

На правах рукописи

Фартунина Юлия Вадимовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА**

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Челябинск – 2021

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Долгушина Валентина Федоровна**

доктор медицинских наук **Верейна Наталья Константиновна**

Официальные оппоненты:

Тезиков Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующий

Замалеева Розалия Семёновна, доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 99.0.010.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.chelsma.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Казачкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Задержка роста плода (ЗРП) - актуальная проблема современного акушерства и перинатологии. Частота недостаточного роста плода составляет от 5% до 23% (Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А., Кан Н.Е. и др. Ведение беременности при задержке роста плода. Акушерство и Гинекология. 2017. № 10. С. 5-11; Priante, E., Verlato G., Giordano G. et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019. Vol. 9, № 11. P. 267-280). Клиническая значимость проблемы ЗРП связана прежде всего с тем, что данное осложнение беременности вносит значительный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности. Постнатальные осложнения задержки внутриутробного роста включают респираторный дистресс-синдром, гипотермию, гипогликемию, легочные кровотечения, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, сепсис. В последующем у детей, родившихся с гипотрофией, наблюдаются нарушения физического, умственного развития, эндокринные расстройства, аномалии развития костной системы (Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatric clinics of North America*. 2019. Vol. 66, № 2. P. 403-423). Кроме того, согласно теории «экономного фенотипа», ЗРП может предрасполагать к определенным заболеваниям в более позднем возрасте, включая метаболический синдром, ожирение, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, хронические заболевания легких и почек (Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001. Vol. 60. P.5-20).

Проблемой недостаточного роста плода во всем мире активно занимаются акушеры, неонатологи и перинатологи, однако по-прежнему остаются нерешенными многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики данного осложнения беременности.

«Золотым» методом диагностики ЗРП является ультразвуковая фетометрия, но несмотря на совершенствование и повышение точности ультразвуковых методов, создание различных нормограмм роста возникают трудности дифференциальной диагностики плодов с задержкой роста и конституционально маловесных, физиологически развивающихся, имеющих меньший риск неблагоприятных перинатальных исходов. При ложноположительном выявлении внутриутробной гипотрофии конституционально маловесные плоды подвержены риску преждевременного родоразрешения и развитию ятрогенной недоношенности (Patel R.M. Short- and Long-term outcomes for extremely preterm infants. *American journal of perinatology*. 2016. Vol. 33, № 3. P. 318-328).

Трудности диагностики и отсутствие эффективных методов лечения при недостаточном росте плода определяют важность прогнозирования рождения ребенка с гипотрофией и неблагоприятных перинатальных исходов при данной акушерской патологии.

В настоящее время ЗРП относят к «большим акушерским синдромам» (Brosens, I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011. Vol. 204, № 3. P. 193-201), в основе которых лежит нарушение плацентации с развитием эндотелиальной

дисфункции и тромботических нарушений. Доказательством роли гиперкоагуляционных изменений в системном и плацентарном кровотоке при недостаточном росте плода служит обнаружение при морфологическом исследовании ишемических повреждений, инфарктов, тромбозов в последах (Zur, R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2020. Vol. 47, № 1. P. 81-98). В связи с чем, наряду с клинико-анамнестическими факторами, биохимическими маркерами, ультразвуковыми показателями, которые используются в качестве предикторов ЗРП, большой интерес вызывает оценка состояния гемостаза при данном осложнении беременности.

Таким образом, одним из перспективных направлений решения проблемы ЗРП является поиск наиболее важных детерминант, ассоциированных с неблагоприятными перинатальными исходами при наличии данной патологии, что будет способствовать совершенствованию диагностической и лечебно-профилактической тактики.

Цель исследования

Разработать прогностические модели гипотрофии новорожденного и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода на основании комплексного изучения результатов клинических, лабораторных, инструментальных исследований и оценки состояния гемостаза.

Задачи исследования

1. Установить частоту совпадения и расхождения диагнозов «задержка роста плода» и «гипотрофия новорожденного» и определить клинико-анамнестические детерминанты, ассоциированные с совпадением диагнозов.
2. Изучить особенности течения беременности, результаты лабораторных и инструментальных исследований, перинатальные исходы у женщин с задержкой роста плода и гипотрофией новорожденного.
3. Исследовать состояние гемостаза у беременных с задержкой роста плода.
4. Разработать многофакторные прогностические модели гипотрофии новорожденного и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения данного исследования применялся комплексный подход, включающий клинические, клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы. Все исследования проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов, обоснованность выводов и рекомендаций определялись достаточным числом наблюдений и объемом современных методов исследований с применением рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов SPSS Statistica for Windows 23.0.

Основные положения и результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на всероссийских и международных конференциях и конгрессах: XVI итоговая (IX международная) научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов (Челябинск, 2018); Объединенный Конгресс «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с IX Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и реологии (Санкт-Петербург, 2018); III международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2019); VI Конгресс акушеров-гинекологов УФО с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» (Екатеринбург, 2019); VI Южно-Уральский конгресс врачей акушеров-гинекологов, врачей-неонатологов, врачей анестезиологов-реаниматологов и службы пренатальной диагностики (Челябинск, 2019); 10-ая Всероссийская Конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020).

Работа выполнена при поддержке внутривузовского научного гранта Южно-Уральского государственного медицинского университета в 2018 году.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Совместно с научными руководителями д.м.н., профессором В.Ф. Долгушиной и д.м.н Н.К. Вереиной определены цель, задачи, разработан дизайн исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором работы лично был проведен поиск и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Автором самостоятельно осуществлено обследование пациенток: оценка анамнестических данных, клиническое обследование, забор биологического материала; систематизированы и обобщены результаты клинических, лабораторных исследований, проведена статистическая обработка полученных данных. Представление результатов исследования в докладах на конференциях и в научных публикациях выполнено автором лично и в соавторстве с научными руководителями.

Положения, выносимые на защиту

1. Совпадение антенатального диагноза «задержка роста плода» и постнатального - «гипотрофия новорожденного» имеет место в 58,1% случаев. Факторами, ассоциированными с совпадением диагнозов, являются: тяжелая преэклампсия с манифестацией во втором триместре, стойкое нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», маловодие, повышенный риск хромосомных аномалий по результатам комбинированного скрининга.

2. У беременных с задержкой роста плода и гипотрофией новорожденного в сравнении с женщинами без данной патологии значительно чаще наблюдаются: хроническая артериальная гипертензия и ее сочетание с избыточной массой тела, преэклампсия в анамнезе, табакокурение во время беременности, внутриматочная и цервиковагинальные инфекции, маловодие, повышенный риск хромосомных аномалий, преэклампсия, стойкое нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», более высокая частота преждевременных родов.
3. Пациентки с задержкой роста плода имеют повышенный уровень фибриногена во втором триместре, структурную и хронометрическую гиперкоагуляцию по результатам теста «Тромбодинамика» в сравнении с женщинами с нормальным течением беременности.
4. Факторами, независимо повышающими вероятность гипотрофии новорожденного и неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода, являются: курение во время беременности, нарушение маточно-плацентарного кровотока во втором триместре и пуповинного кровотока, маловодие, ранняя преэклампсия. Независимое протективное значение установлено для антибактериальной терапии внутриматочной инфекции и антитромботической коррекции со стартом до 16 недель гестации.

Научная новизна

Впервые определены частота и клиничко-анамнестические детерминанты, связанные с совпадением и расхождением антенатального диагноза «ЗРП» и постнатального - «гипотрофия новорожденного».

У беременных с недостаточным ростом плода впервые изучено состояние гемостаза с помощью интегрального теста «Тромбодинамика» на сроке 25-32 недели гестации. Установлено, что у пациенток с ЗРП и гипотрофией новорожденного без применения антитромботических препаратов имеется структурная и хронометрическая гиперкоагуляция и высокая частота формирования спонтанных сгустков. С помощью ROC-анализа получены критические значения параметров теста «Тромбодинамика», связанные с возрастанием риска гипотрофии новорожденного у женщин с ЗРП.

С помощью методов математического моделирования установлен ряд независимых предикторов рождения детей с гипотрофией и неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с ЗРП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о факторах риска, клинических особенностях течения беременности, данных ультразвукового исследования у женщин с антенатально установленной ЗРП и последующим рождением ребенка с гипотрофией.

Практическая значимость результатов исследования заключается в оценке информативности гемостазиологических тестов у беременных с недостаточным ростом плода и обосновании целесообразности применения интегрального теста «Тромбодинамика» с целью

выявления протромботического статуса во втором и третьем триместрах гестации.

Предложенные математические модели позволяют прогнозировать у пациенток с ЗРП рождение ребенка с гипотрофией и других неблагоприятных исходов беременности, что может быть основой для оптимизации профилактических и лечебных мероприятий с прегравидарного этапа.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику Клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета и Областного перинатального центра города Челябинска, используются в учебной работе со студентами, ординаторами, аспирантами кафедры акушерства и гинекологии Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ общим объемом 1,5 печатных листа в научных журналах, в том числе 5 статей в изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций, 3 публикации в материалах всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. В списке литературы указано 226 источников, из них 40 отечественных и 186 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 46 таблицами и 16 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

Набор материала проводился за период с 2017 по 2019 год на базах Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинска.

Дизайн исследования

Критерии включения: 1. Срок беременности ≥ 18 недель. 2. Наличие протоколов ультразвукового исследования (УЗИ) плода во 2 и 3 триместрах беременности. 3. Информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность, соматическая патология в стадии декомпенсации с функциональной недостаточностью второй и выше стадий, онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие продуктивный контакт, хронический алкоголизм, наркомания.

Точкой начала исследования считалось проведение УЗИ плода во втором триместре (18 – 21 неделя), окончания – завершение беременности. В исследование было включено 289 беременных женщин: 155 с ЗРП, 134 – без ЗРП. Метод выборки: сплошной по мере обращения.

Работа состояла из двух разделов. В первом разделе с целью определения факторов, ассоциированных с совпадением антенатального диагноза «ЗРП» и постнатального - «гипотрофия новорожденного», проведено исследование по типу «случай-контроль» на базе когортного (nested case-control study). Для этого пациентки с ЗРП после родов были разделены на две группы в зависимости от исхода:

Группа 1 (основная) - 90 женщин с ЗРП, новорожденным которых установлена гипотрофия.

Группа 2 – 65 женщин с ЗРП, новорожденные которых имели росто-весовые показатели, соответствующие гестационному возрасту.

Второй раздел работы выполнен по типу проспективного когортного исследования. С целью изучения особенностей гестации у женщин с ЗРП и гипотрофией новорожденного (**основная группа**), параллельно была сформирована **группа сравнения** - 114 беременных, у которых при проведении ультразвуковой фетометрии в сопоставимые с основной группой сроки, ЗРП не выявлена. Критерием исключения в ходе исследования было отсутствие гипотрофии новорожденного в основной группе. Ни у одного из новорожденных из группы сравнения гипотрофии не было.

Дополнительно для женщин с ЗРП нами были проанализированы клиничко-anamnestические данные в зависимости от:

- фенотипа ЗРП: подгруппа с ранней формой (манифестация до 32 недель гестации, 52 беременных) и подгруппа с поздней формой (манифестация после 32 недель гестации, 38 беременных);

- наличия или отсутствия преэклампсии (ПЭ): подгруппа с ЗРП и ПЭ (32 беременных) и с ЗРП без ПЭ (58 беременных).

Для оценки информативности показателей гемостаза у беременных с ЗРП и гипотрофией новорожденного была создана **контрольная группа** – 20 практически здоровых женщин без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза с нормальной беременностью,

завершившейся неосложненными родами, которым в течение гестации не назначались антитромботические препараты.

В когорте беременных с ЗРП был выполнен сравнительный анализ частоты встречаемости изучаемых клинических, лабораторных и инструментальных детерминант с последующей разработкой моделей множественной логистической регрессии для прогнозирования гипотрофии новорожденного.

Дополнительно была построена прогностическая модель для совокупного неблагоприятного исхода при антенатально установленной ЗРП. Дефиницией совокупного неблагоприятного перинатального исхода являлись: перинатальные потери, преждевременные роды и/или рождение ребенка с гипотрофией, и/или оценка новорожденного по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, и/или нахождение новорожденного в условиях отделения реанимации.

Для валидации разработанных прогностических моделей нами было проведено поперечное исследование на контрольной выборке женщин с ЗРП, родивших в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2020 году. Объем выборки составил 35 человек.

Сбор информации о течении и исходах беременности у всех пациенток осуществлялся путем непосредственного клинического наблюдения, анализа медицинской документации по историям беременности и родов.

Всем беременным проведено комплексное обследование в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”».

Диагноз субклинической внутриматочной инфекции (ВМИ) ставился на основании шкалы, предложенной Долгушиной В.Ф. и Курносенко И.В. (Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Диагностические критерии внутриматочной инфекции во время беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16, № 6. С. 63-67).

Эхографическое исследование плода и оценка состояния фетоплацентарного комплекса проводились с использованием диагностических ультразвуковых систем М5 (Mindrai, КНР), «Sonoace Pico» и «Sonoace 8800» (Medison, Южная Корея).

ЗРП устанавливалась на основании результатов ультразвуковой фетометрии при предполагаемой массе плода (ПМП) менее десятого перцентиля (Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016. Vol. 48, №3. P. 333–339). ПМП рассчитывалась по формуле F. Hadlock (Hadlock, F.P., Harrist R.B., Sharman R.S. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985. Vol. 151, № 3. P. 333-337). Гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» оценивались в маточных артериях (МА) и артерии пуповины (АП) (Вихарева, О.Н., Воеводин С.М., Демидов В.Н. и др. Допплерометрическое исследование во время беременности. Клинические протоколы. Москва: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.

акад. В.И. Кулакова, 2015. С. 8). Для оценки показателей кровотока в данных сосудах применялся пульсационный индекс.

Постнатально диагноз «задержка внутриутробного развития» (ЗВУР/гипотрофия) устанавливался на основании сопоставления параметров физического развития ребенка при рождении с должными параметрами после клинического осмотра неонатолога. Для оценки антропометрических показателей новорожденных (массы, длины тела) использовались центильные графики Fenton T.R. (Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. – 2013. Vol. 59. – P. 13).

Гемостазиологическое исследование выполнялось в клинико-биохимической лаборатории с отделом патологии гемостаза муниципального автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска. Оценка состояния системы гемостаза включала исследование основных ее звеньев. Изучалось количество тромбоцитов и определение их агрегационной активности турбидиметрическим методом по Born с применением в качестве индукторов: АДФ в конечной концентрации 10^{-5} М, адреналином (10 мкг/мл), коллагеном (20 мг/мл). Коагуляционные тесты (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена) выполнены на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 (Япония) с использованием реактивов фирмы Siemens (Германия). Активность антитромбина оценивалась с использованием хромогенного субстрата иммуноферментным методом («AssayPro», США); анализатор «Biochem Analette», НТИ, США). Исследование фибринолитической системы проводилось с помощью XIIa-зависимого лизиса сгустка.

Интегральную оценку системы гемостаза проводили с помощью теста «Тромбодинамика» (ТД) (ООО ГемаКор, Россия) по методике производителя. Определяли скорость роста сгустка, время задержки роста сгустка, начальную и стационарную скорость роста сгустка, размер сгустка на 30-й минуте исследования, плотность сгустка, время появления спонтанных сгустков.

Обследование на наличие антифосфолипидных антител (АФА) при наличии клинических показаний к тестированию включало: определение волчаночного антикоагулянта (ВА), антител к кардиолипинам классов Ig M, G, антител к бета2-гликопротеину-1. ВА определялся коагуляционным методом (реактивы «Люпус-тест»; «Технология стандарт», Россия). Антитела к кардиолипинам классов Ig M, G; антитела к бета2-гликопротеину-1 определялись с помощью реактивов «Organtec» (Германия) методом иммуноферментного анализа на аппарате «Bio-Rad» 680 (США).

Молекулярно-генетическое тестирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции на анализаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия) в иммунологической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и «CFX96» («Bio-Rad», США) и в клинико-диагностической лаборатории медицинского центра «Лотос» (г. Челябинск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови. Исследован аллельный ДНК-полиморфизм в четырех генах, кодирующих компоненты различных звеньев системы гемостаза: тромбоцитарного гликопротеинового рецептора - GP IIb/IIIa 1565 T>C; фактора II - FII

20210 G>A; фактора V - FV Leiden 1691 G>A; ингибитора активатора плазминогена типа 1 - PAI-1 675 5G>4G.

Исследование последов включало макроскопический анализ с последующим микроскопическим изучением, тканевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике (Франк, Г.А. Правила проведения патологоанатомических исследований плаценты Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации. Москва, 2017. 74 с.)

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программы SPSS Statistics 23.0 (IBM, USA). Данные в тексте представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) – при нормальном распределении; медианы и интерквартильного размаха ($Me [P_{25}-P_{75}]$) – при распределении, отличном от нормального. Применялись t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, критерии χ^2 (хи-квадрат) Пирсона и точный критерий Фишера. Для построения математических моделей применяли метод множественной логистической регрессии с расчетом показателя отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) 95%. Анализ ROC- кривых был применен с целью определения диагностической эффективности и получения точек cut-off для наиболее значимых характеристик. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что совпадение антенатального диагноза «ЗРП» и постнатального - «гипотрофия новорожденного» наблюдалось в 58,1% случаев [3]. Нами был проведен сравнительный анализ анамнестических данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов в группах 1 (90 женщин с совпадением диагнозов) и 2 (65 женщин с расхождением диагнозов) [3]. Необходимо отметить, что только в группе 1 было два инструментально верифицированных случая тромбоза глубоких вен нижних конечностей до наступления данной беременности, что составило 2,2% (межгрупповые различия статистически не значимы).

При изучении отличий в течение гестации было обнаружено, что в группе 1, в сравнении с группой 2, чаще определялись признаки повышенного риска хромосомных аномалий плода по результатам комбинированного скрининга первого и второго триместров (23,3% vs 9,2%; $p=0,022$). Однако генетические дефекты не были подтверждены после проведения кариотипирования и рождения ребенка ни в одном из случаев. Схожие данные получены в работе Ярыгиной Т.А. (2020) (Ярыгина Т.А., Батаева Р.С., Гус А.И. Совершенствование тактики ведения беременности у пациенток с ложноположительным риском хромосомных аномалий плода. Акушерство и гинекология. 2020. № 1. С. 71-77). С большей частотой в группе 1, в сравнении с группой 2, встречалось маловодие (у 52,2% vs 24,6%; $p=0,001$).

Существенные различия между группами выявлены по частоте и степени тяжести ПЭ. ПЭ при совпадении диагнозов значимо чаще манифестировала во втором триместре (в группе 1 - 13,3%; в группе 2 - 1,5%; $p=0,009$). Доля тяжелой ПЭ в группе 1 составила 16,7%, в группе 2 –

6,2% ($p=0,049$). При доплерометрии в группе 1 диагностировались стойкие патологические изменения кровотока в системе «мать-плацента-плод» в 76,7% случаев; в то время, как в группе 2 – всего у 47,7% пациенток ($p<0,001$). При этом в случае рождения ребенка с гипотрофией значимо чаще регистрировалось нарушение маточного кровотока (НМК) во втором триместре (группа 1 – 43,3%; группа 2 – 26,2%; $p=0,028$) и нарушение пуповинного кровотока (НПК) (группа 1 – 37,8%; группа 2 – 9,2%; $p<0,001$), которое прогрессировало до критических значений у каждой пятой женщины из группы 1 (20% vs 3,1%; $p=0,002$).

Перинатальные исходы были ожидаемо хуже в группе 1. Частота преждевременных родов в этой группе составила 46,7%; тогда как в группе 2 – 20% ($p=0,001$). Только в группе 1 зарегистрированы экстремально ранние преждевременные роды (10% vs 0; $p=0,011$).

Антропометрические показатели (масса, рост, окружность головы, окружность живота), а также, оценка по шкале Апгар у новорожденных с гипотрофией были значимо ниже ($p<0,001$ для всех изученных показателей). В группе 1 оказание помощи детям в условиях отделения реанимации потребовалось в 51,1% наблюдений; в группе 2 – в 18,5% ($p<0,001$); респираторная поддержка была необходима 45,5% новорожденным из группы 1 и 18,5% – из группы 2 ($p<0,001$).

Перинатальная смертность в группе с совпадением диагнозов составила 9 (100%) случаев, из них два случая антенатальной гибели плода (22,2%) и семь (77,8%) – ранней неонатальной смертности; в группе с расхождением диагнозов было зафиксировано 3 случая ранней неонатальной смертности (46,2%; $p<0,001$).

Морфологическим подтверждением плацентарных нарушений у женщин с ЗРП и гипотрофией новорожденного являлись меньшая масса последов (группа 1 – $328,38\pm 14,09$ г; группа 2 – $406,13\pm 11,23$ г; $p<0,001$) и преобладание признаков субкомпенсированной (группа 1 – 39,5%; группа 2 – 21,1%; $p=0,022$) и декомпенсированной (группа 1 – 27,2%; группа 2 – 3,5%; $p<0,001$) форм хронической плацентарной недостаточности.

Для более подробного исследования особенностей течения беременности у пациенток с ЗРП был проведен сравнительный анализ между 90 пациентками с ЗРП и гипотрофией новорожденного (основная группа) и 114 беременными без ЗРП с новорожденными, имеющими нормальные ростовые показатели (группа сравнения) [4].

При изучении поведенческих факторов оказалось, что табакокурение во время беременности продолжили 13 пациенток основной группы и только одна в группе сравнения (14,4% vs 0,9%; $p<0,001$).

У женщин в основной группе значимо чаще регистрировались хроническая соматическая (63,3% vs 41,2%; $p=0,002$) и гинекологическая патология (36,7% vs 23,7%; $p=0,043$). В структуре экстрагенитальных заболеваний при ЗРП отмечалась более высокая частота хронической артериальной гипертензии (основная группа – 15,9%; группа сравнения – 3,5%; $p<0,001$) и ее сочетания с избыточной массой тела или ожирением (основная группа – 11,1%; группа сравнения – 2,6%; $p=0,014$).

Плацента-ассоциированные осложнения при предыдущих беременностях чаще встречались у пациенток основной группы (7,8% vs 1,8%; $p=0,038$), лишь в этой группе выявлена ПЭ в анамнезе (6,7% vs 0; $p=0,007$).

При анализе особенностей течения настоящего периода гестации у женщин с ЗРП и гипотрофией новорожденного отмечались: меньшая прибавка массы тела за беременность (10 [6,4-12,6] кг vs 12 [10-14] кг; $p<0,001$) и признаки риска хромосомных аномалий плода по результатам комбинированного скрининга первого и второго триместров (23,3% vs 5,3%; $p<0,001$), не подтвержденные постнатально. В основной группе наблюдалась высокая частота ПЭ (35,6% vs 3,5%; $p<0,001$), и только у беременных этой группы развивалась тяжелая и ранняя ПЭ (16,7% vs 0 и 27,8% vs 0, соответственно; $p<0,001$ в обоих случаях). Ранняя ЗРП манифестировала у 52 пациенток из 90 (57,8%), при этом в 15 случаях сочеталась с тяжелой ПЭ (28,8%) и в 17 (32,7%) – с умеренной.

Обращает на себя внимание большая встречаемость цервиковагинальных (основная группа - 57,8%; группа сравнения - 38,6%; $p=0,006$) и внутриматочной инфекций (основная группа - 23,3%; группа сравнения - 7,9%; $p=0,002$) среди пациенток с ЗРП и гипотрофией новорожденного. Нужно отметить, что ВМИ чаще диагностировалась при ранней форме ЗРП в сравнении с поздней (17 (32,7%) vs 4 (10,5%); $p=0,014$), а цервиковагинальные инфекции при ЗРП без ПЭ в сравнении с подгруппой с ПЭ (38 (65,5%) vs 14 (43,8%); $p=0,026$) [5, 6]. Маловодие в основной группе наблюдалось в 52,2% случаев, в группе сравнения - в 4,4% ($p<0,001$). При ранней ЗРП оно чаще выявлялось уже во втором триместре (ранняя ЗРП – 17 (32,7%); поздняя ЗРП – 3 (7,9%); $p=0,005$) [5].

Нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» обнаруживалось у 76,7% беременных с гипотрофией новорожденного, тогда как в группе сравнения только у 23,7% женщин ($p<0,001$). НПК встречалось только в основной группе (37,8% vs 0; $p<0,001$), причем патологические изменения достигали критических значений значимо чаще при ранней форме ЗРП (ранняя ЗРП - 16 (30,8%), поздняя ЗРП - 2 (5,3%; $p=0,003$) [5]. Изолированное НМК также превалировало в основной группе (38,9% vs 23,7%; $p<0,001$).

Преждевременные роды произошли у 46,7% пациенток в основной группе и у 10,5% женщин в группе сравнения ($p<0,001$). Антропометрические показатели (масса, рост, окружность головы, окружность живота), а также, оценка по шкале Апгар у новорожденных с гипотрофией были значимо ниже ($p<0,001$ для всех изученных показателей). Перинатальная смертность составила в основной группе 9 (100‰) случаев, в группе сравнения - 2 (17,5‰) случая ($p<0,001$).

При выполнении каждого из разделов работы нами проводились межгрупповые сравнения состояния гемостаза. В первом разделе работы при сравнении женщин с совпадением и расхождением диагнозов «ЗРП» и «гипотрофия новорожденного» по результатам клоттинговых тестов статистически значимых различий между группами не получено. По данным теста «ТД», различий по хронометрическим и структурным характеристикам не было, частота формирования

спонтанных сгустков также была сопоставимой, но их появление, свидетельствующее о тромботической готовности плазмы, происходило раньше в группе с совпадением диагнозов (группа 1 - 3,1 [0-16,3] мин; группа 2 - 16 [11,6-19,4] мин; $p=0,002$).

Во втором разделе работы при сравнении пациенток с ЗРП и гипотрофией новорожденного (основная группа) с женщинами без ЗРП (группа сравнения) по показателям рутинных коагулологических тестов значимых отличий нами также не установлено. При применении теста «ТД» в основной группе отмечалась более высокая скорость роста сгустка, чем в группе сравнения (38,7 [32,1-54,4] мкм/мин vs 34,2 [29,7-39,3] мкм/мин; $p=0,033$). У 50% беременных с ЗРП выявлено формирование спонтанных сгустков, тогда как в группе сравнения они обнаружены только у 16,7% ($p=0,002$) [1, 2].

При выполнении второго раздела работы у части женщин из основной группы и группы сравнения нами был проведен анализ частоты встречаемости ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с тромботическим риском. В результате лишь в основной группе была обнаружена генетическая тромбофилия высокого риска - сочетание мутаций фактора V Лейден (FV 1691 G/A) и протромбина (FII 20210 G/A) в гетерозиготной форме, что составило 5,3% (межгрупповые различия недостоверны). Статистические различия были получены по частоте встречаемости генотипов T/C полиморфизма гена тромбоцитарного гликопротеида GP IIb/IIIa 1565 T>C (в основной группе - 40% vs в группе сравнения - 8,3%; $p=0,032$), что свидетельствует о потенциально более высокой готовности тромбоцитов к связыванию с нитями фибрина при формировании тромбоцитарной пробки. При наличии клинических показаний женщины обеих групп были обследованы на наличие критериальных АФА. У женщин основной группы различные типы АФА выявлялись чаще, но без достижения статистических различий (21,7% vs 14,3%; $p=0,463$). Только в данной группе встречались антитела к $\beta 2$ -гликопротеину-I (4,3% vs 0; $p=0,334$). В нашей выборке не было пациенток, которым мог быть установлен определенный антифосфолипидный синдром.

Кроме вышеуказанных сравнений, для более точной характеристики состояния гемостаза в условиях естественно протекающей беременности из основной группы были отобраны пациентки, антитромботическая коррекция которым не проводилась. Их данные сравнивались с данными гемостазиологического обследования практически здоровых женщин с нормально протекающей беременностью (группа контроля – 20 беременных) [7]. При анализе данных гемостазиограммы, статистически значимые различия были получены только по уровню фибриногена во втором триместре гестации: он был выше у женщин из основной группы (5,6 [4,7-6,3] г/л vs контроль - 4,7 [4,4-5,5] г/л; $p=0,03$). По результатам теста «ТД», у женщин из основной группы в сравнении с контролем выявлялась структурная и хронометрическая гиперкоагуляция: увеличение скорости роста сгустка (41,5 [37,4-56,9] мкм/мин vs 32,5 [27,5-36,2] мкм/мин; $p=0,001$). При этом более высокое значение получено как для начальной скорости, отражающей преимущественно фазы инициации и амплификации коагуляционного каскада (59,2 [54,2-60,8] мкм/мин vs 49,7 [47,2-53,1] мкм/мин; $p=0,001$), так и для стационарной скорости (40 [36,1-42,6] мкм/мин vs 32,5 [27,5-36,2]

мкм/мин; $p=0,002$). В основной группе по сравнению с контролем обнаружены более высокие гемостатические свойства сгустка: плотность сгустка (29772 [26704-32331] усл.ед. vs 25390 [23871-28034] усл.ед.; $p=0,001$); его размер на 30-й минуте (1450 [1341-1514] мкм vs 1193 [1096-1320] мкм; $p=0,001$). Формирование спонтанных сгустков в основной группе наблюдалось у 77,8% беременных, в контроле – ни в одном случае ($p<0,001$).

С целью получения точек cut-off для наиболее информативных показателей теста «ТД» нами был применен ROC-анализ с проведением расчетов чувствительности и специфичности параметра. Наилучшим соотношением «чувствительность/специфичность» обладали показатели: скорость роста сгустка $>39,5$ мкм/мин (специфичность 63,6%, чувствительность - 75%) (рисунок 1а); начальная скорость роста сгустка $>52,5$ мкм/мин (специфичность 55,8%, чувствительность 91,7%) (рисунок 1б) и размер сгустка >1326 мкм (специфичность 74,6%, чувствительность 87,5%) (рисунок 1в). Во всех случаях отмечалось преобладание чувствительности над специфичностью [7].

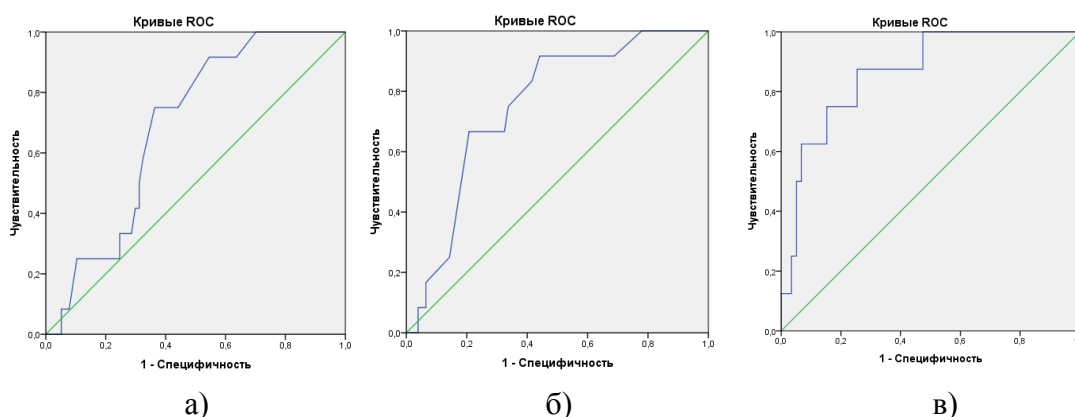


Рисунок 1 – а) Кривая ROC для показателя «Скорость роста сгустка, мкм/мин»; б) Кривая ROC для показателя «Начальная скорость роста сгустка, мкм/мин»; в) Кривая ROC для показателя «Размер сгустка, мкм»

Для прогнозирования гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного перинатального исхода в когорте женщин с ЗРП нами был применен пошаговый метод множественной логистической регрессии с построением двух математических моделей [8].

Факторы, независимо ассоциированные с гипотрофией новорожденного, у беременных с ЗРП представлены в таблице 1. Уровень статистической значимости для модели в целом составил $<0,001$; чувствительность модели - 81,5%, специфичность – 71,1%.

Таблица 1 - Факторы, независимо ассоциированные с гипотрофией новорожденного у беременных с ЗРП. Модель множественной логистической регрессии (зависимая переменная - гипотрофия новорожденного)

Фактор	Коэффициент В	Значимость	ОШ [95% ДИ]
НПК	1,744	0,001	5,72 [1,96 -16,74]
Маловодие	1,525	<0,001	4,59 [1,98-10,64]
ПЭ во II триместре	2,863	0,021	17,52 [1,54-199,42]
Антибактериальная терапия ВМИ	- 1,798	0,015	0,17 [0,04-0,7]
АСК со стартом от 12 до 16 недели гестации	- 2,445	0,001	0,09 [0,02-0,37]
Константа	- 0,312	0,246	

Таким образом, по данным регрессионного анализа, факторами, повышающими вероятность гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП, были: НПК, маловодие, ПЭ с манифестацией во втором триместре; а снижающими вероятность - антибактериальная терапия ВМИ и прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) со стартом от 12-й до 16-й недели гестации.

С учетом полученных данных уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,744X_1 + 1,525X_2 + 2,863X_3 - 1,798X_4 - 2,445X_5 - 0,312)}}, \text{ где}$$

P - вероятность гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП

X₁ - наличие/отсутствие НПК

X₂ - наличие/отсутствие маловодия

X₃ - наличие/отсутствие ПЭ с манифестацией во втором триместре

X₄ - наличие/отсутствие проведения антибактериальной терапии ВМИ

X₅ - наличие/отсутствие приема АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации

- 0,312 - константа

При P<0,5 прогнозируется низкий риск развития гипотрофии новорожденного, при P>0,5 можно сделать заключение о высоком риске развития гипотрофии новорожденного.

Аналогичным образом нами проведена оценка вклада факторов, независимо ассоциированных с совокупным неблагоприятным перинатальным исходом, у беременных с ЗРП (таблица 2). Дефиницией совокупного неблагоприятного перинатального исхода являлись: перинатальные потери, преждевременные роды и/или рождение ребенка с гипотрофией, и/или оценка новорожденного по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, и/или нахождение новорожденного в условиях отделения реанимации.

Уровень статистической значимости χ^2 модели составил $<0,001$, чувствительность – 84,6%; специфичность – 66,7%.

Таблица 2 - Факторы, независимо ассоциированные с совокупным неблагоприятным перинатальным исходом у беременных с ЗРП. Модель множественной логистической регрессии (зависимая переменная - неблагоприятный перинатальный исход)

Фактор	Коэффициент В	Значимость	ОШ [95% ДИ]
Курение во время беременности	1,675	0,018	5,34 [1,34-21,34]
Нарушение кровотока в МА и/или АП во II триместре	2,044	$<0,001$	7,72 [2,9-20,55]
Ранняя ПЭ	1,443	0,027	4,23 [1,18-15,16]
Маловодие	1,141	0,012	3,13 [1,29-7,59]
Антибактериальная терапия ВМИ	- 1,668	0,023	0,19 [0,05-0,8]
НМГ в I триместре	- 1,842	0,03	0,16 [0,03-0,84]
Константа	- 0,581	0,055	

Таким образом, факторами, ассоциированными с негативным влиянием, оказались: курение во время беременности, нарушение кровотока в МА и/или АП во втором триместре, ранняя ПЭ, маловодие. Протективными факторами стали: антибактериальная терапия ВМИ, назначение НМГ в первом триместре гестации.

С учетом полученных данных уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,675X_1 + 2,044X_2 + 1,443X_3 + 1,141X_4 - 1,668X_5 - 1,842X_6 - 0,581)}}, \text{ где}$$

P - вероятность совокупного неблагоприятного перинатального исхода у беременных с ЗРП

X₁ - наличие/отсутствие курения во время беременности

X₂ - наличие/отсутствие нарушения кровотока в МА и/или АП во втором триместре

X₃ - наличие/отсутствие ранней ПЭ

X₄ - наличие/отсутствие маловодия

X₅ - наличие/отсутствие проведения антибактериальной терапии ВМИ

X₆ - наличие/отсутствие применения НМГ в первом триместре гестации

- 0,581 – константа

При P $<0,5$ прогнозируется низкий риск неблагоприятного перинатального исхода, при P $>0,5$ - высокий риск.

Для валидации разработанных прогностических моделей было проведено поперечное исследование (сплошная слепая выборка) среди женщин, родивших в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в 2020 году. Изучены клиничко-анамнестические данные, особенности

течения беременности и перинатальные исходы. Объем выборки для модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного и неблагоприятного перинатального исхода при беременности, осложненной ЗРП, составил 35 человек. Для модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного правильный прогноз определен в 29 случаях (82,9%), чувствительность - 85,2%, специфичность – 75%. Для модели по прогнозированию неблагоприятного перинатального исхода правильный прогноз определен в 27 случаях (62,9%), чувствительность - 81,5%, специфичность – 62,6%.

Заключение

Таким образом, выявленные в ходе исследования факторы, ассоциированные с совпадением диагнозов «задержка роста плода» и «гипотрофия новорожденного», позволяют прогнозировать перинатальные исходы при данной патологии и оптимизировать диагностические и лечебные мероприятия.

Установленные особенности клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, течения беременности у женщин с недостаточным ростом плода показывают важность своевременного устранения факторов риска, профилактики и лечения сопутствующих заболеваний, отягощающих исход беременности при данной патологии.

Дальнейшие перспективы улучшения перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода связаны с усовершенствованием диагностики и тактики ведения таких пациенток. Одним из направлений в разработке профилактических мероприятий может стать обоснованное и своевременное назначение антитромботических препаратов наряду с коррекцией образа жизни, метаболических нарушений, лечением цервикагинальных и внутриматочной инфекций.

Выводы

1. Совпадение антенатального диагноза «задержка роста плода» и постнатального - «гипотрофия новорожденного» имеет место в 58,1% случаев. Клинико-anamnestические детерминанты, ассоциированные с совпадением диагнозов: повышенный риск хромосомных аномалий плода по результатам комбинированного скрининга, тяжелая преэклампсия с манифестацией во втором триместре, маловодие, стойкие нарушения кровотока в маточных артериях во втором триместре и/или в артерии пуповины. Неблагоприятный перинатальный исход, включающий перинатальные потери, преждевременные роды, низкие показатели антропометрических и морфофункциональных характеристик новорожденных, необходимость лечения детей в условиях реанимационного отделения, чаще регистрируется у беременных с задержкой роста плода и гипотрофией новорожденного. По результатам морфологического исследования при совпадении диагнозов обнаруживается меньшая масса последов и преобладание признаков субкомпенсированной и декомпенсированной форм хронической плацентарной недостаточности.

2. У пациенток с задержкой роста плода и гипотрофией новорожденного в сравнении с женщинами без данной патологии значительно чаще регистрируются преэклампсия в анамнезе, табакокурение во время данной беременности, хроническая артериальная гипертензия и ее сочетание с избыточной массой тела, меньшая прибавка массы тела за беременность, внутриматочная и цервиковагинальные инфекции, маловодие, повышенный риск хромосомных аномалий у плода, нарушения кровотока в маточных артериях и/или артерии пуповины, высокая частота преждевременных родов, с наличием экстремально ранних, и перинатальной смертности.
3. У беременных с недостаточным ростом плода и гипотрофией новорожденного без антитромботической коррекции, в сравнении с женщинами с нормальным течением беременности, имеется повышение уровня фибриногена во втором триместре; увеличение общей скорости роста сгустка, начальной и стационарной скорости роста сгустка, плотности сгустка и его размера на 30-й минуте, формирование спонтанных сгустков на 25-32-й неделе гестации по данным интегрального теста «Тромбодинамика». У беременных с задержкой роста плода и гипотрофией новорожденного, в сравнении с пациентками без данной патологии, наблюдается ускорение роста сгустка по данным теста «Тромбодинамика» в указанные сроки.
4. На основании разработанной прогностической модели гипотрофии новорожденного у беременных с задержкой роста плода факторами, независимо повышающими риск гипотрофии, являются: нарушение пуповинного кровотока, маловодие, преэклампсия с манифестацией во втором триместре. Факторами, независимо снижающими вероятность гипотрофии новорожденного - системная антибактериальная терапия внутриматочной инфекции и назначение ацетилсалициловой кислоты со стартом от 12-й до 16-й недели гестации. Данная прогностическая модель имеет чувствительность - 81,5%, специфичность – 71,1%.
5. Согласно модели прогноза совокупного неблагоприятного перинатального исхода у беременных с задержкой роста плода, факторами, независимо повышающими риск совокупного неблагоприятного перинатального исхода, являются: курение во время беременности, нарушение кровотока в маточных артериях и/или артерии пуповины во втором триместре, ранняя преэклампсия, маловодие. Факторами, независимо снижающими вероятность совокупного неблагоприятного перинатального исхода - системная антибактериальная терапия внутриматочной инфекции и назначение низкомолекулярных гепаринов в первом триместре гестации. Чувствительность модели составила 84,6%, специфичность – 66,7%.

Практические рекомендации

1. С целью профилактики задержки роста плода и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии с прегравидарного этапа необходимо активно выявлять и корректировать

совместно со специалистом терапевтического профиля такие управляемые факторы риска, как хроническая артериальная гипертензия и ожирение; настоятельно мотивировать отказ от курения.

2. Беременным с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом в сочетании с протромботическим состоянием гемостаза для профилактики недостаточного роста плода и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты со стартом от 12-й до 16-й недели гестации.
3. Женщинам с задержкой роста плода необходимо обследование с целью выявления признаков внутриматочной инфекции, при их наличии рекомендуется назначение системной антибактериальной терапии.
4. Пациенткам с недостаточным роста плода рекомендуется проведение интегрального теста «Тромбодинамика» для информативной оценки состояния гемостаза и выявления протромботических нарушений.
5. Для прогнозирования риска гипотрофии новорожденного у пациенток с задержкой роста плода целесообразно использовать следующее уравнение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,744X_1 + 1,525X_2 + 2,863X_3 - 1,798X_4 - 2,445X_5 - 0,312)}}, \text{ где}$$

P - вероятность исхода гипотрофии новорожденного при беременности, осложненной ЗРП

X₁ - наличие/отсутствие НПК

X₂ - наличие/отсутствие маловодия

X₃ - наличие/отсутствие ПЭ с манифестацией во втором триместре

X₄ - наличие/отсутствие проведения антибактериальной терапии ВМИ

X₅ - наличие/отсутствие приема АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации

- 0,312 - константа

При P<0,5 прогнозируется низкий риск развития гипотрофии новорожденного, при P>0,5 можно сделать заключение о высоком риске развития гипотрофии новорожденного.

Для прогнозирования риска совокупного неблагоприятного перинатального исхода у пациенток с задержкой роста плода целесообразно использовать следующее уравнение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,675X_1 + 2,044X_2 + 1,443X_3 + 1,141X_4 - 1,668X_5 - 1,842X_6 - 0,581)}}, \text{ где}$$

P - вероятность совокупного неблагоприятного перинатального исхода при беременности, осложненной ЗРП

X₁ - наличие/отсутствие курения во время беременности

X₂ - наличие/отсутствие нарушения в маточных артериях и/или артерии пуповины во втором триместре

X₃ - наличие/отсутствие ранней ПЭ

X₄ - наличие/отсутствие маловодия

X₅ - наличие/отсутствие проведения антибактериальной терапии ВМИ

X₆ - наличие/отсутствие применения НМГ в первом триместре гестации

- 0,581 - константа

При P<0,5 прогнозируется низкий риск совокупного неблагоприятного перинатального исхода, при P>0,5 - высокий риск.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фартунина, Ю.В. Состояние гемостаза у беременных с плацентарной недостаточностью / Ю.В. Фартунина, Е.В. Коляда, Н.К. Вереина, В.Ф. Долгушина // Материалы Объединенного международного конгресса «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis совместно с 9ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 69-70.
2. Фартунина, Ю.В. Состояние гемостаза у беременных с синдромом задержки роста плода / Ю.В. Фартунина, Е.В. Коляда, Н.К. Вереина, В.Ф. Долгушина // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 2. – С. 36-37.
3. Долгушина, В.Ф. **Задержка роста плода: всегда ли гипотрофия новорожденного?.. / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина, Ю.В. Фартунина, Т.В. Надвикова // Практическая медицина. – 2020. - №2. – С. 28-35;**
4. Долгушина, В.Ф. **Клинико-anamнестические особенности, осложнения беременности и исходы родов при синдроме задержки роста плода / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вереина, Ю.В. Фартунина, Т.В. Надвикова, Е.В. Коляда // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 12 (80). – С. 70-74;**
5. Долгушина, В.Ф. **Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы / В.Ф. Долгушина, Ю.В. Фартунина, Т.В. Надвикова, Е.В. Коляда, М.В. Асташкина // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 4 (42). – С. 29-35;**
6. Долгушина, В.Ф. **Особенности анамнеза, течения беременности и исходы родов при задержке роста плода в сочетании с преэклампсией / В.Ф. Долгушина, Ю.В. Фартунина, Н.К. Вереина, Т.В. Надвикова, Е.В. Коляда, Н.А. Филиппова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 03 (186). – С. 164-168;**
7. Вереина, Н.К. **Изменения в системе гемостаза у беременных с задержкой роста плода. / Н.К. Вереина, В.Ф. Долгушина, Ю.В. Фартунина, Е.В. Коляда // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – №3. – С. 55-61.**
8. Вереина, Н.К. Состояние гемостаза и прогнозирование гипотрофии новорожденного у беременных с задержкой роста плода / Н.К. Вереина, Ю.В. Фартунина, В.Ф. Долгушина // Материалы 10-ой Всероссийской Конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 34.

Список сокращений

АП - артерия пуповины

АСК – ацетилсалициловая кислота

АФС - антифосфолипидный синдром

АФА - антифосфолипидные антитела

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВМИ – внутриматочная инфекция

ДИ – доверительный интервал

ЗВУР - задержка внутриутробного развития

ЗРП – задержка роста плода

МА – маточные артерии

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НМК – нарушение маточного кровотока

НПК – нарушение пуповинного кровотока

ОШ – отношение шансов

ПАО – плацента-ассоциированные осложнения

ПМП – предполагаемая масса плода

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ – преэклампсия

ТД - тромбодинамика