

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Игнатко Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой

Серова Ольга Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», главный врач; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «27» ноября 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук., профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) является одной из актуальных проблем в области медицины матери и плода, так как существует множество нерешенных контроверсивных вопросов, касающихся прогнозирования, диагностики и лечения ЗРП (Стрижаков А.Н. и соавт., 2017; Серова О.Ф. и соавт., 2020; 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 увеличивает риск мертворождения в 4 раза (Flenady V. et al., 2020), показатель смертности при ЗРП в неонатальном периоде составляет 8%, в антенатальном периоде – 12% (Malacova E. et al., 2018; Pels A. et al., 2020).

В стремлении точной и эффективной идентификации ЗРП, в соответствии с критериями консенсуса экспертов Delphi, предложены критерии антенатальной диагностики, включающие аномальный спектр доплерометрии в дополнение к биометрическим показателям.

В зависимости от гестационного возраста на момент постановки диагноза, задержку роста плода можно подклассифицировать на ранний и поздний фенотипы (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 и перинатальные исходы. Ранний и поздний фенотип задержки роста плода характеризуются различными клиническими проявлениями.

Одним из перспективных методов снижения перинатальной смертности и заболеваемости является стратегия разработки новых алгоритмов стратификации риска ЗРП, а также диагностических и прогностических лабораторных предикторов данного осложнения (Игнатко И.В. и соавт., 2022; 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

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 (Ярыгина Т.А., 2020; Ревина Д.Б., 2022). В последнее время активно изучается метаболомика

ЗРП (Mendxin 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). Следует отметить, что модели прогнозирования позднего фенотипа ЗРП ограничены, вследствие этого поздний фенотип ЗРП чаще остается не диагностированным.

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

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-anamнестические характеристики, течение беременности и родов при 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 диагностическую роль отдельных аутоиммунных антител, а также роль комбинации аутоиммунных антител в сыворотки 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 ЗРП. На основании проведенных комплексных исследований изучен вклад иммунологических

маркеров в развитии ЗРП с ранней и поздней манифестацией. Произведена оценка спектра аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс. Показано, что отклонение спектра аутоиммунных антител, а также их комбинаций статистически достоверно различаются при раннем и позднем фенотипах ЗРП. Определена прогностическая и диагностическая значимость изолированных аутоиммунных антител и их комбинации при ранней и поздней манифестации задержки роста плода.

Впервые в Российской Федерации предложена клиническая классификация задержки роста 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

Предложен фенотипический подход к классификации задержки роста плода. Клиническую классификацию ЗРП разделили на три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. В рамках акушерской патологии рассмотрены новые подходы диагностической и прогностической значимости ЗРП с ранней и поздней манифестацией с помощью определения сывороточного содержания аутоиммунных антител Ig G в крови матери методом ЭЛИ-П Комплекс. Комплексный подход к тактике ведения беременных с ЗРП, включающий фенотипическую классификацию ЗРП, определение иммунологических маркеров в сыворотке крови матери и ультразвуковое исследование, позволит оптимизировать оценку риска и предложить индивидуальный подход.

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 диагностике 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 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 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» COVID19 Вчера-Сегодня-Завтра (Москва, 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); Российская научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 2023).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) 30 мая 2023 года (протокол №12).

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, анализ клинико-anamнестических данных и 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 исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику родильного дома ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ», а также 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).

Публикации по теме работы

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 13 печатных работ, из них из перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи, в журналах, включенных в международные базы Scopus – 3 статьи, в иных изданиях – 2, в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 6.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование в рамках диссертационной работы проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Клиническая часть исследования выполнена в Родильном доме ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы». Специальные методы исследования проведены в лаборатории ООО «Медицинский исследовательский центр «Иммункулус». Макроскопическое и микроскопическое исследование последов осуществлялось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «Морозовская Детская ГКБ ДЗ г. Москвы».

Исследование проведено в два этапа. В рамках **первого этапа** исследования сформировано 7 клинических фенотипов ЗРП и три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов. Учитывая, что беременных с ЗРП 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 ЗРП, 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. Учитывая частоту неблагоприятных перинатальных исходов, оценена значимость каждого клинического фенотипа и произведено деление клинических фенотипов на три модели риска. С этой целью проведен ретроспективный анализ 389 историй беременности и родов с задержкой роста плода:

- 106 (27,4%) наблюдений госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) 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 разделены 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 разделена на 2 подгруппы:

- подгруппа IIA – 15 беременных, определение ауто-АТ до (< 32 недель гестации);
- подгруппа IIB – 15 беременных, определение ауто-АТ после (≥ 32 недель гестации).

В исследование были включены пациентки с одноплодной беременностью в возрасте старше 18 лет, от которых было получено согласие на участие в исследовании. *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); срок гестации более 22 недель. *Критерии включения в группу контроля:* физиологическое течение беременности (с нормальными фетометрическими показателями, без нарушения маточно-плацентарного кровотока); срок гестации от 22 недель. *Критерии невключения:* многоплодная беременность; наличие гемотрансфузий в анамнезе; наличие аутоиммунных заболеваний; трансплантация внутренних органов; наличие онкологических заболеваний. *Критерии исключения:* 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.

Для выполнения поставленных задач в каждой из подгрупп (проспективного исследования) проводился анализ клинико-anamnestических характеристик, сывороточное определение аутоиммунных антител Ig G методом ЭЛИ-П Комплекс в крови матери, патогистологическое исследование последов, перинатальные исходы.

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): АТ к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), АТ к ДНК, АТ к β_2 -гликопротеину (β_2 -GP), АТ к коллагену, АТ константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса IgG (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).

При выявлены статистически значимых различий в отклонении спектра аутоиммунных антител были построены прогностические модели (ROC-кривые). Диагностическая ценность комбинации аутоиммунных антител при ранней и поздней манифестации ЗРП, проводилась посредством метода логистической регрессии.

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS statistic 28.0.1 и StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Статистически значимые различия при $p < 0,05$ (*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая классификация задержки роста плода

На первом этапе работы проведено **ретроспективное исследование** 389 историй беременности и родов, с целью выделения клинических фенотипов задержки роста плода. Ссылаясь на ранее опубликованные работы J. Villar et al. (2012), S. Ruiz-Martinez et al. (2022) с использованием клинической классификации малого для гестационного возраста плода и преждевременных родов, мы предложили клиническую классификацию ЗРП. Беременные с ЗРП классифицированы в соответствии с факторами риска развития данной патологии: материнские, плацентарные, плодовые. В рамках первого этапа исследования сформировано 7 клинических фенотипов ЗРП и три модели риска неблагоприятных перинатальных исходов (таблица 1).

Таблица 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

Проведен сравнительный анализ течения беременности, акушерских и перинатальных исходов при различных клинических фенотипах ЗРП. 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

оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечение ($n = 234$), среди клинических фенотипов ЗРП распределилась 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 отмечена в фенотипе задержки роста плода «ВРТ», а наибольшая – в фенотипе ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности».

Частота низкой оценки новорожденных по шкале Апгар (менее 7 баллов) на 5 минуте жизни ($n = 73$) распределена по клиническим фенотипам ЗРП 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%). 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 по шкале Апгар в фенотипе «нет исходных факторов риска» безусловно, свидетельствует о необходимости особых подходов к диагностике и родоразрешению при данном клиническом фенотипе задержки роста плода.

Новорожденные с задержкой роста, госпитализированные в ОРИТН ($n = 85$), 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%), «хронические заболевания матери» и «нет исходных факторов риска» по 7/85 (по 8,2%). Наименьшее число госпитализаций в ОРИТН пришлось на долю фенотипа ЗРП «вспомогательные репродуктивные технологии» – 2/85 (2,4%).

Особого наблюдения заслуживают перинатальные потери при различных фенотипах ЗРП. 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 ЗРП «хронические заболевания матери» и «ВРТ» ранней неонатальной смертности не наблюдалось.

Случаи мертворождения в зависимости от клинических фенотипов задержки роста плода распределились следующим образом: «преждевременные роды» – 7/28 (25%), «инфекции» и «гипертензивные нарушения во время беременности» по 6 наблюдений (по 21,4%), «кровотечение во втором и третьем 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 «ВРТ» – 1/28 (3,6%).

В результате проведенного анализа неблагоприятных исходов установлено, что среди причин перинатальных потерь преобладают следующие клинические фенотипы ЗРП: «преждевременные роды» – 32,6%; «гипертензивные нарушения во время беременности» – 26,5%; «инфекции» – 18,4%; «кровоотечение 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 1).

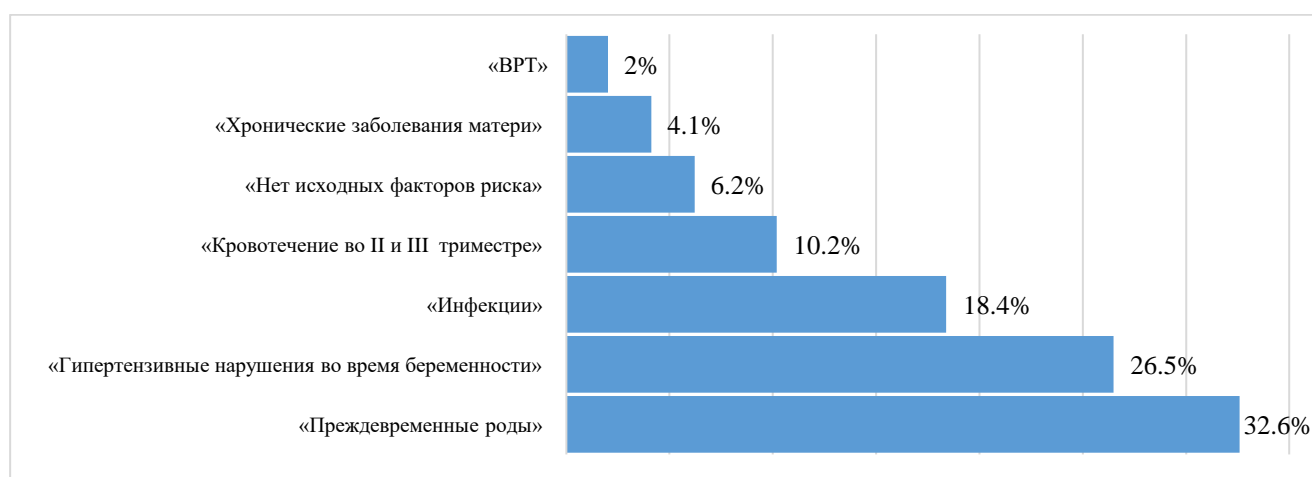


Рисунок 1 – Распределение перинатальных потерь при клинических фенотипах ЗРП

Учитывая разное число наблюдений в клинических фенотипах ЗРП, проведен обратный анализ, для определения частоты того или иного исхода конкретно в определенном клиническом фенотипе задержки роста плода.

В фенотипах задержки роста плода «кровоотечение 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» – 30/66 (45,5%), причем чаще всего показанием является декомпенсация плацентарной недостаточности и дистресс плода с задержкой развития, а также в данном фенотипе наблюдается 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.

В фенотипе «преждевременные роды» наблюдается наибольшая частота ранней неонатальной смертности – 9/51 (17,6%). Минимальные перинатальные потери были в клинических фенотипах «хронические заболевания матери» и «ВРТ». В клиническом фенотипе ЗРП «ВРТ» отмечены наиболее благоприятные исходы с минимальной частотой репродуктивных потерь (1 случай мертворождения при тяжелой форме ЗРП), что, вероятнее всего, обусловлено, тщательным пренатальным ведением на всех этапах гестации.

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

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 ($p = 0,012$). 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%). В фенотипе ЗРП «гипертензивные нарушения во время беременности» при ранней манифестации ЗРП отмечено 2/65 (1,5%) наблюдения ранней неонатальной смерти новорожденных. Клинический фенотип ЗРП «нет исходных факторов риска» при поздней форме ЗРП встречался 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 ЗРП.

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). 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.

При сопоставлении частоты отклонения спектра аутоиммунных антител к ХГЧ, АТ к ДНК, АТ к инсулину, АТ к TrM, АТ к ANCA, АТ к KiMS от референсных значений в зависимости от ранней и поздней манифестации задержки роста плода выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рисунок 2).

При ранней манифестации ЗРП преобладала частота отклонения спектра аутоиммунных антител к ХГЧ (хорионическому гонадотропину человека) (53,8%; против 23,1%; $p = 0,002$); аутоиммунных антител к TrM (белку мембраны тромбоцитов) (60% против 29,2%; $p = 0,002$); аутоиммунных антител АТ к ANCA (цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов) (55,4% против 13,8%; $p < 0,001$); аутоиммунных антител к KiMS (мембранному антигену клеток клубочков почек) (63,1% против 26,2%; $p < 0,001$). При поздней манифестации ЗРП преобладала частота отклонений спектра аутоиммунных антитела к ДНК (72,3% против 24,6%; $p < 0,001$) и аутоиммунных антител к инсулину (61,5% против 16,9%; $p < 0,001$).

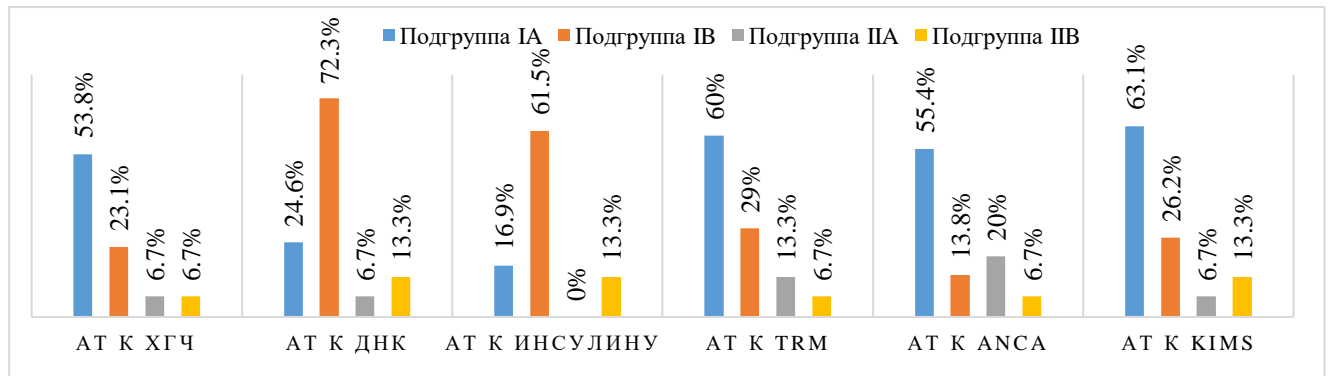


Рисунок 2 – Частота отклонения уровня аутоиммунных антител от референсных значений в исследуемых группах

При анализе аномального содержания аутоантител к белку S100 и АТ 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 ЗРП, частота отклонений спектра ауто-АТ к белку S100 – 67,7% ($n = 44$; $p = 0,018$), ауто-АТ к коллагену – 36,9% ($n = 24$; $p = 0,372$). 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 IIA (13,3%; $n = 2$; $p = 0,008$; 95% ДИ: 1,583 – 36,324); в подгруппе IB в 8,381 раз выше, чем в подгруппе IIB (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 IIA (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 IIВ (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 (26,2% против 30,8%; $p = 0,560$), ауто-АТ к Fc-IgG (26,2% против 29,2%; $p = 0,695$), аутоантител к тироглобулину (6,2% против 9,2%; $p = 0,744$), к Spr (10,8% против 18,5%; $p = 0,321$) между ранней и поздней манифестацией ЗРП, статистических различий не выявлено. Стоит отметить отсутствие данных аутоиммунных антител у беременных группы сравнения. 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 ЗРП с ранней и поздней манифестацией (рисунок 3).

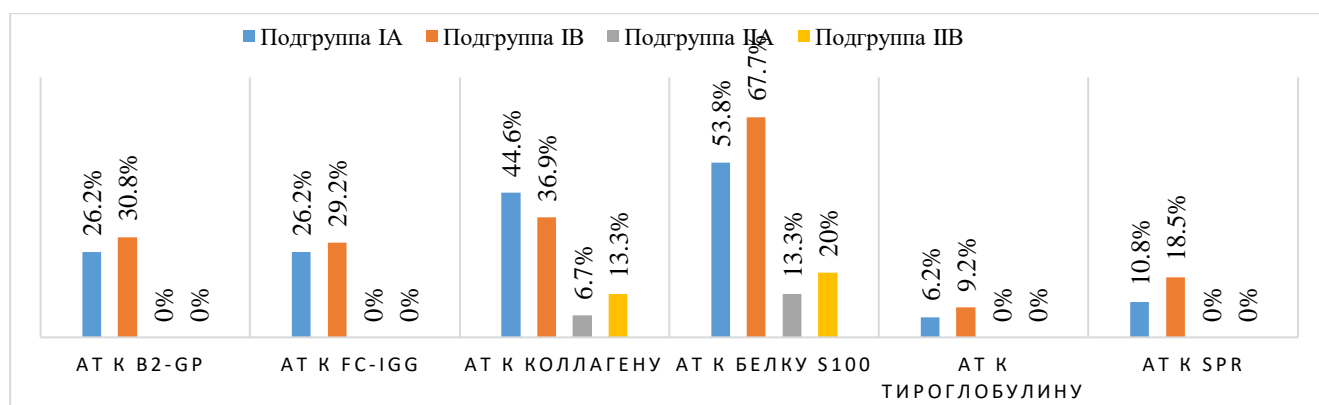


Рисунок 3 – Частота отклонения спектра аутоиммунных антител от референсных значений в исследуемых группах

Роль аутоиммунных антител для неинвазивной диагностики ранней и поздней манифестации задержки роста плода

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

Учитывая статистически значимые различия при анализе отклонения спектра аутоиммунных антител от референсных значений при ранней и поздней манифестации ЗРП, нами проведен ROC-анализ. По данным ROC-анализа построена прогностическая модель, определены пороговые величины для прогнозирования и диагностики ранней и поздней манифестации задержки роста плода (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ ROC-кривых для ранней и поздней формы задержки роста плода

Аутоиммунные антитела		Se, %	Sp, %	AUC, 95%	p
Ранняя ЗРП	АТ к ХГЧ	83,1	80,0	0,841 ± 0,047 [0,749 – 0,933]	< 0,001*
	АТ к коллагену	78,5	73,3	0,745 ± 0,062 [0,623 – 0,867]	0,003*
	АТ белку S100	73,8	93,3	0,785 ± 0,074 [0,640 – 0,930]	< 0,001*
	АТ к TrM	75,4	86,7	0,762 ± 0,060 [0,644 – 0,879]	0,002*
	АТ к ANCA	66,2	93,3	0,823 ± 0,069 [0,688 – 0,959]	< 0,001*
	АТ к KiMS	70,8	86,7	0,741 ± 0,078 [0,588 – 0,894]	0,004*
Поздняя ЗРП	АТ к ДНК	72,3	93,3	0,869 ± 0,042 [0,787 – 0,951]	< 0,001*
	АТ к коллагену	72,3	86,7	0,824 ± 0,069 [0,688 – 0,959]	< 0,001*
	АТ к инсулину	75,4	93,3	0,774 ± 0,058 [0,660 – 0,888]	< 0,001*
	АТ белку к S100	73,8	93,3	0,781 ± 0,057 [0,668 – 0,893]	< 0,001*

При ранней манифестации ЗРП показали прогностическую значимость аутоиммунные антитела к ХГЧ, АТ к коллагену, АТ к белку S100, АТ к TrM, АТ к ANCA, АТ к KiMS (рисунок 4). При оценке зависимости прогностической ценности ЗРП с ранней манифестацией от аутоиммунных АТ к ДНК ($p = 0,720$), АТ к β_2 -GP ($p = 0,164$), АТ к Fc-IgG ($p = 0,151$), АТ к инсулину ($p = 0,693$), АТ к тироглобулину ($p = 0,795$), АТ к Spr ($p = 0,517$) с помощью ROC-анализа достоверно значимых различий не выявлено.

При поздней манифестации ЗРП показали прогностическую значимость аутоантитела к ДНК, АТ к коллагену, АТ к инсулину, АТ к белку S100 (рисунок 5). При оценке зависимости прогностической ценности ЗРП с поздней формой от аутоиммунных АТ к ХГЧ ($p = 0,689$), АТ к β_2 -GP ($p = 0,437$), АТ к Fc-IgG ($p = 0,158$), АТ к тироглобулину ($p = 0,616$), АТ к Spr ($p = 0,819$), АТ к TrM ($p = 0,906$), АТ к ANCA ($p = 0,626$), АТ к KiMS ($p = 0,537$) с помощью ROC-анализа достоверно значимых различий не выявлено.

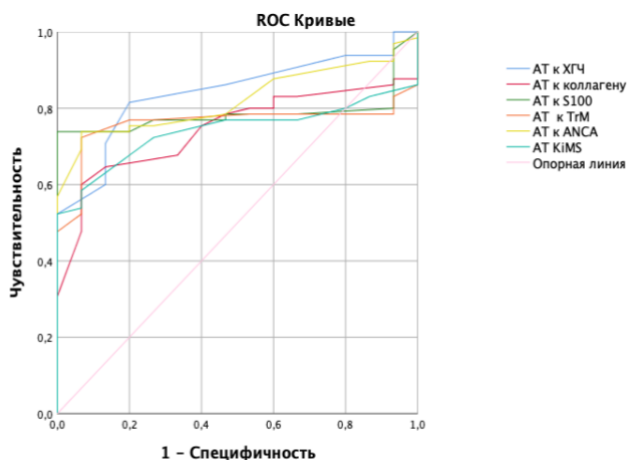


Рисунок 4 – ROC-кривые, отражающие зависимость АТ к ХГЧ, коллагену, белку S100, TrM, ANCA, KiMS при раннем форме ЗРП.

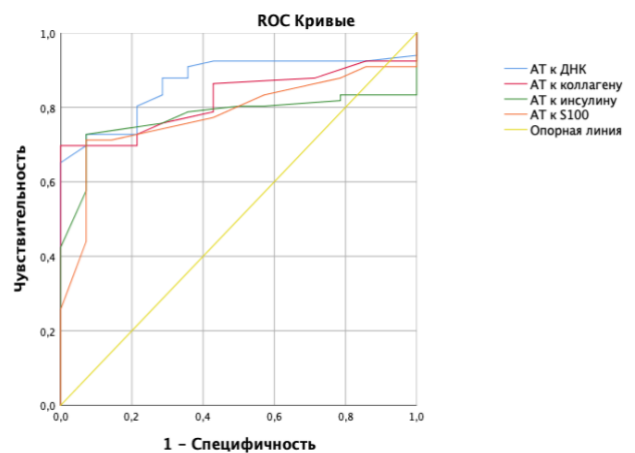


Рисунок 5 – ROC-кривые, отражающие зависимость АТ к ДНК, коллагену, инсулину, белку S100 при поздней форме ЗРП

Методом бинарного логистического регрессионного анализа, определена диагностическая значимость комбинации аутоиммунных антител при ранней и поздней манифестации задержки роста плода 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.

При ранней манифестации ЗРП: X₁ – отклонение содержания от референсных значений АТ к ХГЧ; X₂ – отклонение содержания АТ к S100; X₃ – отклонение содержания АТ к TrM; X₄ – отклонение содержания АТ к KiMS.

При поздней манифестации ЗРП: X₁ – отклонение содержания АТ к ДНК; X₂ – отклонение содержания АТ к коллагену; X₃ – отклонение содержания АТ к белку S100.

Определена комбинации аутоиммунных антител, которая показала высокую диагностическую значимость по при задержке роста плода с ранней манифестацией по формуле: АТ к ХГЧ + АТ к S100 + АТ к TrM + АТ к KiMS. Площадь построенной кривой составила 0,967 ± 0,033 с 95% ДИ: 0,902 – 1,000 (p < 0,001), чувствительность и специфичность составили 100% и 83,1 соответственно (рисунок 6).

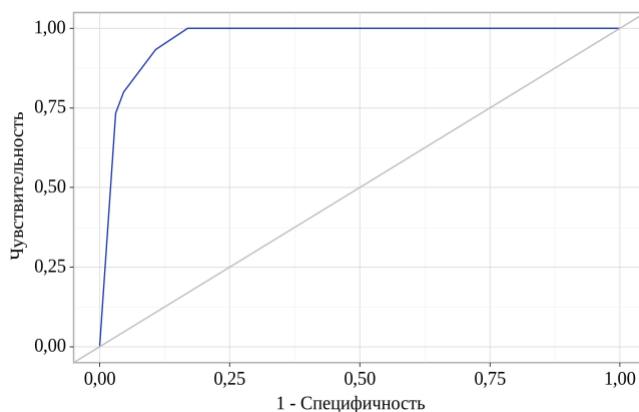


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость диагностики ранней форм ЗРП от комбинации аутоиммунных антител

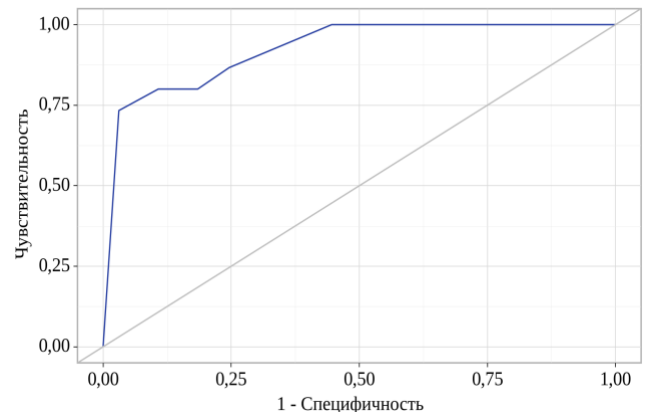


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость диагностики поздней формы ЗРП от комбинации аутоиммунных антител

Определена комбинации аутоиммунных антител, которая показала высокую диагностическую значимость при задержке роста плода с поздней манифестацией по формуле: АТ к ДНК + АТ к коллагену + АТ к S100. Площадь под ROC-кривой составила 0,924 ± 0,049 с 95% ДИ: 0,828 – 1,000 (p < 0,001), чувствительность и специфичность составили 73,3% и 96,9% соответственно (рисунок 7).

Патогистологическое исследование последствий при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией

Гистологические поражения, связанные с ЗРП, были классифицированы согласно консенсусу Amsterdam Placental Workshop Group (Khong T.Y., 2016). Согласно данной классификации, сосудистые поражения были разделены две категории: материнская сосудистая мальперфузия и фетальная сосудистая мальперфузия.

Проведено макроскопическое и микроскопическое исследование в основной группе ($n = 130$) и группе сравнения ($n = 30$). Основная группа разделена на раннюю ($n = 65$) и позднюю манифестацию задержки роста плода ($n = 65$).

При оценке длины пуповины в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), медиана длина пуповины при ранней манифестации ЗРП составила 19 ± 4 см, при поздней форме ЗРП – 28 ± 7 см, в группе сравнения – 37 ± 5 см. В подгруппе ранней манифестации ЗРП 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 (ППК) 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 достоверно значимо выше в подгруппе ранней и поздней манифестации ЗРП, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Частота инфаркта плаценты в подгруппе ранней манифестации ЗРП (56,9%; $n = 37$; $p < 0,001$) статистически значимо выше, чем в поздней манифестации ЗРП (30,8%; $n = 20$; $p = 0,010$) и группе сравнения (6,7%; $n = 2$). Частота встречаемости раннего инфаркта плаценты была достоверно 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 (33,8%; $n = 22$; $p = 0,004$) и поздней форме ЗРП (24,6%; $n = 16$; $p = 0,024$) в равной степени достоверно значимо выше, чем в группе сравнения (3,3%; $n = 1$). В подгруппе ранней манифестации ЗРП 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 достоверно значимыми ($p = 0,017$; $p = 0,046$).

Распространенность децидуальной артериопатии в подгруппе ранней манифестации ЗРП (56,9%; $n = 37$; $p < 0,001$) статистически выше, чем в подгруппе поздней манифестации ЗРП (21,5%; $n = 14$) и группе сравнения (6,7%; $n = 2$). В подгруппе поздней манифестации ЗРП наблюдалась более высокая доля замедленного созревания ворсин (86,2%; $n = 56$; $p < 0,001$) сравнительно с подгруппой 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 форме ЗРП – 9,2% ($n = 6$), при поздней форме ЗРП – 6,2% ($n = 4$). При анализе частоты виллита неизвестной этиологии ($p = 0,094$) и восходящей внутриутробной инфекции, в исследуемых группах, достоверных различий не установлено ($p = 0,157$).

Перинатальные исходы при ЗРП с ранней и поздней манифестацией

При анализе перинатальных исходов в ходе проспективного исследования, отмечено 2/65 (3,1%) наблюдения ранней неонатальной смертности в подгруппе ранней манифестации ЗРП. В ОРИТН госпитализировано 45/65 (69,2%) детей с ранней ЗРП, что достоверно значимо выше, чем в подгруппе поздней манифестации ЗРП – 23 (35,4%) ($p < 0,001$). Проведен сравнительный анализ неонатальной заболеваемости в подгруппе ранней и поздней манифестации ЗРП. При анализе перинатального поражения нервной системы в исследуемых подгруппах установлены статистически значимые различия. Частота церебральной ишемии легкой (24,6% против 10,8%, $p = 0,039$) и средней степени тяжести (35,4% против 15,4%, $p = 0,009$), была достоверно значимо выше в подгруппе поздней ЗРП по сравнению с ранней формой ЗРП.

При ранней манифестации задержки роста плода преобладала частота: тяжелой церебральной ишемии (38,5% против 9,2%; $p < 0,001$), внутрижелудочковых кровоизлияний (33,8% против 6,2%; $p < 0,001$), респираторного дистресс синдрома плода (86,2% против 33,8%; $p < 0,001$), врожденной пневмонии (70,8% против 16,9%; $p < 0,001$), бронхолегочной дисплазии (46,2% против 4,6%) , внутриутробных инфекций (33,8% против 12,3%; $p = 0,004$), анемий различного генеза (66,2% против 35,4%; $p < 0,001$)

При анализе некротизирующего энтероколита (15,4% против 12,3%; $p = 0,800$) и желтухи различного генеза (58,5% против 44,6%; $p = 0,114$) в исследуемых подгруппах статистически значимых различий не выявлено.

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% ($p < 0,001$).

6. 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 ЗРП. 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 – 13^б 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности прогнозирования и особенности течения беременности при различных фенотипических формах задержки роста плода / **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2022. – Т.21. – №6. – С. 35-42. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-35-42. [Scopus].
2. Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией / **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. [и др.] // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2022. – Т. 9. – №4. – С. 203-211. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211>.
3. Особенности течения беременности и исходы родов при различных фенотипах задержки роста плода / **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. – №8. – С. 54-62. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.54-62>. [Scopus].
4. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода / Игнатко И.В., **Якубова Д.И.**, Меграбян А.Д., [и др.] // **Акушерство, гинекология и репродукция.** – 2022. – Т. 16. – №4. – С. 450-462. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340>. [Scopus].
5. Роль нарушений микробиоценоза влагалища в повышении риска неблагоприятного репродуктивного исхода / Меграбян А.Д., Игнатко И.В., **Якубова Д.И.**, [и др.] // **Врач.** – 2023. – №1. – С. 53-56. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-01-11>.
6. Что мы знаем о фетальном и материнском микрохимеризме? / Игнатко И.В., Казбекова М.Т., **Якубова Д.И.**, [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20. – №5. – С. 87-92. DOI:10.20953/1726-1678-2021-5-87-92. [Scopus].
7. **Якубова Д.И.** Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: прогностические маркеры / Д.И. Якубова // Глобальные проблемы современности. – 2020. – Т. 1. – №10-12. – С. 27-30. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2713-2048-2020-1-10-11-12-27-30>.
8. Игнатко И.В., **Якубова Д.И.**, Байбулатова Ш.Ш., Силаева Т.М., Меграбян А.Д. Клинико-анамнестические факторы формирования ранней и поздней формы синдрома задержки роста плода. Материалы конгресса XIII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2020. – С. 66-67. ISBN 978–5–906484–58–1.
9. Игнатко И.В., **Якубова Д.И.**, Байбулатова Ш.Ш., Силаева Т.М., Меграбян А.Д. Прогнозирование ранней и поздней формы задержки роста плода по данным пренатального скрининга. Материалы конгресса XIII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2020. – С. 67-68. ISBN 978–5–906484–58–1.

10. Игнатко И.В., Меграбян А.Д., **Якубова Д.И.** Инфекция SARS-COV-2 у беременных женщин и их новорожденных. Материалы конгресса XIV Региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» и Пленум правления РОАГ. – М., 2021. – С. 22-23. ISBN 978-5-6046126-1-3.

11. **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Песегова С.В. Возможности прогнозирования ранней и поздней формы задержки роста плода при определении аутоантител методом ЭЛИ-П тест. Материалы конгресса XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». – М., 2022. – С. 41-42. ISBN 978-5-6046126-5-1.

12. **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Песегова С.В. Роль комбинации аутоиммунных антител в диагностике раннего и позднего фенотипа задержки роста плода. Материалы конгресса XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» – М., 2022. – С. 43-44. ISBN 978-5-6046126-5-1.

13. **Якубова Д.И.**, Игнатко И.В., Меграбян А.Д. Различные клинические фенотипы задержки роста плода. Материалы конгресса XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» и Пленум правления РОАГ. – М., 2022 – С. 80-82. ISBN 978-5-6046126-4-4.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ауто-АТ – аутоиммунные антитела Ig G

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

ЗРП – задержка роста плода

PIGF – плацентарный фактор роста

PPV – прогностическая ценность положительного результата Se – чувствительность

Sp – специфичность

sFlt-1 – растворимая FMS-подобная тирозинкиназа

AUC – площадь под ROC-кривой с 95 % доверительным интервалом (ДИ)