

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Щербакова Елизавета Алексеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ  
ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Алексей Николаевич Баранов

Архангельск – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ. . . . .	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). . . . .	15
1.1 Этиология и патогенез задержки роста плода. . . . .	15
1.2 Классификация задержки роста плода. . . . .	16
1.3 Диагностика задержки роста плода. . . . .	21
1.4 Допплерография кровотоков при задержке роста плода. . . . .	24
1.5 Критерии родоразрешения при задержке роста плода согласно рекомендациям FIGO. . . . .	25
1.6 Ведение беременных с ранней формой задержки роста плода. . . . .	26
1.7 Родоразрешение при ранней форме задержки роста плода. . . . .	27
1.8 Ведение беременных с поздней формой задержки роста плода. . . . .	28
1.9 Родоразрешение при поздней форме задержки роста плода. . . . .	30
1.10 Ведение и родоразрешение беременности с задержкой роста плода в российской клинической практике. . . . .	30
1.11 Прогноз при задержке роста плода. . . . .	33
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. . . . .	35
2.1 Материал исследования. . . . .	35
2.2 Методы исследования. . . . .	37
2.2.1 Общеклинические методы исследования. . . . .	37
2.2.2 Функциональные методы исследования. . . . .	39
2.2.3 Специальные методы исследования. . . . .	41
2.2.4 Изучение исходов новорожденных. . . . .	43
2.2.5 Статистические методы исследования. . . . .	43
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА. . . . .	46
3.1 Соматический и акушерско-гинекологический анамнез пациенток с задержкой роста плода. . . . .	46

3.2 Урогенитальные инфекции при задержке роста плода. . . . .	53
3.3 Течение родов в группах ранней и поздней форм задержки роста плода и контроля. . . . .	60
3.4 Заболеваемость и летальность новорожденных при различных формах задержки роста плода. . . . .	62
3.5 Антенатальная кардиотокография в группах ранней и поздней задержки роста плода и контроля. . . . .	72
3.6 Анализ гистологического исследования плацент в группах ранней и поздней форм задержки роста плода и контроля. . . . .	73
ГЛАВА 4 УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА. . . . .	78
4.1 Ультразвуковые показатели в группах ранней и поздней форм задержки роста плода. . . . .	78
4.2 Допплерографические показатели в группах ранней и поздней форм задержки роста плода. . . . .	82
4.3 Оценка эффективности использования доплерографических показателей ранней и поздней форм задержки роста плода в прогнозировании неблагоприятных исходов. . . . .	84
ГЛАВА 5. СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ГРУППАХ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА. . . . .	91
5.1 Корреляционный анализ параметров клинико-лабораторного исследования матерей и новорожденных с ранней и поздней формами задержки роста плода. . . . .	91
5.2 Калькулятор оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики. . . . .	98
5.3 Обсуждение полученных результатов. . . . .	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. . . . .	111

ВЫВОДЫ. ....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Задержка роста плода (ЗРП) – патологически маленький плод, который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений [1]. При анализе неблагоприятных исходов важно учитывать клиничко-анамнестические факторы матери и различные осложнения беременности [31].

При ЗРП предполагаемая масса (ПМП) или окружность живота (ОЖ) у такого плода ниже 10-го центиля для данного гестационного срока и сочетается с маловодием, патологическим кровотоком в артерии пуповины (АП) и с недостаточными темпами его роста или предполагаемая масса плода ниже 3-го центиля [53].

Наиболее эффективным методом диагностики ЗРП и оценки состояния плода в динамике для своевременного родоразрешения является ультразвуковое исследование с использованием метода доплерографии [61]. Тем не менее, каждый показатель обладает различной прогностической ценностью при прогнозировании неблагоприятных исходов ранней и поздней форм ЗРП [8]. При ранней форме ЗРП в первую очередь, выражается в повышении пульсационного индекса артерии пуповины (ПИ АП), а также увеличенными показателями венозного протока (ВП) вследствие снижения перфузии плаценты. При поздней форме ЗРП отмечается «brain-sparing» эффект, патогенез которого основан на усилении кровотока в головном мозге плода в ответ на длительную гипоксию [33]. Данный эффект приводит к изменению церебро-плацентарного отношения (ЦПО) – отношение ПИ СМА к ПИ АП. Согласно многим исследованиям, оно является более эффективным показателем нарушения кровотоков при поздней форме ЗРП, чем показатели кровотока АП и СМА в отдельности [84]. В последнее время некоторые ученые отмечают важную роль инверсии ЦПО – показателя пупочно-церебрального отношения (ПЦО), которое является более чувствительным предиктором неблагоприятных исходов, по сравнению с ЦПО [99]. Тем не менее,

до сих пор не изучена роль критериев консенсуса Delphi (2016) и ПЦО в прогнозировании исходов и возможность его использования в клинической практике.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Согласно некоторым исследованиям критерии консенсуса Delphi (2016) имеют высокую диагностическую значимость при выявлении плодов с массой тела < 10-го или < 3-го центиля [60]. Тем не менее, возможность их использования совместно с клинико-анамнестическими и другими доплерографическими показателями при прогнозировании неблагоприятных исходов изучена недостаточно. Продолжается научный поиск для построения прогностической модели такой оценки.

### **Цель исследования**

Выявить клинико-лабораторные и ультразвуковые критерии прогнозирования неблагоприятных исходов задержки роста плода для оптимизации ведения беременности, срока и метода родоразрешения.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности анамнеза, клинико-лабораторных показателей, течения процесса гестации у беременных, родов, послеродового периода и перинатальных исходов при задержке роста плода.
2. Изучить изменения ультразвуковых показателей при ранней и поздней формах задержки роста плода.
3. Установить взаимосвязь клинических, ультразвуковых факторов риска при неблагоприятных исходах задержки роста плода.
4. Создать прогностическую модель оценки исходов беременности на основании диагностических критериев задержки роста плода для оптимизации ведения беременности, срока и метода родоразрешения.

### **Научная новизна**

Установлена взаимосвязь клинико-анамнестических данных матери (урогенитальная инфекция, АГ, недостаточный вес, рождение ребенка с ЗРП, курение), новорожденного (асфиксия, ВЖК, синдром ПОН, РДС, внутриутробная инфекция, перинатальная смертность), гистологическими изменениями плаценты (плодные и материнские стромально-сосудистые нарушения) и ультразвуковыми показателями (ПИ АП, ПИ МА и ПЦО, ЦПО, маловодие).

При доплерографическом исследовании у плодов с ранней формой задержки роста выявлены сочетанные нарушения кровотоков в АП, СМА, МА, ВП. При поздней форме ЗРП преобладали изменения церебро-плацентарного и пупочно-церебрального отношений.

Подтверждено, что отклонение показателей МА, ЦПО при ультразвуковом доплерографическом исследовании совместно с клиническими данными (гестационная АГ, ВРВНК) являются предикторами перинатальной смерти при поздней форме ЗРП.

Предикторами гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения при поздней форме ЗРП, являются изменение показателя ПЦО по данным доплерографического исследования и наличие ЗРП при предыдущих беременностях у женщины.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Обосновано определение клинико-анамнестических факторов (урогенитальная инфекция, артериальная гипертензия, рождение ребенка с задержкой роста плода в анамнезе, курение) для выделения группы риска формирования задержки роста плода

При сочетанном нарушении кровотоков и выраженном маловодии обоснован более тщательный мониторинг и своевременное родоразрешение в ранние сроки. При обследовании рекомендовано внедрение показателя ПЦО, учет показателя ЦПО при поздней форме ЗРП и учет показателей ПИ АП, ПИ МА при ранней форме ЗРП при доплерографическом исследовании для улучшения

диагностики ЗРП, более детального мониторинга и своевременного родоразрешения пациенток групп риска.

Комплексный учет измерения количества околоплодных вод, отклонения показателей МА, ЦПО при ультразвуковом доплерографическом исследовании совместно с клиническими данными (гестационная АГ, ВРВНК) при прогнозировании неблагоприятных исходов поздней формы ЗРП станет основой для оптимизации ведения беременности, срока и метода родоразрешения.

Наличие отклонения критерия ПЦО и ЗРП при предыдущих беременностях могут быть учтены врачами акушерами-гинекологами для своевременной транспортировки беременных с поздней формой ЗРП, подготовки и родоразрешения в Перинатальных центрах.

Создан калькулятор оценки неблагоприятных исходов новорожденных на основании диагностических критериев задержки роста плода для оптимизации тактики ведения беременности и сроков родоразрешения (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616277).

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Проведено исследование случай-контроль, в которое методом сплошной выборки было включено 770 пациенток, родоразрешенных в ГБУЗ АО «АОКБ» – Перинатальный центр за период с 2018 по 2022 гг. и у которых установлен диагноз «задержка роста плода», «ЗВУР» по данным медицинской документации. Исследование проведено проспективно и ретроспективно.

Критериями включения в наше исследование являлись: возраст матери от 19 до 45 лет, спонтанно наступившая беременность одним плодом, беременность без пороков развития плода, пренатально установленный диагноз ЗРП, беременные, давшие согласие на принятие участия в исследовании.

Критериями исключения являлись: беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность и пороки развития плода.

Таким образом, в исследование были включены 394 пациентки, соответствующие критериям включения. С выходом новых клинических рекомендаций и пересмотром критериев диагноза ЗРП мы повторно оценили все ранее включенные случаи, их общее количество сократилось до 139 историй родов и новорожденных. Все несоответствующие современным критериям ЗРП случаи были выделены в отдельную группу – 255. Из них до 32 недель – 52 случая, более 32 недель – 203 случая. Далее они составили группы контроля. Из 139 случаев, соответствующих критериям последних клинических рекомендаций (2022), в зависимости от степени выраженности ЗРП, у нас сформировались 2 подгруппы исследования: ранняя форма ЗРП с абсолютными (масса плода менее 3-го перцентиля) и относительными (окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля в сочетании с пульсационным индексом в маточных артериях > 95-го перцентиля и/или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го перцентиля) критериями включения; поздняя с абсолютными (окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля) и относительными (окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля, замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на процентильных графиках роста, церебрально-плацентарное отношение < 5-го перцентиля или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го перцентиля) критериями включения.

Обследование пациенток было проведено согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

В исследовании были использованы общеклинические, лабораторные инструментальные методы. Были проанализированы данные соматического, акушерского анамнеза, данные о течении настоящей беременности, родов,

послеродового периода, а также состоянии здоровья новорожденных и заключения гистологических исследований плацент в изучаемых группах.

Результаты обследования были внесены в электронные Таблицы MS Excel. Для статистической обработки результатов были использованы Microsoft Office Excel 2016 и пакет прикладных программ Stata Inc. (США).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У беременных с задержкой роста плода имеются следующие клиничко-анамнестические особенности: хроническая артериальная гипертензия, рождение ребенка с задержкой роста плода при предыдущих беременностях и курение. Во время беременности высокая частота выявления урогенитальной инфекции и гестационной артериальной гипертензии. При доплерографическом исследовании выраженность нарушений кровотоков находится в обратной зависимости от срока гестации. При ранней форме задержки роста плода в ходе доплерографического исследования преобладали сочетанные нарушения кровотоков в артерии пуповины, среднемозговой артерии, маточной артерии, венозного протока. При поздней форме задержки роста плода преобладали церебро-плацентарное и пупочно-церебральное отношение.

2. При корреляционном анализе определена выраженная взаимосвязь между соматической патологией матерей, заболеваемостью, летальностью новорожденных, и ультразвуковыми, доплерографическими показателями и гистологическими изменениями плацент, а также связь между курением у женщины и рождением ребенка с задержкой роста плода в анамнезе.

3. При поздней форме задержки роста плода отклонение показателей маточной артерии, церебро-плацентарного отношения при ультразвуковом доплерографическом исследовании совместно с клиническими данными (гестационная артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей) являются предикторами перинатальной смерти, а отклонение показателя пупочно-церебрального отношения и наличие беременности с задержкой роста плода в анамнезе – факторы риска гипоксии плода, требующей

преждевременного родоразрешения. Разработанный калькулятор оценки неблагоприятных исходов новорожденных на основании диагностических критериев задержки роста плода позволяет оптимизировать ведение беременности, срок и метод родоразрешения.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки – 770 пациенток, из которых критериям включения соответствовали 394 пациентки. При пересмотре и повторной оценке критериев диагноза ЗРП на финальном этапе выборка составила 139 историй родов и новорожденных. Все, несоответствующие современным критериям ЗРП, случаи были выделены в отдельную группу – 255. Из них до 32 недель – 52 случая, более 32 недель – 203 случая. Далее они составили группы контроля. Представленные регрессионные модели для оценки связи неблагоприятных исходов в перинатальном периоде и клиничко-анамнестических, ультразвуковых данных при поздней форме ЗРП могут быть использованы для создания валидных математических моделей с достаточными уровнями чувствительности и специфичности.

Результаты исследования характеризуются репрезентативностью и достоверностью данных, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационной работы, использованием современных и адекватных методов статистического анализа.

### **Апробация работы**

Результаты исследования были представлены и обсуждены на: 8-м международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, 2021); 10-м Международном конгрессе социальных наук Арктики (Архангельск, 2021); Итоговой научной сессии Северного государственного медицинского университета «От идей М. В. Ломоносова к

современным инновациям: новые технологии в медицине» (Архангельск, 2021); Итоговой научной сессии «Медицина в Арктике: экологические, фундаментальные и прикладные аспекты» (Архангельск, 2022); 24-м Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2023» (Москва, 2023); 8-м Междисциплинарном медицинском форуме «Беломорские зори» (Архангельск, 2023); Региональной научной образовательной конференции акушеров-гинекологов Архангельской области (Архангельск, 2023); 10-м Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2024); 55-й научно-практической конференции акушеров-гинекологов и неонатологов Архангельской области «Развитие службы родовспоможения региона: куда стремимся?» (Архангельск, 2024); 11-м международном молодежном медицинском форуме «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, 2024); 3-м Всероссийском конгрессе «Право на жизнь» (Москва, 2024); 18-м Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2024); 9-м Междисциплинарном медицинском форуме «Беломорские зори» (Архангельск, 2024); Региональной научной образовательной конференции акушеров-гинекологов Архангельской области (Архангельск, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании апробационной комиссии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (28.03.2024, протокол № 3).

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 22-15-20059 «Разработка технологий обработки данных медицинских информационных систем с помощью интеллектуального анализа данных для оценки влияния изменения климата в Арктике на здоровье человека, раннего выявления эпидемий и оценке их последствий, а также прогнозирования осложнений и исходов беременности».

### **Внедрение результатов исследования**

Теоретические положения внедрены в лекционный курс и практические занятия по акушерству и гинекологии для студентов лечебного и педиатрического факультетов на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (СГМУ) (акт внедрения от 16.05.2024). Результаты исследования внедрены в практическую деятельность женской консультации ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая поликлиника № 2» (акт внедрения от 16.05.2024).

По результатам исследования создан калькулятор оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616277.

Внедрение калькулятора оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики позволяет определить тактику ведения и своевременного родоразрешения.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункту 2 – «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», пункту 4 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний» и пункту 6 – «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 6 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах категории К1 и 2 публикации в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 115 источниками, из которых 96 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 32 Таблиц и 4 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в выборе темы и дизайна исследования, обобщении литературных данных, посвященных проблеме задержки роста плода, анализе клинико-лабораторных данных пациенток, включенных в исследование. Автор участвовал в диспансеризации беременных, проведении ультразвуковых и доплерографических исследований, анализе медицинской документации. Также автор систематизировал полученные результаты и сделал выводы на основании полученных данных.

## ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Эпидемиология и этиология задержки роста плода

Задержка роста плода относится к большим акушерским синдромам и является одной из главных причин мертворождения, неонатальной смертности, краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов новорожденных [1]. Определение «задержки роста плода» как «невозможности плода достичь своего потенциала роста вследствие действия патологических факторов», хотя и максимально точно отражает сущность одного из наиболее значимых осложнений беременности, тем не менее, содержит в себе проблему при постановке диагноза, ввиду отсутствия критериев оценки потенциала роста плода [13].

Задержка роста плода возникает при 5–10 % беременностей и связана с заболеваемостью и смертностью в неонатальном периоде вследствие плацентарной недостаточности и недостаточного поступления питательных веществ к плоду. [13, 53]. При этом в Европейских странах варьируется от 3,9 % до 12 % [65, 114]. Согласно исследованиям Gidi N. W. et al. [35] распространенность ЗРП в развивающихся странах в 6 раз выше, чем в развитых странах. В Азии до 75 % патологий новорожденных детей ассоциированы с задержкой роста плода и данная патология преобладает в странах юго-восточной Азии и Китая [35].

При отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе и осложненной беременности частота ЗРП достигает 10–25 %, при этом обратно пропорциональна сроку доношивания беременности и может увеличиваться до 60 % среди родившихся недоношенными [13]. Частота ранней формы ЗРП среди всех плодов составляет 0,5–1,0 % [3], а поздней формы 5–10 %, среди всех ЗРП 70 % – это поздняя форма и 30 % – ранняя форма ЗРП [45, 53].

Задержка роста плода следует дифференцировать с малым для гестационного возраста плодом. Малые для гестационного возраста (МГВ) – это

гетерогенная группа плодов с конституционально малыми размерами и низким риском перинатальных осложнений, у которых ПМП или ОЖ находятся в интервале от 3-го до 9-го процентиля и имеются нормальные доплерографические показатели кровотока [13].

При ЗРП значительно повышается риск неблагоприятных перинатальных исходов. В обзоре Pels A. и соавт. (2019) антенатальная гибель плода зафиксирована в 12 % случаев, 8 % рожденных живыми умерли в неонатальном периоде [45]. В крупном шотландском популяционном когортном исследовании выявили прогрессивное увеличение риска мертворождения в 3,96 раза при беременности с предполагаемой массой плода (ПМП) ниже 10-го центиля по сравнению с беременностями с нормальной ПМП [37].

## **1.2 Классификация задержки роста плода**

Выделяют раннюю (до 32 недель) и позднюю (после 32 недель) формы ЗРП при отсутствии врожденных пороков развития (ВПР). Существуют различия между ранней и поздней формами ЗРП, основанные на клинических и эхографических критериях, разработанных международным консенсусом в рамках протокола Delphi в 2016 году [36] и подтвержденных сообществами ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG, 2020) [55], Международной федерацией акушеров-гинекологов (FIGO, 2021) [53] и Российским обществом акушеров гинекологов (РОАГ, 2022) [13].

При определении формы ЗРП важным является правильная оценка срока гестации. Международным стандартом установления срока беременности является значение копчико-теменного размера плода (КТР) в сроки 9 + 0...13 + 6 недель. При расхождении на 5 и более дней результатов измерения КТР с менструальным сроком необходимо производить коррекцию срока беременности [1]. Беременным групп высокого риска ЗРП, при наличии эхографических отклонений показаны дополнительные динамические

ультразвуковые исследования для оценки темпов роста плода и своевременного родоразрешения [13].

Несмотря на наличие утвержденных ультразвуковых параметров фетометрии для определения предполагаемой массы плода, подходы к диагностике ЗРП могут отличаться, так как на практике зачастую применяются различные центильные Таблицы.

Наиболее распространенные центильные Таблицы Hadlock (1991) и Alexander (1996) основаны на исследованиях одноплодных беременностей в США. Таблица Alexander ориентирована на показатели массы тела новорожденных, а Таблицы Hadlock (1991) созданы на небольшой выборке. Недостатки использования этих Таблиц заключаются в невозможности точно оценить динамику роста плода. В связи с этим были созданы интернациональные проекты Intergrowth-21st (2014) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017). Целью создания являлось появление универсальных центильных Таблиц, отражающей динамику ультразвуковых параметров фетометрии. За основу этих исследований были взяты показатели, полученные у беременных из различных стран мира с высоким и средним уровнем дохода. Интересен тот факт, что были выявлены различия в референсных показателях Таблиц Intergrowth-21 st и ВОЗ [53].

Тем не менее, до сих пор не существует единой центильной Таблицы для оценки роста плода [55]. Популяционные референсные интервалы роста плода оценены ретроспективно и отражают рост плодов в наблюдаемой популяции. Вследствие этого из-за различий между популяциями в разных Таблицах могут быть указаны разные центильные значения для одного и того же параметра фетометрии. Кроме того, данные могут изменяться в случаях патологической беременности, что приводит к неправильной оценке клинической ситуации. Возможность создания универсальных центильных Таблиц подверглась сомнению в некоторых современных исследованиях, поскольку часть случаев может быть классифицирована неправильно [54, 112]. Gardosi J et al. утверждает, что на референсные показатели массы тела плода в большей степени влияют

конституциональные особенности, заложенные генетически, и это необходимо учитывать персонализированно при всех беременностях [56]. Чтобы учесть эти ограничения, были предложены стандарты, в соответствии с которыми в исследования были включены только здоровые плоды при неосложненной беременности.

В большинстве стран мира отсутствуют индивидуализированные центильные таблицы, подходящие для каждой страны и каждой нации в отдельности [112]. Тем не менее, Национальный институт детского здоровья и развития человека (NICHD) создали персонализированные Таблицы, которые включают отдельные диаграммы для белых, черных, латиноамериканских, афроамериканских и азиатских женщин. Таким образом, значения должны быть скорректированы не только с учетом национальности матери, но и с учетом других физиологических факторов, которые, как считается, определяют потенциал роста плода – рост матери, ее вес, паритет и пол плода [53]. Тем не менее, некоторые авторы считают, что динамика размеров и роста плода изменяется по траектории, предложенной еще Hadlock, вне зависимости от нации [112].

В России Медведев М. В. и соавт. (2016) разработали центильные Таблицы, включающие стандартные фетометрические показатели, разработанные на российской популяции, которые получили широкое распространение. Однако сам автор отмечает отсутствие универсальности Таблиц вследствие этнической и конституциональной региональной гетерогенности [12].

Факторы, приводящие к развитию ЗРП, можно разделить на 4 группы: материнские, плацентарные, плодовые и генетические [1]. К материнским относятся: возраст матери (старше 35 лет), паритет, отклонения индекса массы тела от нормальных значений, курение, использование вспомогательных репродуктивных технологий, интенсивная физическая нагрузка, низкокалорийная диета, отягощенный акушерский анамнез, ЗРП при предыдущих беременностях, экстрагенитальные заболевания (АФС, заболевания почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет). К плацентарным факторам относятся различные дефекты пуповины и плаценты. Генетические факторы – генные и хромосомные

нарушения. К плодовым факторам относятся пороки развития и внутриутробные инфекции (TORCH-инфекции и другие) [53]. Считается, что примерно 40 % случаев ЗРП являются идиопатическими [19], а от 5 % до 24 % случаев ЗРП связаны с теми или иными инфекциями [10, 15]. К настоящему моменту задокументированы случаи ЗРП при бактериальных инфекциях, таких как микоплазмоз, листериоз, туберкулез и инфицирование патогенным штаммом *E. Coli* [19]. Традиционно считается, что состав вагинальной флоры матери может повышать вероятность ЗРП. Исследования показали, что одновременное присутствие *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas spp.*, *M. hominis*, *U. urealyticum* и *T. vaginalis* удваивает вероятность ЗРП [19]. В связи с внутриутробным инфицированием часто выявляются различные воспалительные изменения структуры плацент при гистологическом исследовании. Все воспалительные процессы могут быть классифицированы на острые и хронические. Острые воспалительно-клеточные реакции характеризуются восходящим бактериальным инфицированием. Клинически у матери они проявляются в виде хориоамнионита, а у плода в виде фетального и/или пуповинного васкулита [100]. Хронические воспалительные клеточные реакции (виллит, интервиллузит) принято считать результатом гематогенной циркуляции инфекционных агентов. В то же время, при листериозе могут быть выявлены все три компонента: хориоамнионит, виллит и интервиллузит [66].

Пациенток с наличием соответствующих факторов принято выделять в группы риска ЗРП для дальнейшей особой тактики ведения и родоразрешения [13].

В настоящее время уже на сроке 11–13 недель беременности существуют методики расчета риска ЗРП и раннего родоразрешения на основании данных анамнеза матери и результатов различных исследований. На сайте FMF (The Fetal Medicine Foundation) учитываются такие параметры, как расовая принадлежность, возраст, рост, вес, наличие сахарного диабета 2-го типа, хронической артериальной гипертензии, системной красной волчанки, наличие ЗРП в анамнезе у матери, а также курение во время беременности и способ зачатия. При

ультразвуковом исследовании принимают во внимание копчико-теменной размер плода, пульсационный индекс артерии пуповины. Также вносят данные артериального давления матери, уровней плацентарного фактора роста (PIGF) и ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы (PAPP-A) [67].

Согласно консенсусу Delphi (2016) существуют большие и малые критерии диагностики ЗРП. Для постановки диагноза достаточно наличие одного большого критерия и сочетание минимум двух малых критериев. К большим критериям при ранней форме ЗРП относятся: ОЖ менее 3-го центиля, ПМП менее 3-го центиля, нулевой и/или реверсный диастолический кровоток в АП. Малыми критериями являются ОЖ ниже 10-го центиля, ПМП ниже 10-го центиля, пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях (МА) выше 95-го центиля и ПИ в АП выше 95-го центиля [36]. Большими критериями при поздней форме ЗРП являются: окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го центиля. Малыми критериями являются: окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го центиля, замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на процентильных графиках роста, церебрально-плацентарное отношение < 5-го центиля или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го центиля [36].

Многие исследователи считают, что критерии Delphi (2016) имеют высокую прогностическую ценность при выявлении плодов с массой тела < 10-го или < 3-го центиля. Тем не менее, они имеют низкую прогностическую ценность при выявлении неблагоприятных исходов [38, 78].

Необходимость смены критериев диагноза ЗРП и переход на более строгие критерии редко обсуждается в отечественной медицинской литературе [6, 8].

Существуют различия в патогенезе между ранней и поздней формами ЗРП. При ранней ЗРП повышается резистентность кровотока в маточных артериях и в артерии пуповины, а при поздней ЗРП эти показатели могут оставаться в норме. При ранней ЗРП значительно чаще выявляется (39–43 %) преэклампсия, отмечаются высокая перинатальная смертность (16 %) и частые постнатальные осложнения

(29 %) в связи с более выраженным снижением функции плаценты, транспорта кислорода и питательных веществ в системе «мать-плацента-плод» [21].

Существуют предположения, что до проявления клинических признаков гипоксемии у плода, существует «доклиническая» фаза, во время которой уменьшается поступление питательных веществ и кислорода, на что он реагирует замедлением роста и развитием окислительного метаболизма. Возможно, что стандартные доплерографические показатели кровотоков могут быть недостаточно чувствительны, чтобы зарегистрировать начальные проявления гипоксии до развития ЗРП. В некоторых исследованиях доказана важная роль отклонений кровотока при доплерометрии в других сосудах плода-перешейке аорты, передней и задней мозговых артерий- в прогнозировании ЗРП и неблагоприятных исходов [50, 81].

### **1.3 Диагностика задержки роста плода**

Стратегии антенатальной оценки состояния плода при ЗРП включают: кардиотокографию (нестрессовый тест) с помощью компьютеризированных критериев Dawes-Redman [64], показатели биофизического профиля, определение количества околоплодных вод, доплерографию кровотока в пупочной артерии, средней мозговой артерии плода, венозном протоке плода и определение цереброплацентарного соотношения (ЦПО) [23, 30, 94].

В настоящее время для диагностики ЗРП используют: ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерографию плодово-плацентарного и плодового кровотока, кардиотокографию (КТГ) с оценкой кратковременной variability (КВВ, англ. – short term variation, STV – показатель, который оценивает различие между средними пульсовыми интервалами, зарегистрированными в течение предыдущего и последующего промежутка, равного 1/16 минуты (4 с); изучение биофизического профиля плода. Согласно исследованию Gravett C. et al. [74], при ЗРП в три раза чаще наблюдается снижение variability сердечного ритма,

ареактивный нестрессовый тест и характерно угнетение двигательной активности и мышечного тонуса плода.

При физикальном обследовании отставание высоты стояния дна матки на 2 см и более от гестационной нормы позволяет заподозрить ЗРП. Объективную информацию дает ультразвуковая фетометрия, которая проводится в динамике. При ранней или поздней манифестации ЗРП пациенткам должны быть назначены дополнительные УЗИ. При УЗИ следует провести оценку ОЖ, ОГ, БПД, ДБ, ПМП, измерение амниотического индекса. В протоколе фетометрии обязательно следует указать центильные значения ОЖ и ПМП. По мнению FIGO для определения ПМП формула Hadlock является наиболее удачной [53]:

$$\begin{aligned} \text{Log}_{10} \text{ массы плода} = & 1,326 - 0,00326 \times \text{ОЖ} \times \text{ДБ} + 0,0107 \times \text{ОГ} + \\ & + 0,0438 \times \text{ОЖ} + 0,158 \times \text{ДБ} \end{aligned}$$

Не рекомендовано устанавливать диагноз ЗРП на основании одного размера плода, если ОЖ или ПМП не ниже 3-го центиля [13]. Рост плода – это динамичный процесс, и его оценка требует многократных наблюдений [35]. Временной интервал для проведения фетометрии определяется индивидуально, но не должен быть менее 2 недель.

Согласно рекомендациям ISUOG (2024) при УЗ-скрининговом исследовании диагноз ЗРП или МГВ выявляется с большей вероятностью в сроке 36 недель, чем в 32 недели гестации среди общей популяции. Также при скрининге оценка ПМП производится наравне с показателем ОЖ [62].

Следует учитывать, что отставание фетометрических показателей не всегда свидетельствует о ЗРП, так как маленькие размеры плода могут быть обусловлены конституциональными особенностями, то есть могут быть генетически детерминированы [26].

При наблюдении за пациенткой с поздней ЗРП ЦПО является одним из наиболее важных показателей. ЦПО – это расчетная величина, полученная путем деления пульсационного индекса (ПИ) средней мозговой артерии (СМА) на ПИ

артериях пуповины (АП). При наличии ПИ в артерии пуповины > 95-го центиля показан мониторинг ЦПО не реже одного или двух раз в неделю. Несмотря на высокую ценность данного показателя при вычислении ЦПО могут увеличиться ошибки, допущенные при определении ПИ для отдельных сосудов [104]. Некоторые исследователи считают, что пупочно-церебральное отношение (ПЦО), которое является инверсией ЦПО, является более чувствительным предиктором неблагоприятных перинатальных исходов, по сравнению с ЦПО [99]. В исследовании TRUFFLE (2017) была выявлена взаимосвязь показателя ПЦО плода и неврологических заболеваний в постнатальном периоде [99]. Тем не менее, показатель ПЦО недостаточно изучен и нет достоверных сведений об оценке его эффективности совместно с другими доплерографическими показателями при прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов [42]. Исследование кровотока в СМА плода и определение ЦПО в сроках беременности до 32 недель беременности в меньшей степени влияет на выбор срока родоразрешения и прогнозирование неблагоприятных исходов [13].

При ранней ЗРП необходимо детальное анатомическое УЗ-обследование плода, включающее нейросонографию и эхокардиографию, а также обследование на наличие TORCH инфекций. Кроме того, следует предусмотреть проведение кариотипирования плода во всех случаях при ЗРП до 22–24 недель беременности, при выявлении ВПР, маркеров хромосомных аномалий (ХА), при отсутствии данных о результатах комбинированного скрининга 1 триместра и при риске ХА выше 1/1 000. Целесообразно исследование молекулярного кариотипа при ВПР, микроцефалии или укорочении конечностей менее 3-го центиля [43].

Чем меньше ОЖ и ПМП, тем выше риск ЗРП. Так, международный консенсус Delphi [36] предложил использовать пороговое значение ОЖ и ПМП ниже 3-го центиля в качестве единственного диагностического критерия для ЗРП. В случае, если ОЖ и ПМП ниже 10-го центиля диагноз ЗРП следует рассматривать только в сочетании с другими параметрами: результатами доплеровского исследования материнского кровотока (МА) и/или кровотока плода (АП, ЦПО), а также показателями темпов роста ОЖ и ПМП.

Исследования показывают, что адекватная пренатальная идентификация плодов с задержкой роста значительно снижает частоту неблагоприятных перинатальных исходов, мертворождения. Также отечественные авторы отмечают наличие параллельно существующих диагнозов, таких как «плацентарная недостаточность», «фетоплацентарная недостаточность», «хроническая гипоксия плода» и другие, что потенциально может увеличивать долю досрочных оперативных родоразрешений, что ухудшает прогноз как для плода, так и для матери [6, 7, 18].

#### **1.4 Допплерография кровотоков при задержке роста плода**

Задержка роста плода обусловлена прогрессирующими нарушениями маточно-плацентарного и плодового кровотоков.

Сохранение высокого ПИ в МА (выше 95-го центиля) связано с плацентарной недостаточностью и недостаточностью кровоснабжения плаценты [87]. Допплерографические показатели при ЗРП характеризуются централизацией кровообращения плода. Снижение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии (СМА) плода ассоциировано с уменьшением артериального насыщения крови кислородом. Увеличение мозгового кровотока является проявлением компенсаторной централизации плодового кровообращения при внутриутробной гипоксии в условиях сниженной плацентарной перфузии и заключается в перераспределении крови с преимущественным кровоснабжением жизненно-важных органов (головной мозг, миокард, надпочечники). Эта закономерность получила название «brain sparing effect» [12]. В этих случаях индекс резистентности (ИР) или ПИ выше 95-го центиля в АП, а в СМА ниже 5-го центиля [92].

Снижение скорости кровотока в венозном протоке плода, отсутствие или реверсная а-волна, вызваны прогрессирующей дилатацией перешейка венозного протока с целью увеличения кровотока к сердцу для компенсации прогрессирующей кислородной недостаточности [45].

Нарушения кровотока в венозном протоке при ранней форме ЗРП являются поздними и ассоциируются с неблагоприятными исходами [23]. Согласно консенсусу Delphi наиболее обосновано принятие решения о досрочном родоразрешении на выявлении отсутствия а-волны в венозном протоке плода и патологических КТГ [36].

При ранней ЗРП (менее 32 недель) одним из ведущих диагностических критериев является отсутствие конечного диастолического кровотока в АП, который должен сочетаться с малыми критериями ЗРП (ОЖ или ПМП ниже 10-го центиля; ПИ выше 95-го центиля либо в АП, либо в МА) [35]. Для установки диагноза поздней ЗРП ( $\geq 32$  недель) может быть достаточно наличия малых критериев (ОЖ или ПМП ниже 10-го центиля, ПИ в АП выше 95-го центиля) [35].

Согласно клиническим рекомендациям РОАГ с целью своевременной диагностики нарушений гемодинамики беременную пациентку группы высокого риска ЗРП следует направлять на ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока в объеме определения ПИ в артерии пуповины и маточных артериях во втором триместре (при сроке беременности 18–20 + 6 недель), а в третьем триместре беременности (при сроке беременности 30–34 недели) исследования следует дополнить измерение ПИ в СМА и вычислением ЦПО [13].

### **1.5 Критерии родоразрешения при задержке роста плода согласно рекомендациям FIGO**

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) преждевременные роды являются ведущей причиной гибели детей до 5 лет, особенно в развивающихся странах, поэтому проведение своевременного родоразрешения крайне важно для улучшения перинатальных исходов [115].

Абсолютными показаниями для родоразрешения согласно критериям FIGO (2021) вне зависимости от срока гестации являются: наличие сопутствующей патологии матери, снижение STV менее 2,6 миллисекунд при компьютерном

анализе КТГ, повторяющиеся децелерации, синусоидный ритм или отсутствие variability сердечного ритма плода по данным КТГ, биофизический профиль менее 4/10 [53].

Относительными показаниями к родоразрешению в сроке беременности более 26 недель являются отсутствие или реверсный кровоток с отрицательной а-волной в венозном протоке, STV менее 3,0 миллисекунд (при компьютерном анализе КТГ) и биофизический профиль плода менее 6/10. При сроке более 30 недель показания изменяются – это нулевой или обратный конечный диастолический кровоток в АП, STV менее 3,5 миллисекунд. При поздней форме ЗРП – это отсутствие конечного диастолического кровотока в АП и критерии КТГ при ее компьютерном анализе (STV менее 4,5 миллисекунд) [53].

Следует отметить, что критерии FIGO [53] по ведению и родоразрешению при ранней и поздней форме ЗРП идентичны параметрам консенсуса Delphi [36].

### **1.6 Ведение беременных с ранней формой задержки роста плода**

При ранней ЗРП гипоперфузия плаценты характеризуется аномальной трансформацией спиральных артерий, патологическим строением ворсин и мультифокальными инфарктами. Все это приводит к так называемой «плацентарной недостаточности» и составляет основу для обусловленной плацентой ЗРП [69].

Аномальные показатели кровотока в МА, АП являются первыми изменениями при ранней ЗРП и могут сохраняться в течение многих недель, прежде чем произойдет серьезное ухудшение состояния плода [69]. В дальнейшем появляется реверсный конечный диастолический кровоток в АП, прогрессирующее снижение кровотока в венозном протоке и полиорганная недостаточность плода [77].

Нарушение работы сердца плода может предшествовать или происходить параллельно с изменением STV, проявляясь в виде аномальных показателей ЧСС,

спонтанных повторяющихся децелераций на КТГ, что является признаком тяжелой гипоксии плода, ведущей к его антенатальной гибели [53].

В настоящее время не существует эффективной терапии ранней формы ЗРП, однако своевременная диагностика и лечение тяжелой преэклампсии позволяет пролонгировать многие беременности с данной патологией [110].

Нарушение кровотока в СМА, когда значения ПИ и ЦПО становятся ниже нормативных (менее 5-го центиля) – один из основных параметров, который проявляется при ранней ЗРП [60]. С появлением нарушений кровотоков в СМА, немаловажным является определение частоты наблюдения за изменением плодово-плацентарного кровотока. Прогрессивное ухудшение кровотока в АП требует доплерографического мониторинга каждые 2–3 дня. При появлении в АП нулевого или реверсного диастолического кровотока показано срочное родоразрешение [53].

### **1.7 Родоразрешение при ранней форме задержки роста плода**

Согласно критериям FIGO [33], целью ведения беременных с ЗРП является пролонгирование беременности для профилактики синдрома дыхательных расстройств при выраженной незрелости плода.

Беременность при ЗРП в сроке от 24 + 0 до 25 + 6 недель беременность ведется персонализировано. Если при ранней ЗРП в ходе проведения доплерографии выявляется реверсный диастолический кровоток в АП с сохранением положительной а-волны в венозном протоке и нормальных результатах компьютерной КТГ (STV больше или равно 2,6 миллисекунд при сроке 26 + 0...28 + 6 недель; STV больше или равно 3 миллисекунд при сроке 29 + 0...31 + 6 недель; отсутствие спонтанных повторных децелераций), то показано оперативное родоразрешение в сроке после 30 недель. Интенсивное наблюдение в данном случае включает доплерографию каждые 24 часа с определением ПИ в АП и оценку кровотока в венозном протоке плода, а также

оценку показателя кратковременной variability (STV) по данным компьютерной КТГ [53].

При ранней ЗРП в 26–32 недели пролонгирование беременности возможно до появления отрицательной а-волны в венозном протоке и/или патологических результатов компьютерной КТГ. При наличии реверсного кровотока в артерии пуповины и отрицательной а-волны в венозном протоке (сохраняющейся более 12 часов) и/или патологических результатах компьютерной КТГ до 26 недель необходимо рассмотреть вопрос о досрочном оперативном родоразрешении [53].

Если компьютерный анализ КТГ недоступен, то выбор времени для родоразрешения должен основываться на изучении показателей доплерографии в венозном протоке, а также традиционной КТГ и оценки биофизического профиля плода [26].

В большинстве случаев при ранней ЗРП показано кесарево сечение. В сроке 24–33 + 6 недель беременности рекомендована антенатальная профилактика РДС плода дексаметазоном, а также дополнительное введение сульфата магния с целью нейропротекции плода за 24 часа до родоразрешения [28].

Многие исследователи считают, что досрочное родоразрешение представляет собой единственное решение проблемы ранней формы ЗРП, препятствующее развитию тяжелых последствий гипоксии и ацидоза, которые могут привести к перинатальной заболеваемости и смертности [59]. С другой стороны, решение о родоразрешении должно быть принято с учетом возможных осложнений, вызванных недоношенностью [109].

### **1.8 Ведение беременных с поздней формой задержки роста плода**

При поздней форме ЗРП кровотоки АП и в венозном протоке, биофизический профиль плода становятся патологическими незадолго до неблагоприятного исхода, поэтому они не являются информативным для длительного динамического контроля состояния плода [20, 109].

Плоды с поздней формой ЗРП, по-видимому, имеют пониженную толерантность к гипоксемии, что выражается в следующих изменениях при КТГ – пролонгированные акцелерации, спонтанные децелерации, повышение вариабельности сердечного ритма или монотонный сердечный ритм. Таким образом, частый (каждые 2-3 дня) мониторинг (определение ПИ в АП, СМА, КТГ) при беременности с поздней ЗРП оправдан также, как и для беременных с ранней формой ЗРП [83].

При поздней форме ЗРП, как правило, нарушено созревание плаценты, но изменения ворсинчатого дерева менее выражены, чем при ранней форме ЗРП. В результате кровотока в АП, может быть не нарушен, но при этом поступление питательных веществ и кислорода к плоду снижается. Плод страдает от состояния гипоксии, что выражается в нарушении кровотока в СМА (снижение ЦПО менее 5-го центиля) при нормальных показателях кровотока в АП. Некоторые исследователи считают, что при наблюдении ранней формы ЗРП важно обращать больше внимание на кровоток АП, при поздней форме – на кровоток в СМА [72].

При поздней ЗРП при сохранении положительного диастолического кровотока в АП необходимо еженедельно проводить доплерографическое наблюдение с определением ПИ в АП, СМА и расчетом ЦПО [1, 26].

В настоящее время ПИ СМА и ЦПО являются наиболее важными доплерографическими параметрами при наблюдении за плодами с поздней формой ЗРП. При наличии ПИ АП больше 95-го центиля или ПИ СМА ниже 5-го центиля и ЦПО ниже 5-го центиля показан мониторинг доплерографии ПИ АП плода не реже одного раза в 2-3 дня, а также может быть поставлен вопрос о досрочном родоразрешении [11].

Проведенное Crimmins S. et al. (2019) ретроспективное сравнение доплерографических показателей плодов и исходов у беременных с ЗРП, показало, что после 34 недель гестации средний интервал между низким ПИ СМА и мертворождением составлял  $\leq 5$  дней. Полученные авторами данные позволяют предположить, что при позднем ЗРП после 34 недель гестации доплерография может потребоваться дважды в неделю [22].

### **1.9 Родоразрешение при поздней форме задержки роста плода**

При поздней форме ЗРП родоразрешение рекомендовано в 34–37 недель беременности при стойком (с интервалом 12 часов) снижении ЦПО ниже 5-го центиля, из-за повышенного риска антенатальной гипоксии плода. При нормальных показателях ЦПО (более 5-го центиля) родоразрешение проводится после 38–39 недель. В исследовании MacDonald T. M. и др. показано, что наиболее значимой в плане прогноза неблагоприятных перинатальных исходах при подозрении на ЗРП является определение ЦПО в сочетании с ПИ АП [30].

Society for Maternal-Fetal Medicine [109] рекомендует при ПМП между 3-м и 10-м центилем и нормальных показателях УЗ-доплерографии проводить родоразрешение в 39–40 недель гестации. Однако, при тех же условиях, но когда ПИ АП выше 95-го центиля целесообразна индукция родов в 34–39 недель. При нулевом диастолическом кровотоке в артерии пуповины доплерографическое наблюдение требуется каждые 24–48 часов [67].

### **1.10 Ведение и родоразрешение беременности с задержкой роста плода в российской клинической практике**

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и РОАГ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022) рекомендовано направлять беременную пациентку группы высокого риска ЗРП на ультразвуковую доплерографию маточно-плацентарного кровотока в объеме определения ПИ в АП и МА во втором (при сроке беременности 18–20 + 6 недель) и в третьем триместрах беременности (при сроке беременности 30–34 недели) в динамике с целью своевременной диагностики нарушения кровотока и планирования наблюдения и родоразрешения. Допплерография в ВП, СМА и МА не показана при рутинном скрининге. При наличии ПИ в АП выше 95-го центиля показан мониторинг ЦПО не реже одного или двух раз в неделю [13].

Для оценки состояния плода рекомендовано проведение доплерографии в объеме: ПИ АП, ПИ СМА, ЦПО с 32 недель беременности 1-2 раза в неделю; КТГ 1-2 раза в неделю с 37 недель беременности в случаях ЗРП с ПМП ниже 3-го центиля и отсутствием нарушений кровотока и маловодия. Для определения оптимального срока родоразрешения проведение ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока в объеме: ПИ АП, ВП каждые 24–48 часов, КТГ 1-2 раза в день необходимо в случаях ЗРП с нулевым диастолическим кровотоком в ПА. В случаях ЗРП с реверсным диастолическим кровотоком в АП рекомендована госпитализация, стационарное проведение доплерографии маточно-плацентарного кровотока в объеме: ПИ АП, венозный проток каждые 24 часа, КТГ 2 раза в день. В случаях ЗРП с нарушениями кровотока в ВП (нулевая и/или реверсная а-волна) рекомендовано проведение ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока в объеме: ПИ АП, ВП каждые 24 часа, КТГ 2 раза в день [13].

Рекомендовано родоразрешение после 37–39 недель беременности при нормальных показателях ЦПО у беременной с МГВ плодом. Родоразрешение рекомендовано в 36–38 недель беременности в случаях ЗРП с ПМП ниже 3-го центиля при отсутствии нарушений показателей гемодинамики плода и маловодия. При ЗРП с нарушениями доплерографических показателей (повышение ПИ в артериях пуповины или маточных артериях или снижение ЦПО) и маловодием целесообразно досрочное родоразрешение в 34–37 недель беременности. При выявлении поздней ЗРП до 34 недель и нормальных показателях кровотока в системе мать-плацента-плод необходимо продолжить динамическое наблюдение и пролонгировать беременность до достижения зрелости плода. Родоразрешение в 32–34 недели беременности показано в случаях ЗРП с нулевым диастолическим кровотоком в АП, а при реверсном диастолическом кровотоке в АП – родоразрешение в 30–32 недели. А при выявлении нарушений кровотока в венозном протоке (нулевая или реверсная а-волна) родоразрешение следует проводить в 26–30 недели беременности [13].

Важно понимать, что плоды с ПМП ниже 3-го центиля имеют высокий риск мертворождения, примерно в 1 случае на 10 012 родов, следовательно, продолжительность этих беременностей не должна превышать 38 недель гестации, вне зависимости от результатов доплерографии. Кроме того, эти данные подчеркивают важность мониторинга темпов роста плода для своевременного родоразрешения [58].

Индукция родов показана при различных акушерских осложнениях беременности, но не рекомендуется при критических изменениях кровотока в пупочной артерии (отсутствие или реверсный конечный диастолический кровоток) по данным доплерографии. Необходимо учитывать показатели STV менее 4,5 мс, спонтанные повторяющиеся децелерации по КТГ, сниженный биофизический профиль плода (менее 4), ухудшение состояния матери [42]. Целесообразно родоразрешение путем кесарева сечения беременной с ЗРП при наличии одного или нескольких следующих признаков: патологические данные КТГ, нулевой или реверсный диастолический кровоток в АП, показания со стороны матери [13].

Родоразрешение беременной с ЗРП показано при спонтанном повторяющемся стойком неспровоцированном замедлении ЧСС плода (децелерации). При показателях STV по данным кКТГ  $< 3,5$  мс в 32–33 недель и  $< 4,5$  мс в сроке беременности  $\geq 34$  недель так же показано досрочное родоразрешение. Не рекомендуется родоразрешение через естественные родовые пути беременной с ЗРП и тазовым предлежанием при ПМП  $< 2\,000,0$ – $2\,500,0$  г [13].

У беременной с ЗРП при наличии одного или нескольких следующих признаков: патологические данные КТГ, нулевой или реверсный диастолический кровоток в артериях пуповины, нарушения кровотока в ВП по данным УЗ-доплерографии или появление показаний со стороны матери целесообразно оперативное родоразрешение. При ранней ЗРП регионарная анестезия как в родах через естественные родовые пути, так и при плановом кесаревом сечении является предпочтительной [13].

### 1.11 Прогноз при задержке роста плода

При ЗРП повышена частота осложнений раннего неонатального периода, мертворождений и неблагоприятных исходов для новорожденных, включающих асфиксию при рождении (16 %), аспирацию меконием (5 %), гипогликемию (22 %), гипотермию (56 %) и поражение центральной нервной системы (до 46 %) [63]. В исследовании Malacova E. et al., более 50 % мертворождений приходится на детей с задержкой роста плода или малых к гестационному сроку [95]. Tai-Hui Xia et al. показали, что новорожденные с задержкой роста на 45 % чаще имели бронхолегочную дисплазию или погибали от осложнений патологии дыхательной системы, чем новорожденные без ЗРП [49].

Поздними неблагоприятными исходами для детей, рожденных с ЗРП в постнатальном периоде, являются: задержка физического и нервно-психического развития, ментальный дефицит; формирование метаболического синдрома, развитие инсулинорезистентности, сахарного диабета II типа, ожирения, гипертонии, дислипидемии, нарушение зрения и слуха и др. [63]. Согласно исследованию Hee Sun Kim и др., 17 % детей от 3 до 5 лет, родившихся с задержкой роста, имели уровень коэффициента интеллекта (IQ) ниже среднего (< 85) [34].

При ЗРП, в особенности ее ранней формы, важным является четкое формулирование показаний к пролонгированию и прерыванию беременности. Целесообразно обсуждение вопросов о проведении объема реанимационных мероприятий всем новорожденным. Для определения индивидуализированной тактики ведения таких беременностей важно учитывать и мнение родителей ребенка. С помощью интенсивной и реанимационной терапии удастся возвращать к жизни ранее обреченных на гибель недоношенных детей. Вместе с тем внедрение в перинатологию новых технологий привело к возникновению множества сложностей этического, психологического и социального характера [63, 95]. Важным для будущих исследований является вопрос – может ли досрочное родоразрешение при ЗРП быть более эффективной тактикой (за счет

уменьшения воздействия факторов, приведших к ЗРП) по сравнению с выжидательной тактикой и пролонгированием беременности. В таких исследованиях учитываются данные перинатальной заболеваемости и смертности в зависимости от срока гестации и формы ЗРП, а также исследуются новые информативные маркеры нарушений функционального состояния плода при задержке его роста [67].

Проблемы, связанные с недоношенностью, в том числе и этического плана, остаются крайне важными для здравоохранения всего мира. Статистика свидетельствует о наличии высокой смертности (до 2,5 %) среди таких детей, прежде всего в раннем постнатальном периоде [22]. Известно, что, несмотря на увеличение выживаемости глубоко недоношенных детей, у них остается высокая вероятность развития психоневрологических и ряда других осложнений, приводящих в последующем к инвалидности. Ранняя диагностика, тщательное наблюдение и своевременное родоразрешение беременных с ЗРП имеют решающее значение для пренатального и постнатального исходов. Тем не менее, ведение беременных с ЗРП все еще вызывает дискуссии и разногласия.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материал исследования

На базе перинатального центра Архангельской областной клинической больницы был проведено исследование 394 женщин, беременность которых протекала на фоне задержки роста плода, а также выполнен анализ историй родов и новорожденных с установленным диагнозом ЗРП, родившихся с 2018 по 2022 гг. Отбор исследуемых женщин был проведен методом сплошной выборки. Исследование проведено проспективно и ретроспективно.

Критериями включения в основную группу являлись женщины, беременность которых протекала на фоне задержки роста плода в возрасте 18–45 лет, а также женщины со спонтанно наступившей одноплодной беременностью, в сроке 18 + 0...40 + 3 недель. Из исследования исключены женщины, у которых беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий, женщины, имеющие многоплодную беременность, женщины с выявленным пороком развития плода, а также женщины, отказавшиеся от принятия участия в исследовании.

В установлении диагноза ЗРП в отечественной клинической практике в разное время были использованы различающиеся критерии. В 2021 году, с выходом проекта клинических рекомендаций «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» [13] и пересмотром критериев диагноза ЗРП мы оценили все ранее включенные случаи, их общее количество сократилось до 139 историй родов и новорожденных.

Из 139 случаев, соответствующих критериям последних клинических рекомендаций (2021), в зависимости от степени выраженности ЗРП, у нас сформировались 2 подгруппы исследования: ранняя форма ЗРП с абсолютными критериями включения (масса плода менее 3-го перцентиля), ранняя форма ЗРП с относительными критериями включения: (окружность живота и/или

предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля в сочетании с пульсационным индексом в маточных артериях > 95-го перцентиля и/или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го перцентиля); 2) поздняя с абсолютными критериями (окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля) и поздняя с относительными (окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля, замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на процентильных графиках роста, церебрально-плацентарное отношение < 5-го перцентиля или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го перцентиля). Остальные случаи, несоответствующие критериям диагноза ЗРП, мы отнесли к группам контроля.

Были проанализированы данные соматического, акушерского анамнеза, данные о течении настоящей беременности, родов, послеродового периода, заключения гистологических исследований плацент, а также состоянии здоровья новорожденных.

При анализе неблагоприятных исходов мы учитывали летальность в раннем и позднем неонатальном периоде, а также значимую заболеваемость новорожденных такую, как внутриутробные инфекции, полиорганная недостаточность, внутрижелудочковые кровоизлияния, тяжелая асфиксия, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, неонатальная желтуха, ретинопатия, тугоухость.

Все пациентки были осведомлены о целях и задачах исследования, этапах его проведения и дали информированное согласие на участие. Автором исследования был персонально произведен анализ данных историй родов и новорожденных, также диссертант принял участие в ведении беременности на различных ее этапах у пациенток, включенных в исследование. Далее был выполнен анализ и статистическая обработка клинико-анамнестических данных и результатов исследования.

## **2.2 Методы исследования**

При выполнении данного исследования были применены следующие принципы:

- 1) комплексный анализ соматического, акушерского анамнеза и течения настоящей беременности, частотой развития ЗРП;
- 2) применение сочетания различных методов исследования с целью их комплексной оценки;
- 3) использование современных методов статистической обработки для анализа данных.

В данной работе были использованы следующие методы:

- 1) общеклинические методы исследования;
- 2) функциональные методы исследования:
  - ультразвуковое исследование;
  - доплерографическое исследование фето-плацентарного (ПИ АП), маточно-плацентарного (ПИ МА) и плодового кровотоков (ПИ СМА, ВП), а также отношения (ЦПО, ПЦО);
  - антенатальная кардиотокография;
- 3) специальные методы исследования:
  - гистологическое исследование плаценты;
- 4) изучение исходов новорожденных;
- 5) статистический анализ данных.

### **2.2.1 Общеклинические методы исследования**

Всем пациенткам выполнено диспансерное обследование согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и приказу

Минздрава России от 20.10.2020 № 1130 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

В ходе исследования был проведен анализ данных анамнеза, который включал: возраст, перенесенные ранее и имеющиеся в наличии соматические, в том числе гинекологические заболевания. Клиническое обследование включало такие параметры, как осмотр, измерение роста и массы тела, оценка состояния молочных желез, а также состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

Гестационная АГ была диагностирована после 20 недель беременности. Критерием АГ у беременных являлись уровни систолического АД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического АД  $\geq 90$  мм рт. ст. Измерение АД производилось на обеих руках, если получались разные результаты, то ориентировались на более высокие значения. Повышение уровня АД, было подтверждено как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее четырех часов. Для систолического и диастолического АД учитывали среднее значение по двум визитам на этапе скрининга. Индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан, как отношение показателя веса (кг) к квадрату роста в метрах. Учитывалась недостаточная масса тела ( $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>). Факт курения и рождения ребенка с ЗРП был подтвержден в ходе опроса пациентки и указания в медицинской документации. Диагноз варикозного расширения вен нижних конечностей (ВРВНК) был подтвержден при наличии контурирующихся и видимых в положении стоя узловатых и/или извитых подкожных вен диаметром более 3 мм или при ранее проведенном ультразвуковом исследовании нижних конечностей (стадия С2 и более).

Для определения предполагаемой даты родов были использованы методы, основанные на дате первого дня последней менструации, продолжительности и регулярности менструального цикла, сроке беременности при первой явке в женскую консультацию и данных ультразвукового исследования во время беременности. Основываясь на акушерских приемах Леопольда, при наружном исследовании устанавливали положение, предлежание, вид и позицию плода, при доношенной беременности определяли предполагаемую массу плода по

формулам (Жордания, Якубовой), с помощью измерения окружности живота и ВДМ, выслушивали сердцебиение плода с помощью акушерского стетоскопа. Показатели высоты стояния дна матки были оценены с помощью центильных значений Таблиц INTERGROWTH-21st. Был проведен осмотр наружных половых органов, исследование влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануальное влагалищное исследование. В ходе исследования учитывали особенности течения беременности, состояние новорожденного. Были проведены такие лабораторные исследования, как клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, определение групповой и резус-принадлежности. Были проанализированы заключения микроскопических исследований слизистой оболочки мочеполовых путей, микробиологических, молекулярно-биологических (ПЦР на *Chlamydia trachomatis*) исследований из цервикального канала и мочи матерей при беременности во всех подгруппах на амбулаторном этапе и в стационаре, а также микробиологических исследований с поверхности последа и крови, мочи, кала, зева, мокроты у новорожденных.

В неонатальном периоде диагноз ЗРП был установлен врачами неонатологами с учетом центильной шкалы центильных шкал INTERGROWTH-21st для доношенных и недоношенных детей.

### **2.2.2. Функциональные методы исследования**

Ультразвуковое исследование и оценка доплерографических показателей кровотока фето-плацентарного комплекса проводились на диагностической ультразвуковой системе экспертного класса Voluson E8 GE в Перинатальном центре г. Архангельска трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками. Срок беременности был установлен с помощью значения копчико-теменного размера плода (КТР) в сроки 9 + 0...13 + 6 недель. При расхождении на менее 5 дней результатов измерения КТР с менструальным сроком произведена коррекция срока беременности. В ходе ультразвукового исследования была проанализирована структура плода, чтобы исключить наличие врождённых

пороков развития, а также оценивалось сердцебиение. Рассчитывались такие фетометрические показатели, как бипариетальный размер, лобно-затылочный размер, окружность головы (ОГ), размер мозжечка, поперечный размер живота, передне-задний размер живота, окружность живота (ОЖ), длина бедра (ДБ). В дальнейшем была определена предполагаемая масса плода (ПМП) по Hadlock и сравнение параметров (ПМП, ОЖ, ОГ, ДБ) с нормативными для соответствующего гестационного срока на основании центильной шкалы INTERGROWTH-21st. Расположение и степень зрелости плаценты были оценены по Grannum. Также проведено измерение объема амниотической жидкости, оценка длины шейки матки, расположения пуповины и определение количества сосудов в ней.

Допплерографическое исследование маточно-плацентарного, фето-плацентарного и плодового кровотоков производилось трансабдоминальным датчиком на аппаратах экспертного класса Voluson E8 GE с 18 недель гестации. Учитывались следующие показатели кровотока: фето-плацентарного (ПИ АП), маточно-плацентарного (ПИ МА) и плодового кровотоков (ПИ СМА), а также отношения (ЦПО, ПЦО). Скорость кровотока в АП установлена на свободно располагающейся петле пуповины, кровотоков в средней мозговой артерии (СМА) оценен проксимальнее места, где артерия выходит из Виллизиева круга. Измерение кровотока в маточных артериях выполнено при продольном сканировании стенки малого таза. После определения области бифуркации общей подвздошной артерии, датчик перемещали к боковой стенке матки до получения изображения кровотока маточной артерии. Автоматически отслеживались кривые скорости кровотока. Пульсационный индекс (ПИ) был рассчитан как отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростям к средней скорости кровотока, в среднем за три или более последовательных сердечных цикла. Церебро-плацентарное отношение (ЦПО) рассчитывали, как отношение ПИ СМА к ПИ АП, а ПЦО рассчитывали, как отношение ПИ АП к ПИ СМА.

В ходе исследования использовались референсные значения ЦПО, ПИ АП, ПИ МА из клинических рекомендаций «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022) [10]. ПИ АП оценивалось на основании центильных Таблиц INTERGROWTH-21st. ПИ МА было оценено с учетом центильных Таблиц по Gomez [68]. На основании центильных Таблиц, предложенных Фондом Медицины Плода, было проанализировано ЦПО. Референсные значения пупочно-церебрального отношения (ПЦО) были использованы из проспективного исследования G. Acharya, C. Ebbing (2020) [8].

Диагноз ЗРП пренатально устанавливался на основании абсолютных и относительных критериев согласно консенсусу Delphi (2016). Учитывалось наличие одного абсолютного критерия и сочетание минимум двух относительных критериев. К абсолютным критериям при ранней форме ЗРП относятся: ОЖ менее 3-го центиля, ПМП менее 3-го центиля, нулевой и/или реверсный диастолический кровоток в АП. Относительными критериями являются ОЖ ниже 10-го центиля, ПМП ниже 10-го центиля, пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях (МА) выше 95-го центиля и ПИ в АП выше 95-го центиля [36]. К абсолютным критериям при поздней форме ЗРП относятся: окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го центиля. Относительными критериями являются: окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 10-го центиля, замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на процентильных графиках роста, церебрально-плацентарное отношение < 5-го центиля или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го центиля.

### **2.2.3 Специальные методы исследования**

#### Патологоанатомическое исследование плацент

При осмотре плаценты после родов проводилась её макроскопическая оценка, включающая верификацию целостности структуры, наличие гематом и

оценка пуповины. Также был взят бактериологический посев с плодовой и материнской поверхностей. В день родов плаценты были помещены в индивидуальные полиэтиленовые контейнеры, маркировались и транспортировались без предварительной фиксации в патоморфологическую лабораторию. Далее осуществлялось детальное исследование и взвешивание трёх отдельных компонентов плаценты: пуповины, оболочек и ворсинчатой части, что позволяло провести комплексную оценку их морфологического состояния.

Проводилось макроскопическое и микроскопическое исследование.

Макроскопическое исследование плаценты представляет собой комплексный метод, включающий в себя:

- 1) осмотр и макроскопическое описание пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части;
- 2) раздельное взвешивание ворсинчатой части плаценты, пуповины и плодных оболочек;
- 3) плацентометрия: измерение трёх измерений плацентарного диска (длина, ширина и толщина) имеет ограниченное диагностическое значение по сравнению с определением массы структурных элементов. В исследовании мы ограничились измерением диаметра и толщины;
- 4) расчет плацентарно-плодного коэффициента, который представляет собой отношение массы плаценты к массе плода.

Эти процедуры являются неотъемлемой частью общей оценки состояния плаценты и плода, предоставляя важную информацию для диагностики и планирования лечения.

При микроскопическом исследовании выполнена фиксация тканей плаценты, при которой был использован раствор формалина 10 %. Были выделены 8 образцов (2 фрагмента пуповины, 2 ролла оболочек, 2 фрагмента базальной пластины с ворсинчатой и 2 фрагмента децидуальной пластины с ворсинами).

Микроскопическое исследование включало в себя:

- 1) анализ пуповины;

- 2) анализ плодных оболочек;
- 3) анализ ворсинчатой части.

При анализе данных гистологического исследования плацент в исследовании были использованы рекомендации, разработанные Amsterdam Placenta Workshop Group (2014). Согласно предложенной ими классификации, все патологические изменения плаценты разделены на три группы: сосудистые нарушения, воспалительные и так называемые другие [19].

#### **2.2.4 Изучение исходов новорожденных**

В рамках проведённого исследования новорождённые были осмотрены неонатологом или детским реаниматологом, в случаях, когда возникала необходимость в срочных реанимационных мероприятиях. После родов проводилась оценка состояния новорожденных с использованием шкалы Апгар, а также фиксировались их антропометрические данные, включая массу и рост. В дальнейшем было изучено течение и осложнения раннего неонатального периода, оценивались показатели ранней и поздней неонатальной смерти. Смерть плодов или новорожденных была зафиксирована врачами ультразвуковой диагностики или врачами-неонатологами. В дальнейшем, на этапе анализа когорты была разделена на две группы – с наличием или отсутствием перинатальной смерти. Группы сравнивались по величине (для непрерывных переменных) и частоте (категориальные переменные) потенциальных предикторов, взятые на основании результатов исследования TRUFFLE (2015) и диагностических критериев консенсуса Delphi (2016).

#### **2.2.5 Статистические методы исследования**

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ прикладного статистического анализа (Stata 18 (Stata Corp., TX, USA), Microsoft Excel) с использованием методов параметрической и

непараметрической статистики. Нормальность распределения признаков в выборке оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Распространенность бинарных факторов риска представляли в виде процентных долей, а непрерывных в виде медиан и квартилей для непараметрического распределения и в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для параметрического распределения. Сравнение центральных тенденций ультразвуковых показателей между группами сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни. Категориальные признаки сравнивали с помощью точного критерия Фишера.

Статистические различия расценивались как значимые при  $p < 0,05$ , нулевая гипотеза отвергалась. Если значение  $p$  было меньше 0,0001, то  $p$  указывали в формате  $p < 0,0001$ . Было рассчитано отношение шансов (ОШ) с указанием 95-процентного доверительного интервала (95 % ДИ). Корреляционный анализ был проведен с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена с указанием коэффициента корреляции ( $r$ ).

Для оценки связи между потенциальными предикторами и неблагоприятным исходом в перинатальный период применяли многомерный регрессионный анализ Пуассона, который позволяет получить несмещенные точечные оценки относительных рисков, в отличие от логистической регрессии, где рассчитанные отношения шансов превышают относительные риски для исходов с распространенностью более 10 %. Были рассчитаны нескорректированные и скорректированные относительные риски (ОР) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). ДИ рассчитывали с помощью робастных ошибок, которые более корректно отражают вариабельность коэффициентов регрессии [13]. В многомерные модели в качестве потенциальных предикторов на основании литературных данных включали возраст до 25 лет, МА, АП, ЦПО, маловодие, ИМТ  $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ , гестационную артериальную гипертензию, ВРВНК, курение, цервицит и рождение ребенка с ЗРП в анамнезе. Ультразвуковые

признаки вводили в модель в виде непрерывных переменных, остальные – в виде бинарных. Для идентифицирования наиболее важных предикторов применяли отбор переменных методом пошагового исключения из полной модели при помощи критерия Вальда с использованием критического уровня значимости 0,05. При анализе предикторов летального исхода, учитывая малое число случаев и небольшой размер совокупности, использовали критический уровень значимости 0,1.

## ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА

### 3.1 Соматический и акушерско-гинекологический анамнез пациенток с задержкой роста плода

Сопутствующие заболевания матери могут оказывать значительное влияние на развитие задержки роста плода (ЗРП) и неблагоприятных исходов у новорожденных.

В исследование были включены 394 женщины и их дети, которым был установлен диагноз «ЗРП». Из них было выявлено 139 случаев, которые соответствовали критериям ЗРП, установленным консенсусом Delphi (2016). Были сформированы 2 подгруппы исследования: ранняя форма ЗРП с абсолютными и относительными критериями включения – 28 случаев, поздняя форма ЗРП с абсолютными и относительными критериями – 111 случаев. Остальные 255 случаев, не соответствующие критериям, выделены в условные группы контроля. Первая группа – 52 случая, когда родоразрешение произошло до 32 недель гестации. Вторая группа – 203 случая, когда родоразрешение произошло после 32 недель гестации. (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение случаев ЗРП в подгруппы исследования и контроля, n (%)

Включенные в исследование случаи		Общее количество (n)	Доля от общего количества (%)	Группы случай-контроль	Доля от общего количества (%)
До 32 нед.	< 3	20	5,1	28	7,1
	3–10 с ОК*	8	2		
	НСД** (гр. контроля)	52	13,2	52	13,2

## Продолжение Таблицы 1

Включенные в исследование случаи		Общее количество (n)	Доля от общего количества (%)	Группы случай-контроль	Доля от общего количества (%)
После 32 нед.	< 3	41	10,4	111	28,2
	3–10 с ОК*	70	17,8		
	НСД** (гр. контроля)	203	51,5	203	51,5
Всего		394	100	394	100
Примечание; * – ОК – относительные критерии; ** – НСД – не соответствовали диагнозу ЗРП (группы контроля).					

Наиболее значимыми факторами риска развития ЗРП являются: юный или поздний репродуктивный возраст, низкий вес, рост менее 150 см, ИМТ (дефицит массы тела), сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, системная красная волчанка, курение в периоде беременности, наличие ребенка с ЗРП в анамнезе. В нашем исследовании все беременные, были сопоставимы по возрасту, росту и соматическому здоровью (Таблица 2).

Нет статистически значимой разницы в возрасте женщин в исследуемых подгруппах.

Также было проведено исследование индекса массы тела (ИМТ) у пациенток в исследуемых группах (Таблица 3).

Статистически чаще недостаточный вес у женщин был выявлен в группе поздней ЗРП по сравнению с другими подгруппами.

Важно отметить, что женщины во всех подгруппах имели сопутствующую патологию и определенные данные анамнеза (Таблица 4).

Таблица 2 – Распределение случаев с ранней и поздней формами ЗРП и групп контроля в зависимости от возраста пациенток

Возраст	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
18–24	4	4	2 (0,3–11,6)	0,29	33	34	2,1 (1,2–3,8)	0,006
	14,3 %	7,70 %			29,7 %	16,7 %		
25–30	10	13	1,7 (0,5–5)	0,2	28	48	1,1 (0,6–1,9)	0,4
	35,7 %	25 %			25,2 %	23,6 %		
31–36	10	23	0,7 (0,2–1,9)	0,3	37	86	0,7 (0,4–1,1)	0,07
	35,7 %	44,2 %			33,3 %	42,4 %		
37–45	4	5	1,6 (0,3–7,9)	0,4	13	32	0,7 (0,3–1,5)	0,2
	14,3 %	23,10 %			11,7 %	15,8 %		
Средний ± SD	30,3 ± 5,21	32,42 ± 5,3	—	—	31,87 ± 5,6	31,4 ± 6,4	—	—
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.								

Таблица 3 – ИМТ у женщин в подгруппах ранней и поздней форм ЗРП и контроля

ИМТ	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Менее 18,5	2	0	—	0,11	24	8	6,7 (2,8–17,9)	< 0,0001
	7,1 %	—			21,6 %	3,9 %		
18,5–24,9	18	7	11 (3,4–41)	0,0001	59	104	1,08 (0,67–1,76)	0,41
	64,3 %	13,5 %			53,2 %	51,2 %		
25–29,9	6	35	0,13 (0,04–0,4)	0,0001	16	49	0,6 (0,3–1,3)	0,13
	21,4 %	67,3 %			14,4 %	24,1		
30–34,9	2	9	0,37 (0,03–1,9)	0,18	10	28	0,6 (0,3–1,4)	0,14
	7,1 %	17,3 %			9,00 %	13,8		
35–39,9	0	1	—	0,65	2	14	0,3 (0,03–1,1)	0,04
	—	1,9 %			1,8 %	7,9 %		
Более 40	0	0	—	—	0	0	—	—
	—	—			—	—		

Примечания: \* – ОШ – отношение шансов; \*\* – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; \*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Таблица 4 – Сопутствующая патология и данные анамнеза у женщин в случаях ранней и поздней форм ЗРП и контроля

Сопутствующая патология	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Хроническая артериальная гипертензия	24	13	18	0,0001	40	52	1,63	0,04
	85,7 %	25 %	(4,7–81,1)		36 %	25,6 %	(0,96–2,8)	
Анемия	6	15	0,7 (0,2–2,2)	0,33	21	28	0,7	0,11
	21,4 %	28,8 %			18,9 %	13,8 %	(0,4–1,2)	
Хронический пиелонефрит	4	11	0,6 (0,1–2,4)	0,33	25	42	1,1	0,4
	14,3 %	21,2 %			22,5 %	20,7 %	(0,6–2)	
Варикозное расширение вен	9	14	1,3 (1,1–3,9)	0,04	33	30	2,4	0,002
	32,1 %	26,9 %			29,7 %	14,8 %	(1,3–4,4)	
Гиперфункция щитовидной железы	6	7	1,8 (0,4–6,9)	0,3	18	24	1,4	0,17
	21,4 %	13,5 %			16,2 %	11,8 %	(0,7–2,9)	
Гипофункция щитовидной железы	6	6	1,2 (0,5–8,7)	0,2	14	17	1,6	0,16
	21,4 %	11,5 %			12,6 %	8,4 %	(0,7–3,6)	
Сахарный диабет	6	1	13,9 (1,49–651)	0,007	22	36	1,1	0,37
	21,4 %	1,9 %			19,8 %	17,7 %	(0,6–2)	
Курение до беременности	16	19	2,3 (0,8–6,6)	0,06	71	65	3,7 (2,3–6,3)	0,0001
	57,1 %	36,5 %			63,9 %	32 %		

## Продолжение Таблицы 4

Сопутствующая патология	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Рождение ребенка с ЗРП в анамнезе	10	0	—	0,2	17 15,3 %	8 3,9 %	4,4 (1,72–12,2)	0,0006
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.								

Статистически значимые различия по сравнению с группой контроля выявлены в случаях сахарного диабета в подгруппе с ранней формой ЗРП.

В подгруппах ранней и поздней ЗРП наиболее часто отмечено наличие у женщин хронической артериальной гипертензии и варикозного расширения вен. Отдельно в группах с ранней формой ЗРП лидировали такие факторы риска, как сахарный диабет, в то время как для реализации поздней формы ЗРП большее значение имело курение в периоде беременности и наличие ребенка с ЗРП в анамнезе.

Во время беременности в группах с ЗРП чаще были отмечены различные осложнения (Таблица 5).

Таблица 5 – Осложнения и данные анамнеза при беременности у женщин в случаях ранней и поздней форм ЗРП и контроля

Осложнения		Рвота беременных		Угроза прерывания беременности		Анемия беременных		Артериальная гипертензия		Курение во время беременности	
		Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
до 32 нед.	ЗРП (n = 28)	7	25 %	13	46,4 %	8	28,6 %	21	75 %	13	46,4 %
	Гр. контроля (n = 52)	12	23,1 %	19	36,5 %	21	40,4 %	13	25 %	18	34,6 %
	ОШ* (95 % ДИ)**	1,1 (0,3–3,6)		1,5 (0,5–4,2)		0,6 (0,2–1,7)		18 (4,7–81,1)		1,6 (0,57–4,6)	
	p ***	0,52		0,26		0,2		0,0001		0,21	
после 32 нед.	ЗРП (n = 111)	23	20,7 %	34	30,6 %	26	23,4 %	46	41,4 %	63	56,8 %
	Гр. контроля (n = 203)	38	18,7 %	49	24,1 %	31	15,3 %	52	25,6 %	62	30,5 %
	ОШ* (95 % ДИ)**	1,1 (0,6–2,1)		1,4 (0,8–2,4)		1,7 (0,9–3,2)		2,06 (1,22–3,46)		2,98 (1,8–4,9)	
	p ***	0,39		0,13		0,06		0,003		0,0001	
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.											

Во всех подгруппах был отмечен высокий процент осложнений беременности. Статистически значимым оказались различия в проявлении гестационной артериальной гипертензии в группах ЗРП существенно чаще, чем в группах контроля.

### **3.2 Урогенитальные инфекции при задержке роста плода**

У всех женщин, кроме поступивших в ургентном порядке с началом родов, было проведено бактериологическое исследование мочи и отделяемого из половых органов в стационаре до родоразрешения (Таблица 6).

Количество положительных бактериологических заключений в подгруппах учитывалось при концентрации возбудителя в материале более  $10^5$ . В нашем исследовании количество положительных бактериологических заключений было высоким во всех группах исследования (минимум 25 %, максимум 70,4 %). Частота случаев высокой концентрации преобладала в подгруппе беременностей до 32 недель, только 8–10 % всех пациенток данной группы не имели положительных заключений бактериологических исследований ни в одной из перечисленных локализаций. Инфекции половых органов превалировали над урологическими инфекциями (Таблица 7).

Таблица 6 – Общее количество бактериологических исследований у женщин в подгруппах с ранней и поздней формами ЗРП и контроля

Бактериологическое исследование у женщин	До 32 нед. (n = 80)				После 32 нед. (n = 304)			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ * (95 % ДИ)**	P ***
Из цервикального канала	27	48	2,3	0,4	107	192	1,5	0,3
	96,4 %	92,3 %	(0,2–13,8)		96,4 %	94,6 %	(0,4–6,8)	
Из влагалища	27	48	2,3	0,4	107	192	1,5	0,3
	96,4 %	92,3 %	(0,2–13,8)		96,4 %	94,6 %	(0,4–6,8)	
Мочи	27	48	2,3	0,4	107	192	1,5	0,3
	96,4 %	92,3 %	(0,2–13,8)		96,4 %	94,6 %	(0,4–6,8)	
Отсутствие обследования	1	4	0,4	0,4	4	11	0,7	0,3
	3,6 %	7,7 %	(0,01–4,8)		3,6 %	5,4 %	(0,1–2,3)	

Примечания: \* – ОШ – отношение шансов; \*\* – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; \*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Таблица 7 – Положительные заключения бактериологических исследований у женщин в подгруппах с ранней и поздней формами ЗРП и контроля

Бактериологическое исследование у женщин	До 32 нед. (n = 75)				После 32 нед. (n = 299)			
	ЗРП (n = 27)	гр. контроля (n = 48)	ОШ * (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 107)	гр. контроля (n = 192)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Из цервикального канала	19	33	1,1 (0,34–3,5)	0,55	39	48	1,72 (0,99–2,96)	0,03
	70,4 %	68,8 %			36,4 %	25 %		
Не выявлено	29,6 %	31,2 %			63,6 %	75 %		
Из влагалища	9	14	1,2 (0,4–3,7)	0,45	34	50	1,30 (0,76–2,3)	0,17
	33,3 %	29,2 %			31,7 %	26 %		
Не выявлено	66,6 %	70,8 %			68,3 %	74 %		
Мочи	11	23	0,75 (0,26–2,1)	0,36	41	59	1,1 (0,66–1,9)	0,38
	40,7 %	47,9 %			38,3 %	35,9 %		
Не выявлено	59,3 %	52,1 %			61,7 %	81,8 %		
Не выявлено ни в одной из локализаций	3 11,1 %	4 8,3 %	1,4 (0,2–8,8)	0,49	36 34,6 %	35 18,2 %	2,9 (1,63–5,4)	0,0001

Примечания: \* – ОШ – отношение шансов; \*\* – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; \*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Среди возбудителей инфекций, выявленных у беременных, наиболее часто были выявлены *Candida spp.* (42,1 %), *E. coli* (20,5 %) и *Chlamydia trachomatis* (5,5 %). Во всех случаях частота выявленных возбудителей была выше в группах ЗРП по сравнению с группами контроля и в более ранние сроки по сравнению с более поздними.

При этом наибольшее количество микроорганизмов было выявлено в отделяемом из цервикального канала (Таблица 8). В сухих окрашенных мазках отделяемого из влагалища были выявлены только два вида возбудителей: грибки рода *Candida* и в 7 случаях *Trichomonas vaginalis*, что свидетельствует о неактуальности данного вида исследования для других патогенов. Распределение видов микроорганизмов отличалось в различных локализациях.

Таблица 8 – Распределение выявленных инфекций по локализации у женщин в подгруппах с ранней и поздней формами ЗРП и контроля

Возбудители инфекций, выявленные при исследовании	Отделяемого из цервикального канала (n = 139)	Отделяемого из влагалища (n = 107)	Мочи (n = 134)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0	8
	2,2 %	—	6,0 %
<i>Candida spp.</i>	39	100	21
	28,1 %	93,5 %	15,7 %
<i>Str. Epidermidis</i>	14	0	39
	10,1 %	—	29,1 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	19	0	22
	13,7 %	—	16,4 %
<i>E. coli</i>	34	0	44
	24,5 %	—	32,8 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	9	0	0
	6,5 %	—	—
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	7	0
	—	6,5 %	—

## Продолжение Таблицы 8

Возбудители инфекций, выявленные при исследовании	Отделяемого из цервикального канала (n = 139)	Отделяемого из вагинального (n = 107)	Мочи (n = 134)
Chlamydia trachomatis	21	0	0
(метод ПЦР, n = 164)	15,1 %	—	—
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.			

В группах с выраженной ЗРП у матерей часто встречались сочетанные формы инфекций, например, для ранней формы две и более локализации инфекционного процесса были отмечены у 41,7 % пациенток по сравнению с 38,02 % при поздних формах ЗРП. В группах контроля инфекции в одной локализации отмечено в 54,5 % и 100 % для раннего и позднего сроков соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Сочетанные формы инфекций у женщин в подгруппах с ранней и поздней формами ЗРП и контроля

Положительные результаты бактериологического исследования	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 24)	гр. контроля (n = 44)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 71)	гр. контроля (n = 157)	ОШ * (95 % ДИ)**	p ***
1 локализация	14	24	1,17 (0,38–3,63)	0,48	44	157	—	—
	58,3 %	54,5 %			61,9 %	100 %		
2 локализации	5	14	0,56 (0,14–2,03)	0,25	11	0	—	—
	20,8 %	31,8 %			15,5 %	—		
3 локализации	5	6	1,23 (0,26–5,62)	0,51	16	0	—	—
	20,8 %	13,6 %			22,5 %	—		

Примечания: \* – ОШ – отношение шансов; \*\* – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; \*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Выявленные инфекции в абсолютном большинстве случаев протекали субклинически. Диагноз ХА, проявляющегося системной воспалительной реакцией и ясной клинической картиной был зарегистрирован в 3 (15 %) случаях в подгруппе с ранней формой ЗРП и весом плода менее 3-го перцентиля. Всего выявлено клинически 20 случаев ХА. В группах контроля при весе плодов более 10 перцентилей случаев хориоамнионита отмечено не было.

В большинстве случаев лечение инфекций проводилось на амбулаторном этапе (Рисунок 1).

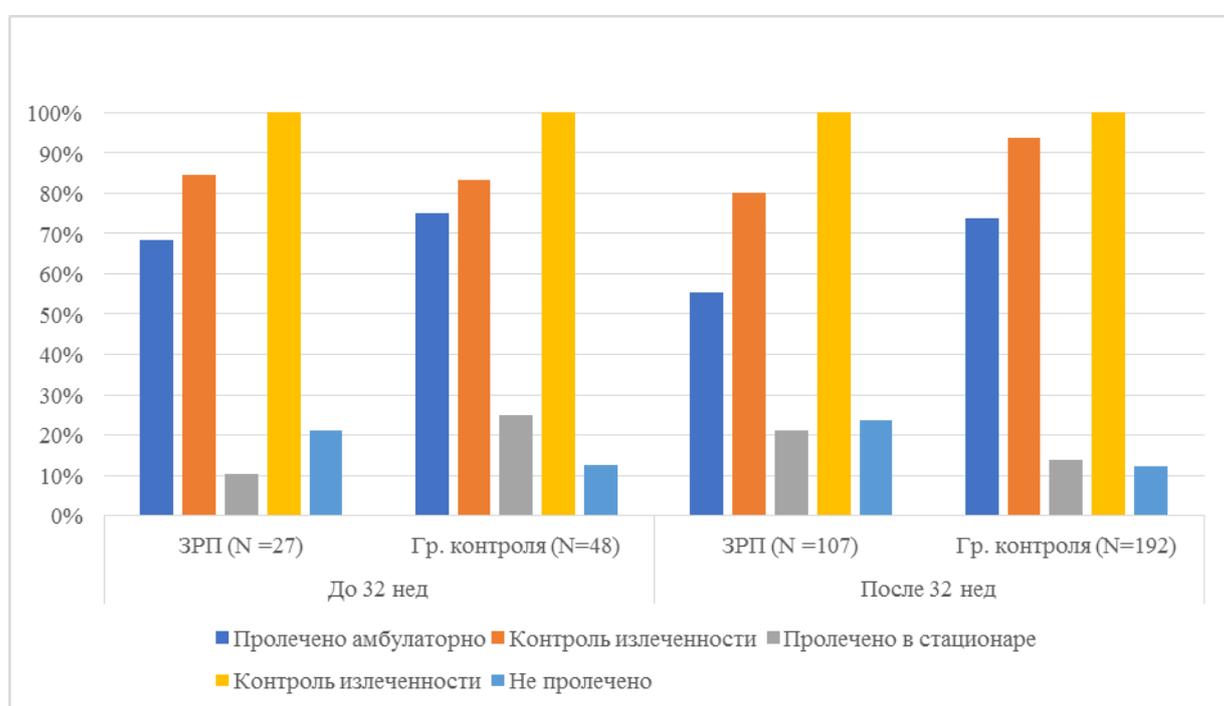


Рисунок 1 – Лечение и контроль излеченности женщин урогенитальными инфекциями на амбулаторном и стационарном этапах в группах ранней и поздней ЗРП и контроля

Следует отметить, что контроль излеченности инфекций во всех случаях был достаточно высоким (от 80 % до 100 % во всех подгруппах). Повторное лечение потребовалось 34 (15,8 %) пациенток.

Таким образом, наиболее отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был отмечен в группах с ЗРП, особенно в подгруппе случаев с ранней

формой ЗРП. Процент положительных бактериологических заключений был достаточно высоким (25 % – 81,8 %) во всех подгруппах, но максимальные значения были отмечены в группе беременных до 32 нед., а также в группах с ЗРП ниже 3-го перцентиля. Также высоким был контроль излеченности, особенно в стационаре.

### **3.3 Течение родов в группах ранней и поздней форм задержки роста плода и контроля**

Всего за указанный период в Перинатальном центре родилось 18 907 детей, из них досрочно – 1 938, доношенными – 16 049. Диагноз ЗРП был установлен в 770 случаях, данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Статистические данные Перинатального центра г. Архангельска о количестве родов за 2018–2022 гг.

Годы	2018	2019	2020	2021	2022	Итого/среднее
Всего родов	2 882	3 280	3 454	4 344	4 947	18 907/3 781
ЗРП*	132	172	163	143	160	770/154
	4,6 %	5,2 %	4,7 %	3,3 %	3,2 %	4,1 %
ЭКО	264	355	383	366	355	1 723/345
	9,2 %	10,8 %	11,1 %	8,4 %	7,2 %	9,1 %
Многоплодие	73	108	105	93	74	453/91
	2,5 %	3,3 %	3,0 %	2,1 %	1,5 %	2,4 %
Примечание: * по данным годовых отчетов перинатального центра (отделения патологии беременности).						

Таким образом, общая доля детей с установленным диагнозом ЗРП по данным акушерского стационара составила в среднем 4,1 %.

Относительно высок был процент оперативных (56,7 %) и индуцированных родов (19,9 %) (Таблица 11).

Таблица 11 – Способы родоразрешения в группах ранней и поздней форм ЗРП и контроля (n, %)

Группы исследования		Кесарево сечение		Самопроизвольные роды		Индукцированные роды	
		n	%	n	%	n	%
До 32 нед.	ЗРП	26	92,9	—	—	2	25
	Гр. контроля	38	73,1	5	9,6	9	17,3
	ОШ* (95 % ДИ)**	4,8 (1,003–22,9)	—	—	—	0,37 (0,07–1,8)	—
	p ***	0,042		—	—	0,312	
После 32 нед.	ЗРП	61	54,9	22	19,8	28	25,2
	Гр. контроля	72	35,5	93	45,8	38	18,7
	ОШ* (95 % ДИ)**	2,22 (1,38–3,55)	—	0,29 (0,17–0,5)	—	1,5 (0,8–2,55)	—
	p ***	0,0006	—	19	—	0,46	—
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.							

Таким образом, в большинстве случаев с ЗРП родоразрешение было проведено путем операции кесарева сечения. При этом частота оперативных родоразрешений преимущественно зависела от срока гестации. В подгруппах с поздней формой ЗРП отмечался высокий процент самопроизвольных и индуцированных родов.

Учитывая установленный диагноз ЗРП, а также другие осложнения беременности, большинство женщин были родоразрешены досрочно (60,5 %), из них в группах с подтвердившейся ЗРП этот процент был еще выше – 64,0 % (89 из 139), а в группах с несоответствующим критериям диагнозом – 51,3 % (131 из 255). Обоснованием для досрочного родоразрешения были как признаки дистресса плода, так и материнские показания. При этом со стороны матери показания для досрочного родоразрешения в основном были представлены

ухудшением течения различных форм артериальной гипертензии, включая преэклампсию и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (Рисунок 2).

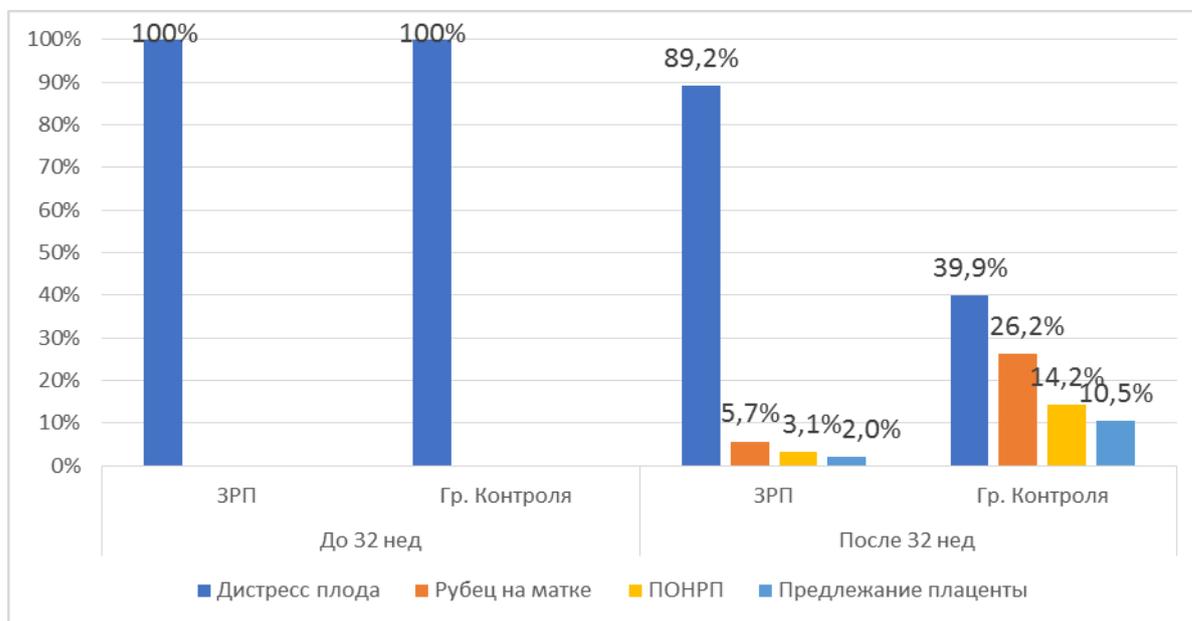


Рисунок 2 – Показания к досрочному родоразрешению в группах ранней и поздней ЗРП и контроля

### 3.4 Заболеваемость и летальность новорожденных при различных формах задержки роста плода

Высокая заболеваемость среди новорожденных с ЗРП также является общеизвестным фактом. Данные по общей заболеваемости новорожденных представлены в Таблице 12.

Во всех подгруппах отмечался высокий процент септических состояний плода, РДС и синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), тяжелой асфиксии. Наиболее высокие показатели ожидаемо находились в подгруппах с массой плодов до 3-го перцентиля, в случаях ранней и поздней форм ЗРП.

Следует отметить, что септические состояния у новорожденных представлены различными нозологическими формами (Таблица 13).

Таблица 12 – Общая заболеваемость новорожденных в неонатальном периоде в группах ранней и поздней ЗРП и контроля

Группы исследования	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Внутриуробная инфекция	23	31	3,1	0,047	83	111	2,5	0,0003
	82,1 %	59,6 %	(1,02–9,5)		74,8 %	55 %	(1,5–4,1)	
ВЖК	20	9	11,9	0,031	45	54	1,89	0,008
	71,4 %	17,3 %	(4,02–35,5)		40,5 %	26,6 %	(1,15–3,1)	
Бронхо-лёгочная дисплазия	5	2	5,4	0,048	8	8	1,9	0,16
	17,9 %	3,8 %	(0,98–30,2)		7,2 %	3,9 %	(0,7–5,2)	
Дисплазия тимуса	5	4	2,6	0,263	12	16	1,4	0,25
	17,9 %	7,6 %	(0,6–10,6)		10,8 %	7,8 %	(0,7–3,1)	
Тяжелая асфиксия	17	16	3,5	0,016	37	52	1,45	0,09
	60,7 %	30,8 %	(1,3–9,1)		33,3 %	25,6 %	(0,87–2,4)	
РДС	22	19	6,4	0,0004	40	66	1,2	0,3
	78,6 %	36,5 %	(2,2–18,5)		36 %	32,5 %	(0,7–1,9)	
Гиперплазия коры надпочечников	3	1	6,1	0,12	1	4	0,45	0,42
	10,7 %	1,9 %	(0,6–61,9)		0,9 %	1,9 %	(0,05–4,1)	
Полиорганная недостаточность	17	9	7,4 (2,6–20,9)	0,0001	36	48	1,5 (0,9–2,6)	0,06
	60,7 %	17,3 %			32,4 %	23,6 %		
	17,9 %	3,8 %			4,5 %	1,9 %		

Продолжение Таблицы 12

Группы исследования	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Анемия	17	19	2,7	0,058	50	74	1,4	0,09
	60,7 %	36,5 %	(1,04–6,9)		45 %	36,4 %	(0,9–2,3)	
Некротизирующий энтероколит	4	3	2,7	0,23	8	8	1,9	0,16
	14,3 %	5,7 %	(0,56–13,2)		7,2 %	3,9 %	(0,7–5,2)	
Лактазная недостаточность	9	4	5,7	0,008	10	18	1,1	0,55
	32,1 %	7,7 %	(1,56–20,7)		9 %	8,9 %	(0,5–2,3)	
Неонатальная желтуха	25	45	1,3	1,0	97	172	1,2	0,32
	89,3 %	86,5 %	(0,3–5,5)		87,4 %	84,7 %	(0,6–2,5)	
Ретинопатия	8	4	4,8	0,02	13	18	1,36	0,27
	28,6 %	7,7 %	(1,3–17,8)		11,7 %	8,9 %	(0,64–2,3)	
Тугоухость	5	2	5,4 (0,01–30,1)	0,048	5	4	2,3 (0,6–8,9)	0,17
Примечания: *– ОШ-отношение шансов; **– 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.								

Таблица 13 – Нозологическая характеристика инфекционных заболеваний новорожденных в группах с ЗРП и контроля

Группы исследования	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Пневмония	10	11	2,1 (0,6–6,5)	0,12	36	33	2,5 (1,4–4,4)	0,0009
	35 %	21,2 %			32,4 %	16,2 %		
Генерализованная инфекция (сепсис)	11	6	4,9 (1,4–18,7)	0,006	21	12	3,7 (1,6–8,6)	0,0004
	40 %	11,5 %			18,9 %	5,9 %		
Острая кишечная инфекция	4	5	1,6 (0,3–8)	0,39	16	22	1,4 (0,64–2,9)	0,22
	15 %	9,6 %			14,4 %	10,8 %		
ИМВП	11	13	1,9 (0,6–5,8)	0,14	27	31	1,8 (0,9–3,3)	0,4
	40 %	25 %			24,3 %	15,2 %		
Инфекция кожи и подкожной клетчатки	3	5	1,1 (0,2–6,4)	0,6	8	14	1,04 (0,4–2,8)	0,5
	10 %	9,6 %			7,2 %	6,8 %		

Примечания: \*– ОШ-отношение шансов; \*\*– 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; \*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Эта же тенденция отмечалась и при анализе сочетанной соматической патологии, представленной в Таблице 14. Наибольшее количество сочетанной заболеваемости отмечалось в подгруппах с критериями ЗРП, соответствующих дельфийскому консенсусу и современным клиническим рекомендациям РОАГ. Наибольшее количество новорожденных без патологии было выявлено в подгруппе после 32 недель после 10-го перцентиля.

Таблица 14 – Сочетанная соматическая патология в группах ранней и поздней формах ЗРП и контроля в зависимости от соответствия или несоответствия критериям диагноза ЗРП

Группы исследования	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ * (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Не выявлено заболеваний	0	0	—	—	11	36	0,51 (0,2–1,1)	0,07
	—	—			9,9 %	17,7 %		
1 заболевание	2	18	0,15 (0,03–0,7)	0,007	12	44	0,44 (0,2–0,9)	0,01
	7,1 %	34,6 %			10,8 %	21,7 %		
2 заболевания	7	19	0,6 (0,2–1,6)	0,321	38	54	1,4 (0,87–2,4)	0,09
	25 %	36,5 %			34,2 %	26,6 %		
3 заболевания	8	9	1,9 (0,6–5,7)	0,263	44	26	4,5 (2,6–7,8)	0,0001
	28,6 %	17,3 %			39,6 %	12,8 %		
Более 3 заболеваний	11	8	3,6 (1,22–10,4)	0,02	6	10	1,1 (0,4–3,1)	0,52
	39,3 %	11,6 %			5,5 %	4,9 %		
Примечания: *– ОШ-отношение шансов; **– 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.								

Задержка роста плода ассоциирована с высокой перинатальной летальностью и младенческой заболеваемостью, и очевидно зависит от срока гестации и степени выраженности задержки. Данные анализа случаев смерти в перинатальном периоде в нашем исследовании представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Случаи смерти в перинатальном периоде в группах ранней и поздней форм ЗРП и контроля, n (%)

Группы исследования		Случаи антенатальной смерти, n (%)	Случаи ранней неонатальной смерти, n (%)	Случаи поздней неонатальной смерти, n (%)
До 32 нед.	ЗРП	5	3	2
		17,9 %	10,7 %	10 %
	гр. контроля	3	2	—
		5,7 %	3,8 %	—
	ОШ (95 % ДИ)	3,56 (0,78–16,1)	3 (0,47–19,2)	—
p	0,12	0,33	—	
После 32 нед.	ЗРП	5	7	5
		4,5 %	6,3 %	4,5 %
	гр. контроля	8	8	3
		3,9 %	3,9 %	1,5 %
	ОШ (95 % ДИ)	1,15 (0,23-4,10)	1,6 (0,6-4,6)	4,7 (0,8-13,4)
p	0,51	0,23	0,1	
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.				

Данные нашего исследования ожидаемо распределились в зависимости от срока гестации и степени выраженности ЗРП. Наиболее высокая смертность отмечается в подгруппах ЗРП до 32 недель, при этом важно отметить, что летальность в подгруппе до 32 недель при несоблюдённых критериях диагноза ЗРП значительно отличается и соответствует летальности более «старших» плодов без нарушений кровотока.

Во всех изученных подгруппах наибольшее количество смертей было отмечено в антенатальном и раннем неонатальном периоде.

И хотя абсолютное количество случаев смертности с точки зрения статистического анализа не было велико, нам показалось интересным оценить вклад заболеваемости в этот показатель.

Среди случаев с летальным исходом в интранатальном периоде и раннем неонатальном периоде наиболее часто встречающаяся патология представлена внутриутробными инфекциями, ПОН, РДС. Отдельного внимания заслуживает распространенность анемии различных степеней тяжести во всех подгруппах. Общая нозологическая «нагрузка» в подгруппе до 32 недель выше по сравнению с более старшими плодами. Среди всех наибольшее количество диагнозов имеют случаи ЗРП с абсолютными критериями этого заболевания. Как и в предыдущих случаях, подгруппа до 32 недель беременности с не соблюденными критериями диагноза демонстрировала значительные отличия от плодов группы исследования (Таблица 16).

Структура заболеваемости в позднем неонатальном периоде не отличалась принципиально от ранней неонатальной, но была, как сказано выше, встречалась реже. Среди потенциально модифицируемых причин также отмечены инфекционные осложнения и анемия (Таблица 17).

Таблица 16 – Структура заболеваемости антенатальной и ранней неонатальной летальности в группах ЗРП и контроля

Группы исследования	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (95 % ДИ)**	p ***
Внутриутробная инфекция	8	5	3,7	0,052	12	16	1,42	0,25
	100 %	100 %	(1,1–12,9)		100 %	100 %	(0,59–3,33)	
ВЖК	8	4	4,8	0,02	9	9	1,90	0,14
	100 %	80 %	(1,3–17,8)		73,3 %	56,3 %	(0,65–5,58)	
Бронхо-лёгочная дисплазия	7	4	4	0,04	8	4	3,86	0,02
	87,5 %	80 %	(1,1–15,1)		66,6 %	25 %	(1,0–17,87)	
Дисплазия тимуса	5	3	3,7	0,12	6	4	2,84	0,09
	62,5 %	60 %	(0,8–16,9)		50 %	25 %	(0,66–13,96)	
Тяжелая асфиксия	8	4	4,8	0,02	12	10	2,34	0,04
	100 %	80 %	(1,3–17,8)		100 %	62,5 %	(1,88–6,23)	
РДС	8	5	3,7	0,052	12	12	1,93	0,09
	100 %	100 %	(1,1–12,9)		100 %	75 %	(0,76–4,88)	
Гиперплазия коры надпочечников	2	1	3,9	0,27	1	0	—	0,35
	25 %	20 %	(0,3–45)		8,3 %	—		
Полиорганная недостаточность	8	5	3,7	0,052	12	6	3,98	0,005
	100 %	100 %	(1,1–12,9)		100 %	37,5 %	(1,33–13,26)	
Анемия	8	5	3,7	0,052	12	16	1,42	0,25
	100 %	100 %	(1,1–12,9)		100 %	100 %	(0,59–3,33)	

Примечания: \* – ОШ – отношение шансов; \*\* – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; \*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Таблица 17 – Структура заболеваемости поздней неонатальной летальности в группах ЗРП и контроля

Группы исследования	До 32 нед.			После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	p***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	ОШ* (ДИ 95 %)**	p***
Внутриутробная инфекция	2	0	0,11	5	3	3,1 (0,7–13,4)	0,1
	100 %	—		100 %	100 %		
ВЖК	1	0	0,35	4	0	—	0,015
	50 %	—		80 %	—		
Бронхолёгочная дисплазия	1	0	0,35	2	0	—	0,12
	50 %	—		40 %	—		
Дисплазия тимуса	2	0	0,11	2	0	—	0,12
	100 %	—		40 %	—		
РДС	2	0	0,11	4	0	—	0,015
	100 %	—		80 %	—		
ПОН	2	0	0,11	3	3	1,9 (0,37–9,3)	0,36
	100 %	—		60 %	100 %		
Анемия	2	0	0,11	5	3	3,1 (0,7–13,4)	0,1
	100 %	—		100 %	100 %		
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.							

В нашем исследовании поздние формы ЗРП значительно преобладали по частоте встречаемости. Общее количество новорождённых, соответствующих критериям поздней формы ЗРП для обеих подгрупп (абсолютных и относительных) составило 111 (79,9 %) против ранней формы 28 (20,1 %). Более тяжелые проявления задержки роста плода (менее 3-го перцентиля) были на 6,8 % чаще представлены в случаях ранней формы. В обеих подгруппах не соответствовали современным критериям включения больше половины случаев – 64,7 %. При этом у плодов с гестационным возрастом менее 32 недель диагноз ЗРП не соответствовал современным критериям примерно в 2 раза чаще, чем для плодов в более позднем возрасте. Скорее всего, это связано с менее точной УЗИ фетометрией в этой подгруппе.

### **3.5 Антенатальная кардиотокография в группах ранней и поздней задержки роста плода и контроля**

При проведении кардиотокографии во время беременности с 28 недель гестации у беременных поздней ЗРП в 71,8 % выявлено, что реактивность сердечно-сосудистой системы плодов находится в пределах нормы. Базальная частота сердечных сокращений (БЧСС) варьировалась в диапазоне от 121 до 158 ударов в минуту, с ундулирующим типом variability в пределах 6–25 ударов в минуту. Наблюдалась физиологически адекватная реакция сердечной активности плода, проявляющаяся акцелерациями в ответ на двигательную активность, при этом децелерации отсутствовали в 72,4 % случаев. Статистически значимых отличий от показателей контрольной группы плодов после 32 недель гестации не было выявлено.

В группе с ранней формой ЗРП БЧСС колебалась от 109 до 167 ударов в минуту, что в среднем не имело статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой до 32 недель гестации. Однако, в отличие от контрольной группы, в данной группе было зафиксировано патологическое снижение амплитуды variability сердечного ритма плода, был отмечен

низкоундулирующий тип (3–5 уд/мин).

В группах контроля статистически значимых различий в частоте акцелераций и децелераций не было обнаружено. Тем не менее, существует прямая зависимость количества акцелераций, высокой вариабельности и обратная зависимость частоты, длительности децелераций и эпизодов низкой вариабельности от срока гестации.

Показатель короткой вариабельности STV менее 4,0, указывающий на потенциальные нарушения в состоянии плода, был выявлен в 38,4 % случаях ранней формы ЗРП и в 21,7 % случаях поздней формы ЗРП.

При анализе КТГ в родах сохранялась тенденция показателей, характерных для КТГ при беременности. Тем не менее, в случаях ЗРП отмечалось снижение акцелераций до 56,2 % и увеличение продолжительности децелераций до 7,1 сек. Показатель STV в родах был существенно ниже, чем при беременности.

Таким образом, для ЗРП, особенно для ранней формы, характерен низкоундулирующий тип вариабельности, снижение количества и амплитуды акцелераций, уровня STV и увеличения количества и длительности децелераций.

### **3.6 Анализ гистологического исследования плацент в группах ранней и поздней форм задержки роста плода и контроля**

Во всех случаях ЗРП были выявлены тяжелые нарушения плацентарной функции, что и было подтверждено гистологическим исследованием.

Наиболее выраженными морфологическими причинами, ассоциированными с ЗРП, оказались инфекционно-воспалительные поражения, которые были выявлены в группах с ЗРП не менее чем 81,4 %, а в подгруппе до 32 недель в 100 % случаев. Другим значимым фактором, как и в других исследованиях, были сосудистые причины, преимущественно материнские, обнаруженные в тех же группах не менее чем в 75 % случаев. Кроме того, анализ гистологических заключений позволил увидеть прямо-пропорциональную зависимость частоты аномалий формы плаценты или прикрепления пуповины (боковое или

оболочечное) от срока появления и степени выраженности ЗРП, что редко указывается среди существенных причин ЗРП, но, учитывая возможность обнаружения при УЗИ, требует обязательной фиксации в протоколах второго скринингового УЗИ (Таблица 18).

Таблица 18 – Морфологическое исследование последа в подгруппах с различными формами ЗРП и в подгруппах контроля

Патологические изменения последа		До 32 нед.		После 32 нед.	
		ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)
Сосудистые причины	Материнские стромально-сосудистые нарушения	23	21	92	78
		82,1 %	40,4 %	82,9 %	38,4 %
		ОШ* 6,8* 95 % ДИ** 2–25 p *** = 0,0003		ОШ* 7,8 95 % ДИ** 4,3–14,5 p *** = 0,0001	
Сосудистые причины	Плодные стромально-сосудистые нарушения	18	16	70	88
		64,3 %	30,8 %	63,1 %	43,3 %
		ОШ* 4,05 95 % ДИ** 1,4–12 p *** = 0,004		ОШ* 2,2; 95 % ДИ** 1,4–3,7 p *** = 0,0006	
	Нарушение целостности сосудов	5	6	31	30
		17,9 %	11,5 %	27,9 %	14,8 %
		ОШ* 1,67; 95 % ДИ** 0,4–7 p *** = 0,32		ОШ* 2,2 95 % ДИ** 1,2–4,1 p *** = 0,004	
Воспалительно-иммунные процессы	Инфекционно-воспалительные поражения	28	48	97	132
		100 %	92,3 %	87,4 %	65,0 %
		p *** = 0,17		ОШ* 3,7 95 % ДИ** 1,9–7,6 p *** = 0,0001	

## Продолжение Таблицы 18

Патологические изменения последа		До 32 нед.		После 32 нед.	
		ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)
	Иммунные/идиопатические воспалительные поражения	3	5	7	4
		10,7 %	9,6 %	6,3 %	2,0 %
		ОШ* 1,1 95 % ДИ** 0,2–6,4 p *** = 0,57		ОШ* 3,3 95 % ДИ** 1,02–15,9 p *** = 0,04	
Другие процессы в плаценте	Массивные отложения периворсинко- вого фибрина	15	19	53	36
		53,6 %	36,5 %	47,7 %	17,7 %
		ОШ* 2 95 % ДИ** 0,7–5,7 p *** = 0,1		ОШ* 4,2 95 % ДИ** 2,4–7,4 p *** = 0,0001	
	Аномалии формы плаценты или прикрепления пуповины	11	14	25	38
		39,3 %	26,9 %	22,5 %	18,7 %
		ОШ* 1,8 95 % ДИ** 0,6–5,2 p *** = 0,2		ОШ 1,3* 95 % ДИ** 0,7–2,3 p *** = 0,25	
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.					

При анализе гистологических заключений в нашем исследовании (Таблица 19) в большинстве случаев инфекционно-воспалительных поражений встречались виллит и интервиллузит, что позволяет предположить большую значимость гематогенной трансмиссии.

Таблица 19 – Инфекционно-воспалительные поражения плаценты в подгруппах с различными формами ЗРП и подгруппах контроля по данным морфологического исследования последов

Инфекционно-воспалительные поражения плаценты	До 32 нед.				После 32 нед.			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 48)	ОШ* (95 % ДИ)**	р ***	ЗРП (n = 97)	гр. контроля (n = 132)	ОШ* (95 % ДИ)**	р ***
Хориоамнионит	6	9	1,2	0,5	21	24	1,3	0,3
	21,4 %	18,8 %	(0,3–4,3)		21,6 %	18,2 %	(0,6–2,5)	
Васкулит	9	6	3,3	0,04	28	22	2,02	0,02
	32,1 %	12,5 %	(1,8–12,9)		28,9 %	16,7 %	(1,02–4,03)	
Виллит	15	37	1,34	0,03	75	104	0,9	0,5
	53,6 %	77,1 %	(1,1–1,5)		77,3 %	78,8 %	(0,5–1,8)	
Интервиллузит	15	29	0,8	0,4	56	58	1,8	0,03
	53,6 %	60,4 %	(0,3–2,2)		57,7 %	43,9 %	(1,1–3,1)	
Примечания: * – ОШ – отношение шансов; ** – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал; *** – р-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.								

Следует отметить, что положительные заключения бактериологических исследований последа выявлены только лишь в 93 (23,6 %) случаях, в то время как патологоанатомическая картина воспалительного процесса была подтверждена в 305 (77,4 %) случаях, а в случаях ЗРП в сроке до 32 недель беременности в 100 % случаев. Что может свидетельствовать о том, что существует проблема недостаточной диагностики инфекционных заболеваний не только половой и мочевой систем, но и инфекций с гематогенной трансмиссией на этапе беременности.

## ГЛАВА 4 УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

### 4.1 Ультразвуковые показатели в группах ЗРП и контроля

Наибольший интерес для нас представляли ультразвуковые и доплерографические изменения в выделенных нами подгруппах. Основные эхоскопические характеристики представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Основные эхоскопические характеристики групп по гестационному возрасту, массе плода, окружности живота, пульсационного индекса (ПИ) в артерии пуповины (АП) в группах ранней и поздней форм ЗРП и контроля

Группы исследования		До 32 нед.		После 32 нед.	
		ЗРП	гр. контроля	ЗРП	гр. контроля
Гестационный возраст (нед.)	Q1*	26 + 4	28 + 3	32 + 1	32 + 3
	Med**	29 + 6	29 + 5	38 + 0	35 + 4
	Q3***	31 + 3	31 + 6	40 + 3	37 + 1
	p ****	0,042	0,02	0,048	0,01
Масса плода (перцентиль)	Q1 *	0,02	12,9	0,18	10,1
	Med**	1,15	22,7	1,11	14,1
	Q3***	2,93	34,6	2,78	17,4
	p ****	0,038	0,011	0,019	0,036
Окружность живота (перцентиль)	Q1*	1,1	15,3	1,02	10,4
	Med**	1,59	24,4	1,87	14,4
	Q3***	2,78	38,9	2,97	19,9
	p ****	0,047	0,009	0,012	0,034
ПИ АП (перцентиль)	Q1*	0,9	15,7	0,74	6,08
	Med**	52,1	53,2	51,4	42,9
	Q3***	99,9	94,6	99,9	71,4
	p ****	0,049	0,011	0,08	0,007

Примечания: \* – Q1 – первый квартиль; \*\* – Med – медиана; \*\*\* – Q3 – третий квартиль; \*\*\*\* – p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля.

Исходя из данных, следует отметить, что наиболее ранний срок выявления нарушений роста плода и кровотоков представлен в подгруппе с массой плода менее 3-го перцентиля до 32 недель – 26 недель 4 дня. В данной подгруппе отмечаются наиболее низкие перцентили массы плода и окружности живота. Окружность живота плода в большинстве случаев соответствовала массе плода, а в подгруппе до 32 недель, несоответствующих диагнозу ЗРП плодов, существенно опережала ее, что говорит о значимости этого показателя при дифференциальном диагнозе.

Таким образом, в различные сроки гестации тактика ведения беременных с выявленной ЗРП существенно отличается (Рисунок 3).

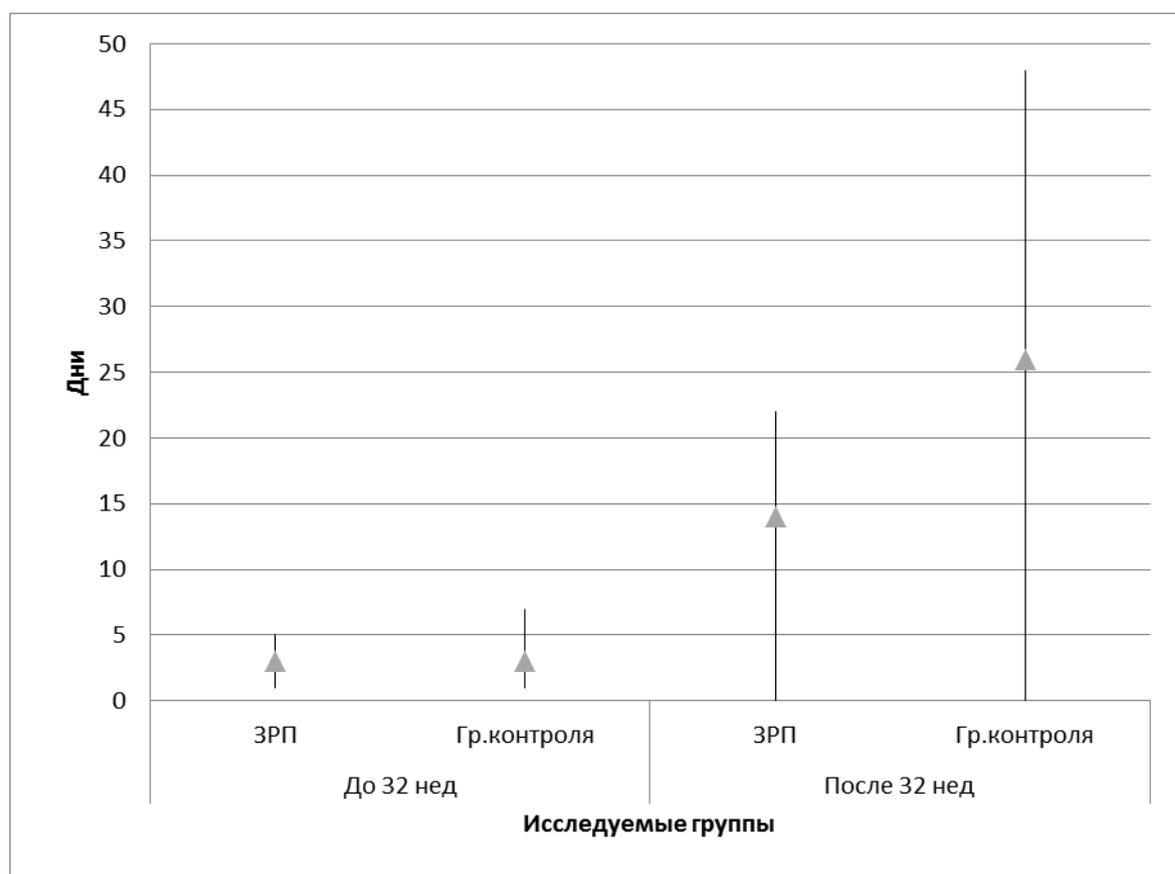


Рисунок 3 – Количество дней между выявленными отклонениями по УЗИ-исследованию и родоразрешением в группах ранней и поздней форм ЗРП и контроля

Исходя из данных, представленных на рис. 3, следует отметить, что при ранней и поздней формах задержки роста плода в некоторых случаях беременность пролонгировали в течение нескольких недель, что связано с отсутствием критических нарушений кровотоков и с возможностью длительного вынашивания для более благоприятного исхода.

В ходе ультразвукового исследования в первую очередь было важно оценить показатели биометрии плода, количество околоплодных вод и оценку пуповины (Таблица 21).

Таблица 21 – Ультразвуковые показатели (маловодие, многоводие, обвитие пуповины) в подгруппах диагностированной ЗРП и контроля

Ультразвуковые показатели	До 32 нед. (n = 80)				После 32 нед. (n = 211)			
	ЗРП (n = 20)	гр. контроля (n = 52)	p*	ОШ ** (95 % ДИ)***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	p*	ОШ** (95 % ДИ)***
Маловодие	18	35	< 0,0001	1,92 (1,77–8,31)	43	71	0,001	2,1 (1,9–5,98)
	90 %	67,3 %			38,8 %	34,9 %		
Многоводие	0	0	—	—	5	8	0,5	1,1 (0,3–4,1)
	—	—	—	—	4,5 %	3,9 %		
Обвитие пуповины	6	7	0,1	2,8 (0,6–11,3)	25	26	0,02	1,9 (1,03–3,8)
	30 %	13,5 %			22,5 %	12,8 %		

Примечания: \*– p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля; \*\*– ОШ-отношение шансов;  
\*\*\* – 95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал.

В нашем исследовании (Таблица 21) во всех подгруппах, особенно в подгруппе ранней формы ЗРП, отмечался высокий процент маловодия, что является одним из характерных признаков ЗРП. Также следует отметить, что во всех подгруппах относительно низкий процент случаев обвития пуповиной и многоводия, но статистически значимой разницы между подгруппами не выявлено. Таким образом, нарушение кровотоков было связано с наличием ЗРП, а не обвитием пуповины.

#### **4.2 Допплерографические показатели в группах ранней и поздней форм задержки роста плода**

Наиболее важным признаком ЗРП является нарушения кровотоков в системе «мать-плацента-плод», которые могут быть выявлены с помощью доплерографического исследования (Таблица 22).

Таблица 22 – Нарушения кровотоков системы «мать-плацента-плод» в группах ранней и поздней форм ЗРП и контроля

Исследование нарушений кровотоков	До 32 нед. (n = 80)				После 32 нед. (n = 211)			
	ЗРП (n = 28)	гр. контроля (n = 52)	p*	ОШ** (95 % ДИ)***	ЗРП (n = 111)	гр. контроля (n = 203)	p*	ОШ** (95 % ДИ)***
МА	4	18	0,03	0,3 (0,07–1,1)	27	49	0,5	1,01 (0,6–1,8)
	14,3 %	34,6 %			24,3 %	24,1 %		
АП	4	0	0,01	—	14	6	0,001	4,7 (1,6–15,4)
	14,3 %	—			12,6 %	2,9 %		
СМА	2	1	0,44	1,9 (0,1–27,7)	0	4	0,5	—
	7,1 %	1,9 %			—	1,9 %		
ВП	0	0	—	—	0	0	—	—
	—	—			—	—		
МА и АП	6	0	0,001	—	37	40	0,006	2 (1,2–3,6)
	21,4 %	—			33,3 %	19,7 %		
МА, АП ВП, СМА	12	14	0,003	3,1 (1,5–6,3)	33	32	0,003	2,3 (1,2–4)
	42,9 %	26,9 %			29,7 %	15,8 %		

Примечания: \*– p-уровень статистической значимости между группами ЗРП и контроля; \*\*– ОШ-отношение шансов;  
\*\*\* –95 % (ДИ) – 95 % доверительный интервал.

Во всех подгруппах, представленных в Таблице 22 отмечается высокий процент нарушения кровотоков в маточных артериях (МА) и в АП, что свидетельствует о выраженной гипоксии плода. Статистически значимая разница выявлена между подгруппами случаев ЗРП. Также во всех подгруппах, особенно в подгруппе, где родоразрешение произошло до 32 недель в большинстве случаев выявлено сочетанное нарушение маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотоков, что закономерно и объясняет необходимость родоразрешения в ранние сроки.

#### **4.3 Оценка эффективности использования доплерографических показателей ранней и поздней форм задержки роста плода в прогнозировании неблагоприятных исходов**

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» 2021 помимо показателей кровотока в АП, МА и СМА, не менее важно учитывать ЦПО [13]. В нашем исследовании введен новый показатель ПЦО, и с его помощью оценена возможность прогнозирования смерти в перинатальном периоде в группе поздней формы ЗРП (Таблицы 23 и 24). В группе ранней ЗРП невозможно установить предикторы вследствие недостаточной исходной выборки.

Таблица 23 – Распространенность бинарных предикторов летального исхода в перинатальный период в совокупности беременных с поздней формой задержки роста плода

Клинико-анамнестические признаки	Распространенность признака, n/n (%)	Умершие в перинатальный период, n/n (%)	Выжившие, n/n (%)	P
Возраст до 25 лет	33/111 (29,7)	7/33 (21,2)	26/33 (78,8)	0,264
Маловодие	43/111 (38,7)	8/43 (18,6)	35/43 (81,4)	0,589
ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	24/111 (21,6)	8/24 (33,3)	16/24 (66,7)	0,010
Гестационная АГ	46/111 (41,4)	15/46 (32,6)	31/46 (67,4)	< 0,001
ВРВНК	33/111 (30,0)	15/33 (45,5)	18/33 (55,5)	< 0,001
Курение в анамнезе	63/111 (56,8)	12/63 (19,1)	51/63 (80,9)	0,289
ЗРП в анамнезе	17/111 (15,3)	2/17 (11,8)	15/17 (88,2)	1,000
Цервицит	39/111 (35,4)	13/39 (33,3)	26/39 (66,7)	< 0,001

При оценке клинико-анамнестических, ультразвуковых предикторов в исследуемой группе преобладали маловодие, гестационная АГ и курение женщины в анамнезе.

Таблица 24 – Среднее арифметическое значение и стандартное отклонение для ультразвуковых предикторов летального исхода в перинатальный период в совокупности беременных с поздней формой задержки роста плода

Ультразвуковые признаки	Исходы в перинатальный период		P
	умершие (n = 17) M (SD)	выжившие (n = 94) M (SD)	
ПИ МА	1,22 ± 0,15	1,17 ± 0,12	0,200
ПИ АП	1,32 ± 0,24	1,26 ± 0,17	0,160
ПЦО	0,98 ± 0,14	0,92 ± 0,1	0,015
ЦПО	1,08 ± 0,17	1,16 ± 0,21	0,038

При анализе доплерографических показателей (Таблица 24) наиболее выраженное нарушение кровотоков в случаях летального исхода было в показателях ПИ МА, ПИ АП.

Объединив все потенциальные предикторы летального исхода в перинатальном периоде и проведя оценку нескорректированных и скорректированных относительных рисков (Таблица 25), нами выявлено, что наиболее значимыми факторами являлись возраст матери младше 25 лет, изменение показателя ЦПО, гестационная АГ, ВРВНК.

Таблица 25 – Относительные риски летального исхода в перинатальный период, основанные на клинико-anamнестических данных и данных ультразвукового доплерографического исследования

Признаки	нОР	95 % ДИ	сОР*	95 % ДИ
Возраст до 25 лет	1,65	0,69–3,99	1,72	0,61–4,91
ПИ МА	1,08	0,86–1,36	1,28	0,98–1,67
ПИ АП	1,15	0,92–1,45	1,07	0,81–1,42
ПЦО	2,21	1,22–4,03	1,14	0,51–2,55
ЦПО	6,19	2,13–4,03	9,47	2,45–36,5
Маловодие	1,41	0,59–3,38	0,32	0,11–0,88
ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	3,22	1,39–7,48	0,78	0,26–2,38
Гестационная АГ	10,6	2,53–44,4	11,0	3,38–35,6
ВРВНК	17,5	4,21–72,7	14,5	5,10–41,1
Курение в анамнезе	1,83	0,69–4,86	0,92	0,30–2,85
ЗРП в анамнезе	0,74	0,18–2,95	0,74	0,32–1,70
Цервицит	6,00	2,09–17,2	0,99	0,32–3,09
Примечание: нОР – нескорректированный относительный риск; сОР – скорректированный относительный риск; ДИ – доверительный интервал.				

Для идентификации наиболее важных предикторов летального исхода в дальнейшем мы применили методом пошагового исключения из полной модели (Таблица 26), что привело к исключению 7 переменных. Оставшиеся 4 признака обеспечивали псевдо  $R^2 = 0,44$ .

Таблица 26 – Результаты моделирования с процедурой последовательного исключения

Признаки	cOP*	95 % ДИ	P
Гестационная АГ	9,26	3,23–26,6	< 0,001
МА	1,24	1,01–1,52	0,036
ЦПО	10,9	3,60–32,8	< 0,001
ВРВНК	13,0	3,75–45,2	< 0,001
Примечание: cOP – скорректированный относительный риск; ДИ – доверительный интервал.			

Таким образом, исходя из проведенного анализа, наиболее важными факторами риска летального исхода в перинатальном периоде являлись гестационная АГ и ВРВНК у матери, измененные показатели ПИ МА, ЦПО по данным доплерографического исследования.

При поздней ЗРП в 54 случаях (48,6 %) произошло преждевременное родоразрешение вследствие гипоксии плода.

Для оценки распространенности определенного признака в общей выборке мы разделили факторы на клиничко-анамнестические (Таблица 27), ультразвуковые и доплерографические факторы (Таблица 28). В дальнейшем мы проанализировали количество и долю случаев гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения с учетом каждого из бинарных признаков.

Таблица 27 – Распространенность бинарных предикторов гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения в совокупности беременных с поздней формой задержки роста плода

Клинико-анамнестические признаки	Распространенность признака, n/n (%)	Преждевременные роды, n/n (%)	Своевременное родоразрешение, n/n (%)	P
Возраст до 25 лет	33/111 (29,7)	14/33 (42,4)	19/33 (57,6)	0,393
Маловодие	43/111 (38,7)	18/43 (41,9)	25/43 (58,1)	0,288
ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	24/111 (21,6)	11/24 (45,8)	13/24 (54,2)	0,792
Гестационная АГ	46/111 (41,4)	24/46 (52,2)	22/46 (47,8)	0,531
ВРВНК	33/111 (30,0)	19/33 (57,6)	14/33 (42,4)	0,221
Курение в анамнезе	63/111 (56,8)	33/63 (52,4)	30/63 (47,6)	0,367
ЗРП в анамнезе	17/111 (15,3)	12/17 (70,6)	5/17 (29,4)	0,049
Цервицит	39/111 (35,4)	19/39 (48,8)	20/39 (51,3)	0,991

При анализе клинико-анамнестических признаков в исследуемой группе наиболее часто были отмечены случаи гестационной АГ, ВРВНК, курения женщины и наличие беременности с ЗРП в анамнезе.

Таблица 28 – Среднее арифметическое значение и стандартное отклонение для ультразвуковых предикторов гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения в перинатальном периоде в совокупности беременных с поздней формой задержки роста плода

Ультразвуковые признаки	Исходы в перинатальный период		P
	преждевременные роды (n = 54) M (SD)	своевременное родоразрешение (n = 57) M (SD)	
ПИ МА	1,28 ± 0,11	1,09 ± 0,13	0,190
ПИ АП	1,31 ± 0,16	1,25 ± 0,09	0,230
ПЦО	0,84 ± 0,18	0,79 ± 0,12	0,010
ЦПО	1,04 ± 0,1	1,17 ± 0,15	0,024

Наиболее выраженное нарушение кровотоков при анализе доплерографических показателей было отмечено в случаях гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения.

Далее мы объединили все возможные предикторы гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, и проанализировали нескорректированные и скорректированные относительные риски (Таблица 29). Таким образом, наиболее значимыми факторами в нашем исследовании являлись: изменение показателей МА, АП, ЦПО, ПЦО гестационная АГ, ВРВНК и курение.

Таблица 29 – Относительные риски гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, основанные на клинико-анамнестических данных и данных ультразвукового доплерографического исследования

Признаки	нОР	95 % ДИ	сОР*	95 % ДИ
Возраст до 25 лет	0,68	0,41–1,11	0,81	0,46–1,43
ПИ МА	0,97	0,86–1,08	1,07	0,91–1,25
ПИ АП	0,96	0,86–1,09	0,96	0,81–1,13
ПЦО	1,62	1,21–2,17	1,59	1,11–2,28

## Продолжение Таблицы 29

Признаки	нОР	95 % ДИ	сОР*	95 % ДИ
ЦПО	1,26	0,62–2,55	1,06	0,42–2,66
Маловодие	0,79	0,52–1,20	0,78	0,49–1,24
ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	0,73	0,42–1,27	0,81	0,44–1,50
Гестационная АГ	0,83	0,55–1,25	0,96	0,61–1,50
ВРВНК	1,07	0,71–1,61	1,26	0,80–1,98
Курение в анамнезе	1,29	0,86–1,95	1,15	0,75–1,79
ЗРП в анамнезе	1,58	1,08–2,32	1,49	1,00–2,19
Цервицит	0,85	0,56–1,29	0,72	0,45–1,29
Примечание: нОР – нескорректированный относительный риск, сОР – скорректированный относительный риск; ДИ – доверительный интервал.				

Для получения наиболее парасимоничной модели нами использован метод пошагового исключения. В результате чего финальная модель включала в себя два значимых предиктора (Таблица 30) с псевдо  $R^2 = 0,03$

Таблица 30 – Результаты моделирования с процедурой последовательного исключения

Признаки	сОР*	95 % ДИ	P
ПЦО	1,59	1,19–2,11	0,001
ЗРП в анамнезе	1,53	1,07–2,19	0,021
Примечание: сОР – скорректированный относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – уровень значимости.			

Наиболее важными факторами риска гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, являлись изменение показателя ПЦО по данным доплерографического исследования и наличие ЗРП при предыдущих беременностях у женщины.

Таким образом, отклонения доплерографических показателей и клиничко-анамнестические факторы являются предикторами неблагоприятных исходов при поздней форме ЗРП.

## **ГЛАВА 5 СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ГРУППАХ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

### **5.1 Корреляционный анализ параметров клинико-лабораторного, инструментального исследования матерей и новорожденных с ранней и поздней формами задержки роста плода**

Предварительно в корреляционный анализ были включены клинические параметры матерей и новорожденных, показатели УЗИ, доплерографии, показатели анализов крови и мочи беременных женщин и новорожденных, заключения микроскопических, микробиологических исследований различных локализаций у матерей в периоде диспансеризации по беременности и в стационаре, а также результаты исследования последа и биологических жидкостей новорожденных. Обнаружено 150 корреляционных связей между различными показателями здоровья беременной женщины, плода и новорожденного. Связи, представляющие наибольший интерес, выявленные при ранней и поздней ЗРП, представлены в Таблицах 31 и 32.

Таблица 31 – Корреляционные связи клинико-лабораторных параметров при ранней форме ЗРП

Названия коррелирующих параметров		r*	p-value**
Летальность	Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,5443	0,016
	ПЦО	0,5130	0,0052
	ПОН	0,5866	0,0083
ХАГ	Внутриутробная инфекция	0,6042	0,0062
	Асфиксия	0,7246	0,0005
	РДС	0,6042	0,0062
	Материнские стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,7921	0,0001
	Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,4845	0,0355
	Маловодие	0,8385	0,0001
Внутриутробная инфекция	РДС	0,6042	0,0062
	ПОН	0,5669	0,0114
	Летальность	0,4564	0,0495
	Материнские стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,7921	0,0001
	Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,8385	0,0001
	Маловодие	0,4845	0,0355
	АП	0,4038	0,0331
Асфиксия	Материнские стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,5739	0,0102
	Маловодие	0,8641	0,0001
	АП	0,6966	0,0001
	ЦПО	0,3800	0,0461
	ПЦО	0,3859	0,0426

## Продолжения Таблицы 31

Названия коррелирующих параметров		r*	p-value**
РДС	ПОН	0,5669	0,0114
	Летальность	0,4564	0,0495
	Материнские стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,7921	0,0001
	Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,4845	0,0355
	Маловодие	0,4845	0,0355
Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	АП	0,388	0,0413
	ЦПО	0,3769	0,0481
	ПОН	0,6761	0,0015
Материнские стромально-сосудистые нарушения плаценты	Маловодие	0,6255	0,0004
	АП	0,4038	0,0002
АП	Маловодие	0,6455	0,0002
	МА	0,4714	0,0113
ЦПО	Маловодие	0,6025	0,0007
	АП	0,5000	0,0067
ПЦО	Маловодие	0,4446	0,0178
	АП	0,4415	0,0187
	ЦПО	0,6623	0,0001
Курение	ПЦО	0,4874	0,0085
	МА	0,7393	0,0001
Рождение ребенка с ЗРП в анамнезе	ПЦО	0,513	0,0052
	МА	0,6042	0,0007
	Курение	0,6512	0,0002
Ретинопатия	Тугоухость	0,6761	0,0015
Примечание: * r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену; ** p – статистическая значимость корреляции.			

При ранней форме ЗРП существенно выражены изменения доплерографических показателей [13]. В исследовании были выявлены прямые корреляционные связи нарушения таких показателей, как ЦПО, ПЦО и асфиксии новорожденного, маловодия, плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты. Также плодные и материнские стромально-сосудистые нарушения плаценты связаны с развитием синдрома полиорганной недостаточности, РДС, внутриутробной инфекцией, АГ у матери и неонатальной летальностью. Данные результаты связаны с неполноценной инвазией плаценты, неполной трансформацией спиральных артерий, нарушением маточно-плацентарного кровотока и вследствие этого – внутриутробной гипоксии плода и последующих постнатальных осложнений [97, 107]. Также мы обратили внимание на наличие связей между наличием внутриутробной инфекции и развитием маловодия, нарушением кровотока в АП, РДС, ПОН и неонатальной летальностью у новорожденных. Исследователи Owen J. C. et al. (2023) считают, что цитокины, продуцируемые клетками при инфекции и воспалении, способствуют развитию внутриутробной гипоксии, которая ведет к неблагоприятным постнатальным исходам [79]. Интересен тот факт, что в исследовании выявлена прямая связь между курением у женщины и рождением ребенка с ЗРП в анамнезе, что свидетельствует о гипоксии и васкулопатии, на развитие которых частично оказало влияние поступление никотина в организм женщины [103].

Таблица 32 – Корреляционные связи клинико-лабораторных параметров при поздней форме ЗРП

Названия коррелирующих параметров		r *	p-value**
Летальность	ЦПО	0,192	0,0445
	ПОН	0,1306	0,0173
	Гестационная АГ	0,4023	0,0001
	Асфиксия	0,4897	0,0001
	РДС	0,214	0,0247
	Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,1807	0,0489

## Продолжение Таблицы 32

Названия коррелирующих параметров		r *	p-value**
ПЦО	ПОН	-0,2124	0,0259
	АП	-0,2408	0,0113
	МА	0,7424	0,0001
Возраст	ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	0,2786	0,0032
	ХАГ	0,2091	0,0283
	РДС	0,2208	0,0205
ХАГ	РДС	0,2494	0,048
	Плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты	0,2111	0,0269
	Маловодие	0,2651	0,0051
Курение	АП	0,1901	0,0467
	РДС	0,1965	0,0396
Посев ц/к	ПЦО	0,222	0,0198
	АГ	0,2368	0,0128
Асфиксия	ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	0,3032	0,0013
Примечание: * r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену; ** p – статистическая значимость корреляции.			

При поздней форме ЗРП, в отличие от ранней формы гипоксия плода не связана с дефектом инвазии трофобласта, в отличие от ранней формы ЗРП [51]. Данный факт подтверждается преобладанием таких плодных стромально-сосудистых нарушений плаценты, как нарушение межворсинчатой перфузии, позднее созревание ворсин.

Факторами риска поздней формы ЗРП являются хронические заболевания сердечно-сосудистой системы у матери, которые протекали до беременности. Гипоксия плода при данной форме вызвана чрезмерной нагрузкой при беременности на уже скомпрометированную сердечно-сосудистую систему женщины [68], что отражено в плодных стромально-сосудистых нарушениях плаценты и их корреляционных связях с АГ и неонатальной летальностью.

В нашем исследовании летальность новорожденных коррелировала с отягощенным анамнезом у матери (гестационная АГ), нарушенными показателями кровотоков (ЦПО), а также развитием полиорганной недостаточности, асфиксии и РДС у новорожденного. Данные результаты свидетельствуют о наличии выраженной гипоксии плода и низкой вероятностью выживаемости.

В нашем исследовании была найдена связь между недостаточным весом матерей (ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>) и асфиксией, возрастом матери. Согласно исследованию Nakanishi K. et al. (2022) недостаточный вес матери часто ведет к недостаточному поступлению питательных веществ к плоду, что выражается в появлении гипоксии и задержки роста плода, особенно после 34 недель гестации [98].

Следует отметить, что положительное бактериологическое заключение посева цервикального канала имело корреляционную связь с нарушенным показателем ПЦО. Исследования действительно указывают на то, что воспалительные процессы могут приводить к повреждению головного мозга плода. Они изменяют структуру мозга и усиливают так называемый «brain-sparing» эффект, который является одним из ключевых звеньев патогенеза поздней формы ЗРП [75].

Для выявления связей между отклонениями доплерометрических показателей был проведен их корреляционный анализ (Рисунки 3 и 4).

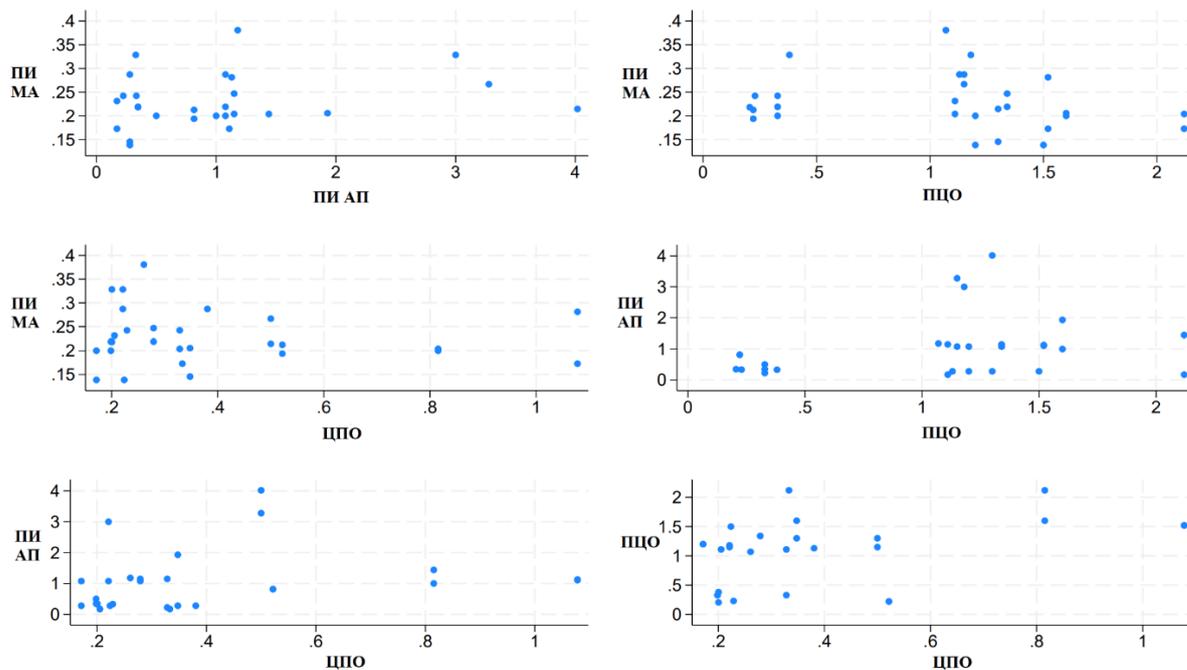


Рисунок 3 – Корреляционный анализ доплерографических показателей при ранней форме ЗРП

При анализе отклонений доплерографических показателей ранней формы ЗРП (Рисунок 3) выявлена прямая корреляционная связь между критериями ПЦО и ЦПО ( $r = 0,3965$ ;  $p = 0,04$ ).

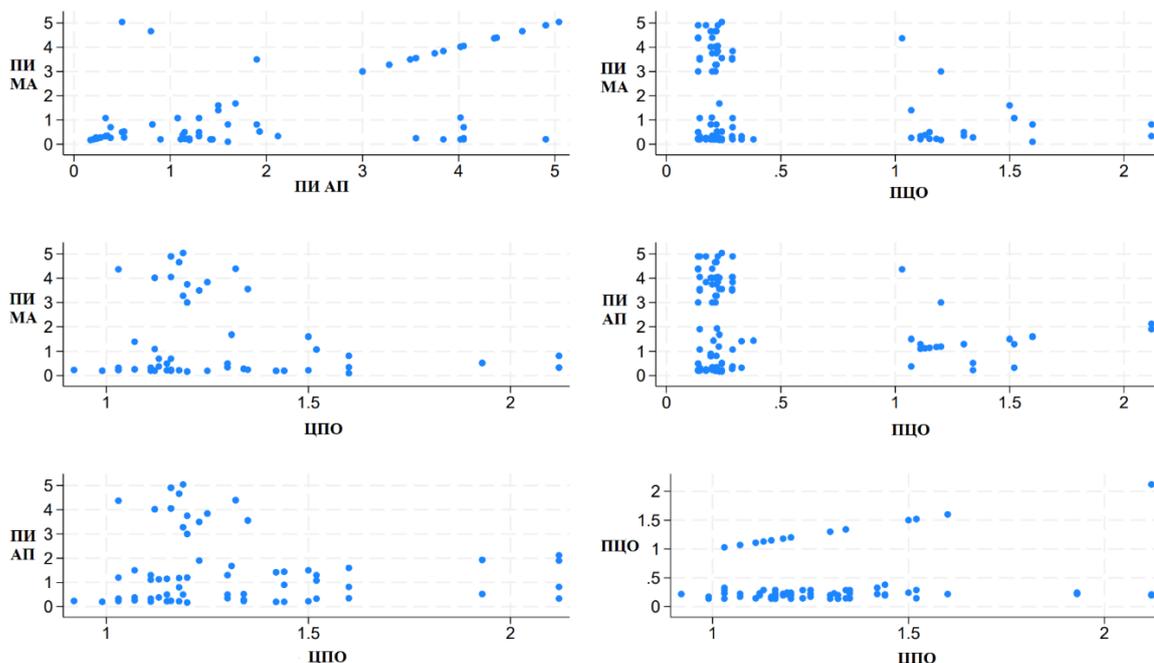


Рисунок 4 – Корреляционный анализ доплерографических показателей при поздней форме ЗРП

При поздней форме ЗРП (см. Рисунок 4) в ходе корреляционного анализа отклонений доплерографических показателей ранней формы ЗРП выявлена прямая корреляционная связь между критериями ПИ МА и ПЦО ( $r = 0,2054$ ;  $p = 0,03$ ), ПИ МА и ПИ АП ( $r = 0,6115$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, в исследовании показатели нарушения кровотока были взаимосвязаны между собой и их сочетание совместно с клинико-анамнестическими данными впоследствии привело к неблагоприятным исходам.

## 5.2 Калькулятор оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики

На основании нашего исследования был создан калькулятор оценки неблагоприятных исходов новорожденных при задержке роста плода в зависимости от результатов пренатального исследования матерей. Основу для расчета составили критерии Дельфийского консенсуса (2016). Были учтены срок

гестации, показатели ультразвукового исследования (ОЖ, ПМП) доплерографии (ЦПО, ПЦО), наличие урогенитальной инфекции у матери. В результате пользователь узнает вероятность возникновения патологии новорожденных: инфекции в перинатальном периоде, внутрижелудочковые кровоизлияния, тяжелая асфиксия при рождении, респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, ретинопатия, тугоухость. Также возможно узнать вероятность интранатальной, ранней неонатальной и поздней неонатальной смертности. Исходя из нашего исследования, было выявлено, что частота неблагоприятных исходов имела обратную зависимость от срока гестации и прямую зависимость от наличия сопутствующей патологии у матери и отклонений лабораторных и инструментальных исследований, что и было отражено в данном калькуляторе. Языком программирования являлся C#, TypeScript. Тип и версия операционной системы: Windows, Linux, MacOS, iOS, Android. Объем программы: 99Mb.

### **5.3 Обсуждение полученных результатов**

В установлении диагноза ЗРП в мировой клинической практике в разное время были использованы различающиеся критерии и это сопровождалось снижением частоты установления этого диагноза [41, 52].

На сегодняшний день Дельфийские критерии достаточно эффективны при своевременной диагностике ЗРП [90]. В нашем исследовании группы контроля не включали случаи нормальных беременностей, так как результаты были бы заранее искажены вследствие ложноположительных статистических заключений. Как российские, так и зарубежные ученые используют данный подход при планировании исследований, тем самым подтверждая эффективность Дельфийских критериев [7, 96]. Тем не менее, многие исследователи отмечают, что данные критерии имеют низкую прогностическую ценность в прогнозировании неблагоприятных исходов новорожденных [38, 78]. Различные исследователи предлагают различные прогностические модели для оценки

постанатальных исходов ЗРП на основании Дельфийских критериев и центильных Таблиц Intergrowth-21st [8].

Основной проблемой для врача акушера-гинеколога при ведении беременности, осложненной ЗРП, является дилемма пролонгации беременности для достижения зрелости систем органов плода или преждевременного родоразрешения, так как высок риск смерти в перинатальном периоде [53]. Наличие различных подходов к определению этого состояния в практическом акушерстве требует дополнительных исследований и аргументации в отношении диагностики и, особенно важно, последующей тактики ведения беременных с целью снижения гипердиагностики и количества оперативных досрочных родоразрешений [6, 7]. Смена критериев диагноза ЗРП в последних клинических рекомендациях Минздрава России редко обсуждается в отечественной литературе. Тем не менее, более строгие критерии призваны снизить гипердиагностику данной патологии и частоту необоснованных досрочных родоразрешений, представляющих собой потенциальную опасность долгосрочных осложнений для матерей и их детей.

У беременных с ЗРП отмечалась высокая частота таких гестационных осложнений, как угрожающий выкидыш и артериальная гипертензия по данным нашего исследования. Считается, что наличие субхориальной гематомы влияет на инвазию трофобласта и изменения в спиральных артериях во время беременности, что приводит к недостаточному поступлению питательных к плоду [25]. Высокая частота гестационной гипертензии может быть объяснена генерализованной вазоконстрикцией, гиповолемией, нарушением реологических свойств крови и повреждением эндотелия сосудов. Плацентарная недостаточность вследствие данной патологии приводит к ЗРП [91].

В нашем исследовании в группу контроля входили случаи, при которых была диагностирована ЗРП, тем не менее, они не соответствовали современным критериям ЗРП. Высокая распространенность бактериальных инфекций и заболеваний (АГ) и отягощенного анамнеза (рождение ребенка с ЗРП, курение) у женщин в группах контроля может быть объяснена тем, что эта подгруппа не была

представлена здоровыми женщинами с неотягощенной беременностью. Данное разделение случаев отражено в других исследованиях [7, 33].

Обследование пациенток с различными формами ЗРП на этапе беременности было выполнено в соответствии с общепринятыми стандартами и в полном объеме, исключения составили единичные случаи, когда пациентка поступала в стационар в родах, не имея обследования на догоспитальном этапе.

Процент положительных бактериологических заключений был достаточно высоким (25 % – 81,8 %) во всех подгруппах, но максимальные значения были отмечены в группе беременных до 32 нед., а также в группах с ЗРП ниже 3-го перцентиля. В целом, информативность рутинного бактериологического обследования беременных и новорожденных вызывает вопросы в связи с малым видовым разнообразием вне зависимости от материала забора. Мы можем это утверждать, зная о результатах молекулярно-генетических методов исследования в группах беременных с различными осложнениями, в том числе и ЗРП [16, 19, 106]. В настоящее время в отношении таких инфекций как гонорея и трихомониаз у беременных в рутинной практике до сих пор используется малоинформативное микроскопическое исследование окрашенного мазка, а вирусные инфекции, потенциально опасные для плода, исследуются очень выборочно даже при наличии осложнений беременности. Обследование на ассоциированные, по данным многочисленных вышеупомянутых исследований [10, 15, 19], с ЗРП микоплазмоз, уреоплазмоз, листериоз и прочие инфекции не регламентировано действующими клиническими рекомендациями. По нашему мнению, в периоде прегравидарной подготовки или беременности требуется применение более чувствительных методик в отношении большего числа потенциальных возбудителей [3].

При анализе результатов микробиологического обследования беременных с различными формами ЗРП и их новорожденных, а также морфологического и микробиологического обследования последов мы выявили косвенные, но многочисленные признаки значительной роли инфекционных процессов в

формировании ЗРП, особенно ее ранних и тяжелых форм, а также влияния инфекционных процессов на исходы новорожденных.

Несмотря на широкую распространенность инфекционных процессов, они в абсолютном большинстве случаев протекали субклинически. После амбулаторного лечения также в большинстве случаев контрольные исследования были отрицательными. Тем не менее, патоморфологическое исследование последов выявило прямо пропорциональную зависимость признаков воспаления и степени выраженности ЗРП. Во всех группах исследования инфекционно-воспалительные изменения были более выраженными, чем сосудистые, считающиеся основным фактором риска ЗРП. Что может свидетельствовать о том, что существует проблема недостаточной диагностики инфекционных заболеваний не только половой и мочевой систем беременных, но и инфекций с преимущественно гематогенной трансмиссией.

С другой стороны, низкая выявляемость патогенов может иметь и другие причины. Так, в научной литературе можно встретить предположения о связи «стерильного» интраамниального воспаления с наличием микробных биопленок. Наличие таких форм биоценоза могло бы объяснить трудность определения возбудителей, а также их резистентность к антибактериальной терапии [5]. Также предметом дискуссии являются результаты различных исследований, предполагающих существование нормального плацентарного микробиома. Так первые результаты протеомных исследований плацент в норме и при ЗРП предполагают, что наряду с патогенной, существует «протективная» флора или какие-то протективные микробные ассоциации [106]. Четвертым компонентом, объясняющим выраженность морфологических и функциональных нарушений в структурах фетоплацентарного комплекса на фоне отсутствия ясной клинической картины при инфекционном поражении, могут быть особенности функционирования иммунной системы матери [5]. В абсолютном большинстве случаев инфекционные процессы протекают субклинически. Проводимое в настоящее время обследование беременных недостаточно для выявления групп высокого риска. Очевидно, что рутинное бактериологическое исследование на

этапе беременности не обладает высокой информативностью с целью прогнозирования исходов для новорожденного с ЗРП и является недостаточным объемом исследования при данной патологии. Клинические рекомендации не включают обязательного списка обследования на уже известные при ЗРП патогены (листериоз, микоплазмоз и уреоплазмоз и другие). Методы обследования, проводимые путем культуральных посевов, дают однообразную и, скорее всего, неполную информацию.

Возможно, решение проблемы отчасти в расширении спектра исследований на инфекции для беременных группы риска по ЗРП методом комплексного ПЦР, хроматографии масс-спектрометрии для более достоверной диагностики и последующего обоснованного применения антимикробных препаратов. Кроме того, очень перспективными кажутся исследования особенностей иммунного ответа у беременных с ранними формами ЗРП, а также изучение роли различных микробных ассоциаций при данной патологии в сравнении с нормальным течением беременности.

Ультразвуковое исследование с использованием метода доплерографии в системе «мать-плацента-плод» остается одним из основных и наиболее точных методов диагностики ЗРП [48, 57].

Неблагоприятные условия внутриутробного развития, такие как нарушение микроциркуляции и развитие хронической гипоксии, могут привести к снижению миокардиального рефлекса плода. Данный процесс связан с угнетением функций центральной нервной системы и отражается в изменении параметрах variability сердечного ритма плода, регистрируемых на кардиотокограмме [17]. Результаты нашего исследования подтверждают значимость комплексного подхода в диагностике нарушений состояния плода. Проведение кардиотокографии в динамике, начиная с 28 недели беременности, в сочетании с ультразвуковой доплерографией дает возможность не только диагностировать дистресс плода на ранних стадиях, но и принимать своевременные меры для коррекции плана ведения беременности и планирования родоразрешения.

Результаты нашего исследования подтверждают взаимосвязь ультразвуковых и доплерографических отклонений при ЗРП в динамике при прогрессировании беременности.

В исследовании, как и в клинических рекомендациях «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2021) важными критериями ЗРП являлись маловодие и нарушение кровотоков в МА, СМА И АП, которые впоследствии приводили к выраженному дистрессу плода, постановке диагноза «ЗРП» и изменениям плаценты по данным гистологических исследований. Выраженная задержка роста плода ассоциирована нарушением кровотоков по данным доплерографического исследования, приводящим впоследствии к неблагоприятным перинатальным исходам [14, 73]. В подгруппе, где родоразрешение произошло до 32 недель высокий процент неблагоприятных перинатальных исходов был связан с сочетанным нарушением маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотоков, а также частой встречаемостью нулевого и реверсного кровотоков в АП. Данные подтверждаются результатами других исследований [40, 44].

В нашем исследовании отмечены статистически значимые различия в заболеваемости, сочетанной патологии, интра- и ранней неонатальной смертности между группами случаев с установленной ЗРП согласно Дельфийским критериям и группой контроля. Общая тенденция к уменьшению показателей заболеваемости новорожденных с увеличением срока гестации в нашем исследовании вполне очевидна. Особенное внимание обращает на себя подгруппа новорожденных до 32 недель беременности, не соответствующая критериям ЗРП. Их заболеваемость по большинству параметров соответствует более старшим плодам без признаков ЗРП, что подтверждает актуальность дельфийских критериев и делает подобные случаи группой резерва по уменьшению общего числа преждевременных родов. Наиболее низкая летальность отмечалась в группах плодов старше 32 недель без абсолютных критериев ЗРП, но и в этих подгруппах она была выше средней за этот же период работы перинатального центра (7,2 %).

Данные показатели являются подтверждением эффективности Дельфийских критериев и позволяет оказать своевременную помощь новорожденным.

В исследовании Dar M. et al. (2023) выявлена прямая зависимость выраженной задержки роста плода (< 1 центиля) и неонатальной смертности [85]. В нашем исследовании наиболее выраженное нарушение кровотоков представлено в подгруппе, где масса плода ниже 3-го перцентиля при ранней и поздней формах ЗРП, которая встречалась в этой подгруппе у 80 % плодов. Такой высокий процент нарушения кровотоков у плодов массой ниже 3-го перцентиля говорит об истинно патологическом механизме ЗРП в данных подгруппах, что позволяет утверждать, что критерии дельфийского консенсуса более чувствительны для выявления плодов высокого риска.

Выявленные в исследовании факторы риска являются основой патогенеза развития ЗРП и в последующем проводят к гипоксии, преждевременным родам и возможной смерти плода и новорожденного в перинатальном периоде. В большинстве случаев сопутствующая патология и различные осложнения при беременности впоследствии привели к выраженному дистрессу плода и выполнению родоразрешения путем кесарева сечения, данная клиническая ситуация отражена в различных исследованиях [9, 46, 82].

Важными предикторами преждевременных родов при поздней форме ЗРП в нашей работе являлись нарушение показателя ПЦО, которое впоследствии привело к выраженному дистрессу плода, и ЗРП при предыдущих беременностях в анамнезе. В исследовании Valino et al. (2016) выявлено, что при учете показателей МА и АП и уровня плацентарного фактора роста (PIGF) отмечена высокая вероятность преждевременных родов в будущем. У каждой второй женщины при отклонении данных критериев от нормы происходили преждевременные роды в течение 7 дней [27].

Важная роль показателя ПЦО при поздней форме ЗРП подтверждена итогами исследований в рамках проекта TRUFFLE и других научных работ [60, 96].

Во многих научных работах отмечена высокая прогностическая значимость ПЦО при поздней форме ЗРП по сравнению с другими показателями [60, 101]. В многоцентровом исследовании Bronacha Mylrea-Foley et al. (2023) выявлено, что отклонение данного критерия связано с неблагоприятными исходами новорожденных при родоразрешении до 35 недель гестации [71].

Тем не менее, мнения расходятся, и многие ученые склоняются к тому, что показатель ПЦО не является информативным в качестве предиктора исходов и его использование в клинической практике нецелесообразно [39, 42].

При преждевременных родах в ходе гистологического исследования плацент часто выявляются признаки материнских стромально-сосудистых нарушений, которые ассоциируются с гипертоническими расстройствами, задержкой роста плода и отслойкой плаценты. В научной работе Visser L. et al. (2021) более половины женщин имели в анамнезе очень ранние преждевременные роды. В 20,9 % случаев были отмечены материнские стромально-сосудистые изменения в плаценте, из них более, чем в 50 % случаях диагностирована ЗРП [113]. Таким образом, данные гистологические изменения часто связаны с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы у женщины, которые могут находиться в состоянии декомпенсации при беременности.

Учет вышеописанных критериев обосновывает более тщательное наблюдение и своевременное родоразрешение в ранние сроки.

Тем не менее, в нашем исследовании продемонстрирована потенциально высокая практическая значимость клинико-анамнестических и инструментальных данных для будущих исследований, посвященных разработке прогностических моделей для неблагоприятных исходов при поздней форме ЗРП. Также следует отметить, что комбинированная оценка показателей свидетельствует о комплексном анализе и индивидуализированном подходе при каждом случае беременности с ЗРП. Нами выявлено, что анамнестические критерии у матери также значимы при прогнозировании преждевременных родов, как и ультразвуковые. Данные подтверждаются результатами исследования Fiolna M. et al. (2019), в котором сочетание клинико-анамнестических факторов, включающих

возраст, вес, расовое происхождение, акушерский анамнез при предыдущих беременностях, преэклампсию, срок гестации и объем околоплодных вод позволили прогнозировать кесарево сечения вследствие дистресса плода в 39 % случаев [89].

Предикторами летального исхода в нашей научной работе являлись следующие клиничко-анамнестические особенности: хроническая артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, рождение ребенка с задержкой роста плода в анамнезе и курение. Наши результаты подтверждены исследованием Battarbee A. N. et al. (2020), согласно которому женщины с хронической гипертензией имеют более высокий риск задержки роста плода, преждевременных родов, госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии и перинатальной смерти. Данное состояние связано при ранней форме ЗРП с нарушением ангиогенеза и инвазии трофобласта в спиральные артерии, плацентации, которое приводит к плацентарной ишемии/гипоксии [4, 32]. Гипоксия плода при поздней форме ЗРП вызвана чрезмерной нагрузкой при беременности на уже скомпрометированную сердечно-сосудистую систему женщины [51]. Данный факт подтверждается присутствием в созданной модели такой патологии матери, как ВРВНК. Высокая распространенность гестационной гипертензии может быть объяснена генерализованной вазоконстрикцией, гиповолемией, нарушением реологических свойств крови и повреждением эндотелия сосудов. Плацентарная недостаточность вследствие данной патологии приводит к развитию хронической гипоксии плода, которая, в свою очередь влияет на легкие, почки, головной мозг и сердечно-сосудистую систему плода. Данные изменения приводят к полиорганной недостаточности и смерти в перинатальном периоде [88]. Модифицируемым фактором риска ЗРП и преждевременных родов является курение матери во время беременности, вследствие которого никотин и оксид углерода вызывают вазоконстрикцию в организме, приводящую к гипоксии плода и летальному исходу в ряде случаев [105].

Согласно исследованию Panda S. et al. (2017), каждая пятая беременность, сопровождающаяся маловодием, связана с ЗРП [76]. Причинами маловодия могут быть инфекционный процесс, для которого характерны воспалительные изменения плодных оболочек. Тем не менее, в исследовании Mirembert H. (2020) выявлено, что маловодие имеет связь с плацентарной недостаточностью и выявленными изменениями в плаценте в постнатальном периоде независимо от наличия ЗРП и других конфаундеров [70], что соответствует результатам нашего исследования. Также возможно, что маловодие не повышало риски перинатальной смерти, предположительно, вследствие неспецифичности данного ультразвукового показателя при оценке ЗРП.

Также исследователи отмечают роль сосудистых заболеваний матери и нарушения обмена веществ, отражающиеся в атрофических или склеротических изменениях децидуальной оболочки [2]. Помимо инфекционных изменений в нашем исследовании были отмечены плодные и материнские стромально-сосудистые нарушения по данным гистологических исследований, аналогичные результаты представлены в других научных работах [86]. Гипоксическое состояние ведет к клеточному стрессу клеток плаценты и избирательному подавлению синтеза белка и пролиферации клеток. Происходит уменьшение площади поверхности ворсинчатого дерева и нарушение обмена веществ между матерью и плодом. При гистологическом исследовании выявляются множественные инфаркты и отложения фибрина в плаценте. Вторичные изменения связаны с нарушением дифференцировки клеток гладких мышц артерий ворсинчатого дерева, которые коррелируют с нулевым или обратным конечным диастолическим кровотоком в АП и ЗРП [29].

Как правило, при ранней форме ЗРП изменения в плаценте по данным гистологического исследования более выражены, чем при поздней форме [80]. В нашем исследовании также наблюдалась данная тенденция.

Оценка кровотока в АП является универсальной как при ранней, так и при поздней форме ЗРП, поскольку возможно оценить гемодинамику системы «мать-плацента-плод» при плацентарной дисфункции [69]. Прежде чем произойдет

снижение конечной диастолической скорости кровотока в АП будет нарушен кровотоки около одной трети площади ворсинчатого дерева [53]. Обструкция АП может привести к сосудистому стазу, который способствует сосудистому тромбозу плода. При хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы матери или при гестационной АГ тромбы развиваются вследствие гиперкоагуляции, повреждения эндотелия или стенки сосуда, но даже в этих обстоятельствах сосудистый стаз может стать триггерным фактором. При гистологическом исследовании плаценты, как правило, выявляют тромбы, изменения стенки крупных эмбриональных сосудов и значительное количество расположенных далее бессосудистых ворсинок [88]. Нарушение кровотока в СМА является следствием гипоксии плода, с помощью данного показателя возможно выявление плацентарной дисфункции даже при нормальных показателях кровотока в АП [53]. Отклонения доплерографических показателей АП и СМА свидетельствуют о недостаточном поступлении кислорода и питательных веществ к плоду, что является признанной причиной повреждения центральной нервной системы (ЦНС) и перинатальной смерти [88].

Нулевой или обратный конечный диастолический кровоток в АП соответствует плацентарной недостаточности 50 % – 70 % ворсинчатого дерева [53]. Так как нарушенный кровоток в АП связан с дисфункцией плаценты, он коррелирует с ранней формой ЗРП и имеет низкую прогностическую ценность при оценке неблагоприятных исходов поздней ЗРП [53]. Данный показатель обосновывает более тщательный мониторинг и своевременное родоразрешение в ранние сроки.

В случаях, когда родоразрешение произошло после 32 недель одним из наиболее важных показателей является ЦПО, как важный предиктор неблагоприятных перинатальных исходов [31]. Подобные результаты подтверждаются итогами исследований в рамках проекта TRUFFLE и других научных работ [42, 60, 90, 108].

Следует отметить, что на сегодняшний день нет стандартизированных центильных Таблиц для ПЦО и их референсных значений в РФ. Наше

исследование демонстрирует потенциально высокую практическую значимость данного показателя для более точного прогнозирования неблагоприятных исходов при ЗРП и выбора оптимального времени для родоразрешения.

Существуют калькуляторы расчета рисков развития ЗРП, заболеваемости и смертности новорожденных при данной патологии. На сайте FMF (The F. et al. Medicine Foundation) возможно рассчитать риски развития задержки роста плода на основании клиничко-анамнестических особенностей матери, ультразвукового исследования с использованием доплерографии (КТР, ПИ АП), лабораторных исследований (PIGF, PAPP-A) при сроке 11–13 недель гестации [67]. На сайте Национального института детского здоровья и развития человека (NICHD) (National Institute of Child Health and Human Development) есть возможность узнать вероятность неонатальной выживаемости и различной неврологической патологии в постнатальном периоде при очень ранних преждевременных родах. При расчете необходимы данные пола плода, срока гестации (22–25 недель), а также информация о количестве плодов и об использовании кортикостероидов антенатально. Расчеты основаны на различных исследованиях [24, 102, 111]. Тем не менее, применение данных калькуляторов ограничено сроками гестации. Результаты не позволяют оценить полную картину постнатальной заболеваемости и смертности в зависимости от неонатального периода. Нами разработан калькулятор оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики. При его использовании необходимо вносить данные пола плода, наличие урогенитальной инфекции у матери и основных ультразвуковых, доплерографических характеристик согласно консенсусу Delphi (2016) и клиническим рекомендациям «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022) при сроке гестации от 22 до 40 недель. В результате пользователь может получить информацию вероятности выявления заболеваний в постнатальном периоде, связанных с ЗРП, а также вероятность интранатальной, ранней и поздней неонатальной смерти.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наше исследование демонстрирует потенциально высокую практическую значимость клинико-anamнестических данных и ультразвуковых, доплерографических показателей для будущих исследований, посвященных разработке прогностических моделей для неблагоприятных исходов при ЗРП и, соответственно, выбора оптимального времени для родоразрешения.

## ВЫВОДЫ

1. Для беременных с задержкой роста плода характерны следующие клинико-anamnestические особенности: хроническая артериальная гипертензия (ранняя форма 85,7 %, поздняя форма 36 %), рождение ребенка с задержкой роста плода при предыдущих беременностях (ранняя форма 35,7 %, поздняя форма 15,3 %) и курение (ранняя форма 57,1 %, поздняя форма 63,9 %). При беременности выявлена высокая частота гестационных осложнений (артериальная гипертензия (ранняя форма 75 %, поздняя форма 41,4 %), урогенитальная инфекция (ранняя форма 89,3 %, поздняя форма 67,6 %). При гистологическом исследовании плацент преобладают инфекционно-воспалительные поражения (ранняя форма 100 %, поздняя форма 87,4 %).

2. При ранней форме задержки роста плода преобладали сочетанные нарушения кровотоков в артерии пуповины, среднемозговой артерии, маточной артерии, венозного протока (42,9 %), а при поздней форме задержки роста плода выявлено изменение показателей cerebro-плацентарного (75,7 %) и пупочно-церебрального отношений (77,5 %).

3. Согласно результатам корреляционного анализа при ранней форме задержки роста плода выявлена взаимосвязь нарушения таких показателей, как cerebro-плацентарное отношение ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,0461$ ), пупочно-церебральное отношение ( $r = 0,3859$ ;  $p = 0,0426$ ) и асфиксии новорожденного, маловодия ( $r = 0,8641$ ;  $p = 0,0001$ ), плодных стромально-сосудистых нарушений плаценты ( $r = 0,8385$ ;  $p = 0,0001$ ). Также материнские и плодные стромально-сосудистые нарушения плаценты связаны с развитием синдрома полиорганной недостаточности ( $r = 0,6761$ ;  $p = 0,0015$ ), респираторного дистресс-синдрома ( $r = 0,7921$ ;  $p = 0,0001$ ), ( $r = 0,4845$ ;  $p = 0,0355$ ) соответственно), внутриутробной инфекцией ( $r = 0,7921$ ;  $p = 0,0001$ ), ( $r = 0,8385$ ;  $p = 0,0001$ ) соответственно), артериальной гипертензии у матери ( $r = 0,7921$ ;  $p = 0,0001$ ), ( $r = 0,4845$ ;  $p = 0,0355$ ) соответственно) и неонатальной летальностью ( $r = 0,5443$ ;  $p = 0,016$ ). Выявлена прямая корреляционная связь между курением у женщины и рождением ребенка с

задержка роста плода в анамнезе ( $r = 0,6512$ ;  $p = 0,0002$ ). При поздней форме задержки роста плода летальность новорожденных связана с гестационными осложнениями у матери (гестационная артериальная гипертензия ( $r = 0,2091$ ;  $p = 0,0283$ ), нарушенными показателями кровотоков (церебро-плацентарное отношение ( $r = 0,192$ ;  $p = 0,0445$ ), а также развитием полиорганной недостаточности ( $r = 0,1306$ ;  $p = 0,0173$ ), асфиксии ( $r = 0,4897$ ;  $p = 0,0001$ ), респираторный дистресс-синдром у новорожденного ( $r = 0,214$ ;  $p = 0,0247$ ) и с плодными стромально-сосудистыми нарушениями плаценты ( $r = 0,1807$ ;  $p = 0,0489$ ).

5. Созданы прогностические модели неблагоприятных исходов при поздней форме задержки роста плода в перинатальном периоде. Факторы риска летального исхода в перинатальном периоде: отклонение показателей маточной артерии (OR = 1,2; 95 % ДИ: 1,0–1,5), церебро-плацентарное отношение (OR = 10,9; 95 % ДИ: 3,6–32,8) при ультразвуковом доплерографическом исследовании совместно с клиническими данными (гестационная артериальная гипертензия (OR = 9,3; 95 % ДИ: 3,2–26,6), варикозное расширение вен нижних конечностей (OR = 13,0; 95 % ДИ: 3,75–45,2). Предикторами гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, являются отклонение показателя пупочно-церебрального отношения (OR = 1,59; 95 % ДИ: 1,19–2,11) при ультразвуковом доплерографическом исследовании и наличие задержки роста плода при предыдущих беременностях (OR = 1,53; 95 % ДИ: 1,07–2,19).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения диагностики ранней формы задержки роста плода у беременных и решения вопроса о сроке и методе родоразрешения нами рекомендована оценка доплерографических показателей пульсационного индекса артерии пуповины, пульсационного индекса маточной артерии с 18 недель гестации. При поздней форме задержки роста плода – с включением в обследование показателей церебро-плацентарного отношения и пупочно-церебрального отношения с 32 недель гестации.

2. С целью прогнозирования неблагоприятных исходов поздней формы задержки роста плода в ходе ультразвукового исследования рекомендовано оценивать доплерографические показатели маточной артерии, церебро-плацентарного отношения, пупочно-церебрального отношения и количество околоплодных вод 2 раза в неделю при наличии у беременной сопутствующей патологии (гестационная артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей) и задержки роста плода при предыдущих беременностях.

3. Рекомендовано внедрение калькулятора оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики с 22 недель беременности для определения тактики ведения и выбора срока и метода родоразрешения при беременностях с данной патологией.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АП	артерия пуповины
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВП	венозный проток
ВРВНК	варикозное расширение вен нижних конечностей
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДИ	доверительный интервал
ЗРП	задержка роста плода
КТР	копчико-теменной размер
МА	маточная артерия
ОШ	отношение шансов
ПИ	пульсационный индекс
ПМП	предполагаемая масса плода
ПОН	полиорганная недостаточность
ПЦО	пупочно-церебральное отношение
РДС	респираторный дистресс-синдром
СМА	среднемозговая артерия
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХАГ	хроническая артериальная гипертензия
ЦПО	церебро-плацентарное отношение
РАРР-А	ассоциированный с беременностью протеин А
PIGF	плацентарный фактор роста

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / Э. К. Айламазян, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 608 с.
2. Воеводин, С. М. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева, А. В. Серова // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 77–80.
3. Гонококковая инфекция – 2022: клинические рекомендации Минздрава РФ. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_377431](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377431). – Текст : электронный.
4. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода / И. Ф. Фаткуллин, Н. Р. Ахмадеев, Е. В. Ульянина [et al.] // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 8. – С. 44–48.
5. Долгушина, В. Ф. Внутриматочная инфекция во время беременности / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, М. В. Асташкина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 41–46.
6. Железова, М. Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М. Е. Железова, Т. П. Зефирова, С. С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 8–14.
7. Задержка роста плода: современные критерии диагностики, тактика ведения беременности и родов / М. А. Курцер, Л. Г. Сичинава, Д. И. Шишкина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 5–11.
8. Клинико-anamнестические факторы в прогнозировании и диагностике задержки роста плода / М. В. Волочаева, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 9. – С. 82–90.
9. Кравченко, Е. Н. Особенности анамнеза и течения беременности при задержке роста плода / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 72–78.

10. Куклина, Л. В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, Г. В. Кривчик // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2020. – Т. 2, № 81. – С. 20–25.
11. Медведев, М. В. Скрининговое ультразвуковое исследование в 30–34 недели беременности / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник. – Москва : РеалТайм, 2018. – 200 с.
12. Медведев, М. В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз / М. В. Медведев. – Москва : Реальное время, 2016. – 640 с.
13. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) – 2022 : клинические рекомендации Минздрава РФ. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_409414](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_409414). – Текст : электронный.
14. Особенности течения беременности и исходы родов при различных фенотипах задержки роста плода / Д. И. Якубова, И. В. Игнатко, А. Д. Меграбян [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 8. – С. 54–62.
15. Посисеева, Л. В. Задержка роста плода: причины и факторы риска / Л. В. Посисеева, О. Ю. Киселева, М. В. Глик // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 92–99.
16. Урогенитальный трихомониаз – 2022: клинические рекомендации Минздрава РФ. – URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_390457](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_390457). – Текст : электронный.
17. Фризина, А. В. Использование антенатальной картиотокографии для диагностики гипоксии плода / А. В. Фризина, Р. С. Замалеева, Н. А. Черепанова // *Практическая медицина*. – 2018. – № 6. – С. 56–60.
18. Шкляр, А. Л. Задержка роста плода: передовая практика по диагностике, мониторингу и лечению (клинический протокол) / А. Л. Шкляр, Л. В. Ткаченко, Т. А. Веровская // *Вестник ВолГМУ*. – 2022. – № 4. – С. 170–180.
19. Щеголев, А. И. Современная морфологическая классификация повреждений плаценты / А. И. Щеголев // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 4. – С. 16–23.

20. A Cut-off Value for Gestational Week at Birth for Better Perinatal Outcomes in Early- And Late-Onset Fetal Growth Restriction / M. S. Beksac, E. Fadiloglu, A. Tanacan [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 2019. – Vol. 223 (5). – P. 289–296.
21. A Machine Learning Approach to Monitor the Emergence of Late Intrauterine Growth Restriction / N. Pini, M. Lucchini, G. Esposito [et al.]. – Текст : электронный // *Front. ArtifIntell.* – 2021. – Vol. 4 – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frai.2021.622616/full>.
22. ACOG Practice Bulletin no. 204: Fetal Growth Restriction. / ACOG // *Obstetrics and gynecology.* – 2019. – Vol. 133(2). – P. 390–392.
23. Alfirevic, Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies / Z. Alfirevic, T. Stampalija, T. Dowswell. – Текст : электронный // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 6. – URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007529.pub4/full>.
24. Assessment of the Neonatal Research Network Extremely Preterm Birth Outcome Model in the Vermont Oxford Network / M. A. Rysavy, J. D. Horbar, E. F. Bell [et al.]. – Текст : электронный // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 174(5). – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2761306>
25. Association between graded subchorionic hematoma and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a prospective observational cohort study / W. Liang, X. Yan, Y. Shi [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2024. – Vol. 309(2). – P. 541–549.
26. Baschat, A. A. Planning management and delivery of the growth restricted fetus / A. A. Baschat // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 53–65.
27. Biophysical and biochemical markers at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome / N. Valino, G. Giunta, D. M. Gallo [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47. – P. 194–202.
28. Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review / M. J. Benítez-Marín, J. Marín-Clavijo,

J. A. Blanco-Elena [et al.]. – 2021. – Vol. 8(9). – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/8/9/745>.

29. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (2S). – P. S745–S761.

30. 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 Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54(3). – P. 367–375.

31. Cerebroplacental ratio (CPR) and reduced fetal movement: predicting neonatal outcomes / N. Eshraghi, A. Jamal, N. Eshraghi [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35(10). – P. 1923–1928.

32. Chronic hypertension in pregnancy / A. N. Battarbee, R. G. Sinkey, L. M. Harper [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222(6). – P. 532–541.

33. Coenen, H. Role of umbilicocerebral and cerebroplacental ratios in prediction of perinatal outcome in FGR pregnancies / H. Coenen, J. Braun, H. Köster // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 305 (6). – P. 1383–1392.

34. Cognitive Outcomes of Children with Very Low Birth Weight at 3 to 5 Years of Age / H. S. Kim, E. K. Kim, H. K. Park [et al.]. – Текст : электронный // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35(1) – URL: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e4>.

35. Comparison of neonatal outcomes of small for gestational age and appropriate for gestational age preterm infants born at 28-36 weeks of gestation: a multicentre study in Ethiopia / N. W. Gidi, R. L. Goldenberg, A. K. Nigussie [et al.]. – Текст : электронный // *BMJ Paediatr. Open.* – 2020. – Vol. 4 (1) – URL: <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/4/1/e000740>.

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

37. Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term

Singleton Pregnancies in Scotland / S. Iliodromiti, D. F. Mackay, G. C. Smith [et al.]. – Текст : электронный // PLoS Med. – 2017. – Vol. 14 – URL: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.100222>.

38. Definitions matter: detection rates and perinatal outcome for infants classified prenatally as having late fetal growth restriction using SMFM biometric vs ISUOG/Delphi consensus criteria / V. Schreiber, C. Hurst, F. da Silva Costa [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2023. – Vol. 61(3) – P. 377–385.

39. Di Mascio, D. Comparison between Cerebroplacental Ratio and Umbilicocerebral Ratio in Predicting Adverse Perinatal Outcome in Pregnancies Complicated by Late Fetal Growth Restriction: A Multicenter, Retrospective Study / D. Di Mascio, I. Herraiz, C. Villalain // *Fetal Diagn Ther.* – 2021. – Vol. 48(6). – P. 448–456.

40. Diagnosis of mid-second trimester fetal growth restriction and associated outcomes / H. T. Lesser, C. D'Adamo, G. O'Reilly [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35(25). – P. 10168–10172.

41. Diagnostic accuracy of fetal growth charts for placenta-related fetal growth restriction / N. Melamed, L. Hirsch, A. Aviram [et al.] // *Placenta.* – 2021. – Vol. 105. – P. 70–77.

42. Diagnostic performance of cerebroplacental and umbilicocerebral ratio in appropriate for gestational age and late growth restricted fetuses attempting vaginal delivery: a multicenter, retrospective study / C. Villalain, A. Galindo, D. Di Mascio [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – Vol. 35(25). – P. 6853–6859.

43. Divergence of estimated fetal weight and birth weight in singleton fetuses / A. Sotiriadis, M. Eleftheriades, V. Papadopoulos [et al.] // *J. Matern. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31. – P. 761–769.

44. Doppler abnormalities and perinatal outcomes in pregnant women with early-onset fetal growth restriction / C. S. Muniz, B. F. Dias, P. V. P. Motoyama [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35(25). – P. 7276–7279.

45. 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(5). – P. 608–614.

46. Early Onset Fetal Growth Restriction: Does Path to Diagnosis Impact Outcomes and Pathology? / B. Burnett, L. Street, K. Quinn, J. M. Denney // *Arch. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 1(1). – P. 5–12.

47. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity / A. Pels, I. M. Beune, A. G. van Wassenaer-Leemhuis [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99(2) – P. 153–166.

48. Effect of Maternal and Fetal Characteristics in Feto-Placental Doppler and Impact of Using Adjusted Standards in the Definition of Fetal Growth Restriction at Term / M. Rial-Crestelo, A. R. Velasco-Santiago, M. Lubusky [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2021. – Vol. 48(8). – P. 596–602.

49. Establish a normal fetal lung gestational age grading model and explore the potential value of deep learning algorithms in fetal lung maturity evaluation / T. H. Xia, M. Tan, J. H. Li [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2021. – Vol. 134(15). – P. 1828–1837.

50. Ferraz, M. M. Aortic Isthmus Doppler Velocimetry in Fetuses with Intrauterine Growth Restriction: A Literature Review / M. M. Ferraz, F. D. V. Araújo, P. R. N. Carvalho, R. A. M. Sá // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 42(5) – P. 289–296.

51. Fetal Growth Restriction: Does an Integrated Maternal Hemodynamic-Placental Model Fit Better? / F. Mecacci, L. Avagliano, F. Lisi [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2021. – Vol. 28(9). – P. 2422–2435.

52. Fetal growth restriction: underdiagnosed condition with non-optimal screening / A. Atallah, M. Butin, S. Moret [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35(25). – P. 8237–8244.

53. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction / N. Melamed, A. Baschat, Y. Yinon [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 152– P. 3–57.

54. Francis, A. Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term / A. Francis, O. Hugh, J. Gardosi //

Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018.– Vol. 218(2S) – P. S692–699.

55. From population reference to national standard: new and improved birthweight charts / M. H. P. Hof, J. Dijs-Elsinga, M. Hogeveen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019.– Vol. 220(4) – P. 383.e1–383.e17.

56. Gardosi, J. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits / J. Gardosi, A. Francis, S. Turner, M. Williams // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (2S). – P. S609–S618.

57. Growth Velocity and Doppler Evaluation to Predict Nonreassuring Fetal Heart Rate at Birth in Low-Risk Women: A Prospective, Longitudinal Study / H. Schreiber, H. Toledano, T. Weissbach [et al.] // Fetal Diagn. Ther. – 2021. – Vol. 48(8). – P. 624–632.

58. Hocquette, A. International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: A population-based study in 15 European countries / A. Hocquette, M. Durox, R. Wood [et al.]. – Текст : электронный // Lancet Reg. Health Eur. – 2021. – Vol. 8. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221001447?via%3Dihub>.

59. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: posthoc analysis of TRUFFLE study / W. Ganzevoort, N. Mensing Van Charante [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 49(6). – P. 769–777.

60. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? (TRUFFLE) / T. Stampalija, B. Arabin, H. Wolf [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 16 (5) – P. 521.e1–521.e13.

61. 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 Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 56. – P. 298–312.

62. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan / A. Khalil, A. Sotiriadis, F. D'Antonio [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2024. – Vol. 63(1). – P. 131–147.

63. Kesavan, K. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and

Outcomes / K. Kesavan, S. U. Devaskar // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 66(2). – P. 403–423.

64. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction / H. Wolf, B. Arabin, C. C. Lees [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 50 – P. 71–78.

65. Lubrano, C. Perinatal and Neonatal Outcomes in Fetal Growth Restriction and Small for Gestational Age / C. Lubrano, E. Taricco, C. Coco [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11(10) – P. 2729.

66. Madjunkov, M. Listeriosis during pregnancy / M. Madjunkov, S. Chaudhry, S. Ito // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296(2) – P. 143–152.

67. Martins, J. G. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series № 52: Diagnosis and management of fetal growth restriction / J. G. Martins, J. R. Biggio, A. Abuhamad // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 223(4) – P. B2–B17.

68. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Dopplers in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction / L. A. Roberts, H. Z. Ling, L. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52(4) – P. 507–514.

69. 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 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218(2S). – P. 855–868.

70. Miremberg, H. The association between isolated oligohydramnios at term and placental pathology in correlation with pregnancy outcomes / H. Miremberg, E. Grinstein, H. G. Herman // *Placenta.* – 2020. – Vol. 90. – P. 37–41.

71. Mylrea-Foley, B. Longitudinal Doppler Assessments in Late Preterm Fetal Growth Restriction / B. Mylrea-Foley, H. Wolf, T. Stampalija // *Ultraschall. Med.* – 2023. – Vol. 44(1). – P. 56–67.

72. Nawathe, A. Early onset fetal growth restriction / A. Nawathe, C. Lees // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 38. – P. 24–37.

73. Neonatal outcomes following early fetal growth restriction: a subgroup analysis of the EVERREST study / I. Lingam, J. Okell, K. Maksym [et al.] // *Arch. Dis.*

Child. Fetal Neonatal. Ed. – 2023. – Vol. 108(6). – P. 599–606.

74. Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data / C. Gravett, L. O. Eckert, M. G. Gravett [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34(49). – P. 6084–6092.

75. Novak, C. M. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes / C. M. Novak, M. Ozen, I. Burd // *Clin. Perinatol.* – 2018. – Vol. 45(2). – P. 357–375.

76. Oligoamnios and Perinatal Outcome / S. Panda, M. Jayalakshmi, G. Shashi Kumari [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2017. – Vol. 67(2). – P. 104–108.

77. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe / T. Frusca, T. Todros, C. Lees, C. M. Bilardo; TRUFFLE Investigators // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218(2S). – P. 783–789.

78. Outcome-based comparison of SMFM and ISUOG definitions of fetal growth restriction / J. T. Roeckner, K. Pressman, L. Odibo [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 57(6) – P. 925–930.

79. Owen, J. C. The role of interleukin-1 in perinatal inflammation and its impact on transitional circulation / J. C. Owen, S. P. Garrick, B. M. Peterson. – Текст : электронный // *Front. Pediatr.* – 2023. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1130013/full>.

80. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction / A. Spinillo, B. Gardella, L. Adamo [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98(12). – P. 1585–1594.

81. Peng, Q. Different vasodilatation characteristics among the main cerebral arteries in fetuses with congenital heart defects / Q. Peng, S. Zeng, Q. Zhou // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8(1) – P. 4544.

82. Perinatal Adverse Effects in Newborns with Estimated Loss of Weight Percentile between the Third Trimester Ultrasound and Delivery. The GROWIN Study. / M. S. Galán Arévalo, I. Mahillo-Fernández, L. M. Esteban [et al.]. – Текст :

электронный // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10(20) – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/20/4643>.

83. Perinatal hypoxic-ischemic brain injury in large animal models: Relevance to human neonatal encephalopathy / R. C. Koehler, Z. J. Yang, J. K. Lee, L. J. Martin // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2018. – Vol. 38(12). – P. 2092–2111.

84. Perinatal outcomes after intrauterine growth restriction and intermittently elevated umbilical artery Doppler / A. K. Lewkowitz, M. G. Tuuli, A. G. Cahill [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. – 2019. – Vol. 1. – P. 64–73.

85. Perinatal outcomes of severe, isolated intrauterine growth restriction before 25 weeks' gestation: A retrospective cohort study / M. Dap, D. Allouche, E. Gauchotte [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2023. – Vol. 52(1) – P. 102514.

86. Placental histopathology in preterm fetal growth restriction / A. Sehgal, J. E. Dahlstrom, Y. Chan [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. – 2019. – Vol. 55(5). – P. 582–587.

87. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes / K. Levytska, M. Higgins, S. Keating [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34 (5). – P. 451–457.

88. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease / R. W. Redline, D. J. Roberts, M. M. Parast [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2023. – Vol. 228(2). – P. 187–202.

89. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio in women undergoing induction of labor / M. Fiolna, V. Kostiv, C. Anthoulakis [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 473–480.

90. Predictive performance of fetal growth restriction criteria for adverse perinatal outcomes in a hospital in Popayán, Colombia / O. O. Gutiérrez-Montufar, O. E. Ordoñez-Mosquera, M. A. Rodríguez-Gamboa [et al.] // Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. – 2022. – Vol. 73(2). – P. 184–193.

91. Proteomics and Metabolomics Profiling of Platelets and Plasma Mediators

of Thrombo-Inflammation in Gestational Hypertension and Preeclampsia / L. G. N. de Almeida, D. Young, L. Chow [et al.]. – Текст : электронный // Cells – 2022. – Vol. 11(8). – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/8/1256>.

92. Ravikumar, G. Do Doppler Changes Reflect Pathology of Placental Vascular Lesions in IUGR Pregnancies? / G. Ravikumar, J. Crasta // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2019. – Vol. 22(5). – P. 410–419.

93. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32(2) – P. 128–132.

94. Relationship between general movements in neonates who were growth restricted in utero and prenatal Doppler flow patterns / J. C. Tanis, D. M. Schmitz, M. R. Boelen [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 772–778.

95. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis / E. Malacova, A. Regan, N. Nassar [et al.] // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125(2). – P. 183–192.

96. Rizzo, G. Modeling gestational age centiles for fetal umbilicocerebral ratio by quantile regression analysis: a secondary analysis of a prospective cross-sectional study / G. Rizzo, M. E. Pietrolucci, I. Mappa // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – Vol. 2022. – Vol. 35(22). – P. 4381–4385.

97. Sehgal, A. Vascular changes in fetal growth restriction: clinical relevance and future therapeutics / A. Sehgal, P. Murthi, J. E. Dahlstrom // *J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 39(3). – P. 366–374.

98. Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan Environment and Children's Study / K. Nakanishi, Y. Saijo, E. Yoshioka [et al.]. – Текст : электронный // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22(1) – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04418-3>.

99. Sex-specific reference ranges of cerebroplacental and umbilicocerebral ratios: longitudinal study / G. Acharya, C. Ebbing, H. O. Karlsen [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol 56 (2). – P. 187–195.

100. Slack, J. C. Life After Amsterdam: Placental Pathology Consensus

Recommendations and Beyond / J. C. Slack, C. Parra-Herran // *Surg. Pathol. Clin.* – 2022. – Vol. 15(2) – P. 175–196.

101. Stampalija, T. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study / T. Stampalija, J. Thornton, N. Marlow // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 56(2). – P. 173–181.

102. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants / N. Younge, R. F. Goldstein, C. M. Bann [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2017. – Vol. 376(7). – P. 617–628.

103. Tairy, D. Fetal Growth Restriction in Hypertensive vs. Heavy Smoking Women-Placental Pathology, Ultrasound Findings, and Pregnancy Outcomes / D. Tairy, E. Weiner, M. Kovo // *Reprod. Sci.* – 2021. – Vol. 28(3). – P. 819–827.

104. The association of neonatal morbidity with long-term neurological outcome in infants who were growth restricted and preterm at birth: secondary analyses from TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe) / A. G. Van Wassenaer-Leemhuis, N. Marlow, C. Lees, H. Wolf; TRUFFLE investigators // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124(7). – P. 1072–1078.

105. The burden of adverse obstetric and perinatal outcomes from maternal smoking in an Australian cohort / R. Li, J. Lodge, C. Flatley, S. Kumar // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 59(3). – P. 356–361.

106. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome / A. L. Prince, D. M. Chu, M. D. Seferovic [et al.]. – Текст : электронный // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. – Vol. 5 (6) – URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/6/a023051.long>

107. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction / R. L. Zur, J. C. Kingdom, W. T. Parks, S. R. Hobson // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47(1) – P. 81–98.

108. The role of different Doppler parameters in predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with late-onset fetal growth restriction / C. Yılmaz, R. Melekoğlu, H. Özdemir, Ş. Yaşar // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* – 2023. – Vol. 20(2). – P. 86–96.

109. Third trimester perinatal mortality associated with immediate delivery

versus expectant management according to birthweight category / S. Contag, C. Brown, J. Kopelman, K. Goetzinger // *J. Matern.Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30(14). – P. 1681–1688.

110. Ting, J. Y. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age / J. Y. Ting, J. C. Kingdom, P. S. Shah // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218(2S) – P. 818–828.

111. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States / J. D. Horbar, E. M. Edwards, L. T. Greenberg [et al.]. – Текст : электронный // *JAMA Pediatrics.* – 2017. – Vol. 171(3). – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2595570>.

112. Villar, J. The satisfactory growth and development at 2 years of age of the INTERGROWTH-21st Fetal Growth Standards cohort support its appropriateness for constructing international standards / J. Villar, L. Cheikh Ismail, E. Staines Urias // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218(2S) – P. S841–S854.

113. Visser, L. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy / L. Visser, H. van Buggenum, J. P. van der Voorn // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34 (17). – P. 2759–2764.

114. Why we succeed and fail in detecting fetal growth restriction: A population-based study / L. A. Andreassen, A. Tabor, L. N. Nørgaard [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2021. – Vol. 100(5) – P. 893–899.

115. World Health Organization. Preterm birth [сайт]. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. – Текст : электронный.