

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Якубова Диана Ифраимовна

**Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии
диагностики и акушерская тактика**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
Игнатко Ирина Владимировна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Определение и классификация задержки роста плода	12
1.2. Факторы риска задержки роста плода.....	16
1.3. Эффективность эхографии и доплерометрии в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов при раннем и позднем фенотипе задержки роста плода.....	18
1.4. Иммунная теория плацента-ассоциированных осложнений	20
1.5. Потенциальное влияние задержки роста плода на неонатальный и постнатальный периоды	24
1.6. Прогнозирование и профилактика плацента-ассоциированных осложнений	28
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Дизайн исследования	33
2.2. Клинико-anamнестические характеристики беременных с ранней и поздней манифестацией задержки роста плода	37
2.3. Методы исследования.....	46
2.3.1. Общеклинические методы.....	46
2.3.2. Ультразвуковое исследование и доплерометрическое исследование в системе «мать- плацента-плод».....	46
2.3.3. Кардиотокографическое исследование	47
2.3.4. Клинические фенотипы задержки роста плода	47
2.3.5. Патогистологическое исследование последов	49
2.3.6. Оценка состояния новорожденных	50
2.3.7. Специальные методы исследования.....	51
2.4. Статистический анализ результатов исследования	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	54
3.1. Клинические фенотипы задержки роста плода. Течение беременности и родов	54
3.2. Значение классификации клинических фенотипов в прогнозировании неблагоприятных исходов	58

3.3. Течение беременности и родов при ранней и поздней манифестации задержки роста плода.....	65
3.4. Распределение клинических фенотипов в зависимости от ранней и поздней манифестации задержки роста плода.....	76
3.5. Определение спектра и уровня аутоиммунных антител в сыворотке крови в исследуемых группах.....	78
3.6. Роль аутоиммунных антител для неинвазивной диагностики ранней манифестации задержки роста плода.....	88
3.7. Роль аутоиммунных антител для неинвазивной диагностики поздней манифестации задержки роста плода.....	99
3.8. Патогистологическое исследование последов при задержке роста плода с ранней и поздней манифестации.....	106
3.9. Перинатальные исходы при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией....	110
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	114
ВЫВОДЫ.....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Своевременная диагностика задержки роста плода (ЗРП) является общепризнанной ключевой задачей дородовой помощи. Антенатальное выявление ЗРП имеет огромное значение для детального наблюдения за плодом, выбора сроков и метода родоразрешения, что снижает неблагоприятные перинатальные исходы почти в 4 раза (Atallah A. et al., 2022).

Пренатальная диагностика ЗРП основана на ультразвуковом исследовании, с относительно низкой прогностической точностью в ранние сроки гестации, а эффективный скрининг задержки роста плода, особенно поздней формы, все еще остается нерешенной клинической проблемой. Связь между лабораторными предикторами ЗРП, определяемыми в прегравидарном и антенатальном периоде и более поздними исходами беременности может «пролить свет» на конкретные механизмы нарушения роста плода.

Приоритетной задачей общественного здравоохранения во всем мире является сокращение мертворождения, за счет улучшения диагностики и профилактики плацента-ассоциированных осложнений, а также модификации образа жизни с целью снижения факторов риска.

ЗРП можно разделить на ранний и поздний фенотип, в зависимости от срока манифестации. Фенотипические варианты ЗРП имеют различные патогенетические и клинические особенности. Задержка роста плода с ранней манифестацией связана с гестационной артериальной гипертензией, преэклампсией и составляет около 20 – 30%, тогда как поздний фенотип составляет 70 – 80% всех случаев задержки роста плода и в меньшей степени связан с гипертензивными расстройствами во время беременности (Gordijn S.J. et al., 2016; Marasciulo F. et al., 2021).

В современной клинической практике с целью антенатального мониторинга за плодами с задержкой роста используют ультразвуковую фетометрию, доплерографию и кардиотокографию. Эффективной антенатальной терапии задержки роста плода в настоящее время не существует. Единственным методом лечения является своевременное родоразрешение с целью снижения перинатальной смертности. При преждевременных родах возникает дополнительный риск перинатальной заболеваемости и смертности (Parker S.E. et al., 2014). В лечении позднего фенотипа задержки роста плода важным ориентиром является церебро-плацентарное отношение, так как оно позволяет диагностировать и прогнозировать отдаленные перинатальные исходы (Monteith C. et al., 2019). При раннем фенотипе ЗРП основная задача

пренатального консультирования заключается в принятии решения об оптимальном сроке родоразрешения, при позднем фенотипе ЗРП – своевременная диагностика.

Несмотря на огромное клиническое значение, причины, механизмы развития заболевания и патогенетическая взаимосвязь задержки роста плода и преэклампсии плохо изучены, а эффективные стратегии профилактики и лечения отсутствуют. Таким образом, существует необходимость в лучшем понимании патогенеза заболевания для определения методов диагностики и терапевтических вмешательств, которые сохраняют здоровье матери и плода, а также ребенка в долгосрочной перспективе.

Беременность связана с иммунной толерантностью матери, опосредованной регуляторными Т-клетками. Регуляторные Т-клетки высвобождают противовоспалительные факторы, подавляют эффекторный иммунитет и поддерживают адаптацию сосудов матки, способствуя развитию плаценты. Недостаточное количество Т-лимфоцитов или неадекватная их функциональная компетентность связаны с бесплодием и привычным невынашиванием беременности, преждевременными родами, а также с осложнениями беременности, такими как преэклампсия и ЗРП, генез которых ассоциирован с плацентарной дисфункцией (Moldenhauer L.M. et al., 2022; Серова О.Ф. и соавт., 2022). Антенатальное развитие зависит от состояния иммунной системы матери, в регуляции деятельности которой принимают участие интерфероны, интерлейкины и эмбриотропные антитела Ig G (Полетаев А.Б., 1997, 2008, 2010).

В настоящее время не существует раннего скринингово теста задержки роста плода, с высокой прогностической и диагностической ценностью, чтобы ввести его в рутинную практику. Одним из перспективных методов снижения перинатальной смертности и заболеваемости является стратегия поиска новых факторов риска ЗРП, а также диагностических и прогностических лабораторных предикторов данного осложнения (Игнатко И.В. и соавт., 2022; Тимохина Е.В. и соавт., 2021; Кан Н.Е. и соавт., 2022).

Учитывая иммунологическую теорию задержки роста плода, принимая во внимание эпигенетический материнский иммунный импринтинг, одним из перспективных методов прогнозирования ЗРП является поиск иммунологических предикторов, а именно, изучение роли аутоиммунных антител Ig G в иммунопатологии беременности.

Степень разработанности темы исследования

Факторы риска задержки роста плода могут иметь фетальное, материнское или плацентарное происхождение. Патогенез ЗРП связан с ранними стадиями формирования плаценты, известной как плацентация, и подтверждается плацентарной недостаточностью (Li. Y. et al., 2018; Malhotra A. et al., 2019).

Несмотря на большое количество исследований, посвященных плацентарно-ассоциированным осложнениям, прогнозирование, диагностика, профилактика и лечение задержки роста плода остаются сложной и актуальной акушерской задачей. Широко распространены диагностические и прогностические модели ЗРП с использованием разнообразных анамнестических факторов, биохимических показателей и результатов ультразвуковой фетометрии и доплерометрии (Мирющенко М.М., 2017; Ярыгина Т.А., 2020; Ревина Д.Б., 2022). В последнее время активно изучается метаболомика задержки роста плода (Mendxhin Y. et al., 2022), роль изменения уровней sFlt-1/PIGF, которые показали высокую чувствительность и специфичность при раннем фенотипе ЗРП (Тимохина Е.В. и соавт., 2021; Garcia-Manau P. et al., 2021).

При анализе прогностических маркеров ЗРП, следует отметить, что модели прогнозирования позднего фенотипа ЗРП ограничены, вследствие этого поздний фенотип ЗРП чаще остается не диагностированным или диагностируется при анализе неблагоприятных перинатальных исходов.

На сегодняшний день, продолжается исследование новых диагностических и прогностических моделей, а также факторов риска ЗРП.

Иммунологические аспекты беременности хорошо известны, а именно значимость иммунных механизмов регуляции, необходимых для толерантности между матерью и плодом (Полетаев А.Б. и соавт., 2010; Ortega M.A. et al., 2022). С учетом того, что Ig G являются единственным классом антител, который в значительной степени проникают через плацентарный барьер, изолированное выявление аутоиммунных антител Ig G (АТ), а также их комбинации является многообещающей в разработке диагностических и прогностических моделей задержки роста плода.

Цель исследования

Целью исследования является разработка индивидуального подхода к диагностике и прогнозированию ранней и поздней манифестации задержки роста плода, а также разработка тактики ведения беременных при различных фенотипах задержки роста плода.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-анамнестические характеристики, течение беременности и родов ранней и поздней манифестации задержки роста плода

2. Оценить риск неблагоприятных перинатальных исходов при ранней и поздней манифестации задержки роста плода и при различных клинических фенотипах ЗРП.
3. Разработать фенотипическую классификацию задержки роста плода с формированием трех моделей риска неблагоприятных перинатальных исходов при различных клинических фенотипах ЗРП.
4. Определить роль отдельных аутоиммунных антител, а также роль комбинации аутоиммунных антител в сыворотке крови матери методом ЭЛИ-П комплекс (репродуктивное здоровье женщин) в прогнозировании раннего и позднего фенотипов задержки роста плода.
5. Изучить патогистологические особенности последов при ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

Научная новизна

Впервые проведено сывороточное определение 12 аутоиммунных антител методом твердофазного иммуноферментного анализа у пациенток с ранней и поздней манифестацией задержки роста плода.

На основе проведенных комплексных исследований изучен вклад иммунологических маркеров в развитии ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Произведена оценка спектра аутоиммунных антител и разработана прогностическая модель ранней и поздней манифестации ЗРП на основании определения уровня аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс: АТ к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), АТ к ДНК, АТ к β_2 -гликопротеину (β_2 -GP), АТ к коллагену, АТ к константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса Ig G (Fc-IgG), АТ к инсулину, АТ к тироглобулину, АТ к белку S100, АТ к общему для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранному антигену (Spr), АТ к белку мембраны тромбоцитов (TrM), АТ к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов (ANCA), АТ к мембранному антигену клеток клубочков почек (KiMS).

Показано, что отклонение спектра аутоиммунных антител, а также их комбинаций статистически достоверно различаются при раннем и позднем фенотипах задержки роста плода. Определена прогностическая и диагностическая значимость изолированных аутоиммунных антител и их комбинации при ранней и поздней манифестации ЗРП.

Впервые в России предложена клиническая классификация ЗРП плода на основании клинической характеристики беременной, плода и плаценты. Используя ступенчатый алгоритм, выделено семь клинических фенотипов задержки роста плода связанных с различными рисками неблагоприятных перинатальных исходов. Сформировано три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов.

Установлены существенные различия при патогистологическом исследовании последов при ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

Теоретическая и практическая значимость работы

В рамках акушерской патологии рассмотрены новые подходы диагностической и прогностической значимости с ранней и поздней манифестацией ЗРП с помощью определения сывороточного содержания аутоиммунных антител Ig G в крови матери методом ЭЛИ-П Комплекс.

В результате проведенного исследования, в зависимости от срока манифестации, определены дополнительные факторы риска ЗРП.

Предложен фенотипический подход к классификации ЗРП, установлены статистически значимые различия при анализе неблагоприятных перинатальных исходов в зависимости от клинической классификации ЗРП. Клиническую классификацию ЗРП распределили на три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов.

Комплексный подход к тактике ведения беременных с ЗРП на основе фенотипической классификации ЗРП, определение иммунологических маркеров в сыворотке крови матери с данными ультразвукового исследования и доплерометрии, позволит оптимизировать оценку риска и предложить индивидуальный подход.

Прогностическая и диагностическая ценность аутоиммунных антител при различных формах ЗРП позволит внедрить актуальные профилактические мероприятия данного осложнения, проводить прегравидарную подготовку, целенаправленное пренатальное наблюдение.

Методология и методы исследования

В рамках исследования проводилось наблюдение, сравнение и измерение данных при помощи клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, соответствующих этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Обработка и анализ полученных данных проведен с использованием современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Выделено семь клинических фенотипов ЗРП, связанных со статистически значимыми различиями рисков неблагоприятных перинатальных исходов. К модели высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов отнесены: «преждевременные роды», «гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции», «кровотечения во II и III триместре беременности».
2. Определение аутоиммунных антител в прогнозировании ЗРП и дифференциальной диагностике ЗРП с ранней и поздней манифестацией показало статистически значимые различия с высокой чувствительностью и специфичностью. Наибольшей диагностической значимостью при ранней манифестации ЗРП обладает комбинация аутоиммунных антител – АТ к ХГЧ + АТ к белку S100 + АТ к TrM + АТ к KiMS. Диагностической ценностью при поздней манифестации задержки роста плода обладает модель, включающая комбинацию аутоиммунных – АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к белку S100.
3. Использование модели, включающей комбинации аутоиммунных антител определенных методом ЭЛИ-П-Комплекс в сочетании с различными клиническими фенотипами ЗРП позволяет повысить прогностическую и диагностическую значимость и индивидуализировать тактику ведения беременных с ЗРП.
4. Изучены патогистологические данные характерные для ранней и поздней манифестации задержки роста плода. Установлено, что материнская сосудистая мальперфузия является патогномоничным для ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Для ЗРП с ранней манифестацией характерны: ранние инфаркты плаценты, дистальная гипоплазия ворсин, децидуальная артериопатия. Для позднего фенотипа ЗРП характерно замедленное созревание ворсин.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования определена достаточным количеством наблюдений, включенных в исследование, дизайном, разработанным в соответствии с целью и задачами, адекватному размеру и структуре выборки статистического анализа.

Основные положения диссертационной работы представлены на XIII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2020); XXII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Глобальные вопросы и проблемы современности в аспекте модернизации в медицине и образовании» (Москва, 2020); XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» COVID-19 Вчера-Сегодня-Завтра (Москва, 2021); XLIII Итоговой научной конференции общества

молодых ученых МГМСУ им А.И. Евдокимова (Москва, 2021); XIV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2021); IX научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2021» (Москва, 2021); X Юбилейной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения – 2022» (Москва, 2022); XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2022); XVII ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2022); XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2022); XXIX Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023); Российская научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 2023).

Апробация диссертации состоялась 30 мая 2023 года на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Вклад автора диссертации заключается в выборе темы диссертационной работы, в определении дизайна исследования, в систематизации данных литературы, в формулировке и обосновании целей, задач и плана обследования. Автор непосредственно принимала участие в практической реализации поставленных задач (осуществлялся отбор пациенток в соответствии с дизайном исследования, на основании критериев включения; анализ клинико-anamnestических данных и формирование базы данных пациенток с исходами беременности; клинико-инструментальное обследование, ведение беременных на амбулаторном и стационарном уровне и их родоразрешение; статистическая обработка данных и обобщение полученных результатов).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Область науки: медицинские науки. Результаты диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 4 и 5 паспорта специальности Акушерство и гинекология.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы и практические рекомендации, основанные на результатах исследования, с целью снижения акушерских и перинатальных осложнений у беременных с задержкой роста плода используются в клинической практике родильного дома ГБУЗ Городской Клинической Больницы имени С.С. Юдина ДЗМ (главный врач – доктор медицинских наук О.В. Папышева, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – кандидат медицинских наук Е.Л. Муравина).

Материалы и результаты диссертационного исследования внедрены и используются в учебном процессе (в виде практических занятий, лекций) на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор И.В. Игнатко).

Публикации по теме работы

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 работ, из них 2 оригинальных научных статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 2 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Клиническая характеристика обследованных беременных, материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы содержит 228 источника, из которых 67 отечественных и 161 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 24 рисунками, содержит 2 клинических наблюдения.

ГЛАВА 1. ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ. МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Беременность – это состояние, требующее многочисленных фетальных, материнских и плацентарных адаптивных изменений. Физиологическая адаптация при нормально протекающей беременности и ее патофизиологические изменения при осложненной беременности, чрезвычайно сложна.

Рост плода является важным предиктором исходов беременности и здоровья новорожденных и часто является отражением генетически обусловленных, конституциональных и патологических факторов, влияющих на плод.

1.1. Определение и классификация задержки роста плода

Задержка роста плода (ЗРП) является одной из наиболее изученных тем в области медицины матери и плода. Это является следствием не только связи между задержкой роста плода и последствиями для новорожденных, но и множества нерешенных контroversивных вопросов, касающихся прогнозирования, диагностики и лечения ЗРП (Стрижаков А.Н. и соавт., 2017; Игнатко И.В. и соавт., 2020; Тимохина Е.В. и соавт., 2021; Lees C. et al., 2021; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2022; Курцев М.А. и соавт., 2023).

Задержка роста плода – это состояние, при котором плод не реализует своего внутреннего потенциала роста и при котором повышен риск тяжелых осложнений, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, отрицательно сказывающихся на качестве жизни.

ЗРП осложняет течение гестации от 7 – 24% всех наблюдений и до 40% недоношенных беременностей, является второй после преждевременных родов причиной перинатальной смертности и заболеваемости (Стрижаков А.Н. и соавт., 2013; Дегтярева Е.А. и соавт., 2018; Society for Maternal-Fetal Medicine et al., 2020; Волков В.Г. и соавт., 2023).

Задержка роста плода увеличивает риск мертворождения в 4 раза (Flenady V. et al., 2020). Показатель смертности при ЗРП в неонатальном периоде составляет 8% (Pels A. et al., 2020), в антенатальном периоде – 12%, в 40% наблюдается повторное развитие задержки роста плода в последующих беременностях (Malacova E. et al., 2018).

Существенные различия в показателях мертворождения в странах с высоким уровнем жизни, вероятно, показывают различные подходы к стратификации риска. Первостепенными

факторами, обуславливающими различия в показателях летальности, представляют программы пренатального наблюдения, а также уровень и качество диагностических программ: выявление и мониторинг задержки роста плода. На сегодняшний день, в приоритете остается реализация эффективных и точных стратегий для диагностики ЗРП и мониторинга роста плодов (в том числе, выявление и наблюдение маловесных для гестационного возраста) с риском мертворождения (Piiodromiti S. et al., 2020).

Когда размеры плодов ниже определенных пороговых значений для гестационного возраста (предполагаемая масса плода и/или окружность живота в интервале 3 – 9 процентиля в сочетании с нормальными значениями ультразвуковой доплерографии) и низким риском перинатальных осложнений, их относят к группе малых для гестационного возраста (МГВ) (Клинические рекомендации МЗ РФ «Недостаточный роста плода, требующий предоставления медицинской помощи матери», 2022).

По сравнению с задержкой роста плода, МГВ является фактологическим, но не этиологическим определением.

Было предпринято многократное количество попыток для стандартизации задержки роста плода по некоторым клиническим аспектам, что привело к публикации критериев консенсуса процедуры Delphi и международных руководств по диагностике ЗРП (Gordijn S.J. et al., 2016; Lees C.C. et al., 2020; Melamed N. et al., 2021; Игнатко И.В. и соавт., 2020; Клинические рекомендации МЗ РФ «Недостаточный роста плода, требующий предоставления медицинской помощи матери», 2022).

В стремлении точной и эффективной идентификации ЗРП, и наблюдений группы риска, в соответствии с критериями консенсуса экспертов Delphi, предложены критерии антенатальной диагностики, включающие аномальный спектр доплерометрии в дополнение к биометрическим показателям (Gordijn S.J. et al., 2016).

В зависимости от гестационного возраста на момент постановки диагноза, задержку роста плода можно подклассифицировать на ранний и поздний фенотип, в зависимости от того диагностировано это состояние до или после 32 недель гестации (Gordijn S.J. et al., 2016).

Эти фенотипы значительно различаются по многим аспектам, таким как частота, прогнозирование по результатам комплексного скрининга первого триместра, гестационный возраст на момент диагностики, гистопатологические данные плаценты, показатели доплерографии, соматические заболевания матери, тяжесть течения беременности и перинатальные исходы.

Ранний и поздний фенотип задержки роста плода характеризуются различными клиническими проявлениями. Ранний фенотип ЗРП составляет 20 – 30% и обычно связан с

гипертензивными нарушениями во время беременности, высоким риском преждевременных родов (Bilardo С.М. et al., 2017; Frusca Т. et al., 2018; Липатов И.С. и соавт., 2021).

Ранняя манифестация ЗРП имеет более выраженные нарушения в фетоплацентарной системе и связана с последовательными изменениями гемодинамики в артериях пуповины и в венозном протоке (Клинические рекомендации МЗ РФ «Недостаточный роста плода, требующий предоставления медицинской помощи матери», 2022) (таблица 1).

Патология плаценты, лежащая в основе ЗРП, часто аналогична патологии плаценты, наблюдаемой при преэклампсии с ранним началом (сосудистая мальперфузия матери), что объясняет сильную связь ЗРП с ранней манифестацией и преэклампсией. Следовательно, ранний фенотип ЗРП обычно легче диагностировать, а главной проблемой является ведение и выбор оптимального срока родоразрешения, путем определения баланса между рисками мертворождения и осложнениями неонатального периода, в связи с показаниями к преждевременным родам.

Таблица 1.1 – Критерии диагностики раннего и позднего фенотипа ЗРП

Ранний фенотип ЗРП (< 32 недель)	Поздний фенотип ЗРП (≥ 32 недель)
Основные параметры	
<ul style="list-style-type: none"> • окружность живота (ОЖ) <3-го перцентиля • предполагаемая масса плода (ПМП) <3-го перцентиля • отсутствие конечно-диастолического кровотока в пупочной артерии 	<ul style="list-style-type: none"> • окружность живота (ОЖ) <3-го перцентиля • предполагаемая масса плода (ПМП) < 3-го перцентиля
Сопутствующие параметры	
<ul style="list-style-type: none"> • Окружность живота (ОЖ) или предполагаемая масса плода (ПМП) < 10-го перцентиля в сочетании с пульсационным индексом (ПИ) > 95-го перцентиля либо в артериях пуповины, либо в маточных артериях. 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 из следующих 3 критериев: <ul style="list-style-type: none"> • Окружность живота или предполагаемая масса плода < 10-го перцентиля • Окружность живота и предполагаемая масса плода > двух квартилей на графиках роста (50 перцентилей) • Церебро-плацентарное отношение < 5-го перцентиля или пульсационный индекс в артериях пуповины > 95-го перцентиля

Поздний фенотип ЗРП, встречается чаще, чем ранний, с распространенностью 70 – 80%, характеризуется гипоксическим состоянием, обусловленным хроническим воспалением и оксидативным стрессом. В отличие от ранней манифестации ЗРП, он обычно протекает легче, с меньшей вероятностью взаимосвязан с преэклампсией. ЗРП с поздней манифестацией чаще связан с нормальной доплерографией в пупочной артерии.

Таким образом, основной проблемой в отношении позднего фенотипа ЗРП является диагностика, в то время как лечение (т.е. родоразрешение) относительно понятно, учитывая, что диагноз обычно ставится после 32 недель гестации, когда риски, связанные с преждевременными родами, относительно невелики. Диагноз ЗРП с поздним началом, в основном, опирается на адаптационных изменениях мозгового кровообращения, что отражается в низком сопротивлении кровотока в средней мозговой артерии, следствием чего является нарушение церебро-плацентарного отношения.

Учитывая, что при доплерографии пупочной артерии и венозного протока не выявляются изменения при задержке роста плода с поздней манифестацией, естественное течение в этих случаях менее предсказуемо и существует риск внезапной декомпенсации и мертворождения.

Несмотря на ряд исследований, поздний фенотип ЗРП зачастую остается нераспознанным, что имеет следствием высокую частоту кесарева сечения из-за дистресса плода и госпитализацию новорожденных в отделение интенсивной терапии (Crovetto F. et al., 2014; Figueras F. et al., 2014).

Частота сопутствующей преэклампсии резко снижается от ЗРП с ранней манифестацией до ЗРП с поздней манифестацией. В их основе лежат разные плацентарные и сердечно-сосудистые механизмы: изолированная задержка роста плода реже связана с патологией плаценты, чем задержка роста плода, связанная с преэклампсией.

Следовательно, современные стратегии скрининга плацентарной дисфункции в первом триместре, изначально использовавшиеся для профилактики преэклампсии, неэффективны в отношении задержки роста плода с поздним началом: чувствительность комбинированного скрининга первого триместра при ранней манифестации ЗРП составила 56 – 63% и прогрессивно снижается при поздней манифестации ЗРП (43 – 48%) (Marasciulo F. et al., 2021).

Несмотря на многочисленное количество исследований, посвященных задержке роста плода, все еще существуют некоторые серьезные различия в отношении критериев определения ЗРП, дородового наблюдения и сроков родоразрешения (Lees C.C. et al., 2022).

1.2. Факторы риска задержки роста плода

Этиология задержки роста плода является многофакторной и включает фетальные, материнские и плацентарные факторы. Необходимо отметить, что плацентарные факторы являются наиболее частой причиной изолированной задержки роста плода (Salmeri N. et al., 2022).

Оценка факторов риска является особенно важным элементом скрининга задержки роста плода. Благодаря большому количеству эпидемиологических и клинических исследований, выявлен ряд факторов, предрасполагающих к развитию задержки роста плода.

Хромосомные аномалии до 5% случаев являются причиной ЗРП. При раннем фенотипе ЗРП важным фактором являются триплоидия и трисомия 13 и 18 пар хромосом, а риск многих анеуплоидий выше при наличии структурных аномалий плода (Borrell A. et al., 2018).

Задержка роста также чаще встречается у плодов с врожденными пороками развития, и риск ЗРП увеличивается при наличии множественных аномалий. ЗРП связана с внутриутробной инфекцией до 5% случаев (Longo S. et al., 2014).

К материнским факторам риска относят: материнский возраст старше 35 лет, индекс массы тела < 20 кг/см², индекс массы тела ≥ 30 кг/см², вспомогательные репродуктивные технологии, вредные привычки (никотиновая, наркотическая, алкогольная зависимость), хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, почечная недостаточность, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, паритет, интервал между беременностями < 6 или ≥ 60 месяцев наличие в анамнезе задержки роста плода, преэклампсии, МГВ, низкий уровень ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A) < 0.4 МоМ (Carter R.C. et al., 2016; Игнатко И.В. и соавт., 2017; Серова О.Ф. и соавт., 2020; Papasrefanou I. et al., 2021; Зиядинов А.А. и соавт., 2022).

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из частых причин задержки роста плода (ACOG Practice Bulletin, 2019; Оруджова Э.А., 2021).

Частота ЗРП у пациентов с антифосфолипидным синдромом составляет от 6,7% до 16% (Alijotas-Reig J. et al., 2019; Zhou Z. et al., 2019). Дети, рожденные от матерей, страдающих АФС, имели задержку роста и низкую массу тела при рождении, даже при профилактическом лечении аспирином и низкими дозами нефракционированного гепарина (Spegiorin L.C. et al., 2007).

По данным исследования Э.А. Оруджовой (2021), у 48,2% беременных с ЗРП возможна циркуляция антифосфолипидных антител, из них чаще выявляются антитела к $\beta 2$ -GP1, антитела к фосфолипидам и волчаночный антикоагулянт. ЗРП с ранней манифестацией в большей степени

ассоциирована с циркулирующей антифосфолипидных антител, а тяжелые формы задержки роста плода связаны с высоким титром антифосфолипидных антител.

Тем не менее связь между антифосфолипидными антителами и задержкой роста плода остается неясной, несмотря на множество исследований, посвященных этому вопросу.

На развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности оказывает большое влияние нарушение формирования соединительной ткани. Частым осложнением у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) являются плацента-ассоциированные осложнения. Согласно, гистологическим исследованиям последов у родильниц с НДСТ отмечены различные формы нарушения созревания ворсинчатого дерева плаценты (Новикова С.В. и соавт., 2014; Игнатко И.В. и соавт., 2016; Ильина И.Ю. и соавт., 2020).

В исследовании Н.А. Кан и соавт. (2014) создана модель для прогнозирования ЗРП у беременных с НДСТ, которая включает клинико-anamnestические характеристики и молекулярно-генетические данные.

Вирусные агенты, такие как вирус краснухи, цитомегаловирус, ВИЧ и вирус Зика являются распространенными причинами ЗРП, связанного с инфекцией (Leruez-Ville M. et al., 2017; Accrombessi M. et al., 2018; Crino J.P. et al., 2018; Lino J.F. et al., 2022; Mimura N. et al., 2022). Протозойные инфекции, такие как токсоплазмоз и малярия, являются еще одной важной причиной задержки роста плода, особенно в эндемичных районах (Seitz J. et al., 2019).

В исследовании А.Д. Меграбян и соавт., (2023) обозначена роль условно-патогенной флоры влагалища в возникновении неблагоприятных перинатальных исходов.

Перинатальные исследования проведенные с 2010 по 2016 год показывают, что никотиновая зависимость у женщин является проблемой общественного здравоохранения, поскольку 30,6% женщин имеют никотиновую зависимость до беременности, а 17,1% этих женщин продолжают выкуривать не менее одной сигареты в день в третьем триместре беременности (Blondel B. et al., 2017).

В отчетах главного хирурга Министерства здравоохранения и социальных служб США были выявлены причинно-следственные связи между никотиновой зависимостью и отрицательными последствиями для репродуктивного здоровья женщин, включая снижение женской фертильности, осложнения беременности, такие как: внематочная беременность, самопроизвольный аборт, отслойка плаценты, предлежание плаценты, задержка роста плода, преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды.

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения о глобальной табачной эпидемии за 2021 год, уровень никотиновой зависимости в РФ среди женщин составляет 15%, 4 из 10 женщин с никотиновой зависимостью пребывают в репродуктивном возрасте.

Р.И. Стрюк и соавторы (2022) показали статистически достоверно высокую частоту ЗРП (17,5% против 8,5%, $p < 0,0001$), осложнений у плода и/или новорожденного (52,4% против 36,4%, $p < 0,0001$) в группе женщин с никотиновой зависимостью.

Курение – это модифицируемый фактор риска. Прекращение курения, преимущественно до беременности, является эффективной мерой для снижения риска ЗРП. Женщинам следует сообщить, что отказ от курения в любой момент беременности приносит пользу, и что наибольшая польза связана с отказом от курения до 15 недель беременности (Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy, 2020).

Ожирение затрагивает в среднем треть женщин репродуктивного возраста и является известным модифицируемым фактором риска неблагоприятных исходов беременности (Parnell A.S. et al., 2017; Lewandowska M. et al. 2020; Li L. et al., 2020).

Прегравидарная подготовка должна включать комплексный подход, направленный на коррекцию факторов риска, связанных с задержкой роста плода, таких как отказ от курения и употребления алкоголя, коррекцию индекса массы тела (Серова О.Ф. и соавт., 2021).

Микронутриенты играют важную роль в эмбриогенезе, росте плода и здоровье матери, поскольку потребности в энергии, белке, витаминах и минералах возрастают во время беременности. Следовательно, на этапе прегравидарной подготовки важно следить за питанием матери и адекватным потреблением питательных веществ для обеспечения достаточного метаболизма и развития плода. Дефицит или избыток микронутриентов во время беременности может отрицательно влиять на рост плода (ЗРП, МГВ) и развитие беременности (преэклампсия или гестационный диабет) (Santander Ballestin S. et al., 2021; Чулков В.С. и соавт., 2022). Коррекция этих модифицируемых факторов риска является основным компонентом профилактики плацента-ассоциированных осложнений.

1.3. Эффективность эхографии и доплерометрии в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов при раннем и позднем фенотипе задержки роста плода

Плацента-ассоциированные заболевания являются основной причиной мертворождения и неблагоприятных перинатальных исходов в мире. Ультразвуковая доплерография на разных сроках гестации играет важную роль в прогнозировании и диагностики плацента-ассоциированных заболеваний (задержки роста плода). Это также помогает в раннем выявлении нарушений плода, мониторинге и определении срока родоразрешения.

Аномальный спектр доплерографии сосудов плода при ЗРП с ранним и поздним началом различен и может помочь предсказать неблагоприятные перинатальные исходы (Mari G. et al., 2008). Допплерография пупочной артерии служит ценным инструментом для прогнозирования перинатальных исходов (Mahale N. et al., 2015).

По результатам исследования A. Srirambhatla et al. (2022), пульсационный индекс (ПИ) артерии пуповины (АП) > 95-го перцентиля при ЗРП с ранней манифестацией имеет доказанную прогностическую ценность 85% при неблагоприятных исходах. При ранней манифестации ЗРП, пульсационный индекс артерии пуповины и церебро-плацентарное отношение (ЦПО) (ПИ средней мозговой артерии (СМА)/ПИ артерии пуповины) в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов имели одинаковую чувствительность составляющую около 70%. Однако пульсационный индекс артерии пуповины имел более высокую специфичность и диагностическую точность. Чувствительность ПИ АП при задержке роста плода с поздней манифестацией составила 66%, а специфичность и диагностическая точность измерения ПИ в средней мозговой артерии и ЦПО были выше, чем изолированная оценка пульсационного индекса АП. ПИ в средней мозговой артерии и церебро-плацентарное отношение показали одинаковую эффективность в прогнозировании неблагоприятных исходов при поздней манифестации задержки роста плода.

Церебро-плацентарное отношение позволяет выявить даже небольшие изменения, происходящие в сосудах плаценты и головного мозга, вторичные по отношению к уменьшению плацентарного кровотока, наблюдаемого при задержке роста плода. Нарушение церебро-плацентарного отношения свидетельствует о феномене циркуляторной защиты головного мозга и является компенсаторным механизмом гипоксии плода (Unterscheider J. et al., 2013).

Нулевой и/или реверсный конечно-диастолический кровоток в артерии пуповины являются признаком значительного нарушения функции плаценты и связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью плода (Dall'Asta A. et al., 2021).

При ранней манифестации ЗРП нулевой и/или реверсный диастолический кровоток, обладает большей прогностической ценностью, чем церебро-плацентарное отношение (Vollgraff Heidweiller-Schreurs C.A. et al., 2018; Gairabekova D. et al., 2021).

По данным исследования M.L.R. Bahia et al. (2022) при снижении ПИ средней мозговой артерии возрастает вероятность госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и наиболее частыми осложнениями у них были внутрижелудочковые кровоизлияния и некротизирующий энтероколит. Допплерометрия средней мозговой артерии может быть ценной для увеличения наблюдения за плодом, находящимся в группе риска.

Исследование V. Govender et al. (2022) показало, что нулевой либо реверсный кровоток в венозном протоке у пациенток с ранней манифестацией ЗРП и преэклампсией связан с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности. Попытки пролонгировать беременность в данных случаях могут привести к увеличению перинатальной заболеваемости и смертности, а также к другим серьезным осложнениям беременности таким, как отслойка плаценты.

1.4. Иммунная теория плацента-ассоциированных осложнений

Беременность является иммунным процессом, включающим сложные взаимодействия между полуаллогенными фетальными клетками и материнскими иммунными клетками. Взаимодействие между этими клетками не только предотвращает иммунное отторжение, но также способствует и создает подходящую среду для беременности. Плацента является местом, в котором происходит большинство иммуномодулирующих событий. Связь между материнскими иммунными клетками и клетками трофобласта является двунаправленной. Она в основном опосредуется прямым контактом и высвобождением множества аутокринных, паракринных и эндокринных сигналов, включая цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, экспрессируемые на поверхности клетки такие, как интегрины, кадгеринины, селектины и иммуноглобулины (Kim S.M. et al., 2017). С помощью этих механизмов трофобласт управляет действиями децидуальных клеток, влияя также на привлечение циркулирующих лейкоцитов в маточно-плодовый кровоток (Tong M. et al., 2020).

В исследовании, И.В. Игнатко и соавт. (2021), рассмотрена связь материнского и фетального микрохимеризма с плацента-ассоциированными осложнениями беременности. Следует отметить, что у женщин с преэклампсией наблюдалось отсутствие признаков материнского микрохимеризма.

Многие материнские иммунные клетки находятся в децидуальной оболочке, включая децидуальные естественные киллеры (dNK), макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки. Децидуальные естественные киллеры составляют основную популяцию лейкоцитов на границе матери и плода (70% от общего числа) (Hoo R. et al., 2020). Через несколько путей dNK в основном взаимодействуют с вневорсинчатым трофобластом, принимая центральное участие в толерантности плода, инвазии вневорсинчатого трофобласта в децидуальную оболочку и ремоделировании спиральных артерий (Liu Y. et al., 2021).

Высвобождение интерлейкина-15 (IL-15) трофобластами способствует созреванию dNK, и эти клетки участвуют в ремоделировании спиральных артерий, за счет продукции цитокинов: интерферон-гамма (IFN- γ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), опухолевый фактор

некроза- α (TNF- α), интерлейкина-8 (IL-8) и хемокиновый лиганд 10 мотивом CXС (CXCL10) (Ander S.E. et al., 2019).

Децидуальные естественные киллеры являются центральными медиаторами иммунного ответа против некоторых патогенов (например, токсоплазма или цитомегаловирус человека) (Shmeleva E.V. et al., 2021).

Было выявлено три различных подмножества NK (dNK1, dNK2 и dNK3), которые характеризуются экспрессией, отличающихся профилей рецепторов и цитокинов и проявлением различных иммуномодулирующих действий (Vento-Tormo R. et al., 2018).

Децидуальные макрофаги являются второй популяцией, наиболее часто встречающейся в децидуальной оболочке, составляя около 20% от общего числа (Hoo R. et al., 2020).

X. Jiang et al. (2020) идентифицировали три субпопуляции макрофагов в соответствии с экспрессией С-С хемокинового рецептора типа 2 (CCR2) и гликопротеина CD11с, различая CCR2- CD11с^{low}, CCR2 + CD11с^{high} и CCR2- CD11с^{high}.

С помощью транскриптомного анализа они предположили, что субпопуляция CCR2+ CD11с^{high} была представлена провоспалительными M1-подобными макрофагами *in vivo*, в то время, как CCR2- CD11с^{low}, скорее всего, были противовоспалительными макрофагами M2. Таким образом, в непатологических условиях децидуальные макрофаги представлены в основном противовоспалительным фенотипом M2. Основными функциями децидуальных макрофагов являются ремоделирование и восстановление тканей, очищение от мусора, ангиогенез и иммунная толерантность. Эти макрофаги продуцируют фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), который катаболизирует триптофан и препятствует активации воспалительных Т-клеток (Ander S.E. et al., 2019). Важно отметить, что aberrantly активированные маточные макрофаги могут влиять на функцию трофобласта и развитие плаценты, что может привести к различным неблагоприятным исходам беременности, начиная от преэклампсии и заканчивая задержкой роста или гибелью плода (Ning F. et al., 2016).

Т-клетки составляют от 10 до 15% от общего количества децидуальных клеток и значительно увеличиваются на поздних сроках беременности.

Около 45 – 75% составляют Т-клетки CD8 или цитотоксические Т-лимфоциты, а примерно 30 – 45% клеток представляют собой Т-клетки CD4 или Т-хелперные (Th) клетки. Цитотоксические Т-лимфоциты являются релевантными клетками, участвующими в толерантности матери и плода, обеспечивая при этом иммунную защиту от патогенов и вирусных инфекций. Th-клетки являются важным регулятором провоспалительного/противовоспалительного статуса в тканях матери и плода (Nancy P. et al., 2014; Lissauer D. et al., 2017).

Эффекторные Т-хелперные клетки в основном включают три центральные поляризации: Th1 (с провоспалительными действиями и потенциально связанными с отторжением аллотрансплантата и патологиями беременности), Th2 (менее опасный для эмбриона и обратно связанный с поляризацией Th1) и Th17 (вероятно, вовлеченный в острые воспалительные явления, такие как инфекции) (Nancy P. et al., 2014).

Т-CD4⁺ клетки (регуляторные Т-клетки), имеют решающее значение для индукции и поддержания толерантности, особенно при имплантации и на ранних стадиях беременности. Популяция каждого подтипа Т-клеток меняется в течение беременности. Таким образом, в течение первого триместра регуляторные Т-клетки и Th1, по-видимому, являются преобладающими клетками с небольшим участием. Как Th17, так и Th2, создавая противовоспалительную, но контролируемую среду, которая имеет решающее значение на ранних стадиях. Второй триместр беременности более благоприятен для матери и носит преимущественно противовоспалительный характер с преобладанием Th2-реакций. Третий триместр и, особенно, роды снова имеют противовоспалительный статус, способствуя изгнанию плода и плаценты (Shima T. et al., 2010).

Огромное значение играет иммунная система в плаценте, особенно в материнской части, что имеет решающее значение для успешного развития и беременности. Большая часть антител (Ig M, Ig G или Ig A), продуцируются CD5⁺ В-лимфоцитами, которые составляют около 20 % общей популяции В-клеток и преобладают среди неонатальных иммунных клеток. В 80-х годах был идентифицирован источник натуральных антител (Nayakawa K. et al., 1983), данные клетки получили название – В-1 клетки, которые были классифицированы по ряду поверхностных детерминант. Этапы развития клеток В-1 осуществляются на положительном отборе собственных антигенов, что создает условия для выработки естественных антител. В процессе неонатального периода происходит положительный отбор В-1 клеток и развивается самообновляющаяся популяция клеток В-1 (Паттарова Г.Р. и соавт., 2021).

Аутоантитела, как идиотипические, так и антиидиотипические – представляются важным звеном иммунной системы здоровых людей. Комплекс аутоантител (ауто-АТ) формируется пренатально и одинаковый у всех здоровых лиц, обнаружение расхождения свидетельствуют о иммуно-метаболической индивидуальности и могут быть выявлены при разработке высокочувствительных методов анализа (Полетаев А. Б. и соавт., 2012).

В течение всей жизни в организме синтезируются естественные аутоантитела, направленные к эндогенным и экзогенным антигенам, например к белкам цитоскелета, компонентам межклеточного матрикса, гистонам, маркерам главного комплекса гистосовместимости, ДНК, гормонам и др. (Полетаев А.Б., 2015).

Иммунная рефлексия – феномен, характеризующий способность иммунной системы отвечать изменениями продукции антител в ответ на изменения содержания антигенов. Естественные аутоантитела – главный инструмент иммунной рефлексии и их использование позволяет осуществлять иммунный мониторинг (Полетаев А.Б., 2018).

Содержание аутоиммунных антител изменяется при различных патологических состояниях, и дает возможность заблаговременно выявить начинающийся патологический процесс (Полетаев А.Б., 2018; Паттарова Г.Р. и соавт., 2021).

За счет количества антигена происходит продукция аутоиммунных антител. Избыточная продукция аутоантигена приводит к увеличению продукции аутоантител, недостаточная продукция аутоантител свидетельствует о нарушении клиренса соответствующего антигена (Спиридонова Н.В. и соавт., 2015).

Однако, стоит отметить, что часть аутоиммунных антител не обнаруживаются у здоровых людей. К примеру, по результатам исследования S. Aref et al. (2009), аутоиммунные антитела к тромбоцитам не определяли в сыворотке крови здоровых лиц, но определяли у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Аутоиммунные антитела к тромбоцитам были диагностированы у 65,4% обследуемых с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, но количество тромбоцитов у них было значительно ниже, чем у пациентов, среди которых не определялись аутоиммунные антитела к тромбоцитам. Наличие аутоиммунных антител влияло на функции тромбоцитов, и у пациентов с наличием ауто-АТ к тромбоцитам была подавлена агрегация тромбоцитов.

Уровень аутоиммунных антител показывает молекулярную систему антигенного состава и создает иммунологический профиль для каждого органа и системы.

Определение аутоиммунных антител может выступать в роли «иммунологической диспансеризации», для своевременной диагностики и предотвращения развития заболеваний. Изменения спектра аутоиммунных антител происходит задолго до манифестации болезни. Это обусловлено большими ресурсами органов и тканей, когда количество специализированных клеток превышает минимум, важный в поддержании функциональной активности органа. Изменение спектра аутоантител позволяет делать выводы еще на доклинической стадии (на промежуточном уровне между метаболомикой и транскриптомикой) (Полетаев А.Б., 2015).

В Российской Федерации Медицинским исследовательским центром «Иммункулус» (г. Москва), утвержденных Минздравом РФ (2004) для оценки уровня и средней иммунной реактивности комплекса аутоиммунных антител создана эффективная технология при помощи стандартных наборов иммунореагентов ЭЛИ-Тесты (методы позволяющие оценить состояние определенных органов и систем с помощью комплекса аутоиммунных антител Ig G).

С целью оценки репродуктивного здоровья у мужчин используют ЭЛИ-Andro- тест. Для оценки сердечно-сосудистой системы используют ЭЛИ-ANCHOR- тест, а для оценки нейронных системы и других компонентов центральной нервной системы – ЭЛИ-Neuro-тест.

Для оценки репродуктивного здоровья женщин используют ЭЛИ-П-Комплекс – оценка состояния репродуктивного здоровья женщин путем определения сывороточного содержания аутоиммунных антител к 12 антигенам.

У беременных женщин с отклонением спектра аутоиммунных антител и с повышенным уровнем ауто-АТ наблюдалось наибольшее число неблагоприятных исходов беременности, а при пониженном уровне аутоиммунных антител отмечалось меньшее число осложнений (Полетаев А.Б., 2015).

1.5. Потенциальное влияние задержки роста плода на неонатальный и постнатальный периоды

Задержка роста плода связана с хроническими заболеваниями, согласно концепции болезней D.J Barker (1990), который высказал мнение, что условия развития плода определяют развитие патологий в более позднем возрасте.

В последнее десятилетие новые данные подтверждают гипотезу о происхождении здоровья и болезней, связанную с развитием, которая утверждает, что «программирование» онтогенеза происходит посредством генетического и эпигенетического взаимодействия, в ответ на большое разнообразие «стрессовых» влияний во время беременности (Calkins K et al., 2011).

Плацента играет решающую роль в программировании роста и развитии плода, следовательно любые факторы приводящие к изменению функции плаценты, непосредственно влияют, как на внутриутробный рост плода, так и на фенотип.

В течение последних десятилетий, многочисленные исследования посвящены ассоциации задержки роста плода с заболеваниями в подростковом или во взрослом возрасте, а именно повышения частоты инсулинорезистентности, которая приводит к нарушению жирового обмена и метаболическому синдрому с высоким риском нарушения липидного профиля, дисфункции эндотелия, которая приводит к артериальной гипертензии, жировому гепатозу, сахарному диабету 2 типа, что приводит к более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний (Barker D.J. et al., 1991; Стрижаков А.Н. и соавт., 2016; Menendez-Castro C. et al., 2018; Crispi F. et al., 2018; Priante E et al., 2019; Солдатова Е.Е. и соавт., 2022; Manapurath R. et al., 2022).

Задержка роста плода влияет на структуру и функцию легких, воздействуя как на альвеолярные, паренхиматозные, так и на сосудистый компоненты. Ангиогенез важен для

оптимального формирования альвеол, особенно в критические периоды роста легких. Сосудистые нарушения в раннем возрасте могут влиять на развитие альвеол. Большое разнообразие внутриутробных состояний связано с нарушением развития легочных сосудов, к ним относятся задержка роста плода, преэклампсия, хориоамнионит, а также воздействие токсических веществ во время беременности. Эпидемиологические и патологические связи подчеркивают биологическую достоверность сосудистых связей между ЗРП и бронхолегочной дисплазии (Sehgal A. et al., 2022).

Недоношенные дети подвергаются повышенному риску развития бронхолегочной дисплазии, при этом риск смертности и/или перинатальной заболеваемости у недоношенных детей с задержкой роста плода примерно в 20 раз выше (Sehgal A. et al., 2022).

Большинство новорожденных с задержкой роста рождаются недоношенными, неблагоприятные респираторные исходы такие, как бронхолегочная дисплазия, связанные с ЗРП, не зависят от степени недоношенности, что указывает на возможное совпадение патофизиологии между ЗРП и бронхолегочной дисплазией. В крупном многоцентровом исследовании с участием >1200 детей, рожденных до 28 недель гестации, недоношенные новорожденные с задержкой роста имели повышенный риск бронхолегочной дисплазии по сравнению с новорожденным, соответствующими гестационному возрасту (Bose C. et al., 2009).

Установлена связь задержки роста плода и функцией иммунной системы плода: снижение уровня лимфоцитов, тромбоцитов и Ig G. Снижение количества Т-лимфоцитов при задержке роста плода может быть связано с некротизирующим энтероколитом (B. Tröger et al., 2013; Longo S. et al., 2014; Mukhopadhyay D. et al., 2014).

Задержка роста плода индуцирует неблагоприятное фетальное программирование, что связано с ремоделированием сердечно-сосудистой системы, эпигенетическими изменениями и субклиническим состоянием сердечно-сосудистой дисфункции. Вероятно, что эти изменения представляют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте. Плацентарная недостаточность может оказывать два прямых воздействия на развитие сердечно-сосудистой системы плода. Во-первых, ограничение поступления кислорода и питательных веществ может нарушить рост кардиомиоцитов и строение волокон. Во-вторых, тромбоз ворсинок приводит к повышению резистентности плаценты и хронической постнагрузке сердца. Следовательно, в формирующемся миокарде развиваются различные изменения макроструктуры и микроструктуры и функции сердца, что определяется как ремоделирование сердца для поддержания адекватного желудочкового выброса (Crispi F. et al., 2018).

Ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы связано с изменениями биомаркеров в пуповинной крови, а не в крови матери. В-типа натрийуретический пептид и тропонин

являются известными биомаркерами сердечной дисфункции, уровень которых повышается в пуповинной крови при ранней и поздней манифестации ЗРП (Youssef L. et al., 2020).

В исследовании, проведенном С. Yzydorczyk et al. (2017), авторы указывают на то, что ранняя эндотелиальная дисфункция может быть связана с длительными сердечно-сосудистыми заболеваниями, снижением биодоступности оксида азота, нарушением функциональности эндотелиальной синтазы оксида азота, окислительным стрессом, дисфункцией эндотелиальных клеток-предшественников, эпигенетическими факторами и старением сосудов.

Согласно обзору E. Ritz et al. (2011), задержка роста плода может привести к уменьшению количества нефронов. Низкое количество нефронов способствует гломерулярной гипертрофии, канальцевой дисфункции, увеличивая риск развития гипертонии у взрослых. Исследования проведенное на животных, показало, что задержка роста плода связана с повышенным риском нарушения функции почек и последующим развитием терминальной стадии почечной недостаточности (Doan T.N.A. et al., 2022).

Больше внимания уделяется исходам развития нервной системы у детей, рожденных с задержкой роста плода. Неврологические последствия при ЗРП включают трудности в обучении и внимании, нейроповеденческие нарушения, церебральный паралич, эпилепсию и другие когнитивные и неврологические расстройства (Wixey J.A. et al., 2018; Кан Н.Е. и соавт., 2022).

При задержке роста плода наблюдаются нарушения как функции, так и структуры головного мозга.

По результатам исследования С. Sacchi et al. (2021), у недоношенных детей с задержкой роста наблюдается нарушение мелкой и крупной моторики, повышенный риск развития расстройств аутистического спектра по сравнению с недоношенными детьми с нормальными траекториями роста.

В исследовании S.L. Miller et al. (2016), когнитивные нарушения также описаны у детей с задержкой роста в школьном возрасте, а именно трудности в обучении со снижением памяти и концентрации внимания.

При патологоанатомическом исследовании головного мозга новорожденных с нарушением роста обнаружено снижение общего количества нервных клеток (Samuelsen G.B. et al., 2007; Miller S.L. et al., 2016).

Механизмы, лежащие в основе повреждении головного мозга при ЗРП, связаны с эксайтотоксичностью, окислительным стрессом, апоптотической дегенерацией и нейровоспалением (Rees S. et al., 2011; Harding R. et al., 2016). В условиях гипоксии происходит активация каскада клеточных и биохимических сигнальных путей, которые приводят к немедленной или отсроченной гибели клеток с возможным воздействием на незрелые нейроны и нейроглию (Colella M. et al., 2018).

На первых этапах адаптации к ограничению доставки кислорода происходит увеличение перфузии головного мозга и сердца, в то время как перфузия почек, желудочно-кишечного тракта и нижних конечностей снижается. Централизация кровообращения обеспечивает перераспределение крови и преимущественную доставку питательных веществ и кислорода к жизненно важным органам (Cohen E. et al., 2016). В результате, по мере истощения адаптивных механизмов, централизация кровообращения не обеспечивает достаточной защиты от гипоксии для развивающегося мозга плода и может привести к нарушениям развития нервной системы (Malhotra A., 2017). Хроническая гипоксия в пренатальном периоде может привести к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера из-за окислительного стресса и нейровоспаления и вызвать нарушение синтеза интегральных белков, что приводит к разрушению нейроваскулярной единицы (Herrera E.A. et al., 2021).

Белок S100

Белок S100 представляет собой кальций-связывающий белок, который в большинстве случаев концентрируется в центральной нервной системе и связан с повреждением головного мозга.

В настоящее время семейство белков S100 состоит из 25 членов (Gonzalez L.L. et al., 2020). Большинство этих белков кодируется генами, расположенными в хромосоме 1q21 (Schäfer V.W. et al., 1995; Marenholz I. et al., 2004). Некоторые белки S100 образуют гетеродимеры, например, S100B с S100A1 или S100A6, S100A1 с S100A4 и S100A8 с S100A9 (Spratt D.E. et al., 2019).

Биология белка S100 сложна и многофакторна, белки активно участвуют в таких процессах, как пролиферация клеток, метастазирование, ангиогенез и иммунные реакции (Bresnick A.R. et al., 2015).

Высокий уровень белков S100 вне клетки характерен для различных заболеваний. К примеру, S100A1 и S100A12 – для болезней сердечно-сосудистой системы; S100A2, S100A5, S100A6, S100A14, S100A16, S100P и S100B – для онкологических заболеваний; S100B – для заболеваний нервной системы; S100A4, S100A6, S100A12 и гетеродимер S100A8/S100A9 – для ревматических заболеваний; S100A8, S100A9, гетеродимер S100A8/S100A9 и S100A12 – для заболеваний мочевыделительной системы и воспалительных заболеваний, в то время как S100A8, S100A9, гетеродимер S100A8/S100A9, S100A12 и S100B – для детских заболеваний. Таким образом, благодаря более высокому внеклеточному уровню белков S100 при данных патологиях, их можно рассматривать как диагностические маркеры (Medkova I. et al., 2018; Gonzalez L.L. et al., 2020).

Белок S100 был обнаружен в плаценте, эндометрии, пуповинной крови, головном мозге плода, амнионе и амниотической жидкости, в сыворотке крови матери и в молоке, что

свидетельствует об его участии в регуляции имплантации эмбриона, внутриутробного роста и развития мозга плода (Jurewicz E. et al., 2014; Verma R. et al., 2018; Brien M.E. et al., 2019).

S100B представляет собой белок, который синтезируется и высвобождается глиальными клетками центральной нервной системы (Van Eldik L.J. et al., 2003). В отношении внеклеточного распределения, S100B присутствует в различных жидкостях организма таких, как кровь, спинномозговая жидкость или моча (Gasparroni G. et al., 2021).

Внеклеточный S100B посредством активации рецепторов конечных продуктов гликозилирования может быть ответственным за миграцию микроглии и высвобождение цитокинов в рамках воспаления или травмы головного мозга. В конечном итоге, концентрация S100B в сыворотке повышается при патологиях головного мозга таких, как ишемическое повреждение, травма, гипоксически-ишемическая энцефалопатия у детей с асфиксией или внутрижелудочковое кровоизлияние в постасфиктическом периоде (Medkova I. et al., 2018). Таким образом, определение внеклеточного уровня S100B может быть полезным при диагностике и мониторинге этих заболеваний.

1.6. Прогнозирование и профилактика плацента-ассоциированных осложнений

Методы прогнозирования плацента-ассоциированных осложнений необходимы для классификации пациенток в группы риска, начиная с первого триместра, и для установления специфической акушерской тактики, с целью снижения осложнений и неблагоприятных прогнозов для матери и плода. Положительный результат профилактических мероприятий зависит от раннего выявления пациенток группы высокого риска, что, возможно, благодаря эффективности скрининговых методов (Дегтярева Е.А. и соавт., 2018; Ярыгина Т.А. и соавт., 2020).

Взаимосвязь между ростом плода и развитием плаценты активно изучается с прошлого века (Gruenwald P., 1961). На протяжении первой половины беременности, в процессе плацентации, маточные спиральные артерии подвергаются значительным физиологическим изменениям, связанным с процессом пролиферации, дифференцировки и миграции трофобласта: вневорсинчатые клетки трофобласта играют ключевую роль в модификации спиральных артерий, определяя развитие плаценты в будущем.

Плацента высвобождает в материнский кровоток специфические для трофобласта нуклеиновые кислоты, гормоны и факторы роста, профиль которых предоставляет информацию о ключевых показателях роста и здоровья плаценты (Maltepe E. et al., 2010; Zeldovich V.B. et al., 2013; Manokhina I. et al., 2017; Tong S. et al., 2019; Sovio U. et al., 2020).

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) является важным гормоном во время беременности и индуцирует различные физиологические процессы, такие как иммунная толерантность и продукция ангиогенных факторов (Nwabuobi C. et al., 2017).

Хорионический гонадотропин человека продуцируется синцитиотрофобластом и достигает пика между 7-й и 10-й неделями беременности, со снижением уровня на 18-й неделе. По результатам исследований установлено, что у беременных с задержкой роста плода и преэклампсией определяются высокие уровни ХГЧ в крови с ранних сроков беременности до родоразрешения (Sharma V. et al., 2016; Boonpiam R. et al., 2020).

В последние годы в материнской сыворотке было идентифицировано несколько биологически активных веществ и гормонов, включая плацентарный фактор роста (PlGF), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), белок плазмы, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), растворимая FMS-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), которые могут внести вклад в диагностику плацента-ассоциированных осложнений (Стрижаков А.Н. и соавт., 2017; Whigham C.A., 2019; Тимохина Е.В. и соавт., 2021).

Проведенные ранее исследования показали, что высокие значения sFlt-1/PlGF при задержке роста плода и преэклампсии свидетельствуют об антиангиогенном статусе фетоплацентарной системы, который обусловлен лежащей в основе плацентарной дисфункцией.

В исследовании, проведенном P. Garcia-Manau et al. (2021) показано, что уровень соотношения sFlt-1/PlGF при ранней манифестации задержки роста плода выше при прогрессирующем ухудшении состояния плода по результатам доплерометрии. На основании этого авторы предлагают пороговые значения ангиогенного профиля с целью идентификации тяжести задержки роста плода.

Значения sFlt-1/PlGF при МГВ и ЗРП с ранним началом позволяют прогнозировать сроки родоразрешения и могут быть использованы для планирования наблюдения за плодом за счет снижения частоты ультразвуковых исследований в случаях с sFlt-1/PlGF < 38 и обеспечения более тщательного наблюдения в случаях с sFlt-1/PlGF > 85 (Bonacina E. et al., 2022).

Е.В. Тимохина и соавторы (2021) также установили пороговые значения sFlt-1/PlGF с целью прогнозирования рисков ухудшения состояния плода при ранней манифестации задержки роста плода.

Другим кандидатом для клинического использования является соотношение биологически активных веществ и факторов роста, которое в сочетании с ультразвуковым исследованием является хорошим идентификатором ЗРП (Sovio U et al., 2020).

Систематический обзор, проведенный Y. Mendxin et al. (2022), был направлен на лучшее понимание конкретных метаболических механизмов задержки роста плода и выявление биомаркеров, которые могут улучшить диагностические и прогностические возможности в

отношении ЗРП. Биомаркеры, которые показали диагностическую ценность в неонатальном периоде представляли собой аминокислоты.

Глутамин является наиболее распространенной аминокислотой в организме, которая не только важна для обеспечения энергией, но также является предшественником для синтеза нуклеотидов (Wu X. et al., 2015; Wang Q.E. et al., 2020; Muroya S. et al., 2021; Chao de la Barca J.M. et al., 2022). Фенилаланин относится к ароматическим аминокислотам, является предшественником моноаминовых нейротрансмиттеров, серотонина и катехоламинов в головном мозге (Wang Q.E. et al., 2020; Muroya S. et al., 2021; Moros G. et al., 2021). Пролин играет роль в поддержании клеточного гомеостаза и модуляции митохондриальных функций (Saibi W. et al., 2015; Schupper A. et al., 2021; Chao de la Barca J.M. et al., 2022).

Кроме того, в исследованиях изучавших биомаркеры у матери отмечалось снижение некоторых аминокислот. Валин и изолейцин являются незаменимыми аминокислотами с разветвленными боковыми цепями, которые могут активировать сигнальный путь мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) для стимуляции синтеза белка и роста клеток (Briana D.D. et al., 2020; Moros et al., 2021; Bahado-Singh R.O. et al., 2022). Низкобелковая диета может привести к нарушению транспорта аминокислот к плоду и следовательно, к нарушению роста плода (Zhang S. et al., 2017; Choi W. et al., 2022).

Инсулин является важным гормоном, регулирующий внутриутробный рост. Нарушение метаболизма аланина, аспартата и глутамата, которые могут влиять на секрецию инсулина, связаны с задержкой роста плода.

В исследовании L. Brennan et al. (2002) показано, что метаболизм аланина обеспечивает ключевые факторы связи между стимулом и секрецией, которые имеют решающее значение для стимулирования секреции инсулина. Глутамат является важным медиатором в усилении секреции инсулина и основным предшественником глутамина (Powell K.L. et al., 2018; Han G. et al., 2021; Karaer A. et al., 2022; Chao de la Barca J.M. et al., 2022).

По результатам исследования, проведенного Н.Е. Кан и соавторами (2019), установлена умеренная связь задержки роста плода с тремя аминокислотами (бета-аланином, цистином, орнитином), что свидетельствует о возможности определения уровня данных аминокислот с ультразвуковой доплерометрией в качестве комплексной диагностики ЗРП.

Дефицит инсулина у плода может не только снизить способность тканей плода поглощать и использовать питательные вещества, но и уменьшить концентрацию циркулирующих инсулиноподобных факторов роста (Fowden, A.L., 1993). В дополнение к подавлению роста плода в течение беременности, последствия дефицита инсулина могут сохраняться в послеродовой период и даже во взрослом возрасте. Чтобы компенсировать ЗРП, новорожденные обычно более чувствительны к инсулину, и проходят период ускоренного постнатального роста,

что связано с повышенным риском развития резистентности к инсулину и, в конечном итоге, диабета 2 типа (Eleftheriades M. et al., 2006).

В настоящее время, во всем мире на сроке гестации 11⁺⁰ – 13⁺⁶ недель используется модель ранней оценки риска хромосомных аномалий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосомы), преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов (Tan M.Y. et al., 2018). Данная модель оценки риска основана на сочетании материнского анамнеза, клинических характеристик матери, среднего артериального давления, биохимических сывороточных маркеров (PAPP-A, PlGF), а также пульсационного индекса маточных артерий (O’Gorman N. et al., 2017; Mazer Zumaeta A., 2020). Однако в отношении задержки роста плода с поздней манифестацией комплексный скрининг первого триместра имеет недостаточную эффективность (Poop L.C. et al., 2013; Ярыгина Т.А. и соавт., 2019).

По данным исследования X.C. Romero Infante et al. (2021), скрининг первого триместра на ЗРП, основанный на сочетании материнских характеристик, среднего артериального давления, пульсационного индекса маточных артерий, PAPP-A и PlGF достиг чувствительности 67,2% при специфичности 82,7%.

Исследование I. Hromadnikova et al. (2022) позволило определить в течение первого триместра беременности профили экспрессии микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью прогнозирования задержки роста плода и малого для гестационного возраста плода. Комбинация микроРНК у 42,68% беременных с задержкой роста плода при уровне ложноположительных результатов в 10% имели aberrantный профиль экспрессии микроРНК в цельной периферической венозной крови в течение 1го триместра беременности.

В настоящее время не существует единого мнения, касательно наилучшей комбинации маркеров для прогнозирования и диагностики ЗРП, следует учитывать высокую специфичность любой комбинации маркеров, для исключения гипердиагностики.

Несмотря на эпоху современного акушерства, вопрос относительно специфического лечения плацента-ассоциированных осложнений остается открытым, поэтому профилактические мероприятия у пациенток группы высокого риска заслуживают особого внимания. Было показано, что прием низких доз аспирина является эффективным профилактическим средством для беременных с риском развития преэклампсии (Rolnik D.L et al., 2017; Tong S. et al., 2021). Применение аспирина на ранних сроках беременности снижает относительный риск (OR) развития преэклампсии на 18% (OR 0,82, 95% ДИ 0,77 – 0,82) (Duley L. et al., 2019).

Преэклампсия и задержка роста плода часто сосуществуют, и при сопутствующих плацентарных патологиях было предложено назначение аспирина для предотвращения задержки роста плода или рождения ребенка с малым весом для гестационного возраста.

Однако, нет единого мнения относительно того, следует ли назначать низкие дозы аспирина беременным с высоким риском развития ЗРП. Королевский колледж акушеров и гинекологов (2014) и Американский колледж акушеров и гинекологов (2021) не рекомендуют аспирин для профилактики задержки роста плода у женщин без факторов риска преэклампсии, в то время, как Общество акушеров и гинекологов Канады (Lausman A., 2013) и Перинатальное общество Австралии и Новой Зеландии (2019) поддерживают идею профилактического назначения аспирина у беременных с высоким риском развития задержки роста плода.

По данным клинических рекомендаций «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022) при высоком риске ЗРП, по данным первого пренатального скрининга, показано назначение низких доз ацетилсалициловой кислоты до 16 недель и продолжение приема до 36 недель гестации.

R.M. Nastie et al. (2022) провели популяционное когортное исследование включающее 8 416 повторнобеременных женщин с рождением в анамнезе детей малых для гестационного возраста, 801 (9,5%) беременных из них были назначены низкие дозы аспирина во время второй беременности. Авторы показали, что низкие дозы аспирина не были связаны со снижением риска развития МГВ при последующей беременности, при наличии в анамнезе новорожденных малых для гестационного возраста.

По результатам исследования С. Diguisto et al. (2022), низкие дозы аспирина не были связаны с более низкой частотой преэклампсии или задержки роста плода у беременных, у которых был выявлен высокий риск преэклампсии по данным доплерографического исследования маточных артерий в первом триместре.

В результате исследования Е.А. Минаевой и соавт., (2022), с целью снижения плацента-ассоциированных осложнений, у женщин группы высокого риска обозначена роль комбинированного применения низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты, с первого триместра беременности.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование в рамках диссертационной работы проведено в период с 2019 по 2022 год на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, П.В. Глыбочко, заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор И.В. Игнатко.

Клиническая часть исследования выполнена в Перинатальном Центре ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – доктор медицинских наук О.В. Папышева, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – кандидат медицинских наук Е.Л. Муравина).

Специальные методы исследования проведены в лаборатории ООО «Медицинский исследовательский центр «Иммункулус».

Макроскопическое и патогистологическое исследование последов осуществлялось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование проведено в 2 этапа.

На первом этапе установлено семь клинических фенотипов задержки роста плода и три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. С этой целью проведен ретроспективный анализ 397 историй беременности и родов (форма N 096/1-20, форма медицинской карты беременной, роженицы и родильницы), наблюдений с задержкой роста плода, родоразрешенных в Перинатальном Центре ГКБ им С.С. Юдина.

8 (2%) историй были исключены из исследования в связи с наличием у новорожденных врожденных пороков и хромосомных аномалий.

Проведен анализ 389 историй беременности и родов с задержкой роста плода, включающих:

- 106 (27,4%) наблюдений госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных из них 21/106 (19,8%) случаев ранней неонатальной смертности новорожденных
- 28 (7,2%) наблюдений мертворождения
- 255 (65,6%) наблюдений с благоприятными перинатальными исходами

На втором этапе проведено проспективное исследование 160 беременных, которые были распределены на 2 группы.

Основная группа – группа I – 130 беременных с задержкой роста плода, в которой выделено 2 подгруппы в зависимости от срока манифестации ЗРП:

- подгруппа IA – 65 беременных с ранней манифестацией ЗРП (манифестация до 32 недель гестации);
- подгруппа IB – 65 беременных с поздней манифестацией ЗРП (манифестация после 32 недель гестации).

Группа сравнения – группа II – 30 беременных с нормальной беременностью (с нормальными фетометрическими показателями плода).

В зависимости от срока определения аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс, группа сравнения была распределена на 2 подгруппы:

- подгруппа IIА – 15 беременных с нормальными фетометрическими показателями, которым проводилось определение аутоиммунных антител до 32 недель беременности;
- подгруппа IIВ – 15 беременных с нормальными фетометрическими показателями, которым проводилось определение аутоиммунных антител после (\geq) 32 недель беременности.

Диагноз задержки роста плода устанавливали на основании Клинических рекомендаций МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)».

Раннюю и позднюю манифестацию задержки роста плода устанавливали согласно критериям международного консенсуса, достигнутому в рамках протокола Delphi.

Для выполнения поставленных задач в каждой из подгрупп проводилось сывороточное определение аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс в крови матери. При выявлении статистически значимых различий в отклонении спектра аутоиммунных антител от референсных значений были построены диагностические модели (ROC-кривые).

Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 2.1.

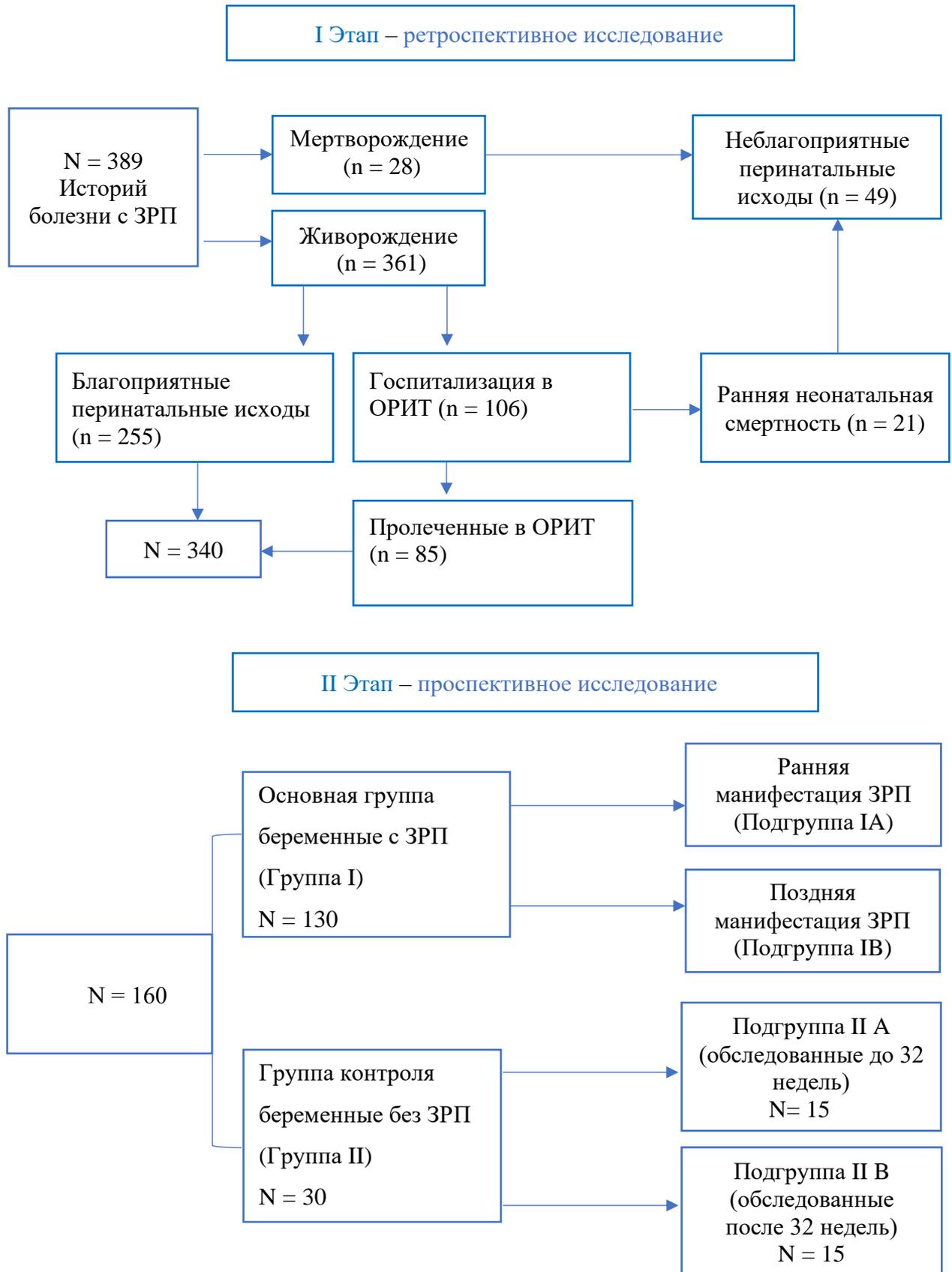


Рисунок 2.1 – Распределение пациенток

Критерии включения в основную группу:

- отягощенное течение данной беременности задержкой роста плода (ЗРП диагностировали на основании замедления показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП), более двух стандартных отклонений в динамике и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с нарушением кровотоков по данным доплерографического исследования, либо значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля);
- наличие письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- срок гестации более 22 недель;
- одноплодная беременность с живым плодом в полости матки на момент определения аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс.

Критерии включения в группу контроля:

- физиологическое течение беременности (с нормальными фетометрическими показателями, без нарушения маточно-плацентарного кровотока);
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет;
- одноплодная беременность с живым плодом в полости матки на момент определения аутоиммунных антител;
- срок гестации от 22 недель.

Критерии невключения в исследование:

- возраст младше 18 лет;
- многоплодная беременность;
- наличие гемотрансфузий в анамнезе;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- трансплантация внутренних органов;
- наличие онкологических заболеваний.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие данных об исходах беременности;
- отказ беременных от участия в исследовании;
- пороки развития и хромосомные аномалии плода;
- прием иммуносупрессивных препаратов;
- активный инфекционный процесс на момент забора аутоиммунных антител;
- антифосфолипидный синдром
- гестационный сахарный диабет, сахарный диабет I и II типа.

Все пациентки проспективного исследования были информированы о цели и методах проводимого исследования и подписывали информационное согласие на участие в проводимом исследовании и забор венозной крови с целью определения аутоиммунных антител.

На всех пациенток оформлялась индивидуальная регистрационная карта.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола №03-20 от 21.02.2020 года.

При проведении исследования использовали сравнительный анализ в исследуемых группах: клиничко-анамнестических характеристик беременных, анализ течения беременности и родов, оценка состояния новорожденных, патогистологические характеристики последов, а также сопоставление результатов специальных методов исследования.

2.2. Клиничко-анамнестические характеристики беременных с ранней и поздней манифестацией задержки роста плода

Клиничко-анамнестические характеристики беременных при различных клинических фенотипах задержки роста плода по результатам ретроспективного исследования (первого этапа) представлены в разделе 3.1.

С целью оценки клиничко-анамнестических факторов риска ранней и поздней манифестации задержки роста плода, стратификации риска, проведен анализ социального, соматического и репродуктивного статуса в обследованных группах при проспективном исследовании (второй этап).

Возраст беременных в основной группе был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Медиана возраста при ЗРП с ранней манифестации составила 34 (31 – 37) года, а при поздней форме ЗРП – 32 (30 – 36) года, что достоверно значимо выше группы контроля – 28 (25 – 32) года ($p < 0,001$, $p = 0,005$) (рисунок 2.2).

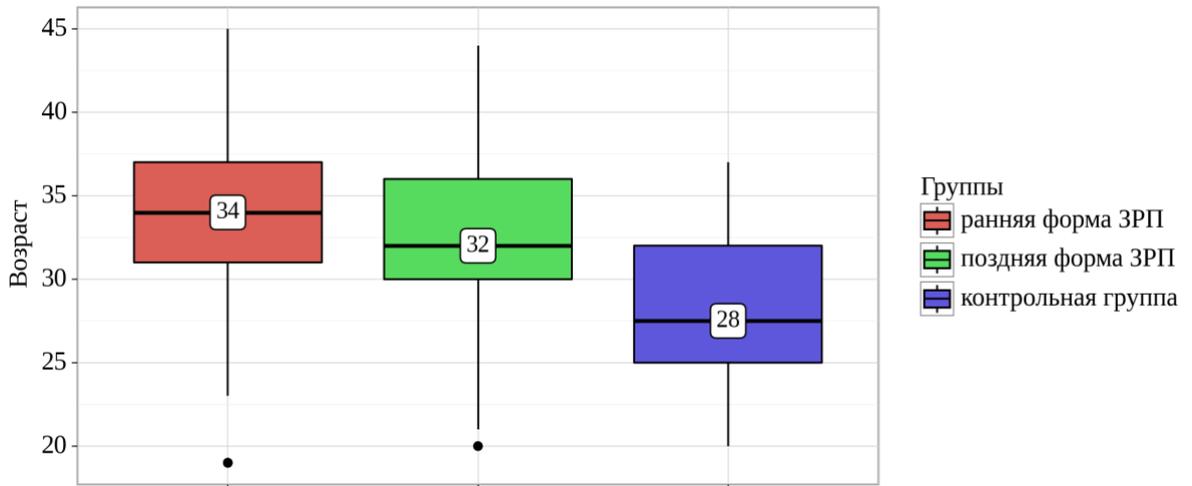


Рисунок 2.2 – Возраст пациенток исследуемых групп

При изучении социального статуса достоверно значимых различий не выявлено.

В подгруппе ранней манифестации задержки роста плода 8 (12,5%) беременных имели среднее общее образование, 37 (56,9%) – среднее профессиональное образование, 20 (30,8%) – высшее образование. В подгруппе поздней формы ЗРП 7 (10,8%) – среднее общее образование, 45 (69,2%) – среднее профессиональное образование, 13 (20%) – высшее образование. В контрольной группе 4 (13,3%) – среднее общее образование, 17 (56,7%) – среднее профессиональное образование, 9 (30%) – высшее образование. По результатам анализа образования в исследуемых группах, статистических различий не выявлено ($p = 0,535$).

В подгруппе ЗРП с ранней манифестацией 23 (35,9%) беременных состояли в зарегистрированном браке, в подгруппе ЗРП с поздней манифестацией – 29 (44,6%), в контрольной группе – 12 (40%) ($p = 0,603$), что статистически не значимо.

Избыточная массы тела (ИМТ более 25 кг/м^2) отмечена у 17 (26,2%) беременных с ранней манифестацией ЗРП, и 16 (24,6%) – с поздней манифестацией задержки роста плода, 3 (20%) – в группе, что статистически не значимо ($p = 0,167$).

Нарушение жирового обмена 1 степени отмечено у 19 (29,2%) беременных в подгруппе ранней манифестации ЗРП, 23 (35,4%) – в подгруппе поздней манифестации ЗРП, что достоверно значимо выше, чем в группе контроля – 3 (20%) ($p = 0,037$).

ИМТ больше 35 кг/м^2 отмечен у 15 (23,1%) беременных в подгруппе ранней манифестации ЗРП, 10 (15,4%) – в подгруппе поздней манифестации ЗРП, что достоверно значимо выше, чем в группе контроля, где не отмечено наблюдений нарушения жирового 2 – 3 степени ($p = 0,040$).

При ранней манифестации задержки роста плода никотиновая зависимость встречалась достоверно значимо чаще, чем в группе контроля ($p = 0,041$). По 1 (по 1,5 %) беременной в

подгруппах с ранней и поздней манифестацией ЗРП во время беременности имели алкогольную зависимость. В подгруппе поздней формы ЗРП 1 (1,5%) беременная имела героиновую зависимость (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Клинико-эпидемиологические характеристики в исследуемых группах

Показатель	Ранняя манифестация ЗРП n = 65	Поздняя манифестация ЗРП n = 65	Группа сравнения n = 30	P
Возраст, Ме (Q ₁ – Q ₃)	34 (31 – 37)	32 (30 – 36)	28 (25 – 32)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} = 0,085 p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} = 0,005*
Избыточная масса тела (ИМТ более 25) кг/м ² , абс. (%)	17 (26,2)	16 (24,6)	3 (20,0)	p _{IA-IB-II} = 0,167 p _{IA-IB} = 0,840 p _{IA-II} = 0,218 p _{IB-II} = 0,218
НЖО 1 степени (ИМТ 30 – 35) кг/м ² , абс. (%)	19 (29,2)	23 (35,4)	3 (20,0)	p _{IA-IB-II} = 0,037* p _{IA-IB} = 0,453 p _{IA-II} = 0,078 p _{IB-II} = 0,030*
НЖО 2 – 3 степени (ИМТ более 35) кг/м ² , абс. (%)	15 (23,1)	10 (15,4)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} = 0,040* p _{IA-IB} = 0,266 p _{IA-II} = 0,044* p _{IB-II} = 0,046*
Никотиновая зависимость, абс. (%)	19 (29,2)	15 (23,1)	2 (6,7)	p _{IA-IB-II} = 0,049* p _{IA-IB} = 0,425 p _{IA-II} = 0,041* p _{IB-II} = 0,044*
Алкогольная зависимость, абс. (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} = 0,792 p _{IA-IB} = 1,000 p _{IA-II} = 1,000 p _{IB-II} = 1,000
Героиновая зависимость, абс. (%)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} = 0,479 p _{IA-IB} = 0,946 p _{IB-II} = 0,989
Работающие, абс. (%)	33 (50,8)	37 (56,9)	16 (53,3)	p _{IA-IB-II} = 0,780
Неработающие, абс. (%)	32 (49,2)	28 (43,1)	14 (46,7)	p _{IA-IB} = 0,482 p _{IA-II} = 0,816 p _{IB-II} = 0,743

При оценке трудового статуса в подгруппе ранней манифестации ЗРП частота работающих женщин составила 50,8% ($n = 33$), неработающих – 49,2% ($n = 32$), при поздней манифестации ЗРП частота работающих – 56,9% ($n = 37$), неработающих – 43,1% ($n = 28$), в группе сравнения частота работающие – 53,3% ($n = 16$), неработающих – 46,7% ($n = 14$), что было статистически не значимо ($p = 0,780$).

При сравнительном анализе сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемых группах выявлена следующая закономерность: частота хронической артериальной гипертензии статистически значимо выше в подгруппе ЗРП с ранней манифестацией по сравнению с подгруппой поздней манифестации ЗРП и группой сравнения (20% против 7,7%, 3,3% соответственно; $p = 0,026$).

При анализе пролапса митрального клапана ($p = 0,828$), варикозной болезни ($p = 0,474$) и других заболеваний сердечно-сосудистой системы статистически значимых различий выявлено не было.

С целью анализа заболеваний генетических факторов риска проведен анализ наличия наследственных тромбофилий в исследуемых группах. Частота наследственных тромбофилий в подгруппе ранней манифестации задержки роста плода составила 12,5% и встречалась 8,982 раза чаще, чем в подгруппе поздней манифестации ЗРП – 1,5%, что было статистически значимо ($p = 0,044$; ОШ = 0,111; 95% ДИ: 0,014 – 0,918). Наследственная тромбофилия в группе сравнения встречалась в 4,070 раза реже, чем в подгруппе ранней манифестации задержки роста плода (3,3%), однако, разница не была достоверно значимой ($p = 0,303$; 95% ДИ: 0,029 – 2,060).

Анализ хронического тонзиллита ($p = 0,896$), заболеваний дыхательной системы ($p = 0,786$) и заболеваний желудочно-кишечного тракта ($p = 0,567$; $p = 0,810$), патологии рефракции органов зрения ($p = 0,143$) не показал статистически значимых различий при сравнении подгрупп задержки роста плода с группой сравнения.

Сравнительный анализ заболеваний мочевыделительной системы показал, что частота хронического пиелонефрита ($n = 14$, 21,5%) и хронического гломерулонефрита ($n = 5$; 7,7%) преобладала в подгруппе ранней манифестации задержки поста плода ($p = 0,038$; $p = 0,023$). Следует отметить, что в подгруппе поздней манифестации ЗРП и группе сравнения не отмечалось ни одного случая хронического гломерулонефрита.

Хронический пиелонефрит в подгруппе поздней манифестации ЗРП встречался в 2,275 раз реже, чем в подгруппе ранней манифестации ЗРП, но различия не была статистически значимыми ($p = 0,191$; ОШ = 0,440; 95% ДИ: 0,165 – 1,174) (таблица 2.2).

При ранней манифестации задержки роста плода преобладали: хроническая артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, наследственная тромбофилия.

Таблица 2.2 – Частота соматических заболеваний в исследуемых группах

Соматические заболевания, абс. (%)	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	P
Хроническая артериальная гипертензия	13 (20,0)	5 (7,7)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,026^*$ $p_{IA-IB} = 0,099$ $p_{IA-II} = 0,099$ $p_{IB-II} = 0,417$
Пролапс митрального клапана	3 (4,6)	4 (6,2)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,828$ $p_{IA-IB} = 1,000$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 1,000$
Варикозная болезнь	12 (18,5)	13 (20)	3 (10)	$p_{IA-IB-II} = 0,474$ $p_{IA-IB} = 0,824$ $p_{IA-II} = 0,678$ $p_{IB-II} = 0,678$
Наследственная тромбофилия	8 (12,5)	1 (1,5)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,028^*$ $p_{IA-IB} = 0,044^*$ $p_{IA-II} = 0,303$ $p_{IB-II} = 0,571$
Хронический бронхит	4 (6,2)	6 (9,2)	2 (6,7)	$p_{IA-IB-II} = 0,786$ $p_{IA-IB} = 0,744$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 1,000$
Хронический тонзиллит	10 (15,4)	12 (18,4)	5 (16,7)	$p_{IA-IB-II} = 0,895$ $p_{IA-IB} = 0,640$ $p_{IA-II} = 0,873$ $p_{IB-II} = 0,832$
Хронический гастрит	9 (13,8)	13 (20)	4 (13,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,567$ $p_{IA-IB} = 0,349$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 0,431$
Хронический холецистит	2 (3,1)	1 (1,5)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,810$ $p_{IA-IB} = 1,000$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 0,534$
Хронический цистит	7 (10,8)	9 (13,8)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,303$ $p_{IA-IB} = 0,593$ $p_{IA-II} = 0,450$ $p_{IB-II} = 0,362$
Хронический пиелонефрит	14 (21,5)	7 (10,8)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,038^*$ $p_{IA-IB} = 0,191$ $p_{IA-II} = 0,071$ $p_{IB-II} = 0,225$
Хронический гломерулонефрит	5 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,023^*$ $p_{IA-IB} = 0,068$ $p_{IA-II} = 0,237$
Миопия различной степени	26 (40,0)	20 (30,8)	6 (20,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,143$ $p_{IA-IB} = 0,542$ $p_{IA-II} = 0,166$ $p_{IB-II} = 0,542$

При оценке менструальной функции в группах исследования достоверно значимых различий не выявлено и соответствует общепопуляционным данным. Исследования характера менструальной функции показало, что нерегулярный менструальный цикл встречался с одинаковой частотой в подгруппах с ранней и поздней манифестацией задержки роста плода (10,8% и 9,2%) (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Характеристика менструальной функции в исследуемых группах

Показатель	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Регулярный менструальный цикл, абс. (%)	58 (89,2)	59 (90,8)	28 (93,3)	$p_{IA-IV-II} = 0,815$ $p_{IA-IV} = 1,000$
Нерегулярный менструальный цикл, абс. (%)	7 (10,8)	6 (9,2)	2 (6,7)	$p_{IA-II} = 0,715$ $p_{IV-II} = 1,000$
Возраст менархе Me (Q ₁ – Q ₃)	13 (12 – 14)	13 (12 – 14)	14 (13 – 14)	$p_{IA-IV-II} = 0,815$ $p_{IA-IV} = 1,000$ $p_{IA-II} = 0,715$ $p_{IV-II} = 1,000$
Длительность менструального цикла, дни Me (Q ₁ – Q ₃)	28 (28 – 31)	29 (28 – 32)	28 (28 – 31)	$p_{IA-IV-II} = 0,642$ $p_{IA-IV} = 0,348$ $p_{IA-II} = 0,796$ $p_{IV-II} = 0,647$
Длительность менструального кровотечения, дни Me (Q ₁ – Q ₃)	5 (5 – 7)	5 (6 – 7)	5 (6 – 7)	$p_{IA-IV-II} = 0,427$ $p_{IA-IV} = 0,646$ $p_{IA-II} = 0,904$ $p_{IV-II} = 0,774$

Проведен анализ структуры гинекологических заболеваний в исследуемых группах. В подгруппе ранней манифестации ЗРП у 4 (6,2%) беременных наблюдалась дисфункция яичников, в подгруппе поздней манифестации – 6 (9,2%), а в группе сравнения не отмечено данной патологии. Эндометриоз различной локализации у беременных основной группы встречался чаще, чем в группе контроля. В подгруппе ранней манифестации ЗРП у 5 (7,7%) беременных отмечалась данная патология, в подгруппе поздней манифестации ЗРП у 7 (10,8), а в группе контроля только у 1 (3,3%) беременной, но различия не были достоверно значимыми ($p = 0,461$).

Следует обратить внимание на высокую частоту заболеваний шейки матки в подгруппе поздней манифестации ЗРП (15,4%) и в группе сравнения (16,7%) относительно подгруппы ранней манифестации ЗРП (4,6%). Наличие рубца на матке после миомэктомии отмечено у 2 беременных в подгруппе ранней манифестации ЗРП, однако, у беременных в подгруппе поздней

манифестации ЗРП и группе сравнения не отмечено наблюдений. Рубец на матке после операции кесарева сечения встречался в 2 раза чаще в основной группе.

При оценке женского бесплодия, установлено, что данный диагноз наблюдался только в основной группе. При ранней манифестации ЗРП у 8 (12,3%) беременных, при поздней манифестации у 10 (15,4%), в группе сравнения наблюдений (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Частота и распределение гинекологических заболеваний у обследованных женщин

Показатель	Ранняя форма ЗРП (n = 65)	Поздняя форма ЗРП (n = 65)	Группа контроля (n = 30)	p
Доброкачественные образования яичников, абс. (%)	5 (7,7)	3 (4,6)	2 (6,7)	$p_{IA-IB-II} = 0,765$ $p_{IA-IB} = 0,718$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 0,649$
Дисфункция яичников, абс. (%)	4 (6,2)	6 (9,2)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,225$ $p_{IA-IB} = 0,510$ $p_{IA-II} = 0,330$ $p_{IB-II} = 0,257$
Воспалительные заболевания придатков, абс. (%)	3 (4,6)	2 (3,1)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,891$ $p_{IA-IB} = 1,000$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 1,000$
Эндометриоз, абс. (%)	5 (7,7)	7 (10,8)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,461$ $p_{IA-IB} = 0,834$ $p_{IA-II} = 0,834$ $p_{IB-II} = 0,675$
Заболевания шейки матки, абс. (%)	3 (4,6)	10 (15,4)	5 (16,7)	$p_{IA-IB-II} = 0,088$ $p_{IA-IB} = 0,122$ $p_{IA-II} = 0,122$ $p_{IB-II} = 0,873$
Миома матки, абс. (%)	6 (9,2)	9 (13,8)	3 (10,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,687$ $p_{IA-IB} = 0,584$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 0,747$
Рубец на матке после миомэктомии, абс. (%)	2 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,228$ $p_{IA-IB} = 0,462$ $p_{IA-II} = 0,663$
Рубец на матке после операции кесарева сечения, абс. (%)	14 (21,5)	15 (23,1)	3 (10,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,308$ $p_{IA-IB} = 0,833$ $p_{IA-II} = 0,392$ $p_{IB-II} = 0,392$
Бесплодие I и II, абс. (%)	8 (12,3)	10 (15,4)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,083$ $p_{IA-IB} = 0,612$ $p_{IA-II} = 0,089$ $p_{IB-II} = 0,069$

Анализ паритета в исследуемых группах не показал статистически значимых различий ($p = 0,773$). В группе ранней формы ЗРП было 31 (47,7%) первобеременных и первородящих, 5 (7,7%) повторнобеременных и первородящих. При поздней манифестации задержки роста плода было 27 (41,5%) первобеременных и первородящих, 9 (13,8%) – повторнобеременных и первородящих. Частота повторнобеременных и повторнородящих при ранней и поздней манифестации задержки роста плода была одинаковой по 29 (44,6%).

Роды с задержкой роста плода в анамнезе были у 12 (18,5%) беременных в подгруппе ранней манифестации ЗРП и у 11 (16,9%), беременных с поздней манифестацией ЗРП, что является достоверным статистическим различием с группой сравнения ($p = 0,044$).

При сравнительном анализе преэклампсии в подгруппах были выявлены достоверно значимые различия ($p = 0,013$). Преэклампсия в анамнезе была у 9 (13,8%) беременных с ранней формой ЗРП, 2 (3,1%) беременных с поздней формой ЗРП. Стоит отметить, что в группе сравнения не отмечено ни одного наблюдения плацента-ассоциированных осложнений беременности, таких как преэклампсия и ЗРП в анамнезе.

Рождение маловесных детей в анамнезе составило 4 (6,2%) наблюдения при ранней манифестации задержки роста плода, 1 (1,5%) наблюдение при поздней манифестации ЗРП ($p = 0,176$).

Преждевременные роды в сроке гестации 35 (34-36) недель отмечены в анамнезе у 7 (10,8%) беременных с ранней манифестацией ЗРП и 6 (9,2%) беременных с поздней манифестацией задержки роста плода, 2 (6,7%) беременных в группе сравнения ($p = 0,186$).

В подгруппе ранней манифестации ЗРП 9 (13,8%) беременных, а в подгруппе поздней манифестации ЗРП 5 (7,6%) беременных, были родоразрешены досрочно в предыдущие беременности. Показания к досрочному родоразрешению в подгруппе ранней манифестации ЗРП: тяжелая преэклампсия – 4 (6,1%) наблюдения, ЗРП и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) по 2 (3,1%) наблюдения, предлежание плаценты, кровотечение – 1 (1,5%). В подгруппе поздней манифестации ЗРП: тяжелая преэклампсия и ПОНРП по 1 (1,5%) наблюдению, задержка роста плода – 3 (4,6%).

При анализе внематочной беременности, искусственного прерывания беременности до 12 недель, самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности в анамнезе у повторнородящих, среди основной и контрольной группы статистических различий не выявлено ($p > 0,05$).

Беременные основной группы имели неблагоприятный акушерский анамнез статистически чаще, чем группа контроля (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Особенности репродуктивного и акушерского анамнеза у беременных групп исследования

Показатель	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Первобеременные, абс. (%)	31 (47,7)	27 (41,5)	13 (43,3)	$p_{IA-IV-II} = 0,773$ $p_{IA-IV} = 0,480$
Повторнобеременные, абс. (%)	34 (52,3)	38 (58,5)	17 (56,7)	$p_{IA-II} = 0,692$ $p_{IV-II} = 0,869$
Первородящая, абс. (%)	36 (55,4)	36 (55,4)	15 (50,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,867$ $p_{IA-IV} = 1,000$
Повторнородящая, абс. (%)	29 (44,6)	29 (44,6)	15 (50,0)	$p_{IA-II} = 0,625$ $p_{IV-II} = 0,625$
Преэклампсия в анамнезе, абс (%)	9 (13,8)	2 (3,1)	0 (0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,013^*$ $p_{IA-IV} = 0,150$ $p_{IA-II} = 0,097$ $p_{IV-II} = 0,267$
Задержка роста плода в анамнезе, абс. (%)	12 (18,5)	11 (16,9)	0 (0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,044^*$ $p_{IA-IV} = 0,818$ $p_{IA-II} = 0,035^*$ $p_{IV-II} = 0,035^*$
Рождение маловесного ребенка в анамнезе, абс. (%)	4 (6,2)	1 (1,5)	0 (0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,176$ $p_{IA-IV} = 0,495$ $p_{IA-II} = 0,495$ $p_{IV-II} = 0,495$
Преждевременные роды в анамнезе, абс. (%)	7 (10,8)	6 (9,2)	2 (6,7)	$p_{IA-IV-II} = 0,186$ $p_{IA-IV} = 1,000$ $p_{IA-II} = 0,715$ $p_{IV-II} = 1,000$
Внематочная беременность в анамнезе, абс. (%)	1 (2,0)	3 (4,7)	0 (0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,405$ $p_{IA-IV} = 0,695$ $p_{IA-II} = 0,695$ $p_{IV-II} = 0,695$
Искусственное прерывание беременности до 12 недель в анамнезе, абс. (%)	12 (18,5)	10 (15,4)	2 (6,7)	$p_{IA-IV-II} = 0,324$ $p_{IA-IV} = 0,640$ $p_{IA-II} = 0,395$ $p_{IV-II} = 0,469$
Самопроизвольный выкидыш/ неразвивающаяся беременность в анамнезе	16 (24,6)	14 (21,5)	6 (20,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,567$ $p_{IA-IV} = 0,677$ $p_{IA-II} = 0,620$ $p_{IV-II} = 0,864$

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические методы

Всем пациенткам групп исследования проводился детальный сбор социального, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, с целью выявления факторов риска задержки роста плода.

При анализе соматического анамнеза акцентировали внимание на наличие заболеваний: эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, патологии рефракции органов зрения.

Особое внимание уделяли акушерско-гинекологическому анамнезу: паритету, менструальной и репродуктивной функции, количеству неразвивающихся беременностей, искусственных и самопроизвольных аборт, внематочных беременностей в анамнезе, гинекологических заболеваний, наличие в анамнезе оперативных вмешательств, преждевременных родов, преэклампсии, задержки роста плода, рождении маловесных детей, антенатальной гибели и ранней неонатальной смертности в анамнезе.

За исключением плацента-ассоциированных осложнений данной беременности акцентировали внимание на: ранний токсикоз беременных, угрожающий выкидыш, угрозу преждевременных родов, ретрохориальную гематому, анемию беременных, гестационный пиелонефрит, инфекционно-воспалительные заболевания.

Ведение беременности согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01 ноября 2012 года №572н, от 20 октября 2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», от 31 июля 2020 №803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

2.3.2. Ультразвуковое исследование и доплерометрическое исследование в системе «мать-плацента-плод»

Комплексное ультразвуковое и доплерометрическое исследование фетоплацентарной системы выполняли в родильном доме ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» на аппарате General Electric Voluson S10 (США).

На основании формул предложенных В.Н. Демидовым и соавт. (1987), F.P. Hadlock и соавт. (1984) по биометрическим показателям проводился расчет предполагаемой массы плода. Сопоставляли показатели фетометрии с нормативными показателями для гестационного срока.

Допплерография в системе «мать-плацента-плод» имеет важное значение в диагностике задержки роста плода. Оценку кровотока в маточных артериях, в артерии пуповины и средней мозговой артерии проводили по характеру кривых скоростей. Для оценки характера кривых скоростей применяли значения индекса резистентности и пульсационного индекса. Церебро-плацентарное отношение (ЦПО) рассчитывали, как отношение пульсационного индекса в средней мозговой артерии / пульсационному индексу в артерии пуповины.

2.3.3. Кардиотокографическое исследование

Всем беременным, с 30 недель гестации оценивали состояние плода с использованием антенатальной кардиотокографии плода (КТГ) на аппарате GE Healthcare Corometrics 250CX Series (США) с использованием ультразвукового датчика, отведенного для записи частоты сердечных сокращений плода и тензодатчика токографа отведенного для анализа тонуса и сократительной активности матки.

Анализ кардиотокографического исследования проводился на основании рекомендации FIGO (2015) и включал оценку вариабельности базального ритма сердечных сокращений плода, количество, амплитуду осцилляций, акцелераций и децелераций. Для расшифровки показателей использовали балльную шкалу Fisher.

2.3.4. Клинические фенотипы задержки роста плода

В рамках первого этапа проведено ретроспективное исследование 389 историй беременности и родов с задержкой роста плода из них 49 (12,6%) наблюдений с неблагоприятными перинатальными исходами (ранняя неонатальная смертность и антенатальная гибель плода).

Ссылаясь на ранее опубликованные работы с использованием клинической классификации малого для гестационного возраста плода и преждевременных родов, мы предложили клиническую классификацию задержки роста плода (Villar J. et al., 2012; Ruiz-Martinez S. et al., 2022).

Беременные с задержкой роста плода классифицированы в соответствии с факторами риска развития данной патологии: материнские, плацентарные, плодовые (таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Факторы риска ЗРП (материнские, плацентарные, плодовые)

Материнские	
Гипертензивные нарушения по время беременности	<ul style="list-style-type: none"> • Гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) • Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) • Преэклампсия • Эклампсия
Хронические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Варикозная болезнь • Миопия различной степени • Хронический гломерулонефрит • Хронический пиелонефрит • Хронический гастрит
Инфекции	<ul style="list-style-type: none"> • Хронические инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В и С). • Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID 19, инфекционно-воспалительные заболевания в течении беременности.
Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)	<ul style="list-style-type: none"> • Экстракорпоральное оплодотворение
Плодовые	
Преждевременные роды	<ul style="list-style-type: none"> • в сроки беременности 22 недели – 36^б недель
Плацентарные	
Кровотечение во втором и третьем триместре	<ul style="list-style-type: none"> • Предлежание плаценты • ПОНРП • Ретрохориальная гематома • Рецидивирующие ретрохориальные гематомы

Сформировано семь клинических фенотипов задержки роста плода.

Клинические фенотипы связанные с состоянием матери: «гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции», «хронические заболевания матери», «вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)».

При постановке диагноза гипертензивные расстройства во время беременности применены критерии Клинических рекомендаций МЗ РФ «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» от 2021 года.

Клинический фенотип, связанный с состоянием плода – «преждевременные роды».

При установлении диагноза преждевременные роды применены критерии Клинических рекомендаций МЗ РФ «Преждевременные роды» от 2020 года.

Клинический фенотип, связанный с состоянием плаценты – «кровотечение во II – III триместре».

В клинический фенотип «нет исходных факторов риска» включены беременные с задержкой роста плода без ассоциированных клинико-анамнестических проявлений.

Учитывая, что беременных с задержкой роста плода можно отнести к нескольким клиническим фенотипам, использован ступенчатый алгоритм:

I ступень – анализ уровня перинатальной смертности для каждого из семи клинических фенотипов.

II ступень – беременные с задержкой роста плода, относящиеся к нескольким клиническим фенотипам, отнесены только к одному клиническому фенотипу с наивысшим риском неблагоприятных перинатальных исходов. В результате, каждая беременная с задержкой роста плода отнесена не более, чем в один клинический фенотип.

Преждевременные роды были у 146/389 (37,8%) беременных с задержкой роста плода, между тем неблагоприятный перинатальный исход был связан или с родоразрешением до 32 недель, или с наличием осложнений беременности (тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты) потребовавших досрочного родоразрешения.

Используя ступенчатый алгоритм, преждевременные роды отнесены в отдельный клинический фенотип в случае спонтанных родов. Данный клинический фенотип включил 51/389 (13,1%) беременных с задержкой роста плода.

Учитывая частоту неблагоприятных перинатальных исходов, оценена значимость каждого клинического фенотипа и произведено деление клинических фенотипов на три модели риска.

2.3.5. Патогистологическое исследование последов

Патогистологическое исследование последов проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница ДЗ г. Москвы».

Макроскопическое и микроскопическое исследование последов проводилось согласно принятому протоколу «Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты, Класс XV и XVI МКБ-10. Беременность, роды и послеродовый период. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде». Клинические рекомендации. RPS 15.1 (2017).

Макроскопическое исследование включало: осмотр и описание пуповины, плодных оболочек и ворсинчатой части последа, определение плацентарно-плодного коэффициента (ППК – отношение массы плаценты к массе плода).

Для проведения микроскопического исследования последов проводилась вырезка 8 образцов, включающая по 2 фрагмента: пуповины, ролла из плодных оболочек, базальной пластинки с ворсинчатой, децидуальной пластины с ворсинами. Фиксация материала проводилась формалином забуферным 10%, обработка проводилась в аппарате гистологической проводки и заливали парафином. Стандартные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали с помощью световой микроскопии.

Микроскопическое исследование включало: последовательный анализ срезов пуповины, анализировали оба ролла оболочек, анализ ворсинчатой части (по два среза хориальной и базальной пластины, анализ дифференцировки ворсин).

Патологические изменения последов распределены по подгруппам: материнские стромально-сосудистые поражения, фетальные стромально-сосудистые поражения, инфекционно-воспалительные поражения, иммунные воспалительные поражения и другие процессы плаценты.

Гистологические поражения, связанные с ЗРП, были классифицированы согласно консенсусу Amsterdam Placental Workshop Group (Khong T.Y.). Согласно этой классификации, сосудистые поражения были разделены две категории: материнская сосудистая мальперфузия и фетальная сосудистая мальперфузия.

Материнская сосудистая мальперфузия включает: ранние и поздние инфаркты, ретроплацентарное кровоизлияние, дистальная гипоплазия ворсин, ускоренное созревание ворсин, децидуальная артериопатия. Фетальная сосудистая мальперфузия включает: поражения пуповины, тромбоз сосудов плода, интрамуральное отложение фибрина, наличие аваскуляризованных ворсин и кариорексис.

2.3.6. Оценка состояния новорожденных

Состояние детей при рождении оценивалось врачом – неонатологом или детским реаниматологом с учетом критериев: оценка на 1-й и 5-й минутах жизни по шкале Апгар, антропометрических данных (вес, рост, окружность головы и грудной клетки). Оценка антропометрических данных проводилась по перцентильным кривым. Проводился анализ раннего адаптационного периода и раннего неонатального периода.

2.3.7. Специальные методы исследования

Определение аутоиммунные антител методом ЭЛИ-П-Комплекс

Всем участницам исследования был выполнен забор проб венозной крови в стандартных условиях из кубитальной вены. Анализ определения аутоиммунных антител Ig G, а также изменения иммунореактивности методом ЭЛИ-П Комплекс проводилось в лаборатории ООО «Медицинский исследовательский центр «Иммункулус».

С помощью твердофазного иммуноферментного анализа проводилось определение сывороточного содержания аутоиммунных антител к 12 антигенам с использованием стандартных наборов иммунореагентов ЭЛИ-П Комплекса (репродуктивное здоровье женщин), разработанного Медицинским исследовательским центром «Иммункулус» г. Москва, Россия (рег. уд № ФСР 2009/04550 от 23.03.09).

Полученные порции крови в стерильных пробирках определяли на 30 минут в термостат при температуре +37 °С, затем 1 – 2 ч держали при комнатной температуре до формирования сгустка. После шприцем удаляли сыворотку.

Полученные порции сыворотки крови центрифугировали 10 мин при 1000 g. Перед проведением анализа исследуемые порции сыворотки прогревали при температуре + 56 °С на протяжении 30 минут.

Перед проведением анализов готовили рабочие разведения сывороток. Для этого к 10 мкл каждой из анализируемых сывороток добавляли 2000 мкл рабочего буферного раствора для разведения проб и перемешивали с использованием вортекса.

Оценка результатов проводилась количественным методом (в усл. ед.) и на основании цветных гистограмм. Гистограмма может иметь зеленые, желтые и красные участки в соответствии со значениями и их отклонениями от нормальных, за норму принимали значение от -15 % до +10 %.

Столбцы гистограммы отражают отклонения в содержании маркерных молекул. Отклонения выше отметки +10% (в положительной зоне), ниже -15% (в отрицательной зоне) может свидетельствовать о формирующихся или существующих изменениях в соответствующих тканях или органах. Столбики достигают «красной зоны» при высоком титре естественных аутоантител, что свидетельствует об активном патологическом процессе повышенной интенсивности.

Панель ЭЛИ-П-Комплекс показывает профиль соотношения между 12 аутоиммунных антител. Единицей измерения аутоантител является % (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – ЭЛИ-П-Комплекс

Функционально-клинические характеристики аутоиммунных АТ	Аутоиммунные антитела к антигену
АТ-маркеры анти-ХГЧ синдрома	ХГЧ (human chorionic gonadotropin) – хорионический гонадотропин человека, гормон, необходимый для nidации зиготы и развития плаценты.
АТ-маркеры инфекционно-воспалительных, рубцово-спаечных и аутоиммунных процессов	ДНК (DNA) – антигенный компонент любых типов клеток
	В2-GP (β_2 -glycoprotein/ β_2 -гликопротеин) – основной фосфолипидсвязывающий белок плазмы крови
	Коллаген Коллаген II типа – основной белок соединительного матрикса.
	Fc-IgG (fragment crystallisable of immunoglobulin G) – константный фрагмент молекул иммуноглобулинов класса IgG.
АТ-маркеры изменений в островках Лангерганса	Инсулин – гормон пептидной природы
АТ-маркеры изменений в ткани щитовидной железы	Тироглобулин – специфический компонент цитоплазмы клеток щитовидной железы
АТ-маркеры изменений в центральной и/или периферической нервной системе	Белок S100 – регулятор морфогенеза и дифференцировки многих типов клеток.
АТ-маркеры изменений в органах малого таза	Spr (surface antigen of germ cell and prostate) – общий для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген
АТ-маркеры изменений в сосудах и системе гемостаза	TrM (thrombocyte membrane protein) – белок мембраны тромбоцитов
	ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – цитоплазматический антиген клеток эндотелия сосудов.
АТ-маркеры изменений в ткани почек	KiMS (membrane antigen of glomerular cells) – мембранный антиген клеток клубочков почек

2.4. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS statistic 28.0.1 и StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Оценку количественных показателей на предмет нормальности распределения оценивали посредством критериев Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова.

При нормальном распределении количественные данные описывали при помощи M – средней арифметической величины и SD – стандартного отклонения, с границами 95% доверительного интервала – 95% ДИ.

При условии отсутствия нормального распределения количественные показатели представляли при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1 - Q3$).

Данные для категориальных переменных представлены в виде абсолютных величин и процентных долей.

При нормальном распределении две группы по количественным показателям сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента, где условием является равенство дисперсий, а при ненормальном распределении две группы по количественным данным сравнивали с использованием U -критерия Манна-Уитни.

Статистический анализ трех и более групп по количественным показателям, с условием нормального распределения выполнялось с применением однофакторного дисперсионного анализа, а при отсутствии от нормального распределения оценивалось с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

Апостериорные сравнения при нормальности распределения оценивались с применением критерия Геймса-Хауэлла (при условии неравных дисперсий), а при отличии от нормального распределения с использованием критерия Данна с поправкой Холма.

Критерия хи-квадрат Пирсона (при значении ожидаемых явлений больше 10) использования для сравнения частотных показателей при оценке многопольных таблиц сопряженности, точного критерия Фишера (при значении ожидаемых явлений меньше 10)

С помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) устанавливали диагностическую значимость, разделяющее значение количественного признака в точке cut-off оценивалось по наивысшему значению индекса Юдена.

Диагностическая ценность комбинации ауто-АТ при ранней и поздней манифестации ЗРП, проводилась посредством метода логистической регрессии.

Мерой определенности, показывающей на часть дисперсии, которая должна быть объяснена с использованием логистической регрессии, является коэффициент R^2 Найджелкерка.

(*) – различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические фенотипы задержки роста плода. Течение беременности и родов

На первом этапе работы проведено ретроспективное исследование, с целью выделения клинических фенотипов задержки роста плода.

В рамках первого этапа исследования сформировано 7 клинических фенотипов ЗРП, проведен сравнительный анализ течения беременности, акушерских и перинатальных исходов при различных клинических фенотипах ЗРП.

В результате ретроспективного анализа (первого этапа исследования) 389 историй беременных с задержкой роста плода, сформировано семь клинических фенотипов ЗРП в соответствии с основными состояниями матери, плода и плаценты (таблица 3.1).

Из 389 наблюдений ретроспективного исследования беременных с задержкой роста плода, отмечено 28 (7,2%) наблюдений мертворождений, 21 (5,4%) наблюдений ранней неонатальной смертности, 85 (21,9%) новорожденных госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 3.1 – Клинические фенотипы задержки роста плода

Клинические фенотипы	Абс.	%
«Гипертензивные нарушения во время беременности»	114	29,3
«Инфекции»	65	16,7
«Хронические заболевания матери»	51	13,1
«Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)»	15	3,9
«Преждевременные роды»	51	13,1
«Кровотечение во втором и третьем триместре»	27	6,9
«Нет исходных факторов риска»	66	17

При анализе возраста матери в клинических фенотипах «гипертензивные нарушения во время беременности», «ВРТ», «инфекции», «преждевременные роды», «кровотечение во втором и третьем триместре», «нет исходных факторов риска» достоверно значимых различий не выявлено. При анализе возраста матери в группе клинического фенотипа «хронические заболевания», по сравнению с группами клинических фенотипов «гипертензивные нарушения во

время беременности», «инфекции», «ВРТ», «преждевременные роды», «кровотечения во II и III триместре», «нет исходных факторов риска», выявлены статистически значимые различия ($p = 0,048$). Средний возраст в фенотипе ЗРП «хронические заболевания матери» составил 30 лет.

Анализ зависимости индекса массы тела, никотиновой зависимости от клинических фенотипов задержки роста плода не показал статистически значимых различий (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Оценка возраста и ИМТ беременных в зависимости от клинической классификации задержки роста плода

Клинические фенотипы ЗРП	Возраст, года $M \pm SD/Me$	ИМТ (индекс массы тела) кг/м ² , абс, %				
		Нормальная масса тела, (18,5 – 24,9) n = 76	Избыточная масса тела, (25,0 – 29,9) n = 15	Ожирение, степени		
				1 ст. (30,0 – 34,9) n = 24	2 ст. (35,0 – 39,9) n = 12	3 ст. (> 40) n = 3
«Гипертензивные нарушения во время беременности»	32 ± 6	22 (57,9)	6 (15,8)	5 (13,2)	4 (33,3)	1 (5)
«Инфекции»	31	10 (45,5)	2 (9,1)	5 (22,7)	4 (33,3)	1 (11,1)
«Хронические заболевания матери»	30*	13 (76,5)	1 (5,9)	1 (5,9)	2 (16,7)	0 (0,0)
«ВРТ»	37 ± 4	4 (80,0)	0 (0,0)	1 (20)	0 (0,0)	0 (0,0)
«Преждевременные роды»	33 ± 7	9 (52,9)	0 (0,0)	6 (35,3)	2 (16,7)	0 (0,0)
«Кровотечения во II – III триместре»	33	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
«Нет исходных факторов риска»	31 ± 5	13 (61,9)	4 (18,2)	4 (18,2)	0 (0,0)	1 (12,5)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия при сравнении возраста в клиническом фенотипе «хронические заболевания матери» и клинических фенотипах ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции», «ВРТ», «преждевременные роды», «кровотечения во II – III триместрах», «нет исходных факторов риска».

При анализе срока родоразрешения выявлены достоверно значимые различия в клиническом фенотипе ЗРП «преждевременные роды» – 26 недель ($Q_1 - Q_3 26 - 27$) ($p < 0,001$) и «нет исходных факторов риска» – 38 недель ($Q_1 - Q_3 37 - 39$) ($p < 0,001$). В клиническом фенотипе

ЗРП «преждевременные роды» в большинстве случаев беременность завершилась ранними преждевременными родами. В клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска» и «вспомогательные репродуктивные технологии» беременность завершилась своевременными родами. Медиана срока родоразрешения в клиническом фенотипе «вспомогательные репродуктивные технологии» составила 38 недель ($Q_1 - Q_3$ 37 – 38). При анализе сроков родоразрешения в клинических фенотипах «гипертензивные нарушения во время беременности», «хронические заболевания матери», «инфекции», «кровотечения во II – III триместре» достоверно значимых различий не выявлено, беременности данных групп завершились поздними преждевременными родами. Срок родоразрешения в фенотипе ЗРП «гипертензивные расстройства во время беременности» составил 36 недель ($Q_1 - Q_3$ 31 – 37), в фенотипе «хронические заболевания матери» – 36 недель ($Q_1 - Q_3$ 34 – 38), «инфекции» – 36 недель ($Q_1 - Q_3$ 34 – 37), «кровотечения во втором и третьем триместре» – 36 недель ($Q_1 - Q_3$ 36 – 37).

При сравнительном анализе метода родоразрешения, отмечено, что у 234 (60%) женщин беременность завершились абдоминальным родоразрешением и 155 (39,8%) – родами через естественные родовые пути ($p = 0,001$).

Частота нарушений маточно-плацентарного кровотока (МПК) в фенотипе ЗРП «гипертензивные расстройства во время беременности» составила 57% ($n = 65$; $p = 0,559$), «инфекции» – 60% ($n = 39$; $p = 0,753$), «кровотечения во втором и третьем триместре» – 59,3% ($n = 16$; $p = 0,953$), «хронические заболевания матери» – 76,5% ($n = 39$; $p = 0,007$), «вспомогательные репродуктивные технологии» – 80% ($n = 12$; $p = 0,297$), «преждевременные роды» – 52,9% ($n = 27$; $p = 0,037$), «нет исходных факторов риска» – 53% ($n = 35$; $p = 0,257$).

Частота нарушений фетоплацентарного кровотока (ППК) в клиническом фенотипе ЗРП «гипертензивные расстройства во время беременности» составила 21,1% ($n = 24$; $p = 0,149$), «инфекции» – 30,8% ($n = 20$; $p = 0,340$), «хронический заболевания» – 11,8% ($n = 6$; $p = 0,013$), «вспомогательные репродуктивные технологии» – 20,8% ($n = 3$; $p = 0,587$), «преждевременные роды» – 35,3% ($n = 18$; $p = 0,106$), «кровотечения во втором и третьем триместре» – 25,9% ($n = 7$; $p = 0,915$), «нет исходных факторов риска» – 53% ($n = 23$; $p = 0,073$).

При сравнительном анализе частоты сочетанного нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока в клиническом фенотипе «гипертензивные нарушения во время беременности» выявлены достоверно значимые различия (16,7%; $n = 19$; $p = 0,044$). Частота сочетанных нарушений МПК и ППК в клиническом фенотипе ЗРП «инфекции» составила 6,2% ($n = 4$; $p = 0,133$), «хронические заболевания матери» – 9,8% ($n = 5$, $p = 0,668$), «преждевременные роды» – 11,8% ($n = 6$, $p = 0,968$), «кровотечения во втором и третьем триместре» – 11,1% ($n = 3$, $p = 0,992$), «нет исходных факторов риска» 12,1% ($n = 8$, $p = 0,884$). В клиническом фенотипе

«вспомогательные репродуктивные технологии» не наблюдалось одновременного нарушений МПК и ППК (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели доплерометрии в зависимости от клинических фенотипов задержки роста плода

Клинические фенотипы, абс. (%)	Нарушение МПК абс. (%)	Нарушение ППК абс. (%)	Нарушение МПК и ППК абс. (%)	Критическое нарушение ППК абс. (%)
«Гипертензивные нарушения во время беременности» (n = 114)	65 (57,0)	24 (21,1)	19 (16,7) *	6 (5,3)
«Инфекции» (n = 65)	39 (60,0)	20 (30,8)	4 (6,2)	2 (3,1)
«Хронические заболевания матери» (n = 51)	39 (76,5) *	6 (11,8) *	5 (9,8)	1 (2,0)
«Вспомогательные репродуктивные технологии» (n = 15)	12 (80,0)	3 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
«Преждевременные роды» (n = 51)	27 (52,9) *	18 (35,3)	6 (11,8)	0 (0,0)
«Кровотечения во II – III триместре» (n = 27)	16 (59,3)	7 (25,9)	3 (11,1)	1 (3,7)
«Нет исходных факторов риска» (n = 66)	35 (53,0)	23 (34,8)	8 (12,1)	0 (0,0)

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия при сравнении показателей доплерометрии в клинических фенотипов ЗРП.

Частота критического нарушения ППК (нулевой/реверсный кровоток в артерии пуповины) в клиническом фенотипе ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности» составила 5,3% (n = 6; p = 0,369), в клинических фенотипах «хронические заболевания матери» – 2% (n = 1; p = 0,498), «инфекции» – 3,1% (n = 2; p = 0,801), «кровотечение во II – III триместре» – 3,7% (n = 1; p = 0,946). В фенотипах «вспомогательные репродуктивные технологии» и «нет

исходных факторов риска», «преждевременные роды» наблюдений критического нарушения ППК не отмечено.

Нарушение церебро-плацентарного отношения наблюдалось в 4 наблюдениях в фенотипе «гипертензивные нарушения у матери» (3,5%; $p = 0,202$) и в 3 наблюдениях в клиническом фенотипе «преждевременные роды» (5,9%; $p = 0,051$).

По данным ультразвукового исследования маловодие отмечено в 47 (41,2%) наблюдениях, в клиническом фенотипе «гипертензивные расстройства во время беременности»; в 20 (39,2%) наблюдениях, в фенотипе «хронические заболевания матери»; в 5 (33,3 %) – «ВРТ»; в 31 (47,7) – «инфекции»; в 21 (41,2) – «преждевременные роды»; в 19 (73,1) – «кровотечения во II и III триместре»; 26 (39,4) – «нет исходных факторов риска».

Многоводие в 8 (12,3%) наблюдениях встречалось в клиническом фенотипе «инфекции», в 4 (6,2%) – в фенотипе «преждевременные роды», по 3 (2,6%; 5,9%) наблюдения в фенотипе задержки роста плода «гипертензивные расстройства во время беременности», «хронические заболевания матери». В фенотипах «вспомогательные репродуктивные технологии», «кровотечения во втором и третьем триместре», «нет исходных факторов риска» многоводия не отмечалось.

3.2. Значение классификации клинических фенотипов в прогнозировании неблагоприятных исходов

С целью решения поставленных задач, на первом этапе исследования (ретроспективном) проведен анализ перинатальных исходов у 389 беременных при различных клинических фенотипах задержки роста плода.

Анализ массово-ростовых показателей и оценке по шкале Апгар показал статистически значимые различия в клиническом фенотипе «преждевременные роды» и «нет исходных факторов риска» (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Перинатальные исходы в зависимости от клинических фенотипов ЗРП

Клинические фенотипы ЗРП	Масса новорожденных, г Me (Q ₁ – Q ₃)	Рост новорожденных, см Me (Q ₁ – Q ₃)	Шкала Апгар 1-й минуте, баллы Me (Q ₁ – Q ₃)	Шкала Апгар 5-й минуте, баллы Me (Q ₁ – Q ₃)
«Гипертензивные нарушения во время беременности»	1700 (992 – 2228)	42 (36 – 46)	6 (4 – 7)	7 (4 – 8)
«Инфекции»	1990 (1480 – 2250)	45 (44 – 46)	6 (4 – 7)	7 (4 – 8)
«Хронические заболевания матери»	1800 (1370 – 2170)	44 (42 – 45)	7 (6 – 7)	8 (7 – 8)
«ВРТ»	2280 (2170 – 2290)	45 (44 – 46)	7 (7 – 7)	7 (4 – 8)
«Преждевременные роды»	650 (585 – 780)*	34 (32 – 37)*	4 (5 – 6) *	5 (5 – 6)*
«Кровотечения во II – III триместре»	1750 (1650 – 1950)	44 (43 – 45)	5 (4 – 7)	6 (3 – 8)
«Нет исходных факторов риска»	2250 (1980 – 2358)*	46 (44 – 46)*	7 (7 – 8)*	8 (7 – 8)*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия в клинических фенотипах «преждевременные роды» и «нет исходных факторов риска».

Масса новорожденных в клиническом фенотипе «преждевременные роды» составила 650 (585 – 780) г ($p < 0,001$), в клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска» – 2250 (1980 – 2358) г ($p < 0,001$). Рост новорожденных в клиническом фенотипе «преждевременные роды» составил 34 (32 – 37) см ($p < 0,001$), в клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска» – 46 (44 – 46) см ($p = 0,002$).

Низкая и экстремально низкая масса новорожденных отмечена в клиническом фенотипе ЗРП «преждевременные роды». Наибольшие массово-ростовые показатели были в клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска» по сравнению с общей когортой ЗРП.

Оценка на 1-й минуте (по шкале Апгар) в клиническом фенотипе «преждевременные роды» составила 4 (5 – 6) балла ($p < 0,001$), на 5 минуте – 5 (4 – 6) баллов ($p < 0,001$). В клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска», оценка по шкале Апгар (на 1 и 5 минутах) составила 7 (7 – 8) баллов ($p = 0,004$; $p = 0,006$).

При анализе перинатальных исходов у новорожденных, родившихся с задержкой роста в зависимости от клинических фенотипов, были выявлены статистически значимые различия.

Показания к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения ($n = 234$), по частоте среди клинических фенотипов ЗРП распределились следующим образом:

«гипертензивные нарушения во время беременности» – 87/234 (37,2%), «инфекции» – 33/234 (14,1%), «преждевременные роды» и «нет исходных факторов риска» по 30/234 (по 12,8%) наблюдений, «кровотечения во II – III триместрах беременности» и «хронические заболевания матери» по 24/234 (по 10,3%) «ВРТ» – 6/234 (2,6%). Наименьшая доля оперативных родов в фенотипе ЗРП «ВРТ», а наибольшая – в клиническом фенотипе ЗРП «гипертензивные расстройства во время беременности».

Следует отметить, в клиническом фенотипе задержки роста плода «нет исходных факторов риска» отмечено 30/234 (12,8%) наблюдений абдоминального родоразрешения путем операции кесарева сечения, что свидетельствует о сложности определения перинатального риска только на основании клинико-анамнестических данных.

Низкая оценка новорожденных по шкале Апгар (менее 7 баллов) на 5 минуте жизни ($n = 73$) распределена по клиническим фенотипам задержки роста плода следующим образом: «гипертензивные нарушения во время беременности» – 17/73 (23,3%), «преждевременные роды» – 20/73 (27,4%), «инфекции» – 15/73 (20,5%), «кровотечение во II-III триместре» – 7/73 (9,6%), «нет исходных факторов риска» и «хронические заболевания матери» по 6/73 (по 8,2%), «ВРТ» – 2 (2,7%). Сравнительный анализ, показал, что частота низкой оценки по шкале Апгар меньше 7 баллов была выше в клинических фенотипах ЗРП «преждевременные роды», «гипертензивные нарушения во время беременности» и «инфекции».

Частота низкой оценки новорожденных (по шкале Апгар) в фенотипе ЗРП «нет исходных факторов риска», безусловно, свидетельствует о необходимости особых подходов к диагностике и родоразрешению при данном фенотипе задержки роста плода.

Новорожденные с задержкой роста, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии ($n = 85$), в зависимости от различных фенотипов ЗРП распределены следующим образом: «преждевременные роды» – 23/85 (27,1%), «гипертензивные расстройства во время беременности» – 21/85 (24,7%) «инфекции» – 17/85 (20%), «кровотечение во втором и третьем триместре» – 8/85 (9,4%). Новорожденные нуждались в реанимации и интенсивной терапии с одинаковой частотой (по 7 наблюдений – 8,2%), в клинических ЗРП «хронические заболевания матери» и «нет исходных факторов риска». Наименьшее число госпитализаций в отделении реанимации и интенсивной терапии пришлось на долю фенотипа ЗРП «ВРТ» – 2/85 (2,4%) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Распределение исходов беременности по частоте при клинических фенотипах задержки роста плода

Клинические фенотипы, абс. (%)	Кесарево сечение n = 234	5-минутная оценка по шкале Апгар <7 n = 73	Госпитализация в ОРИТ n = 85	Ранняя неонатальная смертность n = 21	Мертворождение n = 28
«Гипертензивные нарушения во время беременности»	87/234 (37,2)	17/73 (23,3)	21/85 (24,7)	7/21 (33,3)	6/28 (21,4)
«Инфекции»	33/234 (14,1)	15/73 (20,5)	17/85 (20,0)	3/21 (14,3)	6/28 (21,4)
«Хронические заболевания матери»	24/234 (10,3)	6 (8,2)	7/85 (8,2)	0 (0,0)	2/28 (7,1)
«ВРТ»	6/234 (2,5)	2/73 (2,7)	2/85 (2,4)	0 (0,0)	1/28 (3,6)
«Преждевременные роды»	30/234 (12,8)	20/73 (27,4)	23/85 (27,1)	9/21 (42,9)	7/28 (25,0)
«Кровотечения во II – III триместре»	24/234 (10,3)	7/73 (9,6)	8/85 (9,4)	1/21 (4,7)	4/28 (14,3)
«Нет исходных факторов риска»	30/234 (12,8)	6/73 (8,2)	7/85 (8,2)	1/21 (4,7)	2/28 (7,1)

Особого наблюдения заслуживают перинатальные потери при различных клинических фенотипах задержки роста плода. Случаи ранней неонатальной смертности распределены по клиническим фенотипам следующим образом: «преждевременные роды» – 9/21 (42,9%), «гипертензивные нарушения во время беременности» – 7/21 (33,3%), «инфекции» – 3/21 (14,3%), «кровотечение во II-III триместре» и «нет исходных факторов риска» по 1 наблюдению (по 4,7%). В клинических фенотипах «хронические заболевания матери» и «вспомогательные репродуктивные технологии» ранней неонатальной смертности не наблюдалось.

Случаи мертворождения в зависимости от клинических фенотипов распределились следующим образом: «преждевременные роды» – 7/28 (25%), «инфекции» и «гипертензивные нарушения во время беременности» по 6 наблюдений (по 21,4%), «кровотечения во II-III триместре» – 4/28 (14,3%), «хронические заболевания матери» и «нет исходных факторов риска» по 2 наблюдений (по 7,1%). Наименьшая частота мертворождений приходилась на фенотип ЗРП «вспомогательные репродуктивные технологии» – 1/28 (3,6%).

При анализе неблагоприятных исходов отмечается, что среди причин перинатальных потерь преобладают следующие фенотипы ЗРП: «преждевременные роды» – 32,6%; «гипертензивные нарушения во время беременности» – 26,5%; «инфекции» – 18,4%; «кровотечения во втором и третьем триместре» – 10,2%; «нет исходных факторов риска» – 6,2%.

Наиболее благоприятные перинатальные исходы при задержке роста плода с минимальной частотой репродуктивных потерь и тяжелых исходов по результатам нашего исследования наблюдались в клинических фенотипах ЗРП «хронические заболевания матери» – 4,1% и «вспомогательные репродуктивные технологии» – 2% (рисунок 3.1).

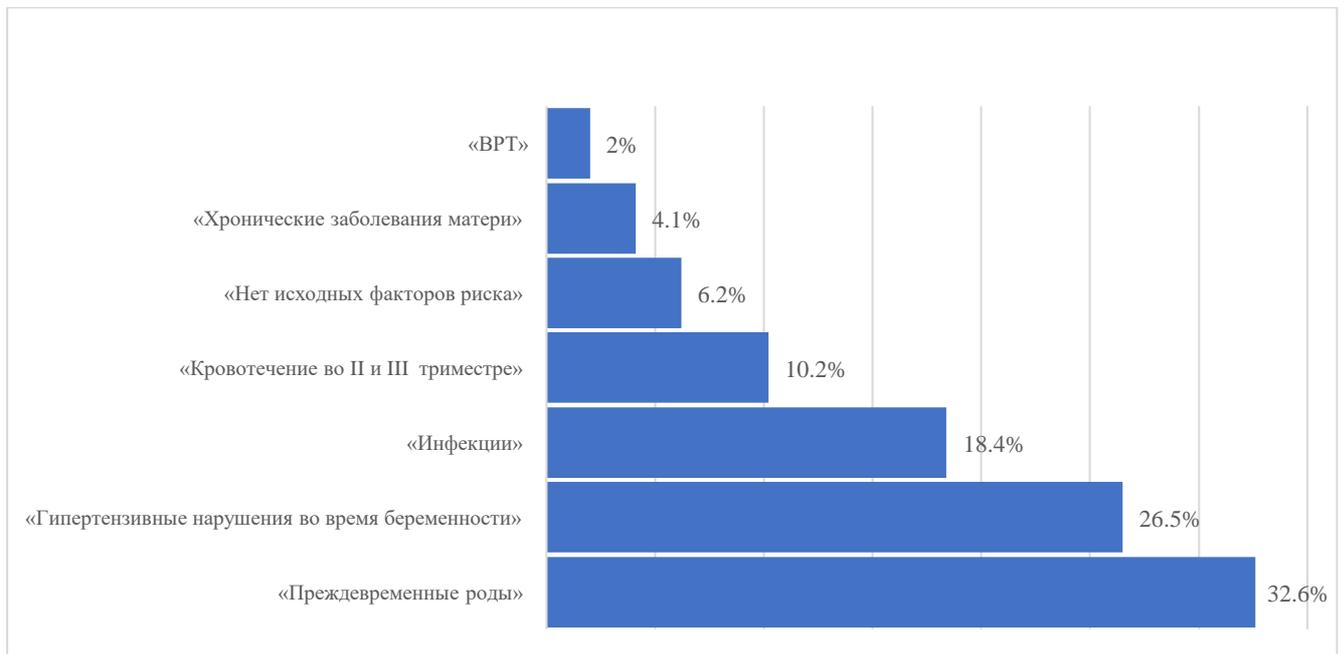


Рисунок 3.1 – Распределение перинатальных потерь при клинических фенотипах ЗРП

Учитывая разное число наблюдений в клинических фенотипах ЗРП, проведен обратный анализ, для определения частоты того или иного исхода конкретно в определенном фенотипе (рисунок 3.2).

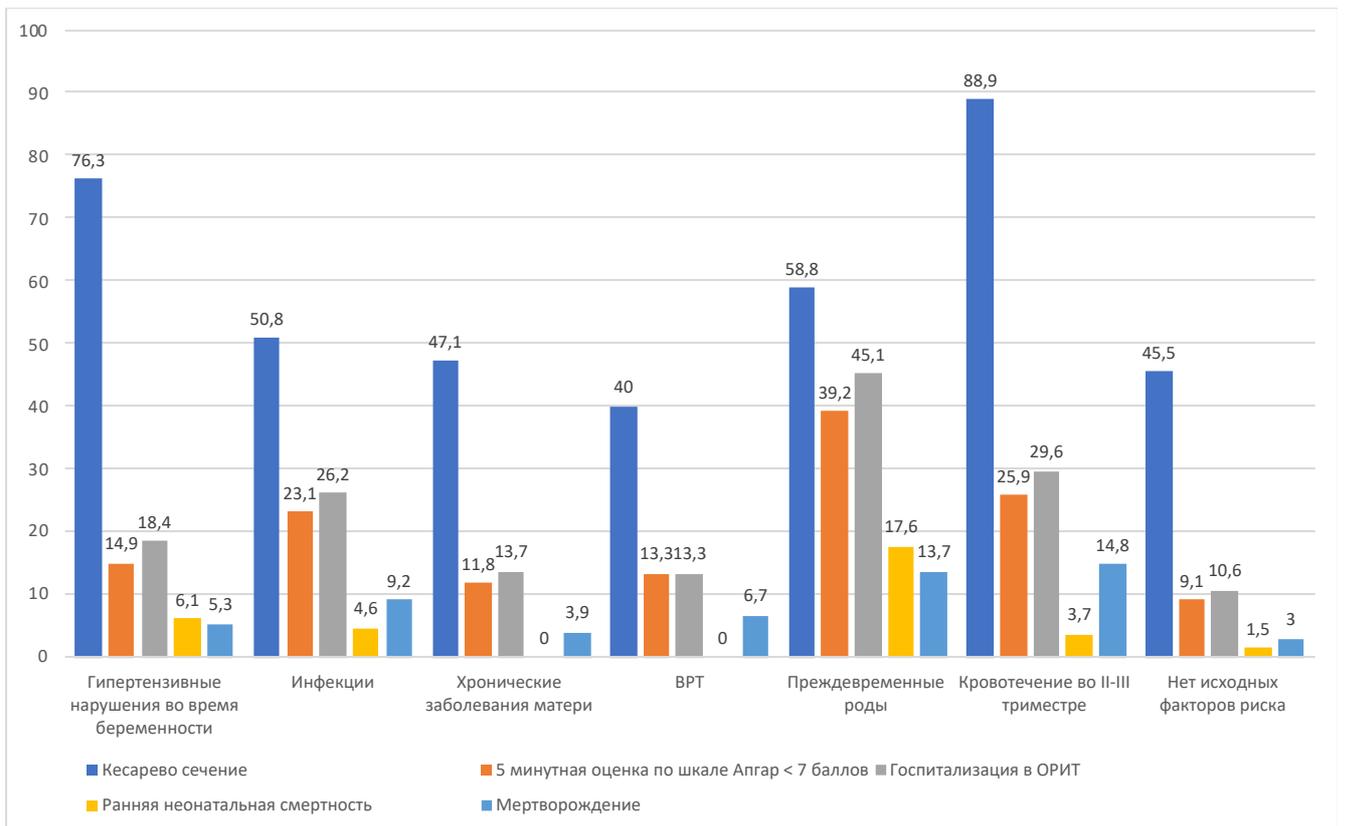


Рисунок 3.2 – Частота неблагоприятных исходов при различных клинических фенотипах задержки роста плода

В клиническом фенотипе ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности» доля оперативного родоразрешения составила 87/114 (76,3%), состояния новорожденных (по шкале Апгар) оценка на 5-й минуте < 7 баллов наблюдалась в 17/114 (14,9 %) случаев, необходимость госпитализации новорожденных в ОРИТ – 21/114 (18,4%), 7/114 (6,1%) случаев гибели ребенка в неонатальном периоде, мертворождение – 6/114 (5,3%).

В фенотипе задержки роста плода «инфекции» оперативное родоразрешение (кесарево сечение) отмечено в 33/65 (50,8%) наблюдений, 5-минутная оценка (по шкале Апгар) < 7 баллов в 15/65 (23,1%) наблюдений, госпитализация в ОРИТ – 17/65 (26,2%), ранняя неонатальная гибель плода в 3/65 (4,6%) наблюдений, мертворождение – 6/65 (9,2%).

Оперативные роды в фенотипе «хронические заболевания» – 24/51 (47,1%) наблюдений, низкая оценка по шкале Апгар в 6/51 (11,8%) наблюдений, госпитализация в ОРИТ – 7/51 (13,7%), мертворождение в 2/51 (3,9%) наблюдений.

В клиническом фенотипе ЗРП «вспомогательные репродуктивные технологии» отмечено 6/15 (40%) наблюдений родоразрешений путем операции кесарева сечения, по 2/15 (по 13,3%) наблюдений низкой оценки по шкале Апгар, необходимости госпитализации новорожденных в ОРИТ, 1/15 (6,7%) случай мертворождения.

В клиническом фенотипе ЗРП «вспомогательные репродуктивные технологии» отмечены наиболее благоприятные исходы с минимальной частотой репродуктивных потерь (только 1 случай мертворождения при тяжелой форме ЗРП), что, вероятнее всего, обусловлено, тщательным пренатальным ведением на всех этапах гестации.

Случаев ранней неонатальной смертности в клинических фенотипах «хронические заболевания матери» и «вспомогательные репродуктивные технологии» не наблюдалось.

При анализе фенотипа ЗРП «преждевременные роды», оперативные роды составили 30/51 (58,8%) наблюдений, 20/51 (39,2%) случаев низкой по шкале Апгар оценке, 23/51 (45,1%) – госпитализации новорожденных в ОРИТ, ранней неонатальной летальности – 9/51 (17,6%) , мертворождение в 7/51 (13,7%) наблюдений.

При анализе перинатальных исходов в фенотипе «кровотечение по втором и третьем триместре» частота оперативного родоразрешения составила 24/27 (88,9%), 5-минутка по шкале Апгар оценка < 7 баллов в 7/27 (25,9%) случаев, необходимость госпитализации в ОРИТ в 8/27 (29,6%) наблюдений, 1/27 (3,7%) наблюдений ранней неонатальной смертности, мертворождение в 4/27 (14,8%) наблюдений.

В клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска» оперативное родоразрешение наблюдалось в 30/66 (45,5%) наблюдений, низкая оценка по шкале Апгар в 6/66 (9,1%), госпитализация новорожденных в ОРИТ – 7/66 (10,6%) ранняя неонатальная смертность в 1/66 (1,5%) случае, мертворождение – 2/66 (3%).

В фенотипах задержки роста плода «кровотечение во втором и третьем триместрах» – 24/27 (88,9%), «гипертензивные нарушения во время беременности» – 87/114 (76,3%) и «преждевременные роды» – 30/51 (58,8%), наблюдается наибольшая частота оперативного родоразрешения. Вызывает интерес высокая частота оперативного родоразрешения в клиническом фенотипе ЗРП «нет исходных факторов риска» (45,5%), причем чаще всего показанием является декомпенсация плацентарной недостаточности и дистресс плода с задержкой развития, а также высокая частота госпитализации новорожденных в ОРИТ 7/66 (10,6%). Следовательно, необходимо дальнейшее исследование по стратификации риска родов при задержке роста плода, особенно в отсутствии очевидных факторов риска для нарушений роста плода. Клинический фенотип ЗРП «нет исходных факторов риска» чаще встречается при поздней манифестации ЗРП 51/66 (77,3%).

В фенотипах ЗРП «преждевременные роды» – 23/51 (45,1%), «кровотечение во II и III триместрах» – 8/27 (29,6%), «инфекции» – 17/65 (26,2%) и «гипертензивные нарушения во время беременности» – 21/114 (18,4%) отмечена наибольшая частота госпитализации новорожденных в ОРИТ.

В клинических фенотипах ЗРП «кровотечение во II и III триместрах» 4/27 (14,8%), «преждевременные роды» 7/51 (13,7%) и «инфекции» 6/65 (9,2%) отмечается высокая частота мертворождения.

В фенотипе «преждевременные роды» наибольшая частота ранней неонатальной смертности 9/51 (17,6%). Минимальные перинатальные потери были в клинических фенотипах «хронические заболевания матери» и «вспомогательные репродуктивные технологии».

3.3. Течение беременности и родов при ранней и поздней манифестации задержки роста плода

В соответствии с поставленными задачами, в рамках проспективного исследования (второго этапа), осуществлялся сравнительный анализ течения беременности и родов 130 беременных с ЗРП (65 беременных с ранней манифестацией ЗРП, 65 с поздней манифестацией ЗРП) и 30 беременных с физиологическим течением беременности.

Беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий отмечена у 2 (3,1%) беременных в подгруппе ранней формы ЗРП, у 3 (4,6%) беременных в подгруппе с поздней формы ЗРП (таблица 3.6)

Таблица 3.6 – Репродуктивная функция беременных исследуемых групп

Репродуктивная функция, абс. (%)	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Самопроизвольная беременность	63 (96,9)	62 (95,4)	30 (100)	p _{IA-IV-II} = 0,485
Беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий	2 (3,1)	3 (4,6)	0 (0,0)	

Проведен анализ оценки риска развития ЗРП и преэклампсии по данным первого пренатального скрининга с использованием программы Astraia (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Риск развития ранней и поздней формы ЗРП по данным скрининга первого триместра

Показатель, абс. (%)	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Высокий риск развития ЗРП	30 (46,2)	24 (36,9)	4 (13,3)	p _{IA-IV-II} = 0,038* p _{IA-IV} = 0,493 p _{IA-II} = 0,024* p _{IV-II} = 0,101
Низкий риск развития ЗРП	29 (44,6)	32 (49,2)	21 (70,0)	
I пренатальный скрининг не проводился	6 (9,2)	9 (13,9)	5 (16,7)	

При анализе высокого и низкого риска ЗРП при ранней (46,2% против 44,6%) и поздней (36,9% против 49,2%) манифестации ЗРП статистически значимых различий не выявлено. Высокий риск задержки роста плода статистически значимо чаще встречался в подгруппе ранней манифестации ЗРП и в подгруппе поздней манифестации ЗРП, чем в контрольной группе ($p = 0,009$; $p = 0,038$).

Низкий риск задержки роста плода встречался почти у половины беременных в группе ранней и поздней манифестации ЗРП, что свидетельствует о низкой прогностической значимости первого пренатального скрининга с использованием программы Astraia.

Риск развития преэклампсии по данным первого пренатального скрининга отмечен более чем у половины беременных группы ранней манифестации ЗРП – 34 (52,3%) ($p = 0,005$) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Риск развития преэклампсии при ранней и поздней форме ЗРП по данным первого пренатального скрининга

Показатель, абс. (%)	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Высокий риск развития ПЭ	34 (52,3)	25 (38,5)	4 (13,3)	p _{IA-IV-II} = 0,010 p _{IA-IV} = 0,270 p _{IA-II} = 0,005* p _{IV-II} = 0,089
Низкий риск развития ПЭ	25 (38,5)	31 (47,7)	21 (70)	
I пренатальный скрининг не проводился	6 (9,2)	9 (13,8)	5 (16,7)	

Большой части пациенток основной группы, с осложненным течением беременности, с высокими рисками ЗРП и преэклампсии по данным первого пренатального скрининга не

проводилась профилактика низкими дозами ацетилсалициловой кислотой (по 150 мг/ день) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Профилактика задержки роста плода и преэклампсии, в зависимости от фенотипа

Профилактика ЗРП и ПЭ, абс. (%)	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Проводилась	16 (24,6)	10 (15,4)	4 (13,3)	p _{IА-IV-II} = 0,282
Не проводилась	49 (75,4)	55 (84,6)	26 (86,7)	

Проведен анализ течения беременности в группах исследования.

Рвота беременных встречалась в 9 (13,8%) наблюдениях в подгруппе ранней манифестации задержки роста плода, в 12 (18,5%) – в подгруппе поздней манифестацией ЗРП, в 4 (13,3%) – в группе сравнения, достоверных различий не выявлено ($p = 0,715$).

Сравнительный анализ показал, что у беременных с ранней манифестацией задержки роста плода, частота угрозы прерывания беременности в первом ($n = 22$; 33,8%; $p = 0,044$) и втором триместре ($n = 30$; 46,2%; $p < 0,001$), а также угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы ($n = 8$; 12,3%; $p = 0,027$), достоверно значимо выше, чем у беременных с поздней формой ЗРП и группы контроля.

При проведении сравнительного анализа наличия острого кольпита во II триместре выявлены достоверно значимые различия ($p = 0,048$). Частота острого кольпита во втором триместре преобладала в подгруппе раннего фенотипа задержки роста плода ($n = 10$; 15,4%), по сравнению с подгруппой позднего фенотипа ЗРП ($n = 3$; 4,6%) и группой сравнения ($n = 1$; 3,3%). При анализе острого кольпита в первом и третьем триместре достоверно значимых различий не выявлено ($p = 0,433$; $p = 0,786$).

Обострение хронического цистита во II триместре наблюдалось у 7 (10,8%) беременных с ранней манифестацией ЗРП, и у 4 (6,2%) с поздней манифестацией задержки роста плода ($p = 0,149$), что статистически не значимо.

Оперативное вмешательство во время беременности во II триместре встречалось в основной группе: 1 (1,5%) случай в подгруппе ранней манифестации ЗРП, показанием к оперативному вмешательству был острый аппендицит, 1 (1,5%) случай в подгруппе поздней манифестации задержки роста плода по поводу перекрута ножки кисты яичника ($p = 0,792$).

В III триместре в подгруппе поздней манифестации задержки роста плода, статистически значимо чаще течение беременности осложнялось угрозой преждевременных родов ($n = 19$; 29,2%) ($p = 0,001$) по сравнению с ранней манифестацией ЗРП ($n = 4$; 6,2%) и группой сравнения ($n = 3$; 10%).

Беременность с поздней манифестацией задержки роста плода в III триместре чаще осложнялась гестационным пиелонефритом – 4 (6,2%) ($p = 0,05$), в подгруппе ранней манифестации ЗРП и в группе сравнения случаев гестационного пиелонефрита не отмечено.

При анализе формирования истмико-цервикальной недостаточности во всех триместрах достоверных различий не выявлено ($p = 0,535$). Необходимость оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности наблюдалась у 3 (4,6%) беременных с ранней манифестацией задержки роста плода и 2 (3,1%) беременных с поздней манифестацией ЗРП ($p = 0,485$). Установка акушерского пессария у 1 (1,5%) беременной с поздней манифестацией задержки роста плода ($p = 0,479$).

Различия не были достоверно значимыми при анализе частоты холестаза беременных в группах исследования ($p = 0,188$).

При проведении сравнительного анализа анемии легкой и средней степени, установлено, что частота анемий статистически значимо выше в группе задержки роста плода. Частота анемии легкой и средней степени при ранней манифестации ЗРП составила 25 (38,5%), при поздней манифестации ЗРП – 21 (32,3%), в группе контроля – 4 (13,3) ($p = 0,048$).

Достоверных различий не было получено при анализе острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей, новой коронавирусной инфекции COVID-19 во всех триместрах беременности ($p > 0,05$). Следует отметить, что при ранней манифестации ЗРП отмечено 2 (3,1%) случая вирусной пневмонии вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ($p = 0,228$).

При анализе гестационной артериальной гипертензии в группах исследования выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Частота гестационной артериальной гипертензии преобладала у беременных с ранней манифестацией задержки роста плода – 17 (26,2%) ($p = 0,023$), по сравнению с поздней манифестацией ЗРП – 6 (9,2%).

Частота умеренной преэклампсии преобладала в основной группе ($p < 0,001$) по сравнению с группой сравнения.

При сравнительном анализе частоты умеренной преэклампсии в подгруппах, выявлено, что при ранней манифестации ЗРП умеренная преэклампсия ($n = 23$; 35,4%) достоверно значимо чаще диагностируется по сравнению с поздней манифестацией ЗРП ($n = 10$; 15,4%) ($p = 0,018$) (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Особенности течения настоящей беременности при ЗРП с ранней и поздней манифестацией

Осложнения беременности, абс. (%)	Ранняя манифестация ЗРП	Поздняя манифестация ЗРП	Группа сравнения	p
Угрожающий аборт в I триместре	22 (33,8)	10 (15,4)	5 (16,7)	$p_{IA-IV-II} = 0,029^*$ $p_{IA-IV} = 0,044^*$ $p_{IA-II} = 0,169$ $p_{IV-II} = 0,873$
Рвота беременных (умеренная, средняя)	9 (13,8)	12 (18,5)	4 (13,3)	$p_{IA-IV-II} = 0,715$ $p_{IA-IV} = 0,475$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IV-II} = 0,535$
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей в I триместре	5 (7,7)	7 (10,8)	2 (6,7)	$p_{IA-IV-II} = 0,746$ $p_{IA-IV} = 0,763$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IV-II} = 0,715$
Новая коронавирусная инфекция, COVID-19 в I триместре	3 (4,6)	1 (1,5)	0 (0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,331$ $p_{IA-IV} = 0,695$ $p_{IA-II} = 0,695$ $p_{IV-II} = 0,695$
Острый кольпит в I триместре	5 (7,7)	2 (3,1)	1 (3,3)	$p_{IA-IV-II} = 0,433$ $p_{IA-IV} = 0,731$ $p_{IA-II} = 0,834$ $p_{IV-II} = 0,947$
Угрожающий аборт и угроза преждевременных родов во II триместре	30 (46,2)	7 (10,8)	2 (6,7)	$p_{IA-IV-II} < 0,001^*$ $p_{IA-IV} < 0,001^*$ $p_{IA-II} < 0,001^*$ $p_{IV-II} = 0,225$
Угрожающий аборт с ретрохориальной гематомой	8 (12,3)	2 (3,1)	0(0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,027^*$ $p_{IA-IV} = 0,134$ $p_{IA-II} = 0,134$ $p_{IV-II} = 0,332$
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей во II триместре	8 (12,3)	9 (13,8)	1 (3,3)	$p_{IA-IV-II} = 0,302$ $p_{IA-IV} = 0,821$ $p_{IA-II} = 0,362$ $p_{IV-II} = 0,362$
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 во II триместре	6 (9,2)	4 (6,2)	1 (3,3)	$p_{IA-IV-II} = 0,548$ $p_{IA-IV} = 0,744$ $p_{IA-II} = 0,426$ $p_{IV-II} = 0,919$
Оперативное вмешательство во II триместре	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	$p_{IA-IV-II} = 0,792$ $p_{IA-IV} = 1,000$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IV-II} = 1,000$

Продолжение таблицы 3.10

Острый кольпит во II триместре	10 (15,4)	3 (4,6)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,048^*$ $p_{IA-IB} = 0,122$ $p_{IA-II} = 0,176$ $p_{IB-II} = 0,772$
Угроза преждевременных родов в III триместре	4 (6,2)	19 (29,2)	3 (10,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,002^*$ $p_{IA-II} = 0,505$ $p_{IB-II} = 0,078$
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей в III триместре	11 (16,9)	9 (13,8)	3 (10,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,662$ $p_{IA-IB} = 0,627$ $p_{IA-II} = 0,537$ $p_{IB-II} = 0,772$
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в III триместре	5 (7,7)	3 (4,6)	1 (3,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,623$ $p_{IA-IB} = 0,718$ $p_{IA-II} = 0,661$ $p_{IB-II} = 1,000$
Острый кольпит в III триместре	6 (9,2)	4 (6,2)	2 (6,7)	$p_{IA-IB-II} = 0,786$ $p_{IA-IB} = 0,744$ $p_{IA-II} = 1,000$ $p_{IB-II} = 1,000$
Холестаз	5 (7,7)	2 (3,1)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,188$ $p_{IA-IB} = 0,487$ $p_{IA-II} = 0,356$ $p_{IB-II} = 0,487$
Анемия легкой или средней степени	25 (38,5)	21 (32,3)	4 (13,3)	$p_{IA-IB-II} = 0,048^*$ $p_{IA-IB} = 0,463^*$ $p_{IA-II} = 0,040^*$ $p_{IB-II} = 0,102$
Гестационная артериальная гипертензия	17 (26,2)	6 (9,2)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,023^*$ $p_{IA-II} = 0,006^*$ $p_{IB-II} = 0,086$
Умеренная преэклампсия	23 (35,4)	10 (15,4)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,018^*$ $p_{IA-II} < 0,001^*$ $p_{IB-II} = 0,023^*$
Тяжелая преэклампсия	4 (6,2)	1 (1,6)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,173$ $p_{IA-IB} = 0,365$ $p_{IA-II} = 0,304$ $p_{IB-II} = 0,495$
Преждевременная отслойка плаценты	6 (9,2)	5 (7,7)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-II} = 0,241$ $p_{IA-IB} = 0,753$ $p_{IA-II} = 0,257$ $p_{IB-II} = 0,176$

При анализе тяжелой преэклампсии статистических различий не выявлено, тем не менее частота тяжелой преэклампсии была выше при ранней манифестации задержки роста плода (6,2% против 1,6%).

Наблюдений преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в группе сравнения не наблюдалось, в подгруппе ранней формы ЗРП – 6 (9,2%), в подгруппе поздней формы ЗРП – 5 (7,7%) ($p = 0,241$).

Таким образом, при анализе течения беременности в группах исследования установлено, что у беременных с при ранней манифестации задержки роста плода статистически значимо чаще наблюдались такие осложнения беременности, как: угроза прерывания беременности в I триместре, угрозу преждевременных родов и острый кольпит во II триместре, а также угрожающий аборт с образованием ретрохориальной гематомы, гипертензивные расстройства во время беременности (гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия умеренная). При поздней манифестации ЗРП – угроза преждевременных родов в III триместре.

Своевременные роды произошли у 3 (4,6%) беременных в подгруппе ранней манифестацией ЗРП, у 45 (69,2%) беременных в подгруппе поздней манифестацией ЗРП. В группе сравнения все беременные были родоразрешены своевременно – 30 (100%) ($p < 0,001$).

При ранней манифестации задержки роста плода беременность завершилась преждевременными родами у 62 (95,4%) беременных, что статистически выше, чем при поздней манифестации ЗРП – 20 (30,8%) ($p < 0,001$).

В подгруппе ранней манифестации задержки роста плода 5 (7,7%) беременностей завершились ранними преждевременными родами (срок гестации 28 – 30⁶ недель), 18 (27,7 %) преждевременными родами (срок гестации 31 – 33⁶ недель) и 39 (60%) поздними преждевременными родами (на сроке 34 – 36⁶ недель).

В подгруппе поздней формы ЗРП 3 (4,6%) беременности завершились преждевременными родами, 17 (26,2%) – поздними преждевременными родами.

Срок родоразрешения в подгруппе ранней манифестации ЗРП составил 34 недели ($Q_1 - Q_3$ 33 – 35), в подгруппе поздней манифестации ЗРП – 37 недель ($Q_1 - Q_3$ 36 – 38), в группе сравнения – 39 недель ($Q_1 - Q_3$ 38 – 40) ($p < 0,001$) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Анализ сроков родоразрешения в зависимости от групп

Показатель, абс. (%)	Ранняя манифестация ЗРП n = 65	Поздняя манифестация ЗРП n = 65	Группа сравнения n = 30	p
Ранние преждевременные роды (28 – 30 ⁶ недель)	5 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	p _{IA-IV-II} < 0,001* p _{IA-IV} < 0,001 p _{IA-II} < 0,001
Преждевременные роды (31 – 33 ⁶ недель)	18 (27,7)	3 (4,6)	0 (0,0)	
Поздние преждевременные роды (34 – 36 ⁶ недель)	39 (60,0)	17 (26,2)	0 (0,0)	
Своевременные роды (37 – 41 ⁶ недель)	3 (4,6)	45 (69,2)	30 (100)	

При анализе способа родоразрешения отмечены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе метода родоразрешения в подгруппе ранней манифестации ЗРП, установлено, что в 62 (95,4%) наблюдений отмечено абдоминальное родоразрешение и только в 3 (4,6%) случаях наблюдались роды через естественные родовые пути. Частота абдоминального оперативного родоразрешения преобладала у беременных с ранней манифестацией задержки роста плода ($n = 62$; 95,4%; $p < 0,001$). Наименьшая частота оперативного родоразрешения наблюдалась в группе сравнения – 6 (20%).

36 (55,4%) беременных подгруппы поздней манифестации ЗРП родоразрешены через естественные родовые пути, 29 (44,6%) – родоразрешены путем операции кесарева сечения. Частота родоразрешения через естественные родовые пути преобладала в группе сравнения – 24 (80%) ($p < 0,001$) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Метод родоразрешения в группах исследования

Способ родоразрешения, абс. (%)	Ранняя форма ЗРП n = 65	Поздняя форма ЗРП n = 65	Группа сравнения n = 30	p
Естественные родовые пути	3 (4,6)	36 (55,4)	24 (80,0)	p _{IA-IV-II} < 0,001* p _{IA-IV} < 0,001 p _{IA-II} < 0,001 p _{IV-II} = 0,021
Кесарева сечения	62 (95,4)	29 (44,6)	6 (20,0)	

На рисунке 3.3 представлено соотношение методов родоразрешения в зависимости от исследуемых групп.

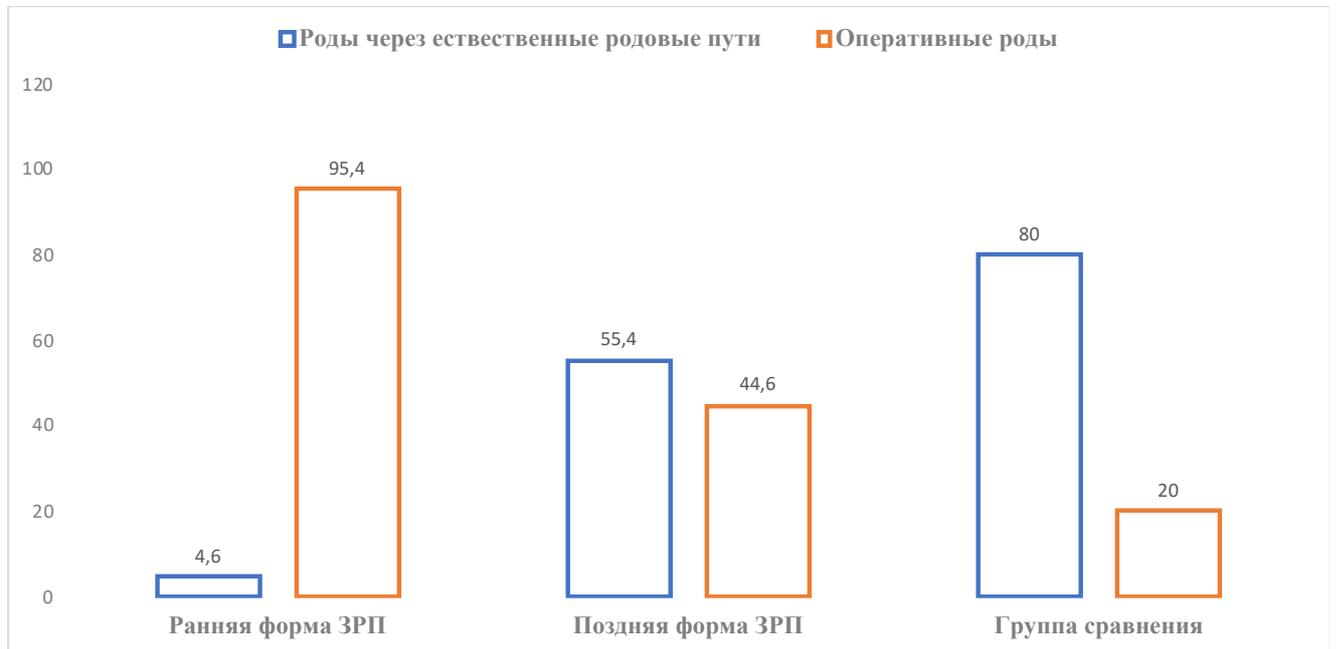


Рисунок 3.3 – Соотношение методов родоразрешения в зависимости от исследуемых групп

В подгруппе ранней манифестации ЗРП масса новорожденных составила 1630 ($Q_1 - Q_3$ 1360 – 1790) г, в подгруппе поздней формы ЗРП – 2230 ($Q_1 - Q_3$ 2060 – 2320) г, группе сравнения – 3550 ($Q_1 - Q_3$ 3258 – 3698) г ($p < 0,001$).

Длина новорожденных в подгруппе ЗРП с ранней манифестацией составила 42 ($Q_1 - Q_3$ 40 – 44) см, в подгруппе ЗРП с поздней манифестацией – 46 ($Q_1 - Q_3$ 45 – 46) см, в группе сравнения – 52 ($Q_1 - Q_3$ 50 – 53) см ($p < 0,001$).

Медиана оценки на 1-й и 5-й минутах по шкале Апгар в основной и группе контроля, была 7 баллов и выше. В подгруппе ранней манифестации ЗРП оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7 ($Q_1 - Q_3$ 6 – 7) баллов, на 5-й минуте – 7 ($Q_1 - Q_3$ 7 – 8) баллов. В подгруппе поздней манифестации ЗРП на 1-й минуте по шкале Апгар оценка составила 7 ($Q_1 - Q_3$ 7 – 8), на 5-й минуте – 8 ($Q_1 - Q_3$ 7 – 8) баллов. В группе контроля на 1-й минуте – 8 ($Q_1 - Q_3$ 8 – 9), на 5-й минуте – 9 ($Q_1 - Q_3$ 9 – 9) баллов.

При сравнительно анализе неблагоприятных перинатальных исходов, отмечено 2 (1,5%) случая ранней неонатальной гибели плода в подгруппе ранней формы ЗРП, в группе поздней формы ЗРП и группы сравнения неблагоприятных перинатальных исходов не было отмечено.

Мы провели сравнительный анализ в основной группе доплерометрических параметров фетоплацентарной системы.

Сравнительный анализ показал, что частота нарушения маточно-плацентарного кровотока в подгруппе задержки роста плода с поздней манифестацией выше ($n = 29$; 44,6%) ($p = 0,001$), чем в подгруппе ЗРП с ранней манифестацией ($n = 12$; 18,5%).

Шансы нарушения маточно-плацентарного кровотока в подгруппе ЗРП с поздней манифестацией по сравнению с подгруппой ЗРП с ранней манифестацией были выше в 3,558 раз, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,607 – 7,877).

Сравнительном анализ нарушений фето-плацентарного кровотока ($p = 0,405$) не показал статистически значимых различий. Частота нарушений фето-плацентарного кровотока в подгруппе ранней манифестации ЗРП составила ($n = 13$; 20%), в подгруппе поздней манифестации задержки роста плода ($n = 17$; 26,2%).

Сочетанное нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока статистически значимо чаще встречалось в подгруппе ранней формы ЗРП – 38,5% ($n = 25$; $p = 0,021$), в сравнении с подгруппой поздней формы ЗРП ($n = 13$; 20%).

Шансы сочетанного нарушения в подгруппе поздней манифестации ЗРП по сравнению с подгруппой ранней манифестацией ЗРП были ниже в 2,5 раза, различия шансов были статистически значимыми (OR = 0,4; 95% ДИ: 0,182 – 0,879).

Частота критического нарушения фето-плацентарного кровотока (нулевой/реверсный конечно-диастолический кровоток в артерии пуповины) в 2,95 раз выше в подгруппе ранней манифестации ЗРП: у 23,1% ($n = 15$) беременных с ранней манифестацией ЗРП и 9,2% ($n = 6$) беременных поздней манифестацией ЗРП (ОШ = 0,339; 95% ДИ: 0,122 – 0,939).

Реверсный конечно-диастолический кровоток в венозном протоке в подгруппе ранней формы ЗРП отмечен в 3 (4,6%) наблюдениях, а в подгруппе поздней формы ЗРП не отмечено наблюдений ($p = 0,244$).

Нарушение церебро-плацентарного отношения (ЦПО) отмечено в 12 (18,5%) наблюдениях ЗРП с ранней манифестацией и в 4 (6,2%) наблюдениях ЗРП с поздней манифестацией ($p = 0,059$).

Частота нарушений кровотоков в системе «мать-плацента-плод» при ЗРП с ранней и поздней манифестацией представлена в таблице 3.13

Таблица 3.13 – Показатели доплерометрии у беременных групп исследования

Показатели доплерометрии, абс. (%)	Ранняя манифестация ЗРП n = 65	Поздняя манифестация ЗРП n = 65	p	95% ДИ
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	12 (18,5)	29 (44,6)	0,001*	1,607 – 7,877*
Нарушение фето-плацентарного кровотока	13 (20,0)	17 (26,2)	0,405	0,623 – 3,222
Нарушение маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока	25 (38,5)	13 (20,0)	0,021*	0,182 – 0,879*
Критические нарушения фето-плацентарного кровотока	15 (23,1)	6 (9,2)	0,032*	0,122 – 0,939*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия

Нарушение кровотока в венозном протоке (нулевой и/или реверсный) отмечался в 3 (4,6%) наблюдениях ранней манифестации задержки роста плода, в подгруппе поздней манифестации ЗРП не наблюдалось ($p = 0,244$).

Нарушение церебро-плацентарного отношения (ЦПО) отмечено в 12 (18,5%) наблюдениях ЗРП с ранней манифестацией и в 4 (6,2%) наблюдениях задержки роста плода с поздней манифестацией ($p = 0,059$).

При ранней манифестации задержки роста плода у 32 (49,2%) беременных отмечено маловодие, при поздней манифестации ЗРП у 31 (47,7%) – маловодие ($p = 0,861$), что не имело достоверно значимых различий.

По данным кардиотокографии, патологическая тип (кратковременная вариабельность (STV) $< 2,6$ мс, STV < 3 мс в 29 недель гестации и более, спонтанные повторные децелерации) наблюдалась у 12 (18,5%) беременных с ранней манифестацией задержки роста плода и у 9 (13,8%) беременных с поздней манифестацией ЗРП ($p = 0,475$) (рисунок 3.4).

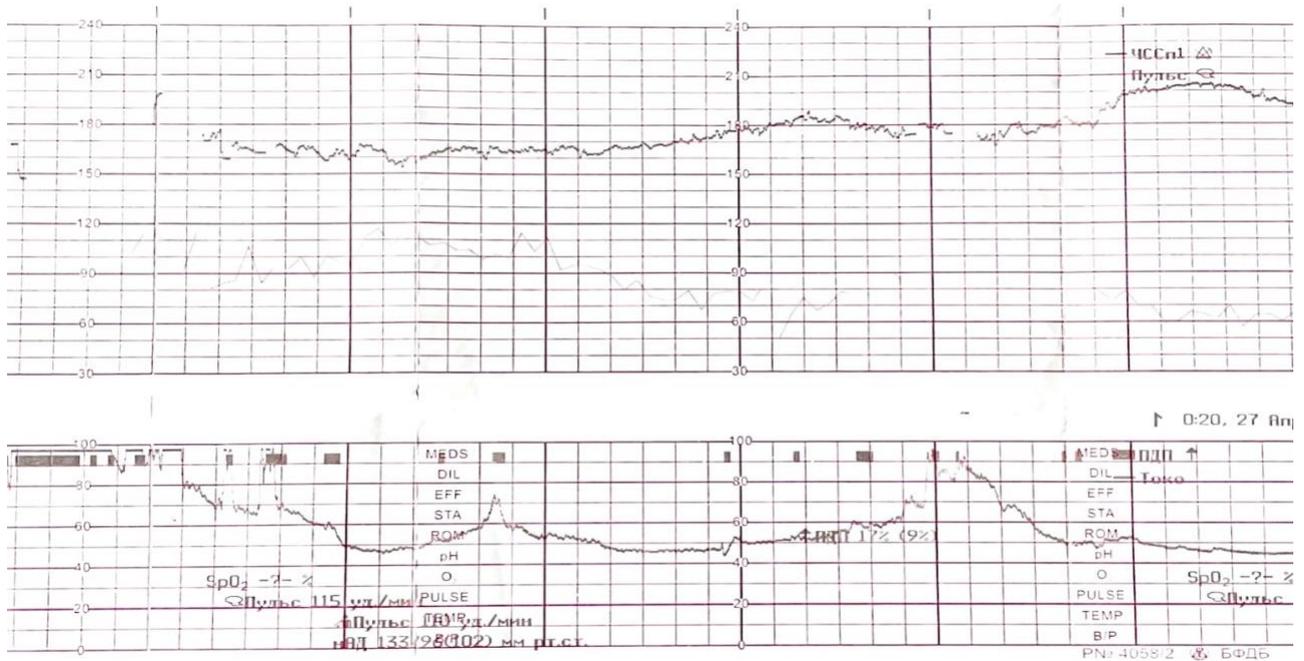


Рисунок 3.4 – Патологический тип КТГ

3.4. Распределение клинических фенотипов в зависимости от ранней и поздней манифестации задержки роста плода

В результате второго этапа исследования – проспективного анализа 130 историй беременных с задержкой роста плода, клинические фенотипы ЗРП распределены в зависимости от срока манифестации задержки роста плода (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Частота распределения клинических фенотипов ЗРП (по данным ретроспективного исследования)

Клинические фенотипы	Абс.	%
«Гипертензивные нарушения во время беременности»	45	34,6
«Нет исходных факторов риска»	25	19,3
«Хронические заболевания матери»	21	16,6
«Инфекции»	19	14,6
«Кровотечение во II – III триместре»	11	8,5
«Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ)»	5	3,8
«Преждевременные роды»	4	3,1

При анализе клинических фенотипов ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности» и «нет исходных факторов риска» в зависимости от ранней и поздней манифестации ЗРП выявлены статистически значимые различия ($p = 0,012$).

В клиническом фенотипе ЗРП «гипертензивные расстройства во время беременности» при ранней манифестации ЗРП отмечено 2/65 (1,5%) наблюдения ранней неонатальной смерти новорожденных.

Клинический фенотип ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности» встречался в подгруппе ранней формы ЗРП в 2 раза чаще чем в подгруппе поздней формы ЗРП (46,2 % против 23,1 %).

Клинический фенотип «нет исходных факторов риска» при поздней форме ЗРП наблюдался в 4 раза чаще, чем при ранней форме ЗРП (30,8 % против 7,7 %), что свидетельствует о диагностической сложности ЗРП с поздней манифестацией.

Клинические фенотипы ЗРП «инфекции», «хронические заболевания матери», «ВРТ», «преждевременные роды», «кровотечение во II – III триместре» были равномерно распределены среды подгрупп ранней и поздней формы (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Распределение клинических фенотипов ЗРП в зависимости от ранней и поздней манифестации ЗРП

Клинические фенотипы	Ранняя манифестация ЗРП n = 65	Поздняя манифестация ЗРП n = 65
Гипертензивные нарушения во время беременности	30/65 (46,2) *	15/65 (23,1)
Инфекции	9/65 (13,8)	10/65 (15,4)
Хронические заболевания матери	10/65 (15,4)	11/65 (16,9)
Вспомогательные репродуктивные технологии	2/65 (3,1)	3/65 (4,6)
Преждевременные роды	3/65 (4,6)	1/65 (1,5)
Кровотечения во втором и третьем триместре	6/65 (9,2)	5/65 (7,7)
Нет исходных факторов риска	5/65 (7,7)	20/65 (30,8)*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно значимые различия в клиническом фенотипе ЗРП «нет исходных факторов риска»

На рисунке 3.5 представлена частота клинических фенотипов в зависимости от ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

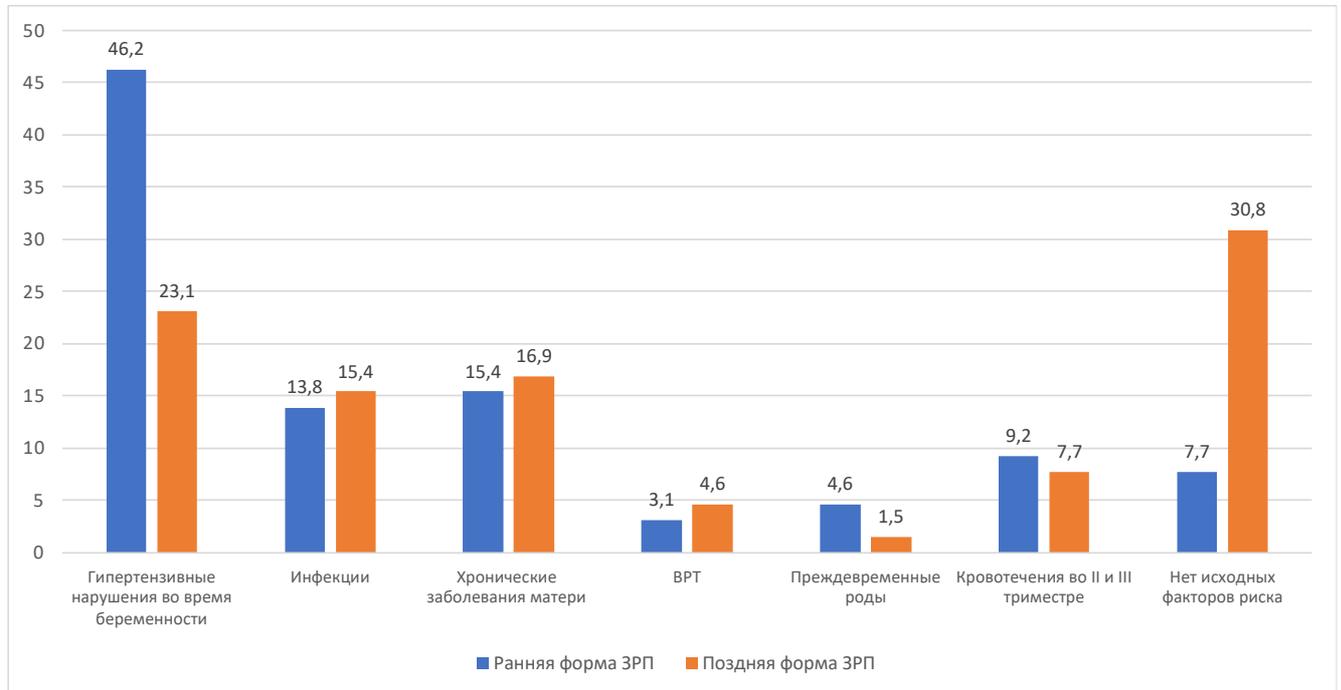


Рисунок 3.5 – Частота клинических фенотипов в зависимости от ранней и поздней манифестации задержки роста плода

3.5. Определение спектра и уровня аутоиммунных антител в сыворотке крови в исследуемых группах

С целью исследования аутоиммунных антител в сыворотке крови нами было обследовано 160 беременных (второй этап исследования).

Основную группу (группа I) составили 130 беременных с задержкой роста плода: 65 беременных с ранней манифестацией задержки роста плода (подгруппа IA), 65 беременных с поздней манифестацией задержки роста плода (подгруппа IB).

Задержка роста плода классифицировалась согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери».

Группу сравнения (группа II) составили 30 беременных с нормальными фетометрическими показателями: 15 беременным забор крови с целью сывороточного определения аутоиммунных антител проводился на сроке до 32 недель гестации (подгруппа IIA), 15 беременным – после 32 недель гестации (подгруппа IIB).

При использовании панели ЭЛИ-П-Комплекс (репродуктивное здоровье женщины) определили в сыворотке периферической крови обследуемых 12 аутоиммунных аутоантител класса Ig G.

Срок беременности на момент оценки аутоиммунных АТ при ранней манифестации ЗРП составил 29 [28 – 31] недель, при поздней манифестации ЗРП 34 [33 – 36] недель, в подгруппе ПА – 29 [28 – 30] недель, в подгруппе ПВ – 34 [33 – 34] недели (рисунок 3.6).

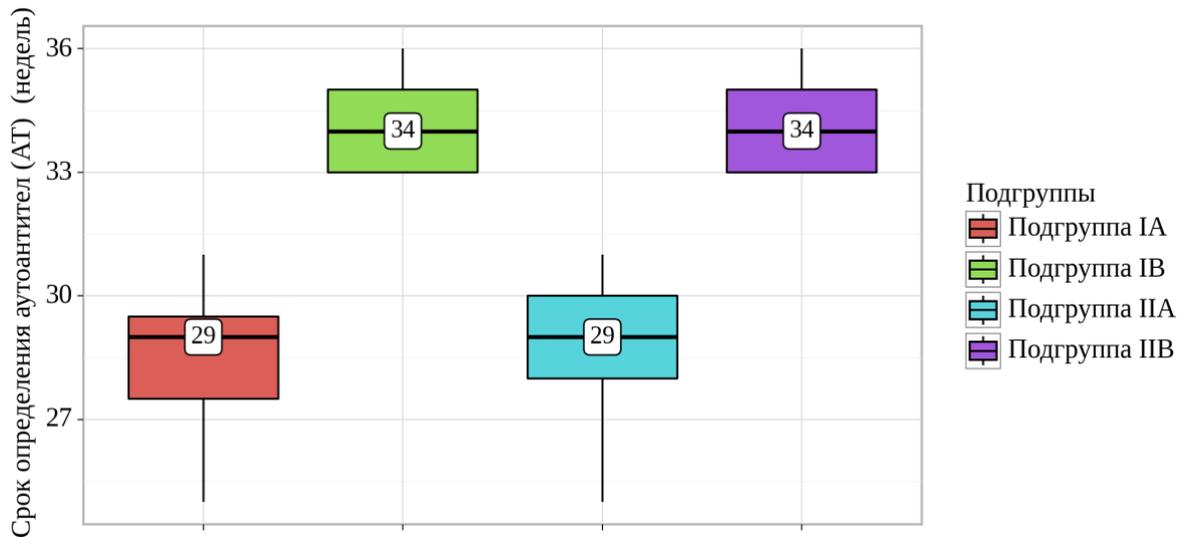


Рисунок 3.6 – Медиана срока определения аутоиммунных антител

В результате анализа частоты отклонений содержания аутоиммунных антител от нормальных значений у обследованных пациенток выявлены статистически значимые различия.

Частота отклонений спектра аутоиммунных антител от референсных значений при ранней и поздней манифестации ЗРП представлена в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Частота отклонений содержания аутоиммунных антител от нормальных значений

Аутоиммунные антитела	Основная группа (ЗРП) Группа I		Контрольная группа Группа II		p
	Подгруппа IA n = 65	Подгруппа IB n = 65	Подгруппа IIA n = 15	Подгруппа IIB n = 15	
АТ к ХГЧ	35 (53,8)	15 (23,1)	1 (6,7)	1 (6,7)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,002^*$ $p_{IA-IIA} = 0,001^*$ $p_{IB-IIB} = 0,152$
АТ к ДНК	16 (24,6)	47 (72,3)	1 (6,7)	2 (13,3)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001^*$ $p_{IA-IIA} = 0,126$ $p_{IB-IIB} < 0,001^*$
АТ к β_2 -GP	17 (26,2)	20 (30,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,009^*$ $p_{IA-IB} = 0,560$ $p_{IA-IIA} = 0,026^*$ $p_{IB-IIB} = 0,013^*$
АТ к коллагену	29 (44,6)	24 (36,9)	1 (6,7)	2 (13,3)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,032^*$ $p_{IA-IB} = 0,372$ $p_{IA-IIA} = 0,007^*$ $p_{IB-IIB} = 0,079$
АТ к Fc-IgG	17 (26,2)	19 (29,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,012^*$ $p_{IA-IB} = 0,695$ $p_{IA-IIA} = 0,026^*$ $p_{IB-IIB} = 0,016^*$
АТ к инсулину	11 (16,9)	40 (61,5)	0 (0,0)	2 (13,3)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001^*$ $p_{IA-IIA} = 0,113$ $p_{IB-IIB} = 0,001^*$
АТ к тироглобулину	4 (6,2)	6 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,394$ $p_{IA-IB} = 0,744$ $p_{IA-IIA} = 1,000$ $p_{IB-IIB} = 0,588$
АТ к S100	35 (53,8)	44 (67,7)	2 (13,3)	3 (20,0)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IIB} = 0,018$ $p_{IA-IIA} = 0,008^*$ $p_{IB-IIB} = 0,001^*$
АТ к Spr	7 (10,8)	12 (18,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,078$ $p_{IA-IB} = 0,321$ $p_{IA-IIA} = 0,337$ $p_{IB-IIB} = 0,109$
АТ к TrM	39 (60,0)	19 (29,2)	2 (13,3)	1 (6,7)	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,002^*$ $p_{IA-IIA} = 0,004^*$ $p_{IB-IIB} = 0,049^*$

Продолжение таблицы 3.16

АТ к ANCA	36 (55,4)	9 (13,8)	3 (20,0)	1 (6,7)	$p_{IA-IB-III-IV} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001^*$ $p_{IA-III} = 0,020^*$ $p_{IV-III} = 0,678$
АТ к KiMS	41 (63,1)	17 (26,2)	1 (6,7)	2 (13,3)	$p_{IA-IB-III-IV} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001^*$ $p_{IA-III} < 0,001^*$ $p_{IV-III} = 0,293$

При сопоставлении уровня аутоиммунных АТ к ХГЧ, аутоантител АТ к ДНК, ауто-АТ к инсулину, ауто-АТ к TrM, ауто-АТ к ANCA, ауто-АТ к KiMS, в зависимости от ранней и поздней ЗРП, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рисунок 3.7).

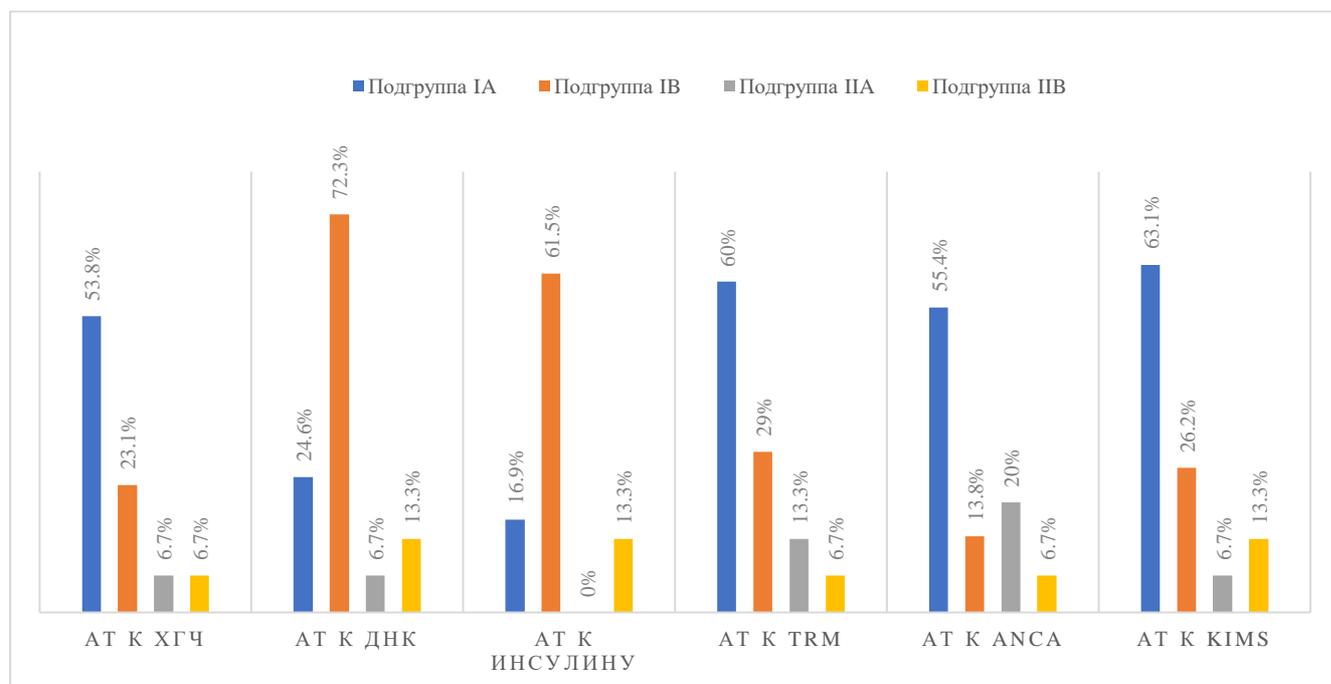


Рисунок 3.7 – Частота отклонения уровня аутоиммунных антител от референсных значений в исследуемых группах

При сравнительном анализе спектра аутоиммунных антител отмечено, что у беременных с ранней манифестацией ЗРП частота выявления отклонений аутоантител от референсных значений к ХГЧ (хорионическому гонадотропину человека) составила 53,8% ($n = 35$), что выше в 3,889 раза, чем при поздней манифестации ЗРП – 23,1% ($n = 15$) ($p = 0,002$; 95% ДИ: 1,827 – 8,278). Частота отклонений спектра аутоантител в подгруппах сравнения составила по 6,7% (по 1 наблюдению).

Частота отклонений спектра ауто-АТ к ХГЧ в подгруппе ЗРП с ранней манифестацией выше в 16,3 раза, чем в подгруппе сравнения ПА (определение ауто-АТ до 32 недель гестации) ($p = 0,001$; 95% ДИ: 2,027 – 131,598). Частота отклонений аутоантител к ХГЧ в подгруппе поздней манифестации ЗРП была выше в 4,2 раза выше, чем в подгруппе сравнения ПВ (определение аутоантител после 32 недель гестации), но статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,152$; 95% ДИ: 0,510 – 34,615).

Отклонения спектра АТ к ТгМ (белку мембраны тромбоцитов) при ранней манифестации составила 60% ($n = 39$) и была в 3,6 раза выше, чем в подгруппе поздней манифестации ЗРП (29,2%; $n = 19$; $p = 0,002$; 95% ДИ: 1,751 – 7,531). При сравнении отклонения спектра аутоантител в основной группе и в группе контроля были выявлены достоверно значимые различия ($p = 0,004$; $p (p = 0,049)$

Частота АТ к ANCA (цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов) у беременных в подгруппе ранней манифестации ЗРП составила 55,4% ($n = 36$) была выше в 7,724 раза, чем у беременных в подгруппе поздней манифестации ЗРП – 13,8% ($n = 9$) ($p < 0,001$; 95% ДИ: 3,278 – 18,200). Шансы наличия отклонения спектра аутоантител к ANCA в подгруппе ранней манифестации были выше в 4,966 раза, чем в подгруппе сравнения ПА (20%; $n = 3$), что достоверно значимо ($p = 0,020$; 95% ДИ: 1,279 – 19,277). Достоверно значимых различий не выявлено, при сравнении частоты отклонений спектра аутоантител к ANCA у беременных в подгруппе поздней манифестации ЗРП и подгруппе сравнения ПВ ($p = 0,678$).

Наличия частоты отклонения спектра аутоантител к KiMS (мембранному антигену клеток клубочков почек) в подгруппе ранней манифестации ЗРП (63,1%; $n = 41$) в 4,824 раза выше, чем при поздней манифеста ЗРП (26,2%; $n = 17$; $p < 0,001$; 95% ДИ: 2,283 – 10,193); в 23,917 раз выше, чем в подгруппе сравнения ПА (6,7%; $n = 1$; $p < 0,001$; 95% ДИ: 2,957 – 193,434), что достоверно значимо. Частота отклонения АТ к KiMS в подгруппе поздней манифестации была выше в 2,302 раза, чем в подгруппе ПВ, однако, достоверно значимых различий не выявлено ($p = 0,293$; 95% ДИ: 0,470 – 11,268).

Следовательно, при ранней манифестации ЗРП преобладала частота отклонения спектра аутоиммунных антител к ХГЧ, аутоантител к ТгМ, аутоантител АТ к ANCA, аутоантител к KiMS.

Установлено, что частота отклонений спектра аутоантител к ДНК от референсных значений в подгруппе поздней манифестации ЗРП составила 72,3% ($n = 47$), что в 7,997 раза выше, чем в подгруппе ранней манифестации ЗРП (24,6%; $n = 16$; $p < 0,001$; ОШ = 0,125; 95% ДИ: 0,057 – 0,274) и в 16,972 раза выше, чем в подгруппе ПВ (13,3%; $n = 2$; $p < 0,001$; 95% ДИ: 3,479 – 82,790), что было достоверно значимо.

Частоты отклонений аутоантител к ДНК в подгруппе ЗРП с ранней манифестацией была выше в 4,571 раза, чем в подгруппе сравнения ПА, но различия не было достоверно значимыми ($p = 0,126$; 95% ДИ: 0,557 – 37,548).

При проведении анализа частоты отклонений спектра к инсулину, установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Частота отклонений аутоантител к инсулину при ЗРП с поздней манифестацией составила 61,5% ($n = 40$) в 7,855 раз выше, чем в подгруппе поздней ЗРП с ранней манифестацией (16,9%; $n = 11$; $p < 0,001$; ОШ = 0,127; 95% ДИ: 0,056 – 0,289), и в 10,4 раза выше, чем в подгруппе сравнения ПВ (13,3%; $n = 2$; $p = 0,001$; 95% ДИ: 2,163 – 50,005), что достоверно значимо. В подгруппе сравнения ПА частоты отклонений спектра аутоантител к инсулину не отмечалось ($p = 0,113$).

При поздней манифестации преобладала частота отклонений спектра аутоиммунных аутоантитела к ДНК и аутоантитела к инсулину.

При анализе аномального содержания аутоиммунных антител к белку S100 и аутоантител к коллагену, обнаружена высокая частота отклонений спектра от нормальных значений при ранней и поздней манифестации ЗРП. При ранней манифестации ЗРП частота отклонений спектра аутоантител к белку S100 составила 53,8% ($n = 35$), аутоантител к коллагену – 44,6% ($n = 29$). При поздней манифестации задержки роста плода, частота отклонений спектра ауто-АТ к белку S100 – 67,7% ($n = 44$), ауто-АТ к коллагену – 36,9% ($n = 24$).

При оценке спектра аутоиммунных антител к белку S100 и аутоантител к коллагену между подгруппами ЗРП с ранней и поздней манифестацией неопределено статистически значимых различий ($p = 0,018$; $p = 0,372$).

Сравнительный анализ отклонения спектра АТ к белку S100 в основной группе и группе сравнения показал достоверно значимые различия: частота отклонения спектра в подгруппе IA в 7,583 раза выше, чем в подгруппе ПА (13,3%; $n = 2$; $p = 0,008$; 95% ДИ: 1,583 – 36,324); в подгруппе IB в 8,381 раз выше, чем в подгруппе ПВ (20%; $n = 3$; $p = 0,001$; 95% ДИ: 2,134 – 32,909).

Частота отклонений спектра ауто-АТ к коллагену в подгруппе IA была выше в 11,3 раза выше, чем в подгруппе ПА (6,7%; $n = 1$), что достоверно значимо ($p = 0,007$; 95% ДИ: 1,399 – 90,895). Шансы наличия отклонений спектра АТ к коллагену в подгруппе IB были выше в 3,805 раз, чем в подгруппе ПВ (13,3%; $n = 2$), но различия не были достоверно значимыми ($p = 0,079$; 95% ДИ: 0,790 – 18,318).

При анализе частоты отклонений содержания ауто-АТ к β_2 -GP, ауто-АТ к Fc-IgG, аутоантител к тироглобулина, к Srg между ранней и поздней манифестацией задержки роста плода, статистических различий не выявлено, стоит отметить отсутствие данных аутоиммунных антител у беременных группы сравнения.

При ранней манифестации ЗРП частота отклонений спектра ауто-АТ к β_2 -GP и ауто-АТ к Fc-IgG составила по 26,2% ($n = 17$), при поздней манифестации задержки роста плода частота отклонений спектра аутоантител к β_2 -GP – 30,8% ($n = 20$; $p = 0,560$), а ауто-АТ к Fc-IgG – 29,2% ($n = 19$; $p = 0,695$). В подгруппах сравнения случаев отклонения частоты аутоиммунных антител к β_2 -GP от референсных значений не наблюдалось. При сравнительном анализе отклонения аутоантител к β_2 -GP в подгруппе IA и подгруппе IIА ($p = 0,026$), подгруппе IB и подгруппе IIВ ($p = 0,013$) выявлены достоверно значимые различия. При оценке частоты аутоантител Fc-IgG в подгруппе IA и подгруппе IIА ($p = 0,026$), в подгруппе IB и подгруппе IIВ ($p = 0,016$), различия были достоверно значимыми.

Следовательно, отклонение спектра аутоиммунных антител β_2 -гликопротеину и аутоантител к Fc-IgG характерно для задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией (рисунок 3.8).

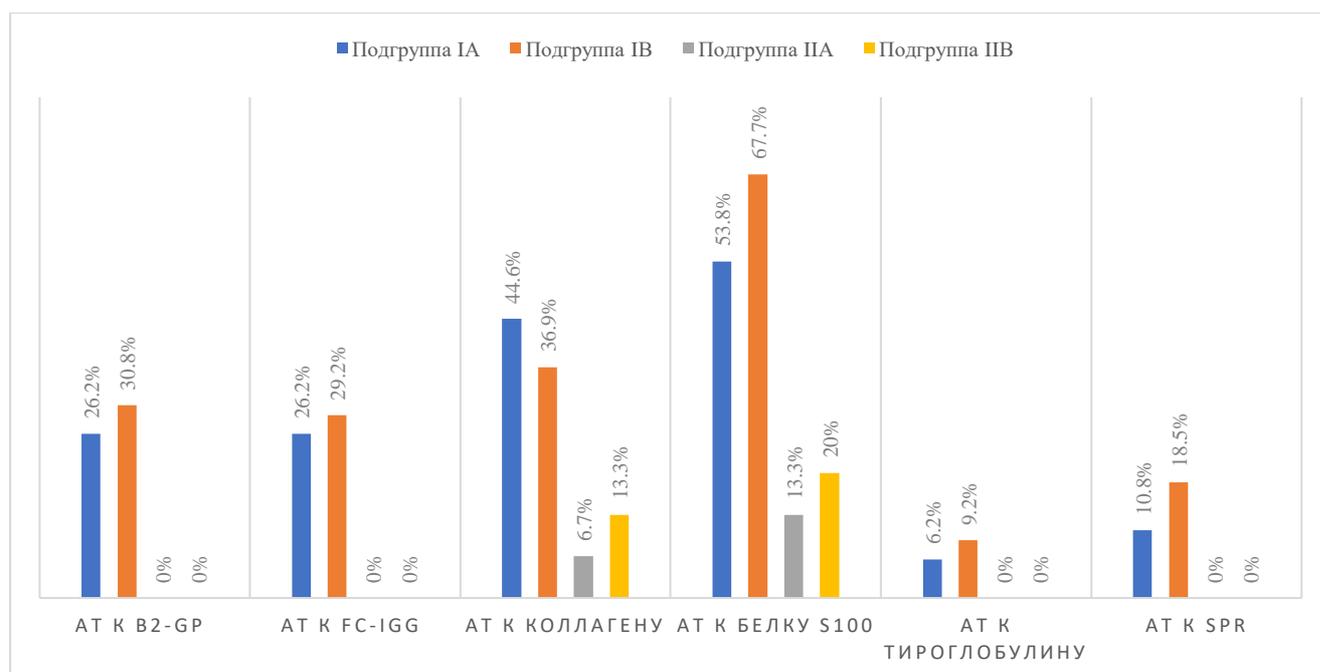


Рисунок 3.8 – Частота отклонения спектра аутоантител от референсных значений в исследуемых группах

Аутоантитела к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (константный фрагмент молекул иммуноглобулинов Ig G). Отклонение спектра Fc-IgG свидетельствует о хроническом воспалении, системных аутоиммунных заболеваниях (склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Отклонение спектра аутоиммунных антител к β_2 -гликопротеину (основному фосфолипид-связывающему белку плазмы крови) может свидетельствовать о развитии антифосфолипидного синдрома, а также о развитии острого инфекционного процесса или обострение хронической инфекции).

Процессы различной локализации (инфекционные и аутоиммунные) приводят к активации процессов апоптоза, способствующие увеличенного выброса ДНК и мембранных фосфолипидов, что приводит к увеличению синтеза аутоантител к ДНК и аутоантител к β_2 -гликопротеину.

По данным оценки спектра аутоантител к тироглобулину и аутоантител к Spr (общему для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранному антиген) в исследуемых группах достоверно значимых различий не выявлено. В подгруппе ЗРП с ранней манифестацией частота отклонений от референсных значений АТ к тироглобулина составила 6,2% (n = 4), АТ к Spr – 10,8% (n = 7), а подгруппе ЗРП с поздней манифестацией – АТ к тироглобулину (9,2%; n = 6; p = 0,744), АТ к Spr (18,5%; n = 12; p = 0,321).

Аутоантитела к тироглобулину – специфический компонент цитоплазмы клеток щитовидной железы, который указывает на изменения в тканях щитовидной железы любого генеза.

Аутоиммунные антитела к Spr – общему белку для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген являются диагностическим и прогностическим маркером воспалительных процессов в органах малого таза.

Повышение титра аутоантитела к Spr часто связаны с мимикрией компонентов некоторых бактерий под данный антиген.

ЭЛИ-П тест позволяет до развития заболевания выявлять патологические локализации, которые клинически не проявляются, по стойким изменениям аутоиммунных антител определенной органной, тканевой и клеточной специфичности.

Проведен анализ медианных уровней аутоиммунных антител (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Уровень аутоантител в исследуемых группах

Аутоиммунные антитела	Основная группа Группа I		Контрольная группа Группа II		p
	Подгруппа IA n = 65	Подгруппа IB n = 65	Подгруппа IIA n = 15	Подгруппа IIB n = 15	
АТ к ХГЧ	8 [-3 – 15]	-1 [-7 – 7]	3 [2 – 6]	1 [-2 – 3]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,005^*$ $p_{IA-IB} = 0,004^*$ $p_{IA-IIA} = 0,047^*$ $p_{IB-IIB} = 0,863$
АТ к ДНК	-3 [-7 – 4]	13 [-9 – 17]	-1 [-4 – 2]	-2 [-5 – 4]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001^*$ $p_{IA-IIA} = 0,838$ $p_{IB-IIB} = 0,013^*$
АТ к β_2 -GP	-4 [-6 – 5]	2 [-4 – 6]	1 [-2 – 4]	1 [-3 – 4]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,114$ $p_{IA-IB} = 0,040^*$ $p_{IA-IIA} = 0,098$ $p_{IB-IIB} = 0,363$
АТ к коллагену	5 [-9 – 11]	-4 [-11 – -2]	3 [-3 – 6]	-3 [-4 – 4]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,006^*$ $p_{IA-IB} = 0,015^*$ $p_{IA-IIA} = 0,772$ $p_{IB-IIB} = 0,016^*$
АТ к Fc-IgG	1 [-3 – 3]	-4 [-11 – 4]	1 [-2 – 3]	1 [-2 – 2]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,122$ $p_{IA-IB} = 0,040^*$ $p_{IA-IIA} = 0,743$ $p_{IB-IIB} = 0,137$
АТ к инсулину	-1 [-6 – 7]	9 [-4 – 12]	-3 [-4 – 5]	5 [0 – 8]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001^*$ $p_{IA-IIA} = 0,941$ $p_{IB-IIB} = 0,055$
АТ к тироглобулину	2 [-6 – 5]	1 [-2 – 2]	0 [-4 – 2]	-2 [-4 – 2]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,773$ $p_{IA-IB} = 0,879$ $p_{IA-IIA} = 0,795$ $p_{IB-IIB} = 0,175$
АТ к S100	-7 [-16 – 3]	11 [4 – 13]	-3 [-4 – 2]	4 [2 – 6]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} < 0,001$ $p_{IA-IIA} = 0,072$ $p_{IB-IIB} = 0,005^*$
АТ к Spr	-2 [-5 – 6]	7 [-7 – 9]	1 [-1 – 2]	1 [-1 – 2]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} = 0,654$ $p_{IA-IB} = 0,297$ $p_{IA-IIA} = 0,517$ $p_{IB-IIB} = 0,466$
АТ к TrM	9 [4 – 14]	1 [-2 – 4]	2 [-2 – 2]	-3 [-4 – -2]	$p_{IA-IB-IIA-IIB} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,001^*$ $p_{IA-IIA} = 0,050^*$ $p_{IB-IIB} = 0,002^*$

Продолжение таблицы 3.17

АТ к ANCA	-11 [-16 – 2]	2 [-6 – 8]	2 [-2 – 4]	1 [0 – 3]	$p_{IA-IB-III-IV} < 0,001^*$ $p_{IA-IB} = 0,001^*$ $p_{IA-IIA} = 0,007^*$ $p_{IV-IV} = 0,868$
АТ к KiMS	-8 [-17 – 12]	1 [-3 – 4]	2 [-1 – 4]	-4 [-6 – 1]	$p_{IA-IB-III-IV} = 0,003^*$ $p_{IA-IB} = 0,004^*$ $p_{IA-IIA} = 0,024^*$ $p_{IV-IV} = 0,073$

Медианный уровень аутоиммунных антител при к ХГЧ при ранней манифестации задержки роста плода составил 8 ($Q_1 - Q_3$ -3 – 15), при поздней манифестации ЗРП составил -1 ($Q_1 - Q_3$ -7 – 7) ($p = 0,004$). Медиана уровня аутоантитела к коллагену при ранней манифестации ЗРП – 5 ($Q_1 - Q_3$ -9 – 11), при поздней манифестации задержки роста плода составил -4 ($Q_1 - Q_3$ -11 – -2) ($p = 0,015$). Медианный уровень аутоиммунных антител к Fc-IgG при ЗРП с ранней манифестацией составил 1 ($Q_1 - Q_3$ -3 – 3), при ЗРП с поздней манифестацией составил -4 ($Q_1 - Q_3$ -11 – 4) ($p = 0,040$). Средний уровень аутоантитела к TrM при ранней манифестации задержки роста плода – 9 ($Q_1 - Q_3$ 4 – 14), при поздней манифестации задержки роста плода – 1 ($Q_1 - Q_3$ -2 – 4) ($p = 0,001$). При сравнении медианных уровней аутоиммунных АТ установлено, что при ранней манифестации ЗРП, уровни ауто-АТ к ХГЧ, ауто-АТ к коллагену, ауто-АТ к Fc-IgG ауто-АТ к TrM достоверно значимо выше, чем при поздней манифестации задержки роста плода.

При сравнении медианных уровней аутоантител к TrM, ранней манифестации ЗРП и в группе сравнения установлено, что достоверно значимо выше при ранней манифестации задержки роста плода ($p = 0,050$; $p = 0,002$).

Уровень ауто-АТ к ДНК, ауто-АТ β_2 -гликопротеину, к ауто-АТ к инсулину, ауто-АТ к белку S100, статистически значимо выше при поздней манифестации ЗРП. Уровень ауто-АТ к ДНК при ранней манифестации составил -3 ($Q_1 - Q_3$ -7 – 4), при поздней манифестации ЗРП – 13 ($Q_1 - Q_3$ -9 – 17) ($p < 0,001$); аутоантител β_2 -GP при ранней манифестации ЗРП составил -4 ($Q_1 - Q_3$ -6 – 5), при поздней манифестации ЗРП – 2 ($Q_1 - Q_3$ -4 – 6) ($p = 0,040$); к аутоиммунные АТ к инсулину при ранней манифестации ЗРП составил -1 ($Q_1 - Q_3$ -6 – 7], при поздней манифестации ЗРП – 9 ($Q_1 - Q_3$ -4 – 12) ($p < 0,001$). Уровень аутоиммунных антител к белку S100 при ранней манифестации ЗРП составил -7 ($Q_1 - Q_3$ -16 – 3), при поздней манифестации ЗРП – 11 ($Q_1 - Q_3$ 4 – 13) ($p < 0,001$).

Медианные уровни аутоиммунных антител к белку S100 в подгруппе ПА составили -3 ($Q_1 - Q_3$ -4 – 2), при сравнении подгруппы IA и ПА, различия не были достоверно значимыми (p

= 0,072); в подгруппе ПВ составили 4 ($Q_1 - Q_3$ 2 – 6), при сравнении подгруппы IV и ПВ выявлены достоверно значимые различия ($p = 0,005$).

Медианные уровни аутоиммунных аутоантител к ANCA и ауто-АТ к KiMS статистически значимо ниже при ранней форме ЗРП, чем при поздней форме ЗРП. Уровень ауто-АТ к ANCA при ранней форме ЗРП составил -11 ($Q_1 - Q_3$ -16 – 2), при поздней форме ЗРП – 2 ($Q_1 - Q_3$ -6 – 8) ($p = 0,001$). Медиана уровня аутоиммунных антител к KiMS при ранней манифестации задержки роста плода составила -8 ($Q_1 - Q_3$ -17 – 12), при поздней форме ЗРП – 1 ($Q_1 - Q_3$ -3 – 4) ($p = 0,004$).

При сравнительном анализе медианных уровней аутоиммунных антител к Spr, ауто-АТ к тироглобулину в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено. Медиана уровня к Fc-IgG при ранней форме ЗРП – 1 ($Q_1 - Q_3$ -3 – 3), при поздней форме ЗРП составила -4 ($Q_1 - Q_3$ -11 – 4) ($p = 0,122$). Медиана уровня АТ к Spr при ранней форме ЗРП составила -2 ($Q_1 - Q_3$ -5 – 6), при поздней форме ЗРП – 7 ($Q_1 - Q_3$ -7 – 9) ($p = 0,654$). Медиана аутоиммунного антитела к тироглобулину при задержке роста плода с ранней манифестацией – 2 ($Q_1 - Q_3$ -6 – 5), при ЗРП с поздней манифестацией – 1 ($Q_1 - Q_3$ -2 – 2) ($p = 0,773$).

3.6. Роль аутоиммунных антител для неинвазивной диагностики ранней манифестации задержки роста плода

С целью оценки диагностической значимости аутоантител в исследование было включено 80 беременных: 65 беременных с ранней манифестацией задержки роста плода, 15 беременных с физиологическим течением беременности, которым производилась оценка аутоиммунных антител до 32 недель гестации.

При проведении ROC-анализа нами построена прогностическая модель, определены пороговые величины для прогнозирования и диагностики ранней манифестации ЗРП.

Модели были статистически значимыми (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Анализ ROC-кривых для ранней формы задержки роста плода

Аутоиммунные антитела	Se, %	Sp, %	PPV	NPV	AUC, 95%	p
Ауто-АТ к ХГЧ	83,1	80,0	94,6	50,0	0,841 ± 0,047 [0,749 – 0,933]	< 0,001*
Ауто-АТ к ДНК	50,8	53,3	82,5	22,0	0,530 ± 0,084 [0,365 – 0,694]	0,720
Ауто-АТ к β ₂ -гликопротеину	63,1	53,3	85,4	25,0	0,615 ± 0,084 [0,450 – 0,781]	0,164
Ауто-АТ к коллагену	78,5	73,3	92,6	42,3	0,745 ± 0,062 [0,623 – 0,867]	0,003*
Ауто-АТ к Fc-IgG	56,9	53,3	84,1	22,2	0,619 ± 0,076 [0,470 – 0,768]	0,151
Ауто-АТ к инсулину	52,3	53,3	82,9	20,5	0,533 ± 0,082 [0,372 – 0,693]	0,693
Ауто-АТ к тироглобулину	53,8	66,7	84,4	22,9	0,522 ± 0,082 [0,360 – 0,683]	0,795
Ауто-АТ к белку S100	73,8	93,3	86,3	50,0	0,785 ± 0,074 [0,640 – 0,930]	< 0,001*
Ауто-АТ к Spr	56,9	73,3	84,1	22,2	0,554 ± 0,084 [0,388 – 0,719]	0,517
Ауто-АТ к TrM	75,4	86,7	94,6	50,0	0,762 ± 0,060 [0,644 – 0,879]	0,002*
Ауто-АТ к ANCA	66,2	93,3	92,6	42,3	0,823 ± 0,069 [0,688 – 0,959]	< 0,001*
Ауто-АТ к KiMS	70,8	86,7	92,6	43,3	0,741 ± 0,078 [0,588 – 0,894]	0,004*

ROC-кривая соответствующая высокой прогностической значимости ранней манифестации задержки роста плода и аутоиммунных антител к ХГЧ, которая характеризовалась высокими значениями площади под кривой – 0,841 ± 0,047 с 95% ДИ: 0,749 – 0,933 (p < 0,001), с высокой чувствительность 83,1% и специфичностью 80%.

Пороговое значение АТ к ХГЧ составило 2. ЗРП с ранней манифестацией прогнозировали при значении выше этой величины или равной ей (рисунок 3.9).

Хорионический гонадотропин человека имеет немаловажную роль в формировании плаценты. Дисбаланс ауто-АТ к ХГЧ свидетельствуют о наличии гормональных нарушений, которые могут вести к нарушению нидации и развития плаценты, что играет важную роль в патогенезе задержки роста плода.

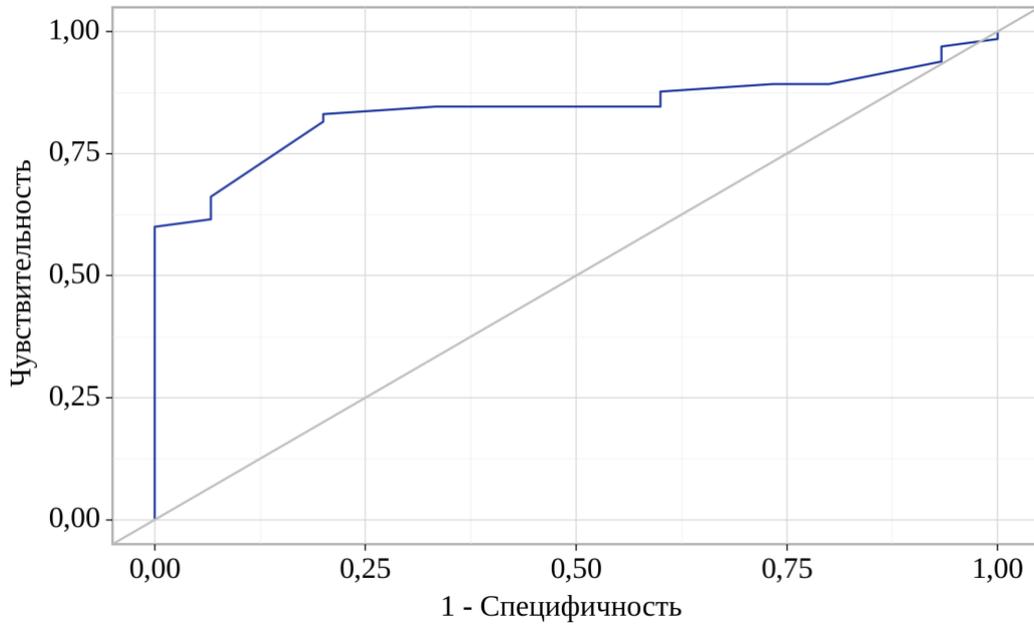


Рисунок 3.9 – Оценка прогностической значимости ауто-антител к ХГЧ при раннем манифестации ЗРП (ROC-кривая)

Аутоиммунные антитела к коллагену (основному белку соединительного матрикса), могут быть изменены при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Недостаточная экспрессия коллагена приводит к нарушению развития плаценты, что можно рассматривать, как одно из патогенетических звеньев задержки роста плода.

Проведенный нами ROC-анализ установил роль аутоиммунных антител к коллагену в прогнозировании задержки роста плода с ранней манифестацией, AUC соответствует $0,745 \pm 0,062$ с 95% ДИ: $0,623 - 0,867$ ($p = 0,003$) с чувствительностью и специфичностью 78,5% и 73,3%.

Пороговое значение аутоиммунных антител к коллагену в точке cut-off равно 3, а ЗРП с ранней манифестацией прогнозировали при значении равном или выше этой величины (рисунок 3.10).

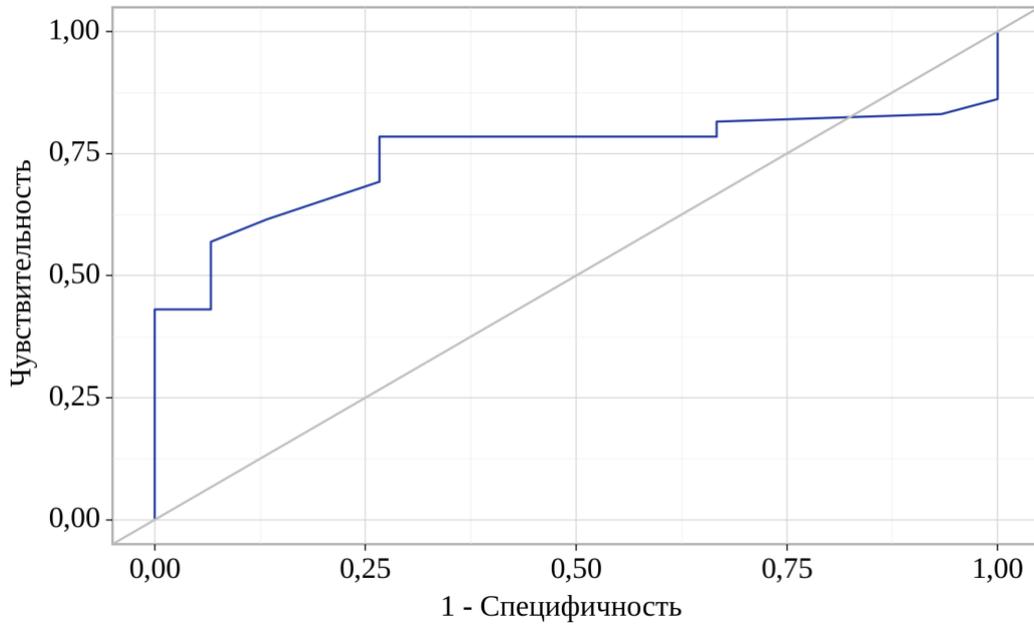


Рисунок 3.10 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогнозирования ЗРП с ранней манифестацией от аутоиммунных к коллагену

Площадь ROC-кривой, характеризующей прогностическую значимость аутоиммунных антител к белку S100 составила $0,785 \pm 0,074$ 95% ДИ: 0,640 – 0,930 ($p < 0,001$), с чувствительностью и специфичностью 73,8% и 93,3% соответственно (рисунок 3.11).

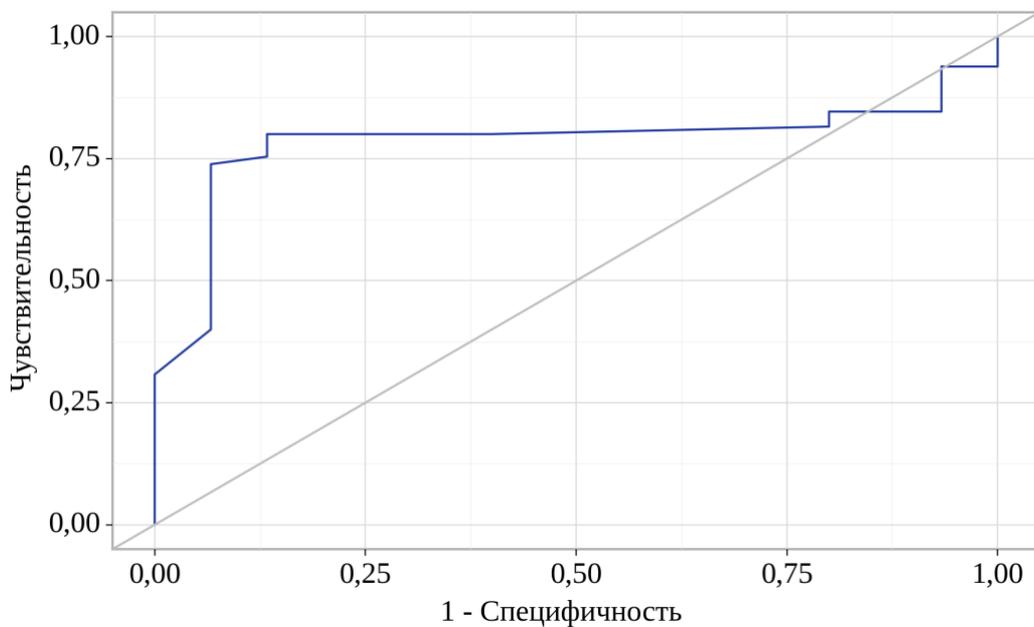


Рисунок 3.11 – Оценка прогностической значимости АТ к белку S100 при ЗРП с ранней манифестацией (ROC-кривая)

Пороговое значение аутоиммунных антител к белку S100 составило -3 и ЗРП с ранней манифестацией прогнозировали при значении ниже этой величины.

Белок S100 является регулятором дифференцировки и морфогенеза многих типов клеток, в том числе нервных клеток плода. Изменения аутоантител к белку S100 могут служить диагностическим маркером изменения в центральной и периферической нервной системе. Изменение спектра белка S100 наблюдается при нарушении развития нервной трубки плода, а также при ЗРП.

Задержка роста плода оказывает влияние на нейрогенез, а изучение нейроспецифических маркеров необходимо для своевременной диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Площадь ROC-кривой для аутоиммунных антител к TrM при раннем фенотипе задержки роста плода составила $0,762 \pm 0,060$ с 95% ДИ: 0,644 – 0,879 ($p = 0,002$), с чувствительностью и специфичностью 75,4% и 86,7% соответственно.

Порог отсечки составил 3 и ранний фенотип ЗРП прогнозировали при значениях выше или равной данной величине (рисунок 3.12).

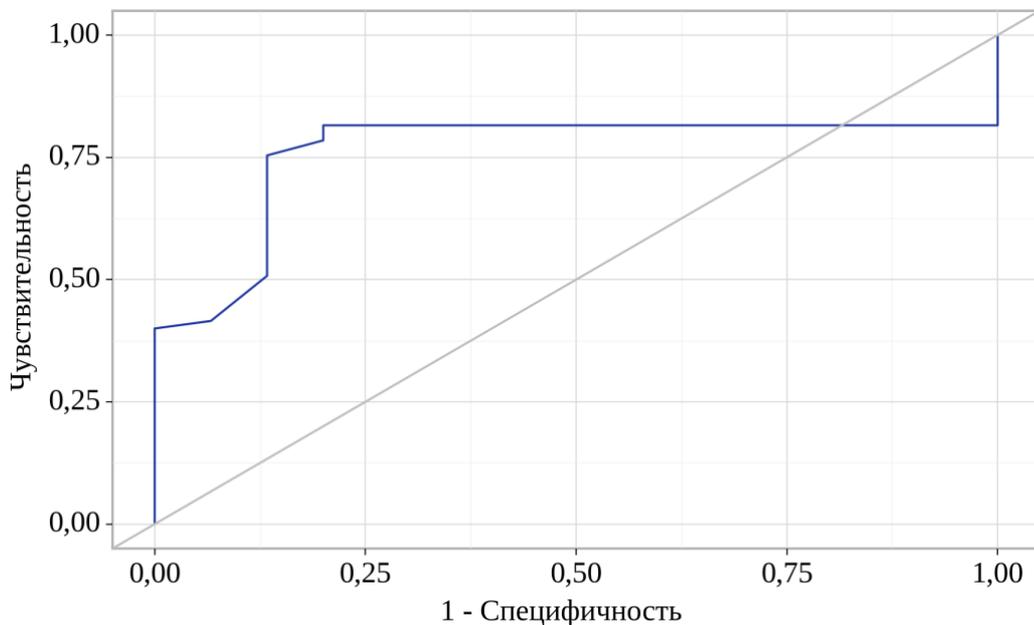


Рисунок 3.12 – ROC-кривая, характеризующая прогностическую значимость АТ к TrM при ранней манифестации ЗРП

Аутоиммунные антитела к мембранному антигену TrM и аутоиммунные антитела к ANCA выполняют функцию диагностических и прогностических маркеров изменения в сосудах и системе гемостаза.

Изменение спектра аутоиммунных антител к TrM, и к ANCA может свидетельствовать о гиперкоагуляции, которая явилась одним из патогенетических механизмов задержки роста плода.

Прогностическая значимость аутоиммунных антител к ANCA при раннем фенотипе задержки роста плода оценивалась как высокая, AUC составила $0,823 \pm 0,069$ с 95% ДИ: $0,688 - 0,959$ ($p < 0,001$), с чувствительностью и специфичностью 66,2% и 93,3% соответственно.

Прогностический порог отсечки ЗРП с ранней манифестацией составил -7 и данный фенотип задержки роста плода диагностировали при значении ниже установленной величины (рисунок 3.13).

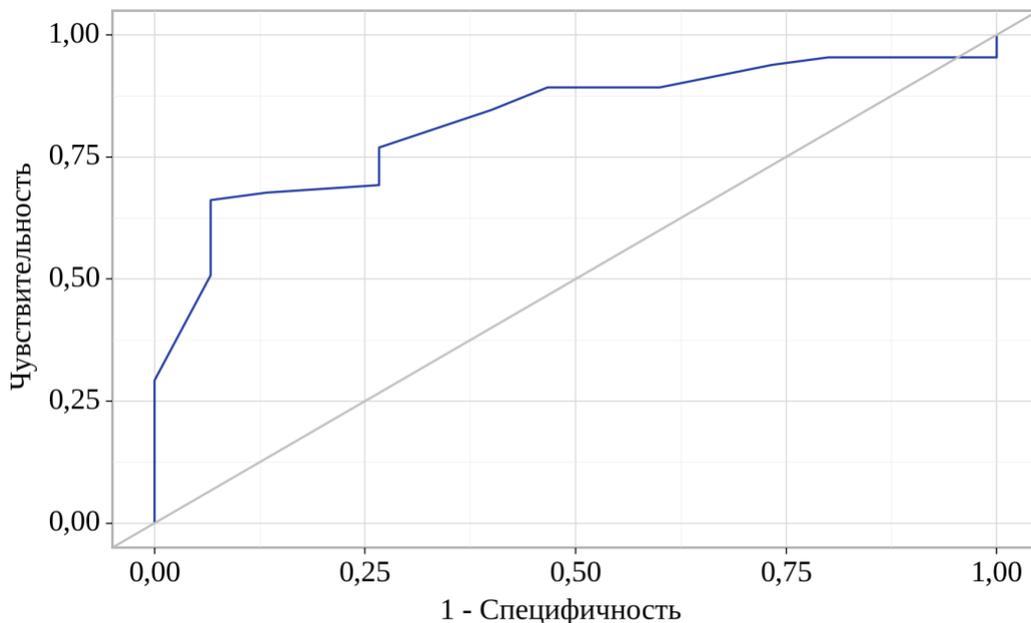


Рисунок 3.13 – Оценка прогностической значимости АТ к ANCA при ЗРП с ранней манифестацией (ROC-кривая)

Аутоантитела к мембранному антигену клеток клубочков почек являются диагностическим и прогностическим маркером изменений в ткани почек любого генеза. Дисбаланс аутоантител KiMS можно рассматривать, как один из патогенетических механизмов развития задержки роста плода с ранней манифестацией.

Прогностическая модель роли аутоиммунных антител к KiMS при задержке роста плода с ранней манифестацией оценивалась как высокая, AUC – $0,741 \pm 0,078$ с 95% ДИ: $0,588 - 0,894$ ($p = 0,004$) с высокой чувствительностью и специфичностью 70,8% и 86,7% соответственно.

Пороговое значение аутоиммунных антител к антигену KiMS в точке cut-off равна -4.

Задержку роста плода с ранней манифестацией прогнозировали при значении ниже этой величины (рисунок 3.14).

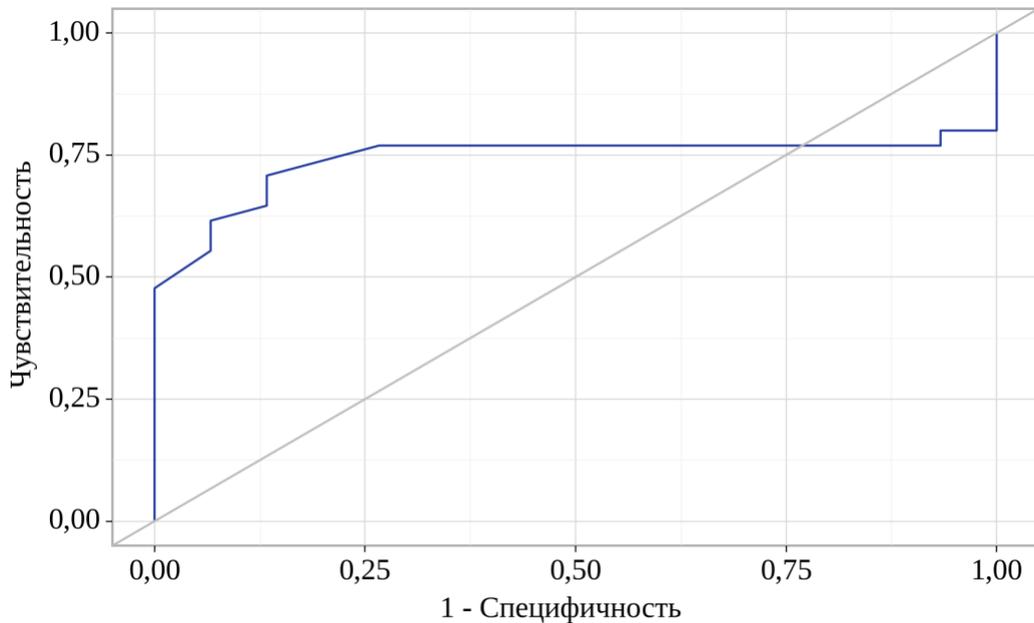


Рисунок 3.14 – Прогностическая значимость АТ к KiMS при ЗРП с ранней манифестацией (ROC-кривая)

При оценке зависимости прогностической ценности ЗРП с ранней манифестацией от аутоиммунных АТ к ДНК ($p = 0,720$), ауто-АТ к β_2 -GP ($p = 0,164$), ауто-АТ к Fc-IgG ($p = 0,151$), ауто-АТ к инсулину ($p = 0,693$), ауто-АТ к тироглобулину ($p = 0,795$), ауто-АТ к Spr ($p = 0,517$) с помощью ROC-анализа достоверно значимых различий не выявлено.

Патологические изменения, способные влиять на развитие акушерских осложнений, отражаются не в сдвигах отдельных аутоиммунных антител, а в большей степени в относительных соотношениях между аутоиммунными антителами.

С целью определения дисбаланса комплекса аутоантител при задержке роста плода проведен бинарный логистический регрессионный анализ.

Методом бинарного логистического регрессионного анализа, определена диагностическая значимость комбинации аутоиммунных антител при ранней манифестации ЗРП по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,005 - 3,536X_1 - 2,657X_2 - 2,978X_3 - 3,179X_4$$

где P – вероятность ранней формы ЗРП

e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, приблизительно равно 2,71828

X₁ – отклонение содержания ауто-АТ к ХГЧ

X₂ – отклонение содержания ауто-АТ к S100

X₃ – отклонение содержания ауто-АТ к TrM

X₄ – отклонение содержания ауто-АТ к KiMS

Регрессионная модель была статистически значимой (p < 0,001).

Для оценки полученной модели проведен ROC-анализ. Площадь (AUC) под ROC-кривой составила 0,967 ± 0,033 с 95% ДИ: 0,902 – 1,000 (рисунок 3.15).

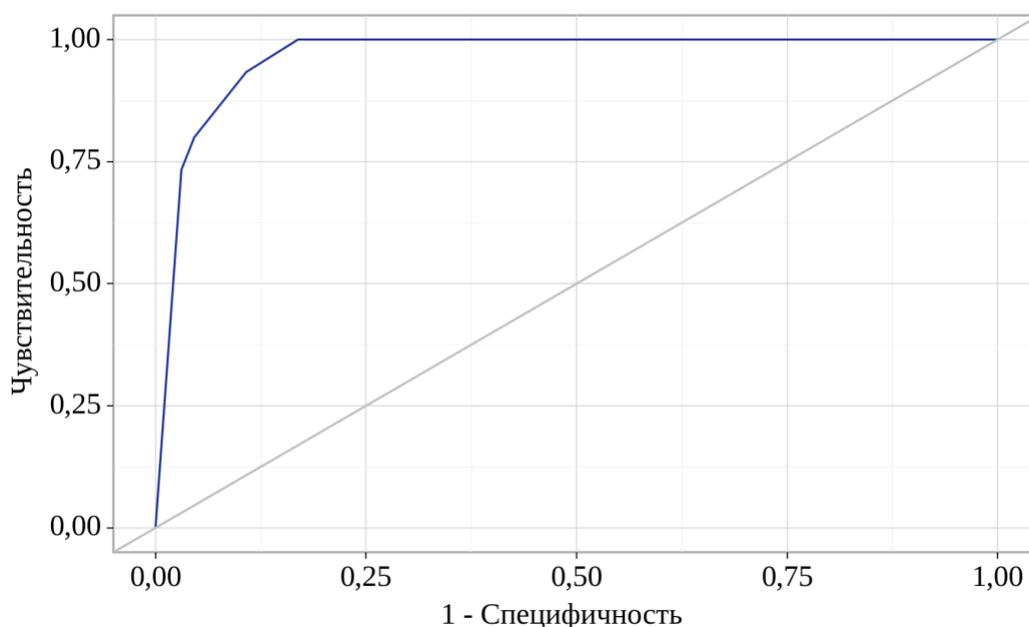


Рисунок 3.15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость диагностики ранней формы ЗРП от комбинации аутоиммунных антител

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 74,2% наблюдаемой дисперсии ранней манифестации задержки роста плода.

Чувствительность и специфичность данной модели, включающей комбинацию аутоиммунных антител (АТ к ХГЧ + АТ к S100 + АТ к TrM + АТ к KiMS) составили 100% и 83,1%, соответственно, диагностическая ценность положительного результата – 89,7%, диагностическая ценность отрицательного результата – 93% (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Диагностическая модель для комбинации аутоиммунных антител при ранней форме ЗРП

Комбинация аутоиммунных АТ	Se, %	Sp, %	PPV	NPV	AUC, 95%	p
АТ к ХГЧ + АТ к S100 + АТ к TrM+ АТ к KiMS	100	83,1	89,7	93%	0,967 ± 0,033 [0,902 – 1,000]	< 0,001

По данным бинарного логистического регрессионного анализа, определена комбинация аутоиммунных аутоантител, которая показала высокую диагностическую значимость при задержке роста плода с ранней манифестацией по формуле:

АТ к ХГЧ + АТ к S100 + АТ к TrM + АТ к KiMS.

Клинический пример. В Перинатальный центр Городской клинической больницы им С.С. Юдина поступила в пациентка Н., 37 лет., по направлению врача женской консультации.

Наличие детских инфекций отрицает. Гинекологический анамнез неотягощен.

Данная беременность вторая, наступила самостоятельно. Первая беременность 2 года назад: экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения на сроке гестации 31⁵ недель, ранняя манифестация ЗРП, преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии. Показание к родоразрешению: по данным доплеромерии – нулевой конечно-диастолический кровоток в АП, по данным кардиотокографии – патологический тип. Извлечена живая недоношенная девочка весом 1350 г, ростом 38 см, с оценкой новорожденной (по шкале Апгар) 6/7 баллов, была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Соматические заболевания: хроническая артериальная гипертензия в течение 7 лет (принимает допегит по 250 мг х 3 раза в день).

Беременная отнесена к клиническому фенотипу ЗРП «гипертензивные расстройства во время беременности».

В первом триместре настоящей беременности была госпитализирована в стационар, по поводу угрозы прерывания беременности.

По результатам 1го пренатального скрининга: низкий риск хромосомных аномалий, высокий риск ЗРП и высокий риск ПЭ, профилактика низкими дозами ацетилсалициловой кислоты не проводилась.

На сроке беременности 23 недели 4 дня выявлена задержка роста плода с ранней манифестацией, нарушение кровотоков в артерии пуповины (ПИ в АП 1,65), в связи с чем направлена в стационар. Госпитализирована в отделение патологии беременности. На сроке 24 недели проведена профилактика респираторного дистресса синдрома плода – дексаметазон по 8 мг, с интервалом 8 часов №3 (суммарно 24 мг), с целью нейропротекции плода проведена терапия магния сульфатом.

Проведен анализ сывороточного содержания аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П-Комплекс. Результат ЭЛИ-П Комплекса представлен в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Результаты ЭЛИ-П Комплекса беременной с ранней манифестацией ЗРП

Аутоиммунные антитела к антигену	Результат (%)	Аутоиммунные антитела к антигену	Результат (%)
ХГЧ	14	Тироглобулин	3
ДНК	1	S100	-19
β_2 -GP	-4	Spr	1
Коллаген	12	TrM	14
Fc-IgG	-2	ANCA	-17
Инсулин	-1	KiMS	-21

Примечание: референсный интервал для аутоантител- маркеров от -15% до +10%

По данным ЭЛИП-П Комплекса выявлено отклонение спектра аутоиммунных антител к хорионическому гонадотропину человека, аутоантител к коллагену, аутоантител к S100, аутоантитела к белку мембраны тромбоцитов, аутоантитела к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов, аутоантитела к мембранному антигену клеток клубочков почек.

Выявлены факторы риска у беременной ЗРП: хроническая артериальная гипертензия, задержка роста плода и преэклампсия в анамнезе, высокий риск ЗРП по данным 1го пренатального скрининга, комбинация аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс (АТ к

ХГЧ + АТ к S100 + АТ к TrM+ АТ к KiMS), а также отклонение спектра изолированных аутоантител с прогностической и диагностической значимостью при ЗРП с ранней манифестацией (АТ к коллагену, АТ к ANCA).

В 26 недель 5 дней при проведении ультразвуковой доплерографии маточно-плацентарного кровотока отмечено критическое нарушение кровотока: ПИ в правой МА 1,47, в левой МА 2,55, ПИ в АП 3,94 нулевой диастолический компонент, ПИ в венозном протоке 2,8 с реверсным диастолическим кровотоком, СМА Vmax 45 см/сек, ПИ 1,5 (рисунок 3.16).

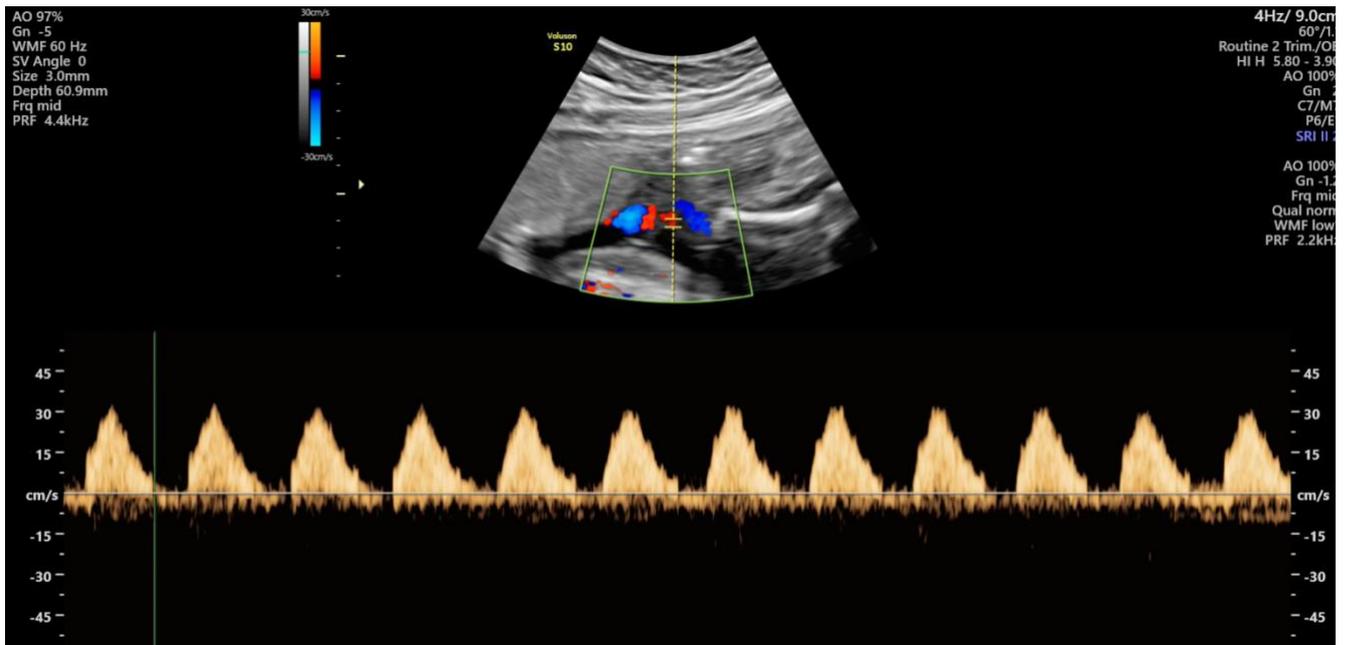


Рисунок 3.16 – Критическое нарушение кровотока у беременной с ранней манифестацией ЗРП

Принимая во внимание критическое нарушение кровотока в маточно-плацентарном комплексе, было принято решение о досрочном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Путем операции кесарева сечения извлечен живой недоношенный мальчик весом 680 г, ростом 34 см, с оценкой на 1-й и 5-й, 10-й минутах жизни (по шкале Апгар) 4/5/5 баллов. В условиях родильного зала, учитывая тяжелые респираторные нарушения, начата масочная ИВЛ; учитывая брадикардию (ЧСС 44 в мин), выполнена интубация трахеи на 40 секунде жизни, продолжена ИВЛ. На 5 – 7 минуте жизни эндотрахеально введен Куросульф. В условия транспортного кувеза переведен в ОРИТ новорожденных, где наблюдался с диагнозом: синдром дыхательных расстройств, крайне малая масса тела при рождении, церебральная депрессия, тяжелая асфиксия при рождении, анемия недоношенных, преходящая неонатальная

тромбоцитопения, бронхолегочная гипоплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени. Состояние новорожденного тяжелое, прогрессивно ухудшалось за счет нарастания гемодинамических нарушений. На 5 сутки жизни зафиксирована ранняя неонатальная смерть.

При патогистологическом исследовании последа выявлена материнская сосудистая мальперфузия: ранние инфаркты плаценты, дистальная гипоплазия ворсин, децидуальная артериопатия.

3.7. Роль аутоиммунных антител для неинвазивной диагностики поздней манифестации задержки роста плода

В исследование было включено 80 беременных: 65 беременных с поздней манифестацией задержки роста плода, 15 беременных с нормальными фетометрическими показателями, оценка аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс проводилась после 32 недель гестации.

Стойкое изменение спектра аутоиммунных антител позволит диагностировать и прогнозировать развитие заболевания еще на доклиническом уровне и принять меры направленные на профилактику развития патологического процесса.

Аутоантитела к ДНК (антигенный компонент любых типов клеток) является диагностическим и прогностическим маркером активного инфекционного процесса (чаще вирусной этиологии), обострения герпетической инфекции, а также редко при системных аутоиммунных заболеваниях. Избыток аутоантитела к ДНК свидетельствует об повышении интенсивности процессов апоптоза.

Аутоиммунные антитела к инсулину являются диагностическим и прогностическим маркером повреждения островков Лангерганса. Инсулин – пептидный гормон, образуется в β клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Изменение спектра аутоиммунных антител к инсулину является маркером хронического панкреатита, указывает на риск развития сахарного диабета, гестационного сахарного диабета.

Согласно ROC-анализу, с целью прогнозирования задержки роста плода поздней манифестацией, показали статистическую значимость аутоиммунные АТ к ДНК, ауто-АТ к коллагену, ауто-АТ к инсулину, ауто-АТ к белку S100 (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Анализ ROC-кривых для поздней манифестации ЗРП

Аутоиммунные антитела к антигену	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	AUC, 95%	p
Ауто-АТ к ХГЧ	56,9	53,3	84,1	22,2	0,533 ± 0,084 [0,368 – 0,698]	0,689
Ауто-АТ к ДНК	72,3	93,3	94,5	48,0	0,869 ± 0,042 [0,787 – 0,951]	< 0,001*
Ауто-АТ к β ₂ -GP	50,8	66,7	86,8	23,8	0,564 ± 0,080 [0,407 – 0,721]	0,437
Ауто-АТ к коллагену	72,3	86,7	95,9	42,9	0,824 ± 0,069 [0,688 – 0,959]	< 0,001*
Ауто-АТ к Fc-IgG	56,9	66,7	88,1	26,3	0,616 ± 0,084 [0,451 – 0,782]	0,158
Ауто-АТ к инсулину	75,4	93,3	97,9	43,8	0,774 ± 0,058 [0,660 – 0,888]	< 0,001*
Ауто-АТ к тироглобулину	53,8	46,7	84,4	22,9	0,542 ± 0,081 [0,382 – 0,701]	0,616
Ауто-АТ к S100	73,8	93,3	92,3	48,0	0,781 ± 0,057 [0,668 – 0,893]	< 0,001*
Ауто-АТ к Spr	52,3	53,3	82,9	20,5	0,519 ± 0,082 [0,357 – 0,681]	0,819
Ауто-АТ к TrM	61,5	60,0	87,0	26,5	0,510 ± 0,083 [0,347 – 0,672]	0,906
Ауто-АТ к ANCA	55,4	66,7	87,8	25,6	0,541 ± 0,084 [0,375 – 0,706]	0,626
Ауто-АТ к KiMS	50,8	53,3	82,5	20,1	0,551 ± 0,081 [0,393 – 0,710]	0,537

Площадь ROC-кривой, соответствующей прогностической значимости задержки роста плода с поздней манифестацией и аутоиммунных антител к ДНК составила $0,869 \pm 0,042$ с 95% ДИ: $0,787 - 0,951$ ($p < 0,001$).

Пороговое значение аутоиммунных антител к ДНК в точке cut-off, равно 12.

Уровень аутоиммунных антител к ДНК у беременных с поздней манифестацией ЗРП превышал данную концентрацию или был равен ей.

Чувствительность составила 72,3% и специфичность 93,3% (рисунок 3.17).

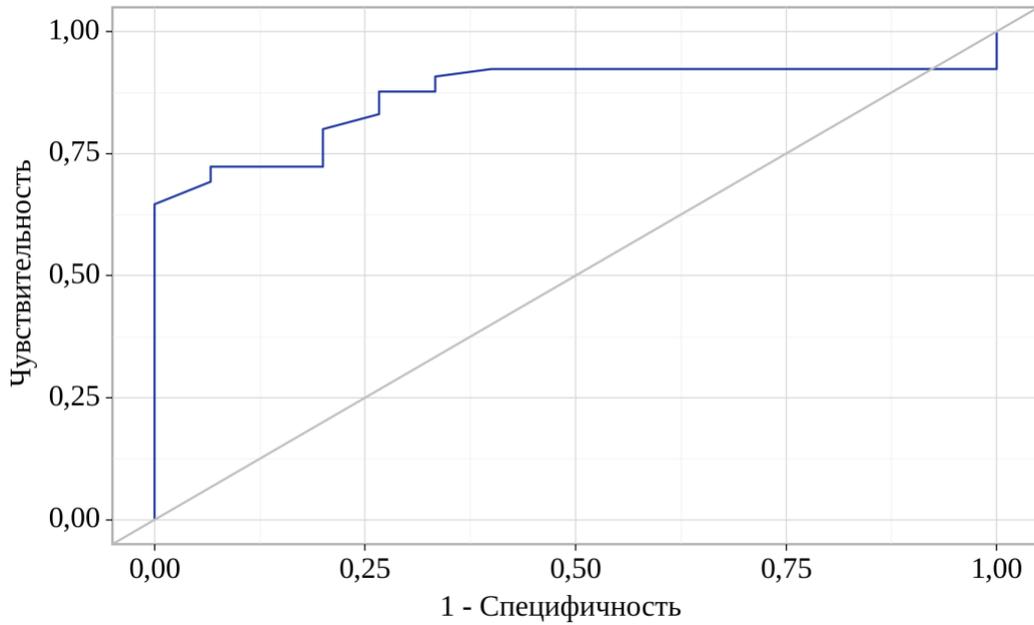


Рисунок 3.17 – Прогностическая ценность ЗРП с поздней манифестацией от аутоиммунных антител к ДНК (ROC-кривая)

Площадь (AUC) под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогнозирования задержки роста плода с поздней манифестацией и аутоиммунных антител к коллагену – $0,824 \pm 0,069$ с 95% ДИ: $0,688 - 0,959$ ($p < 0,001$) (рисунок 3.18).

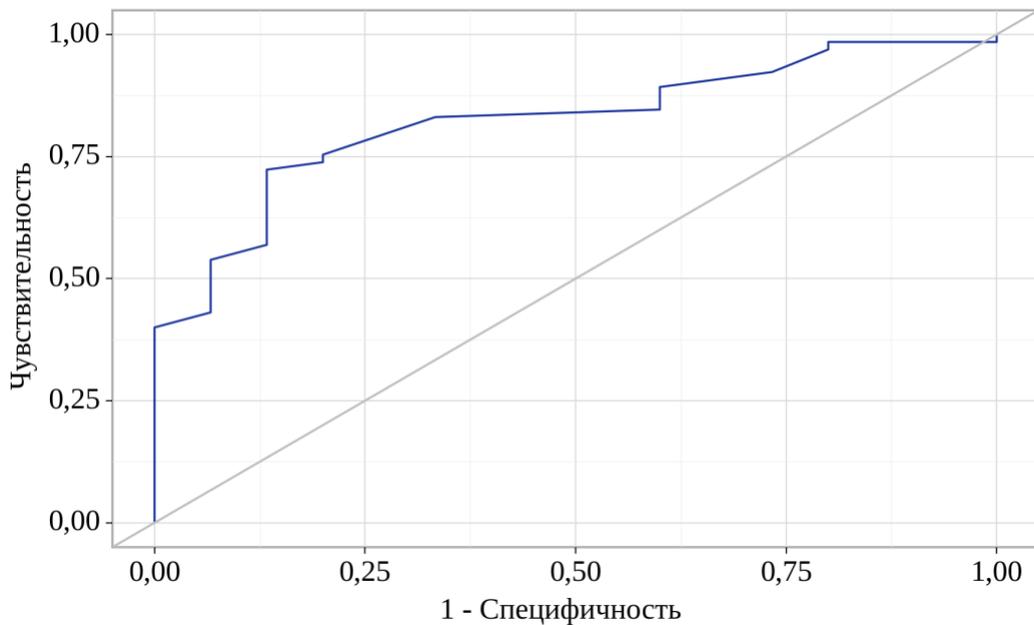


Рисунок 3.18 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности позднего фенотипа ЗРП от аутоиммунных антител к коллагену

Пороговое значение аутоантител к коллагену в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило -7.

Задержка роста плода с поздней манифестацией диагностировали при значении аутоантител к коллагену ниже данной величины.

Чувствительность и специфичность составили 72,3% и 86,7%, соответственно.

Оценка площади ROC-кривой, соответствующей прогностической эффективности определения аутоиммунных антител к инсулину при поздней манифестации ЗРП, составила $0,774 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,660 – 0,888 ($p < 0,001$).

При пороговом значении аутоантител к инсулину 9.

Задержку роста плода с поздней манифестацией прогнозировали при значении выше или равной данной величины.

Чувствительность составила 75,4%, специфичность 93,3%, соответственно (рисунок 3.19).

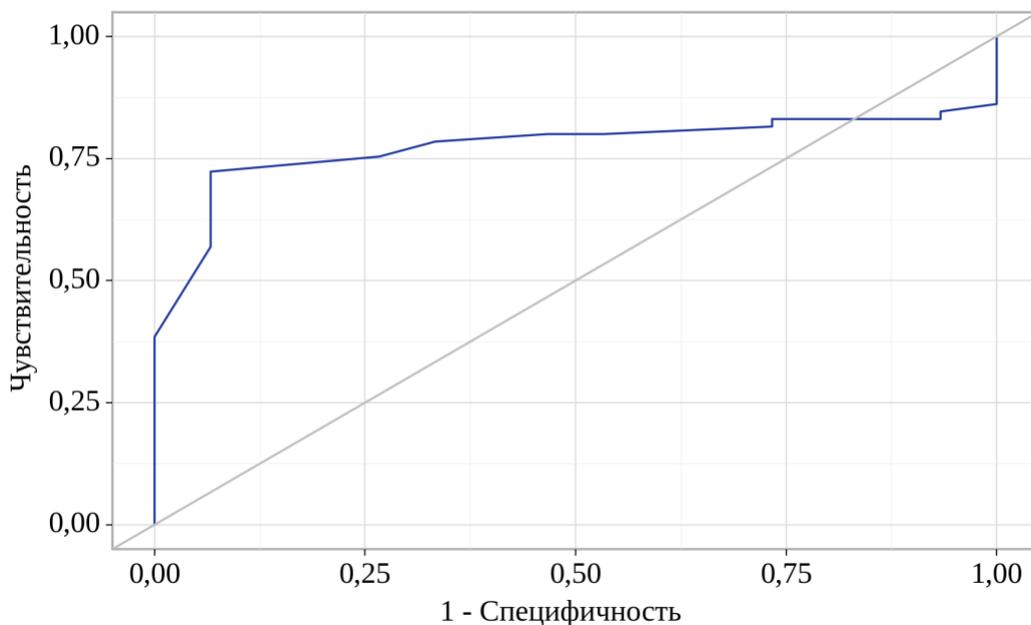


Рисунок 3.19 – Оценка прогностической значимости (ROC-кривая) позднего фенотипа ЗРП от аутоиммунных антител к инсулину

Площади (AUC) под ROC-кривой, соответствующей прогностической эффективности определения аутоиммунных антител к белку S100 при поздней манифестации задержки роста плода – $0,781 \pm 0,057$ с 95% ДИ: 0,668 – 0,893 ($p < 0,001$).

Аутоиммунные антитела к белку S100 в точке cut-off, составило 8.

Задержку роста плода с поздней манифестацией прогнозировали при значении равном данной величине или выше нее.

Чувствительность составила 73,8%, специфичность 93,3%, соответственно (рисунок 3.20).

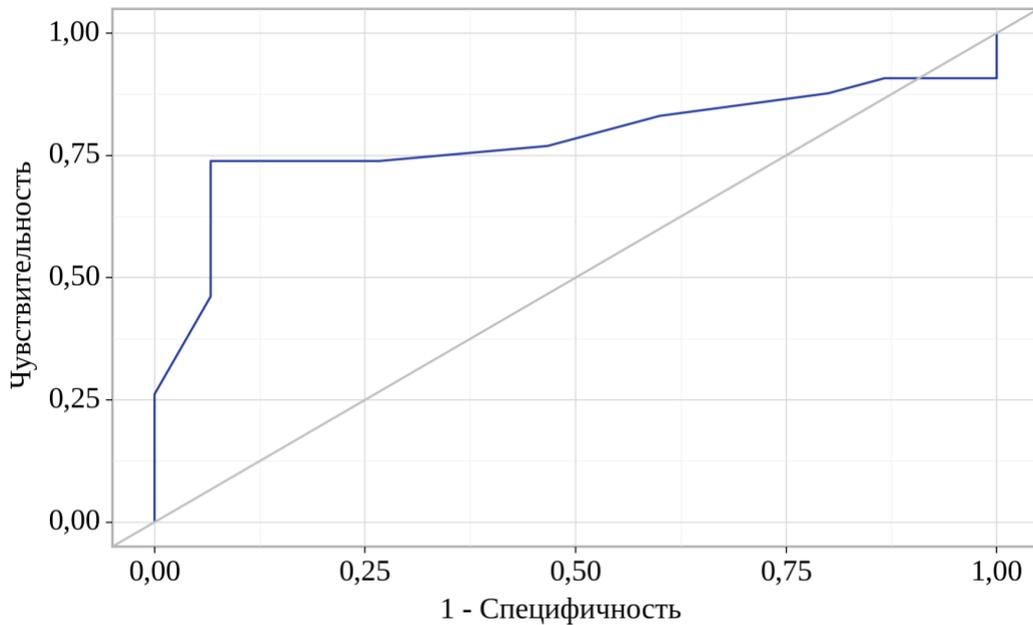


Рисунок 3.20 – Оценка прогностической значимости (ROC-кривая) поздней манифестации задержки роста плода от аутоиммунных антител к белку S100

По данным бинарного логистического регрессионного анализа, определена комбинация аутоиммунных аутоантител, которая показала высокую диагностическую значимость при задержке роста плода с поздней манифестацией.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,229 - 2,439X_1 - 3,108X_2 - 1,838X_3$$

где P – вероятность поздней формы ЗРП

e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, приблизительно равно 2,71828

X₁ – отклонение содержания ауто-АТ к ДНК

X₂ – отклонение содержания ауто-АТ к коллагену

X₃ – отклонение содержания ауто-АТ к белку S100

Полученная регрессионная модель комбинации аутоиммунных антител для поздней формы ЗРП является статистически значимой ($p < 0,001$).

Площадь под ROC-кривой составила $0,924 \pm 0,049$ с 95% ДИ: $0,828 - 1,000$ ($p < 0,001$) (рисунок 3.21).

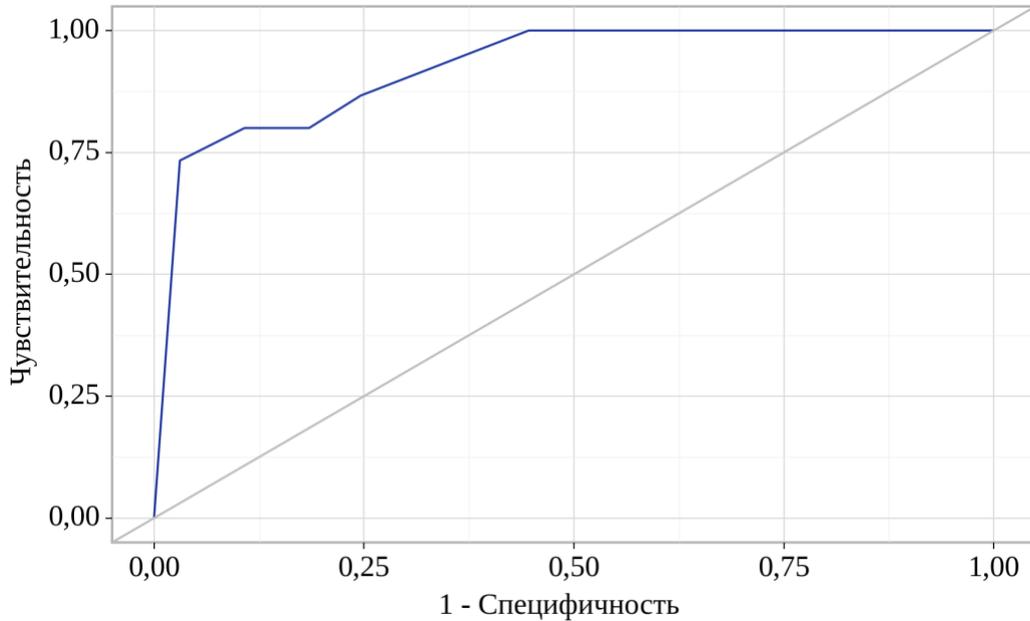


Рисунок 3.21 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности поздней манифестации ЗРП от комбинации аутоиммунных антител

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 60 % наблюдаемой дисперсии.

Чувствительность и специфичность модели, включающей комбинацию аутоиммунных антител (АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к S100), составили 73,3% и 96,9%, соответственно, диагностическая ценность положительного и отрицательного результата по 81,2% (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Диагностическая модель для комбинации аутоиммунных антител при поздней форме ЗРП

Комбинация аутоиммунных АТ	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	AUC, 95%	p
АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к S100	73,3	96,9	81,2	81,2	$0,924 \pm 0,049$ [0,828 – 1,000]	$< 0,001$

Используя данные бинарного логистического регрессионного анализа, определена комбинация аутоиммунных аутоантител, которая показала высокую диагностическую значимость при задержке роста плода с поздней манифестацией по формуле:

АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к S100.

Клинический пример. В Перинатальный центр ГKB им С.С. Юдина поступила в пациентка Б., 34 лет, по направлению врача женской консультации. Жалоб на момент осмотра не предъявляет.

Детские инфекции: ветряная оспа, эпидемический паротит. Оперативные вмешательства: 4 года назад лапароскопическая аппендэктомия. Соматические заболевания: варикозная болезнь и миопия средней степени.

Менструальный цикл регулярный, гинекологические заболевания отрицает. Данная беременность первая, наступила самостоятельно.

Первый и второй триместр протекал без осложнений. По данным Iго пренатального скрининга: низкий риск хромосомных аномалий, низкий риск задержки роста плода, низкий риск преэклампсии.

В третьем триместре на сроке гестации 34 недели выявлена задержка роста плода с поздней манифестацией нарушение кровотока в МА (ПИ в ЛМА 1,74), по результатам кардиотокографического мониторинга – нормальный тип.

Проведен анализ сывороточного содержания аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П-Комплекс (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Результаты ЭЛИ-П Комплекса беременной с поздней манифестацией ЗРП

Аутоиммунные антитела к антигену	Результат (%)	Аутоиммунные антитела к антигену	Результат (%)
ХГЧ	-1	Тироглобулин	1
ДНК	12	S100	13
β_2 -GP	2	Spr	4
Коллаген	-17	TrM	2
Fc-IgG	-1	ANCA	1
Инсулин	11	KiMS	4

Примечание: референсный интервал для аутоантител- маркеров от -15% до +10%

Выявлено отклонение спектра аутоиммунных антител к ДНК кислоте, аутоиммунных антител к коллагену, аутоиммунных антител к белку S100, аутоиммунных антител к инсулину. Учитывая отклонение спектра аутоиммунных антител к коллагену, миопию и варикозную болезнь, можно предположить наличие у данной пациентки НДСТ. Беременная отнесена к клиническому фенотипу ЗРП «хронические заболевания матери».

В 36 недель направлена в родильный дом ГКБ им С.С. Юдина с целью решения вопроса о необходимости стационарного мониторинга. В приемном отделении родильного дома проведено обследование: ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока – нарушение кровотока в артерии пуповины (ПИ в АП 1,32), КТГ мониторинг – нормальный тип.

На данном этапе, учитывая отсутствие ухудшения состояния плода, принято решение о пролонгировании беременности в условиях стационарного мониторинга.

На сроке гестации 38 недель развилась регулярная родовая деятельность, через естественные родовые пути, родился живой доношенный мальчик весом 2390 г, ростом 46 см, с оценкой на 1-й, 5-й минутах жизни (по шкале Апгар) 8/9 баллов.

При патогистологическом исследовании последа выявлены материнская сосудистая мальперфузия и замедление созревание ворсин.

3.8. Патогистологическое исследование последов при задержке роста плода с ранней и поздней манифестации

Патогистологическое исследование последов проводилось, в рамках второго этапа исследования, в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница ДЗ г. Москвы».

Проведено макроскопические и микроскопические исследование в основной группе (n = 130) и группе сравнения (n = 30). Основная группа разделена на раннюю (n = 65) и позднюю манифестацию ЗРП (n = 65).

При оценке длины пуповины в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), медиана длина пуповины при ранней манифестации задержки роста плода 19 ± 4 см, при поздней форме ЗРП 28 ± 7 см, в группе сравнения 37 ± 5 см (рисунок 3.22).

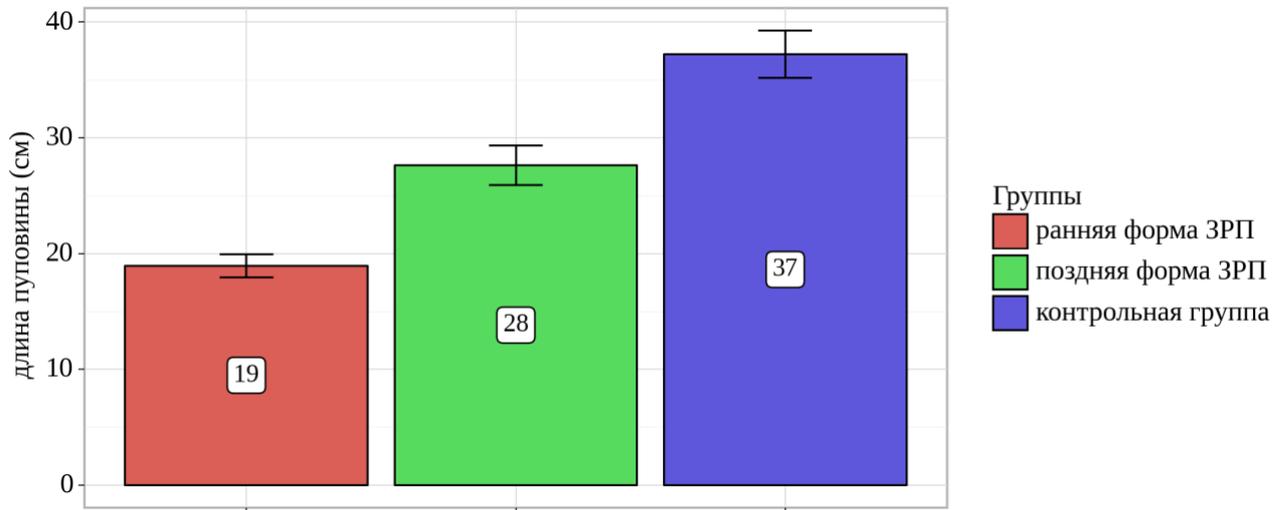


Рисунок 3.22 – Анализ длины пуповины в зависимости от групп

В подгруппе ранней манифестации задержки роста плода статистически значимо ниже масса плаценты (253 ± 93 г, $p < 0,01$) по сравнению с другими группами. При поздней манифестации ЗРП масса плаценты (337 ± 81 г, $p = 0,01$) достоверно значимо ниже, чем в группе сравнения.

Статистический анализ плацентарно-плодового коэффициента показал значимые различия в исследуемых группах ($p < 0,001$). При ранней манифестации ЗРП медиана плацентарно-плодового коэффициента составила 0,19 (0,18 – 0,2), при поздней манифестации ЗРП – 0,16 (0,15 – 0,18), в группе сравнения – 0,15 (0,14 – 0,17).

Частота поражений, свидетельствующих о материнской сосудистой мальперфузии была одинаково статистически значимо выше в подгруппе ранней и поздней манифестации задержки роста плода по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). Этот результат был в основном обусловлен инфарктом плаценты, гипоплазией дистальных отделов ворсин и децидуальной артериопатией.

В результате анализа частоты инфаркта плаценты с учетом групп установлены статистически значимые различия.

Частота инфаркта плаценты в подгруппе ранней манифестации задержки роста плода (56,9%; $n = 37$; $p < 0,001$) статистически значимо выше, чем в поздней манифестации ЗРП (30,8%; $n = 20$; $p = 0,010$) и группы сравнения (6,7%; $n = 2$).

Частота встречаемости раннего инфаркта плаценты была статистически значимо выше в подгруппе ранней манифестации ЗРП (23,1%; $n = 15$; $p = 0,003$), по сравнению с подгруппой поздней манифестации ЗРП (6,2%; $n = 4$) и группой сравнения (3,3%; $n = 1$).

Частота поздних инфарктов плаценты при ранней манифестации ЗРП (33,8%; $n = 22$; $p = 0,004$) и поздней форме ЗРП (24,6%; $n = 16$; $p = 0,024$) в равной степени статистически значимо выше, чем в группе сравнения (3,3%; $n = 1$). Сравнительный анализ поздних инфарктов при ранней и поздней манифестации статистически значимых различий не показал ($p = 0,247$).

В подгруппе ранней манифестации задержки роста плода отмечалась достоверно значимо более высокая частота дистальной гипоплазии ворсин (26,2%; $n = 17$; $p = 0,006$) по сравнению с подгруппой поздней манифестации ЗРП (6,2 %; $n = 4$) и группой сравнения.

При сравнительном анализе частоты ускоренного созревания ворсин в подгруппе ранней (41,5%; $n = 27$) и поздней манифестации ЗРП (36,9%; $n = 24$) достоверно значимых различий не выявлено ($p = 0,056$). При сравнении частоты ускоренного созревания ворсин в основной группе и группе сравнения (16,7% $n = 5$), различия были статистически значимыми ($p = 0,017$; $p = 0,046$). При оценке частоты децидуальной артериопатии в исследуемых группах установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Распространенность децидуальной артериопатии в группе ранней манифестации задержки роста плода (56,9%; $n = 37$; $p < 0,001$) статистически выше, чем в подгруппе поздней манифестации задержки роста плода (21,5%; $n = 14$) и группе сравнения (6,7%; $n = 2$).

В подгруппе поздней манифестации задержки роста плода наблюдалась более высокая доля замедленного созревания ворсин (86,2%; $n = 56$; $p < 0,001$) сравнительно с ранней манифестацией ЗРП (40%; $n = 26$) и группой сравнения (23,3%; $n = 7$).

Анализ гистопатологических данных, указывающие на мальперфузию сосудов плода, не показал статистически значимых различий в исследуемых группах ($p = 0,225$): при ранней манифестации ЗРП – 9,2% ($n = 6$), при поздней манифестации ЗРП – 6,2% ($n = 4$).

При анализе частоты виллита неизвестной этиологии ($p = 0,094$) и восходящей внутриутробной инфекции, в исследуемых группах, статистически значимых различий не установлено ($p = 0,157$) (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Характеристики плацент в исследуемых группах

Характеристики	Ранняя манифестация ЗРП $n = 65$	Поздняя манифестация ЗРП $n = 65$	Группа контроля $n = 30$	p
масса плаценты (г) $M \pm SD$	253 ± 93	337 ± 81	538 ± 37	$p_{IA-IV-II} < 0,001^*$ $p_{IA-IV} = 0,001^*$ $p_{IA-II} = 0,001^*$ $p_{IV-II} = 0,001^*$

Продолжение таблицы 3.24

плацентарно - плодовый коэффициент, Me (Q ₁ – Q ₃)	0,19 (0,18 – 0,2)	0,16 (0,15 – 0,18)	0,15 (0,14 – 0,17)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} = 0,121
материнская сосудистая мальперфузия	46 (70,8)	38 (58,5)	7 (23,3)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} = 0,142 p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} = 0,003*
инфаркт плаценты	37 (56,9)	20 (30,8)	2 (6,7)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} = 0,005* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} = 0,010*
<i>ранние</i>	15 (23,1)	4 (6,2)	1 (3,3)	p _{IA-IB-II} = 0,003* p _{IA-IB} = 0,019* p _{IA-II} = 0,034* p _{IB-II} = 0,567
<i>поздние</i>	22 (33,8)	16 (24,6)	1 (3,3)	p _{IA-IB-II} = 0,006* p _{IA-IB} = 0,247 p _{IA-II} = 0,004* p _{IB-II} = 0,024*
дистальная гипоплазия ворсин	17 (26,2)	4 (6,2)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} = 0,006* p _{IA-II} = 0,006* p _{IB-II} = 0,165
ускоренное созревание ворсин	27 (41,5)	24 (36,9)	5 (16,7)	p _{IA-IB-II} = 0,056 p _{IA-IB} = 0,590 p _{IA-II} = 0,017* p _{IB-II} = 0,046*
децидуальная артериопатия	37 (56,9)	14 (21,5)	2 (6,7)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} = 0,072
фетальная сосудистая мальперфузия	6 (9,2)	4 (6,2)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} = 0,225 p _{IA-IB} = 0,744 p _{IA-II} = 0,172 p _{IB-II} = 0,304
замедленное созревание ворсин	26 (40,0)	56 (86,2)	7 (23,3)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} = 0,113 p _{IB-II} < 0,001*
виллит неизвестной этиологии	7 (10,8)	1 (1,5)	2 (6,7)	p _{IA-IB-II} = 0,094 p _{IA-IB} = 0,062 p _{IA-II} = 0,715 p _{IB-II} = 0,234
восходящая внутриутробная инфекция	9 (13,8)	14 (21,5)	2 (6,7)	p _{IA-IB-II} = 0,157 p _{IA-IB} = 0,501 p _{IA-II} = 0,501 p _{IB-II} = 0,215

3.9. Перинатальные исходы при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией

При анализе перинатальных исходов в ходе ретроспективного исследования, установлено, что в подгруппе задержки роста плода родилось 63 (96,9%) живых детей, в подгруппе поздней манифестации задержки роста плода – 65 (100%) живых детей. Антенатальной и интранатальной гибели в основной группе не наблюдалось, отмечено 2 (3,1%) наблюдения ранней неонатальной смертности в подгруппе ранней манифестации задержки роста плода (таблица 3.25).

Таблице 3.25 – Частота исходов беременности при ранней и поздней манифестации ЗРП

Показатель	Ранняя манифестация ЗРП n = 65	Поздняя манифестация ЗРП n = 65	Группа контроля n = 30	p
Масса новорожденных, г Me (Q ₁ – Q ₃)	1630 (1360 – 1790)	2230 (2060 – 2320)	3550 (3258 – 3698)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} < 0,001*
Рост новорожденных, см Me (Q ₁ – Q ₃)	42 (40 – 44)	46 (45 – 46)	52 (50 – 53)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} < 0,001*
Оценка на 1 минуте (по шкале Апгар) < 7 баллов, абс. (%)	32 (49,2)	5 (7,7)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} = 0,119
Оценка на 5 минуте (по шкале Апгар) < 7 баллов, абс. (%)	12 (18,5)	9 (13,8)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} = 0,045* p _{IA-IB} = 0,475 p _{IA-II} = 0,035* p _{IB-II} = 0,064
Госпитализация в ОРИТН, абс. (%)	45 (69,2)	23 (35,4)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} < 0,001* p _{IA-IB} < 0,001* p _{IA-II} < 0,001* p _{IB-II} < 0,001*
Ранняя неонатальная смертность, абс. (%)	2 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	p _{IA-IB-II} = 0,398 p _{IA-IB} = 0,462 p _{IA-II} = 0,663

В ОРИТ новорожденных госпитализировано 45 (69,2%) детей с ранней манифестацией задержки роста, что статистически выше, чем в подгруппе поздней манифестацией задержки роста –23 (35,4%) ($p < 0,001$).

Неонатальная заболеваемость была достоверно значимо выше в основной группе, чем в группе контроля. В группе контроля наблюдений неонатальной заболеваемости не отмечено.

Проведен сравнительный анализ неонатальной заболеваемости в подгруппе ранней и поздней манифестации задержки роста плода (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Особенности неонатального периода у новорожденных с ранней и поздней манифестацией задержки роста плода

Показатель	Ранняя манифестация ЗРП n = 65	Поздняя манифестация ЗРП n = 65	p
Церебральная ишемия I ст (легкая)	7 (10,8)	16 (24,6)	0,039*
Церебральная ишемия II ст (средней тяжести)	10 (15,4)	23 (35,4)	0,009*
Церебральная ишемия III ст (тяжелая)	25 (38,5)	6 (9,2)	< 0,001*
Внутрижелудочковые кровоизлияния	22 (33,8)	4 (6,2)	< 0,001*
Респираторный дистресс синдром (РДС)	56 (86,2)	22 (33,8)	< 0,001*
Врожденная пневмония	46 (70,8)	11 (16,9)	< 0,001*
Бронхолегочная дисплазия	30 (46,2)	3 (4,6)	< 0,001*
Некротический энтероколит	10 (15,4)	8 (12,3)	0,800
Внутриутробные инфекции (ВУИ)	22 (33,8)	8 (12,3)	0,004*
Различного генеза анемия	43 (66,2)	23 (35,4)	< 0,001*
Различного генеза желтуха	38 (58,5)	29 (44,6)	0,114

Респираторная терапия новорожденных проводилась в 62 (95,4%) наблюдениях при задержке роста с ранней манифестацией, что достоверно значимо выше, чем в подгруппе задержки роста с поздней манифестации – 25 (38,5), в группе контроля респираторная терапия не проводилась ($p < 0,001$).

При анализе перинатального поражения нервной системы гипоксического и сочетанного ишемического и геморрагического поражения ЦНС в исследуемых подгруппах установлены статистически значимые различия.

Частота церебральной ишемии легкой (24,6%; $p = 0,039$; 95% ДИ: 1,030 – 7,110) и средней степени тяжести (35,4%; $p = 0,009$; 95% ДИ: 1,295 – 7,005) была статистически значимо выше в подгруппе поздней манифестации ЗРП, по сравнению с подгруппой ранней манифестации ЗРП.

По результатам проведенного исследования частота тяжелой церебральной ишемии преобладала в подгруппе ранней манифестации задержки роста плода – 38,5% ($p < 0,001$; ОШ = 0,163; 95% ДИ: 0,061 – 0,432). Частота внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных с ранней манифестацией задержки роста составила 33,8%, что статистически выше, чем в подгруппе ЗР с поздней манифестацией – 6,2% ($p < 0,001$; ОШ = 0,128; 95% ДИ: 0,041 – 0,399).

За исключением перинатального поражения нервной системы, обращает на себя внимание высокая частота поражения дыхательной системы новорожденных при задержке роста с ранней манифестации. При исследовании дыхательных нарушений, установлена высокая частота респираторного дистресс синдром у новорожденных (86,2%; $p < 0,001$; ОШ = 0,082; 95% ДИ: 0,034 – 0,197) и врожденной пневмонии (70,8%; $p < 0,001$; ОШ = 0,084; 95% ДИ: 0,036 – 0,195) по сравнению с подгруппой поздней манифестации ЗРП (33,8% и 16,9%). Высокая частота дыхательных нарушений в подгруппе ранней манифестации ЗРП обусловлена преобладанием в данной подгруппе недоношенных новорожденных.

Бронхолегочная дисплазия, как осложнение среди новорожденных в подгруппе ранней манифестации составила 46,2%, в подгруппе поздней манифестации ЗРП – 4,6%, что статистически значимо ($p < 0,001$; ОШ = 0,056; 95% ДИ: 0,016 – 0,198).

Некротизирующий энтероколит является наиболее частыми осложнением при ранней (15,4%) и поздней манифестации ЗРП (12,3%), статистических различий в исследуемых группах не выявлено ($p = 0,800$). Высокая частота некротизирующего энтероколита в группе задержки роста плода, возможно связана с нарушением кровотоков фетоплацентарной системы и централизацией кровотока, что приводит к ишемическому поражению кишечника.

У 33,8% новорожденных в подгруппе ранней манифестации и 12,3% – поздней манифестации задержки роста, постнатально диагностировали внутриутробные инфекции ($p = 0,004$). Превалирование ВУИ среди новорожденных с задержкой роста обусловлена высоким уровнем инфицированности беременных и родильниц, а также недостаточным количеством достоверных методов диагностики, что свидетельствует о необходимости комплексного подхода с целью снижения перинатальной заболеваемости.

Частота анемии различного генеза в подгруппе ранней манифестации ЗРП составила 66,2%, что статистически значимо выше, чем в подгруппе поздней манифестации ЗРП – 35,4% ($p < 0,001$).

При анализе желтухи новорожденных различного генеза статистически значимых различий в исследуемых подгруппах не выявлено ($p = 0,114$).

Следует отметить, что при анализе течения неонатального периода в группе задержки роста плода, а особенно в подгруппе ранней манифестации ЗРП, установлены высокие показатели неонатальной заболеваемости у детей, что объясняется сроком гестации на момент родоразрешения (менее 32 недель), высокой частотой глубоко недоношенных новорожденных (очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении), а также степенью тяжести плацента-ассоциированных осложнений беременности.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Плацента-ассоциированные осложнения беременности вносят значительный вклад в перинатальную заболеваемость и смертность (Lawn J.E. et al., 2011; Crovetto F. et al., 2013; Lees S.C. et al., 2015; Долгополова Е.Л. и соавт., 2020; Подзолкова Н.М. и соавт., 2021; Игнатко И.В. и соавт., 2022; Тимохина Е.В. и соавт., 2022). Во многих наблюдениях задержка роста плода протекает вместе с преэклампсией. Их объединяет то, что в настоящее время не существует эффективного лечения, останавливающего прогрессирование клинического ухудшения, и именно роды, устраняют непосредственную угрозу для матери и плода во время беременности, приводя к последствиям, связанным с недоношенностью для новорожденного. Возникает дилемма: слишком раннее родоразрешение может привести к осложнениям недоношенности, слишком позднее родоразрешение может привести к дальнейшему ухудшению состояния плода и мертворождению.

Задержка роста плода в значительной степени связана с мертворождением, неонатальными заболеваниями и повышенным риском внутриутробного или неонатального повреждения головного мозга.

Нами было проведено два этапа исследования – ретроспективное и проспективное. При ретроспективном (первый этап) исследовании неблагоприятные перинатальные исходы (мертворождение и ранняя неонатальная смертность) составили 12,6% (n = 49), а на этапе проспективного исследования (второй этап) 1,5% (n = 2). Снижение неблагоприятных исходов обусловлено новыми подходами к комплексной диагностике, что позволило оптимизировать акушерскую тактику.

В рамках нашего исследования предложена фенотипическая классификация задержки роста плода, основанная на клинических характеристиках матери, плода и плаценты. Предложено использование аутоиммунных антител Ig G методом твердофазного иммуноферментного анализа с диагностической и прогностической целью при ранней и поздней манифестации ЗРП.

Прежние российские исследования были посвящены изучению факторов риска ЗРП и их комбинаций, прогностической значимости скрининга Iго триместра, отдельным биохимическим и биофизическим маркерам задержки роста плода (Стрижаков А.Н. и соавт., 2018; Ярыгина Т.А., и соавт., 2019; Якубова Д.И., 2020; Хачатрян З.В., 2021; Тимохина и соавт., 2021; Якубова Д.И. и соавт., 2022).

Этиология ЗРП остается недостаточно изученной, но ее изучение необходимо для разработки более эффективных и целенаправленных профилактических и лечебных

мероприятий. Задержка роста плода является полиэтиологическим заболеванием с мультифакторной этиологией, вследствие одного или нескольких заболеваний со стороны матери, плаценты и плода, которые нарушают механизмы, регулирующие рост плода (Nardozza L.M. et al., 2017).

Учитывая сложность и многофакторность этиологии, задержка роста плода требует системного подхода, включающего клинико-anamnestические характеристики в комбинации с лабораторно-инструментальными исследованиями. На первоначальном этапе исследования выполнен клинико-anamnestический анализ в целях выявления факторов риска ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

При анализе клинико-эпидемиологических характеристик медиана возраста беременных в группе задержки роста плода с ранней манифестацией составила 34 (31 – 37), $p < 0,001$) и в группе ЗРП с поздней манифестацией – 32 (30 – 36), $p = 0,005$), что достоверно значимо выше, в сравнении с группой контроля – 28 (25 – 32) $p < 0,001$).

Никотиновая зависимость превалировала в группе задержки роста плода по сравнению с группой сравнения ($p = 0,049$).

Никотиновая зависимость во время беременности влияет на васкуляризацию плаценты. Нарушение развития плацентарной васкуляризации обуславливает плацентарную недостаточность, которая приводит к снижению обмена питательными веществами и микроэлементами между матерью и плодом. Данные изменения в конечном итоге вызывают осложнения у матери и плода такие как: гестационная артериальная гипертензия, ЗРП и преждевременные роды (Ломова Н.А. и соавт., 2018; Pintican D. et al., 2019).

В исследовании С. Delcroix-Gomez et al. (2022) выявлена связь положительного влияния прекращения активного курения в I – II триместре на риск развития ЗРП и МГВ по сравнению с женщинами, которые курили на протяжении всей беременности. Частота ЗРП, у пациенток, которые курили и бросили курить в первом триместре составила 8,5% и 9,1% у женщин, которые бросили курить во втором триместре, тогда как у женщин, с никотиновой зависимостью на протяжении всей беременности, она составила 22,9%. Основная часть некурящих беременных подвергалась пассивному курению, среди них 12,1% имели задержку роста плода. Отказ от курения должен произойти как можно раньше, в идеале до 15 недель беременности, чтобы приблизить риск задержки роста плода к риску, наблюдаемому у беременных с отсутствием никотиновой зависимости.

Курение во время беременности является ведущим и модифицируемым фактором риска ЗРП и МГВ, отказ от курения на протяжении всей беременности внесет значительный вклад в здоровье матери и ее будущего ребенка.

Установление роли нарушения жирового обмена (модифицируемого фактор риска) является необходимым условием для реализации коррекции образа жизни направленных на укрепление здоровья ребенка.

В группе беременных с ЗРП чаще встречалось нарушение жирового обмена, чем в группе сравнения ($p = 0,020$)

Анализ, проведенный М. Lewandowska (2021), показал, что ожирение до беременности увеличивало риск задержки роста плода, МГВ, макросомии. Риск аномальной массы тела при рождении увеличивался для значений индекса массы тела, находящихся на верхней границе нормального диапазона ИМТ.

Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленном влиянии ожирения на рост плода и подтверждают необходимость поиска вмешательств с целью нормализации нутритивного статуса женщин, планирующих беременность, для укрепления здоровья детей.

Исследования L.D. Tanner et al. (2022), показало, что беременные с нарушением жирового обмена и задержкой роста плода достоверно значимо чаще имели тяжелое течение ЗРП по сравнению с беременными с нормальным индексом массы тела.

При анализе структуры соматических заболеваний при раннем фенотипе задержки роста плода выявлена высокая частота хронической артериальной гипертензии ($n = 13$; 20%; $p = 0,026$), наследственной тромбофилии ($n = 8$; 12,5%; $p = 0,028$), хронического пиелонефрита ($n = 14$; 21,5%; $p = 0,038$), хронического гломерулонефрита ($n = 5$; 7,7%; $p = 0,023$), чем в подгруппе позднего фенотипа ЗРП и группе сравнения, что подтверждается ранее проведенными исследованиями (Хачатрян З.В., 2021).

Оценка акушерского анамнеза показала высокую частоту плацента-ассоциированных заболеваний в группе ЗРП: при раннем фенотипе наличие в анамнезе задержки роста плода ($n = 12$; 18,5%; $p = 0,035$), преэклампсии ($n = 9$; 13,8%; $p = 0,013$), при поздней фенотипе наличие в анамнезе задержки роста плода ($n = 11$; 16,9 %; $p = 0,035$).

Важным звеном в ведении беременных с ЗРП является фенотипическая изменчивость в течение гестационного возраста. Помимо категоризации по гестационному возрасту, существенный вклад может внести использование классификации задержки роста плода, включая клинические характеристики. В связи с гетерогенной этиологией, патофизиологией, ЗРП представляет собой «сложный фенотип». Большая часть внимания уделена эпигенетике в связи с наличием доказательств того, что эпигенетические паттерны, особенно в плаценте, по-разному отражают внутриутробное воздействие различных факторов окружающей среды (Palma-Gudiel H. Et al., 2018). Вполне возможно, что эти взаимосвязанные пути могут иметь различные функциональные эффекты на уровне отдельных органов и физиологических систем плода, с

последствиями для долгосрочного сердечно-сосудистого и метаболического здоровья и развития нервной системы.

Профилактику и своевременные вмешательства возможно было бы улучшить как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях, если бы механизмы были лучше понятны, а фенотипы лучше охарактеризованы.

Поиск новых стратегий для лучшей антенатальной диагностики задержки роста плода в настоящее время не теряет своей актуальности.

С целью стратификации факторов риска и поиска новых путей исследования на основании этиологии ЗРП предложен подход к классификации ЗРП, в соответствии с клиническими характеристиками матери, плода и плаценты.

В результате данного исследования отмечено семь клинических фенотипов задержки роста плода, связанных со статистически значимыми различиями рисков неблагоприятных перинатальных исходов. Среди них четыре клинических фенотипа связаны с состоянием матери: «гипертензивные расстройства во время беременности» – 29,3%, «инфекции» – 16,7%, «хронические заболевания матери» – 13,1%, «вспомогательные репродуктивные технологии» – 3,9%.

Клинический фенотип, связанный с состоянием плода «преждевременные роды» – 13,1%. И одним фенотипом, связанным с состоянием плаценты «кровотечение во втором и третьем триместре» – 6,9%. Беременных с ЗРП без ассоциированных клинико-анамнестических проявлений отнесли к клиническому фенотипу «нет исходных факторов риска» – 17 %.

Учитывая неблагоприятные перинатальные исходы (мертворождение – 21 наблюдений, ранняя неонатальная смертность – 29 наблюдений) клинические фенотипы распределились следующим образом: «преждевременные роды» – 67,9% (9/21 и 7/28), «гипертензивные нарушения во время беременности» – 54,7% (7/21 и 6/28), «инфекции» – 35,7% (3/21 и 6/28), «кровотечение во втором и третьем триместре» – 19,1% (1/21 и 4/28), «нет исходных факторов риска» – 11,9 % (1/21 и 2/28), «хронические заболевания матери» – 7,1% (2/28), «вспомогательные репродуктивные технологии» – 3,6% (1/28).

Клинические фенотипы задержки роста плода были классифицированы на три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов в соответствии с данными мертворождения и ранней неонатальной смертности.

Согласно полученным результатам, высокая степень риска включает клинические фенотипы ЗРП: «преждевременные роды», «гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции», «кровотечения во втором и третьем триместре» (Якубова Д.И. и соавт., 2022).

Модель средней степени риска соответствует фенотипам задержки роста плода: «нет исходных факторов риска» и «хронические заболевания матери», наименьшего риска – «вспомогательные репродуктивные технологии».

В исследованиях, проведенных J. Villar et al. (2012), S.H. Kennedy et al. (2019), S. Ruiz-Martinez et al. (2022), авторы предположили, что можно лучше охарактеризовать и фенотипировать так патологии, как преждевременные роды и малый для гестационного возраста плод, на основании клинических характеристик матери, плода и плаценты. Было идентифицировано 12 клинических фенотипов преждевременных родов, связанных с различными исходами новорожденных и исходами развития нервной системы до 2 лет (Barros F.C. et al., 2015; Villar J. et al., 2021).

В исследование S. Ruiz-Martinez et al. (2022) было включено 1274 одноплодных беременностей с МГВ. Следуя прагматической концептуальной схеме и принимая во внимание клиническую информацию, в исследовании было выделено 9 фенотипов МГВ: «нет факторов риска» – 54,1%, «задержка роста плода» – 33,2%, «преждевременные роды» – 2,4%, «вспомогательные репродуктивные технологии» – 2,2%, «гипертензивные расстройства во время беременности» – 2,1%, «хронические заболевания у матери» и «гестационный сахарный диабет» по 2%, «врожденные аномалии» и «кровотечения во II – III триместре» по 11,8%.

Модели риска при задержке роста плода, предложенные в результате нашего исследования, не соответствуют моделям риска малого для гестационного возраста плода.

Высокая степень риска при МГВ соответствует фенотипам «врожденные аномалиям» и «кровотечения во втором и третьем триместре беременности». Средняя степень риска МГВ – «гестационный сахарный диабет», «преждевременные роды», наименьшая степень риска включает «гипертензивные нарушения во время беременности», «хронические заболевания матери», «вспомогательные репродуктивные технологии».

Следует отметить, что с использованием ступенчатого алгоритма, каждая беременная группы исследования была отнесена только к одному клиническому фенотипу, с учетом более значимого фактора риска в развитии неблагоприятных перинатальных исходов.

Таким образом, разработанные клинические классификации ЗРП подразумевают возможность разработки и оценки диагностических программ, а также профилактических мероприятий.

Распределение клинических фенотипов при ЗРП с ранней и поздней манифестацией показало преобладание при ранней манифестации клинического фенотипа «гипертензивные нарушения во время беременности», а при поздней манифестации «нет исходных факторов риска».

В настоящее время не существует моделей с высокой прогностической значимостью, основанных на изучении факторов риска, что создает потребность в проведении исследований для поиска новых неинвазивных маркеров с высокой прогностической и диагностической значимостью при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией.

Иммунная система вместе с нервной и эндокринной системой служат важным интегрирующим звеном в регуляции физиологических функций. Большинство исследований посвящены изучению процессов иммунной толерантности, новым механизмам связи между плацентарной и материнской иммунной системой (Sun I.H. et al., 2022; Petroff M.G. et al., 2022; Morelli A.E. et al., 2022).

Беременность требует материнской иммунной толерантности, как к тканям плода, так и к тканям плаценты, которые содержат ряд собственных и чужеродных антигенов. В то время, как многие компоненты и механизмы толерантности матери к плоду были ранее подробно исследованы, роль аутоиммунного регулятора и аутоиммунных антител в развитии задержки роста плода менее изучены.

Учитывая иммунную рефлексию, способность иммунной системы отражать любые изменения, происходящие на разных уровнях, оценка прогностической и диагностической значимости аутоиммунных антител Ig G, как одного из возможных лабораторных предикторов ЗРП с ранней и поздней манифестацией, является актуальной проблемой современного акушерства.

Полученные в ходе исследования результаты при анализе иммунореактивности (определении спектра (повышение и снижение) и медианных уровней сывороточного содержания аутоиммунных антител) показали статистически значимые различия в группе ЗРП с ранним фенотипом, поздним фенотипом, группой сравнения. Повышение и понижение спектра отдельных аутоиммунных антител указывает на изменения в отдельных органах, а стойкие изменения спектра аутоиммунных антител предшествует клинической манифестации патологии.

Изменения спектра аутоантител предоставляет возможность прогнозировать развитие патологического процесса, задолго до клинической манифестации, что позволит «работать» с болезнью на опережение.

Различные факторы риска, которые могут участвовать в патогенезе задержки роста плода, могут вызвать изменения в организме женщины (до беременности и во время беременности), что приведет к сдвигу в продукции ряда аутоиммунных антител, которые могут служить индукторами, запускающими развитие различных заболеваний во внутриутробном периоде.

При анализе частоты отклонений спектра аутоиммунных антител при раннем фенотипе задержки роста плода показали статистически значимые различия в сравнении с поздним фенотипом ЗРП: аутоиммунные антитела к антигену хорионического гонадотропина человека

(ХГЧ) ($n = 35$; 53,8%; $p = 0,002$), АТ к белку мембраны тромбоцитов (ТгМ) ($n = 39$; 60%; $p = 0,002$), АТ к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов (ANCA) ($n = 36$; 55,4%; $p < 0,001$), АТ к мембранному антигену клеток клубочков почек (KiMS) ($n = 41$; 63,1%; $p < 0,001$).

При анализе отклонений спектра аутоиммунные антитела к β_2 -гликопротеину, АТ к константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса Ig G (Fc-IgG) в подгруппах не было выявлено различий, однако были выявлены статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой ($p = 0,009$, $p = 0,012$).

Наши данные согласуются с результатами когортных исследований, где установлена связь между β_2 -гликопротеином-1 и задержкой роста плода (Saccone G. et al., 2017; Agarwal R. et al., 2019; Xu J. et al., 2022).

β_2 -гликопротеин-1 редко являются единственными антителами, обнаруживаемыми у пациентов с клиническими признаками антифосфолипидного синдрома. Однако, он является основной мишенью антифосфолипидных антител, играющих роль в патогенезе неблагоприятных акушерских исходов (Miyakis S. et al., 2006).

G. Saccone et. al (2017) предположили, что β_2 -GP1 связан с самой низкой частотой живорождения и самой высокой частотой ЗРП и мертворождения по сравнению с антикардиолипиновыми и волчаночными антителами.

Так при отклонении спектра β_2 -гликопротеина (основного фосфолипидсвязывающего белка плазмы крови) следует рекомендовать определение полного спектра антифосфолипидных антител, генетических маркеров тромбофилии. На основании полученных результатов, следует решить вопрос о целесообразности назначения противотромботических препаратов (низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты), с целью профилактики развития акушерских осложнений.

Отклонение спектра аутоиммунных антитела к Fc-IgG часто указывает на воспалительный процесс любой локализации.

При анализе частоты отклонений при позднем фенотипе задержки роста по сравнению с ранним, показали статистически значимые различия аутоиммунные антитела к ДНК ($n = 47$; 72,3%; $p < 0,001$) и АТ к инсулину ($n = 40$, 61,5% $p < 0,001$).

Исследование В.К. Лазаревой и соавт. (2014), посвященное изучению роли регуляторных аутоантител при задержке роста плода, включало 185 беременных, из которых 80 беременных с ЗРП: 40 беременных с ЗРП I степени, 24 беременные с ЗРП II степени и 16 – ЗРП III степени. Умеренное повышение аутоантител к инсулину, ауто-АТ к коллагену, ауто-АТ к RAPP-A и суммарным фосфолипидам характерно для ЗРП I степени. При ЗРП II степени отмечено выраженное понижение АТ к инсулину и суммарным фосфолипидам и повышение АТ к RAPP-

А, АТ к коллагену. ЗРП III степени наблюдалось отклонение большей части исследуемых регуляторных антител.

Так, при сравнении уровней регуляторных антител, выявлено, что наиболее характерно при ранней при ранней манифестации ЗРП статистически значимое повышение медианных уровней аутоиммунных антител к ХГЧ (8 (-3 – 15) $p = 0,004$), АТ к коллагену (5 (-9 – 11), $p = 0,015$), АТ к TrM (9 (4 – 14), $p = 0,001$) и понижение уровней аутоиммунных антител к белку S100 (-7 (-16 – 3), $p < 0,001$), АТ к ANCA (-11 (-16 – 2), $p = 0,001$), АТ к KiMS (-8 (-17 – 12), $p = 0,004$). А при поздней манифестации ЗРП статистически значимо преобладали медианные уровни аутоантител к ДНК (13 (-9 – 17), $p < 0,001$), АТ к инсулину (9 (-4 – 12), $p < 0,001$) АТ к S100 (11 (4 – 13), $p < 0,001$).

При анализе роли аутоиммунных антител в прогнозировании раннего фенотипа задержки роста плода показали статистическую значимость аутоантитела к ХГЧ ($p < 0,001$), АТ к коллагену ($p = 0,003$), АТ к белку S100 ($p < 0,001$), АТ к TrM ($p = 0,002$), АТ к ANCA ($p < 0,001$), АТ к KiMS ($p = 0,004$).

В прогнозирование позднего фенотипа ЗРП на основании аутоиммунных антител показали статистически значимые различия АТ к ДНК ($p < 0,001$), АТ к коллагену ($p < 0,001$), АТ к инсулину ($p < 0,001$), АТ к S100 ($p < 0,001$).

Согласно результатам нашего исследования, высока частота отклонений спектра аутоиммунных антител к белку S100 и аутоантител к коллагену, обнаружена при раннем и позднем фенотипе ЗРП. Результаты крупных зарубежных исследований последних лет подтвердил выводы о значимости коллагена и белка S100 при ЗРП.

Следовательно, данные аутоиммунные антитела показали высокую прогностическую значимость и могут выступать в роли лабораторных предикторов раннего и позднего фенотипа задержки роста плода.

В исследовании, проведенном В.К. Лазаревой (2015) выявлена прогностическая роль аутоантител к коллагену с чувствительностью 68 % и специфичностью 80%, что согласуется с результатами нашего исследования. При анализе аутоантител к РАРР-А в прогнозировании ЗРП чувствительность составила 76%, а специфичность – 88%. Высокая чувствительность, но низкая специфичность в прогнозировании задержки роста плода выявлена при анализе АТ к инсулину, суммарным фосфолипидам. Результаты анализа аутоиммунных антител к инсулину противоречат нашим данным, где выявлена высокая чувствительность (75,4%) и специфичность (93,3%) в прогнозировании позднего фенотипа ЗРП.

При анализе уровня АТ к ANCA, АТ к ХГЧ, АТ к β_2 -гликопротеину, АТ к ДНК в прогнозировании ЗРП показали низкую специфичность и чувствительность (Лазаревой В.К., 2015).

Согласно данным нашего исследования АТ к ХГЧ, АТ к ANCA, показали высокую чувствительность (83,1%, 66,2%) и специфичность (80%, 93,3%), соответственно, при прогнозировании раннего фенотипа ЗРП. АТ к ДНК при прогнозировании позднего фенотипа ЗРП с чувствительностью 72,3% и специфичностью 93,3%.

В предыдущих исследованиях сообщалось о высоком уровне ХГЧ в материнской крови с ранних сроков беременности у пациенток с задержкой роста плода (Sharma V. et al., 2016; Woopriam R., 2020).

R. Kiyokoba et al. (2022) предположили, что сохранение высоких уровней хорионического гонадотропина человека, связанного с митохондриальной дисфункцией на ранних сроках беременности, обеспечивает механизм развития задержки роста плода и преэклампсии. Митохондриальная дисфункция поддерживает высокую экспрессию ХГЧ за счет стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF1 α), что приводит к повышенной экспрессии ангиогенных факторов и воспалительных цитокинов, которые впоследствии могут изменять ремоделирование спиральных артерий, вызывая пролонгированное ишемическое состояние.

Хорионический гонадотропин человека является биомаркером, свидетельствующим о присутствии на ранних сроках беременности «нормально» функционирующего инвазивного экстравиллезного цитотрофобласта.

По результатам исследования З.М. Дубоссаркой и соавт., (2016) выявлена связь между повышенным уровнем антител к ХГЧ и эпизодами образования ретрохориальных гематом в I триместре, гиперкоагуляционному синдрому.

Изменения отклонения спектра данных аутоиммунных антител к ТгМ от референсных значений вероятно указывают на тромбоцитопатию и изменения в системе свертывания крови (гиперкоагуляции или гипокоагуляции). Учитывая важность тромбоцитов в регуляции гемостаза, а также тот факт, что прокоагулянтная активность тромбоцитов может привести к нарушению плацентарного кровообращения, связанному с развитием задержки роста плода. Необходимо дообследование пациенток при отклонении спектра аутоантител к ТгМ, следует рекомендовать дальнейшее клинико-лабораторное обследование на наличие генетических тромбофилий и антифосфолипидный синдром.

Изменения спектра аутоиммунных антител ANCA характерно для васкулопатий малых сосудов. В настоящее время считается, что васкулопатия плода является причиной патогенетического механизма ЗРП.

Отклонения спектра аутоиммунные антитела к KiMS (мембранный антиген клеток клубочков почек) является диагностическим и прогностическим маркером дегенеративных изменений паренхимы почек (гломерулонефрита, хронических воспалительных заболеваний почек, мочекаменной болезни). Пациенткам с отклонениями спектра данных аутоантител

необходимо дальнейшее дообследование, включающее ультразвуковое исследование почек, консультации смежных специалистов (уролога и нефролога).

Понимание сложного цикла почечного программирования и его клинических ассоциаций в раннем возрасте необходимо для понимания происхождения заболевания почек. Задержка роста плода связаны с низким запасом нефронов. Это увеличивает риск развития гипертонии и хронической болезни почек в более позднем возрасте.

Аутоиммунные антитела к ДНК (антигенный компонент любых типов клеток) свидетельствуют об активном инфекционном процессе, обычно вирусном. При отклонении данного аутоантитела необходима диагностика и эррадикация возбудителя.

Существенное снижение числа β -клеток островков Лангерганса, а также их васкуляризация и экспрессия генов Pdx1 наблюдается при ЗРП, что приводит к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Аутоиммунные антитела к инсулину свидетельствуют о поражении β -клеток поджелудочной железы. Аутоиммунная патология поджелудочной железы связана с фенотипической предрасположенностью.

А.Н. Стрижаков и соавторы (2016) установили прямую корреляционную связь между ЗРП и нарушением углеводного обмена, уровнем глюкозы в крови новорожденного, функцией поджелудочной железы плода (экзокринной и эндокринной). При ЗРП, особенно при декомпенсированной плацентарной недостаточности отмечено снижение уровня глюкозы, инсулина, С-пептида, инсулинзависимого фактора роста-1, лептина и амилазы.

Плацентарная недостаточность приводит к отклонениям в функционально-анатомическом развитии поджелудочной железы у плода, метаболическим нарушениям у новорожденных, что приводит в дальнейшем к развитию инсулинорезистентности (Байбулатова Ш.Ш. и соавт., 2016; Игнатко И.В. и соавт., 2016)

Увеличение продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, участвуют в развитии фиброза поджелудочной железы.

При отклонении спектра аутоиммунных антител к инсулину рекомендовано сбалансированное питание в течение всей беременности, в целях адекватного роста и развития поджелудочной железы плода.

Аутоиммунные антитела к коллагену показали высокую чувствительность и специфичность при ранней и поздней манифестации ЗРП.

Исследование D. Gourgiotis et al. (2012) показало, что обмен коллагена I типа повышен при задержке роста плода в антенатальном и раннем постнатальном периоде жизни. Точно так же концентрации N-терминального пропептида проколлагена III типа повышена у плода с задержкой роста в антенатальном и раннем неонатальном периоде, что вероятнее всего связано

с нарушением индукции созревания тканей или нарушением выделительной функции почек, что приводит к снижению клиренса белка. Концентрации маркеров синтеза коллагена (N-терминального пропептида проколлагена I и III типов) и деградации (C-телопептида коллагена I типа) у новорожденных выше, чем у матери, что возможно, отражает повышенный рост скелета и обмен коллагена у первого.

В исследовании И.И. Крукиер и соавт. (2022), установлена взаимосвязь коллагеном, коллагеназой в сыворотке крови, околоплодных водах, пуповинной крови и плаценте женщин с задержкой роста плода и установлена их роль в формировании ЗРП.

Изменения спектра аутоиммунных антител к коллагену можно рассматривать, как проявление НДСТ, как одного из патогенетических механизмов задержки роста плода.

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) и тканевые ингибиторы MMPs являются регуляторами обмена коллагена и принимают участие в ремоделировании коллагеновых волокон внеклеточного матрикса. Различные MMPs характеризуются широким спектром биологических последствий, возможностью влиять на деградацию большинства компонентов экстрацеллюлярного матрикса (Rabkin E., 2001)

В исследовании Z. Ren et al. (2018) подтверждена теория о том, что сосудистые и маточно-плацентарные желатиназы MMP-2 и MMP-9, коллагеназа MMP-1, матрилизин MMP-7 и их белковые субстраты коллагены типов I и IV являются молекулярными мишенями ангиогенных факторов.

В сложном синтезе экстрацеллюлярного матрикса при организации соединительной ткани и морфофункциональном состоянии фибробластов ключевая роль принадлежит магнию (Шилов А.М. и соавт., 2010).

Регуляция синтеза коллагена происходит на всех этапах в зависимости от специфических макроэлементов и микроэлемент (Ходжаева З.С. и соавт., 2011).

При выявлении отклонений уровня спектра аутоиммунных антител к коллагену методом ЭЛИ-П Комплекс, необходимо дообследование пациенток с целью выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также профилактика НДСТ.

Пациенткой с НДСТ относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и родов: плацентарной недостаточности, преэклампсии, задержки роста плода, аномалий родовой деятельности прерывания беременности (Игнатко И.В. и соавт., 2016; Ильина И.Ю. и соавт., 2020). У больных с НДСТ, с отягощенным акушерским анамнезом с целью снижения перинатальной заболеваемости, следует определять уровень магния на прегравидарном этапе и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия. С целью восполнения дефицита магния, пациенткам с НДСТ следует назначать препараты, направленные на улучшение метаболизма коллагена (Ильина И.Ю. и соавт., 2021).

В целях стабилизации синтеза коллагена необходимо стимулировать биосинтез соединительной ткани и ее пластические процессы. Необходимы витамины группы В, которые нормализуют белковый обмен.

Перинатальная профилактика НДСТ включает прием комбинации магния и пиридоксина гидрохлорида курсами на 8 – 14 и 24 – 30 недели гестации (Клинические рекомендации МЗ РФ «Недифференцированные дисплазии соединительной ткани» 2019).

Белок S100 может использоваться в качестве циркулирующего биохимического маркера, вызванного хронической гипоксией плода при задержке роста, и его уровни повышены у новорожденных с задержкой роста и внутрижелудочковым кровоизлиянием, что выявлено при определении в пуповинной крови (Strzalko B., 2022). Повышенный уровень S100B выявляется в амниотической жидкости беременных с задержкой роста плода (Swissa S.S. et al., 2022). Исследование, проведенное B. Artunc-Ulkumen (2015), показало, что у женщин с тяжелой преэклампсией, имеющих высокий уровень S100B в сыворотке, чаще развивается HELLP-синдром.

По мнению N. Misan (2022), при беременности осложненной задержкой роста плода происходит дестабилизация гематоэнцефалического барьера и характеризуется повышенным уровнем белков S100B в сыворотке крови матери. Белок S100 относят к нейроспецифическим маркерам и является регулятором дифференцировки и морфогенеза нервных клеток плода. Отклонение спектра аутоиммунных антител к белку S100 может наблюдаться при вирусе папилломы человека, который может влиять на нейрогенез плода.

Таким образом, с целью повышения эффективности прогнозирования и диагностики ЗРП с ранней и поздней манифестацией произведен анализ комбинации аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П комплекс.

Исходя из анализа отклонений спектра сывороточного содержания аутоиммунных антител, выявленных при обследовании беременных, с помощью метода бинарной логистической регрессии, была определена диагностическая и прогностическая модель раннего и позднего фенотипа задержки роста плода.

Результаты исследования позволят эффективно дифференцировать пациенток с ранней и поздней манифестацией ЗРП по данным комбинации аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс.

Определение комбинации аутоиммунных антител, включающих АТ к хорионическому гонадотропину человека, АТ к белку S100, АТ к белку мембраны тромбоцитов, АТ к мембранному антигену клеток клубочков почек (АТ к ХГЧ + АТ к S100 + АТ к TrM+ АТ к KiMS) статистически значимо повышало диагностическую и прогностическую значимость задержки роста плода с ранней манифестацией.

По результатам ROC-анализа площадь под кривой составила 0,967 [0,902 – 1,000] с чувствительностью 100 % и специфичностью 83,1% ($p < 0,001$).

Поздний фенотип ЗРП легко пропустить клинически из-за его «коварного» начала и слабовыраженных симптомов. Результаты исследования показали, что комбинация аутоиммунных антител, включающих АТ к дезоксирибонуклиновой кислоте, АТ к коллагену, АТ к белку S100 (АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к S100) повышало диагностическую и прогностическую роль задержки роста плода с поздней манифестацией.

Согласно ROC-анализу, площадь под кривой составила 0,924 [0,828 – 1,000] с чувствительностью 73,3% и специфичностью 96,9% ($p < 0,001$).

Результаты нашего исследования показали обоснованность использования аутоиммунных антител при беременности осложненной ранним и поздним фенотипом задержки роста плода.

В результате проведения исследования мы получили маркеры для дальнейшего поиска этиологии и патогенетических механизмов ЗРП с ранней и поздней манифестацией, что позволит улучшить методы диагностики и лечебные мероприятия особенно при ЗРП с поздней манифестацией. Задержка роста плода с поздней манифестацией, связана с неблагоприятными перинатальными исходами, патофизиология поздней ЗРП не изучена и влечет более низкий уровень диагностики.

Плацента является жизненно важным органом во время беременности, координирующим широкий спектр функций, который претерпевает невероятные трансформации и рост от раннего развития до конца беременности. Нарушение структуры плаценты может привести к развитию осложнений беременности с серьезными последствиями для матери и плода. Плод воспринимает плаценту как отражение внешней среды, и различные сигналы, поступающие через этот орган, могут иметь важные последствия у новорожденного даже во взрослом возрасте. Таким образом, изучение плаценты значительно улучшает понимание здоровья и болезней человека.

Анализ гистологии плаценты может способствовать дифференциации раннего и позднего фенотипа ЗРП.

Учитывая различия патогенеза раннего и позднего фенотипа задержки роста плода, с целью понимания патогенетических механизмов, лежащих в их основе, мы провели патогистологическое исследование последов, некоторые патогистологические данные являются патогномоничными для определенной формы ЗРП.

Результаты полученные в результате проведенного исследования свидетельствуют о том, что материнская сосудистая мальперфузия наблюдалась более, чем у половины беременных с ранней ($n = 46$, 70,8%, $p < 0,001$) и поздней ($n = 38$; 58,5%; $p = 0,003$) манифестацией задержкой роста плода, что было достоверно значимо выше, по сравнению с беременными с физиологическим течением беременности ($n = 7$; 23,3%; $p < 0,001$).

Гистопатологические поражения плаценты, свидетельствующие о материнской сосудистой мальперфузии, такие как ранние инфаркты плаценты ($n = 15$; 23,1%; $p = 0,019$), предполагающая плацентарную ишемию, дистальная гипоплазия ворсин ($n = 17$; 26,2%; $p = 0,006$), предполагающую реактивную пролиферацию на гипоксию, указывающие на дефектное ремоделирование спиральных артерий и децидуальная артериопатия ($n = 37$; 56,9%; $p < 0,001$) были независимо коррелированы с ранним фенотипом ЗРП, а не с поздним фенотипом ЗРП. Низкая масса плаценты была дополнительным независимым предиктором задержки роста плода с ранней манифестацией, предполагая, что плацентарный транспорт питательных веществ была значительно снижена в данной подгруппе по сравнению с поздним фенотипом задержки роста плода.

Результаты нашего исследования согласуются с результатами A. Spinillo et al. (2019), где указана высокая прогностическая значимость модели включающей ранние инфаркты (ОШ 2,44, 95% ДИ 1,2–5), дистальную гипоплазию ворсин (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,0 – 3,2), атероз (ОШ 2,71; 95% ДИ 1,35 – 5,47), персистирующий эндovasкулярный трофобласт (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,03 – 2,7), снижение массы плаценты, чувствительность модели составила 60%, специфичность 89,1 % , площадь под кривой модели 0,81 (95 % ДИ 0,77 – 0,85) соответственно, что свидетельствует о прогностической ценности данной модели при ранней фенотипе задержки роста плода.

Нарушение адекватного развития плаценты приводит к нарушению плацентарных сосудов и плацентарной дисфункции, что приводит к значительному увеличению маточно-плацентарной мальперфузии, которая представляет собой основную этиологию задержки роста плода (Khong T.Y. et al., 2016).

Замедленное созревания ворсин статистически значимо выше наблюдалась при позднем фенотипе ЗРП ($n = 56$; 86,2%; $p < 0,001$) по сравнению с ранним фенотипом ЗРП ($n = 26$; 40%). Этот тип гистологического поражения плаценты представляет собой «недоразвитие» ворсинчатого дерева. Согласно Амстердамским критериям, задержка созревания ворсин характеризуется монотонной популяцией ворсинок с уменьшенным количеством васкулоинцитиальных мембран для гестационного возраста, а также непрерывным слоем цитотрофобласта и центрально расположенными капиллярами.

Результаты свидетельствуют, что осложнения, которые возникают при плацентарно-ассоциированных заболеваниях, являются следствием ранней неглубокой инвазии трофобласта, нарушения строения и функции плаценты, что приводит к недостаточному питания плода и, в конечном итоге, плацентарному оксидативному стрессу.

По данным исследования D.D. Di Martino et al. (2022), обнаружена высокая частота материнской сосудистой мальперфузии в подгруппе ранней манифестации ЗРП и ЗРП с гипертензивными нарушениями (92% и 83%; $p < 0,01$), а в подгруппе поздней манифестации ЗРП

наблюдалась высокая доля замедленного созревания ворсинок (83%; $p = 0,01$).

Результаты нашего исследования, подтверждают то, что признаки плацентарной патологии при раннем и позднем фенотипе задержки роста плода неоднородны, и лишь немногие отдельные гистологические данные являются патогномоничными для конкретного фенотипа. Различные этиологические факторы могут способствовать развитию гистологических поражений плаценты независимо от гестационного возраста, при котором происходит ЗРП.

В результате проведенного исследования предложена практическая классификация задержки роста плода, включающая семь клинических фенотипов, рассмотрены иммунологические аспекты ЗРП, неинвазивные методы для дифференциальной диагностики и прогнозирования раннего и позднего фенотипа, а также патогистологические критерии раннего и позднего фенотипа задержки роста плода.

Учитывая сложность в проведении дифференциальной диагностики ЗРП с ранней и поздней манифестацией, а также различной акушерской тактикой, необходим комплексный подход к диагностике задержки роста плода на основании клинико-anamnestических характеристик, с учетом клинической ЗРП и определения аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс, направленный на разработку прегравидарной подготовки, оптимальную акушерскую тактику и лечебно-профилактических мероприятия.

Таким образом, полученные результаты позволили рационализировать и индивидуализировать подход к диагностике и оптимизировать акушерскую тактику при различных фенотипах ЗРП, а также профилактические мероприятия направленные на снижение заболеваемости ЗРП.

ЭЛИ-П Комплекс включает определение 12 аутоиммунных антител, для диагностики заболеваний от которых зависит здоровье будущего ребенка. Таким образом, учитывая прогностическую и диагностическую роль естественных антител в клинической манифестации различных патологий, изменениях в органах и тканях, на этапе планирования беременности рекомендовано определение сывороточного содержания аутоантител методом ЭЛИ-П Комплекс (репродуктивное здоровье). Определение аутоиммунных антител на этапе планирования беременности может выступать в роли базы для значительного снижения уровня перинатальной и материнской смертности, заболеваемости.

Следует отметить, что всем пациентка на этапе планирования беременности необходимо проводить оценку факторов риска ЗРП с учетом клинико-anamnestических характеристик. При выявлении факторов риска ЗРП, на прегравидарном этапе следует рекомендовать сывороточное содержание аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс (12 аутоантител) с целью раннего выявления специфических аутоантител, характеризующих патологические изменения в организме человека. Данный план обследования включает комплекс мероприятий, направленных

на предотвращения развития задержки роста плода.

При выявлении повышенной или сниженной иммунореактивности рекомендовано предоставить дифференцированный объем медицинского обследования и лечения в зависимости от аутоиммунных антител.

Всем беременным, при первой явке в женскую консультацию, а также на сроке гестации 11-13⁶ недель необходимо производить анализ клинико-анамнестических характеристик беременных и пренатального скрининга первого триметра. При высоких рисках ЗРП по данным первого пренатального скрининга с использованием программы Astraia, согласно действующим клиническим рекомендациям, следует рекомендовать приема ацетилсалициловой кислоты 150 мг/день с 12 по 36 неделю гестации.

Исходя из результатов нашего исследования оценка риска по данным первого скрининга не показала статистических различий. Высокий риск ЗРП плода при ранней манифестации составил 46,2%, а низкий риск – 44,6%. Высокий риск задержки роста плода при поздней манифестации ЗРП составил 36,9%, низкий риск – 49,2%.

Таким образом, учитывая низкую прогностическую значимость первого пренатального скрининга в формировании задержки роста плода, беременным с наличием факторов риска ЗРП и низкими рисками ЗРП по данным первого пренатального скрининга, рекомендовано сывороточное определение аутоиммунных антител.

На сроке гестации 18-20⁶ всем беременным рекомендован анализ клинико-анамнестических факторов, пренатальный скрининг второго триместра и сывороточное определение аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс. Анализ клинико-анамнестических данных позволит выделить клинические фенотипы задержки роста плода, такие как: «гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции», «кровотечения во втором триместре беременности» (ретрохориальные гематомы), «вспомогательные репродуктивные технологии». Комбинация клинической классификации задержки роста плода с аутоантителами позволит улучшить стратификацию риска и точки терапевтического воздействия.

При клиническом фенотипе «гипертензивные расстройства во время беременности» рекомендованный план обследования включает клинико-лабораторное и инструментальное (электрокардиограмма, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления) обследование. Терапевтические воздействия в первую очередь необходимо направить на модификацию образа жизни (отказ от вредных привычек, нормализацию массы тела, физическую активность) и коррекцию факторов риска, а также антигипертензивную терапию.

Клинический фенотип «инфекции» включает: бактериологическое исследование (посев из цервикального канала на флору), определение С-реактивного белка, определение ферритина и

сывороточного железа. В связи с растущим количеством доказательств важности статуса железа для иммунитета, биомаркеры метаболизма железа можно оценивать в манифестации инфекционных процессов (Орлов Ю.П. и соавт., 2020). Учитывая, что инфекции являются фактором риска преждевременных родов, в зависимости от акушерской ситуации необходимо решить вопрос о назначении гестагенов.

Клинический фенотип «кровотечение во втором триметре беременности» подразумевает наличие ретрохориальных гематом. Наличие ретрохориальной гематомы в анамнезе, особенно в I триметре, развивается плацентарная недостаточность и ЗРП с ранней манифестацией (Кузнецов А.С., 2019).

Учитывая, что в большинстве случаев этиологией ретрохориальных гематом является антифосфолипидный синдром и генетические тромбоцифии. При наличии в анамнезе ретрохориальных гематом и отклонении спектра аутоиммунных антител к β_2 -гликопротеину, аутоантител к ХГЧ, аутоантител к TrM рекомендовано обследование на антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии, с целью уточнения генеза и терапии направленной на пролонгирование беременности.

При развитии задержки роста плода с ранней манифестацией необходимо дальнейшее ведение беременных согласно действующим Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)».

Принимая во внимание, повышенные неблагоприятные исходы в клиническом фенотипе «нет исходных факторов риска» у беременных с отсутствием клинико-анамнестических факторов задержке роста плода, которые в большинстве случаев приходятся на ЗРП с поздней манифестацией. При условии нормальных фетометрических показателей, отсутствии нарушения маточно-плацентарного кровотока на сроке 30 недель гестации всем беременным следует рекомендовать определение аутоиммунных антител. Отклонения спектра аутоиммунных антител и выявление диагностической комбинации для поздней манифестации задержки роста плода: аутоиммунных антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте, аутоантитела к белку S100 и аутоантитела к коллагену – АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к белку S100, будет показанием к комплексной программе ведения беременных, с целью своевременной диагностики поздней формы задержки роста плода.

Комплексная программа ведения беременных с отклонением спектра аутоантител включает ультразвуковое исследование и доплерометрию раз в 2 недели, с 32 недель кардиотокографию раз в две недели, а также ведение беременных в зависимости от клинических фенотипов ЗРП. При развитии задержки роста плода дальнейшее ведение беременных согласно клиническим рекомендациям.

ВЫВОДЫ

1. Применение фенотипического подхода к классификации задержки роста плода, а также определение неинвазивных лабораторных предикторов (аутоиммунных антител) ЗРП с ранней и поздней манифестации, позволяет улучшить подход к диагностике и оптимизировать тактику ведения беременных.

2. Клинические фенотипы ЗРП классифицированы на три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов, в соответствии с удельным вкладом фенотипов в вероятность мертворождения и ранней неонатальной смертности. Среди всех перинатальных потерь:

- Высокая степень риска включает клинические фенотипы ЗРП: «преждевременные роды» – 32,7%, «гипертензивные нарушения во время беременности» – 26,5%, «инфекции» – 18,4%, «кровотечения во втором и третьем триместре беременности» – 10,2%.
- Модель средней степени риска соответствует фенотипам ЗРП: «нет исходных факторов риска» – 6,1% и «хронические заболевания матери» – 4,1%.
- Модель наименьшего риска включает клинический фенотип ЗРП «вспомогательные репродуктивные технологии» – 2%.

3. Задержка роста плода с ранней манифестацией сочеталась со статистически значимым возрастанием частоты клинического фенотипа «гипертензивные нарушения во время беременности» – 46,2%, ЗРП с поздней манифестацией – клинического фенотипа «нет исходных факторов риска» 30,8%. Клинические фенотипы «инфекции», «хронические заболевания матери», «вспомогательные репродуктивные технологии», «преждевременные роды», «кровотечения во втором и третьем триместре» были равномерно распределены при ранней и поздней манифестации ЗРП.

4. При анализе роли аутоиммунных антител в диагностике задержки роста плода с ранней манифестацией показали статистически значимые различия с высокой чувствительностью и специфичностью: аутоантитела к ХГЧ (83,1%; 80%; $p < 0,001$), аутоантитела к коллагену (78,5%; 73,3%; $p = 0,003$), ауто-АТ к белку S100 (73,8%; 93,3%; $p < 0,001$), ауто-АТ к TrM (75,4%; 86,7%; $p = 0,002$), ауто-АТ к ANCA (66,2%; 93,3%; $p < 0,001$), ауто-АТ к KiMS (70,8%; 86,7%; $p = 0,004$). Диагностической значимостью при ранней манифестации ЗРП обладает комбинация аутоиммунных антител – АТ к ХГЧ + АТ к белку S100 + АТ к TrM + АТ к KiMS, с чувствительностью 100% и специфичностью 83,1% ($p < 0,001$).

5. В диагностике задержки роста плода с поздней манифестацией показали статистически значимые различия аутоантитела к ДНК (72,3%; 93,3%; $p < 0,001$), аутоантитела к коллагену

(72,3%; 86,7%; $p < 0,001$), аутоантитела к инсулину (75,4%; 93,3%; $p < 0,001$), аутоантитела к белку S100 (73,8%; 93,3%; $p < 0,001$).

Диагностическую ценность при ЗРП с поздней манифестацией показала модель, включающая комбинацию аутоиммунных – АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к белку S100, с чувствительностью 73,3% и специфичностью 96,9% ($p < 0,001$).

б. Материнская сосудистая мальперфузия наблюдалась статистически значимо выше в группе задержки роста плода в независимости от срока манифестации, по сравнению с беременными с нормальной траекторией роста плода ($p < 0,001$). Выявлены патогистологические данные являющиеся патогномоничными для раннего и позднего фенотипа задержки роста плода. Задержка роста плода с ранней манифестацией: ранние инфаркты плаценты (23,1%, $p = 0,003$), дистальная гипоплазия ворсин (26,2%; $p < 0,001$), децидуальная артериопатия (56,9%; $p < 0,001$). Для ЗРП с поздней манифестацией характерно замедленное созревание ворсин ($n = 56$; 86,2%; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано оптимизировать тактику ведения беременных с ЗРП, применяя клиническую классификацию задержки роста плода, включающую семь фенотипов и три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. Беременным с ЗРП группы высокого и среднего риска: «преждевременные роды», «гипертензивные нарушения во время беременности», «инфекции» «кровотечения во втором и третьем триместре беременности», «нет исходных факторов риска», «хронические заболевания матери» необходимо проведение дополнительных обследований и коррекции, в зависимости от клинического фенотипа, с целью снижения неблагоприятных перинатальных исходов.

2. Рекомендовано определять аутоиммунные антитела на этапе прегравидарной подготовки, что позволяет своевременно диагностировать изменения в организме, которые могут привести к развитию задержки роста плода. Разработка индивидуального профилактического плана и терапевтические воздействия позволят снизить частоту задержки роста плода и снизить перинатальную смертность и заболеваемость.

3. Использование аутоиммунных антител на сроке гестации 30 недель, с целью дифференцированного прогнозирования различных фенотипов ЗРП. Для беременных с ранней манифестацией ЗРП, характерно отклонение спектра аутоиммунных антител: АТ к ХГЧ, АТ к коллагену, АТ к белку S100, АТ к TrM, АТ к ANCA, АТ к KiMS и их комбинации, в связи с их высокой диагностической значимостью при данном фенотипе ЗРП. При ЗРП с поздней манифестацией: АТ к ДНК, АТ к коллагену, АТ к инсулину, АТ к белку S100 и их комбинации. Аутоиммунные антитела можно использовать с целью прогнозирования задержки роста плода и заболеваний матери, которые могут послужить факторов риска развития ЗРП.

4. Алгоритм прогнозирования задержки роста плода.

- При первой явке беременных в женскую консультацию и на сроке гестации 11 – 13⁶ недель следует проводить оценку исходного риска ЗРП (анализ клинико-anamnestических данных в комбинации с данными ультразвуковой диагностики и доплерометрии).

- Для пациенток с наличием первичных факторов риска ЗРП и низким риском развития задержки роста плода по данным первого пренатального скрининга, рекомендовано определение аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П Комплекс (репродуктивное здоровье).

В зависимости от отклонения спектра аутоиммунных антител рекомендована тактика ведения беременных:

АТ к DNA, АТ к белку S100, АТ к Fc-IgG, АТ к Spr – бактериологическое исследование с определением чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам (посев мочи,

посев из цервикального канала, влагалища), забор цервикальной жидкости и определение концентрации интерлейкинов 6 и 8, определение С-реактивного белка, ферритина, поиск и элиминация очага инфекции, при необходимости консультация смежных специалистов (инфекциониста).

АТ к β_2 -GP – обследование на антифосфолипидный синдром.

АТ к инсулину – мониторинг уровня гликемии, консультация эндокринолога.

АТ к тироглобулину – определение концентрации гормонов щитовидной железы, ультразвуковое исследование щитовидной железы, консультация эндокринолога.

АТ к коллагену – исключение НДСТ, в частности, определение биохимического диагностического маркера НДСТ – гидроксипролина.

АТ к ХГЧ, АТ к TrM, АТ к ANCA – обследование на АФС, коагулограмма.

АТ к TrM, АТ к ANCA, АТ к KiMS – Электрокардиограмма, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование почек, доплерография сосудов почек, исследование мочи на микроальбуминурию, консультация смежных специалистов (кардиолога, уролога).

- При суммарном высоком риске задержки роста плода (по данным первого пренатального скрининга и отклонение спектра аутоиммунных антител) с профилактической целью необходимо назначение комбинации ацетилсалициловой кислоты с низкомолекулярными гепаринами.

- При исходном высоком риске ЗРП и отклонении спектра аутоиммунных антител в 11 – 13⁶ недель рекомендован мониторинг аутоантител в комбинации с ультразвуковым исследованием и доплерометрией в 18 – 20⁶ недель.

- При отклонении спектра аутоиммунных антител на сроке 18 – 20⁶ недель рекомендован мониторинг аутоиммунных антител в 30 недель в комбинации с ультразвуковым исследованием и доплерометрией.

- При выявлении ЗРП – ведение согласно действующим клиническим рекомендациям и результатам лабораторного обследования. При определении комбинации аутоантител характерных для ЗРП с поздней манифестацией на сроке гестации 30 недель, рекомендовано обследование и лечение в зависимости от клинического фенотипа, ультразвуковое исследование, доплерография раз в 2 недели и кардиотокография с 32 недель раз в 2 недели. Данный подход позволит своевременно диагностировать задержку роста плода с поздней манифестацией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АП – артерия пуповины

АТ к ХГЧ – аутоиммунные антитела к хорионическому гонадотропину человека

АТ к β_2 -GP – аутоиммунные антитела к β_2 -гликопротеину

АТ к Fc-IgG – аутоиммунные антитела к константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса IgG.

АТ к KiMS – аутоиммунные антитела к мембранному антигену клеток клубочков

АТ к Spr – аутоиммунные антитела к общему для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген

АТ к TrM – белок мембраны тромбоцитов

АТ к ANCA – цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов

АФС – антифосфолипидный синдром

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

МГВ – малый для гестационного возраста плод

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПИ – пульсационный индекс

СМА – средняя мозговая артерия

ЦПО – церебно-плацентарное отношение

AUC – площадь под ROC-кривой с 95 % доверительным интервалом (ДИ)

dNK – децидуальные естественные киллеры

NPV – прогностическая ценность отрицательного результата

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин А

PlGF – плацентарный фактор роста

PPV – прогностическая ценность положительного результата Se – чувствительность

sFlt-1 – растворимая FMS-подобная тирозинкиназа

Se – чувствительность

Sp – специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антенатальное метаболическое и эндокринное программирование при беременности высокого риска / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Ш.Ш. Байбулатова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. С. 39-47.
2. Влияние курения табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных БЕРЕГ / Р.И. Стрюк, Э.Э. Локшина, О.В. Крикунова [и др.] // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 79-84.
3. Возможности прогнозирования и особенности течения беременности при различных фенотипических формах задержки роста плода / Д.И. Якубова, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 35-42.
4. Волков, В.Г. Мертворождение и задержка роста плода / В.Г. Волков, М.В. Кастор // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 104-114.
5. Влияние продукции коллагена, активности коллагеназы и уровня аминокислот на формирование задержки роста плода у женщин с плацентарной недостаточностью / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 5. – С. 313-319.
6. Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией / Д.И. Якубова, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 203-211.
7. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода / И.В. Игнатко, Ю.В. Денисова, Ю.А. Филиппова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 12. – С. 91-97.
8. Дубоссарская, З.М. Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 3. – С. 18-23.
9. Задержка роста плода: современные критерии диагностики, тактики 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.
10. Задержка роста плода с позиции фетального программирования / Е.Е. Солдатова, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 8. – С. 5-10.
11. Игнатко, И.В. Особенности эмбриогенеза и морфофункционального состояния поджелудочной железы плода при неосложненной беременности и задержке роста плода / И.В.

- Игнатко, Ш.Ш. Байбулатова, И.М. Богомазова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 32-40.
12. Ильина, И.Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева // РЖД. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. – № 3. – С. 182-188.
13. Ильина, И.Ю. Влияние дефицита магния на перинатальные исходы у пациенток с дисплазией соединительной ткани и без нее / И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева, Ю.Э. Доброхотова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 140-146.
14. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода / И.В. Игнатко, Д.И. Якубова, А.Д. Меграбян [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 4. – С. 450-462.
15. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, М.С. Амосов [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 54-65.
16. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 71 с.
17. Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2019. – 50 с.
18. Клинические рекомендации. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты, Класс XV и XVI МКБ-10. Беременность, роды и послеродовый период. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. RPS 15.1. – 2017. – 73 с.
19. Клинические рекомендации. Преждевременные роды / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 42 с.
20. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 79 с.
21. Критическое состояние плода. Диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина [и др.] // ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 176 с.
22. Лазарева, В.К. Клиническое значение изменения уровня регуляторных аутоантител у беременных женщин с задержкой развития плода: специальность 14.01.01: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лазарева Венера Камильевна; Казанская государственная медицинская академия. – Казань, 2015. – 176 с.

23. Лазарева, В.К. Клиническое значение определения содержания регуляторных аутоантител у беременных с задержкой развития плода / В.К. Лазарева, Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – № 6. – С. 836-840.
24. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы / Ю.П. Орлов, Н.В. Говорова, В.Н. Лукач [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 90-99.
25. Метаболомный профиль беременных при задержке роста плода / Н.Е. Кан, З.В. Хачатрян, Э.Ю. Амирасланов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 59-65.
26. Минаева, Е.А. Сравнительный анализ различных схем профилактики плацента-ассоциированных осложнений у женщин из групп высокого риска / Е.А. Минаева, Р.Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 83-89.
27. Мирющенко, М.М. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска: специальность 14.01.01: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мирющенко Мария Михайловна; Первый Московский Государственный Университет им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) – Москва, 2017. – 155 с.
28. Недостаточный рост плода: задержка роста или малый для данного гестационного срока? Что известно о диагностике, профилактике и лечении / Ю.Э. Доброхотова, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – № 1. С. 24-29.
29. Новикова, С.В. К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности / С.В. Новикова, С.В. Савельев // РМЖ. – 2014. – № 14. – С. 1030-1033.
30. Новые маркеры раннего прогнозирования преэклампсии / Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков, Л.Д. Белоцерковцева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 6. – С. 50-58.
31. Нутриенты и плацента-ассоциированные осложнения беременности / В.С. Чулков, Е.Г. Сюндюкова, Е.И. Московкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – № 2. – С. 40-46.
32. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) / Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №1130н от 20 октября 2020.
33. Особенности нейрогенеза при задержке роста плода / Н.Е. Кан, А.А. Леонова., В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 11. – С. 24-30.
34. 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.

35. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у беременных с многоплодной беременностью, осложнившейся внутриутробной гибелью одного из плодов / О.Ф. Серова, Л.В. Седая, Я.В. Тонкаль [и др.] // Лечение и профилактика. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 42-48.
36. Особенности фетоплацентарного комплекса при многоплодной беременности, осложненной внутриутробной гибелью одного из плодов / О.Ф. Серова, Л.В. Седая, Я.В. Тонкаль [и др.] // Обмен опытом. – 2022. – Т. 22. – № 6. – С. 61-67.
37. Оруджова, Э.А. Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка роста плода / Э.А. Оруджова // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 6. – С. 695-704.
38. Оценка статуса репродуктивной системы женщин на основании определения уровня продукции аутоантител / Г.Р. Паттарова, Т.И. Хомякова, Д.Е. Мотовилов [и др.] // Научный междисциплинарный журнал «ПАМ-Research». – 2021. – № 5. – С. 1-20.
39. Полетаев, А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология / А.Б. Полетаев // Медицинское информационное агентство России. – 2008. – 208 с.
40. Полетаев, А. Б. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка / А.Б. Полетаев, Ф. Алиева., Л.И. Мальцева // РМЖ. Мать и дитя. – 2010. – № 4. – Р. 162 – 167.
41. Полетаев, А.Б. Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода / А. Б. Полетаев, Н. К. Вабищевич // Вестник Российской Ассоциации Акушеров-гинекологов. – 1997. – № 4. – С. 21-24.
42. Полетаев, А.Б. Превентивная медицина: введение в проблему / А. Б. Полетаев, О. В. Гринько // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 4-8.
43. Полетаев, А.Б. Физиологическая иммунология: естественные аутоантитела и проблемы наномедицины / А.Б. Полетаев. – М.: Миклош, 2010. – 218 с.
44. Полетаев, А.Б. Фундаментальные проблемы клинической патофизиологии / Медицинские новости. – 2018. – № 12. – С. 9-16.
45. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 22-26.
46. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А.Н. Стрижаков, М.М. Мирющенко, И.В. Игнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 34-44.
47. Профилактика задержки роста плода при беременности / Н.А. Ломова, З.В. Хачатрян, Д.А. Мантрова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 86-89.

48. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения / Е.В. Тимохина, А.Н. Стрижаков, Н.В. Зафириди [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 9. – С. 42-49.
49. Ревина, Д.Б. Плацента-ассоциированные осложнения беременности и полиморфизм генов белков системы урокиназы: специальность 3.1.4: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ревина Дарья Борисовна; Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. – Москва, 2022. – 135 с.
50. Роль нарушений микробиоценоза влагалища в повышении риска неблагоприятного репродуктивного исхода / А.Д. Меграбян, И.В. Игнатко, Д.И. Якубова [и др.] // *Врач*. – 2023. – № 1. – С. 53-56.
51. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии акушерских осложнений / И.В. Игнатко, Стрижаков Л.А., Мартиросова А.Л. [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2016. – Т. 15. – № 5. – С. 44-52.
52. Серова, О.Ф. Исходы беременности у женщин в старшем репродуктивном возрасте / О.Ф. Серова, Л.В. Седая, Н.В. Шутикова // *Доктор. Ру*. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 12-15.
53. Синдром задержки роста плода: нерешенные вопросы стратификации рисков, ранней диагностики и акушерской тактики / Н.М. Подзолкова, Ю.В. Денисова, М.Ю. Скворцова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2021. – Т. 20 – № 5. – С. 76-86.
54. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина [и др.] // *ГЭОТАР-Медиа*. – 2013. – 120 с.
55. Спиридонова, Н.В. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, В.Ю. Щукин // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2015. – Т.17. – №5. – С. 861-867.
56. Структура и функция поджелудочной железы плода при неосложненной беременности и синдроме задержки роста плода / Ш.Ш. Байбулатова, И.В. Игнатко, Ю.И. Толкач [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 5-15.
57. Структура материнских риск-факторов недостаточного роста плода / А.А. Зиядинов, В.А. Новикова, Е.А. Матейкович [и др.] // *Лечение и профилактика*. – 2022. – Т. 12. – № 2. – С. 10-18.
58. Течение и исход беременности при рецидивирующей ретрохориальной гематоме / А.С. Кузнецов, А.Л. Мартиросова, И.В. Игнатко [и др.] // *Врач* – 2019. – Т. 30. – С. 18-23.
59. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства / Е.Л. Долгополова., Н.А. Ломов, А.Л. Караваяева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 12. – С. 100-107.
60. Хачатрян, З.В. Клинико-анамнестические особенности и молекулярно-генетические критерии диагностики задержки роста плода: специальность 14.01.01: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хачатрян Зарине Варужановна; Национальный

медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. – Москва, 2021. – 149 с.

61. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетическое обоснование применения препаратов магния у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / З.С. Ходжаева, С.Р. Гурбанова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 57-63.
62. Что мы знаем о фетальном и материнском микрохимеризме? / И.В. Игнатко, М.Т. Казбекова, Д.И. Якубова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 87-92.
63. Шилов, А.М. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния / А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.Ю. Свиридова // Фарматека. – 2010. – № 20. – С. 35-38.
64. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода / Е.А. Дегтярева, О.А. Захарова, М.А. Куфа [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63. – С. 37-45.
65. Ярыгина, Т.А. Задержка (замедление) роста плода: все что необходимо знать практикующему врачу / Т.А. Ярыгина, А.И. Гус // Акушерства и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 14-24.
66. Ярыгина, Т.А. Прогнозирование рождения маловесного для гестационного возраста ребенка: оценка эффективности алгоритма Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) в первом триместре беременности / Т.А. Ярыгина, Р.С. Батаева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 2. – С. 16-32.
67. Якубова Д.И. Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: прогностические маркеры. Глобальные вопросы современности. – 2020. – 10. – С. 27-30.
68. ACOG Practice Bulletin, "Fetal growth restriction" / Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol. 133. – № 2. – P. 97-109.
69. Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves / E. Rabkin, M. Aikawa, J.R. Stone [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – № 21. – P. 2525-2532.
70. Adverse perinatal outcomes in fetuses with severe late-onset fetal growth restriction / M.L.R. Bahia, G.C. Velarde, F.C.D. Silva [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine. – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 8666-8672.
71. Alarmins at the maternal-fetal interface: involvement of inflammation in placental dysfunction and pregnancy complications / M.E. Brien, B. Baker, C. Duval [et al.] // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2019. – Vol. 97. – № 3. – P. 206-212.

72. A maternal serum metabolite ratio predicts fetal growth restriction at term / U. Sovio, N. Goulding, N. McBride [et al.] // *Nature Medicine*. – 2020. – Vol. 26. – № 3. – P. 348-353.
73. A Metabolomic Profiling of Intra-Uterine Growth Restriction in Placenta and Cord Blood Points to an Impairment of Lipid and Energetic Metabolism / J.M. Chao de la Barca, F. Chabrun, T. Lefebvre [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. 1411.
74. Antiphospholipid antibodies and growth retardation in intrauterine development / L. C. Spegiorin, E. A. Galão, J. M. De Godoy [et al.] // *Prague Medical Report*. – 2007. – Vol. 108. – № 2. – P. 185–190.
75. A nuclear magnetic resonance-based demonstration of substantial oxidative L-alanine metabolism and L-alanine-enhanced glucose metabolism in a clonal pancreatic beta-cell line: Metabolism of L-alanine is important to the regulation of insulin secretion / L. Brennan, A. Shine, C. Hewage [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – № 6. – P. 1714-1721.
76. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction / C. Monteith, K. Flood, R. Pinnamaneni [et al.] // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. – 2019. – Vol. 221. – № 3. – P. 273.e1-273.e9.
77. Angiogenic factors for planning fetal surveillance in fetal growth restriction and small-for-gestational-age fetuses: A prospective observational study / E. Bonacina, M. Mendoza, A. Farràs [et al.] // *BJOG*. – 2022. – Vol. 129. – № 11. – P. 1870-1877.
78. Ander, S.E. Immune responses at the maternal-fetal interface / S.E. Ander, M.S. Diamond, C.B. Coyne // *Sci. Immunol*. – 2019. – № 4 – P. 1-10.
79. Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Systematic Meta-Analysis / J. Xu, D. Chen, Y. Tian [et al.] // *Int J Clin Pract*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1-10.
80. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study / G. Saccone, V. Berghella, G.M. Maruotti [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 216. – № 5. – P. 525.e1-525.e12.
81. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, S. Meher, K.E. Hunter [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – № 10. – P. 1465-1858.
82. Aspirin to prevent pre-eclampsia / S. Tong, S. Walker, C. Cluver [et al.] // *Drug Ther Bull*. – 2021. – Vol. 59. – № 4. – P. 56-59.
83. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia / D.L. Rolnik, D. Wright, L.C. Poon [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2017. – Vol. 377. – № 7. – P. 613–622.
84. Association Between Preterm-Birth Phenotypes and Differential Morbidity, Growth, and Neurodevelopment at Age 2 Years: Results From the INTERBIO-21st Newborn Study / J. Villar, M.C. Restrepo-Méndez, R. McGready [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2021. – Vol. 175. – № 5. – P. 483-493.

85. Association of Pre-Pregnancy Body Mass Index with Adverse Pregnancy Outcome among First-Time Mothers / L. Li, Y. Chen, Z. Lin [et al.] // *PeerJ*. – 2020. – № 8. – P. e101-e1023.
86. A subset of calcium-binding S100 proteins show preferential heterodimerization / D.E. Spratt, K.R. Barber, N.M. Marlatt // *FEBS J*. – 2019. – Vol. 286. – № 10. – P. 1859-1876.
87. Barker, D.J. The fetal and infant origins of adult disease / D.J. Barker // *BMJ*. – 1990. – Vol. 301. – № 6761. – P. 1111.
88. Bresnick, A.R. S100 proteins in cancer / A.R. Bresnick, D.J. Weber, D.B. Zimmer // *Nat. Rev. Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – № 2. – P. 96-109.
89. Calkins, K. Fetal origins of adult disease / K. Calkins, S.U. Devaskar // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. – 2011. – Vol. 41. – № 6. – P. 158-176.
90. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China / Z. Zhou, J. Teng, Y. Sun [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2019. – Vol. 38. – № 11. – P. 3161-3168.
91. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis / A. Borrell, M. Grande, M. Pauta [et al.] // *Fetal Diagn Ther*. – 2018. – Vol. 44. – № 1. – P. 1-9.
92. Clinical phenotypes for risk stratification in small-for-gestational-age fetuses / S. Ruiz-Martinez, J.L. Delgado, C. Paules [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 59. – № 4. – P. 490-496.
93. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach / C.C. Lees, R. Romero, T. Stampalija [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 226. – № 3. – P. 366-378.
94. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks / L.C. Poon, A. Syngelaki, R. Akolekar [et al.] // *Fetal Diagn Ther*. – 2013. – Vol. 33. – № 1. – P. 16-27.
95. Comparison of preeclampsia and fetal growth restriction screenings at first trimester in a high-risk population / X.C. Romero Infante, M. Uriel, A. Porrás Ramírez [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology. Research*. – 2021. – Vol. 47. – № 2. – P. 765–773.
96. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S. J. Gordijn, I. M. Beune, B. Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 48. – № 3. – P. 333-339.
97. Crino, J.P. Ultrasound Findings Associated With Antepartum Viral Infection / J.P. Crino, R.W. Driggers // *Clin Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 61. – № 1. – P. 106-121.
98. Crispi, F. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease / F. Crispi, J. Miranda, E. Gratacós // *Am J Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol. 218. – № 2S. – P. 869-879.

99. Deep clinical and biological phenotyping of the preterm birth and small for gestational age syndromes: The INTERBIO-21st Newborn Case-Control Study protocol / S.H. Kennedy, C.G. Victora, R. Craik [et al.] // *Gates Open Res.* – 2019. – № 2. – P. 1-49.
100. Decidual Natural Killer Cells: A Good Nanny at the Maternal-Fetal Interface During Early Pregnancy / Y. Liu, S. Gao, Y. Zhao [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – № 12. – P. 1-11.
101. Detection and assessment of brain injury in the growth-restricted fetus and neonate / A. Malhotra, M. Ditchfield, M.C. Fahey [et al.] // *Pediatr Res.* – 2017. – Vol. 82. – № 2. – P. 184-193.
102. Diagnosis of congenital infections in premature, low-birthweight newborns with intrauterine growth restriction caused by cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), Parvo-B 19, and Zika virus: a systematic review / J.F. Lino, L.M.O. Diniz, L.G. Rezende [et al.] // *J Perinat Med.* – 2022. – Vol. 50. – № 7. – P. 993-1000.
103. Doan, T.N.A. Epigenetic Mechanisms Responsible for the Transgenerational Inheritance of Intrauterine Growth Restriction Phenotypes / T.N.A. Doan, L.K. Akison, T. Bianco-Miotto // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – № 838737. – P. 1-11.
104. Doppler prediction of adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction / N. Mahale, B. Khanal, A. Mahale [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* – 2015. – № 4. – P. 119-130.
105. Early Human-Milk Metabolome in Cases of Intrauterine Growth-Restricted and Macrosomic Infants / D.D. Briana, C. Fotakis, A. Kontogeorgou [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* – 2020. – Vol. 44. – № 8. – P. 1510-1518.
106. 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.
107. Effects of maternal branched-chain amino acid and alanine supplementation on growth and biomarkers of protein metabolism in dams fed a low-protein diet and their offspring / W. Choi, J. Kim, J. W. Ko [et al.] // *Amino Acids.* – 2022. – Vol. 54. – № 7. – P. 977-988.
108. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review / D. Pintican, A.A. Poienar, S. Strilciuc [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 58. – № 4. – P. 454-459.
109. Eleftheriades, M. Fetal growth restriction and postnatal development / M. Eleftheriades, G. Creatsas, K. Nicolaidis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – № 1092. – P. 319–330.
110. Endothelial dysfunction in individuals born after fetal growth restriction: cardiovascular and renal consequences and preventive approaches / C. Yzydorczyk, J.B. Armengaud, A.C. Peyter [et al.] // *J Dev Orig Health Dis.* – 2017. – Vol. 8. – № 4. – P. 448-464.
111. Epigenetics Beyond Fetal Growth Restriction: A Comprehensive Overview / N. Salmeri, I.F. Carbone, P.I. Cavoretto [et al.] // *Mol Diagn Ther.* – 2022. – Vol. 26. – № 6. – P. 607-626.

112. Evaluation of the RCOG guideline for the prediction of neonates that are small for gestational age and comparison with the competing risks model / I. Papastefanou, U. Nowacka, O. Buerger [et al.] // *BJOG*. – 2021. – Vol. 128. – № 13. – P. 2110-2115.
113. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction / L. Youssef, J. Miranda, C. Paules [et al.] // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. – 2020. – Vol. 222. – № 1. – P. 79.e1-79.e9.
114. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation / C. Bose, L.J. Van Marter, M. Laughon / *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124. – № 3. – P. 450-458.
115. Fetal growth restriction and neonatal-pediatric lung diseases: Vascular mechanistic links and therapeutic directions / A. Sehgal, T. Dassios, M.F. Nold [et al.] // *Paediatr Respir Rev*. – 2022. – № 44. – P. 19-30.
116. Fetal growth restriction: current knowledge / L.M. Nardoza, A.C. Caetano, A.C. Zamarian [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2017. – Vol. 295. – № 5. – P. 1061-1077.
117. Fetal growth restriction, low birth weight, and preterm birth: Effects of active or passive smoking evaluated by maternal expired CO at delivery, impacts of cessation at different trimesters / C. Delcroix-Gomez, M.H. Delcroix, A. Jamee [et al.] // *Tob Induc Dis*. – 2022. – Vol. 20. – P. 70.
118. 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.
119. 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. – № 152. – P. 3-57.
120. Figueras, F., Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol / F. Figueras, E. Gratacós // *Fetal Diagn Ther*. – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 86-98.
121. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler / F. Crovetto, F. Crispi, E. Scazzocchio [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2003. – Vol. 43. – № 1. – P. 34-40.
122. Flow cytometry detection of platelets autoantibodies in children with idiopathic thrombocytopenic purpura / S. Aref, T. Selim, L. Ibrahim [et al.] // *Indian J Hematol Blood Transfus*. – 2009. – Vol. 25. – № 3. – P. 96-103.
123. Gairabekova, D. Outcome of early-onset fetal growth restriction with or without abnormal umbilical artery Doppler flow / D. Gairabekova, J. van Rosmalen, J.J. Duvekot // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2021. – Vol. 100. – № 8. – P. 1430-1438.
124. Glutamate-glutamine cycle and exchange in the placenta-fetus unit during late pregnancy / X. Wu, C. Xie, Y. Zhang [et al.] // *Amino Acids*. – 2015. – Vol. 47 – № 1. – P. 45-53.

125. Glutamate is an essential mediator in glutamine-amplified insulin secretion / G. Han, H. Takahashi, N. Murao [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 920-930.
126. Govender, V. The pre-eclampsia, growth restriction, and ductus venosus doppler (GRADED) study: An observational study of early-onset fetal growth restriction and pre-eclampsia / V. Govender, T.D. Naidoo, S. Foolchand // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2022. – Vol. 161. – № 1. – P. 106-113.
127. hCG: Biological Functions and Clinical Applications / C. Nwabuobi, S. Arlier, F. Schatz [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18. – № 10. – P. 1-15.
128. Herrera, E.A. Gestational Hypoxia and Blood-Brain Barrier Permeability: Early Origins of Cerebrovascular Dysfunction Induced by Epigenetic Mechanisms / E.A. Herrera, A. González-Candia // *Front. Physiol.* – 2021. – № 12. – P. 1-8.
129. Hoo, R. Innate Immune Mechanisms to Protect Against Infection at the Human Decidual-Placental Interface / R. Hoo, A. Nakimuli, R. Vento-Tormo // *Front Immunol.* – 2020. – 11. – P. 1-33.
130. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Fetal Growth Restriction: Clinical Characteristics and Placental Lesions and Possible Preventive Nutritional Targets / D.D. Di Martino, L. Avagliano, E. Ferrazzi [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – № 16. – P. 3276.
131. Immune-Metabolic Interactions and T Cell Tolerance in Pregnancy / L. M. Moldenhauer, M. L. Hull, K. L. Foyle [et al.] // *J Immunol.* – 2022. – Vol. 209. – № 8. – P. 1426 – 1436.
132. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – № 2. – P. 295-306.
133. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention / F.C. Barros, A.T. Papageorgiou, C.G. Victora [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169. – № 3. – P. 220-229.
134. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns / D. Mukhopadhyay, L. Weaver, R. Tobin [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2014. – Vol. 49. – № 5. – P. 727-732.
135. Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of ≤ 32 weeks gestation / B. Tröger, T. Müller, K. Faust [et al.] // *Neonatology.* – 2013. – Vol. 103. – № 3. – P. 199-204.
136. Intrauterine growth restriction: Impact on cardiovascular development and function throughout infancy / E. Cohen, F.Y. Wong., R.S. Horne [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2016. – Vol. 79. – № 6. – P. 821-830.
137. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach / E. Priante, G. Verlato, G. Giordano [et al.] // *Metabolites.* 2019. – № 9. – P. 1-13.

138. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review / S. Santander Ballestin, M.I. Gimenez Campos, J. Ballestin Ballestin [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 9. – P. 1-30.
139. 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. – № 2. – P. 298-312.
140. IUGR and infections / S. Longo, A. Borghesi, C. Tzialla [et al.] // *Early Hum Dev Early Hum Dev*. – 2014. – № 90. – P. 42-44.
141. Jiang, X. Macrophage subsets at the maternal-fetal interface / X. Jiang, H. Wang // *Cell Mol Immunol*. – 2020. – Vol. 17. – № 8. – P. 889-891.
142. Kim, S.M. A Review of Mechanisms of Implantation / S.M. Kim, J.S. Kim // *Dev Reprod*. – 2017. – Vol. 21. – № 4. – P.351-359.
143. Lausman, A. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management / A. Lausman, J. Kingdom, Maternal Fetal Medicine Committee // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2013. – № 35. – P. 741-748.
144. Lees, C. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the ISUOG guideline and comparison with the SMFM guideline / C. Lees, T. Stampalija, K. Hecher // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 57. – № 6. – P. 884-887.
145. Leruez-Ville, M. Fetal cytomegalovirus infection / M. Leruez-Ville, Y. Ville // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2017. – № 38. – P. 97-107.
146. Lewandowska, M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses / M. Lewandowska // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 1-18.
147. Li, Y. Molecular and cellular underpinnings of normal and abnormal human placental blood flows / Y. Li, R.A. Lorca, E.J. Su // *J Mol Endocrinol*. – 2018. – Vol. 60. – №1. – P. 9-22.
148. Low-Dose Aspirin for Preventing Birth of a Small-For-Gestational Age Neonate in a Subsequent Pregnancy / R. Hastie, S. Tong, A.K. Wikström [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 139. – № 4. – P. 529-535.
149. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double blinded randomized placebo-controlled trial / C. Diguisto, A. Le Gouge, M.S. Marchand [et al.] // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17. – № 10. – e0275129.
150. Manapurath, R. Body Composition of Infants Born with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Manapurath, B. Gadapani, L. Pereira-da-Silva // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 5 – P. 1085.

151. Maltepe, E. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development / E. Maltepe, A.I. Bakardjiev, S.J. Fisher // *J Clin Invest.* – 2010. – Vol. 120. – № 4. – P. 1016-1025.
152. Marenholz, I. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) / I. Marenholz, C.W. Heizmann, G. Fritz // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 322. – № 4. – P. 1111-1122.
153. Mari, G. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction / G. Mari, J. Picconi // *Semin Perinatol.* – 2008. – Vol. 32. – № 3. – P. 82-89.
154. Maternal Serum S100-B, PAPP-A and IL-6 levels in severe preeclampsia / B. Artunc-Ulkumen, Y. Guvenc, A. Goker [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. – 292. – № 1. – P. 97-102.
155. Maternal Undernutrition during Pregnancy Alters Amino Acid Metabolism and Gene Expression Associated with Energy Metabolism and Angiogenesis in Fetal Calf Muscle / S. Muroya, Y. Zhang, A. Kinoshita [et al.] // *Metabolites.* – 2021. – № 11. – P. 1-23.
156. Menendez-Castro, C. Intrauterine growth restriction - impact on cardiovascular diseases later in life / C. Menendez-Castro, W. Rascher, A. Hartner // *Molecular and Cellular Pediatrics.* – 2018. – № 5. – P. 1-4.
157. Metabolic biomarkers of small and large for gestational age newborns / A. Schupper, S. Almashanu, D. Coster [et al.] // *Early Human Development.* – 2021. – Vol. 160. – P. 1-7.
158. Metabolomics analysis of placental tissue obtained from patients with fetal growth restriction / A. Karaer, A. Mumcu, S. Arda [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2022. – № 48. – P. 920-929.
159. Metabolomic identification of placental alterations in fetal growth restriction / R.O. Bahado-Singh, O. Turkoglu, A. Yilmaz [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35. – № 3. – P. 447-456.
160. Miller, S.L. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome / S.L. Miller, P.S. Huppi, C. Mallard // *J. Physiol.* – 2016. – Vol. 594 – № 4. – P.807-823.
161. Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction / R. Kiyokoba, T. Uchiumi, M. Yagi [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 40-56.
162. Molecular Indicators of Blood-Brain Barrier Breakdown and Neuronal Injury in Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction / N. Misan, S. Michalak, P. Rzymyski [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – № 23. – P. 5-15.
163. Molecular Principles of Intrauterine Growth Restriction in Plasmodium Falciparum Infection / J. Seitz, D.M. Morales-Prieto, R.R. Favaro [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – № 98. – P. 1-17.

164. Monitoring, Delivery and Outcome in Early Onset Fetal Growth Restriction / A. Dall'Asta, M. Minopoli, T. Ghi [et al.] // *Reprod. Med.* – 2021. – № 2. – P. 85-94.
165. Morelli, A.E. Extracellular vesicles and immune response during pregnancy: A balancing act / A.E. Morelli, Y. Sadovsky // *Immunological Reviews.* – 2022. – Vol. 308. – № 1. – P. 105-122.
166. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: Comparison with NI-CE guidelines and ACOG recommendations / N. O'Gorman, D. Wright, L.C. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – № 49. – P. 756-760.
167. Multifarious diagnostic possibilities of the S100 protein family: predominantly in pediatrics and neonatology / A. Medkova, J. Srovnal, J. Potomkova [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 315-321.
168. Nancy, P. T cell behavior at the maternal-fetal interface / P. Nancy, A. Erlebacher // *Int. J. Dev. Biol.* – 2014. – № 58. – P. 189-198.
169. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction / M. Colella, A. Frérot, A.R.B Novais [et al.] // *Curr. Pediatr. Rev.* – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 212-218.
170. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra, B.J. Allison, M. Castillo-Melendez [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 1-23.
171. Neurodevelopmental Outcomes following Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth / C. Sacchi, J. O'Muircheartaigh, D. Batalle [et al.] // *J Pediatr.* – 2021. – Vol. 238. – P. 135-144.
172. Ning, F. The Role of Decidual Macrophages During Normal and Pathological Pregnancy / F. Ning, H. Liu, G.E. Lash // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2016. – Vol. 75. – № 3. – P. 298-309.
173. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: A review / S. Zhang, X Zeng, M. Ren [et al.] // *Journal of Animal Science and Biotechnoljgy.* – 2017. – Vol. 8. – № 10. – P. 1-12.
174. Ouabain regulates kidney metabolic profiling in rat offspring of intrauterine growth restriction induced by low-protein diet / Q. Wang, J. Yue, X. Zhou [et al.] // *Life Sciences.* – 2020. – № 259. – P. 1-7.
175. 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 [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 783-789.
176. Parker, S.E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations / S.E. Parker, M.M. Werler // *Semin Perinatol.* – 2014. – Vol. 38. – № 3. – P. 133-138.
177. Parnell, A.S. Pre-Pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review / A.S. Parnell, A. Correa, E.A. Reece // *Matern. Child Health J.* – 2017. – № 21. – P. 1105-1120.

178. 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.
179. Perinatal collagen turnover markers in intrauterine growth restriction / D. Gourgiotis, D.D. Briana, A. Georgiadis [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25. – № 9. – P. 1719-1722.
180. Petroff, M.G. Fetal-placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age / M.G. Petroff, S.L. Nguyen, S.H. Ahn // *Immunological Reviews.* – 2022. – Vol. 308. – № 1. – P. 25-39.
181. Placental histopathological findings in preterm/term and early/late onset small for gestation age: Are they significant? / R. Agarwal, A. Tiwari, N. Wadhwa [et al.] // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2017. – Vol. 60. – № 2. – P. 232-235.
182. Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy / Z. Ren, N. Cui, M. Zhu [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2018. – Vol. 315. – № 1. – P. 33-47.
183. Placental syncytium forms a biophysical barrier against pathogen invasion / V.B. Zeldovich, C.H. Clausen, E. Bradford // *PLoS Pathogens.* – 2013. – Vol. 9. – № 12. – P. 1-10.
184. Preeclampsia and late fetal growth restriction / F. Marasciulo, R. Orabona, N. Fratelli [et al.] // *Minerva Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 73. – № 4. – P. 435-441.
185. Pre-Pregnancy Obesity vs. Other Risk Factors in Probability Models of Preeclampsia and Gestational Hypertension / M. Lewandowska, B. Więckowska, S. Sajdak // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12. – № 9. – P. 1-19.
186. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis / C.A. Vollgraff Heidweiller-Schreurs, M.A. De Boer, M.W. Heymans [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecology.* – 2018. – Vol. 51. – № 3. – P. 313-322.
187. Quad test for fetal aneuploidy screening as a predictor of small-for-gestational age fetuses: a population-based study / R. Boonpiam, C. Wanapirak, S. Sirichotiyakul [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 621-630.
188. Rees, S. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain / S. Rees, R. Harding, D. Walker // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2011. – № 29. – P. 551-563.
189. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease / D.J. Barker, K.M. Godfrey, C. Fall [et al.] // *BMJ.* – 1991. – Vol. 303 – P. 671-675.
190. Review: placental biomarkers for assessing fetal health / I. Manokhina, G.F. Del Gobbo, C. Konwar [et al.] // *Human Molecular Genetics.* – 2017. – Vol. 26. – № 2. – P. 237-245.

191. 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.
192. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T.Y. Khong, E.E. Mooney, I. Ariel Arch [et al.] // *Pathol Lab Med*. – 2016. – Vol. 140. – № 7. – P. 698-713.
193. S100A6 and its extracellular targets in Wharton's jelly of healthy and preeclamptic patients / E. Jurewicz, I. Kasacka, E. Bankowski [et al.] // *Placenta*. – 2014. – Vol. 35. – № 6. – P. 386-391.
194. S100B protein, cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging patterns in brain injured preterm infants / G. Gasparroni, A. Graziosi, I. Bersani [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2021. – Vol. 59. – № 9. – P. 1527-1534.
195. S100 proteins: an emerging cynosure in pregnancy & adverse reproductive outcome / R. Verma P. Verma., S. Budhwar [et al.] // *Indian Journal of Medical Research*. – 2018. – Vol. 148 – P. 100-106
196. S100B in maternal circulation of pregnancies complicated by FGR and brain sparing / S.S. Swissa, J. Baron, D. Tirosh [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2022. – Vol. 42. – № 1. – P. 141-150.
197. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both / A. Mazer Zumaeta, A. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56. – № 3. – P. 400-407.
198. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation / M.Y. Tan, A. Syngelaki, L.C. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 52. – № 2. – P. 186-195.
199. Sehgal, A. Targeting vasculature to reduce fetal growth restriction associated bronchopulmonary dysplasia / A. Sehgal, B.J. Allison // *Respirology*. – 2022. – Vol. 27. – № 11. – P. 920-922.
200. Serum S100B protein concentrations in SGA/FGR newborns / B. Strzalko, A. Karowicz-Bilinska, K. Wyka [et al.] // *Ginekologia Polska*. – 2022. – Vol. 93. – № 2. – P. 158-162.
201. Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants / G.B. Samuelsen, B. Pakkenberg, N. Bogdanović [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197. – № 1. – P. 56.e1-56.e7.
202. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study / C.M. Bilardo, K. Hecher, G.H.A. Visser [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50. – № 3. – P. 285-290.
203. Sharma, V. Beta hCG in mid trimester as a predictor of pregnancy induced hypertension / V. Sharma, P. Sharma, N. Firdous // *Int. J. Sci. Res.* – 2016. – № 5. – P. 303-305.
204. Shmeleva, E.V. Maternal natural killer cells at the intersection between reproduction and mucosal immunity / E.V. Shmeleva, F. Colucci // *Mucosal Immunol.* – 2021. – № 14. – P. 991-1005.

205. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012) / Society for Maternal-Fetal Medicine, J.G. Martins, J.R. Biggio [et al.] // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. – 2020. – Vol. 223. – № 4. – P. 2-17.
206. Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age / P. Garcia-Manau, M. Mendoza, E. Bonacina [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2021. – № 1. – P. 119-128.
207. Srirambhatla, A. Efficacy of Pulsatility Index of Fetal Vessels in Predicting Adverse Perinatal Outcomes in Fetuses with Growth Restriction - Differences in Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction / A. Srirambhatla, S. Mittal, H. Vedantham // *Maedica (Bucur)*. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 107-115.
208. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? / J.E. Lawn, H. Blencowe, R. Pattinson [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1448-1463.
209. Suppression of human trophoblast syncytialization by human cytomegalovirus infection / N. Mimura, T. Nagamatsu, K. Morita [et al.] // *Placenta*. – 2022. – Vol. 117. – P. 200-208.
210. Tanner, L.D. Severity of fetal growth restriction stratified according to maternal obesity / L.D. Tanner, C. Brock, S.P. Chauhan. *The Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35. – № 10. – P. 1886-1890.
211. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // *Autoimmun Rev*. – 2019. – Vol. 18. – № 4. – P. 406-414.
212. The impact of prenatal insults on the human placental epigenome: A systematic review / H. Palma-Gudiel, F. Cirera, F. Crispi [et al.] // *Neurotoxicol Teratol*. – 2018. – № 66. – P. 80-93.
213. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease / M.A. Ortega, O. Fraile-Martínez, C. García-Montero [et al.] // *Cells*. – 2022. – № 11. – P. 1-32
214. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification / J. Villar, A.T. Papageorgiou, H.E. Knight [et al.] // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. – 2012. – Vol. 206. – № 2. – P. 119-123.
215. Therapeutic potential to reduce brain injury in growth restricted newborns / J.A. Wixey, K.K. Chand, L. Pham [et al.] // *The Journal Physiology*. – 2018. – Vol. 596. – № 23. – P. 5675-5686.
216. The untapped potential of placenta-enriched molecules for diagnostic and therapeutic development / C.A. Whigham, T.M. MacDonald, S.P. Walker [et al.] // *Placenta*. – 2019. – № 84. – P. 28-31.

217. Thymic and extrathymic Aire-expressing cells in maternal-fetal tolerance / I.H. Sun, E. Gillis-Buck, T.C. Mackenzie // *Immunological Reviews*. – 2022. – Vol. 308. – № 1. – P. 93-104
218. Tobacco and Nicotine Cessation During Pregnancy / ACOG Committee Opinion, Number 807 // *Obstetrics Gynecology*. – 2020. – Vol. 135. – № 5. – P. e221-e229.
219. Tong, M. Immunology of the Placenta / M. Tong, V.M. Abrahams // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 49-63.
220. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys / B. Blondel, B. Coulm, C. Bonnet [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. – 2017. – Vol. 46. – № 10. – P. 701-713.
221. UK stillbirth trends in over 11 million births provide no evidence to support effectiveness of Growth Assessment Protocol program / S. Iliodromiti, G.C.S. Smith, D.A. Lawlor [et al.] // *Ultrasound Obstetrics Gynecology*. – 2020. – Vol. 55. – № 5. – P. 599-604.
222. Utility of metabolic profiling of serum in the diagnosis of pregnancy complications / K.L. Powell, A. Carrozzi, A.S. Stephens [et al.] // *Placenta*. – 2018. – № 66. – P. 65-73.
223. Van Eldik, L.J. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain / L.J. Van Eldik, M.S. Wainwright // *Restor Neurol Neurosci*. – 2003. – Vol. 21. – P. 97-108.
224. What Do We Know about Risk Factors for Fetal Growth Restriction in Africa at the Time of Sustainable Development Goals? A Scoping Review / M. Accrombessi, J. Zeitlin, A. Massougbodji [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – P. 184-196.
225. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): A randomised trial / C.C. Lees, N. Marlow, A. van Wassenaer-Leemhuis [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2162–2172.
226. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227 // *Obstet Gynecol*. – 2021. – Vol. 137. – № 2. – P. e16-e28.
227. Fowden, A.L. Insulin deficiency: Effects on fetal growth and development / A.L. Fowden // *J. Paediatr. Child Health*. – 1993. – № 29. – P. 6-11.
228. GRUENWALD, P. Abnormalities of placental vascularity in relation to intrauterine deprivation and retardation of fetal growth. Significance of avascular chorionic villi / P. GRUENWALD // *N Y State J Med*. – 1961. – № 61. – P. 1508-1513.