

Щербакова Елизавета Алексеевна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Баранов Алексей Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кан Наталья Енкиновна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по научной работе – директор института акушерства)

доктор медицинских наук, доцент

Иванова Оксана Юрьевна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4573>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Задержка роста плода (ЗРП) – патологически маленький плод, который не достиг своего потенциала роста и имеет высокий риск перинатальных осложнений (Айламазян Э. К. и соавт., 2021). При анализе неблагоприятных исходов важно учитывать клинико-анамнестические факторы матери и различные осложнения беременности (Eshraghi N. et al., 2022).

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 (Melamed N. et al. 2021).

Наиболее эффективным методом диагностики и оценки ЗРП в динамике для своевременного родоразрешения является ультразвуковое исследование с использованием метода доплерографии (Lees C. C. et al., 2020). Тем не менее, каждый показатель обладает различной прогностической ценностью при прогнозировании неблагоприятных исходов ранней и поздней форм ЗРП (Волочаева М. В., Кан Н. Е. и соавт., 2023). При ранней форме ЗРП в первую очередь выражается в повышении пульсационного индекса артерии пуповины (ПИ АП), маточной артерии (ПИ МА), 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 (Coenen H. et al., 2022). 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 (Lewkowicz A. K. et al., 2019). В последнее время некоторые ученые отмечают важную роль инверсии ЦПО – показателя пупочно-церебрального отношения (ПЦО), которое является более чувствительным предиктором постанатальной заболеваемости, по сравнению с ЦПО (Acharya G. et al., 2020). Тем не менее, до сих пор не изучена роль ПЦО в прогнозировании перинатальной смертности и возможность его использования в клинической практике.

Степень разработанности темы исследования. Согласно некоторым исследованиям критерии консенсуса Delphi (2016) имеют высокую диагностическую значимость при выявлении плодов с массой тела < 10-го или < 3-го центиля (Stampalija T. et al., 2017). 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. 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 клинико-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 РНФ № 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы 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 ретроспективно и проспективно.

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.

Все пациентки прошли диспансерное наблюдение и обследование согласно приказу Минздрава России от 0.11.2012 № 572н «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 работе использованы общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Были проанализированы данные соматического, акушерского анамнеза, данные о течении настоящей беременности, родов, послеродового периода, а также состоянии здоровья новорожденных и результаты гистологических исследований плацент в изучаемых группах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ прикладного статистического анализа (Stata 18 (StataCorp.,TX,USA), Microsoft Excel) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Нормальность распределения признаков в выборке оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка или критерия Колмогорова – Смирнова.

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. Был применен уровень статистической значимости, равный 0,05.

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 при поздней форме ЗРП применяли многомерный регрессионный анализ Пуассона. Были рассчитаны нескорректированные и скорректированные относительные риски (ОР) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Доверительный интервал рассчитывали с помощью робастных ошибок. Ультразвуковые признаки вводили в модель в виде непрерывных переменных, остальные – в виде бинарных. Затем применяли отбор переменных методом пошагового исключения 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.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. При первичном анализе собственных данных мы выявили, что ранние формы ЗРП значительно уступают по частоте встречаемости поздним (20,1 % против 79,9 % соответственно), что соответствует данным других аналогичных исследований (Coenen H. et al., 2022; Курцер М. А. и соавт., 2023). В обеих подгруппах не соответствовали современным параметрам диагноза ЗРП больше половины случаев – 64,7 %. При этом у плодов с гестационным возрастом менее 32 недель диагноз ЗРП не соответствовал критериям примерно в 2 раза чаще, чем для плодов в более позднем возрасте (Рисунок 1). В то же время, ранняя форма задержки была на 6,8 % чаще представлена более тяжелыми проявлениями задержки роста (менее 3-го перцентиля).

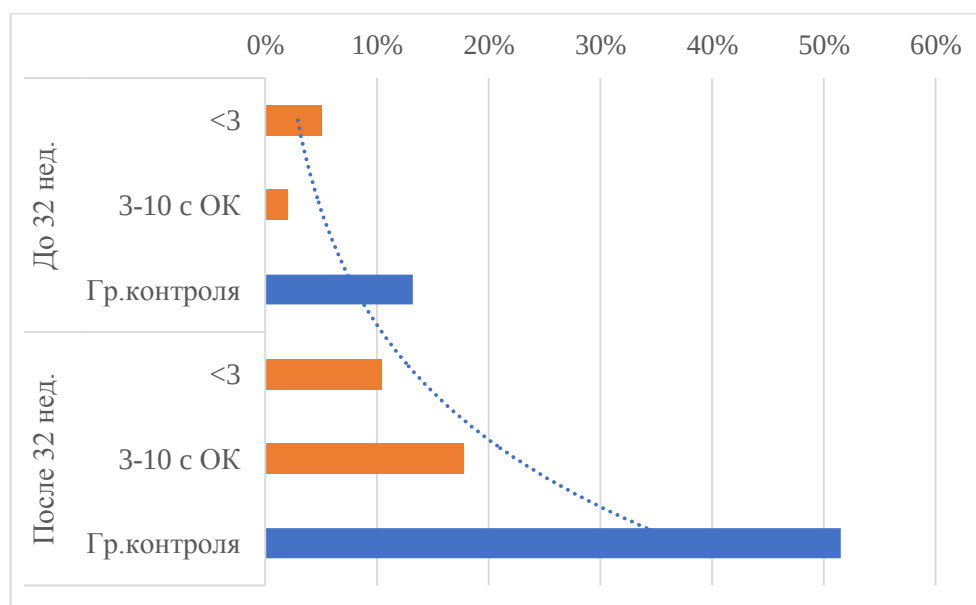


Рисунок 1 – Распределение случаев ЗРП и контроля в зависимости от срока гестации

При исследовании возрастных и антропометрических показателей более половины (64,7 %) женщин были в возрасте от 25 до 36 лет, при поздней форме ЗРП у каждой пятой был отмечен дефицит веса (21,6 %; ОШ = 6,7; 95 % ДИ = 2,8–17,9; $p < 0,0001$).

В ходе анализа соматической патологии у беременных, включавшего такие заболевания, как хроническая артериальная гипертензия, анемия, хронический пиелонефрит, варикозное расширение вен, сахарный диабет, состояния, сопровождающиеся гипер- и гипопункцией щитовидной железы. Статистически значимые различия, по сравнению с группой контроля, выявлены для хронической артериальной гипертензии, как в группах с ранней (14,3 %; ОШ 15,8; ДИ 95 % 3,9–89; $p < 0,0001$), так и поздней (15,3 %; ОШ 1,7; ДИ 95 % 1,02–2,9; $p = 0,02$) формами ЗРП. В подгруппе с поздней формой ЗРП обращают на себя внимание такие анамнестические данные, как курение в периоде беременности (56,8 %; ОШ 2,98; ДИ 95 % 1,8–4,9; $p < 0,0001$) и наличие ребенка с ЗРП в анамнезе (15,3 %; ОШ 4,4; ДИ 95 % 1,72–12,2; $p = 0,0006$).

Во всех изученных подгруппах был отмечен высокий процент осложнений беременности. Выявлены статистически значимые различия в частоте гестационной артериальной гипертензии в группах ЗРП (ранняя форма 75 %, ОШ 18, 95 % ДИ 4,7–81,1; $p < 0,0001$; поздняя форма 41,4 %, ОШ 2,06, 95 % ДИ 1,22–3,46; $p = 0,003$). Не отмечено отличий между группами ЗРП и контроля по частоте рвоты беременных (ранняя форма 25 % ОШ 1,1; 95 % ДИ 0,3–3,6; $p > 0,05$; поздняя форма 20,7 %; ОШ 1,1; 95 % ДИ 0,6–2,1; $p > 0,05$) и угрозы прерывания беременности (ранняя форма 46,4 % ОШ 1,5; 95 % ДИ 0,5–4,2; $p > 0,05$; поздняя форма 30,6 %; ОШ 1,4; 95 % ДИ 0,8–2,4; $p > 0,05$).

Учитывая возможное влияние воспалительного процесса на развитие ЗРП, исследован инфекционный профиль у беременных и их новорожденных. Согласно данным бактериологического исследования процент положительных заключений у беременных был высоким во всех изученных подгруппах (96,0 % при ранней форме; 87,96 % при поздней форме). При этом инфекции половых органов превалировали над урологическими инфекциями во всех подгруппах (64,7 % против 35,3 %). 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 количество положительных бактериологических заключений было выше в группах ЗРП по сравнению с группами контроля и в более ранние сроки по сравнению с более поздними. Контроль излеченности обнаруженных инфекций во всех случаях был достаточно высоким (от 80 % до 100 % во всех подгруппах), повторное лечение потребовалось 34 (15,8 %) пациенткам. Важно отметить субклинический характер течения инфекционных процессов при беременности, только у 15 % пациенток были симптомы явного инфекционного процесса – хориоамнионита.

В изученной группе беременных большинство пациенток были родоразрешены досрочно (60,5 %), из них в группах с подтвердившейся ЗРП этот процент был еще выше – 64,0 %, а в группах с несоответствующим критериям диагнозом – 51,3 %. При этом подавляющее большинство родов были оперативными. Частота оперативных родоразрешений зависела от срока гестации: при ранней форме ЗРП она была максимальной – 92,9 % (ОШ 4,8; 95 % ДИ 1,003–22,9; $p < 0,05$), а при поздней – 54,9 % (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,38–3,55; $p < 0,05$). Обоснованием для досрочного родоразрешения были как признаки дистресса плода (100 % при ранней форме, 89,2 % при поздней форме), так и другая акушерская патология, преимущественно «нестабильное течение артериальной гипертензии» (12,7 %) и «преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты» (13,4 %).

При изучении карт новорожденных выявлен высокий процент септических состояний (ранняя форма 82,1 %; ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,02–9,5; $p = 0,047$; поздняя форма 74,8 %; ОШ 2,5; 95 % ДИ 1,5–4,1; $p = 0,0003$), РДС (ранняя форма 78,6 %; ОШ 6,4; 95 % ДИ 2,2–18,5; $p = 0,0004$; поздняя форма 36 %; ОШ 1,2; 95 % ДИ 0,7–1,9; $p = 0,3$), полиорганной недостаточности (ранняя форма 60,7 %; ОШ 7,4 ; 95 % ДИ 2,6–20,9 ; $p = 0,0001$; поздняя форма 32,4 %; ОШ 1,5; 95 % ДИ 0,9–2,6; $p = 0,06$), тяжелой асфиксии (ранняя форма 60,7%; ОШ 3,5 ; 95 % ДИ 1,3–9,1; $p = 0,016$; поздняя форма 33,3 %; ОШ 1,2 ; 95 % ДИ 0,9–2,4; $p = 0,09$).

При анализе случаев перинатальной смерти наиболее высокие показатели ожидаемо зарегистрированы в сроке беременности до 32 недель. При этом важно отметить, что в подгруппе плодов, соответствовавших дельфийским критериям, она была 35,7 %, а при несоблюдённых критериях значительно отличалась (9,6 %) и соответствовала летальности

плодов старше 32 недель без нарушений кровотока (9,4 %) в нашем исследовании.

Во всех случаях ЗРП при гистологическом исследовании плаценты были выявлены нарушения ее функции. 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. В случаях ранней и поздней формы ЗРП отмечался высокий процент материнских (ранняя форма ЗРП 82,1 %; ОШ 6,8; 95 % ДИ 2–25; $p = 0,003$; поздняя форма ЗРП 82,9 %; ОШ 7,8; 95 % ДИ 4,3–14,5; $p = 0,0001$) и плодных (ранняя форма ЗРП 64,3 %; ОШ 4,05; 95 % ДИ 1,4–12; $p = 0,04$; поздняя форма ЗРП 63,1 %; ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,4–3,7; $p = 0,0006$) стромально-сосудистых нарушений. Кроме того, анализ гистологических заключений выявил прямо-пропорциональную зависимость частоты аномалий формы плаценты или прикрепления пуповины (боковое или оболочечное) от срока появления и степени выраженности ЗРП (ранняя форма 39,3 %; поздняя форма 22,5 %), что редко указывается исследователями среди существенных причин/маркеров ЗРП.

При гистологическом исследовании последа в большинстве случаев обнаружены инфекционно-воспалительных изменения плаценты (ранняя форма 100 %; $p = 0,17$; поздняя форма 87,4 %; ОШ 3,7; 95 % ДИ 1,9–7,6; $p = 0,0001$). Выявлена патология последа, ассоциированная с гематогенным механизмом трансмиссии: villitis (ранняя форма ЗРП 53,6 %; ОШ 1,34; 95 % ДИ 1,1–1,5; $p = 0,03$; поздняя форма ЗРП 77,3 %; ОШ 0,9; 95 % ДИ 0,5–1,8; $p = 0,5$) и интервиллизит (ранняя форма ЗРП 53,6 %; ОШ 0,8; 95 % ДИ 0,3–2,2; $p = 0,4$; поздняя форма ЗРП 57,7 %; ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,1–3,1; $p = 0,03$). При этом положительные заключения бактериологических исследований последа выявлены только лишь в 93 (23,6 %) случаях. Таким образом, полученные нами данные косвенно свидетельствуют о значительной и недостаточно исследованной роли воспалительных процессов в патогенезе ЗРП.

В настоящее время наиболее точным и доступным методом оценки состояния плода и прогнозирования исходов по-прежнему является ультразвуковое исследование с оценкой кровотоков в системе «мать-плацента-плод» (Melamed N. et al., 2021). Нами изучены ультразвуковые и доплерографические особенности при ранней и поздней формах ЗРП. Основные эхоскопические характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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.					

При анализе фетометрических показателей обращает на себя внимание окружность живота плода в сроке беременности до 32 недель, в подгруппе несоответствующих диагнозу ЗРП плодов, этот показатель существенно опережал предполагаемый вес плода, что свидетельствует о его значимости в дифференциальном диагнозе.

При ультразвуковом исследовании были оценены количество околоплодных вод и признаки обвития пуповины.

Наиболее значимым показателем было маловодие, во всех группах представленное более чем в трети всех случаев, при этом в подгруппе с ранней формой ЗРП этот показатель достигал 90 %, и это отличие было статистически достоверным (ОШ 1,92, 95 % ДИ 1,77–8,31, $p < 0,0001$). Значимых отличий по частоте случаев обвития пуповиной (16,2 %) и многоводия (2,5 %) между подгруппами не выявлено.

При анализе доплерографических показателей во всех подгруппах наиболее значимым показателем, как и во всех аналогичных исследованиях, был кровоток в пуповине плода. Но статистически значимые и достоверные показатели между группами исследования и контроля были получены только при учете сочетанных изменений в МА, АП и СМА.

Таблица 2 – Нарушения кровотоков системы «мать-плацента-плод» в группах ранней и поздней форм ЗРП и контроля

Исследование нарушений кровоотоков	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.								

Согласно исследованиям в рамках проекта TRUFFLE и других научных работ (Stampalija T. et al., 2017; Villalain C. et al., 2022; Rizzo G. et al., 2022), существует проблема недостаточной точности метода оценки кровотоков в АП и МА, показателя ЦПО в оценке неблагоприятных исходов. Дополнительно к вышеуказанным параметрам мы оценивали пупочно-церебральное отношение (ПЦО) для оценки возможности прогнозирования летальности в различных подгруппах при ЗРП (Таблицы 3 и 4). В группе ранней формы ЗРП невозможно установить предикторы вследствие недостаточной исходной выборки.

Объединив все потенциальные предикторы летального исхода при поздней форме ЗРП в перинатальном периоде и проводя оценку нескорректированных и скорректированных

относительных рисков (см. Таблицу 4), нами выявлены наиболее значимые факторы: возраст матери младше 25 лет, изменение показателя ЦПО, гестационная АГ, ВРВНК.

Таблица 4 – Относительные риски летального исхода в перинатальный период, основанные на клинико-анамнестических 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 ²	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. Гестационная АГ (сОР 9,26; 95 % ДИ 3,23–26,6; $p < 0,001$), МА (сОР 1,24; 95 % ДИ 1,01–1,52; $p = 0,036$), ЦПО (сОР 10,9; 95 % ДИ 3,6–32,8; $p < 0,001$) и ВРВНК (сОР 13,0; 95 % ДИ 3,75–45,2; $p < 0,001$) обеспечивали модели псевдо $R^2 = 0,44$.

Таким образом, исходя из проведенного анализа, были выявлены наиболее важные факторы риска летального исхода в перинатальном периоде: гестационная АГ и ВРВНК у матери, измененные показатели ПИ МА, ЦПО по данным доплерографического исследования.

При анализе предикторов гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, наиболее значимыми факторами в нашем исследовании являлись: изменение показателей МА, АП, ЦПО, ПЦО гестационная АГ, ВРВНК и курение (см. Таблицу 4).

Таблица 4 – Относительные риски гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, основанные на клинико-anamнестических 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
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 ²	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.				

Финальная модель включала в себя два значимых предиктора, такие как ПЦО (сОР 1,59; 95 % ДИ 1,19–2,11; $p = 0,001$) и наличие ЗРП в анамнезе (сОР 1,53; 95 % ДИ 1,07–2,19; $p = 0,021$) с псевдо $R^2 = 0,03$.

На основании изученных данных собственного исследования, нами был проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязи параметров клинико-лабораторного и инструментального исследования матерей и новорожденных с исходами при ранней и поздней формах ЗРП.

При ранней форме ЗРП были выделены корреляционные связи данных анамнеза женщин (курение), результатов ультразвукового (маловодие) и доплерографического исследований (ПИ АП, МА, ЦПО, ПЦО), заболеваемости (асфиксия, синдром ПОН, РДС, септические состояния) и летальности новорожденных, а также заключения гистологического исследования плацент.

Наибольшее значение имели прямые корреляционные связи нарушения таких показателей, как ЦПО, ПЦО и асфиксии новорожденного (ЦПО $r = 0,38$; $p < 0,05$; ПЦО $r = 0,3859$; $p < 0,05$), маловодия (ЦПО $r = 0,6$; $p = 0,0007$; ПЦО $r = 0,4446$; $p = 0,00178$), показателей ПЦО, МА и курения у женщин (ПЦО $r = 0,4874$; $p = 0,0085$; МА $r = 0,7393$;

$p = 0,0001$). Статистически значимые связи выявлены между наличием внутриутробной инфекции, нарушением кровотока в ПА ($r = 0,4038$; $p < 0,05$), РДС ($r = 0,6042$; $p = 0,0062$), ПОН ($r = 0,5669$; $p < 0,05$) и неонатальной летальностью у новорожденных ($r = 0,4564$; $p < 0,05$).

При поздней форме ЗРП были выделены массо-ростовые показатели (дефицит веса), данные анамнеза (курение), осложнения беременности у матери (гестационная АГ, урогенитальная инфекция), результаты доплерографического исследования (ПИ АП, ЦПО, ПЦО), показатели заболеваемости (асфиксия, РДС) и летальности новорожденных.

Летальность новорожденных коррелировала с гестационной АГ ($r = 0,4023$; $p < 0,05$) и дефицитом веса у матери ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$ ($r = 0,2513$; $p < 0,05$)). При этом дефицит веса у матерей ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$) коррелировал с тяжелой асфиксией новорожденных ($r = 0,3032$; $p < 0,05$), а положительное бактериологическое заключение посева цервикального канала имело корреляционную связь с нарушенным показателем ПЦО ($r = 0,222$; $p < 0,0198$) и неонатальной летальностью ($r = 0,377$; $p < 0,0001$). Курение у женщин в анамнезе имело корреляционную связь с нарушением кровотока в АП ($r = 0,1901$; $p = 0,0467$) и РДС у новорожденных ($r = 0,1965$; $p = 0,0396$).

Для выявления связей между отклонениями доплерометрических показателей был проведен их корреляционный анализ (Рисунки 2 и 3).

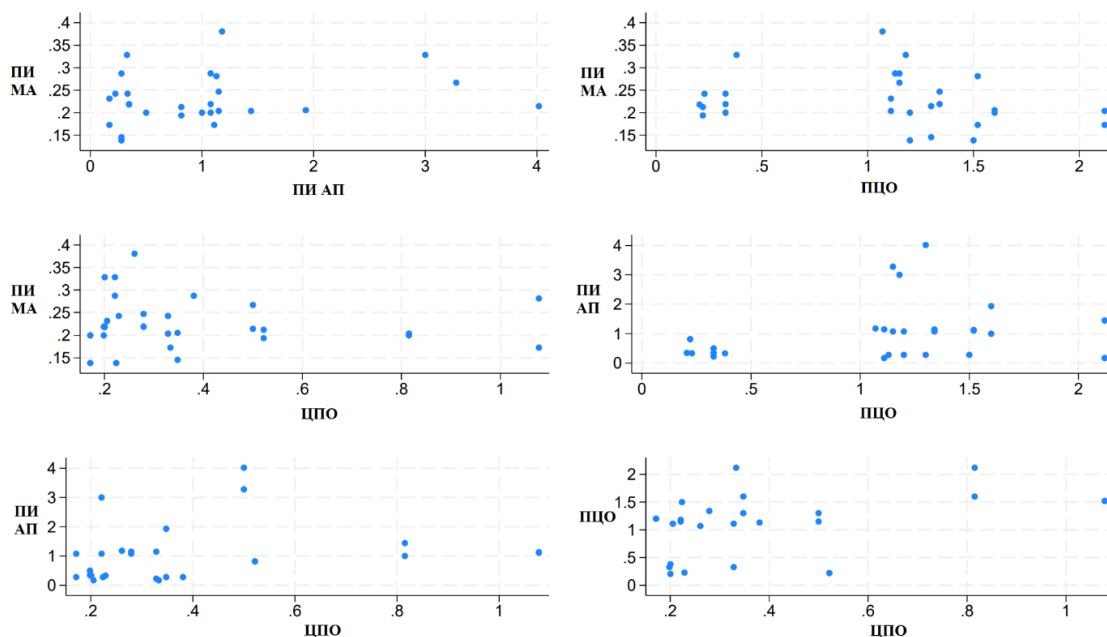


Рисунок 2 – Корреляционный анализ доплерографических показателей при ранней форме ЗРП

При анализе отклонений доплерографических показателей ранней формы ЗРП (см. Рисунок 2) выявлена прямая корреляционная связь между критериями ПЦО и ЦПО ($r = 0,3965$; $p = 0,04$).

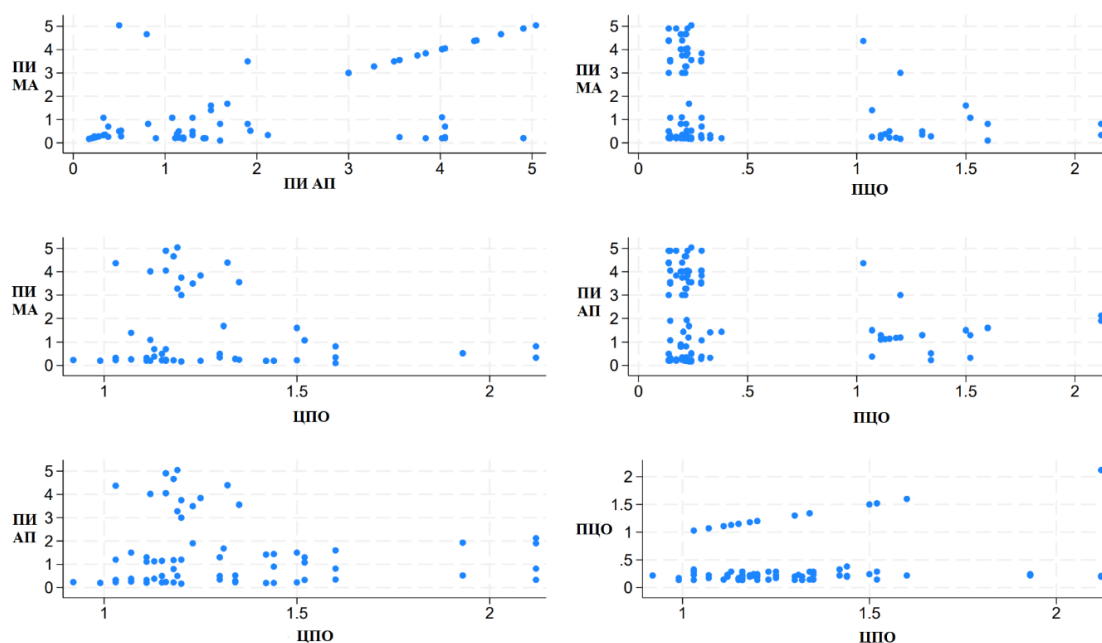


Рисунок 3 – Корреляционный анализ доплерографических показателей при поздней форме ЗРП

При поздней форме ЗРП (см. Рисунок 3) 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.

На основании проведенного нами 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 перинатальной летальности, возникновения патологии новорожденных: инфекций в перинатальном периоде, внутрижелудочковых кровоизлияний, тяжелой асфиксии при рождении, респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, ретинопатии, тугоухости.

Таким образом, изучены различные подходы прогнозирования неблагоприятных исходов задержки роста плода в практическом акушерстве для определения последующей тактики ведения беременных с целью оптимизации выбора срока и метода родоразрешения.

ВЫВОДЫ

1. Для беременных с задержкой роста плода характерны следующие клинико-анамнестические 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 церебро-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 церебро-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 задержкой 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 (ОР = 1,2; 95 % ДИ: 1,0–1,5), церебро-плацентарное отношение (ОР = 10,9; 95 % ДИ: 3,6–32,8) при ультразвуковом доплерографическом исследовании совместно с клиническими данными (гестационная артериальная гипертензия (ОР = 9,3; 95 % ДИ: 3,2–26,6), варикозное расширение вен нижних конечностей (ОР = 13,0; 95 % ДИ: 3,75–45,2). Предикторами гипоксии плода, требующей преждевременного родоразрешения, являются отклонение показателя пупочно-церебрального отношения (ОР = 1,59; 95 % ДИ: 1,19–2,11) при ультразвуковом доплерографическом исследовании и наличие задержки роста плода при предыдущих беременностях (ОР = 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: обзор методов оценки / **Е. А. Макаровская (Е. А. Щербакова)**, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина, П. П. Ревако // **Экология человека**. – 2021. – № 7. – С. 7–11.

2. Диагностика гипоксии плода / Н. Г. Истомина, **Е. А. Макаровская (Е. А. Щербакова)**, А. Н. Баранов, П. П. Ревако // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – № 6. – С. 29–33.

3. Задержка роста плода: новые пути к решению проблемы (обзор литературы) /

Е. А. Щербакова, А. Н. Баранов, П. П. Ревако [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – № 6. – С. 83–95.

4. Ультразвуковые и доплерографические показатели как потенциальные предикторы перинатальной смертности при поздней форме задержки роста плода / **Е. А. Щербакова, Н. Г. Истомина, А. Н. Баранов, А. М. Гржибовский // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 8. – С. 79–86.**

5. **Щербакова, Е. А.** Исходы ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики / **Е. А. Щербакова, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2024. – Том 23. – № 4. – С 23–29.**

6. Инфекции у беременных при различных формах задержки роста плода / Н. Г. Истомина, **Е. А. Щербакова, А. Н. Баранов, Т. Б. Лебедева // Журнал акушерства и женские болезни – 2024. – Том 73. – № 3. – С. 41–52.**

7. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616277 Российская Федерация.** Калькулятор оценки исходов ранней и поздней форм задержки роста плода в зависимости от критериев диагностики : № 2024614456 : заявл. 04.03.2024 : зарегистр. 19.03.2024 / **Щербакова Е. А.,** Истомина Н. Г., Баранов А. Н., Копылов В. Е., Долинин К. Д., Исаев П. А. ; правообладатель ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

8. **Макаровская, Е. А. (Щербакова, Е. А.)** Роль некоторых микро-РНК в патогенезе синдрома задержки роста плода / **Е. А. Макаровская (Е. А. Щербакова) // Бюллетень Северного государственного медицинского университета – 2021. – № 1. – С. 184–186.**

9. Ретроспективное когортное исследование случаев очень ранних преждевременных родов и их исходов / **Е. А. Макаровская (Е. А. Щербакова), Ю. А. Амарани, Н. Г. Истомина, А. Н. Баранов // Материалы XXII Всероссийского научно-образовательного форума: Мать и Дитя – Москва, 2021. – С. 29.**

10. Ретроспективное исследование задержки роста плода на основе оценки доплерометрических показателей в динамике беременности / **Е. А. Щербакова, Г. М. Буренков, Н. Г. Истомина, А. Н. Баранов // Тезисы XVI Общероссийского семинара: Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. – Сочи, 2022 – С. 85–86.**

11. **Щербакова, Е. А.** Ультразвуковые и доплерометрические критерии задержки роста плода / **Е. А. Щербакова, А. Н. Баранов // Тезисы XVII Общероссийского семинара: Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. – Сочи, 2023 – С. 65.**

12. Исходы родов при ранней и поздней формах задержки роста плода / **Е. А. Щербакова, А. Н. Баранов, Н. Г. Истомина, Г. М. Буренков // Материалы XXIV Всероссийского научно-образовательного форума: Мать и дитя – Москва, 2023. – С. 64–65.**

13. **Щербакова, Е. А.** Использование метода кластеризации при прогнозировании задержки роста плода / **Е. А. Щербакова**, Г. М. Буренков, С. К. Дьячков // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2023. – № 1. – С. 52–53.

14. **Щербакова, Е. А.** Ультразвуковые показатели, как предикторы преждевременных родов при поздней форме задержки роста плода / **Е. А. Щербакова**, А. Н. Баранов, А. М. Гржибовский // Материалы XXV Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – Москва, 2024. – С. 80.

15. Ультразвуковые и доплерографические показатели, как предикторы перинатальной смерти при поздней форме задержки роста плода / **Е. А. Щербакова**, А. М. Гржибовский, А. Н. Баранов // Тезисы XVIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и XV Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии». – Сочи, 2024 – С. 81.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АП	артерия пуповины
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
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