу ранней диастолы [19].

На ранних сроках доплерография МА используется для прогнозирования преэклампсии, состояния, которое очень часто ассоциировано с ЗРП [155]. Однако, предсказательная точность изолированного измерения параметров кровотока МА низка. В большом метаанализе, включавшем 18 исследований и более 55000 беременных, использование ПИ МА выше 90-го центиля в I триместре позволило выявить только 47% случаев преэклампсии и 39,2% случаев ЗРП [168]. Для улучшения прогностической ценности доплерография МА включена в пренатальный скрининг 11-13+6 недель. При этом выявляются 90% случаев преэклампсии, требующих родоразрешения до 32 недель, 75% случаев преэклампсии, требующих родоразрешения до 37 недель и 55% случаев ЗРП, требующих родоразрешения до 34 недель [129, 135].

Во время второго триместра гестации повышенное сосудистое сопротивление в МА (ПИ МА более 95-го центиля) в сочетании с наличием односторонней или двусторонней диастолической вырезки или без нее ассоциировано с повышенным риском плацентарной недостаточности, преэклампсии и ЗРП [127]. Недавний консенсус установил важность измерения кровотоков в МА, особенно в случаях ранней формы ЗРП (менее 32 недель). ПИ МА более 95 центиля связан с предполагаемой массой плода или ОЖ менее 10 центиля и представляет собой важный параметр для диагностики ЗРП [87].

Показатели кровотока МА в III триместре также имеют клиническое значение [86, 167]. Ghosh G.S. и соавт. (2009) показали, что ценность доплерографии МА при прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов беременности с поздним фенотипом ЗРП сравнима с доплерографией АП [83]. В своем исследовании беременных в III триместре Khalil A. и соавт. (2016) продемонстрировали, что доплерография МА ассоциирована с риском мертворождения и перинатальной гибели [100]. Высокий средний ПИ МА в III

триместре связан с низким значением церебро-плацентарного соотношения у плода и значительно более низким весом при рождении [100].

Артерия пуповины

Кровоток в артерии пуповины (АП) отражает степень перфузии плаценты, и его измерение является основным инструментом наблюдения за плодом с ЗРП [18, 42, 77]. В норме кровоток в АП постоянный на всем протяжении сердечного цикла, что можно наблюдать уже с 14 недель. Сопротивление сосудов плаценты снижается пропорционально увеличению срока гестации, и в результате пульсационный индекс артерии пуповины (ПИ АП) постепенно уменьшается [82]. По данным Lees и соавт. (2020) ПИ АП считается патологическим, если он превышает 95 перцентиль для данного срока гестации [107]. Аномальный ПИ АП свидетельствует об увеличенном сосудистом сопротивлении плаценты, а следовательно, о возможной патологии плода. На ранних стадиях ЗРП в АП регистрируется постоянный кровоток, но конечная диастолическая скорость уменьшена, что отражается в увеличении ПИ. По данным Rial-Crestelo M. и соавт. (2019), Стрижаков А.Н. и соавт. (2014) на поздних стадиях в АП отмечается нулевой или реверсный диастолический кровоток [27, 138].

АП – наиболее часто исследуемый сосуд при доплерографии из-за его доступности и выраженной корреляции с исходами для плода. Аномальный ПИ АП связан с повышенным риском низкой массы тела при рождении и преждевременных родов [34, 70]. Нулевой или реверсный диастолический кровоток в АП является одним из наиболее чувствительных маркеров ацидемии, асфиксии, смерти в перинатальном периоде и мертворождения, также есть ассоциация с внутрижелудочковыми кровоизлияниями [140].

Несмотря на то, что изменения в АП могут появиться у плода на ранних сроках гестации, прогрессирование этого нарушения по мере прогрессирования беременности является гораздо более точным маркером неблагоприятных перинатальных исходов. У некоторых жизнеспособных плодов изначально отсутствует конечный диастолический кровоток в АП на 20–23 неделе [34]. В дальнейшем нарушения могут сохраняться или ухудшаться. В других наблюдениях

со временем показатели кровотока в АП постепенно улучшаются, в конечном итоге достигая нормального значения, в этом случае исходы лучше с точки зрения срока родоразрешения, веса при рождении и меньшего количества перинатальных осложнений.

Как правило, АП – первый сосуд, кровоток в котором изменяется при ЗРП, поэтому ранее обнаружение этих изменений дает врачу возможность принять необходимые меры предосторожности, например, увеличить частоту доплерографических исследований. Следовательно, несмотря на то, что изменение кровотока в АП не коррелирует напрямую с перинатальными исходами, этот показатель можно использовать для идентификации плодов, находящихся в зоне высокого риска неблагоприятных последствий [82].

Средняя мозговая артерия

Средняя мозговая артерия представляет собой главную ветвь Виллизиевого круга и легко доступна для доплерографии. При нормально протекающей беременности в головном мозге плода регистрируется высокорезистентный постоянный кровоток на протяжении всего сердечного цикла. У плодов с ЗРП в условиях хронической гипоксии происходит перераспределение крови с преимущественным кровоснабжением головного мозга, так называемый феномен “brain-sparing” [57, 118]. Этот эффект характеризуется увеличенной конечно-диастолической скоростью в средней мозговой артерии (СМА), что отражено в уменьшенном ПИ.

У плодов с ЗРП и нормальным кровотоком в АП расширение СМА ассоциировано с высоким риском кесарева сечения и высоким риском ацидоза в неонатальном периоде [116]. Несмотря на эти результаты, измерение кровотоков в СМА у плодов с ЗРП не было оценено в рандомизированных исследованиях, и на настоящий момент не известны методы улучшения перинатальных исходов у таких детей. Допплерография СМА применяется только в комплексе с другими исследованиями для принятия решения о сроках родоразрешения плодов с ЗРП.

Церебро-плацентарное отношение

Церебро-плацентарное отношение (ЦПО) предлагается в качестве маркера неблагоприятных исходов беременности, в том числе и при ЗРП [64, 95, 138]. Этот показатель представляет собой отношение ПИ СМА к ПИ АП, и используется для оценки “brain sparing” эффекта. ЦПО представляет собой результат взаимодействия изменений кровотока в головном мозге, вызванных увеличением диастолического кровотока из-за вызванной гипоксией дилатации церебральных сосудов, и повышенным сосудистым сопротивлением плаценты, приводящим к снижению диастолического кровотока в АП. У плода предполагается наличие “brain sparing” эффекта, если ЦПО меньше 5 центиля для данного гестационного срока.

У родоразрешенных в срок детей с внутриутробно диагностированной ЗРП и аномальным ЦПО обнаружен повышенный риск дефицита когнитивных функций и сниженной академической успеваемости в возрасте 6–8 лет по сравнению с детьми с антенатальным нормальным ЦПО [47, 64]. Независимо от массы тела при рождении выявление аномального ЦПО у плода при доношенном сроке беременности ассоциировано с необходимостью оперативного родоразрешения, хронической гипоксией плода, низкой оценкой по шкале Апгар (менее 7 баллов в 1 и 5 минуты), неонатальным ацидозом и лечением в отделении интенсивной терапии новорожденных [75]. Еще одно исследование среди плодов, родоразрешенных в срок, показало, что аномальное ЦПО является маркером нарушения темпов роста плода и необходимости оперативных родов при острой гипоксии плода [100].

В то же время авторы большого систематического обзора и метаанализа, куда вошли 128 исследований (включавших 47 748 беременных с ЗРП), обнаружили, что определение ЦПО не обладает более высокой точностью при прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов [171].

Для улучшения выявляемости ЗРП на поздних сроках беременности Macdonald T. M. и соавт. (2019) предлагают использование церебро-плацентарно-маточного отношения (отношение ЦПО к среднему ПИ МА) [113]. По данным авторов, в сроке 36 недель церебро-плацентарно-маточное отношение (ЦПМО) прогнозировало вес ребенка при рождении менее 10-го, менее 5-го и менее 3-го

центиля лучше, чем любой доплерографический параметр в отдельности. Частота низкого показателя ЦПМО увеличивается параллельно уменьшению веса новорожденного в центилях, достигая максимальных значений среди плодов с массой при рождении менее 3 центиля. Помимо этого, авторами исследования была выявлена сильная корреляция ЦПМО с важными показателями плацентарной недостаточности, в том числе со сниженной скоростью роста плода в третьем триместре и уменьшением толщины подкожно-жировой клетчатки при измерении после рождения, что отражает недостаток поступления питательных веществ во внутриутробном периоде.

Венозный проток

В условиях кислородной недостаточности происходит перераспределение венозного возврата. Центральную роль в этом механизме играет венозный проток (ВП). Он шунтирует насыщенную кислородом кровь из АП в нижнюю полую вену, минуя печень. Форма сигнала при доплерографии ВП связана с физиологическим статусом правого предсердия и правого желудочка [34]. Форма сигнала состоит из двух пиков (S и D для систолы и диастолы желудочков соответственно), за которыми во время систолы предсердий следует выемка – А-волна [166].

У здоровых плодов кровотоки в венозном русле постоянны на протяжении всего сердечного цикла. Уменьшенный, нулевой или реверсный ток крови в А-волне по мнению Стрижакова А.Н. и соавт. (2014) свидетельствует об увеличенном конечно-диастолическом давлении из-за увеличенной постнагрузки на правый желудочек [27]. Изменение кровотока в венозном протоке всегда вторично по отношению к артериальному и появляется при централизации артериального кровотока и критическом нарушении плодово-плацентарного кровообращения [79]. Нулевой или реверсный кровоток в А-волне – поздний признак, ассоциированный с ацидезией или смертью, обычно в течение 7 дней [34].

Заслуживает внимания многоцентровое исследование TRUFFLE, проведенное в 20 перинатальных центрах Европы, в котором оценивалась возможность использования изменений кровотока в ВП у плодов с ЗРП и ПИ АП более 95 центиля для установления оптимальных сроков родоразрешения. Этот

подход сравнивался с традиционным: использование КТГ плода с компьютерным анализом. По результатам этого масштабного исследования в группе беременных, родоразрешение у которых проводилось при появлении патологических значений кровотока в ВП, было зарегистрировано некоторое улучшение нервно-психического развития детей в возрасте 2 лет [108]. Окончательные выводы исследования заключались в том, что в сроки до 32 недель откладывание родоразрешения до изменений кровотока в ВП или до появления патологических изменений при кардиотокографии безопасно и, возможно, обеспечивает более благоприятные долгосрочные исходы у выживших [82].

Количество околоплодных вод

Помимо оценки предполагаемой массы и темпов роста плода оценивается также и объем околоплодных вод. Количество околоплодных вод во II и III триместрах, наряду с выделительной функцией плаценты и плодных оболочек, во многом зависит от количества вырабатываемой почками плода мочи, продукции легочного секрета и активности процесса глотания у плода [19]. В ответ на гипоксемию, развивающуюся вследствие плацентарной недостаточности у плодов с ЗРП, происходит снижение перфузии почек и легких плода, что приводит к уменьшению выработки мочи и проявляется постепенным развитием маловодия.

Существуют два основных способа количественной оценки объема околоплодных вод во время беременности: измерение максимального вертикального кармана (МВК) и измерение индекса амниотической жидкости. Первый метод включает измерение самого глубокого кармана околоплодных вод, в котором не визуализируются петли пуповины или части плода [115]. В 1984г. Chamberlain P.F. и соавт. (1984) предложили устанавливать диагноз маловодия при МВК менее 1 см, Patterson R.M. и соавт. (1987) принимали за пороговое значение МВК менее 3,2 см, Miyamura T. и соавт. в 1991г. указывали на целесообразность определения маловодия как МВК менее 3 см [61, 124, 131]. В настоящее время наиболее общепринятым критерием маловодия, включенным также и в последние клинические рекомендации от 2022г., является МВК менее 2 см [33].

Индекс амниотической жидкости высчитывается как сумма вертикальных размеров максимальных карманов околоплодных вод, измеренных в четырех квадрантах полости матки. В 1990г. Моогe T.R. и соавт. определили нормативные значения ИАЖ для различных сроков беременности [126]. Однако, из-за незначительных колебаний этого показателя более широко используются единые для 2-3 триместра нормы ИАЖ. Ранее маловодие устанавливали при ИАЖ менее 8 см, но в последнее время большинство исследователей как пороговое значение используют ИАЖ менее 5 см [25, 77].

Частота маловодия при ЗРП по данным разных авторов сильно разнится и зависит от критериев диагностики маловодия, которые применяли исследователи. Согласно данным Макарова Е.В. и соавт. (2016), частота ИАЖ менее 8 см при ЗРП составляет 42-89% [19]. В мультицентровом исследовании PORTO, которое включало 1100 беременных с ЗРП, ИАЖ менее 5 см выявлен у 21% пациенток [165].

Исследователи по-разному оценивают связь маловодия с риском неблагоприятных исходов у пациенток с ЗРП. Так, Unterscheider J. и соавт. (2013) отмечают, что при предполагаемой массе плода менее 10 центиля наличие маловодия не увеличивает риск неблагоприятных перинатальных исходов, однако, при предполагаемой массе плода менее 3 центиля маловодие имеет клиническое значение [165]. С этим выводом согласуются результаты исследования Гугушвили Н.А. (2014), а именно, что сочетание ЗРП 3 степени с выраженным маловодием (МВК менее 2 см) указывает на нецелесообразность пролонгирования беременности после 28-29 недель [8].

1.3.3. Кардиотокография

Кардиотокография (КТГ) в настоящее время признана основным методом наблюдения за состоянием плода при беременности высокого риска [26]. В целом, нарушение состояния плода с задержкой роста по данным КТГ отмечается в 64% наблюдений [19]. По данным Макарова Е.В. и соавт. (2016) частота перинатальных потерь у беременных с ЗРП четко коррелирует с ухудшением КТГ: при нормальной

КТГ они составляют 0,8%, при подозрительной – 4%, при патологической – 20% [19].

У плодов с задержкой роста не регистрируются какие-либо специфические изменения КТГ; при этом результаты этого исследования отражают не степень отставания плода от нормативных значений, а наличие и выраженность гипоксемии и ацидоза [19]. Амплитуда мгновенных осцилляций коррелирует с тяжестью ЗРП, снижаясь максимально при III степени ЗРП. Также уменьшается число акцелераций и снижается их амплитуда, а при тяжелой степени ЗРП они нередко полностью отсутствуют. Продолжительность и амплитуда децелераций возрастают по мере нарастания тяжести ЗРП.

Несмотря на отсутствие крупных проспективных исследований роли КТГ при ЗРП, нормальная КТГ при беременности с ЗРП связана с нормальным перинатальным исходом, а наличие спонтанных повторяющихся поздних децелераций считается показанием для родоразрешения при жизнеспособных беременностях с ЗРП, независимо от результатов доплерографии [119].

В крупномасштабном исследовании у плодов с ЗРП была отмечена более низкая базальная частота сердечных сокращений и низкая вариабельность ритма [37]. Предположительно, нарушение баланса симпатической и парасимпатической регуляции ответственно за низкий базальный ритм у плодов с ЗРП [80]. При анализе частоты сердечных сокращений плода реактивная кардиотокограмма практически исключает гипоксемию, в то время как нереактивная КТГ связана с широким диапазоном значений рН [169, 175].

Помимо традиционной КТГ в последнее время получила широкое распространение кардиотокография с компьютерным анализом (кКТГ). Основным показателем, который рассчитывается при этом исследовании, является STV (short-term variation) – он отражает разность между средними пульсовыми интервалами, зарегистрированными в течение предыдущего и последующего промежутка, равного 1/16 минуты. Это синтетический показатель, расчет которого доступен лишь автоматизированным системам. В 1991 году Dawes S. и Redman C. предложили метод оценки кардиотокограммы, основанный на анализе STV [72].

Ими были сформированы критерии, наличие которых соответствовало низкому риску гипоксемии плода:

- наличие эпизодов высокой вариабельности
- средняя общая LTV (long-term variation) в течение всех эпизодов высокой вариабельности более 32 мс
- STV более 3 мс
- отсутствие децелераций большой площади
- наличие хотя бы одного движения плода или трех акцелераций
- соответствие базального уровня диапазону 116-160 уд/мин

Согласно КР 2022 года, для оценки состояния плодов с ЗРП достаточно ориентироваться на изолированный показатель STV. Нормативные значения различаются в зависимости от срока гестации: в 32-34 недели беременности STV должен быть более 3,5 мс, в сроки более 34 недель – более 4,5 мс.

1.3.4. Биофизический профиль плода

Каждый отдельный компонент биофизического профиля плода (БПП) – тонус, движения тела, дыхательные движения, объем околоплодных вод и реактивность сердечного ритма – независимо изменяется под влиянием гипоксемии, но их совокупность точнее предсказывает рН при рождении и исходы [139]. Оценка БПП 4 или меньше связана со средним значением рН менее 7,20, а оценка менее 2 дает 100% чувствительность к ацидемии [164]. Примечательно, что биофизические параметры, особенно потеря тонуса и движения, имеют более тесную связь с рН, чем параметры кровотока при доплерографии. Кроме того, эта взаимосвязь сохраняется в течение всего срока беременности до родоразрешения и не зависит от основного заболевания плода.

Наблюдательные исследования показали, что аномальный биофизический профиль плода является поздним проявлением поражения плаценты и в 90% случаев становится аномальным через 48-72 часа после появления нарушений кровотока в ВП [45]. Однако более поздние исследования, включая Кокрейновский обзор, ставят под сомнение ценность БПП для наблюдения за плодом при

беременности высокого риска, включая тяжелую ЗРП с ранним началом, из-за высокой распространенности ложноположительных и ложноотрицательных результатов [44, 96, 104]. Учитывая данные исследований, а также трудоемкость регистрирования БПП, его использование в клинической практике очень ограничено.

1.4. Сроки и методы родоразрешения

Профилактика и лечение ЗРП представляется крайне важной задачей. Но на данный момент нет данных исследований на людях о том, что какой-либо метод лечения останавливает развитие ЗРП или нормализует рост плода, включая изменение диеты, назначение кислорода матери, доноров оксида азота, блокаторов кальциевых каналов, антиоксидантной терапии и препаратов омега-3-ненасыщенных жирных кислот [107, 119]. В настоящее время единственным эффективным методом терапии плодов с ЗРП является родоразрешение, что и объясняет отнесение ЗРП к плацента-ассоциированным заболеваниям наряду с преэклампсией.

До настоящего времени не достигнут консенсус относительно оптимальных сроков, методов и показаний к родоразрешению у пациенток с ЗРП. Оптимальное время родоразрешения зависит от причины задержки роста (если она известна), предполагаемого гестационного возраста и состояния плода. Также принимаются во внимание факторы со стороны матери, например, артериальная гипертензия.

Рандомизированное исследование GRIT в настоящее время является одной из немногих опубликованных работ, в которой оценивались оптимальные сроки родоразрешения беременных с ранней формой ЗРП. Пациентки в сроки 24-36 недель были рандомизированы либо в группу раннего родоразрешения (роды в течение 48 часов), либо в группу с выжидательной тактикой – пациентки были под врачебным наблюдением, им выполнялись КТГ и доплерография до тех пор, пока не было установлено, что роды не следует больше откладывать). Перинатальная выживаемость была сравнима в обеих группах наблюдений, и через 6–12 лет не было выявлено различий в когнитивных, языковых, поведенческих или

двигательных способностях детей, рожденных женщинами из группы раннего родоразрешения, по сравнению с детьми из группы выжидательной тактики [174].

В исследовании DIGITAT беременные на сроке 36 недель или более с подозрением на ЗРП были разделены на группу экстренного родоразрешения и группу пациенток с выжидательной тактикой, родоразрешение у которых проводилось только в случае, если появлялись другие показания помимо задержки роста (например, острая гипоксия плода или показания со стороны матери). Как показали авторы, перинатальные исходы в этих группах не отличались [54].

По мнению Стрижакова А.Н. и соавт. (2014) при компенсированной плацентарной недостаточности возможно пролонгирование беременности до доношенного срока и родоразрешение через естественные родовые пути [27]. При субкомпенсированной плацентарной недостаточности предпочтительным является плановое кесарево сечение в сроки гестации, близкие к доношенным. Более раннее родоразрешение рекомендовано при отсутствии адекватного прироста фетометрических показателей и нарастании нарушений показателей кровотока в системе «мать-плацента-плод» и/или начальных признаках централизации кровообращения плода, а также при прогрессировании хронической внутриутробной гипоксии плода по данным КТГ. При декомпенсированной плацентарной недостаточности родоразрешение проводится путем кесарева сечения при наличии ЗРП тяжелой степени с признаками выраженной централизации кровообращения плода с признаками среднетяжелой гипоксии по данным КТГ, прогрессировании гестоза с выраженными нарушениями маточно-плацентарного кровотока и при сроке беременности более 36 недель. Экстренное кесарево сечение показано при нарушениях показателей кровотока в ВП или выраженных нарушениях в АП, преэклампсии и эклампсии.

По данным исследования, проведенного Гугушвили Н.А. (2014) на нашей кафедре, показаниями к досрочному родоразрешению с 28-29 недель у беременных с ЗРП 3 степени должны служить выраженное маловодие, сниженный еженедельный прирост массы плода, нулевые значения или ретроградный кровоток

в АП, признаки централизации плодового кровообращения, повышенные показатели максимальной скорости кровотока с СМА [8].

Макаров Е.В. и соавт. (2016) применяли диагностические критерии ЗРП, основанные на степени отставания фетометрических размеров от гестационной нормы [19]. Авторы рекомендовали родоразрешение с 34 недель при отсутствии адекватного роста плода в течение 3-4 недель, остановке роста головы и снижении диастолической скорости кровотока в АП (но не достигающего нулевого или отрицательного значения). Родоразрешение в 34 недели показано при отсутствующем или реверсном кровотоке в АП в сочетании с маловодием и подозрительным КТГ, в 32 недели и ранее – при наличии всех этих признаков и присоединении аномального кровотока в ВП. По данным Макарова и соавт., кесарево сечение следует проводить только при угрозе жизни плода (установленный ацидоз, поздние спонтанные децелерации, отсутствующий или реверсный кровоток в АП) или по совокупности показаний. В остальных случаях по мнению авторов возможно предпринять попытку ведения родов через естественные родовые пути [8].

Немецкое общество акушерства и гинекологии (2017) рекомендует родоразрешение основываясь на данных кардиотокографии независимо от срока гестации при наличии спонтанных повторяющихся децелераций [97]. Большое значение уделяется показателю кратковременной вариабельности (STV). При регистрации STV менее 2.6 мс родоразрешение показано в сроках 26 0/7 – 28 6/7 недель, если STV менее 3 мс. – в сроках 29 0/7 – 32 0/7 недель гестации. При отсутствующем или реверсном кровотоке в АП родоразрешение показано в 34 0/7 или 32 0/7 недели соответственно. Родоразрешение после 37 0/7 недель показано при регистрации ПИ АП более 95 центиля или при низком значении ЦПО. При ПИ СМА менее 5 центиля оптимально родоразрешение до 37 0/7 недель гестации. При наличии изолированного ЗРП родоразрешение следует планировать после 38 0/7 недель. Эти рекомендации перекликаются с клиническими рекомендациями ISUOG и российской федерации от 2022 г [33, 107].

Медицинское общество матери и плода совместно с Американским колледжем акушерства и гинекологии (2021) рекомендуют в случае изолированной ЗРП и нормального состояния плода родоразрешение в сроки 38 0/7–39 0/7 недель беременности при предполагаемой массе плода от 3 до 10 центиля; если масса плода менее 3 центиля, родоразрешение следует планировать в 37 0/7 недель [77]. При ЗРП с изменениями параметров кровотока в АП, но без нулевого или реверсного кровотока родоразрешение также предпочтительно в сроки от 37 0/7 недель беременности. При наличии сопутствующих состояний, таких как маловодие, сопутствующие заболевания матери (например, преэклампсия, хроническая артериальная гипертензия) оптимальным считают родоразрешение в 34 0/7–37 6/7 недель. Более ранние роды в этом диапазоне гестационного возраста могут быть показаны в наиболее тяжелых случаях, например, при нулевом или реверсном конечном диастолическом кровотоке в АП – в 33 0/7 – 34 0/7 недель и 30 0/7 – 32 0/7 недели беременности соответственно [77, 119]. Предпочтительные методы родоразрешения в данном документе не освещаются.

Накопленный мировой опыт позволил пересмотреть сроки и методы родоразрешения пациенток с ЗРП в сторону пролонгирования беременности и менее агрессивной тактики ведения. Последние клинические рекомендации РФ (2022) согласуются с рекомендациями ISUOG 2020 и регламентируют различные показания к родоразрешению в зависимости от срока гестации: чем больше срок беременности, тем менее строгими становятся показания (таблица 2) [33, 107]. Кесарево сечение показано только при наличии патологических данных КТГ, нулевом или реверсном диастолическом кровотоке в артериях пуповины, нарушениях кровотока в венозном протоке и показаниях со стороны матери.

Таблица 2 – Показания к родоразрешению у пациенток с ЗРП согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2022)

Срок	Показания к родоразрешению
24/0 – 25/6	решение принимается индивидуально
26/0 – 28/6	нулевая или реверсная а-волна в ВП спонтанное повторяющееся стойкое неспровоцированное замедление сердечного ритма плода
29/0 – 31/6	нулевая или реверсная а-волна в ВП
32/0 – 33/6	STV менее 3,5 мс реверсный конечно-диастолический кровоток в АП
более 34/0	STV менее 4,5 мс нулевой конечно-диастолический кровоток в АП
36/0 – 37/6	ПИ в АП более 95-го центиля ОЖ или ПМП менее 3-го центиля
38/0 – 39/0	при наличии данных о централизации мозгового кровотока или любом другом проявлении ЗРП диагноз МГВ

Для детей с внутриутробной ЗРП характерна более высокая заболеваемость в раннем неонатальном периоде: выше риск развития респираторного дистресс-синдрома новорожденного и бронхопульмональной дисплазии и выше подверженность инфекциям, особенно позднему сепсису [55, 74, 112, 130, 163].

Помимо ближайших последствий, внутриутробная ЗРП оказывает и долгосрочное влияние на здоровье ребенка. Еще в 1990 году Barker D.J.P. установил корреляцию массы тела при рождении у детей с последующим развитием метаболического синдрома в зрелом возрасте [43]. Лица с малой массой тела при рождении или малой массой в возрасте 1 года (которая коррелировала с массой тела при рождении) были статистически значимо предрасположены к развитию метаболического синдрома. Относительный риск развития сахарного диабета 2-го типа в обследованной популяции возрастал в 8,2 раза у лиц, имевших

массу тела в возрасте 1 года ниже 8,1 кг, по сравнению с теми, у кого она была 13,3 кг и выше. Не менее важным в той же группе обследованных было то, что относительный риск развития метаболического синдрома во взрослой жизни возрастал в 18 раз при уменьшении массы тела у новорожденного от 4,25 до 2,4 кг. Нарушения липидного обмена, сопряженные с атерогенным риском, также чаще выявлялись у тех взрослых, которые родились с низкой массой тела. При обследовании однояйцевых близнецов установлено, что сахарный диабет 2-го типа преобладал в парах с низкой массой тела при рождении [22]. Lau C. и Rogers J.M. (2004), проведя большой систематический обзор 34 исследований связи между массой тела плода и артериальным давлением в различных популяциях, заключили, что существует корреляция низкой массы тела новорожденного и повышенным артериальным давлением у подростков и взрослых [106]. Как и при ИБС, повышенный риск развития артериальной гипертензии впоследствии наблюдался у лиц, рожденных с низкой массой тела, в отличие от родившихся недоношенными, но с нормальными относительно срока гестации размерами. Остеопороз также может быть «запрограммирован» на ранних этапах развития. Первые исследования, подтверждающие этот вывод, были опубликованы еще в 1995 году [67]. Финское когортное исследование показало, что наибольший риск переломов отмечался у тех, кто имел меньшие антропометрические показатели при рождении, но был среднего роста в возрасте 7 лет [67].

Таким образом, в настоящее время нет консенсуса относительно диагностических критериев задержки роста плода, не доказаны преимущества в отношении перинатальных исходов критериев, выделяющих две группы пациенток – с ЗРП и с МГВ плодом.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа проведена в период с 2019 по 2022 год на кафедре акушерства и гинекологии им. академика Г.М.Савельевой педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Все беременные находились на стационарном лечении в ЦПСиР Департамента здравоохранения города Москвы.

Исследование состояло из двух этапов. На первом ретроспективном этапе проанализированы истории родов 364 пациенток с одноплодной беременностью и ЗРП, установленной по классификации Стрижакова А.Н.: 1 степень – при отставании фетометрических показателей на 2 недели, 2 степень – на 3-4 недели, 3 степень – более чем на 4 недели.

Помимо диагностики ЗРП по классификации Стрижакова А.Н. по всем историям родов производилась оценка роста плода по новой классификации, включенной в клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации 2022 г. «Недостаточный рост плода, требующий оказания медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (рисунок 1) [33]. Проведен сравнительный анализ диагностической и прогностической значимости двух вышеуказанных критериев диагностики ЗРП.

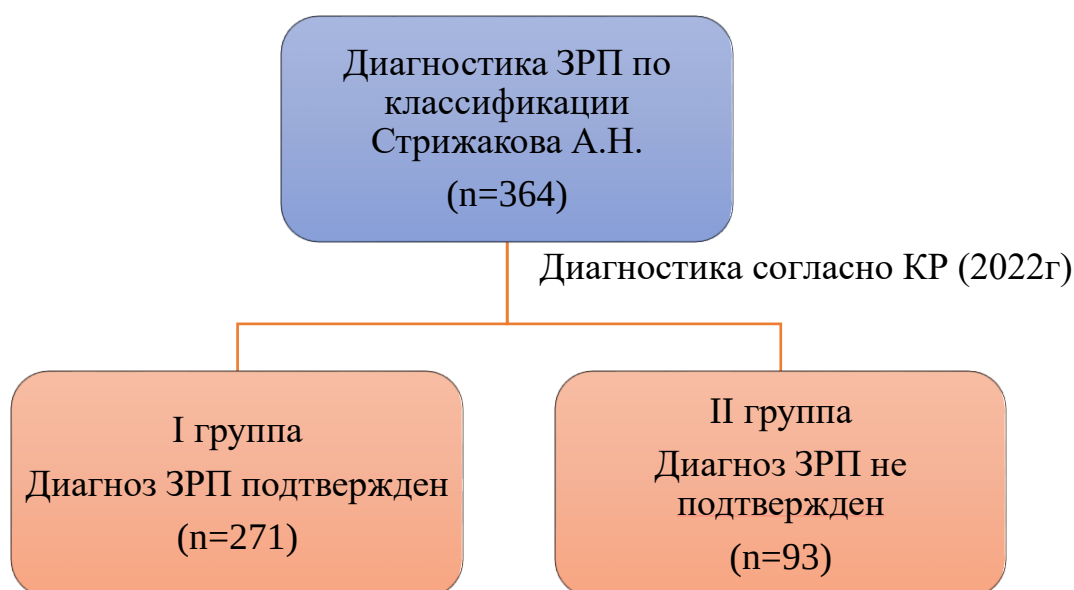


Рисунок 1 – Дизайн первого ретроспективного этапа исследования

Второй проспективный этап работы включал 131 пациентку с одноплодной беременностью и недостаточным ростом плода (рисунок 2). Критериями исключения были: многоплодная беременность, хромосомные аномалии плода, пороки развития и гемолитическая болезнь плода.

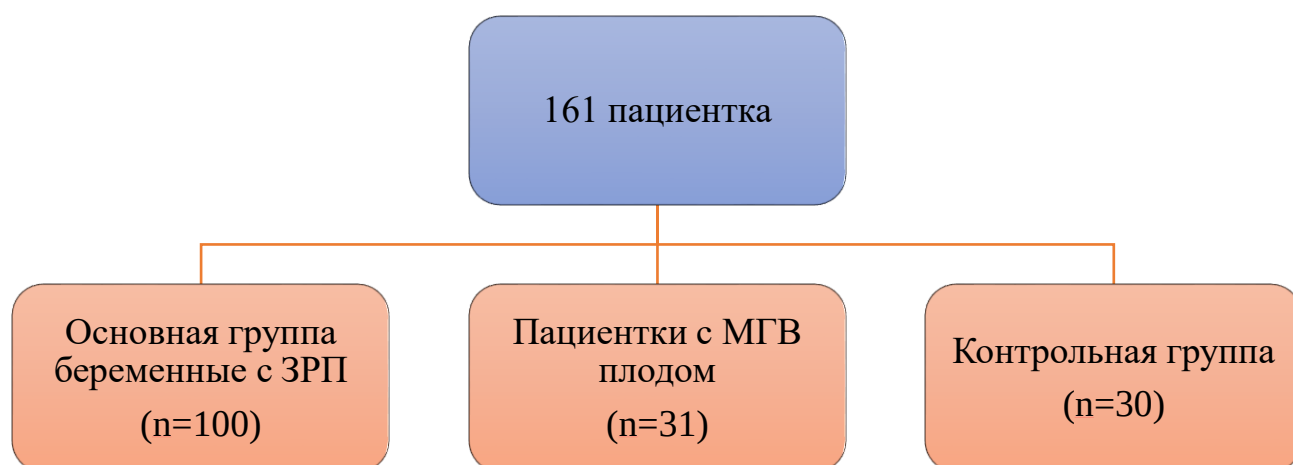


Рисунок 2 – Дизайн проспективного этапа исследования

Диагноз ЗРП был установлен 100 пациенткам согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации 2022г. «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)»: при предполагаемой массе плода (ПМП) или окружности живота (ОЖ) менее 3 центиля, а также при сочетании ПМП менее 10 центиля и патологических доплерографических показателей в системе мать-плацента-плод (таблица 3) [33].

Таблица 3 – Критерии диагностики раннего и позднего фенотипов ЗРП

Фенотип	
Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП
диагноз установлен впервые до 32 недель беременности при отсутствии врожденных аномалий	диагноз впервые установлен в сроке ≥ 32 нед беременности при отсутствии врожденных аномалий
Абсолютные критерии	Абсолютные критерии
окружность живота <i>и/или</i> предполагаемая масса плода <3-го перцентиля <i>или</i> нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины	окружность живота <i>и/или</i> предполагаемая масса плода <3-го перцентиля
Относительные критерии	Относительные критерии
- окружность живота <i>и/или</i> предполагаемая масса плода <10-го перцентиля <i>в сочетании с</i> - пульсационный индекс в маточных артериях >95-го перцентиля <i>и/или</i> - пульсационный индекс в артериях пуповины >95-го перцентиля	<i>необходимо как минимум два из трех следующих критериев:</i> - окружность живота <i>и/или</i> предполагаемая масса плода <10-го перцентиля - замедление динамики прироста окружности живота <i>и/или</i> предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на перцентильных графиках роста - церебрально-плацентарное отношение <5-го перцентиля <i>или</i> пульсационный индекс в артериях пуповины >95-го перцентиля

Диагноз маловесного к гестационному возрасту (МГВ) плода устанавливался, если ПМП и/или ОЖ были менее 10 центиля, но при этом критерии нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод, указывающие на ЗРП, не выявлялись.

В контрольную группу вошли 30 пациенток с нормальным ростом плодов.

Всем беременным проведено обследование согласно приказу N 1130н от 20.10.2020г. Ультразвуковое исследование осуществлялось на аппарате Voluson S10 и включало фетометрию и доплерографию кровотока в системе мать-

плацента-плод с центильной оценкой полученных результатов. При фетометрии измеряли бипариетальный размер, окружность головы, окружность живота (ОЖ) и длину бедра плода по общепринятой методике. Предполагаемую оценку массы плода вычисляли автоматически по формуле F.P. Hadlock и соавт. и оценивали с использованием центильных таблиц, приведенных в КР 2022 (рисунки 3, 4) [90]. Выраженную форму ЗРП диагностировали при ПМП менее 3 центиля. По срокам манифестации у 22 пациенток выделили раннюю ЗРП (при установке диагноза в сроки до 32 недель), у 78 беременных - позднюю (после 32 недель беременности).

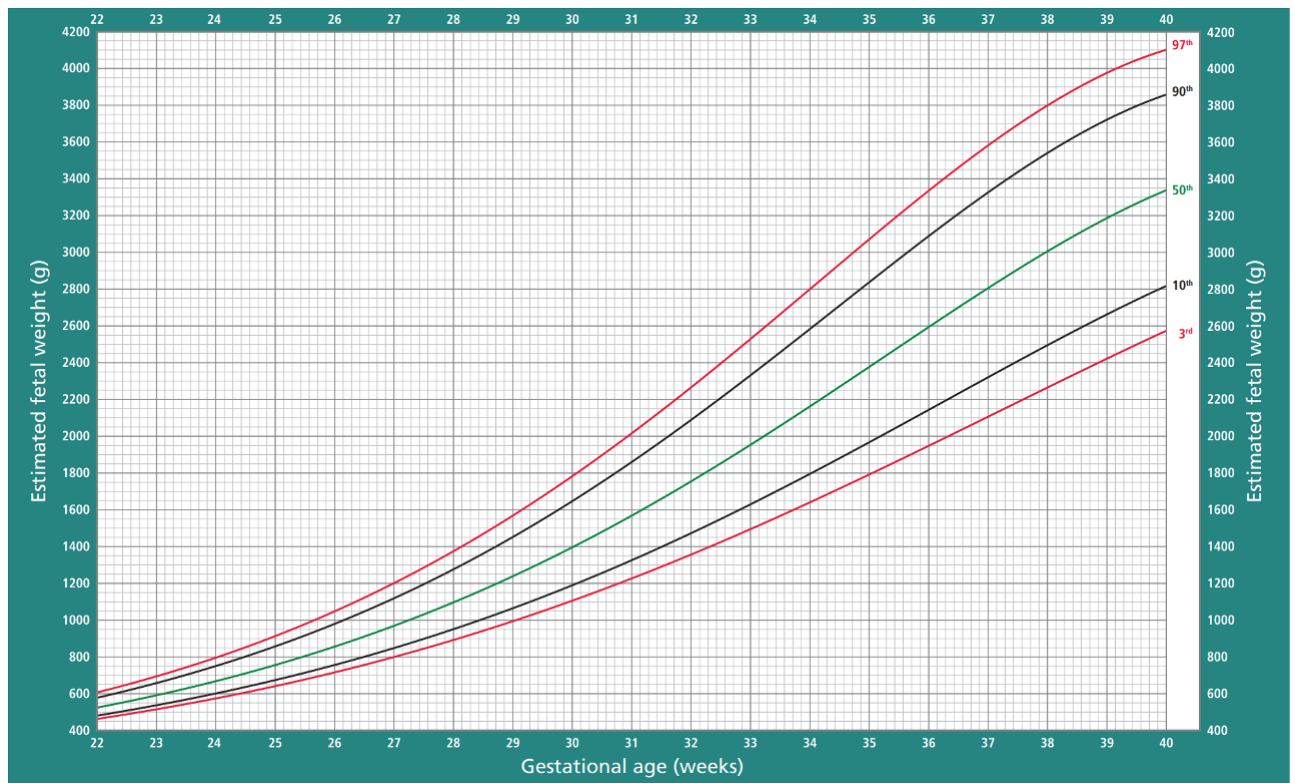


Рисунок 3 – Номограмма для оценки предполагаемой массы плода в центилях

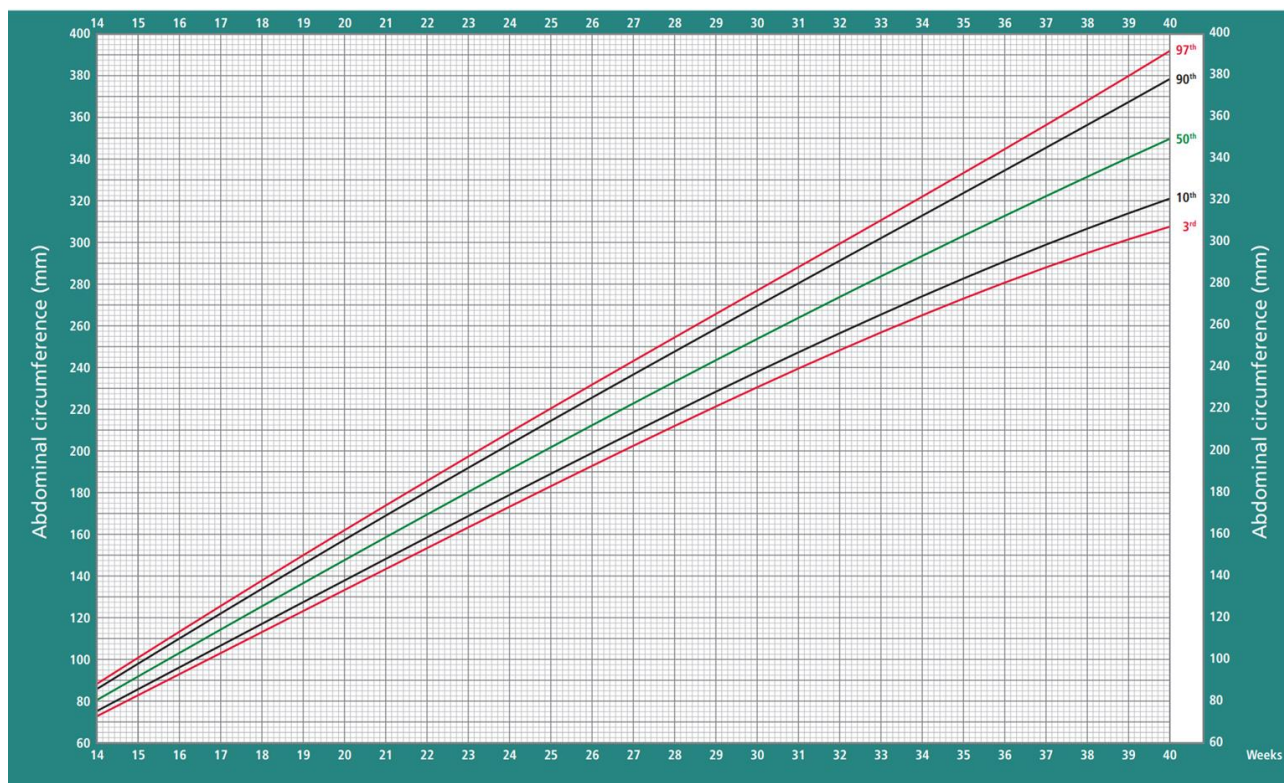


Рисунок 4 – Номограмма для оценки окружности живота в центилях

При доплерографии кровотока в системе мать-плацента-плод 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 и ПИ в СМА менее 5 центиля (таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Референсные значения доплерографических показателей ПИ в АП и ЦПО

Срок беременности (недель)	Пульсационный индекс артерии пуповины			Церебрально-плацентарное отношение		
	5 процентиль	50 процентиль	95 процентиль	5 процентиль	50 процентиль	95 процентиль
20	0,955	1,218	1,553	0,872	1,212	1,686
21	0,939	1,197	1,526	0,934	1,289	1,780
22	0,922	1,176	1,499	0,996	1,367	1,877
23	0,906	1,155	1,472	1,059	1,447	1,977
24	0,889	1,134	1,446	1,121	1,526	2,079
25	0,871	1,113	1,420	1,181	1,605	2,180
26	0,854	1,092	1,395	1,237	1,680	2,281
27	0,836	1,070	1,371	1,290	1,751	2,378
28	0,818	1,049	1,346	1,336	1,817	2,471
29	0,800	1,028	1,322	1,375	1,875	2,557
30	0,782	1,007	1,299	1,406	1,924	2,634
31	0,763	0,986	1,275	1,426	1,962	2,700
32	0,744	0,965	1,252	1,436	1,988	2,753
33	0,725	0,944	1,229	1,434	2,000	2,790
34	0,706	0,923	1,207	1,419	1,997	2,811
35	0,687	0,902	1,184	1,392	1,979	2,813
36	0,668	0,881	1,162	1,353	1,944	2,795
37	0,649	0,860	1,140	1,301	1,894	2,756
38	0,630	0,839	1,118	1,239	1,827	2,696
39	0,610	0,818	1,097	1,167	1,747	2,615
40	0,591	0,797	1,075	1,086	1,653	2,514
41	0,572	0,776	1,053	1,000	1,547	2,394

Таблица 5 – Референсные значения доплерографических показателей пульсационного индекса маточных артерий

Срок беременности (недель)	Средний пульсационный индекс маточных артерий		
	5 процентиль	50 процентиль	95-й процентиль
11	1,18	1,79	2,70
12	1,11	1,68	2,53
13	1,05	1,58	2,38
14	0,99	1,49	2,24
15	0,94	1,41	2,11
16	0,89	1,33	1,99
17	0,85	1,27	1,88
18	0,81	1,20	1,79
19	0,78	1,15	1,70
20	0,74	1,10	1,61
21	0,71	1,05	1,54
22	0,69	1,00	1,47
23	0,66	0,96	1,41
24	0,64	0,93	1,35
25	0,62	0,89	1,30
26	0,60	0,86	1,25
27	0,58	0,84	1,21
28	0,56	0,81	1,17
29	0,55	0,79	1,13
30	0,54	0,77	1,10
31	0,52	0,75	1,06
32	0,51	0,73	1,04
33	0,50	0,71	1,01
34	0,50	0,70	0,99
35	0,49	0,69	0,97
36	0,48	0,68	0,95
37	0,48	0,67	0,94
38	0,47	0,66	0,92
39	0,47	0,65	0,91
40	0,47	0,65	0,90
41	0,47	0,65	0,89

Церебро-плацентарное отношение рассчитывали по формуле ПИ СМА/ПИ АП, значения менее 5 центиля указывали на нарушение плодового 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) вычисляли по формуле, предложенной MacDonald и др. (2019): ЦПО/средний ПИ МА. В качестве точки cut-off применялось значение, указанное авторами – 0,71.

Количество околоплодных вод определяли при измерении максимального вертикального кармана (МВК). Суть этой методики заключается в измерении наибольшей вертикальной глубины наиболее крупного визуализируемого кармана амниотической жидкости, свободного от частей плода и петель пуповины. За норму принимали МВК 2-8 см., диагноз маловодия устанавливали при МВК менее 2 см. При ультразвуковом исследовании обращали внимание на диаметр плаценты.

Всем беременным проводилась компьютеризированная кардиотокография (кКТГ) на аппарате Sunray SRF618B6. Оценивалось соблюдение критериев Доуза-Редмана, частота базального ритма плода, осцилляции ритма, количество акцелераций и децелераций, обязательно оценивалась кратковременная 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.

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

Для оценки состояния плода нами дополнительно применялись показатели кислотно-основного статуса крови (ph, Lас) с помощью аппарата RAPIDLAB1265. За норму ph принимали значения более 7,31, Lас - менее 1,6 mM/L (КР «Ведение новорожденных с РДС» 2015).

Диагноз задержки роста новорожденного верифицировали по классификации, сформулированной консенсусом неонатологов по результатам процедуры Delphi, проведенной в 2018 году (таблица 6) [49].

Таблица 6 – Критерии диагностики задержки роста новорожденного по классификации консенсуса неонатологов (Beune 2018)

Масса новорожденного менее 3 центиля <i>или</i> наличие 3 из 5 признаков: - масса новорожденного менее 10 центиля - окружность головы менее 10 центиля - длина тела менее 10 центиля - установленный внутриутробно диагноз ЗРП - преэклампсия и/или артериальная гипертензия у матери

На 3-4 сутки жизни всем новорожденным была проведена нейросонография. Нейросонографическое исследование проводилось на аппарате Sonoasex8, датчик mikroconvix 4-9, линейка L5-12. Эхографическое исследование головного мозга проводилось по разработанной методике, включающей последовательное получение стандартных сечений в коронарной и саггитальной плоскостях через большой родничок [11].

С целью изучения гистологических особенностей при ранней и поздней ЗРП нами проведено исследование 34 плацент по стандартизированной схеме, включающей макроморфометрию (измерение массы плаценты, особенности макроскопического строения, прикрепление пуповины) и последующее гистологическое исследование [21]. 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 диагностировалось при обнаружении 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. Расчет относительного риска неблагоприятных перинатальных исходов производили у пациенток с нарушениями кровотока в различных звеньях системы мать-плацента-плод (АП, СМА, МА).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Диагностика и классификация задержки роста плода (ретроспективный этап)

На первом этапе работы был проведен анализ 364 историй родов пациенток за 2018-2020 гг., которым во время беременности был установлен диагноз ЗРП по классификации Стрижакова А. Н [27]. Долгие годы в России для диагностики и определения тяжести ЗРП использовали эту классификацию, основанную на определении фетометрических показателей: ЗРП 1 степени устанавливали при отставании на 2 недели, 2 степени – на 3-4 недели, 3 степени – более чем на 4 недели от гестационной нормы. Помимо определения степени тяжести ЗРП общепринятым было выделение асимметричной, симметричной и смешанной форм ЗРП на основании отношения окружности головы к окружности живота. Асимметричная форма ЗРП диагностировалась при увеличении этого соотношения вследствие малых размеров живота плода по сравнению с нормальными параметрами головы. Этиологически ее связывали с плацентарной недостаточностью, связанной с экстрагенитальной патологией матери. Симметричная форма ЗРП устанавливалась при равномерном уменьшении всех размеров плода; предполагалось, что она была вызвана факторами, действовавшими с момента зачатия (генетические заболевания). Смешанная форма представляла собой наиболее неблагоприятный вариант заболевания, развившийся вследствие сочетания плацентарной недостаточности с другими факторами риска ЗРП. С 2022 года в нашей стране для диагностики у беременных ЗРП стали применяться новые ультразвуковые критерии с выделением раннего и позднего фенотипов заболевания, рекомендованные клиническим протоколом Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Недостаточный рост плода (задержка роста плода)» [33].

У 62 пациенток (17,03%) по классификации А.Н. Стрижакова была диагностирована 1-я степень ЗРП, у 119 (32,69%) – 2-я, у 183 (50,27%) отмечена 3-я степень выраженности данной патологии (рисунок 5, а). В большинстве наблюдений (59,62%) были указания на асимметричную форму ЗРП, симметричная

форма отмечена у 22,53% беременных, смешанная форма – в 17,86% наблюдений (рисунок 5, б). Следует подчеркнуть, что пренатальный скрининг Astraia, проведенный у 249 пациенток, выявил высокий риск ЗРП только у 75 беременных (30,12%).

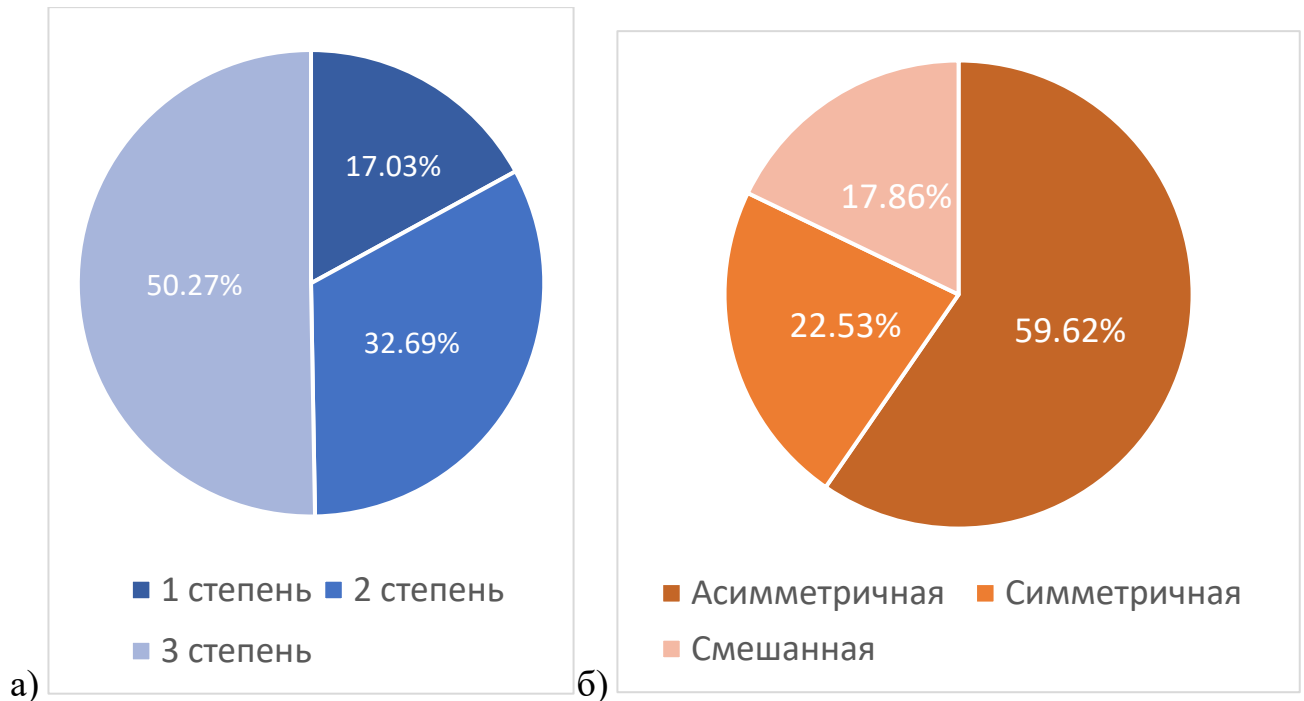


Рисунок 5 – Распределение пациенток: а) по степени выраженности ЗРП б) по форме ЗРП

Возраст беременных варьировал от 18 до 47 лет. Средний возраст был наибольшим у пациенток с ЗРП 1 степени (33 ± 6 лет), наименьшим – с ЗРП 3 степени (30 ± 6 лет). Средний рост беременных был в пределах популяционной нормы ($1,63 \pm 0,6$) и не различался при ЗРП разной степени выраженности ($p > 0,05$). Рост менее 1,6м. отмечен у 93 из 364 пациенток (25,55%), преимущественно это были беременные с ЗРП 3 степени.

Нами были проанализированы сопутствующие соматические заболевания по данным историй родов (таблица 7).

Таблица 7 – Соматические заболевания у пациенток с ЗРП по данным историй родов

Соматические заболевания	Пациентки с ЗРП (n=364)	
Хроническая артериальная гипертензия	15	4,12%
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	30	8,24%
Наследственная тромбофилия	34	9,34%
Бронхиальная астма	6	1,65%
Хронический бронхит	5	1,37%
Хронический гастрит	38	10,44%
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4	1,10%
Мочекаменная болезнь	7	1,92%
Хронический пиелонефрит	19	5,22%
Хронический цистит	13	3,57%
Ревматоидный артрит	2	0,55%
Гипотиреоз	51	14,01%
Гипертиреоз	1	0,27%
Миопия	135	37,09%
Гиперметропия	2	0,55%
Болезнь Бехтерева	1	0,27%
Полинейропатия	1	0,27%
Гепатит С	5	1,37%
Гепатит В	1	0,27%
Сахарный диабет 2 типа	1	0,27%
Антифосфолипидный синдром	3	0,82%

Среди соматических заболеваний у беременных с ЗРП наиболее часто отмечались миопия (37,09%), гипотиреоз (14,01%) и хронический гастрит (10,44%). Интересно отметить, что гипотиреоз у пациенток с ЗРП встречался значимо чаще, чем в популяции по данным Министерства Здравоохранения РФ – 4,6% [25]. Хроническая артериальная гипертензия, которая является значимым фактором риска ЗРП, выявлена лишь в 4,12% наблюдений.

Представляет интерес заболеваемость гинекологической патологией (таблица 8). Гинекологический анамнез был отягощен у 56,04% беременных; среди

заболеваний преобладали носительство вируса папилломы человека (33,24%) и миома матки (30,49%).

Таблица 8 – Гинекологические заболевания у пациенток с ЗРП по данным историй родов

Гинекологические заболевания	Пациентки с ЗРП (n=364)	
Эндометриоз	44	12,09%
Синдром поликистозных яичников	56	15,38%
Носительство вируса папилломы человека	121	33,24%
Дисплазия шейки матки в анамнезе	30	8,24%
Образования яичников в анамнезе	67	18,41%
Миома матки	111	30,49%
Воспалительные заболевания органов малого таза	36	9,89%

Из 364 пациенток ретроспективного этапа первобеременных было 159 (43,68%), первородящих – 208 (57,14%). Во время прошлых беременностей преэклампсия отмечена у 8 пациенток, преждевременные роды – у 22. Представляют интерес указания на рождение маловесных детей в анамнезе были у 19 беременных, из них у 7 рост был менее 1,6м, что может свидетельствовать в пользу конституциональных особенностей.

Учитывая, что некоторые исследователи связывают ЗРП с недостаточной прибавкой массы тела, мы проанализировали суммарный набор веса беременных с ЗРП за весь период гестации. Прибавка массы тела у пациенток с ЗРП 1, 2 и 3 степени была в пределах нормы (11-16 кг) в 69,57%, 54,62% и 54,09% наблюдений. Частота низкой прибавки (менее 11 кг за всю беременность) увеличивалась пропорционально увеличению степени тяжести ЗРП и была наибольшей (34,97%) при ЗРП 3 степени (рисунок 6). Частота избыточной прибавки массы тела достоверно не различалась при ЗРП различной степени тяжести, составляя 11-15% ($p > 0,05$).



Рисунок 6 – Недостаточная прибавка массы тела у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

Нами были проанализированы осложнения беременности у 364 пациенток ретроспективного этапа (таблица 9). Токсикоз беременных был диагностирован у 99 из 364 пациенток (27,20%), преимущественно с ЗРП 1 степени (30,3%). Среди беременных с ЗРП 2 и 3 степени это гестационное осложнение отмечено в 26,05 и 26,77% наблюдений соответственно. У 13 пациенток диагностирован токсикоз тяжелой степени, они были госпитализированы в гинекологическое отделение для проведения инфузионной и антиэметической терапии.

Наиболее частым осложнением беременности независимо от степени выраженности ЗРП была железодефицитная анемия легкой степени тяжести (37,64%) (таблица 9). Все беременные проходили лечение препаратами железа.

Указания на угрозу прерывания беременности были у 24,63% пациенток с ЗРП 1 степени, у 26,89 с ЗРП 2 степени и у 27,86% с ЗРП 3 степени (таблица 9). Преимущественно данное осложнение отмечалось во втором и третьем триместре гестации (77,43%). Все 87 пациенток с угрозой прерывания были госпитализированы в отделение патологии беременности и получали токолитическую терапию, 63,22% проведена профилактика РДС плода дексаметазоном в сроки 24-34 недели гестации.

Преэклампсия, выделяемая большинством авторов как значимый фактор риска ЗРП, была отмечена лишь у 69 из 364 пациенток (18,96%), преимущественно у беременных с ЗРП 2 степени (23,19%) (таблица 9). Среди беременных с ЗРП 1 и

3 степени это осложнение диагностировано у 18,84% и 16,94% соответственно. Всем пациенткам была назначена антигипертензивная терапия, 24,64% потребовалась госпитализация в палату интенсивной терапии в связи с преэклампсией тяжелой степени. Частота преэклампсии у пациенток с ЗРП в нашем исследовании (18,96%) была значимо выше, чем в популяции (4,7%) согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021) [25].

Таблица 9 – Осложнения беременности у пациенток с ЗРП

Осложнения беременности	Пациентки с ЗРП (n=364)	
Угроза прерывания беременности	98	26,92%
Предлежание плаценты	4	1,10%
Предлежание сосудов	2	0,55%
Истмико-цервикальная недостаточность	19	5,22%
Токсикоз	99	27,20%
Преэклампсия	69	18,96%
HELLP-синдром	2	0,55%
Железодефицитная анемия легкой степени	137	37,64%
Железодефицитная анемия средней степени	10	2,75%
ОРВИ	68	18,68%
Единственная артерия пуповины	5	1,37%
Холестаз беременных	1	0,27%
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	5	1,37%
Гестационный сахарный диабет	22	6,04%

Маловодие, определяемое по данным историй родов как максимальный вертикальный карман менее 5 см, было выявлено у 148 пациенток (40,66%), при этом частота его при ЗРП различной степени тяжести достоверно не различалась ($p > 0,05$) (рисунок 7). Среди асимметричной, симметричной и смешанной форм ЗРП частота маловодия также была практически идентичной (38,03-42,22%). Многоводие (МВК более 8 см) отмечено у 8 беременных.



Рисунок 7 – Частота маловодия у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

Предлежание плаценты отмечено у 4 беременных, из них трое были с ЗРП 1 степени. Предлежание сосудов было у 2 пациенток с ЗРП 1 степени.

Мы также проанализировали состояние плода с учетом гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод зафиксированы у 141 пациентки (38,74%), при этом изолированные нарушения кровотока отмечены у 86 беременных, сочетанные – у 55. Гемодинамические параметры в пределах нормы выявлены у 223 из 364 пациенток: у 59,42% – с ЗРП 1 степени, 52,94% – 2 степени и 56,83% – 3 степени.

Частота изолированных нарушений кровотока у пациенток с ЗРП различной степени выраженности достоверно не отличалась ($p > 0,05$) (рисунок 8). Однако, заслуживает внимания частота выявления аномальных значений плодового кровотока: у беременных с ЗРП 2 и 3 степени она была в 2 раза выше, чем у пациенток с ЗРП 1 степени (11,76-12,02% против 5,8%), при этом различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

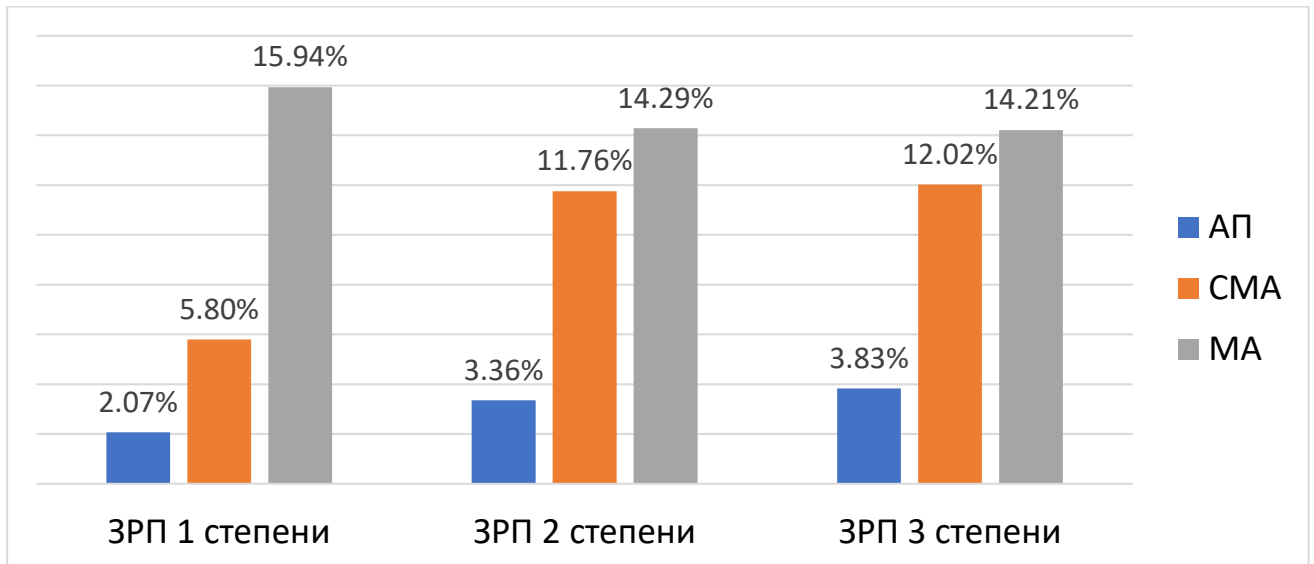


Рисунок 8 – Изолированные нарушения кровотока у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

Стоит отметить, что у беременных с асимметричной ЗРП частота нарушения кровотока в МА была выше, чем с симметричной и асимметричной формами (17,05% и 10,77-12,19%), что, вероятно, отражает нарушения плацентации ($p > 0,05$). Среди пациенток со смешанной ЗРП более чем в два раза чаще, чем при других формах ЗРП, регистрировался аномальный кровоток в АП (рисунок 9) ($p > 0,05$).

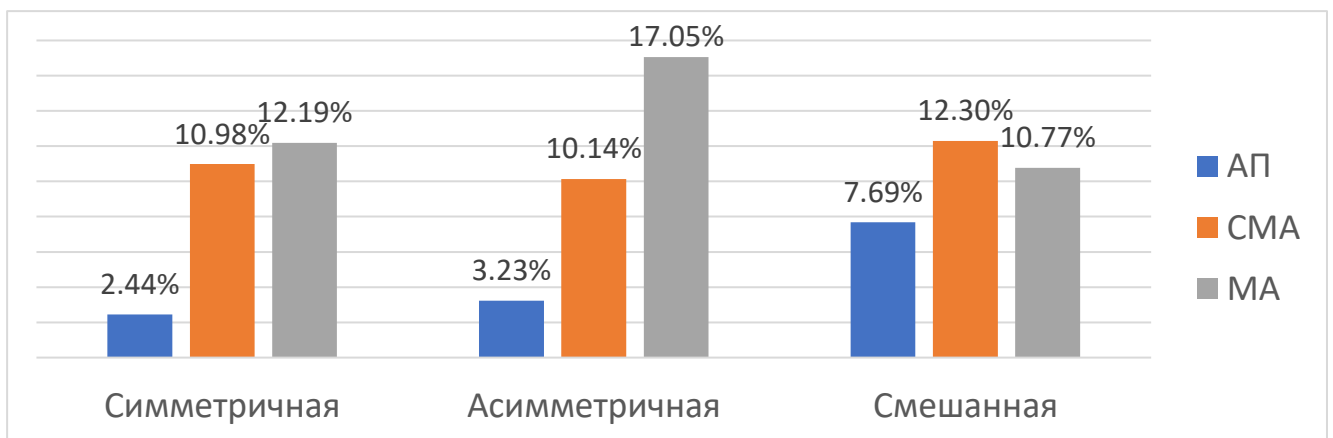


Рисунок 9 – Изолированные нарушения кровотока у пациенток с различными формами ЗРП

Среди сочетанных нарушений у пациенток с ЗРП 1 степени в основном выявлены нарушения кровотока в АП+МА (11,59%), с ЗРП 2 степени – в СМА+МА

(9,24%), у беременных с ЗРП 3 степени все виды сочетанных нарушений гемодинамики отмечались с примерно одинаковой частотой (рисунок 10). Все указанные различия не были статистически значимы ($p>0,05$).

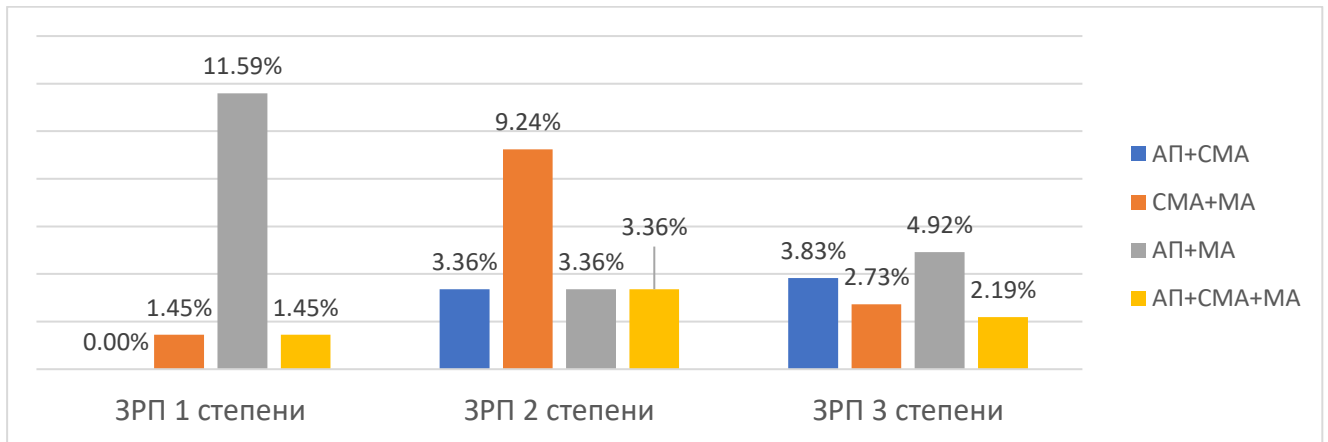


Рисунок 10 – Сочетанные нарушения кровотока у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

Наиболее выраженные гемодинамические нарушения отмечались у беременных с асимметричной ЗРП, однако, различия не были статистически значимыми ($p>0,05$) (рисунок 11). Таким образом, принятая ранее классификация ЗРП на асимметричную, симметричную и смешанную формы не имеет связи с нарушениями гемодинамики в системе мать-плацента-плод.

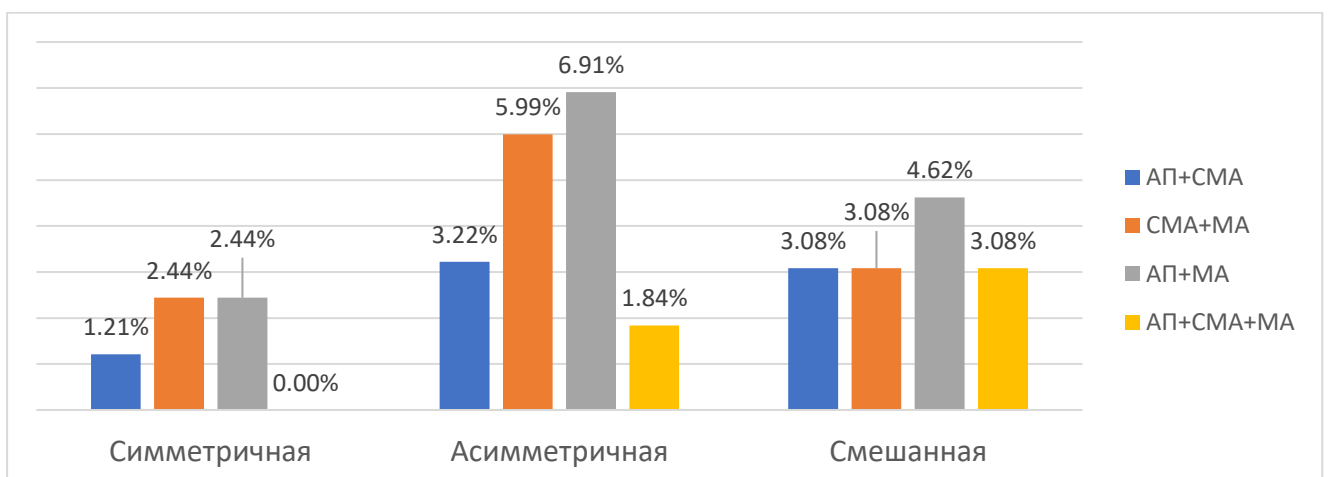


Рисунок 11 – Сочетанные нарушения кровотока в различных звеньях кровотока у пациенток с асимметричной, симметричной и смешанной формами ЗРП

Дополнительно мы проанализировали патологические значения кровотока у пациенток с ЗРП на фоне ПЭ по сравнению с ЗРП без ПЭ. Сочетанные нарушения кровотока, включающие МА были более характерны для беременных с ЗРП на фоне ПЭ (24,63% против 16,94% без ПЭ, $p>0,05$), что, вероятно, отражает нарушение инвазии трофобласта у этих пациенток.

Острая гипоксия плода была диагностирована у 55 пациенток (15,10%) на основании оценки КТГ по Фишеру 7 и менее баллов. Это осложнение выявлено у 1,45% пациенток с ЗРП 1 степени, у 21,01% пациенток с ЗРП 2 степени и у 10,93% беременных с ЗРП 3 степени ($p>0,05$). Среди пациенток с симметричной, асимметричной и смешанной формами ЗРП данное осложнение диагностировалось с одинаковой частотой (12-17%).

Хроническая гипоксия плода была выявлена у 28 беременных (7,69%) при наличии мекониальной окраски околоплодных вод, из них 27 пациенток – с ЗРП 2 и 3 степени. Значимых различий в частоте встречаемости этой патологии среди беременных с различными формами ЗРП выявлено не было: при симметричной и асимметричной форме хроническая гипоксия плода была в 7% наблюдений, при смешанной – в 10,77% ($p>0,05$).

Из 364 беременных ретроспективной группы роды в срок произошли у 279 (76,65%), у 76 пациенток (20,88%) они были преждевременными, у 9 (2,47%) роды были запоздалыми. Среди пациенток со своевременными родами самопроизвольное начало родовой деятельности отмечено у 113 пациенток (40,50%), у 166 (59,49%) роды были индуцированы. Основными показаниями к индукции родов были ЗРП 2-3 степени (82 наблюдения) и рубец на матке после кесарева сечения (39 наблюдений).

Индукцированное досрочное родоразрешение потребовалось 40 пациенткам (52,63%), у 36 (47,37%) преждевременные роды начались самопроизвольно. Основными показаниями к индуцированному досрочному родоразрешению были: тяжелая преэклампсия, резистентная к проводимой терапии (18 наблюдений) и отсутствие роста плода по данным УЗИ (11 наблюдений). Преждевременные роды были в основном у беременных с ЗРП 2 и 3 степени (37,82% и 50,27%), при этом в

основном ПР отмечены в сроки 34-36/6 недель – у 65,79%, в 31-33/6 недель – у 19,74%, и только одна беременная с ЗРП 3 степени была родоразрешена в 27-28 недель в связи с острой гипоксией плода (рисунок 12). Интересно отметить, что все ранние и очень ранние ПР были у пациенток с асимметричной формой ЗРП (6,58%).

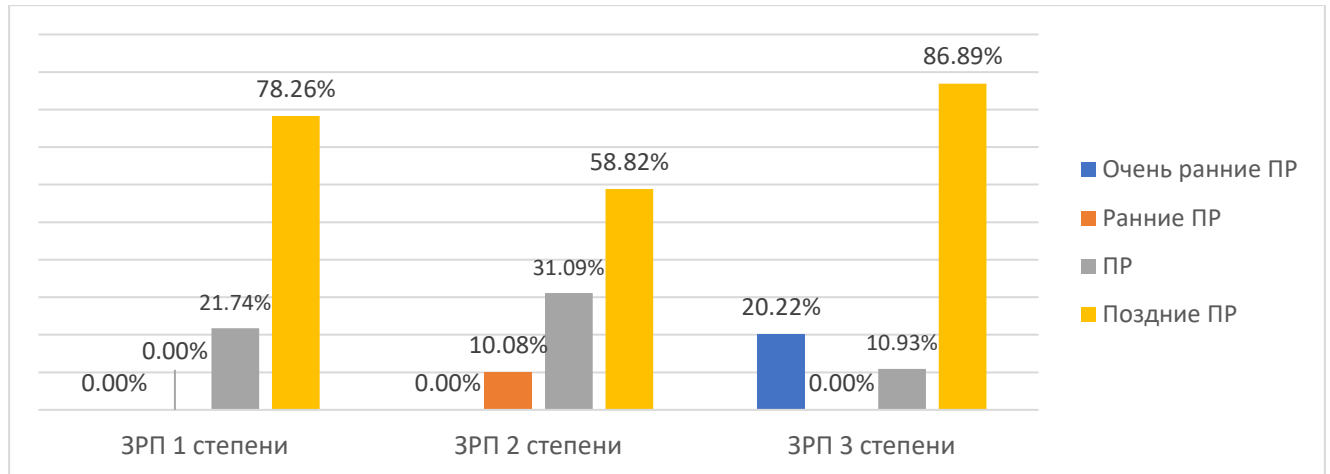


Рисунок 12 – Сроки родов у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

Из 364 пациенток 218 (59,89%) были родоразрешены путем кесарева сечения, 81,19% из них был с ЗРП 2 и 3 степени (рис. 11). Частота планового и экстренного кесарева сечения достоверно не отличалась (53,03% и 46,97% соответственно, $p > 0,05$). Основными показаниями к плановому оперативному родоразрешению были ЗРП 2-3 степени (35,34%) и несостоятельный рубец на матке (24,14%), к экстренному – острая гипоксия плода (64,71%) и тяжелая преэклампсия, резистентная к проводимой терапии (17,65%).

Роды через естественные родовые пути произошли у 146 беременных (40,11%): при 1 степени ЗРП – у 21, при 2 степени – у 48 пациенток, при 3 степени – у 77 ($p > 0,05$). У 5 беременных с ЗРП 2 степени проведена оперативное родоразрешение с помощью вакуум-экстрактора в связи с острой гипоксией плода, диагностированной во втором периоде родов.

Частота родоразрешения путем кесарева сечения и через естественные родовые пути достоверно не различалась у пациенток с ЗРП различной степени тяжести ($p > 0,05$) (рисунок 13). Необходимо отметить, что высокая частота оперативного родоразрешения у беременных с ЗРП 1 степени была обусловлена

различными показаниями, не связанными с задержкой роста плода: у 11 пациенток кесарево сечение проведено по поводу острой гипоксии плода, у 9 – из-за несостоятельного рубца на матке, у 5 – в связи с предлежанием плаценты и сосудов, у 4 – в связи с отсутствием эффекта от терапии тяжелой преэклампсии.

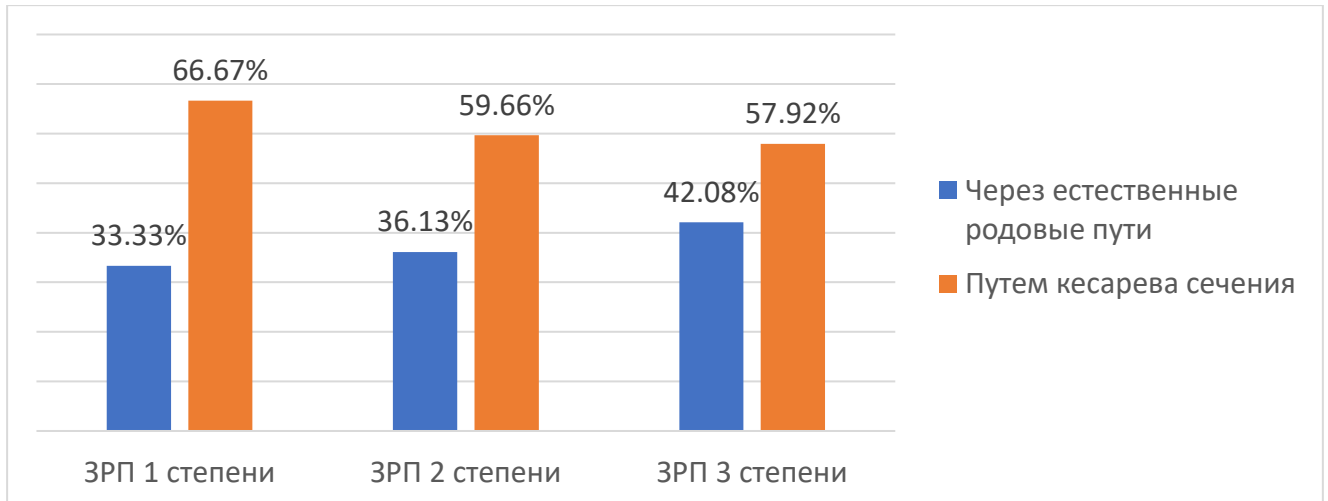


Рисунок 13 – Методы родоразрешения у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

Родоразрешение путем кесарева сечения преобладало среди беременных с симметричной и асимметричной ЗРП (73,17% и 65,90%). У пациенток со смешанной формой, которая ранее расценивалась как более тяжелая, наоборот, чаще были роды через естественные родовые пути, а частота кесарева сечения составила 46,15% (рисунок 14). Указанные различия были статистически значимы ($p=0,01$). Это еще раз подтверждает, что деление на симметричную, асимметричную и смешанную формы ЗРП не отражает состояние плода.

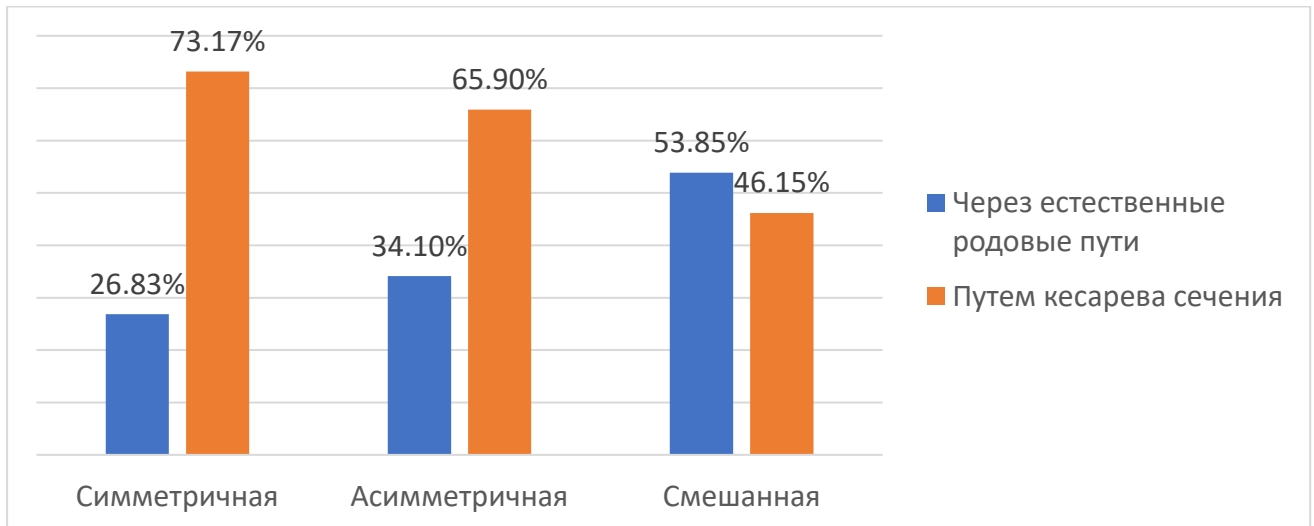


Рисунок 14 – Методы родоразрешения у пациенток с различными формами ЗРП

Большинство детей (57,7%) родились в удовлетворительном состоянии (рисунок 15). Средняя и умеренная асфиксия диагностирована у 154 новорожденных (42,3%), 135 из них были с установленной внутриутробно ЗРП 2 и 3 степени. Статистически значимых различий в частоте асфиксии новорожденных с разной степенью ЗРП не было обнаружено ($p > 0,05$). Оценка 7 баллов на первой минуте после рождения была установлена 127, 6 баллов – 16 новорожденным, 5 баллов – 10 детям и 4 балла – одному ребенку.

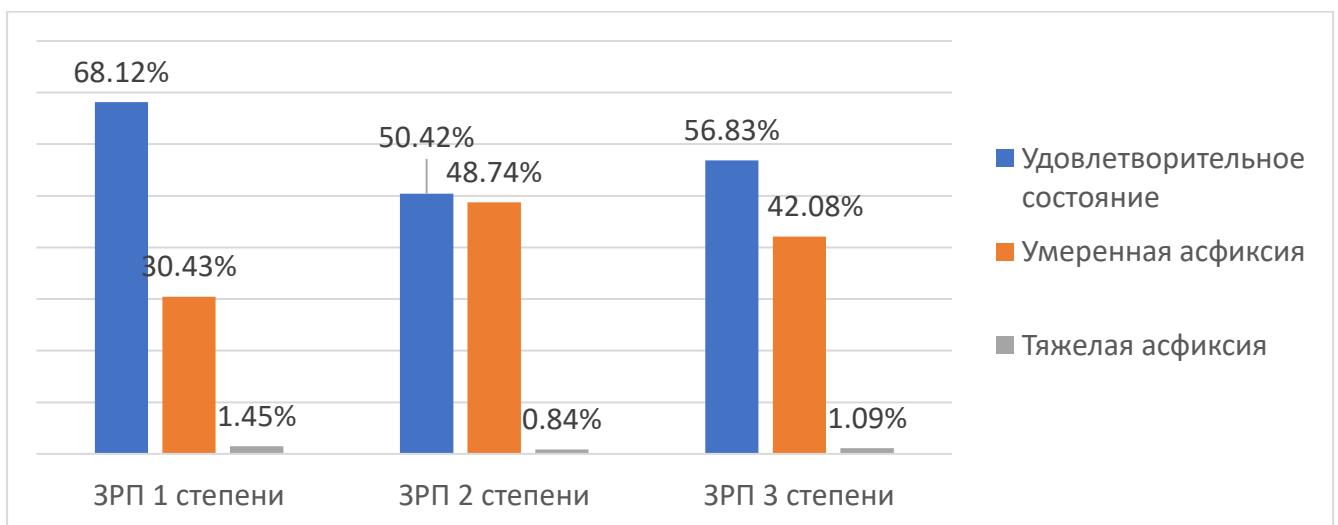


Рисунок 15 – Состояние детей при рождении у пациенток с ЗРП различной степени тяжести

В состоянии тяжелой асфиксии родились трое детей (по одному ребенку 1,2 и 3 степени ЗРП): у двоих на первой минуте после рождения оценка по Апгар составила 3 балла, у одного ребенка – один балл. У двух новорожденных с тяжелой асфиксией внутриутробно была диагностирована острая гипоксия, еще у одного – аспирация мекониальных околоплодных вод.

Из 157 детей, родившихся в состоянии асфиксии, 80,25% были родоразрешены путем кесарева сечения: в экстренном порядке почти в 2 раза чаще, чем в плановом (64,29% против 35,71%). Сорок семь процентов детей, рожденных в асфиксии, были недоношенными. Новорожденные с внутриутробным диагнозом ЗРП 1 степени, как и следовало ожидать, в 2 раза чаще рождались в удовлетворительном состоянии (68,12%); у детей с внутриутробной ЗРП 2 и 3 степени частота этих состояний достоверно не отличалась (48,74% и 42,08%). Различия между новорожденными с ЗРП различных степеней тяжести не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Среди новорожденных с симметричной, асимметричной и смешанной внутриутробной ЗРП частота рождения в асфиксии достоверно не различалась ($p>0,05$) (рисунок 16), что еще раз подчеркивает неадекватную оценку риска неблагоприятных перинатальных исходов.

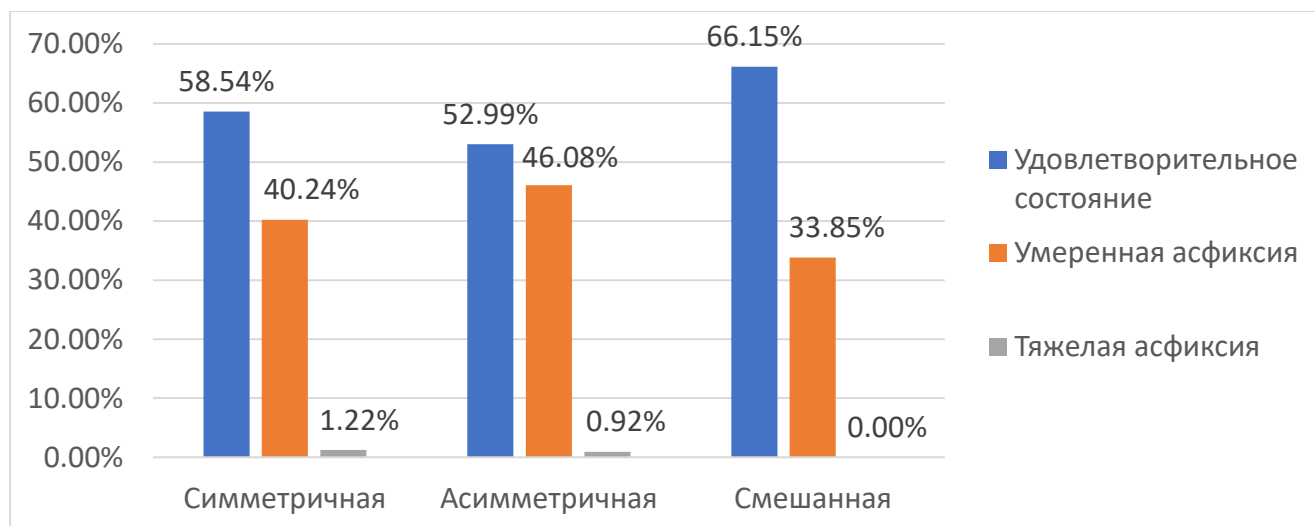


Рисунок 16 – Состояние детей при рождении у пациенток с различными формами ЗРП

Как видно из рисунка 17, масса детей с внутриутробной ЗРП 1 и 2 степени преимущественно оценивалась как нормальная (2500-4000г., 57,97% и 49,58%), с ЗРП 3 степени – как низкая (2000-2500г., 54,64%) ($p=0,011$). Новорожденные с симметричной формой ЗРП в основном имели низкую массу при рождении (52,44%), с асимметричной – нормальную (47,00%) и низкую (46,08%) массу, со смешанной – нормальную массу тела (49,23%).

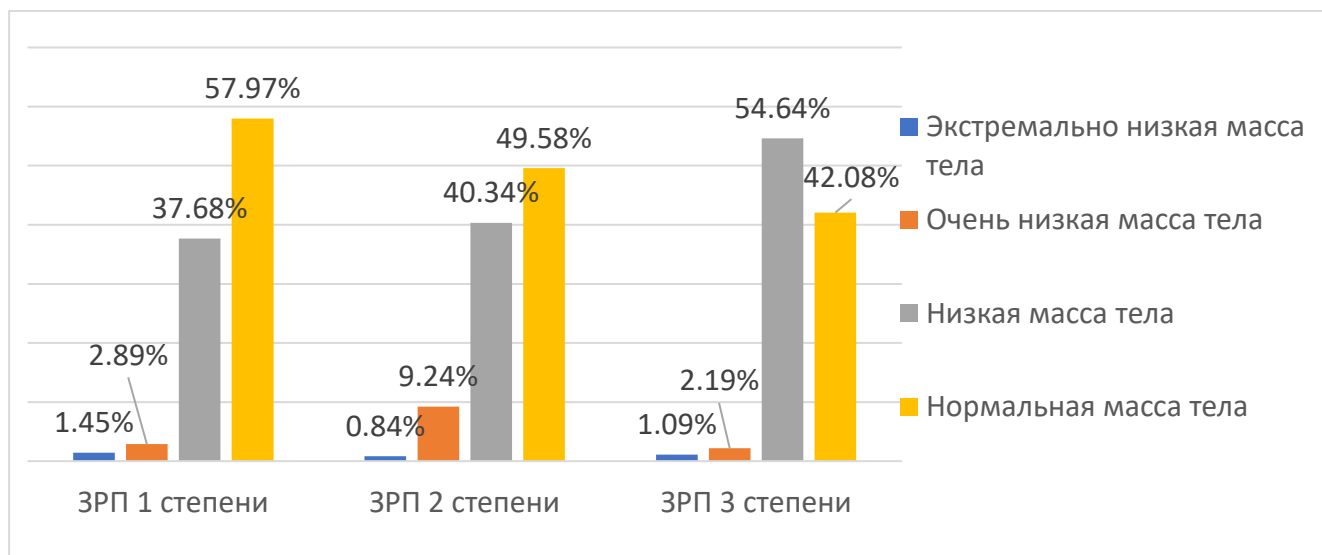


Рисунок 17 – Масса тела при рождении детей с внутриутробной ЗРП различной степени тяжести

В палате интенсивной терапии прошли лечение 97 из 364 новорожденных (26,65%). Доля детей, которым потребовалось лечение в раннем неонатальном периоде, как и следовало ожидать, зависела от степени выраженности ЗРП: при 1 степени в ПИТ госпитализированы 15,94% новорожденных, при 2 и 3 степени ЗРП – 26,89-30,05% ($p=0,04$). Частота лечения в ПИТ среди новорожденных с различными формами внутриутробной ЗРП достоверно не отличалась и составила при симметричной форме 21,95%, асимметричной – 29,03% и при смешанной форме – 23,08% ($p>0,05$).

Нами были проанализированы перинатальные исходы новорожденных (таблица 10).

Таблица 10 – Исходы новорожденных

Транзиторная гипогликемия		21	5,77%
Полицитемия		2	0,55%
Конъюгационная желтуха		44	12,09%
Гематомезис		3	0,82%
Аспирация околоплодных вод	светлых	2,47%	2%
	мекониальных	2,75%	3%
Аспирационная пневмония		6	1,65%
Кровоизлияния в ЦНС		7	1,92%
Острая почечная недостаточность		4	1,10%
Неонатальные судороги		6	1,65%
Тромбоз синуса твердой мозговой оболочки		2	0,55%
Ателектаз		4	1,10%
Апноэ		18	4,95%
Церебральная депрессия		137	37,64%
Легочное кровотечение		2	0,55%
Инфекционно-токсический шок		4	1,10%
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания		16	4,40%
Врожденная пневмония		29	7,97%
Ишемия миокарда		47	12,91%
Синдром дыхательных расстройств		95	26,10%
Болезнь гиалиновых мембран		58	15,93%
Некротический энтероколит		8	2,20%
Инфекция неуточненной локализации		9	2,47%

Как видно из таблицы 10, преобладающей патологией, диагностированной в неонатальном периоде, стала церебральная депрессия – 37,64% наблюдений. Она почти в 2 раза чаще наблюдалась у детей с внутриутробной ЗРП 3 степени (42,08%), чем с ЗРП 1 и 2 степени (26,09%-26,89%). Преимущественно церебральная депрессия была отмечена среди новорожденных с асимметричной формой

внутриутробной ЗРП – 39,17%, с симметричной и смешанной формой она наблюдалась незначительно реже: в 32,93% и 27,69% наблюдений. Все указанные различия не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Синдром дыхательных расстройств был диагностирован у 26,1% новорожденных. При этом чем тяжелее была степень ЗРП, тем выше была частота детей с этой патологией: 18,84% – при 1 степени, 24,37% – при 2 степени и 30,05% – при 3 степени задержки роста ($p>0,05$). Преимущественно СДР отмечен у новорожденных с асимметричной формой задержки роста – 29,03% (против 18% с симметричной и смешанной формой ЗРП) ($p=0,022$).

Болезнь гиалиновых мембран была выявлена у 15,93% детей, при этом частота этой патологии у новорожденных с внутриутробной ЗРП различных степеней тяжести достоверно не отличалась и составила 4,34%, 9,24% и 8,20% для 1, 2 и 3 степени соответственно ($p>0,05$). Среди детей с асимметричной формой ЗРП эта патология встречалась чаще (18,89%), чем при других формах ЗРП (12,20% с симметричной и 7,69% со смешанной) ($p>0,05$).

Респираторная поддержка потребовалась 88 детям: ИВЛ – 14, СРАР – 56, оба метода – 18 новорожденным. Новорожденные с внутриутробной ЗРП 1 степени проводили на респираторной поддержке от 48 до 120 ч. (в среднем 66 ч.), с ЗРП 2 степени – от 4 до 204 ч. (в среднем 59 ч.), с ЗРП 3 степени – от 6 до 168 ч. (в среднем 55 ч.) ($p>0,05$). Респираторная поддержка проводилась в основном новорожденным с внутриутробной ЗРП 3 степени.

Домой в удовлетворительном состоянии были выписаны 192 из 364 детей ретроспективной группы (52,74%). Остальные новорожденные переведены на второй этап лечения, из них 20 детей переводились на респираторной поддержке (на ИВЛ и СРАР с одинаковой частотой). Среди новорожденных с внутриутробной ЗРП 1 степени преобладающее большинство (62,32%) было выписано домой в удовлетворительном состоянии. Частота выписки домой и перевода на второй этап лечения между детьми с внутриутробной ЗРП 2 и 3 степени достоверно не отличалась ($p>0,05$) (рисунок 18). Также не было различий у новорожденных с симметричной и асимметричной внутриутробной ЗРП (51,22% и 48,85%, $p>0,05$).

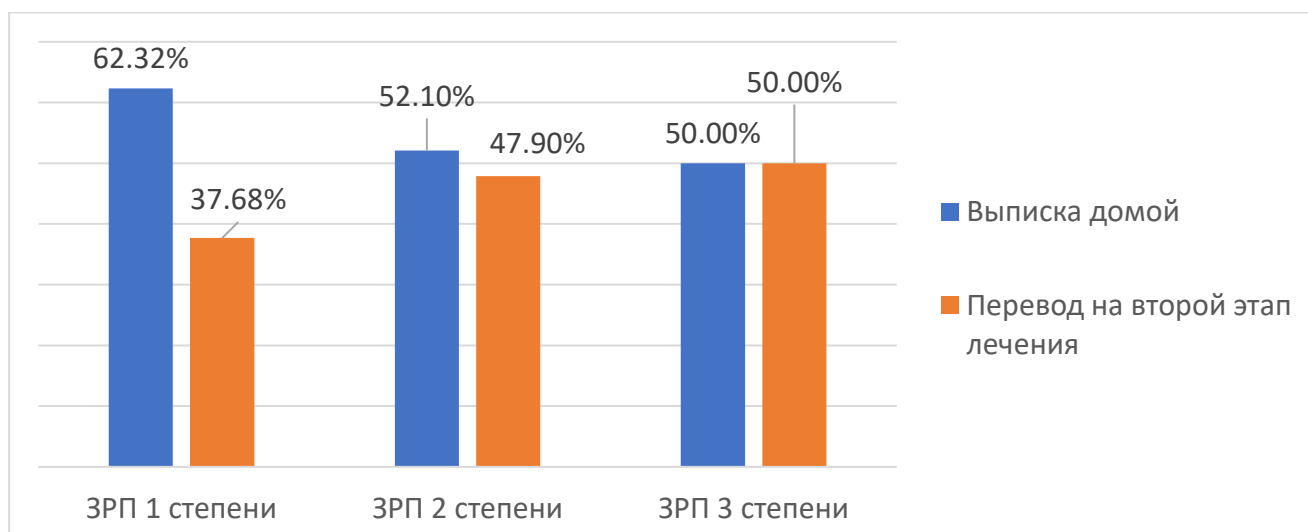


Рисунок 18 – Частота выписки домой и перевода на второй этап лечения детей с внутриутробной ЗРП различной степени тяжести

Как указывалось выше, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Недостаточный рост плода» мы с 2022 года стали применять новые диагностические критерии ЗРП, основанные на центильной оценке ПМП и показателях доплерографии кровотоков системы мать-плацента-плод». В основе новых КР лежит классификация, особенностью которой является разделение плодов на конституционально маловесных к гестационному возрасту и на плоды с задержкой роста вследствие патологических процессов во время беременности.

С целью сравнительной оценки «старых» и «новых» диагностических критериев ЗРП мы дополнительно провели ретроспективный анализ 364 историй родов с позиции новых клинических рекомендаций.

С использованием центильных критериев диагностики диагноз ЗРП был подтвержден только в 271 из 364 наблюдений (74,45%) – I группа, большинство пациенток (84,87%) были отнесены к позднему фенотипу ЗРП, к раннему – 41 из 271 беременных (15,13%). В основном диагноз ЗРП устанавливался на основании ПМП менее 3 центиля (выраженная ЗРП) у 236 из 271 пациентки, при ОЖ менее 3 центиля – у 19. У остальной 21 беременной ЗРП диагностирована при ПМП менее 10 центиля в сочетании с нарушением кровотока в АП (8) или с аномальными значениями ЦПО (2).

У 93 из 364 беременных (25,55%) по данным историй родов новые критерии диагностики ЗРП не указывали на наличие этого плацента-ассоциированного осложнения (II группа). Все эти пациентки подходили под диагноз МГВ плода. Большинство из 93 беременных с неподтвержденной ЗРП составили пациентки с 1 и 2 степенью заболевания (81%), т.е. с невыраженным отставанием роста плода по старой классификации (рисунок 19).



Рисунок 19 – Степени ЗРП по старой классификации, установленные пациенткам, у которых диагноз по новым критериям диагностики не подтвердился

У пациенток II группы, у которых согласно новым критериям клинических рекомендаций (2022) диагноз ЗРП не был подтвержден, 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 – в 11 раз ниже по сравнению с I группой. Частота оперативного родоразрешения в I и II группах наблюдения была достаточно высокой (61,99% и 52,69%) и достоверно не различалась. Перевод в другие стационары для продолжения лечения также реже требовался детям из II группы (таблица 11).

Таблица 11 – Неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы у пациенток I и II группы (отношение шансов по данным ретроспективного анализа)

Факторы риска	I группа	II группа	ОШ	ДИ	р-значение
Досрочное родоразрешение	25,09%	8,60%	3,58	1,65-7,76	0.001
Асфиксия при рождении	49,08%	26,88%	2,56	1,53-4,30	0.0001
Лечение в ПИТ	32,10%	10,75%	3,93	1,94-7,93	0.0001
Респираторный дистресс-синдром	32,10%	9,68%	4,20	2,02-8,74	0.0001
Болезнь гиалиновых мембран	21,03%	2,15%	11,43	2,73-47,84	0.0001
Ишемия миокарда	15,13%	6,45%	2,55	1,05-6,22	0.02
Потребность в респираторной поддержке	29,15%	10,75%	3,24	1,60-6,58	0.001
Перевод в другие стационары для продолжения лечения	53,87%	26,88%	3,19	1,90-5,35	0.0001

При ретроспективном анализе 364 историй новорожденных диагноз задержки роста по классификации консенсуса неонатологов был верифицирован нами только у 220 детей (60,44%), т.е. у 144 беременных (39,56%) внутриутробно произошла гипердиагностика ЗРП (Beune 2018). В то же время анализ 271 истории родов с подтвержденным по новой классификации диагнозом ЗРП показал, что антенатальная гипердиагностика этого осложнения снизилась почти в 2 раза (до 20,67%) по сравнению с 39,56% при использовании критериев, основанных на степени отставания фетометрических размеров от нормативных.

Более благоприятные акушерские и перинатальные исходы у 25,55% беременных подтверждают гипердиагностику ЗРП во II группе. При использовании более точных диагностических критериев при оценке роста плодов можно было бы избежать 13 кесаревых сечений, 3 досрочных родоразрешения и связанных с недоношенностью осложнений: респираторного дистресс-синдрома,

болезни гиалиновых мембран, ишемии миокарда, респираторной поддержки, перевода в другие стационары.

Таким образом, использование современной классификации ЗРП, основанной на центильной оценке фетометрических и доплерографических показателей, позволяет выделить группу беременных с ЗРП, для которых характерен высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов, и избегать необоснованного досрочного и оперативного родоразрешения в группе беременных с МГВ плодом.

3.2. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с задержкой роста плода (проспективный этап)

В проспективный этап нашего исследования были включены 100 беременных, у которых диагноз ЗРП был поставлен согласно новым критериям, включенным в клинические рекомендации МЗ РФ, 2022 г. «Недостаточный рост плода, требующий оказания медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (основная группа). В контрольную группу вошли 30 пациенток с нормальным ростом плодов.

Возраст пациенток с ЗРП варьировал от 18 до 46 лет и достоверно не отличался от возраста в контрольной группе (таблица 12). Следует отметить, что как среди беременных с ЗРП, так и среди пациенток контрольной группы половина была старше 30 лет.

Таблица 12 – Характеристика пациенток с ЗРП

	ЗРП (n=100)	Контрольная группа (n=30)	p-значение
Возраст	30±6	32±6	>0,05
Рост	1,64±0,6	1,63±0,5	>0,05
ИМТ	26±4	26±6	>0,05

Рост беременных с ЗРП (1,64±0,6 м.) в нашем исследовании был идентичен среднепопуляционному (1,64), при этом рост менее 1,6 м был только у 20 из 100

беременных с задержкой роста плода (у одной из них в анамнезе были роды маловесным к сроку ребенком).

Нормальная исходная масса тела (ИМТ 18,5-24,9) зафиксирована у 45 беременных с ЗРП, избыточная (ИМТ 25-29,9) – у 40, ожирение (ИМТ более 30) – у 15. Обращает на себя внимание то, что недостаточная исходная масса тела не была выявлена ни у одной беременной с ЗРП. ИМТ достоверно не различался среди пациенток с недостаточным ростом плода и с плодами-нормотрофиками ($>0,05$).

Соматический анамнез был отягощен у 38 из 161 (23,60%) обследованных беременных (таблица 13). Наиболее часто отмечены: хронический гастрит, гипотиреоз и миопия. Частота хронической артериальной гипертензии, на которую ряд авторов указывает как на значимый фактор риска ЗРП, достоверно не отличалась в исследуемых группах [77, 148]. В то же время наследственная тромбофилия и гипотиреоз, также рассматриваемые как факторы риска ЗРП, были выявлены только у пациенток с задержкой роста плода (5% и 10% соответственно) [24, 141].

Таблица 13 – Соматические заболевания у пациенток с ЗРП

	ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Хроническая артериальная гипертензия	5	5%	3	10,00%	>0,05
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	3	3%	1	3,33%	>0,05
Наследственная тромбофилия	5	5%	0	0,00%	>0,05
Бронхиальная астма	0	0%	0	0,00%	>0,05
Хронический бронхит	0	0%	1	3,33%	>0,05
Хронический гастрит	5	5%	3	10,00%	>0,05
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	0	0%	0	0,00%	>0,05
Мочекаменная болезнь	1	1%	0	0,00%	>0,05
Хронический пиелонефрит	1	1%	0	0,00%	>0,05
Хронический цистит	5	5%	1	3,33%	>0,05
Ревматоидный артрит	1	1%	0	0,00%	>0,05
Гипотиреоз	10	10%	0	0,00%	>0,05
Миопия	5	5%	1	3,33%	>0,05

Гинекологическая патология была отмечена у 92 из 161 пациентки (таблица 14). Преимущественно это были миома матки (17%), эндометриоз (40%) и носительство вируса папилломы человека (41%), частота эндометриоза и дисплазии шейки матки в анамнезе у беременных с ЗРП была выше, чем у пациенток из контрольной группы.

Таблица 14 – Гинекологические заболевания у пациенток с ЗРП

	ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		p-значение
Эндометриоз	40	40%	7	23,33%	>0,05
Синдром поликистозных яичников	5	5%	1	3,33%	>0,05
Носительство вируса папилломы человека	41	41%	13	43,33%	>0,05
Дисплазия шейки матки в анамнезе	6	6%	1	3,33%	>0,05
Образования яичников в анамнезе	2	2%	1	3,33%	>0,05
Миома матки	17	17%	4	13,33%	>0,05
Воспалительные заболевания органов малого таза	1	1%	0	0,00%	>0,05

У большинства (51%) пациенток с ЗРП данная беременность была первой, первородящих было 61 из 100 пациенток, повторнородящих – 39. У 9 из 39 повторнородящих в анамнезе были указания на рождение маловесных к гестационному сроку детей (при этом только у одной пациентки рост был менее 1,6 м), у 3 в предыдущие беременности была диагностирована преэклампсия, у 11 роды были преждевременными.

Пренатальный скрининг Astraia, проведенный 83 из 100 пациенток с ЗРП, выявил высокий риск задержки роста (сниженные значения PAPP-A и/или PLGF) только у 28 беременных (33,73%), причем частота положительных результатов не отличалась от частоты в ретроспективной группе (30,12%), что еще раз подчеркивает неадекватную прогностическую эффективность этого скрининга. У остальных 55 из 83 пациенток, несмотря на низкий риск данной патологии течение беременности осложнилось ЗРП различной степени выраженности.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности у пациенток с ЗРП была угроза прерывания (30% против 16,67% в контрольной группе, $p>0,05$) (таблица 15). При анализе мы выделяли беременных с ранним и поздним фенотипами ЗРП; угроза прерывания беременности была в 1,5 раза более

характерна для пациенток с ранней ЗРП ($p>0,05$). Все пациентки из основной группы были госпитализированы; им проводилась терапия, направленная на сохранение беременности. Чаще угроза прерывания наблюдалась в первом триместре беременности: у 22 из 30 пациенток с ЗРП. На значимость угрозы прерывания беременности как фактора риска развития ЗРП неоднократно указывал в своих работах Стрижаков А.Н. [27, 28].

Таблица 15 – Осложнения беременности у пациенток с ЗРП

Осложнения беременности	ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		p-значение
Угроза прерывания беременности	30	30%	5	16,67%	$>0,05$
Предлежание плаценты	1	1%	0	0,00%	$>0,05$
Истмико-цервикальная недостаточность	1	1%	3	10,00%	$>0,05$
Рвота беременных	10	10%	2	6,67%	$>0,05$
Преэклампсия	26	26%	7	23,33%	$>0,05$
Железодефицитная анемия легкой степени	26	26%	13	43,33%	0,09
ОРВИ	14	14%	2	6,67%	$>0,05$
Маловодие	10	10%	2	6,67%	$>0,05$
Многоводие	2	2%	3	10,00%	$>0,05$
Гестационный сахарный диабет	9	9%	3	10,00%	$>0,05$
Гестационная артериальная гипертензия	0	0%	1	3,33%	$>0,05$

Преэклампсия (ПЭ) диагностирована у каждой четвертой беременной с ЗРП (26%), при этом умеренная ПЭ встречалась чаще – в 18 из 26 наблюдений, тяжелая – у 8 пациенток. ПЭ с равной частотой регистрировалось при обоих фенотипах ЗРП (27,27% при раннем и 25,64% при позднем, $p>0,05$). При этом у пациенток с выраженной ЗРП преэклампсия диагностировалось почти в 2 раза реже. Несмотря на то, что по данным литературы ПЭ является значимым фактором риска ЗРП, в нашем исследовании частота ПЭ у пациенток основной и контрольной групп не различалась ($p>0,05$) [26].

Железодефицитная анемия легкой степени выявлялась преимущественно во 2-3 триместре гестации и диагностирована у 26% пациенток с ЗРП, что ниже, чем частота этого осложнения у беременных с нормальным ростом плода (43,33%), $p=0,09$. Анемия легкой степени в 2 раза чаще отмечалась у беременных с поздним фенотипом ЗРП, при этом у 12 пациенток она сочеталась с угрозой прерывания беременности, что не позволяет выделить это осложнение как самостоятельный фактор риска ЗРП. Умеренная и тяжелая анемия не были выявлены ни у одной обследованной беременной. Все пациентки с железодефицитной анемией получали терапию препаратами железа на протяжении 1-3 месяцев под контролем уровня гемоглобина и показателей обмена железа в крови (ферритин, сывороточное железо, железосвязывающая способность сыворотки).

ОРВИ во время беременности перенесли 14% пациенток с ЗРП, что в 2 раза выше, чем частота этого осложнения среди беременных контрольной группы, однако, различия не были статистически значимы ($p>0,05$). Чаще ОРВИ регистрировалась во втором триместре (в 8 из 14 наблюдений).

Средняя прибавка массы тела у беременных с ЗРП составила 10 ± 5 кг. Прибавка менее 11 кг зарегистрирована у 59 из 100 пациенток, частота недостаточной прибавки массы тела у беременных основной и контрольной групп достоверно не отличалась (59% и 63,33%) (таблица 16). При этом у пациенток с ЗРП частота прибавки менее 7 кг за всю беременность была почти в 2 раза выше (23% против 13,33%), однако, указанные выше различия не были статистически значимыми ($>0,05$).

Таблица 16 – Прибавка массы тела за беременность у пациенток с ЗРП

	ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Менее 7 кг	23	23%	4	13,33%	$>0,05$
Менее 11 кг	59	59%	19	63,33%	$>0,05$
11-16 кг	35	35%	10	33,33%	$>0,05$
Более 16 кг	6	6%	1	3,33%	$>0,05$

С учетом центильной оценки фетометрических и доплерографических параметров при УЗИ у 100 пациенток диагноз ЗРП был установлен нами на основании ПМП менее 3 центиля у 63 беременных (выраженная ЗРП), окружности живота (ОЖ) менее 3 центиля – у 29 пациенток. У 6 беременных диагноз был установлен при сочетании ПМП менее 10 центиля и нарушениях кровотока в АП, у 2 – при сочетании ПМП менее 10 центиля и ЦПО менее 5 центиля.

С учетом доказанной различной частоты неблагоприятных перинатальных исходов 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 недель и более. В нашем исследовании ранняя ЗРП чаще была выявлена в 30-32 недели гестации (59,09%), поздняя – в 34-38 недель (60,26%).

Маловодие (максимальный вертикальный карман менее 2 см) было отмечено у 17 пациенток с ЗРП и только у 3 беременных из контрольной группы. Оболочечное прикрепление пуповины диагностировано у 14 из 100 пациенток с ЗРП; у 6 беременных с задержкой роста плода обращали на себя внимание маленькие размеры плаценты – диаметр не превышал 7-8 см.

При доплерографии кровотока у большинства беременных (58%) были отмечены различные нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод. Из таблицы 18 видно, что изолированные патологические значения маточно-плацентарного кровотока (МА) зафиксированы у 23 пациенток с ЗРП, плодового-плацентарного — у 3, плодового (СМА) — у 9 (таблица 17). Нарушения кровотока в МА одинаково часто отмечались у беременных с ранним и поздним фенотипом (27,27% и 21,79%), в то время как патологический кровоток в СМА в 2 раза чаще выявлялся у пациенток с ранней ЗРП.

Таблица 17 – Изолированные нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток с ЗРП

	ЗРП (n=100)				Контрольная группа (n=30)		р-значение
	Ранняя (n=22)		Поздняя (n=78)				
АП	0	0,00%	3	3,85%	1	3,33%	>0,05
СМА	3	13,64%	6	7,69%	0	0,00%	>0,05
МА	6	27,27%	17	21,79%	6	20,00%	>0,05

Нарушения кровотока в АП, наоборот, встречались только у беременных с поздним фенотипом. Среди пациенток с выраженной ЗРП (ПМП менее 3 центиля) преобладали изменения маточно-плацентарного кровотока (у 14 из 62, причем у 11 – в одной из маточных артерий), патологический плодовый кровоток в СМА диагностирован у 6 беременных, только у одной – в АП. В контрольной группе изолированные нарушения кровотока в основном определялись как правило только в МА (20%), и только у одной беременной с тугим обвитием пуповины вокруг шеи плода зафиксирован повышенный ПИ в АП.

Как видно из таблицы 18, сочетанные нарушения во всех звеньях кровотока системы мать-плацента-плод зарегистрированы преимущественно у беременных с поздней ЗРП (13%), в то время как сочетание аномальных значений кровотока в АП и МА выявлены в основном у пациенток с ранней формой заболевания (14%). У беременных с выраженной ЗРП различные сочетания патологических кровотоков отмечены с одинаковой частотой. В контрольной группе сочетанные нарушения кровотока отмечались только у 6 беременных с преэклампсией (4) и угрозой прерывания беременности (2).

Таблица 18 – Сочетанные нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток с ЗРП

	ЗРП (n=100)				Контрольная группа (n=30)		р-значение
	Ранняя (n=22)		Поздняя (n=78)				
АП+СМА+МА	1	4,55%	10	12,82%	1	0,03%	>0,05
АП+МА	3	13,64%	7	8,97%	1	0,03%	>0,05
АП+СМА	1	4,55%	3	3,85%	1	0,03%	>0,05
СМА+МА	2	9,09%	7	8,97%	3	0,10%	>0,05

Следует отметить, что нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток с ЗРП на фоне ПЭ отмечались достоверно чаще, чем у беременных без ПЭ (88,46% и 63,5%, $p=0,041$). Интересно отметить, что изолированные нарушения кровотока чаще встречались у пациенток без ПЭ (40,01%), а сочетанные – у беременных с ПЭ (59,32%), однако, данные различия не были статистически значимыми.

Помимо доплерографических параметров кровотока в АП, СМА и МА, для оценки состояния плода и выбора срока родоразрешения у пациенток с ЗРП начиная с 34 недель гестации (86 наблюдений) мы анализировали ЦПО, которое представляет собой отношение доплерографических показателей маточно-плацентарного и плодового кровотока (ПИ АП/ПИ СМА). Патологические значения ЦПО (менее 5 центиля) зафиксированы у 30 из 86 беременных (34,88%), что, отражало централизацию кровотока у этих плодов (Monteith 2019, Kalafat 2018). Частота изменений ЦПО у плодов с ранним и поздним фенотипами достоверно не различалась (31,82% и 37,18%, $p>0,05$). При этом следует отметить, что выраженная ЗРП отмечена у 17 из 30 пациенток с ЦПО менее 5 центиля. Аномальный ЦПО выявлен только у 5 из 30 (16,67%) беременных контрольной группы; его частота достоверно не отличалась от частоты патологического ЦПО у беременных с ЗРП (35%, $p>0,05$).

Во время беременности у 86 из 100 пациенток с ЗРП при проведении автоматизированной кардиотокографии критерии Доуза-Редмана были соблюдены, что указывало на удовлетворительное состояние плода. Острая гипоксия плода

была диагностирована у 14 из 100 беременных с ЗРП на основании STV ниже гестационной нормы: менее 3,5 мс. в сроки гестации 32-34 недели — у 4 пациенток; менее 4,5 мс. в сроки гестации 34 недели и более — у 12. Из 14 беременных с острой гипоксией плода 10 пациенткам был установлен поздний фенотип ЗРП, 4 – ранний. У 9 из 14 беременных ПМП была менее 3 центиля. В контрольной группе острая гипоксия плода не отмечена ни у одной пациентки.

Роды через естественные родовые пути произошли у 26 из 100 беременных с ЗРП (26%): у большинства в сроки 37-42 недели (23 пациентки), в 36-37 недель – только у 3 беременных. (рисунок 20). Родоразрешение путем кесарева сечения проведено 74 пациенткам (74%), при этом досрочно чаще, чем в срок (55,41% против 44,59%, $p>0,05$).

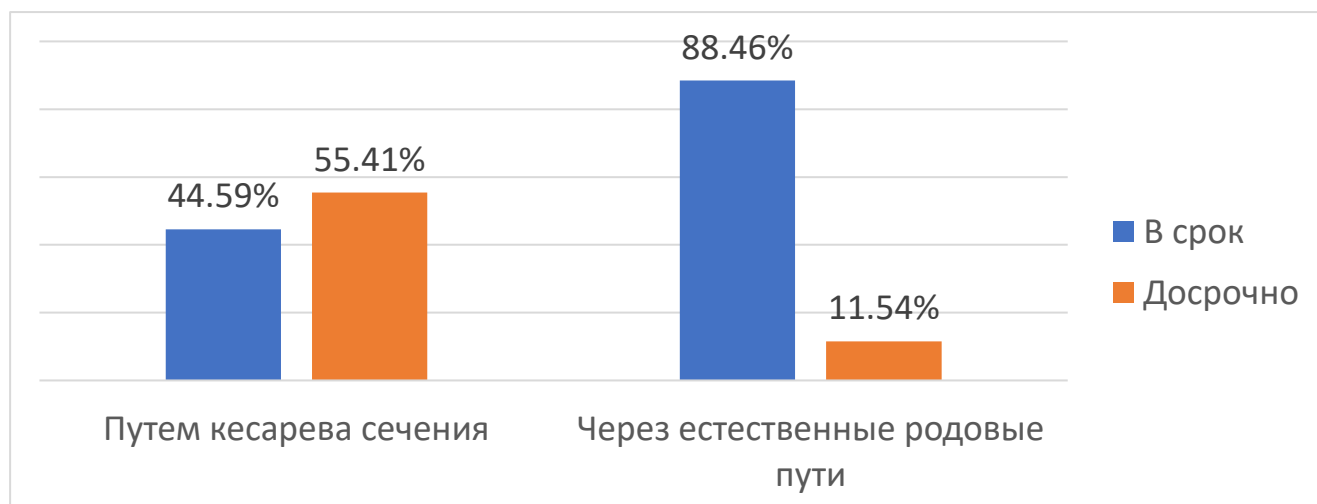


Рисунок 20 – Методы родоразрешения у пациенток с ЗРП

Абдоминальное родоразрешение достоверно чаще проводилось беременным с ранней ЗРП (90,90% против 69,23% с поздней, $p=0,041$). Частота кесарева сечения в плановом и экстренном порядке не различалась (47,30% и 52,70%, $p>0,05$). В срок были родоразрешены 33 пациентки (44,59%), основными показаниями к кесареву сечению были выраженная ЗРП (11) и нарушения плацентарно-плодового или плодового кровотоков (4). Следует подчеркнуть, что досрочное абдоминальное родоразрешение потребовалось 41 беременной (55,40%), преимущественно в 34-37 недель. В 32-33/6 недель родоразрешены 8 пациенток, в 30-31/6 – 4 беременные, и

лишь у одной беременной с ЗРП кесарево сечение было выполнено в 29/6 недель гестации в связи с острой гипоксией плода. Основными показаниями к досрочному родоразрешению были выраженная ЗРП (17 наблюдений) и преэклампсия тяжелой степени, не поддающаяся антигипертензивной терапии (10 наблюдений).

В удовлетворительном состоянии родился 31 ребенок из 100 (31%) (рисунок 21). Остальные 69 детей родились в состоянии средней и умеренной асфиксии (оценка по шкале Апгар ≤ 7): в 5 баллов на первой минуте было оценено состояние 3 новорожденных, в 6 баллов – 13, в 7 баллов – 53 детей. Таким образом, состояние большинства новорожденных с асфиксией было ближе к удовлетворительной.

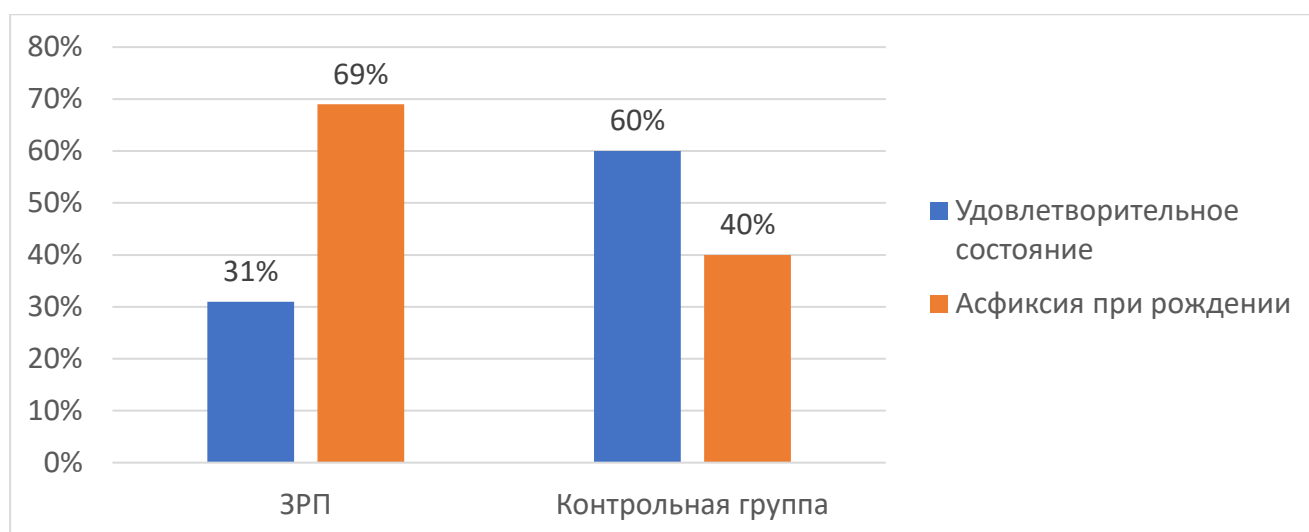


Рисунок 21 – Состояние детей при рождении у пациенток с ЗРП

Тяжелая асфиксия при рождении не была диагностирована ни у одного ребенка. Средняя и умеренная асфиксия незначительно преобладала у новорожденных с внутриутробно установленным ранним фенотипом ЗРП – у 72,72% (с поздним – у 67,95%, $p > 0,05$). При этом частота асфиксии у новорожденных в группе пациенток с ЗРП на фоне ПЭ была в 1,3 раза выше, чем у беременных без ПЭ (84,62% и 63,51%, $p = 0,045$). В контрольной группе из 30 детей 18 родились в удовлетворительном состоянии (по сравнению с группой ЗРП $p = 0,004$), у 12 новорожденных диагностирована средняя и умеренная асфиксия. У 2 из них причиной асфиксии было тугое обвитие пуповины вокруг шеи, у остальных причину не удалось выявить.

В основном роды у пациенток с ЗРП, дети которых родились в состоянии асфиксии, были оперативными (89,86%). При этом у беременных с ЗРП, родивших детей в состоянии асфиксии, преобладало абдоминальное родоразрешение в экстренном порядке (57,97% против 28,98% в плановом).

Диагноз асфиксии был подтвержден при исследовании кислотно-основного только у 11 детей с рН крови 7,04-7,2, 6 из них были с поздней ЗРП. В контрольной группе низкие значения рН крови выявлены только у 1 ребенка с тугим обвитием пуповины вокруг шеи. У остальных детей асфиксия при рождении не была подтверждена.

При рождении диагноз внутриутробной задержки роста плода был верифицирован согласно клиническим рекомендациям 2022г. у 86 из 100 новорожденных, т.е. масса тела была менее 10 центиля. Средняя масса тела этих детей составила 2022 ± 471 г., при этом среди новорожденных с внутриутробно диагностированным ранним фенотипом заболевания она была достоверно ниже, чем с поздним (1716 ± 556 г. против 2212 ± 432 г., $p=0,005$).

У остальных 14 детей масса тела при рождении была более 10 центиля (от 1690г. до 3530г., в среднем 2500 ± 478 г.), т.е. в этих случаях произошла антенатальная гипердиагностика ЗРП. Согласно данным литературы, погрешность определения ПМП допустима в пределах 10%, однако, малый вес плода может увеличивать эту погрешность до 20% [41]. Только у одной пациентки из 14 была диагностирована ранняя ЗРП, выраженная ЗРП была в 5 наблюдениях. Нарушения параметров кровотока зарегистрированы у 9 беременных, из них изолированные – у 4, сочетанные – у 5. Аномальные значения ЦПМО были отмечены у 5 из 14 пациенток с гипердиагностикой ЗРП. Восемь из 14 беременных были родоразрешены досрочно путем кесарева сечения, у троих показанием к операции была ошибочно диагностированная ЗРП.

Лечение в палате интенсивной терапии потребовалось 58% детей с внутриутробной ЗРП, что в 4.5 раза больше, чем частота госпитализации в ПИТ в контрольной группе (13,33%) (рисунок 22). В основном в ПИТ были госпитализированы новорожденные с ранним фенотипом внутриутробной ЗРП

(68,18% против 55,13% с поздним, $p>0,05$). При этом частота госпитализации в ПИТ среди детей с внутриутробной ЗРП на фоне ПЭ была в 1,8 раз выше, чем у новорожденных без ПЭ у матери ($p=0,001$). Из 14 детей с неподтвержденной при рождении ЗРП госпитализация в ПИТ потребовалась только 6 (42,86%).



Рисунок 22 – Частота госпитализации новорожденных с внутриутробной задержкой роста в палату интенсивной терапии

В основной группе отмечена высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов (таблица 19). Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 60% детей с внутриутробной ЗРП, что 3,5 раза чаще, чем среди новорожденных из контрольной группы (16,66%, $p=0,0001$). РДС преобладал у детей с ранним фенотипом (72,72%), при поздней ЗРП данная патология выявлена только у 56,41% ($p>0,05$). Интересно отметить, что из 14 детей с не подтвержденной при рождении ЗРП у 7 был диагностирован РДС (их масса находилась в пределах от 1690г. до 2420г.). У детей с внутриутробной ЗРП на фоне ПЭ респираторный дистресс-синдром диагностировали в 1,8 раз чаще, чем у новорожденных от матерей без ПЭ во время беременности ($p=0,001$).

Таблица 19 – Заболеваемость обследованных новорожденных

	ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Конъюгационная желтуха	6	6%	1	3,33%	>0,05
Транзиторная гипогликемия	4	4%	1	3,33%	>0,05
Аспирационная пневмония	1	1%	0	0,00%	>0,05
Острая почечная недостаточность	1	1%	0	0,00%	>0,05
Неонатальные судороги	1	1%	0	0,00%	>0,05
Апноэ	9	9%	0	0,00%	>0,05
Субэпандимальное кровоизлияние	1	1%	0	0,00%	>0,05
Внутрижелудочковое кровоизлияние	1	1%	0	0,00%	>0,05
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	3	3%	0	0,00%	>0,05
Церебральная депрессия	54	54%	2	6,67%	0,0001
Врожденная пневмония	32	32%	3	10,00%	0,017
Ишемия миокарда	25	25%	1	3,33%	0,009
Некротический энтероколит	22	22%	0	0,00%	0,005
Респираторный дистресс-синдром новорожденных	60	60%	5	16,67%	0,0001
Болезнь гиалиновых мембран	4	4%	2	6,67%	>0,05
Гематомезис	6	6%	0	0,00%	>0,05
Внутриутробная инфекция	9	9%	0	0,00%	>0,05

Церебральная депрессия (снижение двигательной активности, диффузная мышечная гипотония, угнетение безусловных рефлексов) выявлена у 54% новорожденных с внутриутробной задержкой роста – в 7,7 раз чаще, чем у детей контрольной группы (6,67%, $p=0,0001$). Чаще эта патология была отмечена у новорожденных с диагностированной поздней ЗРП – 67,95%. У детей с внутриутробной ЗРП на фоне ПЭ церебральную депрессию диагностировали в 1,7 раз чаще, чем у новорожденных от матерей без ПЭ во время беременности ($p=0,006$). Из 14 детей с не подтвержденной при рождении ЗРП церебральная депрессия отмечена у 7 новорожденных.

Врожденная пневмония отмечена у 32% новорожденных с внутриутробной ЗРП, что в 2,7 раз чаще, чем у детей контрольной группы (10%, $p=0,017$). У

новорожденных с внутриутробной ЗРП на фоне ПЭ врожденную пневмонию диагностировали в 1,7 раз чаще, чем у детей от матерей без ПЭ во время беременности, однако, различия не были статистически значимы ($p>0,05$). Врожденная пневмония была отмечена у 4 из 14 детей с внутриутробно ошибочно установленной задержкой роста.

Ишемию миокарда диагностировали у 25% детей от пациенток с ЗРП, что почти в 5 раза выше, чем у новорожденных из контрольной группы (3,33%, $p=0,009$). Из 14 детей с не подтвержденной при рождении ЗРП у 3 также была диагностирована ишемия миокарда.

ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, неонатальные судороги, некротический энтероколит, гематомезис и внутриутробная инфекция неуточненной локализации были диагностированы только у новорожденных от пациенток с ЗРП.

Респираторная поддержка проводилась 88 % детей с внутриутробной ЗРП, – более чем в 8 раз чаще, чем новорожденным из контрольной группы (10%). Средняя длительность респираторной поддержки для новорожденных с ранним фенотипом внутриутробной ЗРП составила 71 ± 37 ч., с поздним – 47 ± 40 ч., $p=0,028$ (рисунок 23). Потребность в респираторной поддержке была в 2,4 раза выше у детей от пациенток с ПЭ (15 наблюдений), $p=0,0001$. Детям с не подтвержденным при рождении диагнозом ЗРП терапия СРАР потребовалась в 6 наблюдениях, и только 1 ребенку – ИВЛ.

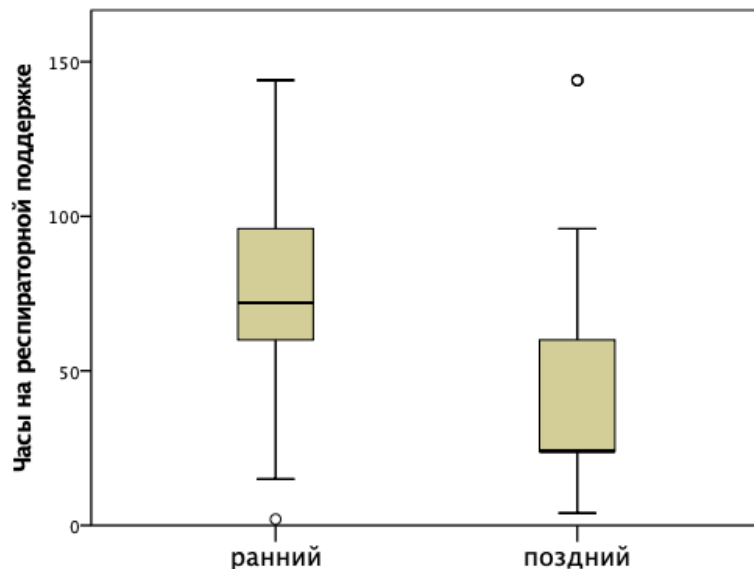


Рисунок 23 – Длительность респираторной поддержки у детей с внутриутробной ЗРП

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга по данным нейросонографии выявлено у 55 из 100 детей с внутриутробной ЗРП, преимущественно с ранним фенотипом (77,27% против 48,72% с поздней ЗРП, $p > 0,05$) (рисунок 24). Вероятными причинами выявленных нарушений со стороны центральной нервной системы были в 44 случаях недоношенность (гестационный возраст 27-36 недель), слабость родовой деятельности и родоактивация окситоцином у матери – в 6 наблюдений и тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода (2 наблюдения). Из 14 детей с не подтвержденной при рождении ЗРП у 8 были признаки гипоксически-ишемического поражения, у 7 они были в связи с недоношенностью.



Рисунок 24 – Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у новорожденных с внутриутробной задержкой роста

Домой выписаны 34% новорожденных с внутриутробной ЗРП – в 2,5 раза реже, чем новорожденные из контрольной группы (83,33%, $p=0,0001$). На второй этап лечения были переведены 66 детей с внутриутробной ЗРП и только 5 детей из контрольной группы: 2 с внутриутробной пневмонией, один ребенок с инфекцией неуточненной локализации и двое с церебральной депрессией (рисунок 25). Следует отметить, что новорожденные с внутриутробной ранней задержкой роста переводились на второй этап лечения чаще, чем дети с поздним фенотипом заболевания (72,72% и 64,10%, $p>0,05$), при этом перевод на второй этап лечения требовался детям с внутриутробной задержкой роста на фоне ПЭ у их матери достоверно чаще, чем новорожденным в группе пациенток без ПЭ (88,46% и 58,11%, $p=0,004$). Среди детей с не подтвержденной при рождении ЗРП половина (7 из 14) были выписаны домой; перевод в другие стационары потребовался 4 детям с врожденной пневмонией, 1 с инфекцией неуточненной локализации, 2 в связи с развившимся некротизирующим энтероколитом.

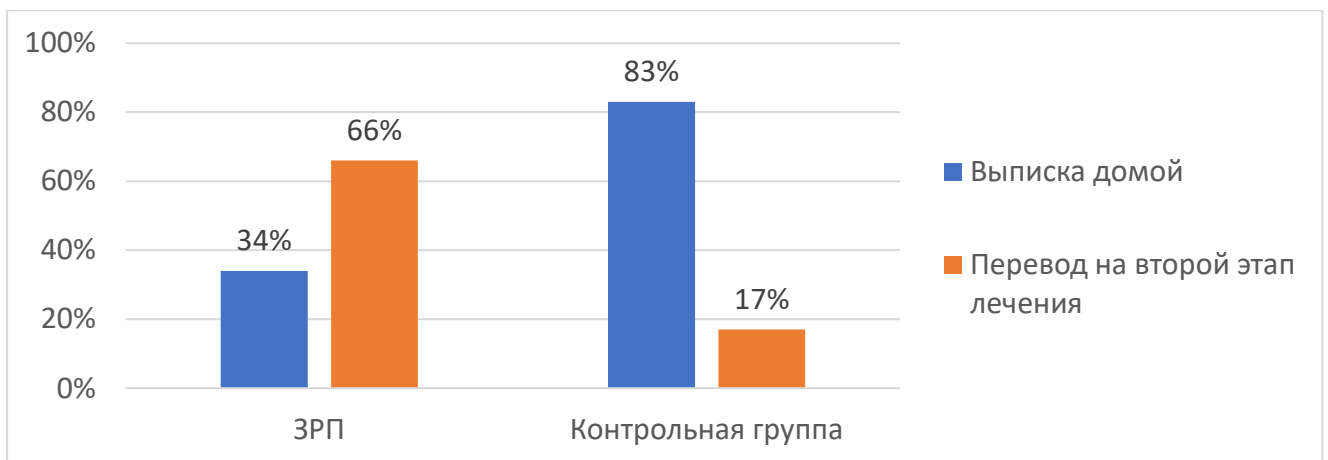


Рисунок 25 – Частота выписки из стационара у новорожденных с внутриутробной задержкой роста

Представляет интерес анализ акушерских и перинатальных исходов у пациенток в зависимости от выявления нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод (таблица 20).

Таблица 20 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с ЗРП с нарушениями и без нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод

	Пациентки с ЗРП с нарушениями кровотока в системе мать-плацента-плод n=69		Пациентки с ЗРП без нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод n=31		р-значение
Острая гипоксия	14	20,29%	2	6,45%	0,035
Кесарево сечение	59	85,51%	15	48,39%	0,0001
Преждевременные роды	38	55,07%	6	19,35%	0,0001
Асфиксия при рождении	53	76,81%	16	51,61%	0,002
Госпитализация в ПИТ	48	69,57%	10	32,26%	0,0001
РДС	50	72,46%	10	32,26%	0,0001
Ишемия миокарда	20	28,99%	5	16,13%	0,01
Респираторная поддержка	41	59,42%	8	25,81%	0,0001
Перевод на второй этап	54	78,26%	12	38,71%	0,0001

Согласно нашим данным, у беременных с антенатальными нарушениями гемодинамики в системе мать-плацента-плод частота кесарева сечения и преждевременных родов была в 2,5 раза выше, 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 выше.

Сравнительный анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток с ранним и поздним фенотипами ЗРП представлен в таблице 21.

Таблица 21 – Акушерские и перинатальные исходы в группе пациенток с ранним и поздним фенотипами ЗРП

	Пациентки с ранней ЗРП n=22		Пациентки с поздней ЗРП n=78		p-значение
Острая гипоксия	4	18,18%	12	15,38%	>0,05
Кесарево сечение	20	90,91%	54	69,23%	0,041
Преждевременные роды	16	72,73%	28	35,90%	0,002
Асфиксия при рождении	16	72,73%	53	67,95%	>0,05
Госпитализация в ПИТ	15	68,18%	43	55,13%	>0,05
РДС	16	72,73%	44	56,41%	>0,05
Ишемия миокарда	11	50,00%	14	17,95%	0,002
Респираторная поддержка	15	68,18%	34	43,59%	>0,05
Перевод на второй этап	16	72,73%	50	64,10%	>0,05

У пациенток с ранней ЗРП исходы беременности были достоверно хуже: частота кесарева сечения – в 1,3 раза выше, преждевременных родов – в 2 раза. Это касалось и перинатальных исходов: частота РДС была выше в 1,3 раза, ишемии миокарда – в 2,7 раз, респираторной поддержки – в 1,5 раз и перевода на второй этап для продолжения лечения – в 1,3 раза чаще, чем в группе беременных с поздней ЗРП. Таким образом, наши данные еще раз подчеркивают прогностически более неблагоприятное течение раннего фенотипа задержки роста плода.

В группе пациенток с выраженной ЗРП (ПМП менее 3 центиля) были выявлены наиболее неблагоприятные перинатальные исходы (таблица 22).

Таблица 22 – Акушерские и перинатальные исходы в группе пациенток с выраженной ЗРП (ПМП менее 3 центиля) и у беременных при ПМП, равной или более 3 центиля

	Пациентки с выраженной ЗРП (ПМП менее 3 центиля) n=63		Пациентки с ПМП, равной или более 3 центиля n=37		р-значение
Острая гипоксия	11	17,46%	5	13,51%	>0,05
Кесарево сечение	49	77,78%	25	27,03%	>0,05
Преждевременные роды	28	44,44%	16	110,81%	>0,05
Асфиксия при рождении	48	76,19%	21	56,76%	0,02
Госпитализация в ПИТ	40	63,49%	18	48,65%	>0,05
РДС	42	66,67%	18	48,65%	0,044
Ишемия миокарда	20	31,75%	5	13,51%	0,032
Респираторная поддержка	33	52,38%	16	43,24%	>0,05
Перевод на второй этап	45	71,43%	21	56,76%	>0,05

Частота асфиксии при рождении у детей с внутриутробной выраженной ЗРП была в 1,4 раза выше, госпитализации в ПИТ и РДС у новорожденного – в 1,4 раза, ишемии миокарда – в 2,5 раз и перевода на второй этап для продолжения лечения – в 1,7 раза выше. При этом частота преждевременных родов и родоразрешения путем кесарева сечения отличалась незначительно.

Учитывая, что ЗРП относится к плацента-ассоциированным осложнениям беременности, большое значение придается макро- и микроскопическим особенностям плацент у этих пациенток. Как показало наше исследование, размеры плаценты при ЗРП были уменьшены, составляя 10x11 см в некоторых наблюдениях (рисунок 26).

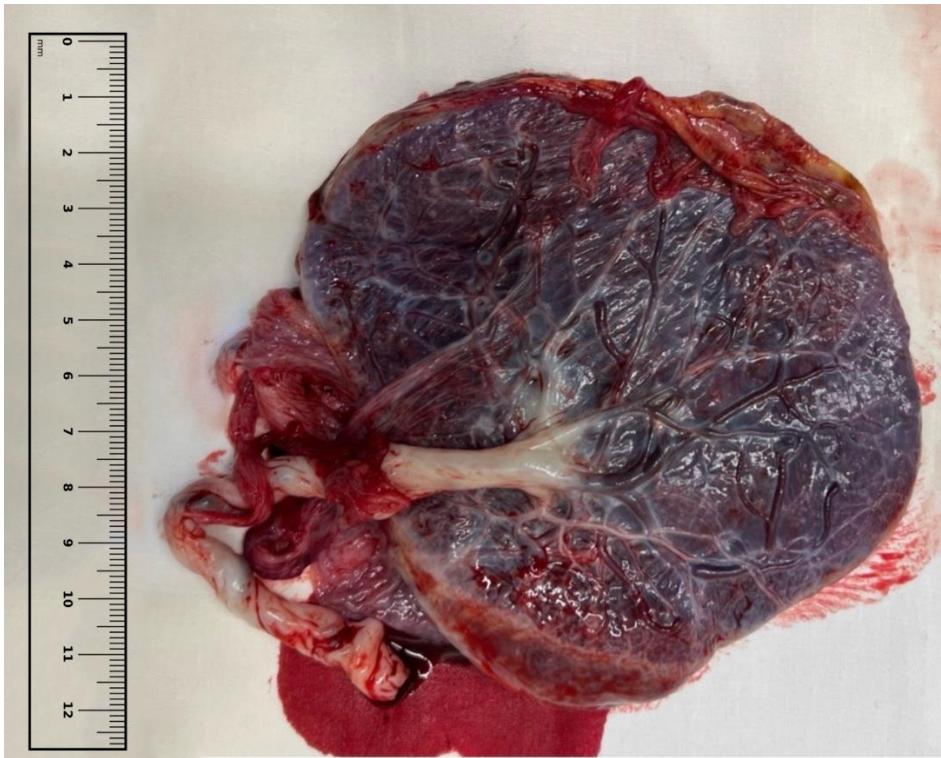


Рисунок 26 – Сниженные размеры плаценты у пациентки с ЗРП

При ЗРП отмечалось снижение массы плаценты: в среднем она составила 318 ± 71 г, (диапазон 220-490г.), при этом в контрольной группе наблюдаемая средняя масса плаценты составила 353 ± 91 г. (рисунок 27). Хотя следует отметить, что вышеуказанные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

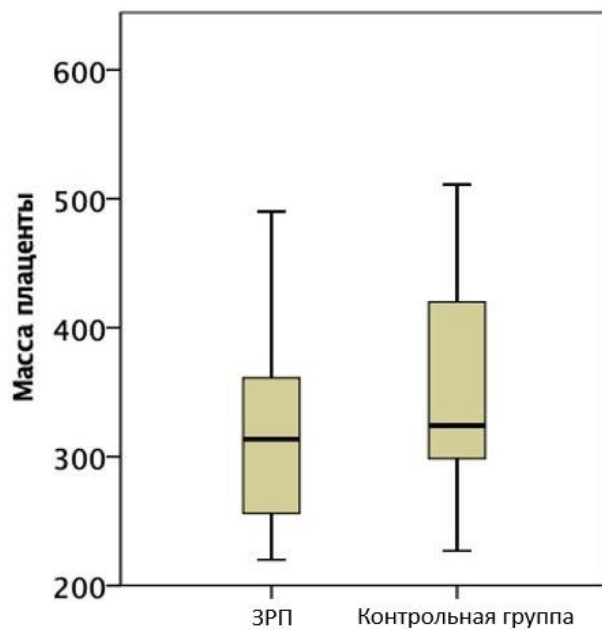
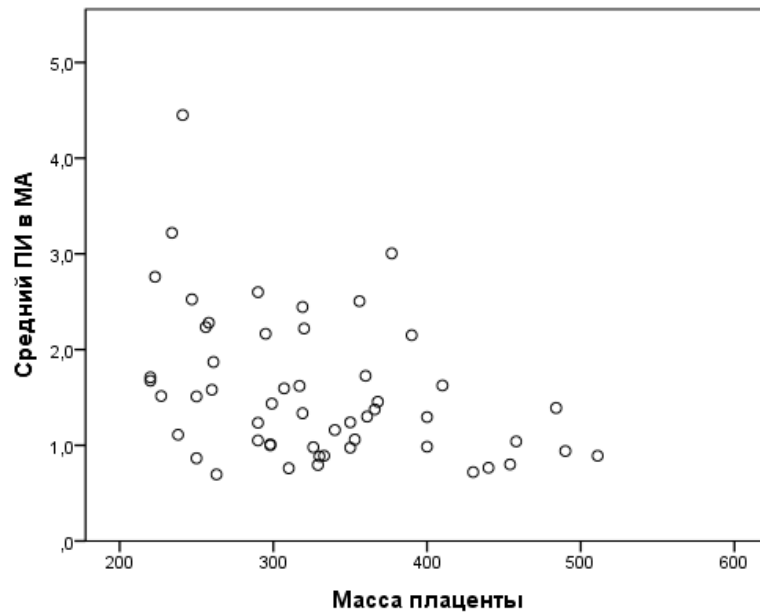
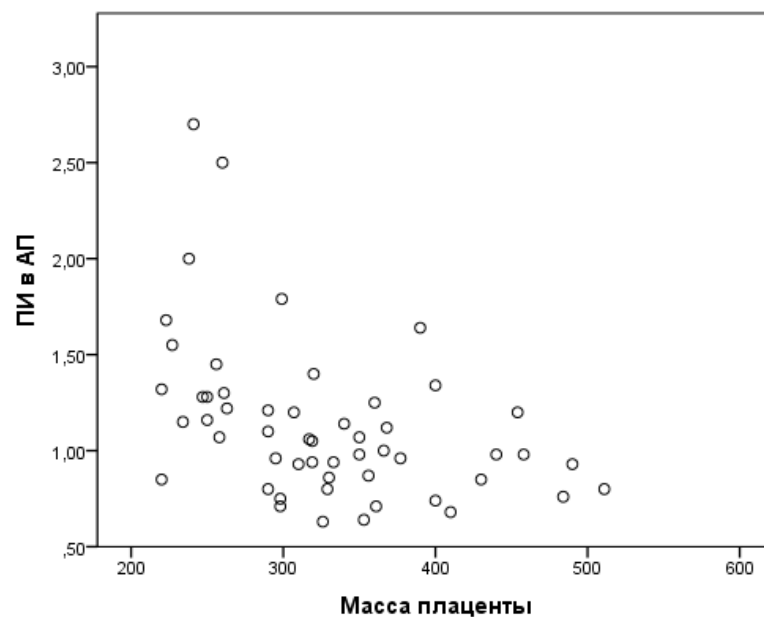


Рисунок 27 – Масса плацент обследованных пациенток

Нами была обнаружена значимая обратная корреляция массы плаценты с показателями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока ($p=0,001$ и $0,004$): чем выше ПИ в АП и ПИ в МА были зарегистрированы у пациентки, тем меньше масса плаценты (рисунок 28).



а)



б)

Рисунок 28 – Корреляция массы плаценты с показателями а) маточно-плацентарного б) плодово-плацентарного кровотока у обследованных пациенток

Показана значимая прямая корреляция массы плаценты и массы новорожденного ($p=0,01$) (рисунок 29).

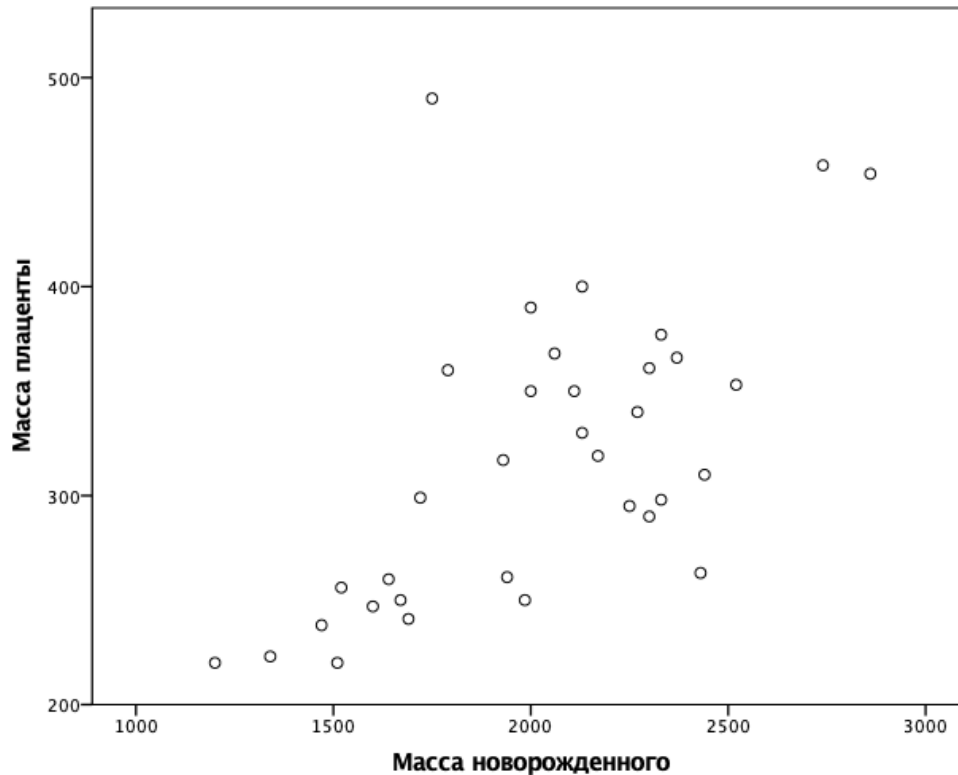


Рисунок 29 – Корреляция массы плаценты с массой новорожденного

Гистологическое исследование 34 плацент пациенток с ЗРП показало, что хроническая плацентарная недостаточность была диагностирована в 29 наблюдений: у 2 пациенток с ранним фенотипом ЗРП, у 27 с поздним, выраженная ЗРП была выявлена в 14 наблюдениях из 29. Отмечены сниженная васкуляризация ворсин, облитерационная ангиопатия, тромбоз межворсинчатого пространства с его сужением и образованием афункциональных зон, большое количество терминальных ворсин и синцитиальных узлов (рисунок 30). В 8 из 29 наблюдений дополнительно обращала на себя внимание гипоплазия плаценты, т.е. плацентарно-плодовый коэффициент составлял менее 0,1 (половине из этих 8 пациенток во время беременности была установлена выраженная ЗРП). Признаки внутриутробного инфицирования (плацентит, мембранит, интервиллузит) отмечены по данным 3 гистологических заключений, чем, по-видимому, и можно объяснить диагностированную у всех троих детей внутриутробную пневмонию.

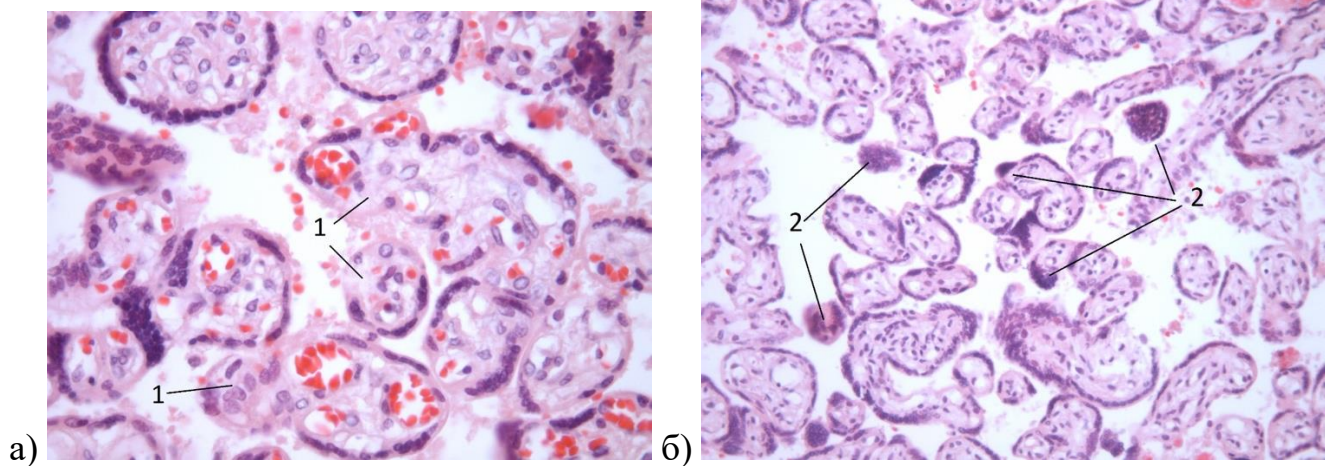


Рисунок 30 – Плацента пациентки с ЗРП а) сниженная васкуляризация ворсин б) синтициальные узлы

Выявлены особенности гистологической картины в зависимости от фенотипа ЗРП: для ранней ЗРП более характерны облитерация сосудов в крупных ворсинах, фиброз стромы и сниженная васкуляризация ворсин плаценты (рисунок 31).

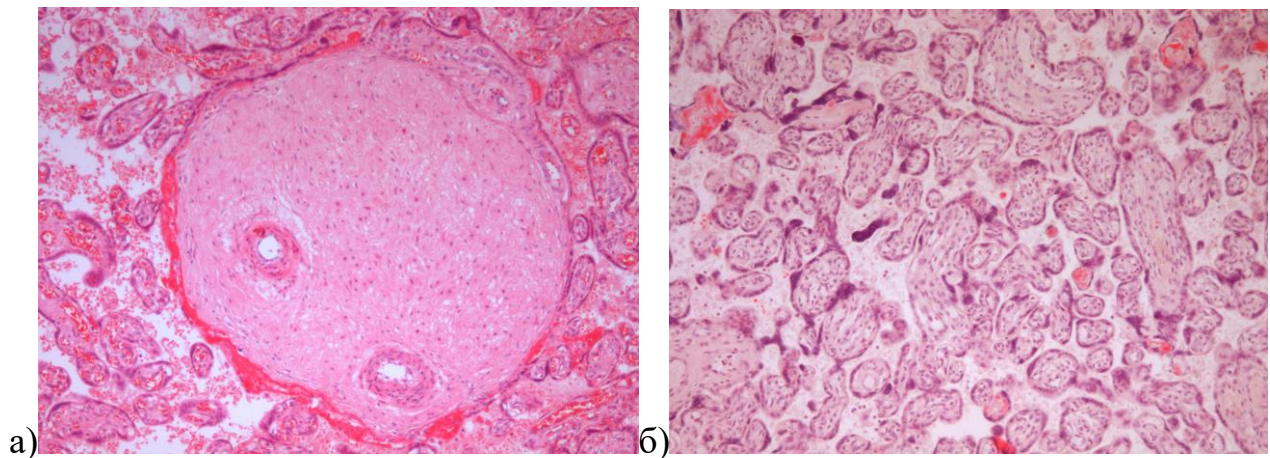


Рисунок 31 - Плацента пациентки с ранним фенотипом ЗРП: а) облитерационная ангиопатия ствовой ворсины, б) Терминальные ворсины со сниженной васкуляризацией, фиброзом стромы и увеличенным числом синтициальных узлов

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 (рисунок 32).

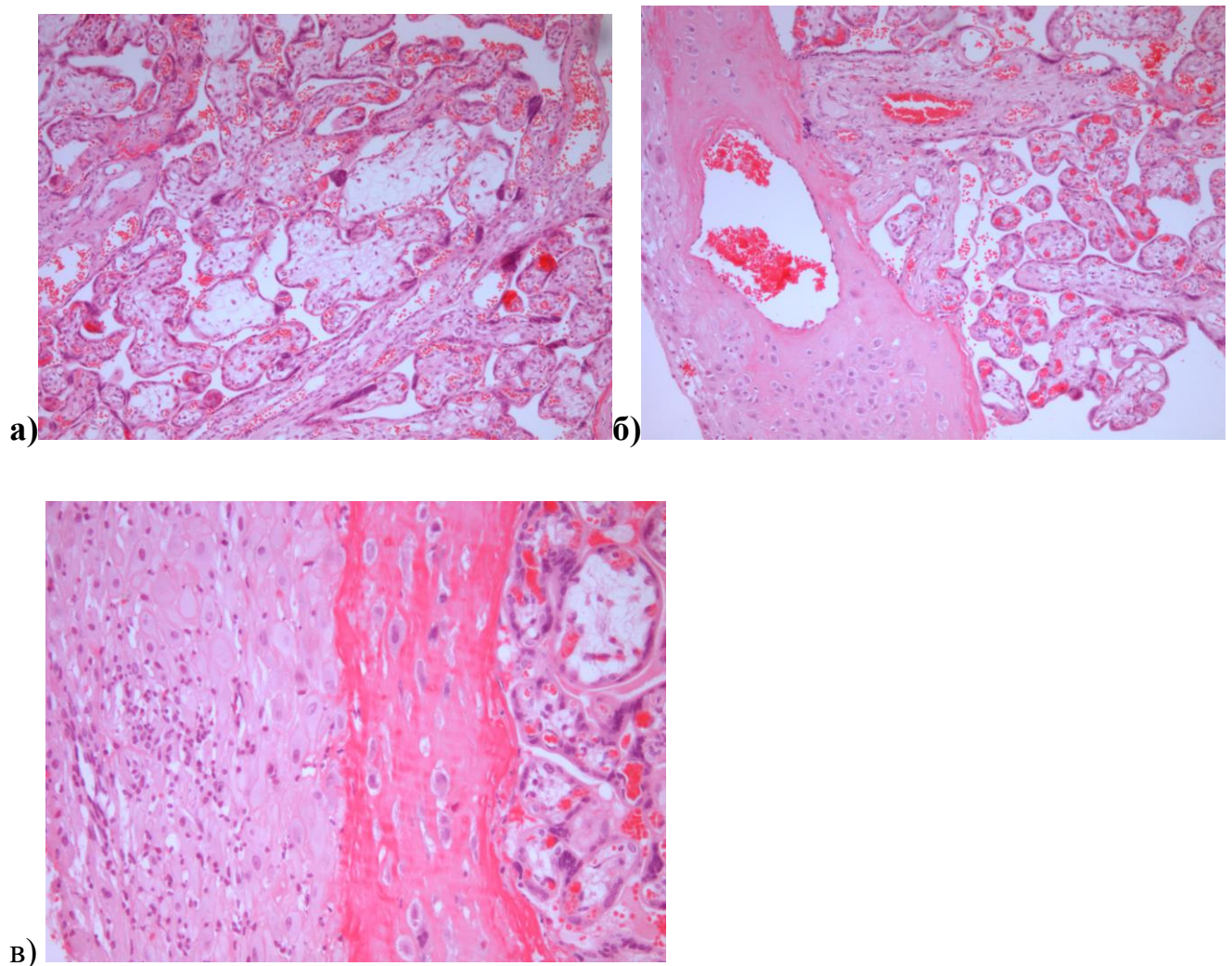


Рисунок 32 – Плацента пациентки с поздней ЗРП: а) Незрелые ворсины хориона в базальном отделе плаценты б) Расширенный кровеносный сосуд в базальной пластинке в) Инфильтрация базальной пластинки лимфоцитарными клетками

Представляет интерес плацента пациентки Э. 40 лет, у которой на сроке 30 недель беременности был выявлен диагноз ранней выраженной ЗРП. ПМП при УЗИ в 30 недель составила 1116г, в 32 недели – 1200-1300г, при доплерографии показатели кровотока в АП и обеих МА были выше нормы, в СМА – ниже нормы. Учитывая ПМП менее 3 центиля и нарушение кровотока во всех звеньях системы

мать-плацента-плод, в 32 недели пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения. Ребенок родился в состоянии средней и умеренной асфиксии (оценка по Апгар 6/7 баллов), масса при рождении составила 1340г., что было менее 3 центиля. У новорожденного диагностирована внутриутробная пневмония и респираторный дистресс-синдром, потребовалась терапия СРАР, на которой через трое суток ребенок был переведен на второй этап лечения.

При осмотре плаценты обращали на себя внимание ее небольшие размеры (10х9 см) и низкая масса (223г.) (рисунок 33). Нормальная масса плаценты для данного срока составляет 311г. по данным Бариновой И.В. (2010) [3].



Рисунок 33 – Плацента пациентки с ранней выраженной ЗРП

При гистологическом исследовании плаценты обнаружены отложения фибрина в межворсинчатом пространстве, незрелость ворсинчатого дерева, облитерационная ангиопатия, фиброз и отек стромы ворсин, увеличенное количество синтициальных узлов. Обращал внимание очаговый интревиллусит, который может свидетельствовать об инфицировании плаценты, что подтверждается наличием у ребенка внутриутробной пневмонии.

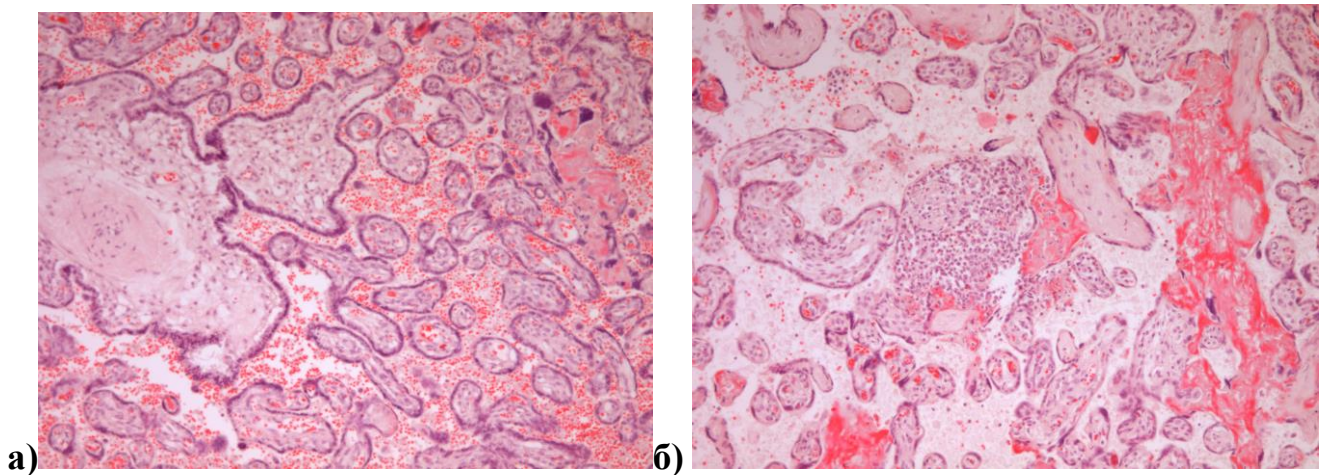


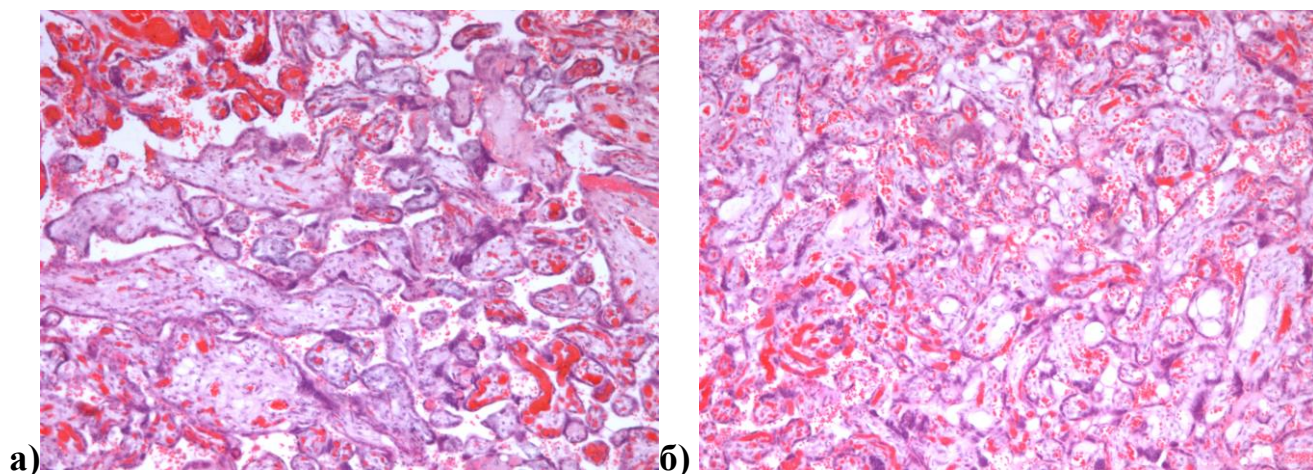
Рисунок 34 – Гистологическое исследование плаценты пациентки с ранней выраженной ЗРП: а) Незрелая промежуточная ворсина с облитерированным кровеносным сосудом, терминальные ветви ворсины со сниженной васкуляризацией, отеком и фиброзными изменениями стромы б) Очаговый интервиллузит, скопления лейкоцитов и фибрина в межворсинчатом пространстве

Заслуживает особого внимания плацента пациентки Р. 34 лет с установленным в 37-38 недель гестации диагнозом поздней выраженной ЗРП. При УЗИ ПМП составила 2000-2100г, при доплерографии было отмечено повышение параметров кровотока в левой МА выше нормы и ПИ в СМА ниже нормы. Пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения в 37-38 недель гестации в связи с выраженной ЗРП, нарушением кровотока в СМА и патологическими значениями ЦПО (менее 5 центиля). Ребенок родился в состоянии средней и умеренной асфиксии (оценка по Апгар 6/7 баллов), масса при рождении составила 2170г. (менее 3 центиля), что, как и предполагалось при антенатальном УЗИ, соответствовало выраженной задержке роста (рисунок 35). У новорожденного отмечали респираторный дистресс-синдром и церебральную ишемию, респираторная поддержка не потребовалась. Ребенок был переведен на второй этап лечения в ЦПСиР.



Рисунок 35 – Плацента и новорожденный от пациентки с поздним фенотипом ЗРП

В отличие от описанного выше наблюдения ранней ЗРП, размеры плаценты у этой пациентки соответствовали норме для данного срока беременности. При гистологическом исследовании плаценты обнаружено выраженным полнокровие терминальных ворсин, участками сближения ворсин с множественными синтициальными узлами, группами незрелых ворсин со сниженной васкуляризацией, избыточным содержанием межворсинчатого фибриноида, содержащим некротизированные ворсины хориона и кальцинаты (рисунок 36).



**Рисунок 36 – Гистологическое исследование плаценты пациентки с поздней выраженной ЗРП: а) группы незрелых ворсин со сниженной васкуляризацией
б) сближение ворсин с увеличенным количеством синтициальных узлов**

3.3. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с маловесным к гестационному возрасту плодом (проспективный этап)

В клинических рекомендациях от 2022г. впервые была выделена группа пациенток с МГВ плодом, акушерские и перинатальные исходы у которых значительно отличаются от исходов у пациенток с ЗРП. В связи с этим мы проанализировали 31 беременную в сроки гестации 31-41 неделю с маловесными к гестационному сроку плодами. Диагноз был установлен согласно клиническим рекомендациям 2022г. на основании ПМП менее 10 центиля без нарушений плодового и плодово-плацентарного кровотоков).

Возраст пациенток второй группы варьировал от 18 до 45 лет, при этом 48,39% были старше 30 лет. Средний рост беременных с МГВ плодом составил 1,63 м, рост менее 1,6 м. отмечен в 6 наблюдениях. ИМТ пациенток во группе с МГВ плодом колебался от 20 до 39 (27 в среднем). Таким образом, достоверных отличий у пациенток с МГВ плодом от беременных других групп выявлено не было (таблица 23).

Таблица 23 – Возраст, рост и вес пациенток в трех сравниваемых группах беременных

	МГВ плод (n=31)	ЗРП (n=100)	Контрольная группа (n=30)	р-значение
Возраст	30±6	30±6	32±6	>0,05
Рост	1,63±0,05	1,64±0,6	1,63±0,5	>0,05
ИМТ	27±5	26±4	26±6	>0,05

Из соматических заболеваний у пациенток с МГВ плодом преобладала миопия (9,68%). Частота экстрагенитальной патологии была сопоставима во всех трех группах беременных (таблица 24).

Таблица 24 – Соматические заболевания у обследованных пациенток трех групп наблюдений

	МГВ плод (n=31)		ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Хроническая артериальная гипертензия	1	3,23%	5	5%	3	10,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	1	3,23%	3	3%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Наследственная тромбофилия	0	0,00%	5	5%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Бронхиальная астма	1	3,23%	0	0%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Хронический бронхит	0	0,00%	0	0%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Хронический гастрит	1	3,23%	5	5%	3	10,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1	3,23%	0	0%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Мочекаменная болезнь	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Хронический пиелонефрит	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Хронический цистит	1	3,23%	5	5%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Ревматоидный артрит	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Гипотиреоз	1	3,23%	10	10%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Миопия	3	9,68%	5	5%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

Гинекологические заболевания были отмечены у 22 из 30 пациенток с МГВ плодом (таблица 25). Преобладали эндометриоз и носительство вируса папилломы человека (35,48%). Частота миомы матки у беременных с МГВ плодом была в 1,5 раза выше, чем у пациенток с ЗРП (25,81% против 17%). Следует отметить, что

именно у беременных с МГВ плодом отмечены воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе в 6,45% наблюдений.

Таблица 25 – Гинекологические заболевания у обследованных пациенток в трех группах наблюдений

	МГВ плод (n=31)		ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Эндометриоз	11	35,48%	40	40%	7	23,33%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Синдром поликистозных яичников	1	3,23%	5	5%	1	3,33%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Носительство вируса папилломы человека	11	35,48%	41	41%	13	43,33%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Дисплазия шейки матки в анамнезе	0	0,00%	6	6%	1	3,33%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Образования яичников в анамнезе	1	3,23%	2	2%	1	3,33%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Миома матки	8	25,81%	17	17%	4	13,33%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Воспалительные заболевания органов малого таза	2	6,45%	1	1%	0	0,00%	$P_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

У пациенток с МГВ плодом и в контрольной группе преобладали повторнородящие (54,84% и 60%). Напротив, у большинства беременных с ЗРП это были первые роды (61%).

Пренатальный скрининг был проведен 30 пациенткам с МГВ плодом, из них высокий риск задержки роста (сниженные значения PAPP-A и/или PLGF) выявлен только у 7 беременных (23,33%), что сопоставимо с частотой в контрольной группе (23,33%), но ниже, чем у беременных с ЗРП (34%) ($p > 0,05$).

Наиболее частым осложнением настоящей беременности у пациенток с МГВ плодом была угроза прерывания (38,71%), что несколько выше, чем у беременных с ЗРП (30%) и более чем в 2 раза выше, чем в контрольной группе (16,67%) (таблица

26). Чаще диагноз угрозы прерывания беременности устанавливался в первом триместре: у 9 из 12 беременных. Преэклампсия (ПЭ) во всех трех группах беременных выявлялась с сопоставимой частотой (23,33-26%). Железодефицитную анемию легкой степени диагностировали у пациенток с МГВ плодом чаще, чем у беременных с ЗРП (35,48% против 26%), но несколько реже, чем в контрольной группе (43,33%).

Таблица 26 – Осложнения текущей беременности у обследованных пациенток в трех группах наблюдений

Осложнения беременности	МГВ плод (n=31)		ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		p-значение
Угроза прерывания беременности	12	38,71%	30	30%	5	16,67%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Предлежание плаценты	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Истмико-цервикальная недостаточность	2	6,45%	1	1%	3	10,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Рвота беременных	0	0,00%	10	10%	2	6,67%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Преэклампсия	8	25,81%	26	26%	7	23,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Железодефицитная анемия легкой степени	11	35,48%	26	26%	13	43,33%	$p_{2-3} = 0,09$ $p_{1-3, 2-3} > 0,05$
ОРВИ	3	9,68%	14	14%	2	6,67%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Гестационный сахарный диабет	5	16,13%	9	9%	3	10,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Гестационная артериальная гипертензия	1	3,23%	0	0%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

Нормальная прибавка массы тела за беременность зарегистрирована у 45,16% пациенток с МГВ плодом. Недостаточная прибавка массы тела за беременность (менее 11 кг) была отмечена у 48,39% пациенток, при этом прибавка менее 7 кг наблюдалась в 1,4 раза реже, чем у пациенток с ЗРП (16,13% и 23%) и достоверно не отличалась от ее частоты в контрольной группы (таблица 27).

Таблица 27 – Прибавка массы тела за беременность у обследованных пациенток трех групп наблюдений

	МГВ плод (n=31)		ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Менее 7 кг	5	16,13%	23	23%	4	13,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Менее 11 кг	15	48,39%	59	59%	19	63,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
11-16 кг	14	45,16%	35	35%	10	33,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Более 16 кг	2	6,45%	6	6%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

Диагноз МГВ плода устанавливали при ПМП менее 10 центиля (2 пациентки) или при ОЖ менее 10 центиля (12 пациенток). У 17 беременных одновременно и ПМП, и ОЖ были менее 10 центиля.

Маловодие диагностировано у 4 из 31 пациентки (12,9%) с МГВ плодом, у 17 пациенток с ЗРП (17%) и только у 3 беременных из контрольной группы (10%) ($p > 0,05$).

У 30 беременных недостаточный рост плода был выявлен в сроки более 32 недель, поэтому согласно КР 2022 у них допустимы нарушения маточно-плацентарного кровотока. Еще у одной пациентки диагноз был установлен в 31 неделю гестации, у нее показатели кровотока во всех звеньях системы мать-плацента-плод были в пределах нормы.

Показатели доплерографии в системе мать-плацента-плод были в пределах нормы у 20 пациенток с МГВ плодом, нарушения показателей кровотока в МА были зафиксированы в 11 наблюдениях (35,48%), что было допустимо согласно КР в

сроки гестации более 32 недель (2022). Частота нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных с МГВ была несколько выше (35,48%), чем у пациенток с ЗРП (23%) (таблица 28).

Таблица 28 – Изолированные нарушения кровотока в маточных артериях в трех группах наблюдений

	МГВ плод (n=31)		ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
МА	11	35,48%	23	23%	6	20%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$

Диагноз острой гипоксии плода был установлен при кКТГ у 4 из 31 пациентки (12,90%) с МГВ плодом: при STV менее 3,5 мс. в срок гестации 32-34 недели — у 2 беременных, при STV менее 4,5 мс. в срок гестации 34 недели и более также у 2 пациенток. В 2 из 4 наблюдений при рождении было обнаружено тугое обвитием пуповины вокруг шеи ребенка, что, по-видимому, и послужило причиной дистресса плода. Частота острой гипоксии у детей от беременных с ЗРП и в контрольной группе была сопоставима (14% и 13,33%, $p > 0,05$).

Своевременные роды произошли у 24 беременных с МГВ плодом (77,42%), что в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с ЗРП (56%, $p = 0,008$) и сопоставимо с частотой в контрольной группе (90%) (рисунок 37). Досрочное родоразрешение выполнено 6 беременным с МГВ плодом, показаниями были тяжелая преэклампсия и острая гипоксия плода. Одна пациентка была родоразрешена в 31-32 недели, остальные 5 — в 33-36 недель беременности.

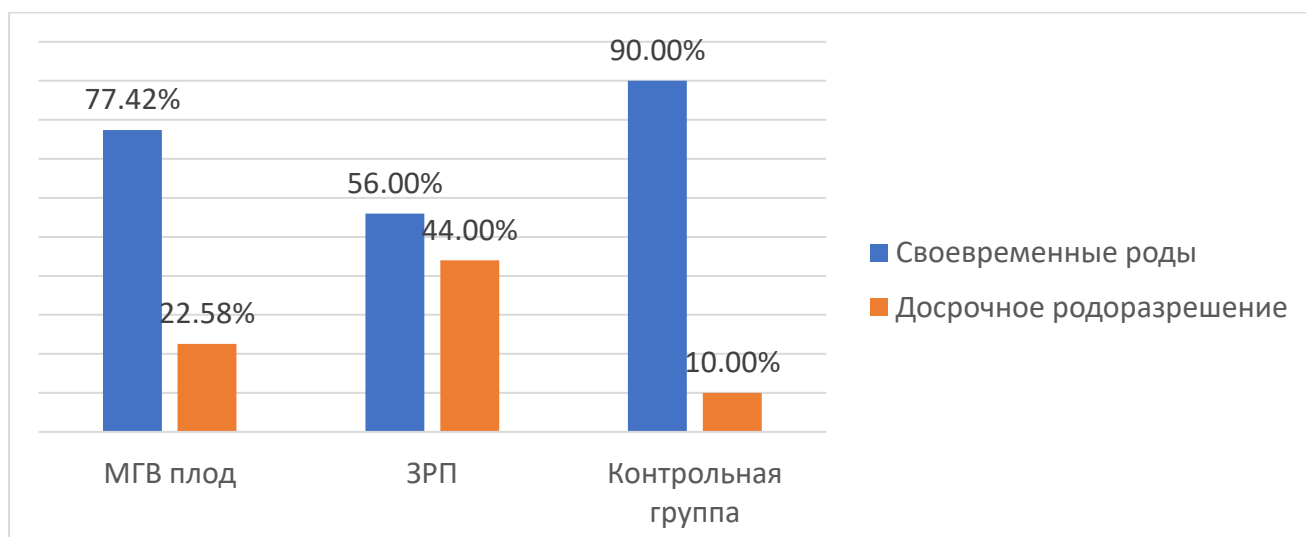


Рисунок 37 – Сроки родоразрешения в трех группах наблюдений

Роды через естественные родовые пути произошли у 16 пациенток с МГВ плодом (51,61%). Частота кесарева сечения у пациенток с МГВ плодом достоверно не отличалась от частоты в контрольной группе (48,39% и 46,67%, $p>0,05$) и была значительно ниже, чем в группе ЗРП (74%) (рисунок 38).

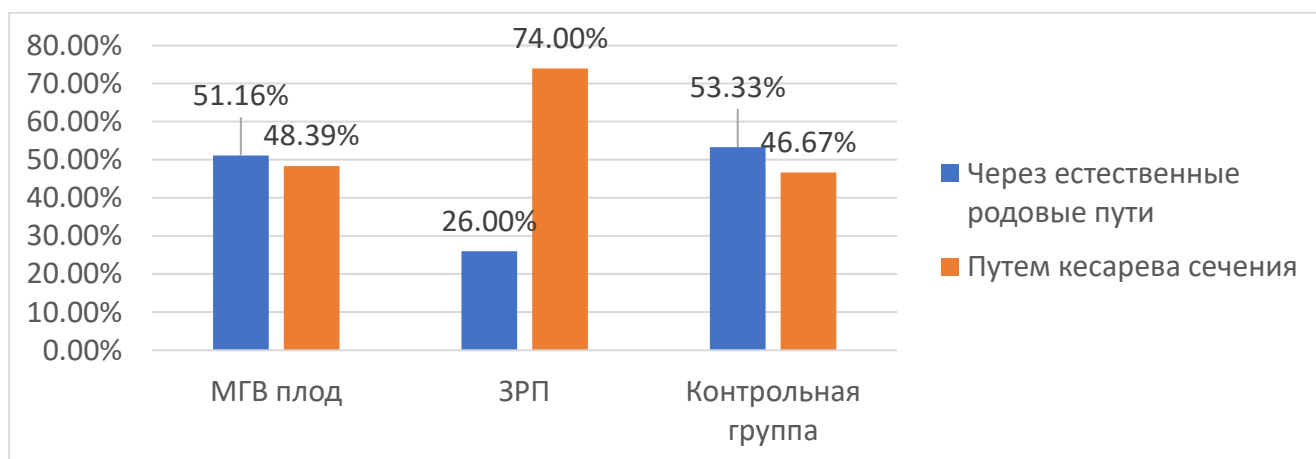


Рисунок 38 – Способы родоразрешения в трех группах наблюдений

Удовлетворительное состояние детей при рождении отмечено у 17 из 31 пациентки с МГВ плодом (54,84%), остальные 14 детей родились в состоянии средней и умеренной асфиксии (оценка 5-7 баллов по шкале Апгар): у 3 новорожденных на первой минуте - 6 баллов, у 9 - 7 баллов. В группе беременных с МГВ плодом частота асфиксии новорожденных была достоверно ниже (45,16%),

чем у беременных с ЗРП (69%, $p=0,016$) (рисунок 39) и была сопоставима с частотой в контрольной группе (40%).

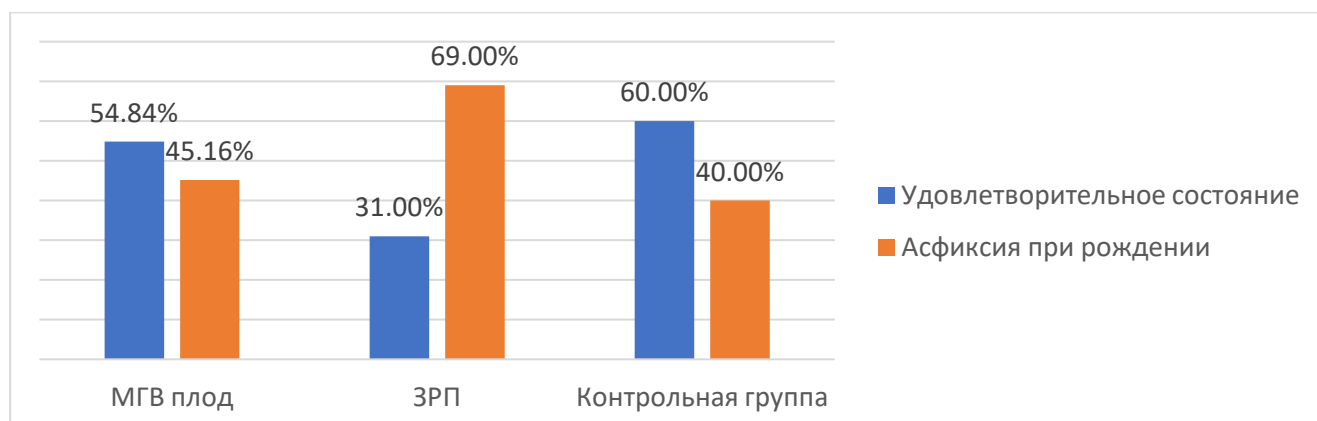


Рисунок 39 – Состояние новорожденных у обследованных пациенток в трех группах наблюдений

При этом следует подчеркнуть, что диагноз асфиксии был подтвержден при исследовании кислотно-основного состояния только у 3 новорожденных с рН крови менее 7,2, у остальных 11 детей этот диагноз не был верифицирован.

Лечение в палате интенсивной терапии потребовалось 29,03% детей с установленной внутриутробно МГВ, что в 2 раза ниже этого показателя при внутриутробной ЗРП (58%, $p=0,005$), но при этом все же в 2,5 раза чаще, чем у пациенток контрольной группы (13,33%) (рисунок 40).

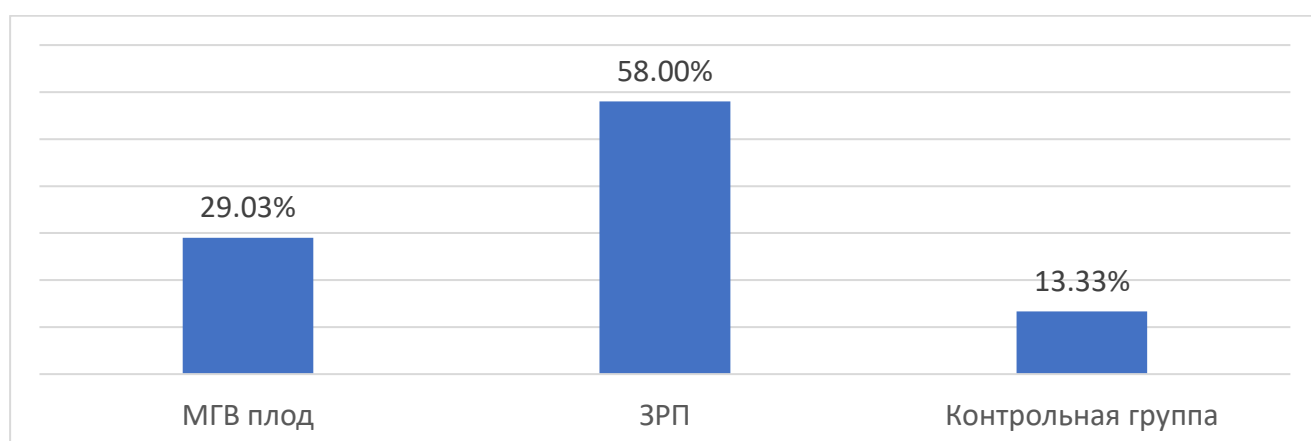


Рисунок 40 – Частота госпитализации новорожденных в палату интенсивной терапии

Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 8 детей (25,81%), 6 из них родились недоношенными. Частота РДС у внутриутробно маловесных новорожденных была промежуточной между частотой у детей с установленной ЗРП (60%) и у новорожденных из контрольной группы (16,67%) (таблица 29).

Таблица 29 – Заболеваемость обследованных новорожденных из трех групп наблюдений

	МГВ плод (n=31)		ЗРП (n=100)		Контрольная группа (n=30)		р-значение
Конъюгационная желтуха	4	12,90%	6	6%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Транзиторная гипогликемия	0	0,00%	4	4%	1	3,33%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Аспирационная пневмония	1	3,23%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Острая почечная недостаточность	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Неонатальные судороги	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Апноэ	1	3,23%	9	9%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Субэпандимальное кровоизлияние	0	0,00%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Внутрижелудочковое кровоизлияние	1	3,23%	1	1%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	0	0,00%	3	3%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3} > 0,05$
Церебральная депрессия	6	19,35%	54	54%	2	6,67%	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,0001$ $p_{1-3}= > 0,05$
Врожденная пневмония	7	22,58%	32	32%	3	10,00%	$p_{2-3}=0,017$ $p_{1-2, 1-3}= > 0,05$
Ишемия миокарда	4	12,90%	25	25%	1	3,33%	$P_{2-3}=0,009$ $p_{1-2, 1-3}= > 0,05$

Некротический энтероколит	0	0,00%	22	22%	0	0,00%	$p_{1-2}=0,004$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{1-3}>0,05$
Респираторный дистресс-синдром новорожденных	8	25,81%	60	60%	5	16,67%	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,0001$ $p_{1-3}>0,05$
Болезнь гиалиновых мембран	1	3,23%	4	4%	2	6,67%	$p_{1-2, 2-3, 1-3}>0,05$
Гематомезис	0	0,00%	6	6%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3}>0,05$
Внутриутробная инфекция	0	0,00%	9	9%	0	0,00%	$p_{1-2, 2-3, 1-3}>0,05$

Что касается церебральной депрессии, то она почти в 3 раза реже выявлялась у новорожденных с внутриутробной МГВ по сравнению с детьми с внутриутробной ЗРП (19,35% против 54%), но все же чаще, чем в контрольной группе (6,67%).

Врожденная пневмония диагностирована у МГВ детей в 22,58% наблюдений против 32% у новорожденных с внутриутробной ЗРП и против 10% в контрольной группе.

Ишемия миокарда наблюдалась у 12,90% детей пациенток с МГВ плодом, что почти в 2 раза реже, чем у новорожденных с внутриутробной ЗРП (25%).

Респираторная поддержка потребовалась 8 МГВ детям (25,81%), 6 из них были недоношенными. Необходимость респираторной поддержки у МГВ новорожденных была достоверно ниже, чем у детей с внутриутробной задержкой роста (88%, $p=0,018$) (рисунок 41), но все же несколько выше, чем в контрольной группе (10%).

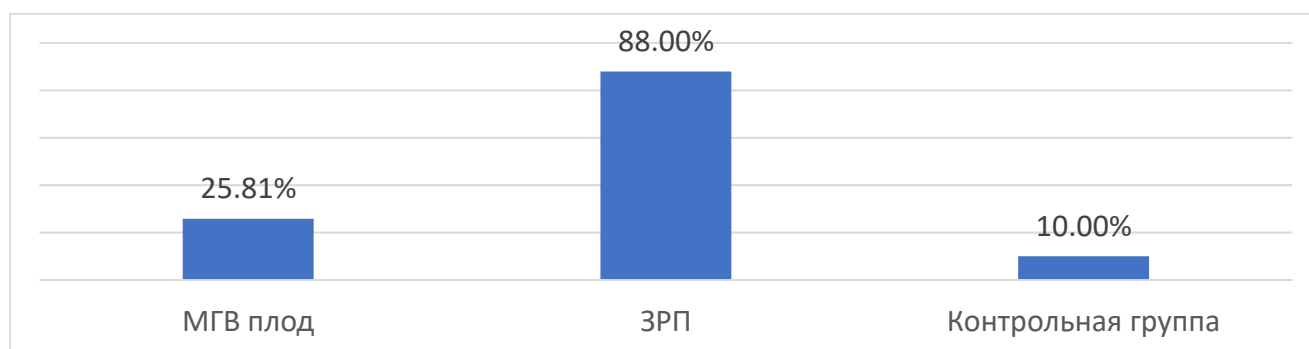


Рисунок 41 – Потребность в респираторной поддержке у новорожденных трех групп наблюдений

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга по данным нейросонографии установлено у 11 из 31 (35,48%) МГВ новорожденных, что в 1,6 раз реже по сравнению с детьми с ЗРП (55%, $p=0,041$) и более чем в 2,5 раза чаще по сравнению с контрольной группой (13,33%) (рисунок 42). В основном эта патология была выявлена при нейросонографии у недоношенных детей (8 из 11).

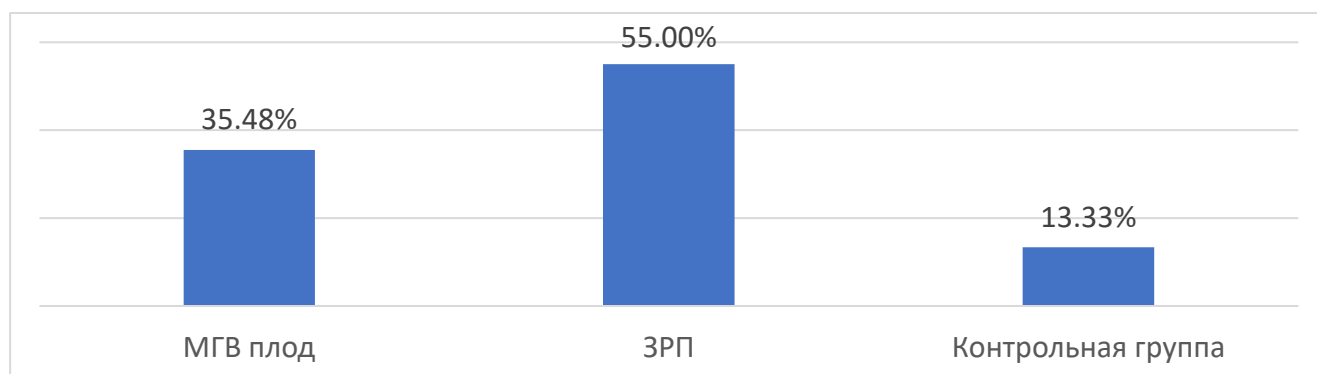


Рисунок 42 – Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у обследованных новорожденных

Дети с внутриутробным диагнозом МГВ были выписаны из стационара в 81% наблюдений, что сравнимо с частотой выписки домой в контрольной группе (83%), но более чем в 2 раза чаще, чем у новорожденных с внутриутробной ЗРП (34%).

На второй этап лечения переведены 6 детей из группы МГВ, что в 1,5 раза реже по сравнению с детьми с внутриутробной задержкой роста (19% против 66% $p=0,018$), при этом частота перевода детей была сопоставима с частотой в контрольной группе (17%) (рисунок 43).

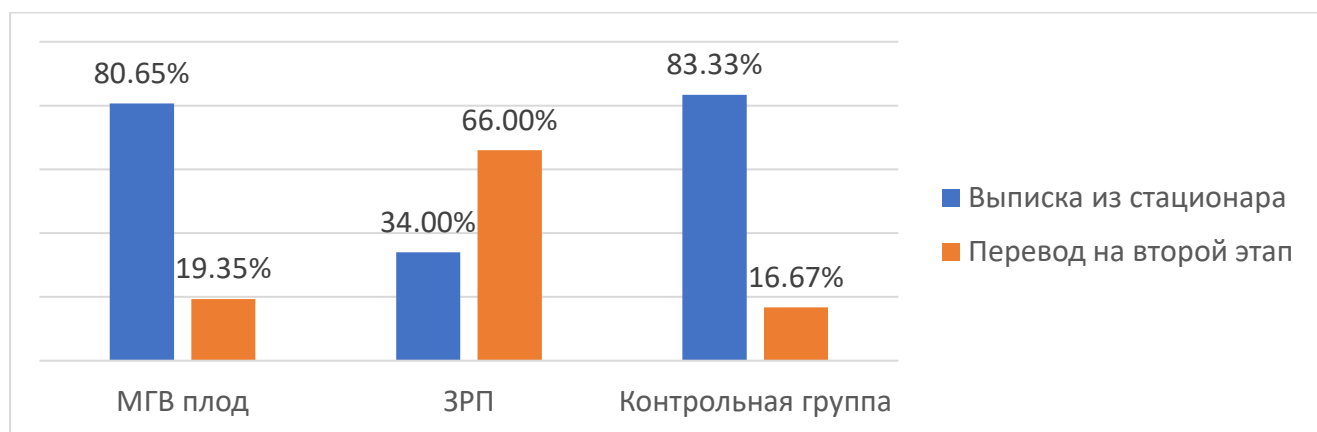


Рисунок 43 – Частота выписки и перевода у обследованных новорожденных

Таким образом, акушерские и перинатальные исходы у пациенток с МГВ плодом по многим показателям ближе к контрольной группе и значительно более благоприятны, чем у пациенток с ЗРП.

3.4. Маркеры высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов

Для оптимизации исходов беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток с недостаточным ростом плода необходим поиск дополнительного маркера, который позволил бы определить индивидуальный риск неблагоприятных исходов. Такой показатель, несомненно, позволит выделить среди пациенток с недостаточным ростом плода группу высокого риска, которая требует более тщательного мониторинга и более активной тактики. С целью выявления связи между доплерографическими параметрами кровотока в АП, СМА и неблагоприятными перинатальными исходами мы провели анализ относительного риска исходов беременности и родов у 100 пациенток с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

Наиболее часто используемыми являются параметры кровотока в артерии пуповины, так как нарушение плодово-плацентарного кровотока – это один из наиболее чувствительных маркеров ацидемии, асфиксии при рождении и перинатальных потерь [83]. По данным Aditya (2016) и Curtin (2017) патологические значения этого показателя ассоциированы также с повышенным риском преждевременных родов и низкой массы новорожденного [34, 70].

В нашем исследовании анализ нарушений кровотока в АП не выявил корреляции с такими неблагоприятными перинатальными исходами, как асфиксия при рождении, досрочное родоразрешение и острая гипоксия у ребенка (рисунка 44). Однако, как видно из рисунка 44, у детей пациенток с ЗРП и патологическим кровотоком в АП в 1,5 раза чаще диагностировали респираторный дистресс-синдром, гипоксически-ишемические изменения при нейросонографии, чаще была и необходимость в переводе на второй этап лечения.

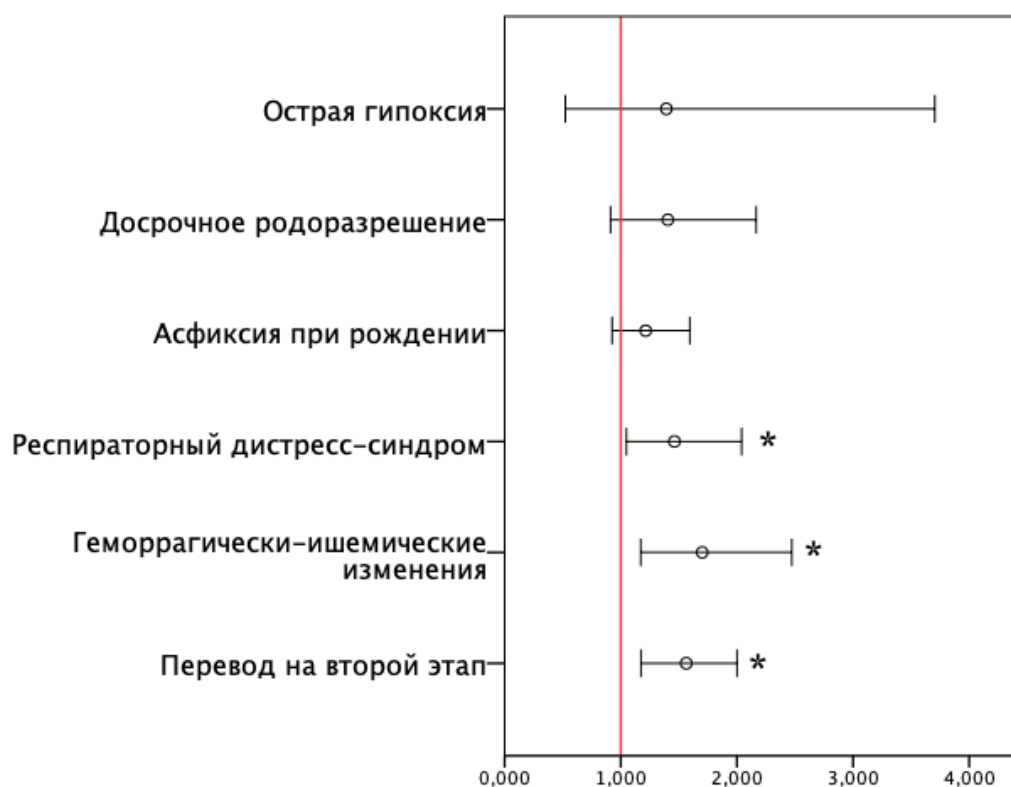


Рисунок 44 – Относительный риск неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в АП

Ряд авторов указывает на связь неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ЗРП с патологическим кровотоком в средней мозговой артерии плода. Так, у беременных с нарушениями плодового кровотока отмечают более высокий риск родоразрешения путем кесарева сечения, а также риск ацидоза у новорожденного [70, 117]. Mari G и соавт. (2007) продемонстрировали, что пиковая систолическая скорость в СМА плода увеличивалась незадолго до гибели, с высокой точностью прогнозируя антенатальные потери плода [117]. Однако, несмотря на выявленную связь нарушенного плодового кровотока с неблагоприятными перинатальными исходами, Maršál и соавт. считают, что в настоящее время недостаточно доказательных данных для принятия решения о сроке и методе родоразрешения, основываясь только на изолированной оценке кровотока в СМА у пациенток с ЗРП [118].

В нашем исследовании изолированное нарушение показателей кровотока в СМА, в отличие от аномальных значений гемодинамики в АП, у беременных с ЗРП ассоциировано только с тремя неблагоприятными перинатальными исходами: с повышенным риском респираторного дистресс-синдрома, гипоксически-ишемических изменений при нейросонографии и более частым переводом новорожденных на второй этап лечения. Как видно из рисунка 45, связи нарушений плодового кровотока с острой гипоксией плода и асфиксией новорожденного, а также досрочным родоразрешением нами не выявлено.

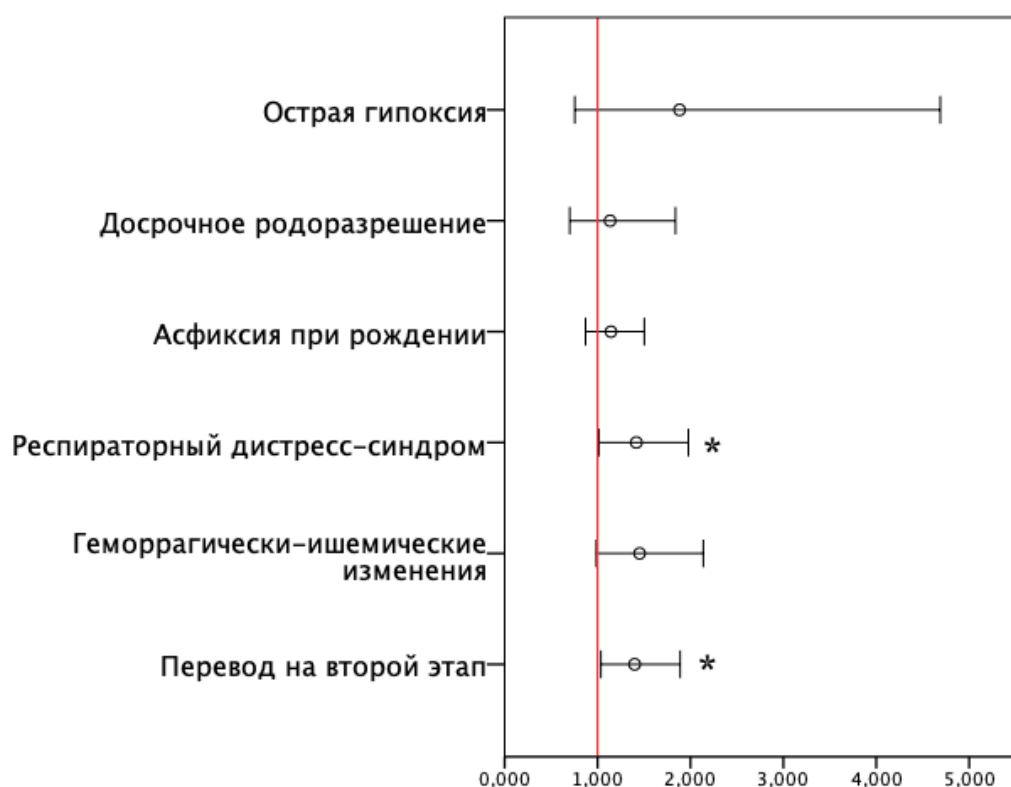


Рисунок 45 – Относительный риск неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в СМА

Помимо доплерографических параметров кровотока в АП, СМА и МА, для прогнозирования риска неблагоприятных исходов беременности и родов у пациенток с ЗРП используется ЦПО, которое представляет собой отношение показателей маточно-плацентарного (АП) и плодового (СМА) кровотока [33, 100, 171]. По данным Vollgraff (2018), прогностическая точность для предсказания

риска неблагоприятных исходов (острая гипоксия плода и низкая оценка новорожденного по шкале Апгар) при использовании ЦПО выше, чем при изолированной оценке состояния плодового кровотока (СМА) [171]. На сильную ассоциацию снижения ЦПО менее 5 центиля с внутриутробной гипоксемией плода, неблагоприятными перинатальными и долгосрочными неврологическими исходами указывали и Kalafat и соавт. (2018) [95]. С 2022г. в клинических рекомендациях РФ церебро-плацентарное отношение рекомендуется использовать для диагностики позднего фенотипа ЗРП и для определения сроков родоразрешения этих пациенток [33].

На преимущество использования ЦПО по сравнению с изолированной оценкой кровотока в СМА для прогнозирования риска неблагоприятных перинатальных исходов указывают и полученные нами результаты (рис. 46). Как показало наше исследование, изолированное нарушение показателей кровотока в СМА ассоциировано только с повышенным риском респираторного дистресс-синдрома и необходимостью перевода новорожденных на второй этап лечения, нарушение гемодинамики в АП – дополнительно еще и с более высокой частотой гипоксически-ишемического поражения мозга у детей. В то же время по нашим данным патологические значения ЦПО связаны, помимо этого, и с более высокой частотой острой гипоксии плода, досрочного родоразрешения пациенток, геморрагически-ишемическими изменениями и асфиксией новорожденного.

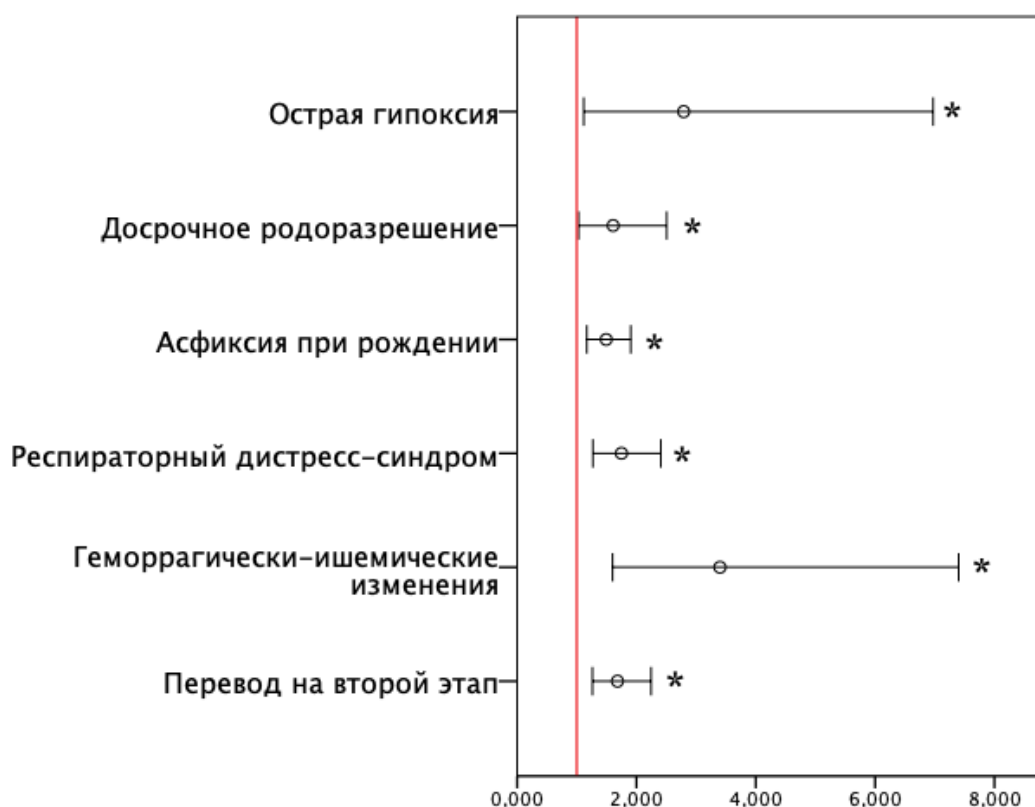


Рисунок 46 – Относительный риск неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ЗРП и патологическим ЦПО

Пациентки с ЗРП и сниженным показателем ЦПО (менее 5 центиля) имели достоверно более высокий риск неблагоприятных исходов беременности и родов: риск острой гипоксии плода был выше в 2,8 раз, досрочного родоразрешения и асфиксии ребенка при рождении – в 1,5 раза, геморрагически-ишемических изменений – в 3,4 раза, респираторного дистресс-синдрома у новорожденного и его перевода на второй этап для продолжения лечения – в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой наблюдения (рисунок 46). Выявленные у беременных с ЗРП сниженные значения STV (менее 4,5 мс.) сопровождалась патологическими значениями ЦПО в 9 из 12 наблюдений.

Таким образом, церебро-плацентарно-маточное отношение позволяет прогнозировать большее количество неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ЗРП.

Для улучшения антенатальной диагностики ЗРП MacDonald и соавт. (2019) предложили в сроке гестации 36 недель помимо фетометрии включить в обследование пациенток с ЗРП новый доплерографический показатель ЦПМО, который представляет собой ЦПО, деленный на усредненные значения ПИ обеих МА. Проведя ROC-анализ, авторы убедительно показали, что значения ЦПМО $\leq 0,71$ позволяют прогнозировать рождение детей с массой тела новорожденного менее 3 и менее 10 центиля с чувствительностью 89% и 50%, специфичностью 90% и 87.7% соответственно.

В нашем исследовании мы не получили значимой корреляции значений показателя ЦПМО с низкой массой тела новорожденного. Но, в отличие от MacDonald и соавт., мы попытались выявить связь патологических значений церебро-плацентарно-маточного отношения (ЦПМО) у пациенток с ЗРП с неблагоприятными перинатальными исходами [113]. Проведенный нами ROC-анализ показал, что при установлении порогового значения в точке cut-off равным 0,64, ЦПМО позволяет прогнозировать высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов с чувствительностью 66,67% и специфичностью 80,0% (рисунок 47). Площадь под кривой полученной нами модели составила 0,717 (хорошая, $p=0,001$).

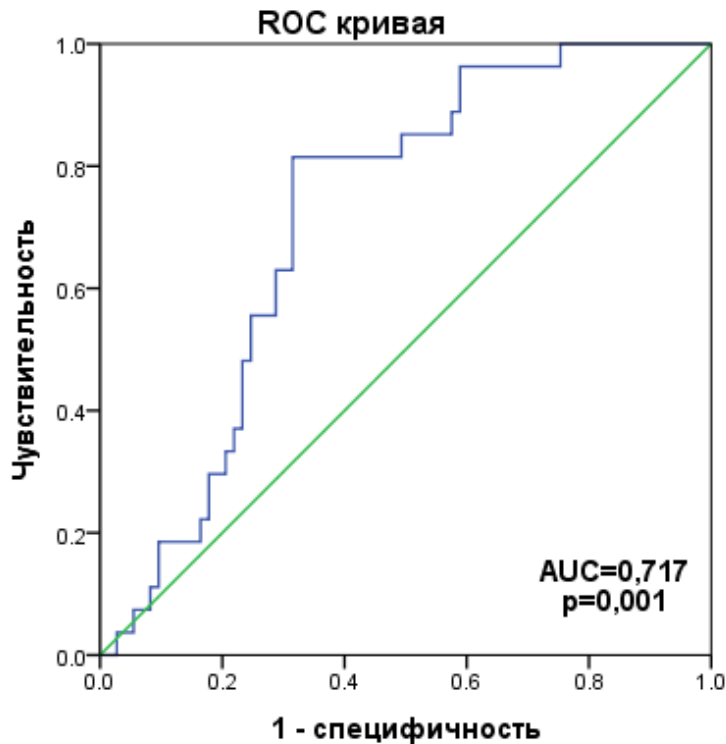


Рисунок 47 – ROC-кривая взаимосвязи показателя ЦПМО с неблагоприятными перинатальными исходами у пациенток с ЗРП

Беременные с ЗРП и патологическим показателем ЦПМО (55%) имели достоверно более высокий 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, геморрагически-ишемических изменений – почти в 9 раз и его перевода на второй этап для продолжения лечения – в 2,6 раз по сравнению с контрольной группой (рисунок 48).

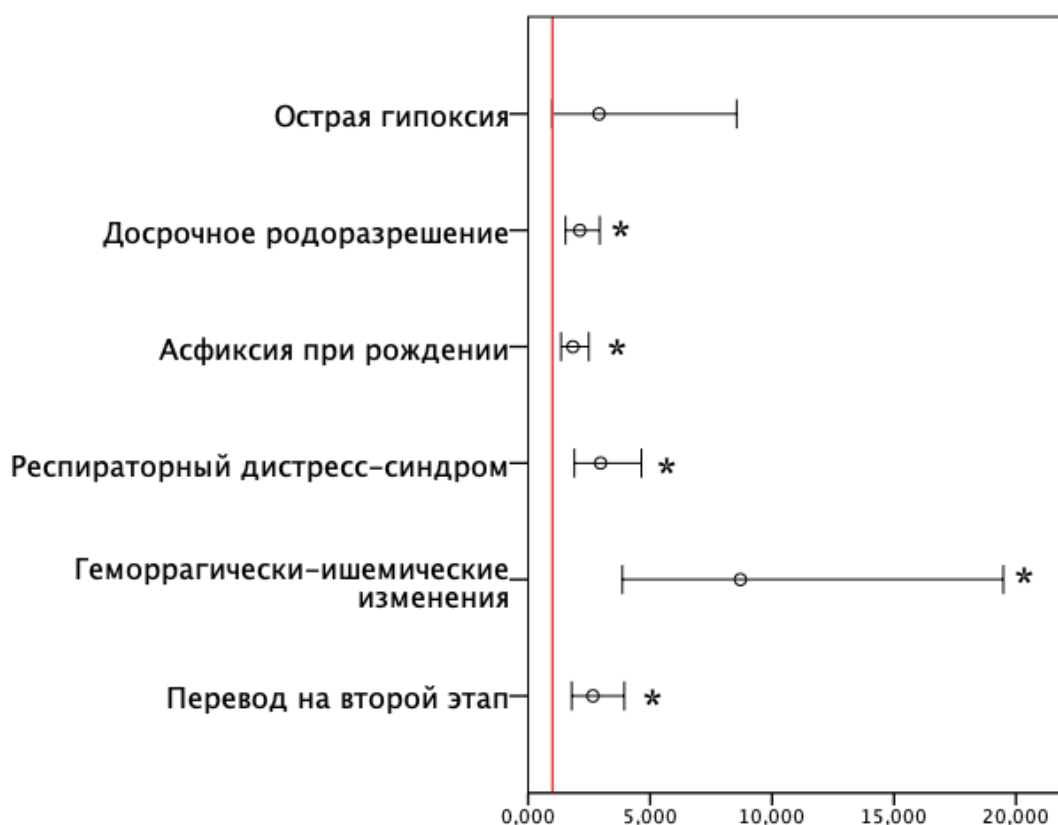


Рисунок 48 – Относительный риск неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП и патологическим ЦПМО

Из 55 пациенток с ЗРП и патологическими значениями ЦПМО у 5 результат оказался ложноположительным, так как акушерские и перинатальные исходы были удовлетворительными. Нормальный ЦПМО выявлен у 45 беременных, у 25 из них отмечены неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы. По сравнению с ЦПО использование ЦПМО для прогнозирования риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП позволяет почти в 2 раза увеличить количество истинно положительных и снизить количество ложно отрицательных результатов, при сохранении прежнего числа ложно положительных и истинно отрицательных результатов (таблица 30).

Таблица 30 – Диагностические характеристики ЦПО и ЦПМО в отношении неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ЗРП (n=100)

	Церебро-плацентарное отношение	Церебро-плацентарное- маточное отношение
	Патологические значения ЦПО (менее 5 центиля)	Патологические значения ЦПМО (менее 0,64)
Истинно положительные	30	50
Ложно положительные	6	5
	Нормальные значения ЦПО (более 5 центиля)	Нормальные значения ЦПМО (более 0,64)
Истинно отрицательные	19	20
Ложно отрицательные	45	25
Положительная прогностическая ценность	83,33%	90,91%
Прогностическая ценность отрицательного результата	29,69%	44,44%
Чувствительность	40,0%	66,67%
Специфичность	76,0%	80%

По нашим данным, положительная прогностическая ценность ЦПМО составила 90,91%, что выше, чем положительная прогностическая ценность ЦПО (83,33%, $p > 0,05$). Прогностическая ценность отрицательного результата была в 1,5 раз выше, чем у ЦПО (44,44% против 29,69%, $p > 0,05$). Использование ЦПМО при одинаковой специфичности обоих показателей позволяет добиться более высокой чувствительности (в 1,7 раз) в отношении риска неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с недостаточным ростом плода по сравнению с ЦПО. 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%).

Таким образом, дополнительное использование ЦПМО при обследовании пациенток с ЗРП улучшает точность прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с недостаточным ростом плода и тем самым

позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, а также оптимальные сроки и методы родоразрешения этих беременных.

В отличие от ЗРП, понятие МГВ плода и диагностические критерии этой патологии предполагают нормальные значения ЦПО, поэтому использовать этот показатель для прогнозирования индивидуального риска неблагоприятных перинатальных исходов в этой группе пациенток не представляется возможным. В связи с этим мы решили оценить прогностические характеристики ЦПМО у пациенток с МГВ плодом.

Согласно нашим результатам, ЦПМО не позволяет прогнозировать риск неблагоприятных исходов по отдельности (острой гипоксии плода, досрочного родоразрешения, асфиксии при рождении, респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, геморрагически-ишемических изменений при нейросонографии и перевода ребенка на второй этап лечения) у беременных с МГВ плодом. Однако, положительная прогностическая ценность ЦПМО для прогнозирования хотя бы одного неблагоприятного исхода является достаточно высокой (83,33%). Прогностическая ценность отрицательного результата составила 60%, чувствительность – 33,33%, специфичность – 93,75% (таблица 31).

Таблица 31 – Диагностические характеристики ЦПМО в отношении неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с МГВ плодом

	Церебро-плацентарное-маточное отношение
	Патологические значения ЦПМО (менее 0,64)
Истинно положительные	5
Ложно положительные	1
	Нормальные значения ЦПМО (более 0,64)
Истинно отрицательные	15
Ложно отрицательные	10
Положительная прогностическая ценность	83,33%
Прогностическая ценность отрицательного результата	60%
Чувствительность	33,33%
Специфичность	93,75%

Таким образом, преимуществами ЦПМО является более высокая положительная прогностическая ценность (90,91%) для выявления индивидуального риска неблагоприятных исходов по сравнению с ЦПО (83,33%) у пациенток с ЗРП, а также возможность его применения и у беременных с МГВ плодом с достаточно хорошей положительной прогностической ценностью (83,33%).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЗРП является второй по значимости причиной перинатальной смертности и заболеваемости и осложняет 6-10% беременностей [1, 19, 26, 28]. Задержка роста плода, осложнившая внутриутробный период развития, влияет не только на перинатальные исходы, но и на здоровье человека в последующей жизни. Отмечена связь ЗРП с отставанием в неврологическом и когнитивном развитии детей, ожирением, сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом во взрослом возрасте [63, 69, 99, 123].

Данные литературы в отношении факторов риска развития ЗРП противоречивы; не решены до конца вопросы диагностики этого плацента-ассоциированного осложнения. В нашей стране долгие годы диагноз ЗРП устанавливался согласно классификации Стрижакова А.Н. – на основании степени отставания фетометрических размеров от нормативных. И только в 2021 году были подготовлены, а в 2022 году утверждены критерии диагностики ЗРП, основанные на центильной оценке фетометрических и доплерографических параметров, важным нововведением которых стало выделение пациенток с МГВ плодом.

Цель настоящего 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.

В ходе выполнения поставленной цели на первом этапе мы проанализировали 364 истории родов пациенток за 2018-2020гг. с установленным по классификации Стрижакова А.Н (2014) диагнозом ЗРП (ретроспективный этап работы) [27].

Анализ 364 историй родов выявил преобладание 3 степени ЗРП – 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% 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 Российской Федерации от 2022г. с учетом новых диагностических критериев ЗРП [33]. 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. 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% составили пациентки с ЗРП 3 степени (рисунок 49). 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.



Рисунок 49 – Степень ЗРП по старой классификации у 93 пациенток с неподтвержденным по новым клиническим рекомендациям диагнозом ЗРП

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 (рисунок 50).

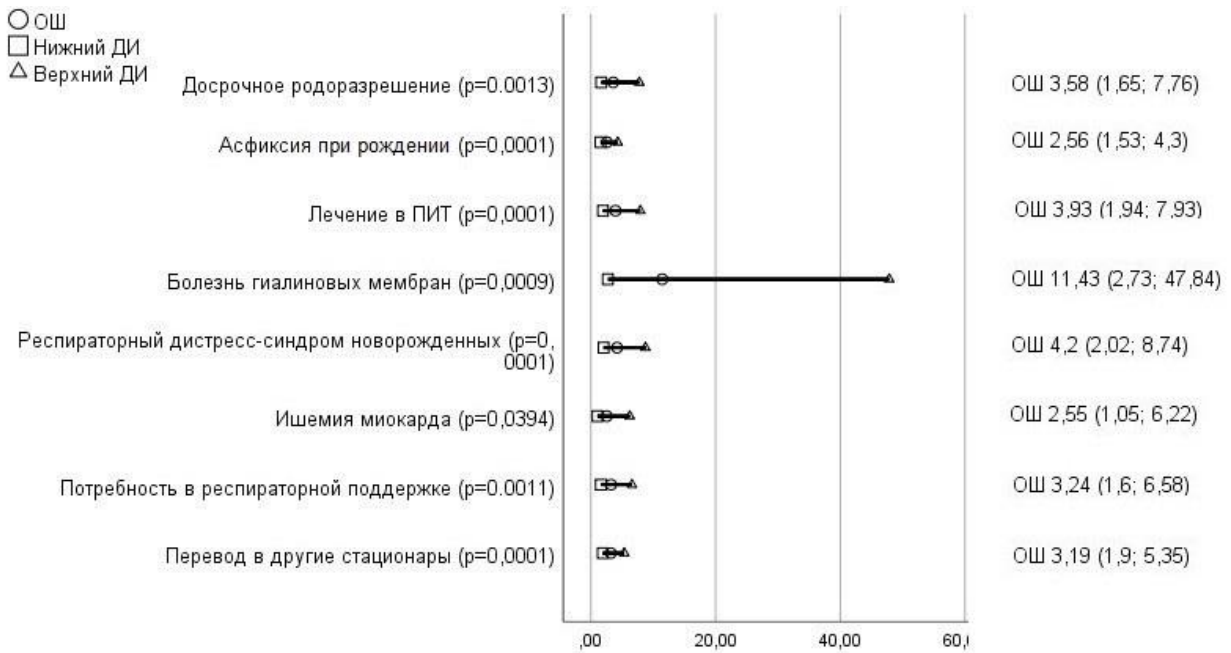


Рисунок 50 – Отношение шансов неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с диагнозом ЗРП, подтвержденным по новым диагностическим критериям (группа сравнения – беременные с неподтвержденным диагнозом)

Не оправдалось и общепринятое ранее деление на симметричную, асимметричную и смешанную формы ЗРП, с которыми связывали этиологию и прогноз при этом осложнении [53]. 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 (таблица 32). 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.

Таблица 32 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с различными формами ЗРП

	Симметричная	Асимметричная	Смешанная	p-значение
Острая гипоксия	17,07%	16,13%	12,31%	>0,05
Преждевременные роды	12,20%	25,81%	15,38%	>0,05
Кесарево сечение	73,17%	65,90%	46,15%	>0,05
Асфиксия при рождении	31,71%	50,23%	43,08%	>0,05
Госпитализация в ПИТ	21,95%	29,03%	23,08%	>0,05
СДР	18,29%	30,88%	18,46%	>0,05
Выписка домой	51,22%	51,15%	61,54%	>0,05

Таким образом, использование новых диагностических критериев, включенных в клинические рекомендации 2022г., 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 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, так и последних российских клинических рекомендаций [33, 107].

Мы обследовали 161 беременную, находившуюся на стационарном лечении в ЦПСИР ДЗМ в период 2021 – 2022 гг.: 100 пациенткам согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2022г.) 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 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 [33].

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 (таблица 34).

Таблица 33 – Осложнения беременности у пациенток с ранним и поздним фенотипами ЗРП

	Ранняя ЗРП (n=22)		Поздняя ЗРП (n=78)		р-значение
Преэклампсия	6	27,27%	20	25,64%	>0,05
Угроза прерывания беременности	9	40,91%	21	26,92%	>0,05
Железодефицитная анемия	3	13,64%	23	29,49%	>0,05

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 (таблица 35). Наши результаты подтверждают данные литературы, которые свидетельствуют о сильной ассоциации раннего фенотипа ЗРП с необходимостью досрочного родоразрешения, плацентарной недостаточностью и высокой перинатальной смертностью [89, 110].

Таблица 34 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с ранним и поздним фенотипами ЗРП

	Ранняя ЗРП n=22		Поздняя ЗРП n=78		р-значение
Острая гипоксия	4	18,18%	12	15,38%	>0,05
Кесарево сечение	20	90,91%	54	69,23%	0,041
Преждевременные роды	16	72,73%	28	35,90%	0,002
Асфиксия при рождении	16	72,73%	53	67,95%	>0,05
Госпитализация в ПИТ	15	68,18%	43	55,13%	>0,05
РДС	16	72,73%	44	56,41%	>0,05
Ишемия миокарда	11	50,00%	14	17,95%	0,002
Респираторная поддержка	15	68,18%	34	43,59%	>0,05
Перевод на второй этап	16	72,73%	50	64,10%	>0,05

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, при этом эти дети в 2 раза чаще переводились на второй этап для продолжения лечения (таблица 35). Некоторые авторы ранее отмечали, что отсутствие изменений показателей кровотока у пациенток с ЗРП указывает на генетическую природу недостаточного роста плода в аналогичной группе наблюдений; однако, в нашем исследовании ни у одного ребенка не было диагностировано хромосомных или генетических аномалий [134].

Таблица 35 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с ЗРП с нарушениями и без нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод

	ЗРП с нарушениями кровотока в системе мать-плацента-плод n=69		ЗРП без нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод n=31		р-значение
Острая гипоксия	14	20,29%	2	6,45%	0,035
Кесарево сечение	59	85,51%	15	48,39%	0,0001
Преждевременные роды	38	55,07%	6	19,35%	0,0001
Асфиксия при рождении	53	76,81%	16	51,61%	0,002
Госпитализация в ПИТ	48	69,57%	10	32,26%	0,0001
РДС	50	72,46%	10	32,26%	0,0001
Ишемия миокарда	20	28,99%	5	16,13%	0,01
Респираторная поддержка	41	59,42%	8	25,81%	0,0001
Перевод на второй этап	54	78,26%	12	38,71%	0,0001

Отличием российских клинических рекомендаций является выделение особой группы беременных – с выраженной ЗРП, ПМПП у которых составляет менее 3 центиля. Это является очень важным моментом с точки зрения тактики ведения пациенток с ЗРП. По данным литературы ПМПП 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 диагностировались неврологические нарушения в возрасте 2 лет [78, 107].

В нашем исследовании выраженная ЗРП была установлена у 63 из 100 беременных, и по нашим данным 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 индивидуальной тактики ведения беременности и родов (таблица 36).

Таблица 36 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с выраженной ЗРП по сравнению с беременными с ПМП, равной или более 3 центиля

	Выраженная ЗРП n=63		ПМП, равной или более 3 центиля n=37		p-значение
Острая гипоксия	11	17,46%	5	13,51%	>0,05
Кесарево сечение	49	77,78%	10	27,03%	>0,05
Преждевременные роды	28	44,44%	41	110,81%	0,03
Асфиксия при рождении	48	76,19%	21	56,76%	0,02
Госпитализация в ПИТ	40	63,49%	18	48,65%	>0,05
РДС	42	66,67%	18	48,65%	0,044
Ишемия миокарда	20	31,75%	5	13,51%	0,032
Респираторная поддержка	33	52,38%	16	43,24%	>0,05
Перевод на второй этап	45	71,43%	21	56,76%	>0,05

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 ($p=0,0001$) (таблица 37).

Таблица 37 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с выраженной ЗРП с зависимости от наличия нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод

	Выраженная ЗРП в сочетании с нарушениями доплерографических параметров n=48		Выраженная ЗРП без с нарушений доплерографических параметров n=15		p-значение
Острая гипоксия	10	20,83%	1	6,67%	$>0,05$
Кесарево сечение	41	85,42%	8	53,33%	$>0,05$
Преждевременные роды	28	58,33%	0	0,00%	$>0,05$
Асфиксия при рождении	42	87,50%	6	40,00%	0,0001
Госпитализация в ПИТ	36	75,00%	4	26,67%	0,0001
РДС	39	81,25%	3	20,00%	0,0001
Ишемия миокарда	19	39,58%	1	6,67%	0,015
Респираторная поддержка	31	64,58%	2	13,33%	0,0001
Перевод на второй этап	40	83,33%	5	33,33%	0,0001

Учитывая общий патогенез ЗРП и ПЭ, особый интерес представил анализ показателей доплерографии в системе мать-плацента-плод у беременных с ЗРП в сочетании с ПЭ и без нее (таблица 38). 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.

Таблица 38 – Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод у пациенток с ЗРП с и без ПЭ

	ЗРП на фоне ПЭ (n=26)		ЗРП без ПЭ (n=74)		р-значение
Изолированные					
АП	1	3,85%	2	2,70%	>0,05
СМА	1	3,85%	8	10,81%	>0,05
МА	4	15,38%	19	25,68%	>0,05
Сочетанные					
АП+СМА+МА	4	15,38%	7	9,46%	>0,05
АП+МА	6	23,08%	4	5,41%	>0,05
АП+СМА	0	0,00%	4	5,41%	>0,05
СМА+МА	6	23,08%	3	4,05%	>0,05

Следует также подчеркнуть, что 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 (таблица 39).

Таблица 39. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с выраженной ЗРП с зависимости от наличия нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод

	ЗРП на фоне ПЭ (n=26)		ЗРП без ПЭ (n=74)		р-значение
Острая гипоксия	5	19,23%	11	14,86%	>0,05
Кесарево сечение	24	92,31%	50	67,57%	0,013
Преждевременные роды	19	73,08%	25	33,78%	0,001
Асфиксия при рождении	22	84,62%	47	63,51%	0,045
Госпитализация в ПИТ	22	84,62%	36	48,65%	0,001
РДС	23	88,46%	37	50,00%	0,001
Ишемия миокарда	6	23,08%	19	25,68%	>0,05
Респираторная поддержка	21	80,77%	28	37,84%	0,0001
Перевод на второй этап	23	88,46%	43	58,11%	0,004

Именно преэклампсия считается одним из важнейших факторов риска развития ЗРП, среди других значимых факторов расценивают также длительную угрозу прерывания беременности, анемию и гипотиреоз [25, 28]. Согласно нашим данным, в качестве факторов риска ЗРП можно было выделить гипотиреоз и преэклампсию во время беременности. Статистически значимой связи между ЗРП и угрозой прерывания беременности, анемией выявлено не было (таблица 40).

Таблица 40 – Факторы риска развития ЗРП

	ЗРП (n=371)	Данные МЗ РФ	р-значение
Гипотиреоз	15,09%	4,6%	0,031
Угроза прерывания беременности	32,08%	30,6%	>0.05
Анемия беременных	39,08%	35,6%	>0.05
Преэклампсия	25,07%	3,06%	0,015

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% [105]. 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 целей 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 (таблица 41).

Таблица 41 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с ЗРП, МГВ плодом и в контрольной группе

	ЗРП (n=100)		МГВ плод (n=31)		Контрольная группа (n=30)		р - значение
Острая гипоксия	16	16%	4	12,90%	0	0,00%	>0.05
Кесарево сечение	74	74%	15	48,39%	14	46,67%	>0.05
Преждевременные роды	44	44%	6	19,35%	3	10,00%	0,014
Асфиксия при рождении	69	69%	12	38,71%	12	40,00%	0,016
Госпитализация в ПИТ	58	58%	9	29,03%	4	13,33%	0,005
РДС	60	60%	8	25,81%	5	16,67%	0,001
Ишемия миокарда	25	25%	4	12,90%	1	3,33%	>0.05
Респираторная поддержка	88	88%	8	25,81%	3	10,00%	0,018
Перевод на второй этап	66	66%	6	19,35%	5	16,67%	0,018

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 (КР 2022). В ряде работ была показана ассоциация патологического ЦПО с неблагоприятными перинатальными исходами у пациенток с ЗРП [47, 64, 75, 100]. 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 [113]. Несмотря на то, что мы не получили значимые результаты в отношении прогнозирования массы тела ребенка, нами впервые было показано, 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 51). 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.

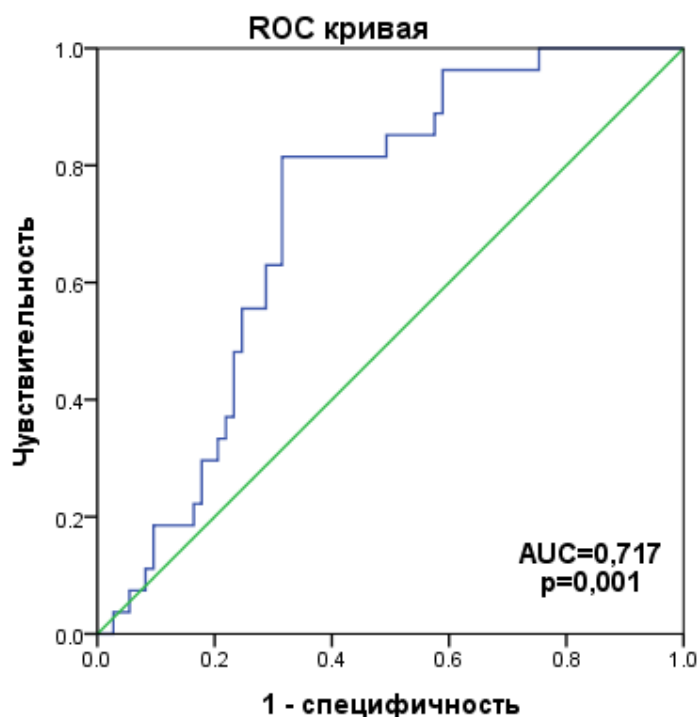


Рисунок 51 – ROC-кривая взаимосвязи показателя ЦПМО с неблагоприятными перинатальными исходами у пациенток с ЗРП

Из 55 пациенток с ЗРП и патологическими значениями ЦПМО только у 5 результат оказался ложноположительным. Положительная прогностическая ценность ЦПМО составила 91% составила 90,91% (по сравнению с 83,33% у ЦПО ($p > 0,05$) (таблица 42). 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%).

Таблица 42 – Диагностические характеристики ЦПО и ЦПМО в отношении неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с ЗРП

	Церебро-плацентарное отношение	Церебро-плацентарное-маточное отношение
Положительная прогностическая ценность	83,33%	90,91%
Прогностическая ценность отрицательного результата	29,69%	44,44%
Чувствительность	40,0%	66,67%
Специфичность	76,0%	80,0%

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 отмечаются увеличение просвета сосудов и наличие признаков тромбоза в стволовых ворсинах, удлинённые и плохо васкуляризированные ворсины [7, 128, 160]. Важным признаком компенсаторных реакций плацентарной ткани при задержке роста плода считаются синцитиальные узелки [48, 92].

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, т.е. 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 [33]. 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 [155].

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.

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 поддержки – 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 (Beune I.M., 2018).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АП – артерия пуповины
- БПР - бипариетальный размер
- ВДМ – высота дна матки
- ВП – венозный проток
- ДБ – длина бедра
- ДИ – доверительный интервал
- ЗРП – задержка роста плода
- ИАЖ – индекс амниотической жидкости
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста-1
- кКТГ – компьютеризированная кардиотокография
- КТГ – кардиотокография
- КТР – копчико-теменной размер
- МА – маточная артерия
- МВК – максимальный вертикальный карман
- МГВ – маловесный к гестационному возрасту
- МКБ – международная классификация болезней
- МоМ – multiples of median
- ОГ - окружность головы
- ОЖ – окружность живота
- ОШ – отношение шансов
- ПИ – пульсационный индекс
- ПИТ – палата интенсивной терапии
- ПМП – предполагаемая масса плода
- ППК – плацентарно-плодовый коэффициент
- ПР – преждевременные роды

ПЭ - преэклампсия

СМА – средняя мозговая артерия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЦПМО – церебро-плацентарно-маточное отношение

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ЭФР - эпидермальный фактор роста

CPAP - constant positive airway pressure

PAPP-A - pregnancy-associated plasma protein A (ассоциированный с беременностью белок A)

PIGF – placental growth factor (плацентарный фактор роста)

SFLT-1 – Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1)

STV – short-term variation (кратковременная вариабельность)

VEGF – vascular endothelial growth factor (сосудисто-эндотелиальный фактор роста)

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для медицинских вузов. 4-е изд., доп. СПб.: СпецЛит, 2003. 528 с.
2. Бапаева Г. Б. Перинатальные исходы при задержке развития плода / Г. Б. Бапаева, Г. Н. Аймагамбетова, К. Б. Жубанышева [и др.] // Здоровье и болезнь. — 2011. — № 7(102).
3. Баринаова И. В. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса / И. В. Баринаова, Ю. Б. Котов, Г. А. Складенко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 10 (5). — С. 3-6.
4. Баринаова И. В. Особенности морфологической и пространственной структуры плаценты при антенатальной гипоксии плода / И. В. Баринаова, С. В. Савельев, Ю. Б. Котов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. — 2015. — № 1.
5. Бобоева Х. К. Взаимосвязь биохимических параметров крови и внутриутробной задержки развития плода у женщин с дефицитом массы тела / Х. К. Бобоева, М. Ф. Додхоева, А. М. Сабурова [и др.] // ДАН РТ. - 2010. - № 5.
6. Бухтуева Н. Г. Клинические аспекты формирования синдрома задержки развития плода / Н. Г. Бухтуева, Н. М. Пасман, М. Ю. Денисов [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2017. - № 2.
7. Волощук И. Н. Незрелость ворсинчатого дерева в генезе плацентарной недостаточности / И. Н. Волощук, А. Д. Липман, Е. В. Лукьянова // АГ-Инфо - Журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 2008. - №2. - С. 3-5.
8. Гугушвили, Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода: дис. ...канд.мед.наук: 14.01.01 / Гугушвили Нино Александровна. — М., 2014. — 175 с.
9. Долгушина В. Ф. и др. Клинико-анамнестические особенности, осложнения беременности и исходы родов при синдроме задержки роста плода // Уральский медицинский журнал. - 2019. - № 12(180). - С. 70-74.

10. Друккер Н. А. Биохимические факторы задержки роста плода / Н. А. Друккер, В. В. Авруцкая, С. Н. Селютина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - № 19(6). - С. 11-15.
11. Зубарева Е. А., Улезко Е. А. Нейросонография у детей раннего возраста. Минск: Парадокс, 2004.
12. Исмаилова, З.М. Особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с дефицитом массы тела в сочетании с заболеваниями мочевыводящих путей: дис. ...канд.мед.наук: 14.00.01 / Керимова Зинаида Мусаевна. – Д., 2009. – 144 с.
13. Керимова, З.М. Внутриутробная задержка роста плода. Принципы ведения беременности и родов: дис. ...канд.мед.наук: 14.00.01 / Исмаилова Зухра Мизроровна. – М., 2003. – 194 с.
14. Кибардина, Н.В. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости: дис. ...канд.мед.наук: 14.00.01 / Кибардина Надежда Викторовна. – М., 2009. – 103 с.
15. Ковалёв Е. В. Факторы риска задержки роста плода, связанные с состоянием здоровья и образом жизни беременной женщины / Е. В. Ковалёв, Ю. В. Занько, Т. Ю. Трубкина // МиД. - 2014. - № 4.
16. Копылова, Ю. В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности: дис. ...канд.мед.наук: 14.01.01 / Копылова Юлия Владимировна. – М., 2014. – 127 с.
17. Кочерова, В. В. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия / В. В. Кочерова, В. А. Щербак // Российский педиатрический журнал. - 2015. - № 2.
18. Ларина, Е. Б. Синдром задержки роста плода: клинико-морфологические аспекты / Е. Б. Ларина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - Т. 12, № 1. - С. 22-27.
19. Макаров И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учебн. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. – 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 56 с.

20. Мамедов, Н.Н. Состояние плода и новорожденного при задержке внутриутробного роста. клинико-морфологические параллели: дис. ...канд.мед.наук: 14.01.01 / Мамедов Николай Назимович. – М., 2018. – 126 с.
21. Милованов, А. П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1999. 447 с.
22. Нагаева Е. В. “Внутриутробное программирование” гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития / Е. В. Нагаева, Т. И. Ширяева // Проблемы Эндокринологии. - 2010. - Т. 56, № 6. - С. 32-40.
23. Некрасова Е.С. Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии в первом триместре беременности у беременных женщин северо-западного региона России: 14.00.01 / Некрасова Екатерина Сергеевна. – С-П., 2005. – 115 с.
24. Оруджова Э. А. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода / Э. А. Оруджова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2021. - № 2.
25. Савельева Г. М. и др. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протенурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродов периоде. Клинические рекомендации, 2021 г.
26. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Курцер М. А. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
27. Стрижаков А. Н. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, А. И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 5-11.
28. Стрижаков А. Н. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А. Н. Стрижаков, М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - Т. 7. - С. 34-44.
29. Стрижаков А. Н. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, Т. В. Тарабрина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - № 5. - С. 5-9.

30. Тарабрина, Т.В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Тарабрина Татьяна Вячеславовна.- М, 2010.- 146 с.
31. Тимохина, Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.01 / Тимохина Елена Владимировна.- М, 2012.- 369 с.
32. Ширяева, Т.Ю. Гормональные факторы роста у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и у детей с различными формами задержки роста : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ширяева Татьяна Юрьевна.- М, 1997.- 137 с.
33. Ходжаева, З.С. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации, 2022 г.
34. Aditya, I. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review / I. Aditya, V. Tat, A. Sawana [et al.] // J Neonatal Perinatal Med. - 2016. - Vol. 9, No. 2. - P. 117-126.
35. Alkhalefah, A. Maternal intermittent fasting during pregnancy induces fetal growth restriction and down-regulated placental system A amino acid transport in the rat / A. Alkhalefah, W.B. Dunn, J.W. Allwood [et al.] // Clin Sci (Lond). - 2021. - Vol. 135, No. 11. - P. 1445-1466.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic Hypertension in Pregnancy. ACOG Practice Bulletin No 29. Washington, DC: ACOG, 2001.
37. Amorim-Costa, C. Cardiotocographic parameters in small-for-gestational-age fetuses: How do they vary from normal at different gestational ages? A study of 11687 fetuses from 25 to 40 weeks of pregnancy / C. Amorim-Costa, D.A. de Campos, J.Bernardes // J Obstet Gynaecol Res. - 2017. - Vol. 43, No. 3. - P. 476-485.
38. Amylidi-Mohr, S. Diverse mechanisms underlying the fetal growth course in gastroschisis and omphalocele / S. Amylidi-Mohr, M. Wyss, D. Surbek [et al.] // AJOG Glob Rep. - 2023. - Vol. 3, No. 3. - Article 100238.

39. Anderson, N. Placental growth factor as an indicator of fetal growth restriction in late-onset small-for-gestational age pregnancies / N. Anderson, M. De Laat, S. Benton [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. - 2019. - Vol. 59, No. 1. - P. 89-95.
40. Antonov, A.N. Children born during The Siege of Leningrad in 1942 / A.N. Antonov // The Journal of Pediatrics. — 1947. — № 3. — С. 250-259.
41. Atlass, J.H. Accuracy of estimated fetal weight in extremely preterm infants and the impact of prepregnancy body mass index / J.H. Atlass, S. Rogan, K.P. Himes // Am J Obstet Gynecol MFM. - 2022. - Vol. 4, No. 3. - Article 100615.
42. Audette, M.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency / M.C. Audette, J.C. Kingdom // Semin Fetal Neonatal Med. - 2018. - Vol. 23, No. 2. - P. 119-125.
43. Barker, D.J. The fetal and infant origins of adult disease / D.J. Barker // BMJ. - 1990. - Vol. 301, No. 6761. - P. 1111.
44. Baschat, A.A. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction / A.A. Baschat, H.L. Galan, W. Lee [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2022. - Vol. 226, No. 4. - P. 475-486.
45. Baschat, A.A. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens / A.A. Baschat, U. Gembruch, C.R. Harman // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2001. - Vol. 18, No. 6. - P. 571-577.
46. Battarbee, A.N. Chronic hypertension in pregnancy / A.N. Battarbee, R.G. Sinkey, L.M. Harper [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2020. - Vol. 222, No. 6. - P. 532-541.
47. Bellido-González, M. Cognitive Functioning and Academic Achievement in Children Aged 6-8 Years, Born at Term After Intrauterine Growth Restriction and Fetal Cerebral Redistribution / M. Bellido-González, M.Á. Díaz-López, S. López-Criado [et al.] // J Pediatr Psychol. - 2017. - Vol. 42, No. 3. - P. 345-354.
48. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N. Pathology of the Human Placenta. New York: Springer; 2006.

49. Beune, I.M. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn / I.M. Beune, F.H. Bloomfield, W. Ganzevoort [et al.] // *J Pediatr.* - 2018. - Vol. 196. - P. 71-76.
50. Biagiotti, R. Placental morphometry in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation with absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery / R. Biagiotti, E. Sgambati, E. Brizzi // *Ital J Anat Embryol.* - 1999. - Vol. 104, No. 4. - P. 201-207.
51. Black, R.E. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries / R.E. Black, C.G. Victora, S.P. Walker [et al.] // *Lancet.* - 2013. - Vol. 382, No. 9890. - P. 427-451.
52. Blumenfeld, Y.J. Fetal growth disorders in twin gestations / Y.J. Blumenfeld, J.N. Anderson // *Curr Opin Obstet Gynecol.* - 2023. - Vol. 35, No. 2. - P. 106-112.
53. Bocca-Tjeertes, I. Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children / I. Bocca-Tjeertes, A. Bos, J. Kerstjens [et al.] // *Pediatrics.* - 2014. - Vol. 133, No. 3. - P. e650-656.
54. Boers, K.E. DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT) / K.E. Boers, S.M. Vijgen, D. Bijlenga [et al.] // *BMJ.* - 2010. - Vol. 341. - Article c7087.
55. Bose, C. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L.J. Van Marter, M. Laughon [et al.] // *Pediatrics.* - 2009. - Vol. 124, No. 3. - P. e450-e458.
56. Broere-Brown, Z.A. Fetal Growth and Placental Growth Factor Umbilical Cord Blood Levels / Z.A. Broere-Brown, S. Schalekamp-Timmermans, V.W.V. Jaddoe [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* - 2018. - Vol. 43, No. 1. - P. 26-33.
57. Burton, G.J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G.J. Burton, E. Jauniaux // *Am J Obstet Gynecol.* - 2018. - Vol. 218, No. 2S. - P. S745-S761.
58. Campbell, B.A. Utilizing sonography to follow fetal growth / B.A. Campbell // *Obstet Gynecol Clin North Am.* - 1998. - Vol. 25, No. 3. - P. 597-607.

59. Cellini, C. Effect of epidermal growth factor infusion on fetal rabbit intrauterine growth retardation and small intestinal development / C. Cellini, J. Xu, A. Arriaga [et al.] // J Pediatr Surg. - 2004. - Vol. 39, No. 6. - P. 891-897; discussion 891-897.
60. Centofanti, S.F. Fetal Growth Pattern and Prediction of Low Birth Weight in Gastroschisis / S.F. Centofanti, M.de L. Brizot, A.W. Liao [et al.] // Fetal Diagn Ther. - 2015. - Vol. 38, No. 2. - P. 113-118.
61. Chamberlain, P.F. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome / P.F. Chamberlain, F.A. Manning, I. Morrison [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 1984. - Vol. 150, No. 3. - P. 245-249.
62. Chen, C.P. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms / C.P. Chen, R. Bajoria, J.D. Aplin // Am J Obstet Gynecol. - 2002. - Vol. 187, No. 3. - P. 764-769.
63. Colella, M. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction / M. Colella, A. Frérot, A.R.B. Novais [et al.] // Curr Pediatr Rev. - 2018. - Vol. 14, No. 4. - P. 212-218.
64. Conde-Agudelo, A. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, J. Villar, S.H. Kennedy [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2018. - Vol. 52, No. 4. - P. 430-441.
65. Contro, E. Changes in Artery Diameters and Fetal Growth in Cases of Isolated Single Umbilical Artery / E. Contro, L. Larcher, J. Lenzi [et al.] // Diagnostics (Basel). - 2023. - Vol. 13, No. 3. - P. 571.
66. Cooper, C. Childhood growth trajectory as a strong determinant of later risk of hip fracture: A prospective study / C. Cooper // Calcif Tissue Int. - 1999. - Vol. 64, Suppl. 1. - P. S38.

67. Cooper, C. Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women / C. Cooper, M. Cawley, A. Bhalla [et al.] // J Bone Miner Res. - 1995. - Vol. 10, No. 6. - P. 940-947.
68. Cowans, N.J. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system / N.J. Cowans, K. Spencer // Prenat Diagn. - 2007. - Vol. 27, No. 3. - P. 264-271.
69. Crispi, F. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease / F. Crispi, J. Miranda, E. Gratacós // Am J Obstet Gynecol. - 2018. - Vol. 218, No. 2S. - P. S869-S879.
70. Curtin, W. M. Suspected Fetal Growth Restriction at 37 Weeks: A Comparison of Doppler and Placental Pathology / W. M. Curtin, K. A. Millington, Ibekwe T. O. [et al.] // Biomed Res Int. - 2017. - Vol. 2017. - Article 3723879.
71. D'Antonio, F. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications / F. D'Antonio, C. Rijo, B. Thilaganathan [et al.] // Prenat Diagn. - 2013. - Vol. 33, No. 9. - P. 839-847.
72. Dawes, G.S. System 8000: computerized antenatal FHR analysis / G.S. Dawes, M. Moulden, C.W. Redman // J Perinat Med. - 1991. - Vol. 19, No. 1-2. - P. 47-51.
73. Deter, R.L. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome / R.L. Deter, W. Lee, L. Yeo [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2018. - Vol. 218, No. 2S. - P. S656-S678.
74. Dezateux, C. Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis / C. Dezateux, S. Lum, A.F. Hoo [et al.] // Thorax. - 2004. - Vol. 59, No. 1. - P. 60-66. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jan;25(1):80-9.
75. Dunn, L. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome / L. Dunn, H. Sherrell, S. Kumar // Placenta. - 2017. - Vol. 54. - P. 68-75.

76. Ertan, A.K. Plazentamorphometrie: Auffälligkeiten der Endzotten bei Fällen mit einem enddiastolischen "Reverse Flow" in der Umbilikalarterie/fetalen Aorta [Placental morphometry in pregnancies with reversed enddiastolic flow in the umbilical artery or fetal aorta] / A.K. Ertan, J.P. He, U. Weickert [et al.] // Z Geburtshilfe Neonatol. - 2003. - Vol. 207, No. 5. - P. 173-178.
77. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227 // Obstet Gynecol. - 2021. - Vol. 137, No. 2. - P. e16-e28.
78. Figueras, F. An integrated approach to fetal growth restriction / F. Figueras, E. Gratacos // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2017. - Vol. 38. - P. 48-58.
79. Fratelli, N. Ductus venosus Doppler waveform pattern in fetuses with early growth restriction / N. Fratelli, S. Amighetti, A. Bhide [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2020. - Vol. 99, No. 5. - P. 608-614.
80. Fukushima, A. Assessment of fetal autonomic nervous system activity by fetal magnetocardiography: comparison of normal pregnancy and intrauterine growth restriction / A. Fukushima, K. Nakai, T. Kanasugi // J Pregnancy. - 2011. - 2011:218162.
81. Gantenbein, K.V. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity / K.V. Gantenbein, C. Kanaka- Gantenbein // Front Endocrinol (Lausanne). - 2022. - Vol. 13. - Article 1041718.
82. Ganzevoort, W. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study / W. Ganzevoort, N. Mensing Van Charante, B. Thilaganathan [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2017. - Vol. 49, No. 6. - P. 769-777.
83. Ghosh, G.S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses / G.S. Ghosh, S. Gudmundsson // BJOG. - 2009. - Vol. 116, No. 3. - P. 424-430.
84. Goetzinger, K.R. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity / K.R. Goetzinger, M.G. Tuuli, A.O. Odibo [et al.] // J Perinatol. - 2013. - Vol. 33, No. 5. - P. 352-357.
85. Goetzinger, K.R. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders / K.R. Goetzinger, A.

Singla, S. Gerkowicz [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2009. - Vol. 201, No. 4. - P. 412.e1-6.

86. Gomez-Roig, M.D. Use of placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in pregnancies involving intrauterine fetal growth restriction or preeclampsia to predict perinatal outcomes / M.D. Gomez-Roig, E. Mazarico, J. Sabria [et al.] // Gynecol Obstet Invest. - 2015. - Vol. 80, No. 2. - P. 99-105.

87. Gordijn, S.J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2016. - Vol. 48, No. 3. - P. 333-339.

88. Grantz, K.L. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study / K.L. Grantz, M.L. Hediger, D. Liu [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2018. - Vol. 218, No. 2S. - P. S641-S655.e28.

89. Gupta, S. Outcomes in patients with early-onset fetal growth restriction without fetal or genetic anomalies / S. Gupta, M. Naert, J. Lam-Rachlin [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2019. - Vol. 32, No. 16. - P. 2662-2666.

90. Hadlock, F.P. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard / F.P. Hadlock, R.B. Harrist, J. Martinez-Poyer // Radiology. - 1991. - Vol. 181, No. 1. - P. 129-133.

91. Hitschold, T. Plazentabefunde bei diastolischem Null- oder Negativflow der Nabelarterien: Eine prospektive Untersuchung unter Berücksichtigung der Dauer der klinischen Beobachtung / T. Hitschold, H. Müntefering, P. Berle [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. - 1992. - Bd. 52, Nr. 04. - S. 219-224.

92. Huppertz, B. Placental morphology: from molecule to mother – a dedication to Peter Kaufmann – a review / B. Huppertz, G. Burton, J.C. Cross [et al.] // Placenta. - 2006. - Apr; Vol. 27, Suppl A. - P. S3-8.

93. Jackson, M.R. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms / M.R. Jackson, A.J. Walsh, R.J. Morrow [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 1995. - Feb; Vol. 172, No. 2 Pt 1. - P. 518-525.

94. Jahn, A. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases / A. Jahn, O. Razum, P. Berle // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 1998. - Jul; Vol. 77, No. 6. - P. 643-648.
95. Kalafat, E. Clinical significance of cerebroplacental ratio / E. Kalafat, A.Khalil // *Curr Opin Obstet Gynecol.* - 2018. - Dec; Vol. 30, No. 6. - P. 344-354.
96. Kaur, S. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g / S. Kaur, J.L. Picconi, R. Chadha [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2008. - Sep; Vol. 199, No. 3. - P. 264.e1-4.
97. Kehl, S. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016) / S. Kehl, J. Dötsch, K. Hecher [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* - 2017. - Nov; Vol. 77, No. 11. - P. 1157-1173.
98. Kemppinen, L. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections / L. Kemppinen, M. Mattila, E. Ekholm [et al.] // *J Perinat Med.* - 2020. - Dec 21; Vol. 49, No. 4. - P. 431-438.
99. Kesavan, K. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / K. Kesavan, S. Devaskar // *Pediatric Clinics of North America.* - 2019. - Vol. 66. - P. 403-423.
100. Khalil, A. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss / A. Khalil, J. Morales-Roselló, R. Townsend [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2016 Jan; Vol. 47, No. 1. - P. 74-80.
101. Kim, M.J. Correlation between Maternal Weight Gain in Each Trimester and Fetal Growth According to Pre-Pregnancy Maternal Body Mass Index in Twin Pregnancies / M.J. Kim, H.M. Kim, H.H. Cha [et al.] // *Medicina (Kaunas).* - 2022. - Vol. 58, No. 9. - P. 1209.
102. Kingdom, J.C. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction / J.C. Kingdom, M.C. Audette, S.R. Hobson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2018 Feb; Vol. 218, No. 2S. - P. S803-S817.

103. Krantz, D. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes / D. Krantz, L. Goetzl, J.L. Simpson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2004 Oct; Vol. 191, No. 4. - P. 1452-8.

104. Lalor, J.G. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies / J.G. Lalor, B. Fawole, Z. Alfirovic [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2008 Jan 23; Vol. 2008, No. 1. - P. CD000038.

105. Lappen, J.R. The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction / J.R. Lappen, S.A. Myers // *Am J Obstet Gynecol.* - 2017 May; Vol. 216, No. 5. - P. 477-483.

106. Lau, C. Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood / C. Lau, J.M. Rogers // *Birth Defects Res C Embryo Today.* - 2004 Dec; Vol. 72, No. 4. - P. 300-12.

107. Lees, C. C. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / C. C. Lees, T. Stampalija, A. Baschat [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* - 2020. - Vol. 56, No. 2. - P. 298-312.

108. Lees, C.C. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial / C.C. Lees, N. Marlow, A. van Wassenae-Leemhuis // *Lancet.* - 2015 May 30; Vol. 385, No. 9983. - P. 2162-72.

109. Lees, C.C. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach / C.C. Lees, R. Romero, T. Stampalija [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* - 2022 Mar; Vol. 226, No. 3. - P. 366-378.

110. Lees, C.C. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) / C. Lees, N. Marlow, B. Arabin [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2013 Oct; Vol. 42, No. 4. - P. 400-8.

111. Lewandowska, M. Smoking and Smoking Cessation in the Risk for Fetal Growth Restriction and Low Birth Weight and Additive Effect of Maternal Obesity / M. Lewandowska, B. Więckowska, L. Sztorc [et al.] // Journal of Clinical Medicine. - 2020. - Vol. 9, No. 11. - P. 3504.

112. Longo, S. IUGR and infections / S. Longo, A. Borghesi, C. Tzialla [et al.] // Early Human Development. - 2014. - Vol. 90, Suppl. 1. - P. S42-4.

113. MacDonald, T. M. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study / T. M. MacDonald, L. Hui, A. J. Robinson [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - 2019. - Vol. 54, No. 3. - P. 367-375.

114. MacDonald, T. M. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study / T. M. MacDonald, L. Hui, S. Tong [et al.] // BMC Medicine. - 2017. - Vol. 15, No. 1. - P. 164.

115. Magann, E. F. Ultrasound estimation of amniotic fluid volume using the largest vertical pocket containing umbilical cord: measure to or through the cord? / E. F. Magann, S. P. Chauhan, W. Washington [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - 2002. - Vol. 20, No. 5. - P. 464-467.

116. Malamitsi-Puchner, A. Insulin-like growth factor (IGF)-I and insulin in normal and growth-restricted mother/infant pairs / A. Malamitsi-Puchner, D. D. Briana, D. Gourgiotis [et al.] // Mediators of Inflammation. - 2007. - 42646.

117. Mari, G. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver / G. Mari, F. Hanif // Clinical Obstetrics and Gynecology. - 2007. - Vol. 50, No. 2. - P. 497-509.

118. Maršál, K. Physiological adaptation of the growth-restricted fetus / K. Maršál // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. - 2018. - Vol. 49. - P. 37-52.

119. Martins, J. G. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline

Number 3, April 2012) / J. G. Martins, J. R. Biggio, A. Abuhamad [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 2020. - Vol. 223, No. 4. - P. B2-B17.

120. McCowan, L. M. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 2018. - Vol. 218, No. 2S. - P. S855-S868.

121. McIntyre, H. D. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth / H. D. McIntyre, R. Serek, D. I. Crane [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2000. - Vol. 85, No. 3. - P. 1143-1150.

122. Meler, E. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction / E. Meler, S. Sisterna, A. Borrell // Prenatal Diagnosis. - 2020. - Vol. 40, No. 4. - P. 432-446.

123. Miller, S. L. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome / S. L. Miller, P. S. Huppi, C. Mallard // The Journal of Physiology. - 2016. - Vol. 594, No. 4. - P. 807-823.

124. Miyamura, T. Comparison between the single deepest pocket and amniotic fluid index in predicting fetal distress in small-for-gestational age fetuses / T. Miyamura, H. Masuzaki, M. Miyamoto [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. - 1997. - Vol. 76, No. 2. - P. 123-127.

125. Monier, I. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study / I. Monier, B. Blondel, A. Ego [et al.] // BJOG. - 2015 Mar. - Vol. 122, No. 4. - P. 518-527.

126. Moore, T. R. The amniotic fluid index in normal human pregnancy / T. R. Moore, J. E. Cayle // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 1990 May. - Vol. 162, No. 5. - P. 1168-1173.

127. Nardoza, L. M. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. - 2017 May. - Vol. 295, No. 5. - P. 1061-1077.

128. Novac, M. V. Placental findings in pregnancies complicated with IUGR – histopathological and immunohistochemical analysis / M. V. Novac, M. Niculescu, M. M. Manolea [et al.] // Romanian Journal of Morphology and Embryology. - 2018. - Vol. 59, No. 3. - P. 715-720.

129. O'Gorman, N. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation / N. O'Gorman, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 2016 Jan. - Vol. 214, No. 1. - P. 103.e1-103.e12.

130. Pallotto, E. K. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction / E. K. Pallotto, H. W. Kilbride // Clinical Obstetrics and Gynecology. - 2006. - Vol. 49, No. 2. - P. 257-269.

131. Patterson, R. M. Sonographic amniotic fluid measurement and fetal growth retardation: a reappraisal / R. M. Patterson, T. J. Prihoda, M. R. Pouliot // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 1987 Dec. - Vol. 157, No. 6. - P. 1406-1410.

132. Pei, J. MiR-590-3p and its targets VEGF, PlGF, and MMP9 in early, middle, and late pregnancy: their longitudinal changes and correlations with risk of fetal growth restriction / J. Pei, Y. Li, Z. Min [et al.] // Irish Journal of Medical Science. - 2022 Jun. - Vol. 191, No. 3. - P. 1251-1257.

133. Petri, M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus / M. Petri // Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology. - 2020 Apr. - Vol. 64. - P. 24-30.

134. Petrović, B. Chromosomal aberrations as etiological factors of intrauterine growth retardation / B. Petrović, A. Ljubić, L. Nikolić // Vojnosanitetski Pregled. - 2008 Mar. - Vol. 65, No. 3. - P. 195-198.

135. Poon, L. C. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks / L. C. Poon, A. Syngelaki, R. Akolekar [et al.] // Fetal Diagnosis and Therapy. - 2013. - Vol. 33, No. 1. - P. 16-27.

136. Rahman, M. M. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis /

M. M. Rahman, S. K.Abe, M. S. Rahman [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. - 2016 Feb. - Vol. 103, No. 2. - P. 495-504.

137. Renshall, L. J. Targeted Delivery of Epidermal Growth Factor to the Human Placenta to Treat Fetal Growth Restriction / L. J. Renshall, F. Beards, A. Evangelinos [et al.] // Pharmaceutics. - 2021 Oct 25. - Vol. 13, No. 11. - P. 1778.

138. Rial-Crestelo, M. Added value of cerebro-placental ratio and uterine artery Doppler at routine third trimester screening as a predictor of SGA and FGR in non-selected pregnancies / M. Rial-Crestelo, R. J. Martinez-Portilla, A. Cancemi [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. - 2019 Aug. - Vol. 32, No. 15. - P. 2554-2560.

139. Ribbert, L. S. Relationship of fetal biophysical profile and blood gas values at cordocentesis in severely growth-retarded fetuses / L. S. Ribbert, R. J. Snijders, K. H. Nicolaides [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 1990 Aug. - Vol. 163, No. 2. - P. 569-571.

140. Roberts, L. A. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction / L. A. Roberts, H. Z. Ling, L. C. Poon [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - 2018 Oct. - Vol. 52, No. 4. - P. 507-514.

141. Saki, F. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes / F. Saki, M. H. Dabbaghmanesh, S. Z. Ghaemi [et al.] // International Journal of Endocrinology & Metabolism. - 2014 Oct 1. - Vol. 12, No. 4. - e19378.

142. Savvidou, M. D. Maternal serum concentration of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and vascular endothelial growth factor in women with abnormal uterine artery Doppler and in those with fetal growth restriction / M. D. Savvidou, C. K.Yu, L. C. Harland [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. - 2006 Dec. - Vol. 195, No. 6. - P. 1668-1673.

143. Schiessl, B. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy / B. Schiessl, B. A. Innes, J. N. Bulmer [et al.] // Placenta. - 2009 Jan. - Vol. 30, No. 1. - P. 79-87.

144. Sehgal, A. Fetal Growth Restriction and Hypertension in the Offspring: Mechanistic Links and Therapeutic Directions / A. Sehgal, B. T. Alexander, J. L. Morrison [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. - 2020 Sep. - Vol. 224. - P. 115-123.e2.
145. Seitz, J. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in *Plasmodium falciparum* Infection / J. Seitz, D. M. Morales-Prieto, R. R. Favaro [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. - 2019 Mar 1. - Vol. 10. - P. 98.
146. Shalaby, F. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice / F. Shalaby, J. Rossant, T. P. Yamaguchi [et al.] // *Nature*. - 1995 Jul 6. - Vol. 376, No. 6535. - P. 62-6.
147. Shi, M. Y. The effect of pre-pregnancy weight and the increase of gestational weight on fetal growth restriction: a cohort study / M. Y. Shi, Y. F. Wang, K. Huang [et al.] // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. - 2017 Dec 6. - Vol. 51, No. 12. - P. 1074-1078. Chinese.
148. Sibai, B. M. Chronic hypertension in pregnancy / B. M. Sibai // *Obstet Gynecol*. - 2002. - Vol. 100. - P. 369-377.
149. Sifakis, S. Placental expression of PAPP-A, PAPP-A-2 and PLAC-1 in pregnancies is associated with FGR / S. Sifakis, V. P. Androutsopoulos, A. Pontikaki [et al.] // *Mol Med Rep*. - 2018 May. - Vol. 17, No. 5. - P. 6435-6440.
150. Silver, R. M. Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth / R. M. Silver // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. - 2018 May. - Vol. 49. - P. 89-102.
151. Smith, C. A. Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945) / C. A. Smith // *J Pediatr*. - 1947 Mar. - Vol. 30, No. 3. - P. 229-243.
152. Smith, G. C. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth / G. C. Smith, J. A. Crossley, D. A. Aitken [et al.] // *Obstet Gynecol*. - 2007 Jun. - Vol. 109, No. 6. - P. 1316-1324.
153. Sovio, U. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP)

study: a prospective cohort study / U. Sovio, I. R. White, A. Dacey [et al.] // *Lancet*. – 2015 Nov 21. –Vol. 386, No. 10008. –P. 2089-2097.

154. Sparks, T. N. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? / T. N. Sparks, Y. W. Cheng, B. McLaughlin [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. –2011 May. –Vol. 24, No. 5. –P. 708-712.

155. Springer, S. Fetal Growth Restriction Is Associated with Pregnancy Associated Plasma Protein A and Uterine Artery Doppler in First Trimester / S. Springer, K. Worda, M. Franz [et al.] // *J Clin Med*. –2023 Mar 26. –Vol. 12, No. 7. –P. 2502.

156. Steller, J. G. Patterns of Brain Sparing in a Fetal Growth Restriction Cohort / J. G. Steller, D. Gumina, C. Driver [et al.] // *J Clin Med*. –2022 Aug 1. –Vol. 11, No. 15. –P. 4480.

157. Stepan, H. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction / H. Stepan, A. Galindo, M. Hund [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. –2023 Feb. –Vol. 61, No. 2. –P. 168-180.

158. Teasdale, F. Idiopathic intrauterine growth retardation: histomorphometry of the human placenta / F. Teasdale // *Placenta*. –1984 Jan-Feb. –Vol. 5, No. 1. –P. 83-92.

159. Thummala, M. R. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis / M. R. Thummala, T. N. Raju, P. Langenberg // *J Pediatr Surg*. –1998 Apr. –Vol. 33, No. 4. –P. 580-585.

160. Todros, T. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction / T. Todros, A. Sciarrone, E. Piccoli [et al.] // *Obstet Gynecol*. –1999 Apr. –Vol. 93, No. 4. –P. 499-503.

161. Tomson, T. Teratogenicity of antiepileptic drugs / T. Tomson, D. Battino, E. Perucca // *Curr Opin Neurol*. –2019 Apr. –Vol. 32, No. 2. –P. 246-252.

162. Townsend, R. Fetal growth restriction in twins / R. Townsend, A. Khalil // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. –2018 May. –Vol. 49. –P. 79-88.

163. Tröger, B. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: A large multicenter study from the German

Neonatal Network / B. Tröger, W. Göpel, K. Faust [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2014. – Vol. 33, No. 3. – P. 238-243.

164. Turan, S. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses / S. Turan, O. M. Turan, C. Berg [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2007 Oct. – Vol. 30, No. 5. – P. 750-756.

165. Unterscheider, J. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study / J. Unterscheider, S. Daly, M. P. Geary [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013 Apr. – Vol. 208, No. 4. – P. 290.e1-6.

166. Uquillas, K. R. Doppler US in the Evaluation of Fetal Growth and Perinatal Health / K. R. Uquillas, B. H. Grubbs, A. E. Prosper [et al.] // *Radiographics.* – 2017 Oct. – Vol. 37, No. 6. – P. 1831-1838.

167. Valiño, N. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome / N. Valiño, G. Giunta, D. M. Gallo [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016 Feb. – Vol. 47, No. 2. – P. 194-202.

168. Velauthar, L. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar, M. N. Plana, M. Kalidindi [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014 May. – Vol. 43, No. 5. – P. 500-507.

169. Vintzileos, A. M. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values / A. M. Vintzileos, A. D. Fleming, W. E. Scorza [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1991 Sep. – Vol. 165, No. 3. – P. 707-713.

170. Visan, V. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PIGF ratio: A case-control study / V. Visan, I. S. Scripcariu, D. Socolov [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019 Jun. – Vol. 98, No. 26. – P. e16069.

171. Vollgraff Heidweiller-Schreurs, C. A. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis / C. A. Vollgraff Heidweiller-Schreurs, M. A. De Boer, M. W. Heymans [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018 Mar. – Vol. 51, No. 3. – P. 313-322.

172. von Dadelszen, P. Pre-eclampsia: an update / P. von Dadelszen, L. A. Magee, // *Curr Hypertens Rep.* – 2014 Aug. – Vol. 16, No. 8. – P. 454.
173. Vuorela, P.. Expression of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in human placenta / P. Vuorela, E. Hatva, A. Lymboussaki [et al.] // *Biol Reprod.* – 1997 Feb. – Vol. 56, No. 2. – P. 489-494.
174. Walker, D. M. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction / D. M. Walker, N. Marlow, L. Upstone [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011 Jan. – Vol. 204, No. 1. – P. 34.e1-9.
175. Walkinshaw, S. A. Fetal biophysical profile scoring / S. A. Walkinshaw // *Br J Hosp Med.* – 1992 Mar 18-31. – Vol. 47, No. 6. – P. 444-448.
176. Wallenstein, M. B. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study / M. B. Wallenstein, L. M. Harper, A. O. Odibo [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012 Jun. – Vol. 25, No. 6. – P. 662-665.
177. Wardinger, J. E. Placental Insufficiency / J. E. Wardinger, S. Ambati // *StatPearls.* – 2020.
178. Weiss, J. L. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study / J. L. Weiss, F. D. Malone, J. Vidaver // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004 Mar. – Vol. 190, No. 3. – P. 745-750.
179. Zhang, S. Placental adaptations in growth restriction / S. Zhang, T. R. Regnault, P. L. Barker [et al.] // *Nutrients.* – 2015 Jan 8. – Vol. 7, No. 1. – P. 360-389.
180. Zhou, H. Regulators involved in trophoblast syncytialization in the placenta of intrauterine growth restriction / H. Zhou, C. Zhao, P. Wang // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023 Jan 31. – Vol. 14. – P. 1107182.