

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бурякова Снежана Игоревна

**РАННЯЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ И/ЛИ ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА:
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ВЫБОР СРОКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Фадеева Наталья Ильинична

Томск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Введение	5
Глава 1	Возможности прогнозирования и снижения частоты неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных при ранней преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода (обзор литературы)	12
1.1	Ранняя преэклампсия и задержка роста плода как причины неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных	12
1.2	Современные представления о патогенезе ранней преэклампсии и задержки роста плода	18
1.3	Возможности прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода	22
1.4	Оценка функционального состояния плода и критерии выбора срока родоразрешения при ранней преэклампсии и/или задержке роста плода	25
Глава 2	Материалы и методы исследования	36
2.1	Дизайн исследования	36
2.2	Общая характеристика объекта исследования	41
	2.2.1 Возрастная и социальная характеристика	41
	2.2.2 Состояние соматического здоровья	42
	2.2.3 Гинекологический анамнез	44
	2.2.4 Акушерский анамнез	44
	2.2.5 Особенности течения беременности	45
	2.2.6 Сроки и способы родоразрешения	45
	2.2.7 Исходы родоразрешений для плодов и новорожденных	48
	2.2.8 Патоморфологическая характеристика плацент	51
2.3	Методы обследования беременных и новорожденных	54
	2.3.1 Методы анализа медицинской документации	54
	2.3.2 Методы клинического обследования	54
	2.3.3 Ультразвуковые методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса	55
	2.3.4 Биохимические исследования крови беременных	58
	2.3.5 Морфологическое исследование плацент	59
	2.3.6 Статистическая обработка полученных результатов	60
Глава 3	Прогнозирование развития ранней преэклампсии и/или задержки роста плода	63
3.1	Частота родоразрешений до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода и исходы для плодов и новорожденных в условиях стационара III уровня	63

3.2	Выявление клинических и параклинических факторов риска и построение алгоритмов прогнозирования тяжелой преэклампсии и/или задержки роста плода, требующих родоразрешения до 34 недель	66
	3.2.1 Анамнестические факторы риска осложнения беременности ранней преэклампсией и /или задержкой роста плода	67
	3.2.2 Пренатальный биохимический скрининг в 11-14 недель	70
	3.2.3 Результаты доплерометрии маточно-плацентарного кровотока в 11-14 недель	71
	3.2.4 Математическое моделирование алгоритма прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода в 11-14 недель	73
	3.2.5 Ультразвуковая фетометрия, плацентометрия и оценка количества околоплодных вод в 18-21 неделю	76
	3.2.6 Допплерометрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков в сроки 18-21 неделю	78
	3.2.7 Математическое моделирование алгоритма прогнозирования ранней задержки роста плода в 18 - 21 неделю	83
Глава 4	Оптимизация выбора срока родоразрешения при ранней преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода	88
4.1	Функциональное состояние системы "мать-плацента-плод" у пациенток накануне родоразрешения до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода	88
	4.1.1 Ультразвуковая фетометрия, плацентометрия и оценка количества околоплодных вод	88
	4.1.2 Допплерометрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока	91
	4.1.3 Допплерометрия внутриплодового кровотока за 1-2 сутки до родоразрешения	94
	4.1.4 Результаты автоматизированной кардиотокографии	99
4.2	Выявление факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель	100
	4.2.1 Факторы риска мертворождений	101
	4.2.2 Факторы риска потерь в раннем и позднем неонатальном периоде	103
	4.2.3 Факторы риска тяжелых перинатальных поражений ЦНС новорожденных	106

4.3	Построение алгоритма выбора срока родоразрешения в интересах плодов и новорожденных пациенток с преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода до 34 недель	109
4.4	Оценка эффективности алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения пациенток с преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода до 34 недель	112
	Заключение	116
	Выводы	122
	Практические рекомендации	124
	Список сокращений	126
	Список литературы	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ), как специфическое осложнение беременности с классической триадой симптомов, описанное Цангенмейстером в 1913 г., является одной из наиболее изучаемых проблем акушерства, так как занимает ведущее место в структуре материнской (12-30%) и перинатальной смертности (10,0-30,0 ‰), определяет перинатальную заболеваемость новорожденных (463-780 ‰) [83, 152, 178, 208, 220]. ПЭ и задержка роста плода (ЗРП), приводящие к развитию критических состояний у матери и/или плода, являются клиническими критериями тяжелой плацентарной дисфункции и требуют досрочного родоразрешения, как единственной возможности предотвращения материнских и перинатальных потерь [5, 46, 123, 130, 203].

Досрочное родоразрешение при прогрессирующей дисфункции плаценты, необходимое для спасения жизни матери и/или плода, может быть причиной неонатальной смерти или тяжелых перинатальных поражений глубоко недоношенного новорожденного [101, 120, 180, 208]. Актуальность выбора темы ранней ПЭ и ЗРП обусловлена высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов при родоразрешении до 34 недель, в результате сочетания гипоксических поражений ЦНС с респираторным дистресс-синдромом (РДС) новорожденного [45, 92].

Прогнозирование ПЭ и/или ЗРП, осложненных развитием критических состояний матери и/или плода, позволяет проводить профилактику, раннюю диагностику и на основе динамического наблюдения оптимизировать выбор срока родоразрешения [129, 130, 178, 207, 221]. Сложность прогнозирования заключается в том, что в первой половине беременности патологическая плацентация, как морфологическая основа этих осложнений беременности, клинически не проявляется [66, 67, 81, 129, 200]. Необходимо создание методов прогнозирования ПЭ и/или ЗРП, осложненных развитием критических состояний матери и/или плода, на основе комбинированной оценки материнских факторов риска и параклинических маркеров плацентарной дисфункции, выявляемых на этапах первого и второго

скринингов, с учетом возможности широкого применения в практическом акушерстве [81, 201, 215, 216]. При развитии ПЭ и/или ЗРП у пациенток, выделенных в группу риска на этапе второго скрининга, необходимо проведение эхоскопического мониторинга, данные которого наряду с клиникой позволят выбрать оптимальный срок родоразрешения. Оптимизация выбора сроков родоразрешения до 34 недель на основе выявленных факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с тяжелой ПЭ и/или ЗРП плода, позволит снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель исследования: снижение частоты неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных при родоразрешении до 34 недель пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода путем создания алгоритмов прогнозирования на амбулаторном этапе при проведении первого и второго скринингов и алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения на этапе акушерского стационара.

Задачи исследования:

1. Определить частоту родоразрешений по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, в условиях стационара III уровня, и их исходы для плодов и новорожденных.

2. Выявить клинические и параклинические факторы риска осложнений беременности ранней преэклампсией и/или задержкой роста плода.

3. Создать, с использованием установленных факторов риска, алгоритмы прогнозирования осложненного течения беременности ранней преэклампсией и/или задержкой роста плода при проведении пренатальных скринингов в 11-14 и в 18-21 неделю.

4. Определить клинические факторы риска и эхоскопические предикторы неблагоприятных исходов (мертворождений, неонатальной смертности и тяжелых поражений ЦНС новорожденных) при родоразрешении до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода.

5. Создать алгоритм выбора оптимального срока родоразрешения до 34 недель беременности на основе клинических факторов риска и эхоскопических предик-

торов неблагоприятных исходов для плода при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода и оценить его эффективность.

Степень разработанности темы:

Проведено много исследований посвященных выявлению предикторов ПЭ и ЗРП, включающих определение анамнестических, биофизических, биохимических и генетических характеристик пациенток [48, 50, 78, 166, 187]. В тоже время количество работ, посвященных выявлению роли соматической патологии в развитии ранних (до 34 недель) манифестаций ПЭ и/или ЗРП, ограничено [15, 77, 127, 141, 167].

Установлено, что прогнозирование ранней ПЭ и ЗРП, основанное только на наиболее изученном маркере патологии плацентации – доплерометрии (ДПМ) маточных артерий (МА), обладает низкой чувствительностью [48]. Оценка риска, с учетом сочетаний клинических и параклинических факторов, повышает эффективность прогнозирования, но широкомасштабных исследований отечественных специалистов, посвященных комбинированной оценке риска ПЭ и/или ЗРП, не проводилось [34, 37, 69].

Доказана роль биохимических маркеров патологии плодного яйца в развитии осложнений, связанных с нарушениями процессов ранней плацентации, наиболее изученными из которых являются PAPP-A, β -ХГЧ и PlGF [18, 20, 89, 138, 170, 171]. В тоже время не установлена роль нарушений их продукции в формировании различных патогенетических вариантов плацентарной дисфункции, таких как сочетание ПЭ и ЗРП, а также их изолированных манифестаций.

На сегодняшний день родоразрешение в интересах плода проводится с учетом широко изученных изменений показателей антенатальной ДПМ и кардиотокографии (КТГ), однако особенности внутривидовой гемодинамики, в зависимости от вариантов развития плацентарной дисфункции – с ранней ЗРП в сочетании/без ПЭ или только преэклампсии не выявлены [16, 38, 53, 76, 145].

Научная новизна исследования:

Установлены частота, структура и исходы родоразрешений до 34 недель пациенток с тяжелой ПЭ и/или дистрессом гипотрофичного плода в стационаре III уровня оказания помощи беременным и новорожденным.

Определен показатель пульсационного индекса маточных артерий (ПИ МА более 2,77), позволяющий, с использованием комбинаций клинических характеристик матери (ХАГ, ИМТ > 30 кг/м², сахарный диабет 1 типа, ПЭ в анамнезе), прогнозировать развитие ранней преэклампсии и/или ЗРП в сроке 11-14 недель с чувствительностью 67,1%; специфичностью 89,2%.

Установлено, что у пациенток группы высокого риска ПЭ и/или ЗРП снижение концентрации РАРР-А в сыворотке крови в сроке 11-14 недель менее 1,84 мМЕ/мл позволяет прогнозировать развитие сочетания ранней ПЭ с ЗРП (с чувствительностью – 60,7 %; специфичностью – 79,9 %); снижение концентрации β-ХГЧ менее 19,40 нг/мл в сроке 11-14 недель – развитие ранней преэклампсии без ЗРП (с чувствительностью – 60,0 %; специфичностью – 96,6%).

Определены показатели ПИ МА и АП, позволяющие с учетом наличия ХАГ, прогнозировать риск развития ранней ЗРП в сроке 18-21 неделя (при ПИ МА ≥ 1,4 и наличии ХАГ; ПИ МА ≥ 2,20 и отсутствии ХАГ; ПИ МА ≥ 1,40 < 2,20 в сочетании с ПИ АП ≥ 1,37 и отсутствием ХАГ) с чувствительностью – 69,1 %, специфичностью – 93,0 %.

Установлены особенности гемодинамических нарушений в зависимости от вариантов развития плацентарной дисфункции: нарушения плодово-плацентарного кровотока имеют место практически у всех пациенток с ранней ЗРП независимо от сочетания с ПЭ, в то время как при ПЭ без ЗРП нарушения в артериях пуповины выявляются только у каждой пятой пациентки. Изменения внутриплодовой гемодинамики у пациенток с ЗРП, характеризуются централизацией кровообращения и нарушением кровотока в венозном протоке, с последующим нарушением внутрисердечной гемодинамики, тогда как при ПЭ без ЗРП централизация кровообращения и нарушения в венозном протоке выявляются только

у каждой пятой пациентки, при нарушениях внутрисердечной гемодинамики в 72,7% случаев.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Созданы алгоритмы прогнозирования на этапах первого и второго пренатального скринингов осложнения беременности тяжелой преэклампсией и ЗРП, требующих родоразрешения до 34 недель, и алгоритм выбора оптимального срока родоразрешения на стационарном этапе, позволяющий снизить частоту мертворождений более чем в пять раз, тяжелых ПП ЦНС более чем в три раза.

В разработанных алгоритмах, рекомендованных для прогнозирования тяжелой ПЭ и/или ЗРП на амбулаторном этапе первого и второго скринингов, а также на дородовой госпитализации для выбора оптимального срока родоразрешения, оцениваются клинические данные в комбинации с результатами параклинических методов оценки состояния плода, регламентированных приказом МЗ РФ N 572 от 1.11.2012 г.

Методология и методы исследования

Для выявления факторов риска развития ранней преэклампсии и/или ЗРП, а также факторов риска неблагоприятных исходов при родоразрешении до 34 недель, проведено ретроспективное аналитическое исследование «случай-контроль» особенностей анамнестических, ультразвуковых и лабораторных характеристик матери при проведении комбинированного пренатального скрининга в 11-14 недель, ультразвукового скрининга в 18-21 неделю и накануне родоразрешения. Для выявления особенностей внутриплодовой гемодинамики при различных патогенетических вариантах плацентарной недостаточности, манифестирующей ПЭ и /или дистрессом гипотрофичного плода, проведено проспективное исследование доплерометрии внутриплодового кровотока и кардиотокографии за 1-2 сутки до родоразрешения.

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты исследования используются в практической лечебной работе КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», КГБУЗ «Перинаталь-

ный центр (клинический) Алтайского края»», а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациентки, родоразрешенные до 34 недель беременности по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, составляют пятую часть от всех пациенток с преждевременными родами до 34 недель в стационаре III уровня и имеют неблагоприятные исходы при сочетании преэклампсии с ЗРП в 63,8% случаев; при ЗРП без преэклампсии в 46,8 % случаев; при преэклампсии в 27,3% случаев.
2. Установлены факторы риска, позволяющие прогнозировать осложнение беременности ранней преэклампсией и/или задержкой роста плода на этапе первого пренатального скрининга с чувствительностью – 67,1% и специфичностью – 89,2%; на этапе второго скрининга прогнозировать задержку роста плода с чувствительностью – 69,1% и специфичностью – 93,0%.
3. Алгоритм выбора срока родоразрешения на основе клинических факторов риска и эхоскопических предикторов неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности позволяет снизить частоту мертворождений более чем в пять раз, тяжелых ПП ЦНС более чем в три раза.

Степень достоверности и апробация результатов:

Научные положения и выводы работы обоснованы достаточным объемом выборки исследуемых групп и применением современных аналитических, клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов обработки полученного материала.

Основные положения исследования были доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 55-летию кафедры акушерства и гинекологии № 1 АГМУ (г. Барнаул, 2012); на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, ФПК и ППС ГОУ ВПО «АГМУ Росздрава» (г. Барнаул, 2013); на 18-й Международной научно-практической конференции «Внутриутробное детство – основа здоровья человека» (Кемерово, 2014); на 13-м

съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (Новосибирск-Иркутск, 2014); на XV научно-практической конференции АГМУ, посвященной Дню Российской науки (Барнаул, 2015); на краевой научно-практической конференции «Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья как базовая задача при решении демографических проблем» (г. Барнаул, 2015); на II Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (г. Новосибирск, 2015).

Публикации по теме диссертации

Результаты проводимых исследований опубликованы в 11 печатных работах, из них 3 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени. Получено свидетельство о регистрации электронного ресурса № 20650 от 10 декабря 2014 г., выдано ИНИПИ РАО ОФЭРНиО. Получено одобрительное решение на заявку на патент Росс. Федерации «Способ прогнозирования риска развития прогрессирующего дистресса гипотрофичного плода» / Н. И. Фадеева, С. И. Бурякова, Ю. В. Кореновский, О. Н. Фильчакова; заявитель и патентообладатель Алтайский гос. мед. ун-т. № 2015110796; приоритет от 25.03.2015.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 82 отечественных и 148 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 24 рисунками и 3 схемами.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором.

ГЛАВА 1

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ДЛЯ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И/ИЛИ ДИСТРЕССЕ ГИПОТРОФИЧНОГО ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Ранняя преэклампсия и задержка роста плода как причины неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных

Рекомендации ВОЗ (2014) определяют ПЭ как специфическое осложнение второй половины беременности, которое диагностируют при возникновении артериальной гипертензии (140/90 мм рт. ст. и более) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут). В большинстве стран мира выделяют только преэклампсию (умеренную и тяжёлую) и эклампсию. Раннее начало ПЭ – до 32-34 недель беременности и наличие признаков заболеваемости плода являются независимыми критериями для обоснования тяжёлой степени преэклампсии [67, 68, 73].

В Международной классификации болезней ВОЗ (МКБ 10-го пересмотра, Женева, 1995) в разделе I, класс XV – «Беременность, роды и послеродовый период» к преэклампсии относятся рубрики O10-O16 (отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде) [202].

В зависимости от сроков манифестации выделяют раннюю (до 34 недель) и позднюю (после 34 недель) формы ПЭ, имеющие разные патофизиологические, биохимические и патоморфологические признаки [93, 155, 163, 176, 198]. Понятие «ранней, тяжелой преэклампсии», как ПЭ с манифестацией в 24-32 недели, впервые было предложено S. C. Blackwell et al. в 1980 г. Частота ранней ПЭ составляет 1:250 беременностей и она представляет серьезную проблему для акушеров, так как чаще ассоциирована с высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода, чем поздняя ПЭ [75, 95, 96, 145, 146]. Частота асфиксии новорожденных при ранней ПЭ выше более чем в 4 раза (25,7%-39,2%), по сравнению с поздней

ПЭ (7,9%), а показатели перинатальной смертности выше в 3-10 раз (соответственно 10,8% – 32,4% и 3,2%) [128, 157].

Перинатальная заболеваемость при ранней ПЭ наиболее часто обусловлена сочетаниями поражений ЦНС с тяжелым РДС новорожденного. Отдаленные последствия тяжелой ПЭ для новорожденных ассоциированы с риском формирования поражений ЦНС, заболеваний сердечнососудистой, эндокринной, иммунной, дыхательной и других систем [45, 48, 92, 222, 226]. Причинами перинатальной смертности при ранней ПЭ являются недоношенность (30,0%), хроническая гипоксия (40,0%) и ЗРП (30,0%) [60]. Дети, родившиеся от матерей с преэклампсией, чаще имеют дисгармоничное развитие, нарушения когнитивных функций и серьезные поражения тубулярного аппарата почек [26, 58, 59, 169].

Единственным радикальным методом лечения тяжелой преэклампсии на сегодняшний день с позиций ВОЗ является досрочное родоразрешение [68]. В половине случаев тяжелой преэклампсии требуется родоразрешение в течение 24 часов с момента поступления в стационар, что обусловлено тяжестью течения, отсутствием своевременной диагностики и запоздалыми сроками госпитализации. В остальных случаях применение магниальной терапии в качестве противосудорожного препарата более чем в два раза снижает риск эклампсии, что позволяет некоторое время продлить беременность в интересах плода [74, 117].

Критериями для досрочного родоразрешения при тяжелой ПЭ является прогрессирование клиники, изменения лабораторных показателей и появление признаков антенатального дистресса плода. В тоже время проведенные исследования показали, что клинические и лабораторные проявления не всегда соответствуют тяжести течения ПЭ и не коррелируют со степенью страдания плода [103].

До настоящего времени нет общепринятой терминологии, характеризующей внутриутробное страдание плода. ВОЗ (1995) был предложен термин "гипоксия плода". Гипоксия, развивающаяся в результате недостаточного содержания внутриклеточного кислорода, на антенатальном этапе не может быть объективно подтверждена без применения инвазивных методов. Дистресс плода (англ. foetal distress) – относительно новый в русскоязычной литературе термин, соответству-

ющий гипоксии плода или какому-либо иному его страданию (З.С. Ходжаева, 2015). В МКБ-10 к дистрессу плода относится рубрика О68 (Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода [дистресс]), при наличии ультразвуковых и кардиотокографических изменений – подрубрика О68.8 («Роды, осложнившиеся появлением других признаков стресса плода. Признаки дистресса плода: электрокардиографические, ультразвуковые»). Таким образом, дистресс плода обозначает нарушения его функционального состояния, которые могут быть диагностированы на основании клинических (оценка активности плода, аускультация сердечной деятельности) и параклинических (кардиотокография, доплерометрия) методов.

В основе патогенеза ранней ПЭ, как правило, лежат нарушения инвазии трофобласта, поэтому она часто сочетается с нарушениями маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотоков и ЗРП [16, 94, 145, 154, 188]. Задержка роста плода не является самостоятельной нозологической формой – это совокупность нарушений состояния плода вследствие изменений обменных процессов в фето-плацентарном комплексе, когда плод не в состоянии достигнуть необходимых массоростовых параметров к определенному гестационному возрасту [47].

В МКБ-10 в разделе I, класс XV к ЗРП, требующей досрочного родоразрешения, может быть отнесена рубрика О36 – «Медицинская помощь матери при других установленных или предполагаемых патологических состояниях плода», подрубрика О36. 5 – «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери». В рубрику включены состояния плода, являющиеся основанием для наблюдения, госпитализации и другой акушерской помощи матери или для прерывания беременности [202].

В России задержка роста плода диагностируется в 2,4-17% случаев. Частота задержки роста плода среди недоношенных новорожденных составляет 30,1%, при этом в 23% случаев регистрируется очень низкая, а в 38% экстремально низкая масса тела [6, 35].

Выделяет раннюю и позднюю формы задержки роста плода. Ранняя форма задержки роста плода чаще ассоциирована с преэклампсией, манифестирует до 32-

34 недель беременности и имеет наиболее тяжелые перинатальные исходы [118, 207, 208, 217, 218]. Установлено, что перинатальные потери при ЗРП достигают 90% среди недоношенных новорожденных [60, 64, 123, 196, 211]. Достижения в акушерской и неонатальной помощи в последние годы позволили значительно снизить раннюю неонатальную смертность при ЗРП, в то время как частота мертворождений остается на прежнем уровне [109, 151, 159, 181]. У недоношенных новорожденных с ЗРП чаще диагностируется РДС, сепсис, бронхолегочная дисплазия и тяжелые ПП ЦНС [30, 72, 120]. Выявлены отдаленные последствия ЗРП – отставание темпов физического развития в 60%, психомоторного развития в 42% случаев [7, 35]. На сегодняшний день накоплено много данных о том, что у людей с ЗРП в анамнезе, в зрелом возрасте возможно развитие различных гормонально-метаболических нарушений, связанных с повышенным артериальным давлением, нарушенной толерантностью к глюкозе и метаболическим синдромом [56, 62, 194, 195].

Споры о преимуществах раннего родоразрешения или выжидательной тактики ведения при ПЭ и ЗРП ведутся с 80-х годов XX века. В большей степени интерес к данной проблеме связан с развитием неонатологической помощи и возможности выхаживания новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

Согласно исследованию, проведенному M. Sibai et al. (США, 1994), выжидательная тактика при тяжелой ПЭ на фоне тщательного мониторинга матери и плода уменьшает риск неонатальных осложнений и пребывания в новорожденно-го реанимации. A. H. Schaap et al. (Нидерланды, 1996) было установлено, что результаты работы перинатального центра, в основе которого лежала консервативная тактика ведения при антенатальном дистрессе глубоко недоношенного плода, показывали более высокий процент антенатальной гибели, тогда как показатели заболеваемости новорожденных были значимо выше в центре с активной тактикой ведения.

Сравнение активной и выжидательной тактик ведения при ЗРП в сроке 24 - 36 недель, было целью рандомизированного исследования (548 пациенток), проведенного в 69 стационарах 13 европейских стран (GRIT Study Group, 2003). Уста-

новлено, что в ситуациях, когда акушеры не были уверены в необходимости срочного родоразрешения, беременность пролонгировалась в среднем на четыре дня. Как в случаях немедленного, так и отсроченного родоразрешения средний срок беременности составил 32 недели, с весом при рождении 1200 г и 1400 г. Перинатальная смертность не имела различий в сравниваемых группах (10% и 9%). При этом в группе с выжидательной тактикой чаще регистрировались мертворождения (3,1% и 0,7%), тогда как в группе с активной тактикой чаще имели место потери в раннем неонатальном периоде (7,8% и 4,1%) и тяжелая заболеваемость новорожденных.

А. А. Baschat et al. (США, 2007) было проведено проспективное мультицентровое исследование 604 новорожденных, с пренатально диагностированной ЗРП, родоразрешенных до 33 недель беременности. Общая заболеваемость составила 35,9% за счет бронхолегочной дисплазии (23,2%), внутрижелудочковых кровоизлияний (15,2%), и некротического энтероколита (12,4%). Общая смертность составила 21,5%, выжили без осложнений 58,3% новорожденных. Наиболее значимым предиктором перинатальной смертности стал срок при родоразрешении 26 и менее недель, предиктором тяжелых перинатальных осложнений – срок 29 и менее недель.

Н. L. Torrance et al. (Нидерланды, 2010) оценили роль материнских и плодовых характеристик в формировании кратковременных и долговременных исходов у 180 новорожденных с ЗРП, родоразрешенных до 34 недель беременности. Малый срок гестации при родоразрешении стал фактором риска как неонатальной смертности, так и смертности в возрасте до двух лет. Малый срок гестации, мужской пол, патологические значения при кардиотокографии, отрицательный или реверсный диастолический компонент в артерии пуповины и HELLP – синдром стали факторами риска РДС. Низкий вес при рождении, рН крови пуповины при рождении менее 7,00 и инфекционные поражения плаценты – предикторами нарушений психомоторного развития в возрасте два года [208].

Проспективное мультицентровое рандомизированное исследование (TRUFFLE, 2013), с целью изучения перинатальной заболеваемости и смертности

при раннем начале ЗРП, было проведено в 20 европейских перинатальных центрах с участием 542 пациенток, родоразрешенных в сроки 26-32 недели. Средним сроком установления диагноза стала $29 \pm 1,6$ неделя, при весе плода 881 ± 217 гр. Мертворождения имели место в 2,4% случаев. Срок беременности на момент родов составил $30,7 \pm 2,3$ недель, с весом при рождении 1013 ± 321 г. В 97% случаев методом родоразрешения было кесарево сечение. Неонатальная смертность имела место в 5,5% случаев и в 24% случаев новорожденные имели тяжелые осложнения перинатального периода. Отмечается, что эти дети были меньше при рождении (867 ± 251 г) и родились раньше ($29,6 \pm 2,0$ недель). Согласно полученным данным, срок гестации при рождении является фактором, определяющим неонатальную смертность и тяжелые перинатальные осложнения; а наличие ХАГ, присутствие которой сокращает интервал от диагностики ЗРП до родоразрешения, является значимым фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов [152].

Согласно кокрановскому обзору (D.Churchill et al., 2013), в который были включены результаты 4 исследований (425 пациенток), были получены достаточные доказательства о положительных исходах активной тактики ведения при ранней ПЭ для матери, в то же время убедительных данных в отношении новорожденных выявлено не было. При активной тактике ведения новорожденные чаще имели внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), болезни гиалиновых мембран, требовали более частой ИВЛ и более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии. Установлено, что до 24 недель ребенок имеет мало шансов на выживание, после 34 недель прогноз для выживания составляет почти 100%. Между 24 и 34 недель риск смертности уменьшается с увеличением срока беременности, но при сроке менее 28 недель есть риск выживания с тяжелой формой инвалидности [101].

В 2014 г. G. H. A. Visser, C. M. Bilardo and C. Lees (Нидерланды - Великобритания) проанализировали результаты исследований последних лет по проблеме выживаемости и перинатальной заболеваемости плодов, досрочно родоразрешенных по поводу ЗРП при глубокой недоношенности. Согласно полученным резуль-

татам, выживаемость новорожденных, родоразрешенных в 24 недели составила 13%, в 25 недель – 43%, в 26 недель – 58-76%, в 30 недель – 90%. Перинатальная заболеваемость присутствовала во всех случаях при родоразрешении в 24 недели. В 25 недель выжили без тяжелых осложнений 13% новорожденных, в 26 недель – от 6 до 31%, в 30 недель – от 59 до 73%. Выживаемость до двухлетнего возраста увеличивалась с 35% при родоразрешении в 26 недель до 88% в 30 недель. Все дети, рожденные до 26 недель, в возрасте двух лет имели тяжелые заболевания, связанные с перинатальными поражениями, в то время как при родоразрешении в 27 недель дети были здоровы в 46% случаев, а в 30 недель в 64% случаев [220].

Таким образом, преэклампсия и ЗРП с ранней манифестацией, являются осложнениями беременности с высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов, но результаты проведенных исследований показывают возможность выхаживания таких новорожденных без тяжелых осложнений. Учитывая отсутствие радикальных терапевтических мероприятий, решение проблемы снижения частоты перинатальной заболеваемости и смертности при ранней ПЭ и ЗРП, имеет два стратегических направления: первое – прогнозирование развития ранних тяжелых форм, что позволяет проводить профилактику и своевременную диагностику; второе – оптимизация выбора срока родоразрешения в интересах новорожденного.

1.2 Современные представления о патогенезе ранней преэклампсии и задержки роста плода

Исследования патогенетических механизмов убедительно доказали роль нарушений инвазии трофобласта в развитии ранней ПЭ и ЗРП. Процесс гестационной перестройки спиральных артерий (СА) является основным механизмом, обеспечивающим формирование маточно-плацентарного кровообращения [55,85,134]. На ранних этапах гестации изменения СА не связаны с воздействием трофобласта, процессу инвазии предшествует отек стенки и изменения в клетках гладкой мускулатуры, связанных с изменениями ядра, потерей миофибрилл и

накоплением гликогена [93, 164]. На 3-4 неделе фертильного цикла только в присутствии трофобласта начинается истинное физиологическое преобразование спиральных артериол [63, 71]. На этом этапе большое значение во взаимодействии между эндометрием и трофобластом имеет активность гормонов и факторов роста [14, 21, 23, 40, 190].

Аррозия концевых отделов СА и образование устьев открытых в межворсинчатое пространство (МВП) происходит к 4-6 неделе, после начинается внутрисосудистая пролиферация трофобласта. Происходит эктазия просвета эндометриального сегмента СА, приводящая к увеличению притока крови в МВП и стимуляции образования кровеносной сети в ворсинчатом дереве. Таким образом, завершается первая волна инвазии трофобласта (6-8 недель), обеспечивающая стационарную перестройку СА в эндометриальном сегменте [55, 85, 93].

Вторая волна инвазии трофобласта (16-18 недель) ведет к трансформации миометриальных сегментов СА, в результате чего эндотелиальный и гладкомышечный слои полностью замещаются фибриноидом. Основное физиологическое значение второй волны инвазии заключается в увеличении притока крови в МВП и подготовки гемодинамических условий для опережающего роста плода по сравнению с менее интенсивным ростом плаценты [46, 55, 93, 147, 162].

При нарушениях процессов инвазии трофобласта сохраняется миоэластический слой СА, что делает их чувствительными к прессорным влияниям [48, 50, 51]. Это приводит не только к снижению поступления крови в МВП, но и к периодически полному прекращению ее поступления. При несоответствии потребностей кровоснабжения и перфузионных возможностей артериальной сети возникает повреждение плаценты по типу ишемии/реперфузии. Недостаточное снабжение оксигенированной кровью МВП оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта, что индуцирует процессы свободнорадикального окисления [29, 176]. В плаценте происходят морфологические повреждения, связанные с набуханием клеток, жировым перерождением, некрозом, апоптозом, конденсацией хроматина и патологическим обызвествлением [79, 134]. Помимо изменений сосудов плаценты происходит генерализованная активация эндотели-

альных клеток сосудов матери, с развитием полиорганных изменений, характерных для преэклампсии [13, 22, 32, 57, 82, 148, 149]. При развитии оксидантного стресса неизбежно происходит развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), поскольку оба этих процесса обладают рядом общих механизмов и тесно взаимосвязаны в генезе преэклампсии [93, 144, 199, 205, 213].

Общность начальных звеньев патогенеза первичной недостаточности плаценты способствует тому, что зачастую ПЭ и ЗРП манифестируют в сочетании. В то же время ПЭ может не сопровождаться ЗРП, а ЗРП формируется и при неосложненном преэклампсией течении беременности. Проведенные исследования у пациенток с ПЭ и ЗРП показали различия в популяциях иммунных клеток, присутствующих в децидуальной ткани. При ПЭ имеет место снижение всех популяций лимфоцитов (CD3+ Т- лимфоцитов, CD8+ Т-лимфоцитов, CD14+ макрофагов и CD56+ NK- клеток), тогда как при ЗРП характерно только снижение CD56+NK-клеток, свидетельствующее о том, что различия местного баланса цитокинов могут играть значимую роль в патогенезе каждого из осложнений беременности [134, 161, 173, 206, 225].

У пациенток с ПЭ и ЗРП, были установлены различия в процессах дифференциации из цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, а также секреции плацентарного лактогена и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). При сочетании ПЭ и ЗРП были выявлен низкий уровень синтициолизации и секреции плацентарного лактогена и ХГЧ; у пациенток только с ЗРП самый высокий уровень синтициолизации и секреции; у пациенток только с ПЭ высокую синтициолизацию, но низкую секрецию [135, 227].

Одним из факторов, вызывающих ССВО, является циркуляция в крови матери микрочастиц синцитиотрофобласта (STMP) [133, 165, 214]. Установлено, что при ранней ПЭ происходит повышение уровня STBM, в то время как при ранней ЗРП без ПЭ их уровень соответствовал нормально протекающей беременности [135]. В ряде исследований ангиогенных факторов (sFlt-1, sEng, эндостатин) выявлено, что их концентрация может быть увеличена при ПЭ, но не имеет изменений при ЗРП

[137, 142, 190, 193, 224]. В тоже время некоторые исследования свидетельствуют об изменениях уровня sFlt-1 и эндоглина при тяжелой ЗРП [150, 228].

Ivo Brosens et al. (2011) при изучении плацентарного ложа пациенток с ПЭ без ЗРП было установлено полное отсутствие трансформация части СА в центральной части плацентарной площадки. При этом изменения больше затрагивали миометральные, чем децидуальные сегменты СА. Особенностью плацентарного ложа при сочетании ПЭ и ЗРП, стало наличие обструктивных поражений (тромбозов, атерозов) спиральных артерий наряду с большим количеством полностью не трансформированных миометральных сегментов, что объясняет высокую частоту инфарктов и тромбозов плаценты у таких пациенток. При ЗРП без преэклампсии нарушение процессов инвазии трофобласта сопровождалось частичной трансформацией и затрагивало в большей степени децидуальный сегмент СА, в меньшей степени распространяясь на миометральные сегменты [99, 156].

Исследование A. Rainey et al. (2010) показало, что при ЗРП были выявлены изменения, связанные с сокращением объемов межворсинчатых пространств и поражением всех видов ворсин плаценты. Поражение ворсин сопровождалось уменьшением площади обмена и увеличением толщины трофобластического эпителия, что приводило к снижению плацентарной диффузии кислорода и способствовало гипоксическому стрессу плода. Подобных изменений МВП и ворсин плаценты при ПЭ без ЗРП выявлено не было [186].

Таким образом, очевидно, что тяжелая преэклампсия и задержка роста плода, имеют отличительные особенности патогенетических механизмов уже на самых ранних этапах плацентации. Поэтому мероприятия, проводимые с целью прогнозирования, ранней диагностики и оптимизации выбора срока родоразрешения при ранних формах ПЭ и/или ЗРП, должны проводиться с учетом особенностей течения каждого патогенетического варианта плацентарной недостаточности, ассоциированной с нарушением инвазии трофобласта.

1.3 Возможности прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода

Традиционно прогнозирование ПЭ было основано на оценке материнских факторов риска: индекса массы тела, наличия вредных привычек, ХАГ, сахарного диабета, АФС, тромбофилии, отягощенного акушерско-гинекологического и наследственного анамнеза. Наиболее значимыми факторами риска задержки роста плода являются: ЗРП при предыдущей беременности, диабет и сосудистые заболевания, ХАГ, ПЭ, курение, употребление наркотиков и алкоголя, возраст матери старше 35 и младше 18 лет, этническое происхождение, многоплодная беременность в сроке от 30 недель, неблагоприятное социально-экономическое положение, ИМТ менее 18,5 кг/м, хронические заболевания носоглотки, аномалии развития матки [6, 9, 48, 124, 183]. Прогнозирование ПЭ и ЗРП, на основании только материнских факторов риска отличается низкой чувствительностью и высокими показателями частоты ложноположительных результатов [183, 184].

Исследования последних 20 лет выявили ряд ранних биофизических и биохимических маркеров нарушения плацентации [43, 44, 86, 125, 191]. Наиболее перспективным биофизическим маркером является доплерометрия МА, как косвенный метод оценки процессов ремоделирования спиральных артерий [48, 107, 174]. В тоже время скрининг, основанный только на изолированной оценке МА в прогнозировании ранней ПЭ, согласно результатам проведенных исследований обладает низкой чувствительностью – 24,9-33,3%, при частоте ложноположительных результатов 10% [182, 183]. Повышению достоверности скрининга способствует дополнительное использование показателей среднего артериального давления матери (САД). Согласно проведенным исследованиям, САД в первом и втором триместре у пациенток с ранней преэклампсией достоверно выше, чем при нормально протекающей беременности, что позволяет использовать его при комбинированной оценке риска [102, 115, 184, 185].

Было изучено большое количество биохимических маркеров для прогнозирования ПЭ и ЗРП, наибольшее распространение из которых в настоящее время получили

PAPP-A, β -ХГЧ и PlGF [106, 112, 121, 136, 143]. Исследования, проведенные F. Crovetto et al. (2014) показали, что использование данных материнского анамнеза, САД, пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий, PAPP-A и β -ХГЧ при проведении комбинированного скрининга первого триместра позволяет прогнозировать развитие ранней ЗРП в сочетании с ПЭ в 75% случаев, без ПЭ в 60% [111].

I. Papastefanou et al. (2012) показали, что при использовании массо-ростовых параметров матери, данных анамнеза (в т. ч. курения), КТР плода, ТВП, PAPP-A и β -ХГЧ, прогнозирование ЗРП возможно с чувствительностью 55%, при частоте ложноположительных результатов 20% [179].

Согласно G. Karagiannis et al. (2011) чувствительность комбинированной оценки ранней ЗРП, с использованием материнского анамнеза, САД, ТВП, ПИ МА, PAPP-A, β -ХГЧ, фактора роста плаценты (PlGF), плацентарного протеина 13, динтегрин и металлопротеазы 12 составила 73%, при частоте ложноположительных результатов 10% [140].

Исследования, проведенные Ragnhild B. Skrastad et al. (2014), показали, что использование комбинации предикторов: САД, ПИ МА, PlGF и PAPP-A, позволяет прогнозировать тяжелую преэклампсию с чувствительностью 61,5% (ДИ 95% [31, 6; 86, 1]) [201].

Наиболее крупные исследования, посвященные комбинированной оценке риска ПЭ и ЗРП, были проведены Фондом Медицины Плода, под руководством Kypros Nicolaides. Согласно полученным результатам наиболее эффективным биохимическим маркером ПЭ с ранним началом является PlGF. У пациенток с ранним началом преэклампсии, содержание PlGF в сыворотке крови снижено при сроке 10-13 недель, что дает возможность раннего прогнозирования этого осложнения беременности. Согласно рекомендациям FMF, индивидуальный риск развития ПЭ может быть предсказан на основании комбинации следующих критериев: оценка материнских анамнестических факторов: раса, ИМТ, паритет, ОАГА, наследственный анамнез; САД; ПИ в МА; уровень PAPP-A и PlGF в материнской сыворотке. Скрининг при такой комбинации может выявить около 90% пациен-

ток, у которых разовьется ПЭ с ранним началом, при частоте ложноположительных результатов 5% [50,87,226].

Проблеме прогнозирования ПЭ и ЗРП по результатам ДПМ МА во втором триместре беременности было посвящено много исследований (P. F. Chien et al. 2000; C. Lees et al., 2001; A. T. Papageorghiou et al. 2001; C. M. Salafia et al., 2006). Согласно результатам, полученным при проведении российского мультицентрового исследования (Е. В. Юдина и соавт., 2003), чувствительность доплерометрии МА во II триместре беременности в прогнозировании ЗРП составила 25,1%; специфичность – 94,4%, что не позволяет использовать ДПМ МА как скринингового теста. Исследования, проведенные С. De Raco et al. (2014) показали, что комбинация показателей ДПМ МА и АП в 19-22 недели беременности, в сочетании с анамнестическими данными об ИМТ матери и наличии курения, позволяет прогнозировать задержку роста плода (ROC-анализ: AUC 0,69; $p < 0,05$) [113].

В то время как многие зарубежные центры медицины плода занимаются исследованием вопросов прогнозирования ПЭ и ЗРП, на сегодняшний день в России эта проблема изучена не так широко. Возможности прогнозирования ПЭ и ЗРП в прегравидарном периоде или в ранние сроки гестации, посвящено исследование В.Е. Радзинского (2007). Была доказана возможность выделения пациенток в группу риска по развитию ПЭ и ЗРП с учетом иммунологических показателей и генетических маркеров (на основании исследования отношения эмбриотрофных антител к основному белку миелина, белкам S100, АСИР 14/18, МР65, а также наличию в крови аллеля PL-АП и гена GРШа) [65].

Работа, проведенная Р. И Шалиной и соавт. (2010), убедительно показала, что прогнозирование преэклампсии в I триместре возможно с учетом изменений прибавки массы тела, АД, прогрессирующего уменьшения числа тромбоцитов, сочетания сниженного уровня РАРР-А и измененных показателей ДПМ МА [81].

Результаты исследования Г. М. Савельевой и соавт. (2013) свидетельствуют о высокой эффективности (75,2-81,2%) ДПМ МА на 11–13-й неделе при прогнозировании развития осложнений беременности, связанных с нарушением плацентации, у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [69].

В работе О. В. Коноваловой (2012) предложено использование повышения ПИ в МА выше 2,25 и снижение PAPP-A менее 0,69 МоМ в I триместре беременности как предикторов ПЭ, с чувствительностью 76%, специфичностью 88,9% [34].

Согласно исследованию, проведенному М. Б. Игитовой (2010), концентрация С-реактивного белка более 8 мг/л, как проявления ССВО, в ранние сроки значимо свидетельствует о риске развития ПЭ. Предпосылкой для неблагоприятного перинатального исхода в период плацентации является снижение продукции PlGF, ассоциированное со значимым уменьшением концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови, свидетельствующей о наличии дисфункции сосудистого эндотелия [27]. В работе И. В. Савельевой, С. В. Барина (2012) показано, что уровень PlGF ниже 100 пг/мл свидетельствует о высоком риске развития ПЭ и отслойки плаценты у беременных с метаболическим синдромом [70]. В настоящее время широкое использование методов выявления PlGF в нашей стране пока ограничено в силу экономических и организационных факторов.

Прогнозирование тяжелой ПЭ и ЗРП позволяет проводить профилактику, раннюю диагностику данных осложнений беременности, до развития критических состояний матери и/или плода, и оптимизировать выбор срока родоразрешения. Проведение исследований направленных на усовершенствование методик прогнозирования преэклампсии и ЗРП с учетом возможности широкого практического применения на амбулаторном этапе является актуальным в современных условиях.

1.4 Оценка функционального состояния плода и критерии выбора срока родоразрешения при ранней преэклампсии и/или задержке роста плода

В настоящее время ведущими методами диагностики состояния плода являются ультразвуковая фетометрия, доплерометрия и кардиотокография (КТГ). Выявление ЗРП является задачей скрининговых исследований во II и III триместре. В основе ультразвуковой диагностики ЗРП лежит сопоставление фетометрических показателей с нормативными данными. В нашей стране наибольшее распро-

странение получили нормативы М. В. Медведева и соавт. [10, 52]. Для выявления несоответствия используется процентильный подход, который позволяет определить соответствие массо-ростовых параметров плода гестационному сроку. Диагноз ЗРП устанавливается при отклонении основных фетометрических показателей ниже 10 перцентиля [6, 52, 91, 153]. Ряд авторов говорит о необходимости уменьшения этого критерия до 3-го перцентиля, что позволит уменьшить число ложноположительных диагнозов [204].

По результатам УЗИ выделяется форма ЗРП (симметричная, асимметричная и смешанная) [52, 53]. Согласно исследованиям, проведенным D. Basel et al. (1987) форма ЗРП в большей степени определяется тяжестью и длительностью неблагоприятного воздействия, чем причиной, вызвавшей эти нарушения.

В работах большинства отечественных специалистов принято использование отставания размеров плода в неделях по данным УЗИ от гестационного срока для оценки степени ЗРП (1 степень – на 2 недели, 2 степень – на 3-4 недели, 3 степень на 4 и более недель). Другими авторами рекомендовано использование процентильных значений для массы плода, рассчитанной по формуле F. Hadlock (вес менее 10 перцентиля – 1 степень, менее 5 – 2 степень, менее 3 – 3 степень) [47]. В тоже время оценка тяжести ЗРП по степеням в зависимости от отклонения размеров или массы может быть не объективной в силу возможности индивидуальных отклонений для каждого плода, в связи, с чем в работах зарубежных специалистов степени ЗРП, как правило, не выделяются [84, 118, 122, 160, 208].

Для оценки функционального состояния системы «мать-плацента-плод» проводится доплерометрия, плацентометрия и оценка количества околоплодных вод. ДППМ маточно-плацентарного кровотока (МПК) позволяет оценить величину периферического сопротивления сосудистого русла, определяющего диастолический компонент показателей кривых скоростей кровотока (КСК) маточных артерий (МА). В настоящее время использование ДППМ МПК, с расчетом пульсационного индекса МА, рекомендуется с 11-14 недель беременности, как одного из компонентов скринингового исследования для прогнозирования ПЭ и ЗРП [50, 69]. Существуют различные мнения по поводу оценки дикротической выемки в

фазу поздней диастолы как качественного признака нарушения кровотока в МА [50, 229]. По данным F. Prefumo et al. (2010) из 169 случаев регистрации дикротиической выемки в 11-14 недель беременности более чем в 90% случаев произошла спонтанная нормализация показателей КСК МПК, что ставит под сомнение использование этого критерия в ранние сроки беременности.

ДППМ артерии пуповины позволяет оценить состояние микроваскулярной сети плодовой части плаценты. Патологические КСК в АП характеризуются низкой диастолической скоростью кровотока, вплоть до полного исчезновения диастолического компонента, или появления реверсного кровотока. Появление патологических КСК в АП свидетельствует об увеличении периферического сопротивления плаценты, вследствие облитерации микрососудов ворсинчатого дерева. Появление отрицательного/реверсного диастолического кровотока в АП является предиктором перинатальной смертности [53, 175, 208, 209, 210].

Оценка кровотока в грудном отделе аорты плода проводится после 22 недель беременности, так после этого срока кривые скоростей кровотока в аорте приобретают типичный для артериальных сосудов вид. Показатели кровотока в аорте определяются состоянием периферического сосудистого русла плода и насосной функции сердца. Изменения показателей кровотока возникают вследствие возрастания периферической сосудистой резистентности и компенсаторного уменьшения резистентности сосудов головного мозга. Патологические КСК характеризуются низкими скоростями конечного диастолического кровотока, вплоть до полного исчезновения или появления ретроградного диастолического компонента [1, 2, 4, 53]. Выраженные проявления централизации кровообращения приводят к ишемическим поражениям внутренних органов. При отсутствующем диастолическом кровотоке в аорте достоверно чаще регистрируется некротический энтероколит, почечная недостаточность и внутрижелудочковые кровоизлияния [4, 53]. При этом появление ретроградного кровотока прямо коррелирует с неблагоприятными перинатальными исходами [114]. F. Figueras и соавторы (2009) определили, что появление нулевого и ретроградного диастолического кровотока в груд-

ном отделе аорты предшествует в среднем на неделю появлению изменений в КСК венозного протока [118].

Большое значение придается изучению КСК сосудов головного мозга плода, наиболее изученным является средняя мозговая артерия (СМА). Патологические изменения показателей скоростей кровотока в СМА характеризуются повышением диастолической скорости кровотока, что выражается в снижении численных значений индексов сосудистого сопротивления в мозговых сосудах [1, 4, 53]. Увеличение мозгового кровотока, как проявление компенсаторной централизации кровообращения при внутриутробной гипоксии, заключается в перераспределении крови с увеличением интенсивности кровоснабжения жизненно значимых органов (полушария мозга, миокард, надпочечники) [132, 172, 202]. При срыве механизмов адаптации на фоне выраженной гипоксии плода диастолическая скорость может снижаться до нулевых и отрицательных значений [1, 4]. Получены разноречивые данные о влиянии снижения периферического сосудистого сопротивления головного мозга на перинатальные исходы. По мнению некоторых авторов, изменения мозгового кровотока снижают компенсаторные возможности новорожденного [97, 132, 172, 202, 212]. В тоже время, исследование, проведенное F. Y. Chan et.al. (1996), показало отсутствие неврологических нарушений в возрасте двух лет, у детей, перенесших централизацию кровотока в антенатальном периоде.

Венозный проток (ВП) является прямой коммуникацией между пупочной веной и центральной венозной системой, через которую в обход печеночной циркуляции формируется поток хорошо оксигенированной крови. Проведенные исследования показали, что изменения профиля спектра скоростей кровотока в ВП при внутриутробной гипоксии, достоверно приводят к снижению скорости кровотока в фазу сокращения предсердий [2, 4, 53, 119]. Объяснением данному механизму служит перераспределение объема артериального притока: увеличение объема кровотока, шунтируемого через ВП за счет уменьшения объема крови, поступающей в печень. Этот механизм направлен на увеличение притока артериальной крови к левому предсердию и, соответственно, улучшение кровоснабжения го-

ловного мозга и миокарда. Изменение показателей кровотока в ВП коррелирует с рН крови плода и ассоциировано с риском перинатальной смертности [108, 177]. Предложены различные показатели для измерения КСК в ВП, но в настоящее время наиболее часто применяется его качественная оценка: при динамическом наблюдении за глубоко недоношенными плодами с ЗРП и критическом состоянии кровотока в АП, возможно пролонгирование беременности при сохраненном антеградном кровотоке в ВП фазу сокращения предсердий [2, 4, 53, 189].

Проявлением декомпенсированного состояния плода является развитие сердечной недостаточности [210, 219]. Нарушения внутрисердечной гемодинамики характеризуются снижением кровотока через клапаны сердца, увеличения значений индекса диастолической функции правого и левого желудочка (соотношение E/A) с формированием профиля спектра скоростей кровотока «по взрослому типу», наличием функциональной недостаточности трикуспидального клапана. Индекс E/A отражают сердечную преднагрузку, в то время показатели кровотока через выводящие тракты правого и левого желудочков отражают сердечную постнагрузку. Правый желудочек обеспечивает поступление низко оксигенированной (смешанной) крови в нисходящую аорту и плодовую часть плаценты, а левый желудочек высоко оксигенированной крови к головному мозгу и миокарду, а также к верхним конечностям [3, 4, 131, 132].

Проведенные ранее исследования убедительно показали, что нарушения внутрисердечной гемодинамики, характерны для плодов с ЗРП, как в сочетании, так и без ПЭ [31, 104, 105, 131, 168, 210]. В то же время не существует однозначного мнения о влиянии преэклампсии на сердечную функцию плода. Согласно данным, полученным F. Crispi et al. (2009), при ЗРП нарушается внутрисердечная гемодинамика, но влияние ПЭ на эти процессы отсутствует [110]. Исследования, проведенные Q. Zhou et al. (2012), показали, что использование тканевого доплера (TDI) позволяет выявлять снижение диастолической функции сердца плода при ПЭ и/или ЗРП, развивающейся в сроке 28 и более недель беременности вследствие высокого сосудистого сопротивления в плаценте [230]. L. Karadeniz et al. (2010) выявили увеличение показателя тропонина-T (белка, включённого в про-

цесс регуляции мышечного сокращения) в крови пуповины плода при преэклампсии [139]. F. Drude et al. (2011) показали, что сердечная дисфункция у детей, матери которых перенесли преэклампсию, может выявляться в возрасте от 5 до 8 лет [116].

В настоящее время общепринятой считается схема последовательных изменений артериальной и венозной гемодинамики в ответ на внутриутробную гипоксию [4, 88]. Согласно данным, полученным М. И. Агеевой (2008) в патогенезе нарушения гемодинамики плода можно выделить следующие этапы: 1) активация механизмов адаптации (миокардиальный и цереброваскулярный рефлекс); 2) централизация кровообращения (снижение диастолической скорости кровотока в аорте); 3) перераспределение объема артериального притока (патологические значения показателей в ВП; 4) сердечная декомпенсация [3]. Представление о последовательных изменениях гемодинамики плода в ответ на внутриутробную гипоксию лежит в основе выбора оптимального срока родоразрешения при внутриутробном страдании плода.

При ультразвуковой оценке околоплодных вод принято использование расчета индекса амниотической жидкости (ИАЖ) [10, 49]. Появление маловодия при ЗРП обусловлено как нарушением продукции околоплодных вод плацентой и оболочками, так и снижением экскреции фетальной мочи, вследствие нарушения функции почек плода. Согласно данным F. A. Manning et al. при ЗРП количество околоплодных вод уменьшается в 89% случаев, данным В. Е. Радзинского и соавт. в 86 % случаев [65].

По результатам ряда проведенных исследований установлено, что в 27-64% случаев при ЗРП наблюдаются ультразвуковые признаки «преждевременного созревания» плаценты, и степень их выраженности прямо пропорциональна тяжести ЗРП [39, 223]. В тоже время результаты патоморфологического исследования плацент свидетельствует, что незрелость ворсинчатого дерева выявляются в 92% случаев при ранней ЗРП. При ПЭ патологическая незрелость ворсинчатого дерева плаценты выявляется в 25,8% случаев, диссоциированный созревание ворсинчатого дерева в 28,9% случаев [29,32]. Таким образом, УЗИ не позволяет оценить

степень зрелости ворсинчатого дерева, а отражает зрелость плаценты как органа в целом, т. е. формирования котиледонов, септ, базальной пластинки и других структур [41]. При оценке толщины плаценты было установлено, что уменьшение толщины плаценты может предшествовать ЗРП, что связано с нарушением процессов ангиогенеза плаценты [162, 192].

Определение биофизического профиля плода (БФПП), предложенного впервые Manning и соавт. (1980), включает балльную оценку дыхательных движений, двигательной активности, мышечного тонуса плода, количества околоплодных вод и нестрессового теста по КТГ. N. Al. Qahtani (2011) отмечает сложность комбинированной оценки всех компонентов БФПП [88]. Кроме того, A. A. Baschat et al. (2001) показали, что БФПП в 90% случаев становится патологическим через 48-72 часа после появления нарушений в венозном протоке. Согласно исследованию, проведенному А. Г. Тришкиным, Н. В. Артымук и соавт. параметры, определяемые при оценке БФПП, имеют большое количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов при диагностике плацентарной недостаточности, при этом отсутствуют показатели, которые одновременно обладают высокой чувствительностью и специфичностью [76]. В настоящее время убедительных данных в отношении эффективности использования БФПП получено не было [91, 118].

Кардиотография является одним из ведущих методов оценки состояния плода. Визуальная оценка КТГ проводится с применением балльной системы Фишера в модификации Кребса, включающая оценку частоты базального ритма, амплитуды мгновенных осцилляций, частоты осцилляций, количество акцелераций и децелераций за 30 минут, число шевелений плода за 30 минут [25]. Достоверность результатов получаемых с применением балльных систем, составляет около 75% [28]. Филиппов и соавт. (2005), выявили более низкие показатели информативности КТГ при ЗРП: чувствительность – 43,84%, специфичность – 77,33%.

Применение метода автоматизированной антенатальной КТГ позволяет устранить субъективизм и повысить надежность оценки состояния плода [12, 17, 36, 42]. Приборы с автоматическим анализом могут распознавать патологическое

состояние плода с 26-28 недель беременности, а в некоторых случаях и ранее. В 1977 году английские ученые Dawes и Redman предложили метод оценки КТГ, основанный на анализе параметра STV («short-term variation», т. е. «кратковременная вариабельность»). На основании анализа 8000 кардиотокограмм и сопоставления их с состоянием новорожденных, были сформированы критерии, получаемые на основе анализа параметра STV, которые позволяли прогнозировать дальнейший ход беременности. STV – это показатель разности между средними пульсовыми интервалами, зарегистрированными в течение предыдущего и последующего промежутка, равного 1/16 минуты. STV синтетический показатель, расчет которого доступен лишь автоматизированным системам. Согласно критериям, Dawes-Redman среднее значение показателя STV у здорового плода составляет 9 мс, а нижняя граница нормы, в используемом мониторе «Sonicaid TEAM» 4 мс. Верхней границы нормы для STV в антенатальном периоде нет. При ухудшении состояния плода значения показателя имеют тенденцию к снижению со скоростью около 0,58 мс в день, в тяжелых случаях она может достигать 1,01 мс в день, а в терминальной стадии – 2,2 мс. Состояние плода при значениях $STV < 2,6$ мс расценивается как претерминальное. Значения STV от 2,6 мс до 3 мс означают высокую степень риска патологии плода. Интервал значений от 3 мс до 4 мс является пограничным [17].

Поиску достоверных ультразвуковых критериев оптимальных сроков родоразрешения при ранней преэклампсии и ЗРП посвящены многие исследования зарубежных специалистов. Согласно результатам рандомизированного исследования GRIT (2003) при ранней ЗРП, мониторинг плода должен проводиться с использованием доплерометрии АП, БФПП, компьютеризированной КТГ и показателей кровотока в СМА. Baschat et al. (США, 2007) выявлено, что значимыми параклиническими предикторами перинатальной смертности стали показатели кровотока в ВП и рН крови пуповины после рождения. По мнению J. Brodzski et al. (Швеция, 2009) показанием к родоразрешению является наличие нулевого/реверсного конечного диастолического кровотока в АП и /или нулевого/реверсного кровотока в ВП, а так же низкая вариабельность и/или поздние де-

целерации по результатам КТГ. При использовании данных критериев в сроке 24-30 недель уровень выживаемости новорожденных составил 90%, а детский церебральный паралич в возрасте до двух лет диагностировался не чаще, чем у недоношенных новорожденных без ЗРП, рожденных до 30 недель (14% и 11%). Единственное существенное различие найдено было в более высокой частоте заболеваний легких у гипотрофичных новорожденных [98].

Результаты, полученные AL. Qahtani (Саудовская Аравия, 2011), свидетельствуют, что влияние недоношенности до 27 недель настолько сильно, что затмевает любую прогностическую ценность аномальных оценок доплеровских показателей. После 27 недель, патологические показатели кровотока в венозном протоке являются лучшими предикторами перинатального исхода и критериями для досрочного родоразрешения [88].

Согласно рекомендациям С. Lees et al. (TRUFFLE) в качестве критериев для родоразрешения в сроке 32-34 недели необходимо использование реверсного кровотока в АП, в сроке менее 32 недель наличие нулевого или реверсного компонента в венозном протоке и патологический тип КТГ [152].

Медицинское Общество Матери и Плода (США, 2012) рекомендует в качестве критериев для досрочного родоразрешения при ЗРП использовать степень тяжести нарушения кровотока в АП. При нулевом диастолическом компоненте в АП родоразрешение рекомендуется проводить после подготовки легких плода в сроке 34 и более недель. При наличии реверсного кровотока родоразрешение проводится после подготовки легких в сроке 32 и более недель [199].

М. V. Senat et. al (Франция, 2013) рекомендуют решать вопрос о родоразрешении по поводу ЗРП до 32 недель, с учетом срока беременности, результатов автоматизированного анализа КТГ, доплерометрии АП и СМА [194]. В исследованиях V. Serra et. al. (2008) было показано, что уменьшение показателя STV при задержке роста глубоко недоношенного плода коррелирует с изменениями кислотно-основного состояния при рождении и может предсказать наличие ацидемии. Наиболее достоверная корреляция была получена при снижении показателя STV менее 3,0 миллисекунд [197]. Согласно данным, полученным Maeda Mde F. et al

(2013) показатели автоматизированной КТГ имеют позитивную корреляцию с рН крови новорожденного сразу после рождения и в сочетании показателями КСК венозного протока могут достоверно свидетельствовать об ацидемии плода [158].

В нашей стране проблема выбора срока родоразрешения в интересах плода при тяжелой преэклампсии и ЗРП изучена не так широко. Согласно рекомендациям национального руководства при ЗРП необходимо проведение УЗИ через 7–14 дней, ДПМ кровотока в системе мать-плацента-плод каждые 3–5 дней, кардиомониторное наблюдение ежедневно. При декомпенсированной форме ПН (ЗРП II и III степени, отсутствие диастолического компонента кровотока и/или ретроградный кровоток в артерии пуповины, выраженные признаки гипоксии плода поданным КТГ) показано досрочное родоразрешение путём операции КС. При II степени ЗРП показания к абдоминальному родоразрешению определяются состоянием плода и сопутствующей акушерской патологией [6].

Критерием для родоразрешения при ЗРП на сегодняшний день согласно рекомендациям М. В. Медведева и соавт. является появление патологических типов КТГ в любом сроке беременности и/или наличие постоянного отрицательного диастолического компонента в аорте и/или реверсный диастолической кровотока в АП. При глубокой недоношенности и критическом нарушении в артерии пуповины возможно пролонгирование беременности при сохраненном антеградном потоке в ВП [53].

В качестве критериев для родоразрешения М. И. Агеевой предлагается использование патологических показателей кровотока в СМА, грудной аорте и ВП плода. При нормальных показателях кровотока в венозном протоке, показана госпитализация для подготовки к родам в плановом порядке, возможно пролонгирование беременности с мониторным контролем каждые 3–4 дня [4].

На сегодняшний день информативность ультразвуковых методов оценки состояния плода достаточно высока. В тоже время показатели перинатальной заболеваемости и смертности при преэклампсии и ЗРП не имеют тенденции к снижению. Выявление особенностей гемодинамических реакций плода при разных патогенетических вариантах плацентарной недостаточности, таких как ЗРП, в соче-

тании или без ПЭ, а также при ПЭ без ЗРП, позволит повысить эффективность широкодоступных методов оценки состояния плода.

Резюме

Родоразрешение до 34 недель при прогрессирующей дисфункции плаценты, манифестирующей тяжелой преэклампсией и задержкой роста плода, сопровождается высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов. Усовершенствование методик прогнозирования преэклампсии и ЗРП, с учетом возможности широкого применения на амбулаторном этапе, позволит проводить профилактические мероприятия и раннюю диагностику данных осложнений беременности, до развития критических состояний матери и/или плода.

Проблема оптимизации выбора срока родоразрешения при преэклампсии и/или ЗРП с учетом влияния глубокой недоношенности, стала еще более актуальной после перехода РФ на рекомендованные ВОЗ критерии живорожденности, неонатальной и младенческой смертности. Необходимо проведение исследований, направленных на изучение особенностей гемодинамических реакций плода в ответ на внутриутробную гипоксию при преэклампсии и/или ЗРП как факторов риска перинатальных потерь и тяжелых ПП ЦНС с учетом срока беременности, что позволит оптимизировать выбор срока родоразрешения в интересах плода.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Для достижения цели диссертационной работы нами было проведено исследование на базах КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» (ПЦ (к) АК) (главный врач Ершова Е.Г.) и КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» (главный врач Леценко В.А.) с 2009 по 2014 годы. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и включало три этапа (рисунок 2.1).

На первом этапе проведен анализ структуры и исходов родоразрешений до 34 недель беременности, в условиях работы стационара III уровня оказания помощи беременным и новорожденным, согласно критериям живорождения, рекомендованным ВОЗ [61]. Анализ осуществлялся на основании данных об исходах родов 303 пациенток, завершивших беременность в сроке до 34 недель, из которых были выделены все случаи родоразрешений по поводу преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, и оценены их частота, структура и исходы для плодов и новорожденных.

І этап

Ретроспективный анализ родоразрешений до 34 недель в стационаре III уровня и выявление частоты, структуры и исходов для плодов и новорожденных при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода (n=303).

II этап

Прогнозирование осложнения беременности ранней преэклампсией и/или задержкой роста плода и оптимизация выбора срока родоразрешения (n=444)

- Выявление клинических и параклинических факторов риска и построение алгоритмов прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и/или ЗРП, требующих родоразрешения до 34 недель:
 - **основная группа**–преэклампсия и ЗРП (n=84);
 - **группа сравнения I** – ЗРП (n=94);
 - **группа сравнения II** – преэклампсия (n=80);
 - **группа контроля** – самопроизвольные преждевременные роды (n=186).
- Выявление клинических и эхоскопических факторов риска неблагоприятных исходов (**мертворождений (n=28)**; **неонатальной смертности (n=51)**; **тяжелых ПП ЦНС (n=39)**) и построение алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения в интересах плодов и новорожденных при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода в сроке до 34 недель беременности.

III этап

Оценка эффективности алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения в интересах плодов и новорожденных при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода в сроке до 34 недель (n=92):

- **основная группа** – родоразрешение выполнено в соответствии с алгоритмом (n=52);
- **группа контроля** – ведение без применения алгоритма (n=40).

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На **втором этапе** исследования проводилось: 1) выявление клинических и параклинических факторов риска осложнения беременности ранней преэклампсией и/или задержкой роста плода и построение математических моделей алгоритмов прогнозирования развития тяжелой преэклампсии и/или ЗРП, требующих родоразрешения до 34 недель; 2) выявление клинических и эхоскопических факторов риска неблагоприятных исходов и построение алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения в интересах плодов и новорожденных при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода в сроке до 34 недель беременности.

Для выявления факторов риска ранней преэклампсии и/или ЗРП ретроспективно у 444 пациенток, родоразрешенных до 34 недель беременности, проведена ретроспективная оценка клинических характеристик, результатов ультразвуковых и лабораторных исследований в сроки 11-14 и 18-21 неделя беременности. Все пациентки наблюдались в женских консультациях городов и районных центров Алтайского края согласно приказам МЗ РФ №808 от 2.10.2009 г и N 572 от 1.11.2012 г. и были родоразрешены в перинатальном центре Алтайского края в период 2009-2014 гг. В зависимости от клинической и параклинической оценки течения беременностей сформированы три группы сравнения.

К основной группе были отнесены 84 пациентки. **Критерии включения в основную группу:** 1. Родоразрешение до 34 недель беременности по поводу тяжелой преэклампсии и дистресса плода с наличием признаков гипотрофии по результатам обследования в неонатальном периоде. 2. Добровольное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения из основной группы:** многоплодная беременность, хромосомные заболевания и пороки развития плода.

К первой (I) группе сравнения были отнесены **94** пациентки. **Критерии включения в I группу сравнения:** 1. Родоразрешение до 34 недель беременности по поводу дистресса гипотрофичного плода с наличием признаков гипотрофии по результатам обследования в неонатальном периоде. 2. Добровольное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения из I группы сравнения:** осложненное преэклампсией течение беременности, многоплодная беременность,

хромосомные заболевания и пороки развития плода.

Ко второй (II) группе сравнения было отнесено **80** пациенток. **Критерии включения во II группу сравнения:** 1. Родоразрешение по поводу тяжелой преэклампсии до 34 недель. 2. Добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из II основной группы: наличие признаков гипотрофии новорожденного, многоплодная беременность, хромосомные заболевания и пороки развития плода.

Группу контроля составили **186** пациенток. **Критерии включения в группу контроля:** 1. Спонтанные роды через естественные родовые пути в сроке до 34 недель. 2. Добровольное согласие на участие в исследовании. **Критерии исключения из группы контроля:** многоплодная беременность, хромосомные заболевания и пороки развития плода, преждевременное излитие околоплодных вод, осложненное преэклампсией и задержкой роста плода течение беременности.

Выявление особенностей гемодинамических нарушений в зависимости от вариантов развития плацентарной дисфункции проводилось на основании ретроспективной оценки состояния фетоплацентарного комплекса, (ультразвуковая фетометрия, плацентометрия, количество околоплодных вод, ДПМ маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков за 1-2 сутки до родоразрешения) у 44 пациенток сравниваемых групп. **Проспективное** исследования функционального состояния плодов (внутриплодовой гемодинамики и кардиотография) за 1-2 сутки до родов было проведено **96** пациенткам основной группы и групп сравнения.

Для выявления **факторов риска неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных** проведено исследование "случай – контроль" с оценкой особенностей течения беременностей 258 пациенток, родоразрешенных до 34 недель по поводу тяжелой ПЭ и/или дистресса гипотрофичного плода. Для выявления **факторов риска мертворождения** при ранней преэклампсии и/или ЗРП, из всех пациенток основной и групп сравнения было выделено **28** пациенток (**основная группа**), родоразрешенных до 34 недель беременности, имевших перинатальные потери в анте - и интранатальном периоде. **Группу контроля**

составили **230** пациенток, родоразрешенных по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, родивших живых новорожденных.

Для выявления факторов риска **потерь в раннем и позднем неонатальном периодах** из всех пациенток основной и групп сравнения, родивших живых новорожденных (n=230) была выделена **51** пациентка, родоразрешенная по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, новорожденные которых умерли в первые 28 суток после рождения. **Группу контроля** составили **179** пациенток, родоразрешенных по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, новорожденные которых выжили в раннем и позднем неонатальном периоде.

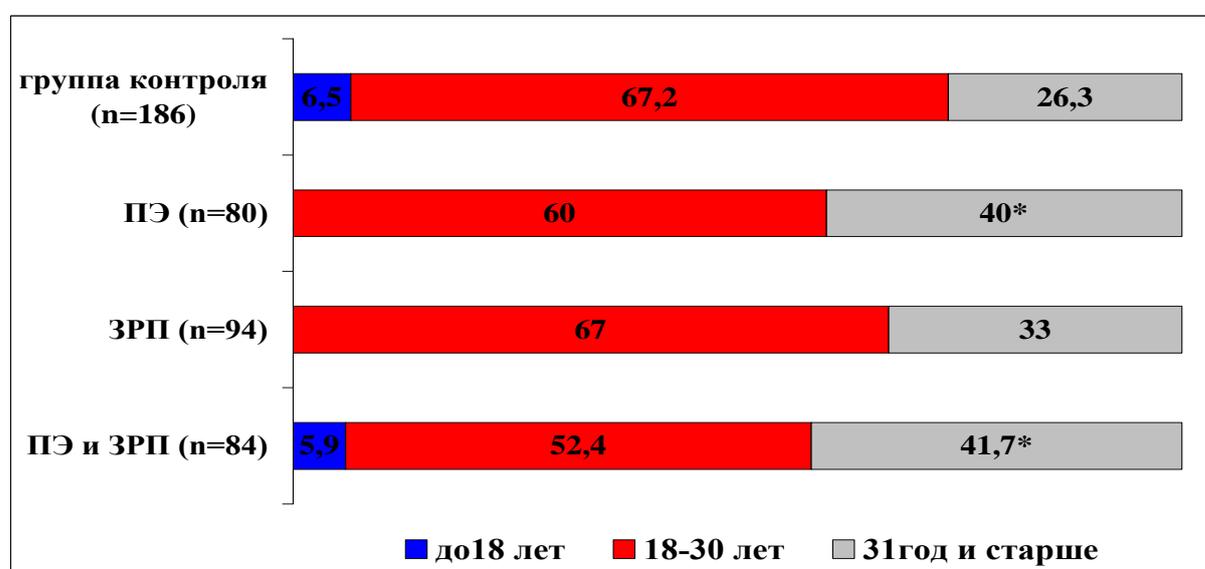
Для выявления факторов риска **тяжелых перинатальных поражений ЦНС** из всех пациенток основной и групп сравнения, родивших живых новорожденных (n=230), были выделены **39** пациенток (основная группа), родоразрешенных по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, новорожденным которых в раннем неонатальном периоде был установлен диагноз тяжелого ПП ЦНС. **Группу контроля** составила **191** пациентка, родоразрешенная по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, у новорожденных которых диагностированы ПП ЦНС средней степени.

На третьем этапе исследования для оценки **эффективности разработанного алгоритма** выбора срока родоразрешения проведено внутрибольничное, нерандомизированное, контролируемое исследование, с участием 92 пациенток, родоразрешенных до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода. **Основную группу** составили **52** пациентки, родоразрешение которых было выполнено в соответствии с рекомендованным алгоритмом выбора срока родоразрешения. В **группу контроля** были включены 40 пациенток, ведение которых осуществлялось без применения алгоритма.

2.2 Общая характеристика объекта исследования

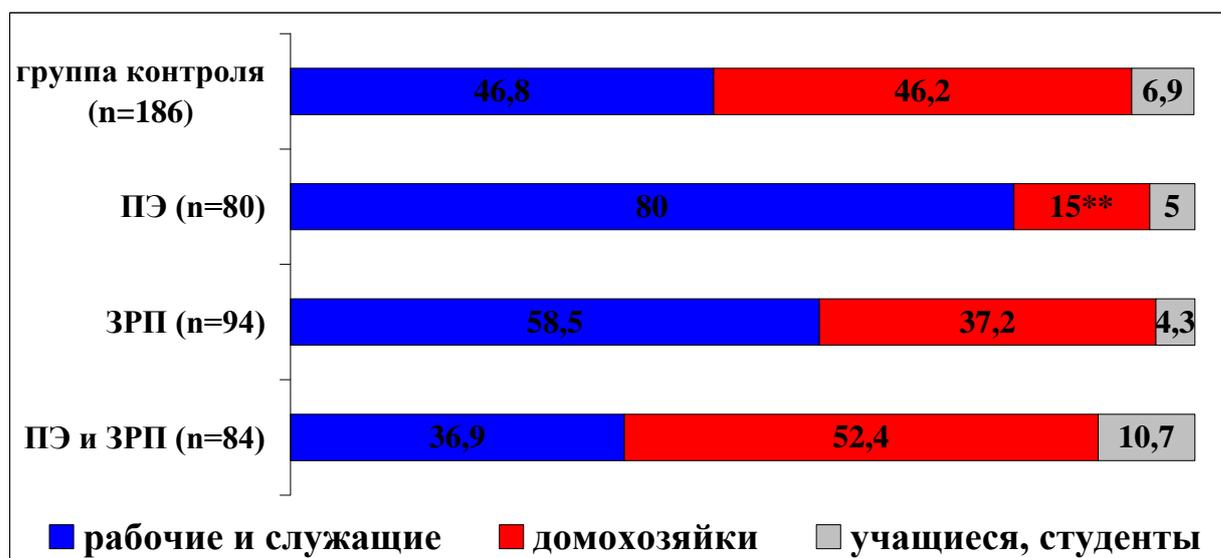
2.2.1 Возрастная и социальная характеристика

Возрастная и социальная характеристика пациенток всех сравниваемых групп на момент наступления беременности представлена на рисунках 2.2 – 2.4. Возраст более 31 года значимо чаще встречался у пациенток с преэклампсией вне зависимости от сочетания/без задержки роста плода, а пациентки с преэклампсией без ЗРП чаще имели рабочие и служащие специальности при минимальной доле домохозяек. Пациентки с ЗРП чаще состояли в незарегистрированном браке, а пациентки с преэклампсией без ЗРП были одинокими.



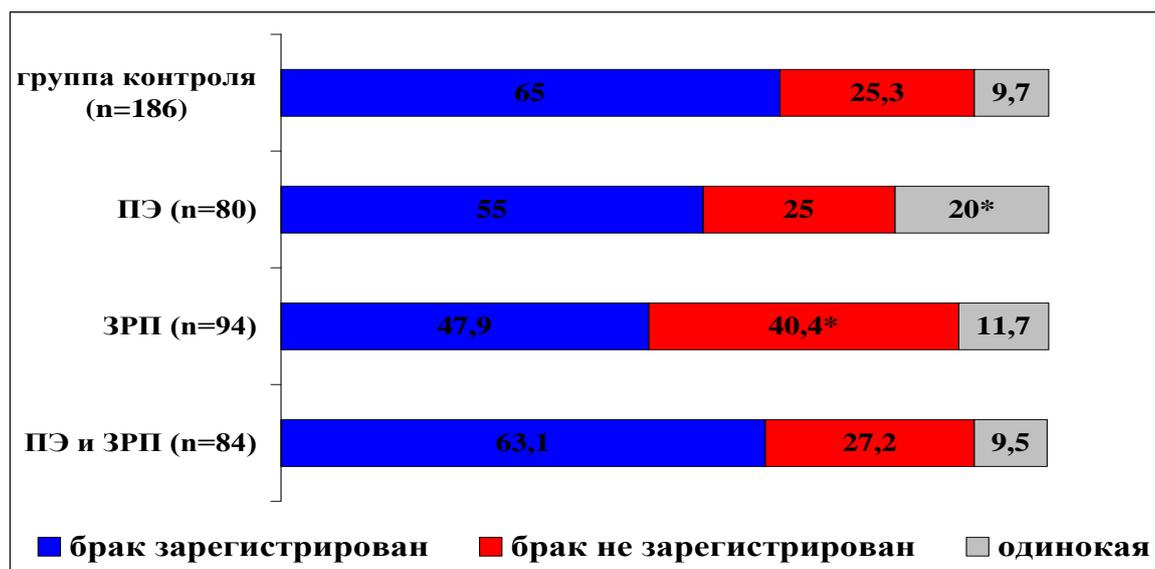
Примечание: здесь и далее ПЭ – преэклампсия; ЗРП – задержка роста плода; * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

Рисунок 2.2 – Возрастная структура пациенток (%) в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода



Примечание: ** – при $p < 0,01$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 2.3 – Социальная структура пациенток (%) в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 2.4 – Семейная структура пациенток (%) в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

2.2.2 Состояние соматического здоровья

Особенности соматического анамнеза пациенток сравниваемых групп отражены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Сопоставление частоты экстрагенитальных заболеваний у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Нозология	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 % (абс.) (3)	Группа контроля n=186 % (абс.) (4)	P
Хроническая артериальная гипертензия	42,9 (36)	28,7 (27)	20,0 (16)	6,5 (12)	P₁₋₂=0,015 P₁₋₃=0,003 P₁₋₄<0,001 P ₂₋₃ =0,602 P₂₋₄<0,001 P₃₋₄=0,002
Заболевания МВС	31,0 (26)	25,5(24)	30,0 (24)	23,1(43)	P ₁₋₂ =0,525 P ₁₋₃ =0,970 P ₁₋₄ =0,224 P ₂₋₃ =0,626 P ₂₋₄ =0,765 P ₃₋₄ =0,302
Сахарный диабет	2,4 (2)	0,0 (0)	42,5 (34)	1,1 (2)	P ₁₋₂ =0,999 P₁₋₃<0,001 P ₁₋₄ =1,000 P₂₋₃<0,001 P ₂₋₄ =1,000 P₃₋₄<0,001
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	51,2 (43)	8,6 (8)	20,0 (16)	9,7 (18)	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃=0,049 P ₂₋₄ =0,921 P₃₋₄<0,001
Хронические заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов	1,2 (1)	12,8 (12)	2,5 (2)	9,1 (17)	P₁₋₂=0,007 P ₁₋₃ =0,966 P ₁₋₄ =0,852 P₂₋₃=0,028 P ₂₋₄ =0,464 P ₃₋₄ =0,807

Примечание: здесь и далее P – статистическая значимость различий; ИМТ– индекс массы тела; МВС – мочевыделительная система

У пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода, значимо чаще, чем у беременных без перечисленных осложнений (группа контроля), выявлялись хроническая артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет. Хронические заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов диагностировались у

пациенток с ЗРП без преэклампсии значительно чаще, чем у пациенток с преэклампсией вне зависимости от сочетания с ЗРП, но без значимых различий с группой контроля.

2.2.3 Гинекологический анамнез

Хронические воспалительные заболевания (ХВЗ) матки и придатков значительно чаще диагностировались в группе пациенток с ЗРП без преэклампсии (27,3%), по сравнению с прочими группами (соответственно 10,7%; 10,0%; 19,4%; $p=[0,002;0,045]$). В то же время заболевания, которые сопровождаются эндокринной дисфункцией (нарушения менструальной функции, миома, эндометриоз и бесплодие) чаще выявлялись у пациенток с преэклампсией и/или ЗРП (20,2%; 19,1% и 20,0%), чем в группе контроля (10,2%; $p=[0,040;0,049]$).

2.2.4 Акушерский анамнез

Статистически значимых различий в группах сравнения по количеству первобеременных (соответственно 26,1%; 35,1%; 30% и 37,6%; $p=[0,089;0,859]$) и первородящих (соответственно 47,6%; 56,4%; 60% и 51,6%; $p=[0,152;0,743]$) выявлено не было. Артифициальные аборт в анамнезе имели место значительно чаще у пациенток в группе с преэклампсией и ЗРП – в 47,6% случаев и ЗРП без преэклампсии – в 47,8% случаев, чем у пациенток только с преэклампсией – в 30% случаев ($p=0,031; 0,025$) и группы контроля – в 32,3% случаев ($p=0,022; 0,016$). Репродуктивные потери (самопроизвольные выкидыши, внематочные беременности, неразвивающаяся беременность) и перинатальная смертность в группе с преэклампсией и ЗРП встречались в полтора раза чаще (36,9 %), чем у пациенток прочих групп (21,3%; 20%; 21,5%; $p=[0,006;0,033]$). Преэклампсия в анамнезе значительно чаще была выявлена у пациенток с преэклампсией и ЗРП (15,5%) и преэклампсией без ЗРП (20%), по сравнению с пациентками с ЗРП без преэклампсии (4,3%) и группой контроля (1,1%; $p<0,001$).

2.2.5 Особенности течения беременности

Течение беременности является отражением функциональной полноценности системы "мать-плацента-плод". Угроза прерывания беременности может быть одновременно как причиной плацентарной недостаточности, так и ее следствием [13, 24, 39]. При проведении анализа течения беременности в нашем исследовании было установлено, что у пациенток основной и обеих групп сравнения угроза прерывания беременности в первом триместре беременности выявлялась достоверно реже (соответственно 21,4%; 29,8%; 20%; $p < 0,001$), чем у пациенток группы контроля, в которой перманентная угроза диагностировалась у каждой второй пациентки (40,3%). Следует отметить, что у пациенток в группе с преэклампсией и ЗРП частота угрозы прерывания беременности снизилась во втором триместре по сравнению с первым (с 21,4% до 10,7%), и диагностировалась значимо реже ($p < 0,001$), чем в прочих группах, где частота угрозы прерывания во втором триместре увеличилась (39,2%; 40% и 59,7%). Таким образом, особенностью течения беременности у пациенток с преэклампсией и ЗРП было снижение частоты угрозы прерывания беременности ко второму триместру по сравнению с первым; для пациенток с ЗРП – одинаковая частота угрозы прерывания в первом и втором триместрах; для пациенток с преэклампсией без ЗРП – увеличение частоты угрозы прерывания беременности ко второму триместру.

2.2.6 Сроки и способы родоразрешения

Средняя длительность госпитализации пациенток до родоразрешения при ранней преэклампсии с ЗРП составила – $3,5 \pm 0,64$ дня; при преэклампсии без ЗРП – $4,0 \pm 0,47$ дня; при ЗРП без преэклампсии – $6,1 \pm 0,46$ дней. Средний срок родораз-

решения у пациенток с преэклампсией и/или ЗРП не имел значимых различий и составил $31,2 \pm 0,29$; $31,2 \pm 0,32$ и $31,1 \pm 0,58$ неделя (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Сроки родоразрешения в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Срок родоразрешения	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 % (абс.) (3)	Группа контроля n=186 % (абс.) (4)	P
26-27 недель	3,6(3)	2,1(2)	3,8(3)	3,8(7)	$P_{1-2}= 0,999$ $P_{1-3}= 0,667$ $P_{1-4}= 0,667$ $P_{2-3}=0,999$ $P_{2-4}= 0,667$ $P_{3-4}= 0,667$
28-31 неделя	57,1(48)	52,1(49)	53,7(43)	45,1(84)	$P_{1-2}= 0,667$ $P_{1-3}=0,999$ $P_{1-4}=0,333$ $P_{2-3}=0,333$ $P_{2-4}=0,333$ $P_{3-4}=0,333$
32-34 недели	39,3(33)	45,8(43)	42,5(34)	51,1(95)	$P_{1-2}=0,667$ $P_{1-3}=0,999$ $P_{1-4}=0,333$ $P_{2-3}=0,667$ $P_{2-4}=0,333$ $P_{3-4}=0,333$

Примечание: статистически значимых различий не выявлено

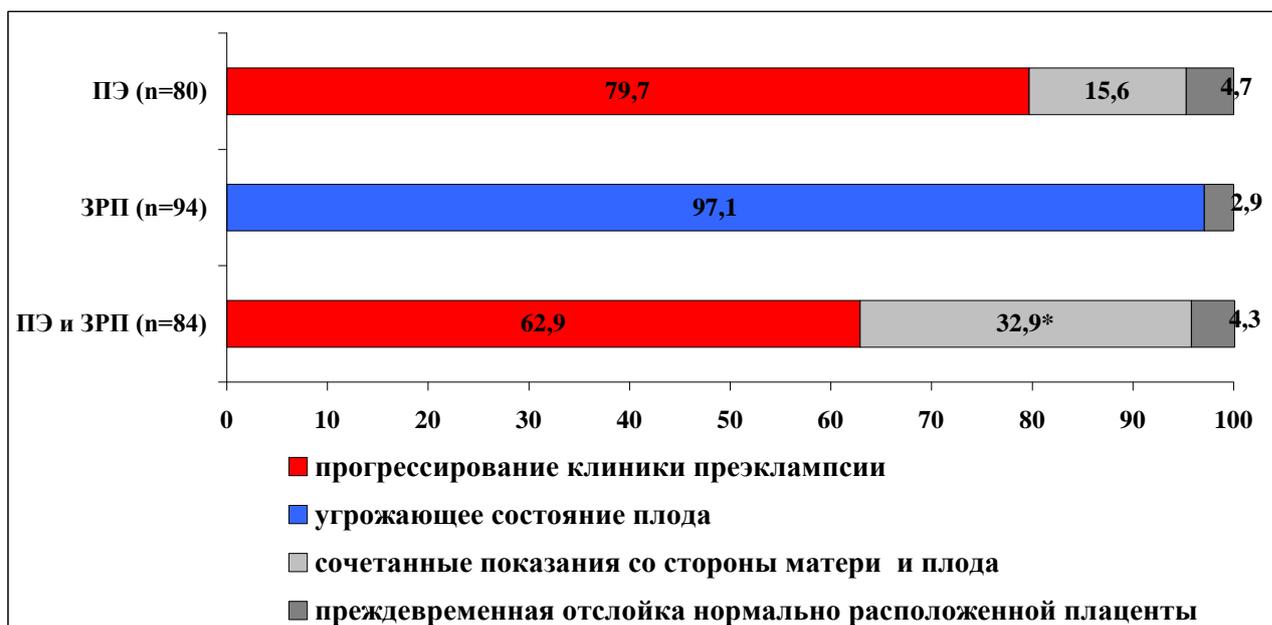
Частота абдоминального родоразрешения имела место без значимых различий в сравниваемых группах (таблица 2.3). Пациентки с ПЭ и ЗРП были родоразрешены оперативным путем в 83,3% случаев, с ЗРП без ПЭ в 73,4% случаев, с преэклампсией без ЗРП в 80,0% случаев. При этом пациентки с преэклампсией значимо чаще родоразрешались путем экстренного кесарева сечения, а пациентки с ЗРП без преэклампсии – оперативным путем в плановом порядке.

Таблица 2.3 – Способы родоразрешения в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Показатель	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 % (абс.) (3)
Экстренное кесарево сечение	57,1 (48)	23,4 (22)*	60(48)
Плановое кесарево сечение	26,2(22)	50,0 (47)*	20(16)
Роды через естественные родовые пути	16,7(14)	26,6 (25)	20 (16)

Примечание: *– $p < 0,001$ по сравнению с основной группой и II группой сравнения

Дистресс плода в группе пациенток с преэклампсией и ЗРП значимо чаще ($p=0,035$), чем в группе только с преэклампсиями, входил в состав показаний для досрочного родоразрешения (рисунок 2.5).



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с основной группой

Рисунок 2.5 – Структура показаний к абдоминальному родоразрешению (частота в %) в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по срокам и способам родоразрешения. Пациентки с ПЭ характеризовались более высокой частотой экстренного оперативного родоразрешения по поводу прогрессирования клиники преэклампсии, тогда как пациентки с ЗРП чаще родоразreshались оперативным путем в плановом порядке по поводу антенатального дистресса гипотрофичного плода. Нарастание признаков внутриутробного страдания плода у пациенток с ПЭ значимо чаще входило в состав сочетанных показаний при наличии ЗРП.

2.2.7 Исходы родоразрешений для плодов и новорожденных

При оценке антропометрических характеристик новорожденных в сравниваемых группах установлено, что средняя масса тела новорожденных с ЗРП не имела значимых различий в зависимости от осложненного ($1251,79 \pm 329,9$ г) и не осложненного ($1267,06 \pm 348,94$ г) преэклампсией течения беременности ($p=0,861$). Средняя масса тела новорожденных от матерей с преэклампсией без ЗРП ($1907,06 \pm 533,89$ г) не имела значимых различий с группой контроля ($1949,09 \pm 259,79$ г.; $p=0,410$). Достоверных различий по половому составу в сравниваемых группах выявлено не было ($p=[0,207;0,937]$).

В основной группе перинатальные потери произошли 46,4% случаев (таблица 2.4). В I группе сравнения перинатальные потери имели место значимо реже в 26,6% ($p=0,009$). Во II группе сравнения перинатальные потери произошли без значимых различий с I группой (18,7%; $p=0,296$), но реже, чем в основной группе ($p<0,001$). Следует отметить, что значимые различия в структуре перинатальной смертности получены за счет более высокой поздней неонатальной смертности, у пациенток с сочетанием ЗРП и ПЭ по сравнению с прочими группами ($p<0,001$).

Таблица 2.4 – Исходы родоразрешений для плодов и новорожденных у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

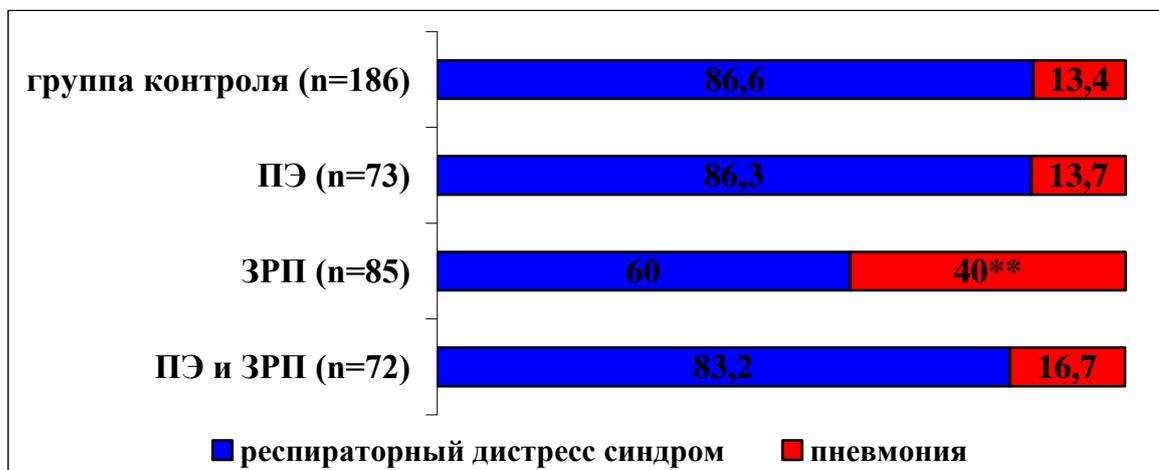
Показатель	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 % (абс.) (3)	Группа контроля n=186 % (абс.) (4)	P
Мертворождения	14,3(12)	9,6(9)	8,7(7)	0,0(0)	P ₁₋₂ = 0,459 P ₁₋₃ = 0,576 P ₂₋₃ = 0,988
Ранняя неонатальная смертность (0-6 суток)	8,3(7)	8,5(8)	5,0%(4)	6,9(13)	P ₁₋₂ = 0,820 P ₁₋₃ = 0,589 P ₁₋₄ = 0,889 P ₂₋₃ = 0,541 P ₂₋₄ = 0,829 P ₃₋₄ = 0,738
Поздняя неонатальная смертность (7-27 суток)	23,8(20)	8,5(8)	5,0(4)	8,1 (15)	P₁₋₂ = 0,031 P₁₋₃ = 0,005 P₁₋₄ < 0,001 P ₂₋₃ = 0,541 P ₂₋₄ = 0,919 P ₃₋₄ = 0,528
ПП ЦНС новорожденных, родившихся живыми	100,0(72)	100,0(85)	100,0(73)	68,8(128)	P₁₋₄ < 0,001 P₂₋₄ < 0,001 P₃₋₄ < 0,001
Из них тяжелые поражение ЦНС	16,7(12)	20 (17)	13,7(10)*	29 (54)	

Примечание: ПП ЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы; * – p<0,05 по сравнению с группой контроля

Оценки по шкале Апгар живых новорожденных на первой (5,63±1,16; 5,42±1,35; 5,54±1,51 и 5,91±0,83 баллов) и пятой минуте (6,26±1,66; 5,67±2,68; 6,23±1,96 и 6,82±0,60 баллов) не имели статистически значимой разницы в сравниваемых группах (p=[0,439;0,989]). Достоверных различий по шкале Сильверман также установлено не было (4,3±1,08; 4,3±1,17; 4,1±1,13 и 4,0±1,24 баллов; p=[0,567;0,876]). В основной группе и группах сравнения все новорожденные имели ПП ЦНС средней и тяжелой степени без статистически значимых различий (таблица 2.4).

У новорожденных с ЗРП, независимо от сочетания с преэклампсией, значимо

чаще была диагностирована гипогликемия (соответственно 33,3% и 40%; $p < 0,001$), по сравнению с новорожденными от матерей с преэклампсией (8,2%) и группы контроля (10,8%). Признаки ВУИ выявлялись у пациенток с ЗРП с идентичной частотой в основной группе (8,3%) и I группе сравнения (8,2%), без значимых различий с группой контроля (10,2%; $p = [0,771; 0,823]$). У новорожденных без ЗРП от матерей с преэклампсией признаков ВУИ выявлено не было ($p = [0,010; 0,036]$). Пневмония значимо чаще диагностировалась у новорожденных с ЗРП, при неосложненном ПЭ течении беременности (рисунок 2.6).



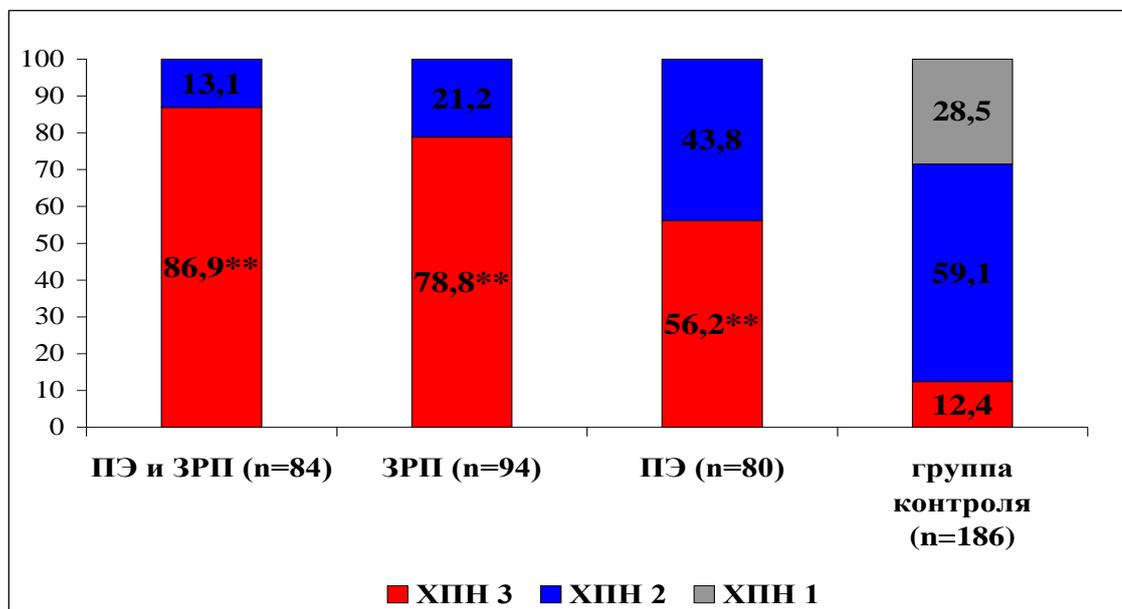
Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 2.6 – Характеристика патологии дыхательной системы новорожденных пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Таким образом, самые неблагоприятные перинатальные исходы имели место у пациенток с преэклампсией и ЗРП, но преимущественно за счет поздней неонатальной гибели. Перинатальные поражения ЦНС средней и тяжелой степени новорожденных выявлялись с одинаковой частотой при осложненном преэклампсией и/или ЗРП течении беременности. У гипотрофичных новорожденных, по сравнению с новорожденными от матерей, родоразрешенных по поводу преэклампсии без ЗРП, значимо чаще диагностировались гипогликемия и признаки ВУИ. У новорожденных с ЗРП при неосложненной преэклампсией течении беременности статистически значимо чаще прочих групп была диагностирована пневмония.

2.2.8 Патоморфологическая характеристика плацент

По результатам патоморфологического исследования (рисунок 2.7) структура хронической ПН в основной группе и группах сравнения была представлена только декомпенсированными и субкомпенсированными формами. Декомпенсированная ПН в группах с ЗРП выявлялась значительно чаще, чем в группе с преэклампсией без ЗРП ($p=[<0,001; 0,003]$) и группе контроля ($p<0,001$). Острая дисфункция плаценты на фоне хронической недостаточности диагностировалась в последах родильниц сравниваемых групп с одинаковой частотой (соответственно 23,8%; 14,9%; 22,5% и 15,1; $p= [0,116;0,989]$).



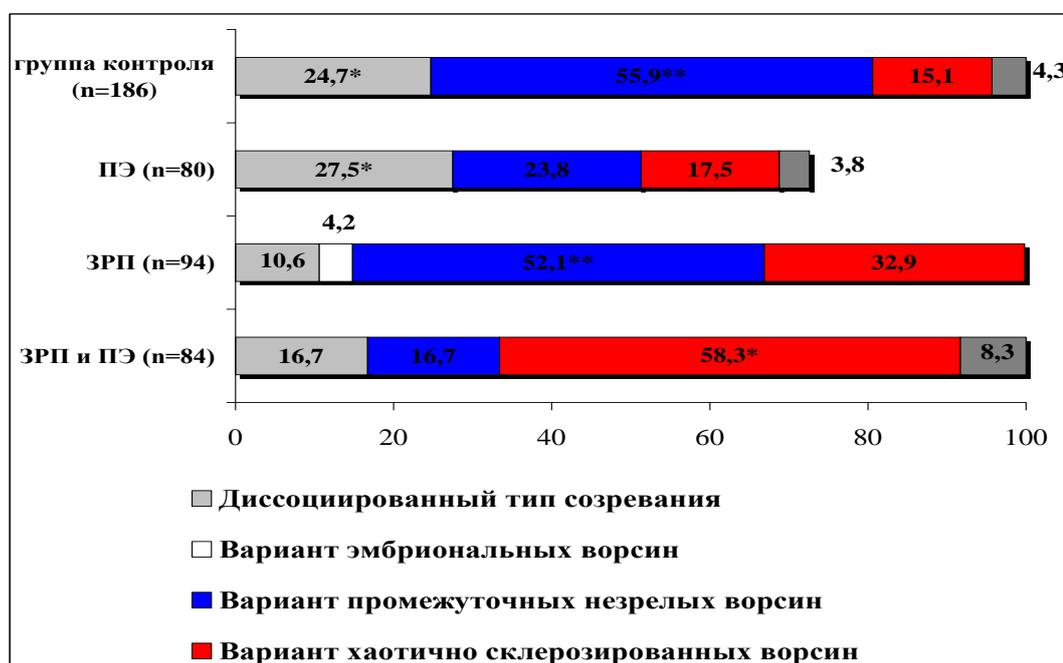
Примечания: * – $p<0,001$ по сравнению с группой контроля; ХПН 1,2,3 – хроническая плацентарная недостаточность 1,2,3 степени

Рисунок 2.7 – Структура (в %) плацентарной недостаточности в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Морфологические нарушения (инфаркты, афункциональные зоны, равномерное сужение и тромбоз) в межворсинчатом пространстве значительно чаще встречались у пациенток с ЗРП и преэклампсией (66,7%; $p=[<0,001;0,003]$), чем у пациенток прочих групп (соответственно 43,6%; 36,3% и 29%).

Признаки инфицирования последа у пациенток с преэклампсиями и ЗРП выявлялись в 50,0% случаев, у пациенток с преэклампсиями без ЗРП в 57,5% случаев, значительно реже чем в группе контроля (73,1%; $p < 0,001$; $p = 0,006$). У пациенток с ЗРП без преэклампсии инфицирование плаценты было выявлено в 61,7% случаев, без значимых различий с прочими группами ($p = [0,069; 0,683]$).

Нарушения созревания ворсинчатого дерева плаценты были установлены в 100% случаев в группах с ЗРП, значительно чаще, чем у пациенток только с преэклампсией (72,5%; $p < 0,001$) и группы контроля (87,1%; $p < 0,001$). Варианты нарушений созревания ворсинчатого дерева представлены на рисунке 2.8.



Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 2.8 – Варианты нарушений созревания ворсинчатого дерева (в %), выявляемые в последах родильниц в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Вариант патологической незрелости в виде хаотично склерозированных ворсин встречался в плацентах основной группы более чем в половине случаев и в I группе сравнения (только ЗРП) в одной трети случаев, значительно чаще, чем в прочих группах ($p = [< 0,001; 0,032]$). Вариант промежуточных незрелых ворсин преобладал в группе с ЗРП без преэклампсии с достоверно более высокой частотой чем

в группе с преэклампсией и ЗРП ($p < 0,001$) и в группе только с преэклампсией ($p = 0,048$), но без значимых различий с группой контроля. Диссоциированный тип созревания ворсинчатого дерева с более высокой частотой выявлялся в последах пациенток без ЗРП: во II группе сравнения (только преэклампсия) и в группе контроля ($p = [0,008; 0,009]$).

В плацентах пациенток с ЗРП, независимо от сочетания с преэклампсией преобладали слабые (соответственно 41,6%; 41,5%; 10,8% и 4,8%; $p < 0,001$), а у пациенток с преэклампсиями и группы контроля умеренно выраженные компенсаторно-приспособительные реакции (соответственно 10,7%; 14,9%; 36,3% и 41,4%; $p < 0,001$).

Таким образом, диагноз плацентарной недостаточности у пациенток основной и групп сравнения был верифицирован по результатам патоморфологического исследования плацент. Плацентарная недостаточность, клинически манифестирующая ПЭ и ЗРП, как показаниями к родоразрешению до 34 недель, гистологически подтверждалась декомпенсированными формами с преимущественным поражением МВП, нарушением созревания ворсинчатого дерева с преобладанием варианта хаотично склерозированных ворсин и слабыми компенсаторно-приспособительными реакциями. Плацентарная недостаточность, проявляющаяся только наличием ЗРП, характеризовалась преобладанием декомпенсированных форм, нарушением созревания плаценты с преобладанием варианта промежуточных незрелых ворсин, при наличии менее чем в половине случаев морфологических изменений в МВП и слабовыраженных компенсаторно-приспособительных реакциях. Плацентарная недостаточность, манифестирующая только преэклампсией, подтверждалась декомпенсированными и субкомпенсированными формами, с морфологическими изменениями МВП в трети случаев, нарушением созревания ворсинчатого дерева с преобладанием диссоциированного типа нарушения созревания и незрелых промежуточных ворсин, при умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных реакциях.

2.3 Методы обследования беременных и новорожденных

2.3.1 Методы анализа медицинской документации

Анализ медицинской документации проводился путем выкопировки данных из первичной медицинской документации с заполнением специально разработанной статистической карты на основе: данных обменно-уведомительных карт беременных УФ 113/У; данных истории родов (ф. № 096(у)) и истории развития новорождённого (ф. 097(у)); результатов гистологического исследования последов.

Всего проанализировано 536 статистических карт, с занесенными данными о социальных характеристиках, соматическом, акушерском и гинекологическом анамнезе, особенностях течения беременности и родов, результатах клинических, параклинических и морфологических методов обследования пациенток новорожденных и плацент.

2.3.2 Методы клинического обследования

Клиническое обследование в группах сравнения проводилось в соответствии с приказами МЗ РФ №808 от 2.10.2009 г и N 572 от 1.11.2012 г., действующими на момент наблюдения пациенток.

Новорожденные обследовались неонатологами по общепринятой методике. Сразу после рождения проводилась оценка по шкале Апгар, оценивались антропометрические данные, выявлялись признаки морфофункциональной незрелости, гипотрофии и степень перинатального поражения ЦНС. Незрелость плода оценивалась по шкале Балларда – определялись морфологические и функциональные признаки. Гипотрофию новорожденного диагностировали при отклонении фетометрических параметров ниже 10-го перцентиля (ВОЗ, 1961) и/или более 1,5 сигм от долженствующих для данного срока гестации, отставании морфологического индекса зрелости на 2 и более недели от истинного гестационного возраста, пондераловый индекс менее 60 [80]. Тяжесть

перинатальных поражений ЦНС оценивалась согласно классификации Российской Ассоциации Специалистов Перинатальной Медицины 2000 г. [33] Критериями степени тяжести поражения ЦНС являлись:

- для **средней степени** тяжести: церебральная ишемия I-II ст., синдром угнетения, синдром возбуждения, гипертензионно-гидроцефальный синдром, умеренный перивентрикулярный отек или ВЖК I ст. по данным нейросонографии;

- для **тяжелой степени**: церебральная ишемия II-III ст., выраженный синдром угнетения/возбуждения, судорожный синдром, плотный перивентрикулярный отек или ВЖК II ст. по данным нейросонографии.

По показаниям новорожденным проводились диагностические, профилактические и лечебные мероприятия согласно стандартам МЗ РФ № 252 от 25.04.2006 г.

2.3.3 Ультразвуковые методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса

Все эхографические исследования были проведены на ультразвуковых приборах VolusonE8 (GE Healthcare), Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея), Acuson S 2000 (Siemens, Германия-США) согласно протоколам, предложенным Российской ассоциацией врачей ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (Медведев М.В., 2011; 2013), практическим рекомендациям и алгоритмам проведения ультразвукового исследования в первом триместре беременности, рекомендованным Фондом Медицины Плода (FMF, 2009).

Количественная характеристика функциональных методов обследования плодов в сравниваемых группах представлена в таблице 2.5.

Срок беременности при проведении УЗИ в первом триместре беременности (11-14 недель) устанавливался по дате последней менструации (при регулярном менструальном цикле) и/или по определению копчико-теменного размера плода. Оценка КСК в МА проводилась при численных значениях КТР плода 45 -84 мм, с использованием методики рекомендованной FMF. При получении трех одинако-

вых КСК МА измерялся пульсационный индекс (вычисляемый автоматически ультразвуковым прибором как отношение разности максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д) скоростей к средней скорости кровотока (М): $ПИ = (С-Д)/М$) и рассчитывалось среднее значение для левой и правой МА. Нарушение кровотока диагностировалось при превышении численных значений ПИ 95 перцентиля для данного срока беременности [126].

Во II триместре беременности (18-21 неделя) и накануне родоразрешения у пациенток сравниваемых групп для выявления ЗРП измеряли бипариетальный размер, окружность головы, окружность живота и длину бедренной кости плода [10,52]. Предполагаемая масса плода вычислялась автоматически компьютером ультразвукового прибора на основании результатов измерения основных фетометрических параметров по формуле, предложенной F.P. Hadlock с соавт. (1984). ЗРП диагностировалась на основании сопоставления численных значений фетометрических показателей с нормативными процентильными показателями для данного срока беременности (М.В. Медведев, 1999) и устанавливалась при наличии предполагаемого веса плода менее 10-перцентиля. На основании данных ультразвуковой фетометрии выделялась симметричная и асимметричная форма гипотрофии плода [52, 53, 54].

Оценку количества околоплодных вод проводили по индексу амниотической жидкости (ИАЖ) согласно нормативам, разработанным Т. Moore, J. Cayle, 1990. Степень зрелости плаценты оценивалась по классификации P. Grannum (1979, 1982). Толщину плаценты оценивали на основании нормативных значений в разные сроки беременности (Е.А. Яковенко, 1994).

При проведении скринингового УЗИ в 18-21 неделю беременности оценивались доплерометрические показатели кровотока в обеих МА и артерии пуповины, с использованием методик, рекомендованных М.В. Медведевым и соавт. [53]. Оценка показателей кровотока в МА и АП проводилась на основании ПИ, полученные значения анализировались в сравнении с нормативными для конкретного срока беременности. Нарушение кровотока регистрировались при превышении ПИ 95-го перцентиля [54, 90, 100, 126].

Оценка тяжести гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилась согласно классификации, принятой Российской ассоциацией врачей УЗД в перинатологии и гинекологии в 2001 г. [53].

При проведении проспективного исследования функционального состояния плодов за 1-2 сутки до родоразрешения оценивались показатели кровотока в средней мозговой артерии, аорте, венозном протоке и внутрисердечная гемодинамика. Нарушение кровотока в СМА констатировалось в тех случаях, когда численные значения ПИ составляют менее 5-го перцентиля нормативных значений [53,54]. При оценке кровотока в аорте плода использовался индекс резистентности (ИР), вычисляемый автоматически ультразвуковым прибором как отношение разности максимальной систолической (С) и конечной диастолической (Д), скоростей к максимальной систолической скорости (С): $ИР = (С-Д)/С$. Нарушение кровотока устанавливалось при превышении ИР 95-го перцентиля [53]. При отсутствии диастолического кровотока в АП исследовался кровоток в венозном протоке. При оценке КСК ВП использовался индекс S/A – отношения максимальной скорости кровотока в желудочковую систолу (S) к максимальной скорости кровотока в течение предсердного сокращения (A). Нарушение кровотока в венозном протоке устанавливалось, когда численные значения индекса S/A превышали референсные значения более 95-го перцентиля [4].

При изучении внутрисердечной гемодинамики проводили измерение скоростей кровотока на уровне клапанов аорты, легочного ствола, атриовентрикулярных клапанов и вычисление индекса диастолической функции желудочков (E/A), где пик E – ранний диастолический – отражает пассивное наполнение желудочков; пик A – поздний диастолический – соответствует активному сокращению предсердий и завершает наполнение желудочков сердца. Полученные показатели скоростей кровотока и индекса диастолической функции желудочков сравнивали с нормативными значениями для срока беременности [8].

Регистрация КТГ проводилась с помощью прибора «Sonicaid TEAM» (Англия). Автоматический анализ полученных кардиотокограмм проводился на основании критериев Доуза-Редмана. Критерии считались соблюденными при: отсутствии децелераций; наличие минимум одного шевеления плода или трех акцелераций.

раций; отсутствие признаков синусоидального ритма; STV – 3 мс или более; наличие либо акцелерации, либо эпизода высокой variability; отсутствие децелераций или ошибок в конце записи [17, 25, 42].

Таблица 2.5 – Количественная характеристика функциональных методов обследования плодов в сравниваемых группах

Метод обследования	Срок (неделя)	Количество исследований			
		Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 (3)	Группа контроля n=186 (4)
I УЗ скрининг	11-14	84	94	80	186
II УЗ скрининг	18-21	84	94	80	186
УЗИ за 1-2 суток до родоразрешения (фетометрия, плацентометрия, ИАЖ, ДПМ МА и АП)	22-34	84	94	80	186
УЗИ за 1-2 суток до родоразрешения (исследование внутриплодовой гемодинамики)	26-34	39	35	22	0
Автоматический анализ КТГ с определением STV за 1-2 суток до родоразрешения	26-34	39	35	22	0

2.3.4 Биохимические исследования крови беременных

Биохимический скрининг материнских сывороточных маркеров заключался в определении концентрации PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein-A) и свободной β -ХГЧ (бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) в сроке 11-14 недель. Исследование показателей проводилось на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» (заведующий к.м.н. А.М. Никонов).

Для определения PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке материнской крови использовался флюорометрический анализатор AutoDELFIA (модель WELLAC 1235-001), предназначенный для количественного анализа клинических наборов DELFIA, основанного на высокоспецифичном лантанидном иммуноанализе с разрешением во времени.

2.3.5 Морфологическое исследование плацент

Гистологическое исследование всех плацент проведено согласно рекомендациям А.П. Милованова (1999) и осуществлялось в патологоанатомическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая детская клиническая больница» (главный врач Смирнов К.В.; заведующий отделением Нестеров Ю.Н.). Всего проведено 444 исследования.

Макроскопическое исследование плаценты включало определение массы и размеров плаценты, описание формы плаценты, оценка состояния плодовой поверхности амниона: место прикрепления, длину, состояние пуповины и плодных оболочек; оценка состояния материнской поверхности. Для гистологического исследования бралось 10 кусочков ткани из разных отделов последа: 2 из оболочек, 2 из диаметрально противоположных концов пуповины, 2 из краевых зон, 4 из центральной части, включая базальную и хориальную пластинки, площадью 1 см каждый. При микроскопическом исследовании проводилась фиксация в формалине, промывание и парафиновая заливка с последующим окрашиванием срезов гематоксилин эозином. При необходимости применялась дополнительная окраска азокармином по методу Маллори.

Проводилось общегистологическое исследование плаценты (базальной и хориальной пластинок, краевых зон), пуповины и плодных оболочек. Выявлялись воспалительные изменения во всех слоях плаценты, нарушения зрелости тканевых структур плаценты, морфологические признаки недостаточности плаценты и компенсаторно-приспособительные изменения.

Оценивалась форма (острая или хроническая) плацентарной недостаточности. При выявлении хронической недостаточности плаценты определялась её степень тяжести:

1-я степень – начальные структурные изменения плаценты, без органомерических сдвигов (масса плода нормальная), объем макропатологии не более 5% материнской поверхности, высокий уровень компенсаторных реакций (ангиоматоз и др.);

2-я степень – явная тенденция к снижению массы плаценты и плода, макропатология порядка 7-15% материнской поверхности, варианты незрелости типа промежуточных дифференцированных ворсин или диссоциированного развития котиледонов, очаговый уровень компенсаторных реакций;

3-я степень – выраженная гипоплазия плаценты, гипотрофия плода, гибель плода или новорожденного, макропатология более 16-20% материнской поверхности, ранние варианты патологической незрелости или преобладание хаотичных, склерозированных ворсин, слабость или отсутствие компенсаторных реакций.

2.3.6 Статистическая обработка полученных результатов

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [11, 19]. Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10, Excel 2007, SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., США; лицензия № 775050001), JMP 7.0 (SAS Institute, США; лицензия № 6883224065) [Hofmann H., 2001].

Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка в случае малых выборок, в случае больших выборок использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Значения интервальных величин, подчиняющихся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. В случае распределения величин отличного от нормального рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR: 25-й и 75-й перцентили). Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F -критерию Фишера. В случае нормального распределения при проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. В случае распределений, не соответствующих нормальному зако-

ну, а также при неравенстве дисперсий, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения числовых данных трех и более групп применяли критерий Краскела-Уоллиса.

Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P < 0,05$. Изменение качественных признаков в динамике наблюдения оценивали с помощью Q-критерия Кохрена.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск развития тяжелой преэклампсии и/или ЗРП, а также неблагоприятных перинатальных исходов, применяли величину отношение шансов (ОШ, Odds Ratio) – отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. ОШ используется для представления результатов мета-анализов и исследований «случай — контроль». Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют низкому риску, более 1 — высокому. ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

Для построения визуальных моделей алгоритмов прогнозирования развития преэклампсии и/или ЗРП использовался метод построения деревьев решений. Данные модели построены с типом ветвления «Полный перебор для одномерных ветвлений по методу CART (Classification and Regression Tree)» при использовании критерия согласия – меры Джини; с параметрами остановки классификации при доле неклассифицированных больных не более 5%, либо по минимальной ошибке классификации. При математическом моделировании в программе JMP 7.0 в режиме Partition использовались следующие параметры: Criterion = Max Significance, Missing Val = Closest.

Для оценки эффективности алгоритмов прогнозирования тяжелой преэклампсии и/или ЗРП, а также эффективности автоматизированной КТГ с расчетом показателя STV в прогнозировании тяжелых ПП ЦНС новорожденных использовали статистический анализ чувствительности (Se) и специфичности (Sp) (таблица 2.6)

(Gardner I. A. et al., 2006; Parshall M. B., 2013; Zweig M. H. et al., 1993). Чувствительность диагностических тестов рассчитывалась по формуле: $Se = 100 * (ИП / (ИП + ЛО))$, специфичность: $Sr = 100 * (ИО / (ИО + ЛП))$.

Таблица 2.6 – Виды результатов параклинических тестов

Результат	Есть заболевание	Нет заболевания	Всего
Положительный	ИП	ЛП	ИП + ЛП
Отрицательный	ЛО	ИО	ЛО + ИО
Всего	ИП + ЛО	ЛП + ИО	ИП + ЛП + ЛО + ИО

Примечание: ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный, ЛО – ложноотрицательный, ИО – истинно отрицательный.

ГЛАВА 3

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И/ИЛИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

3.1 Частота родоразрешений до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода и их исходы для плодов и новорожденных в условиях стационара III уровня

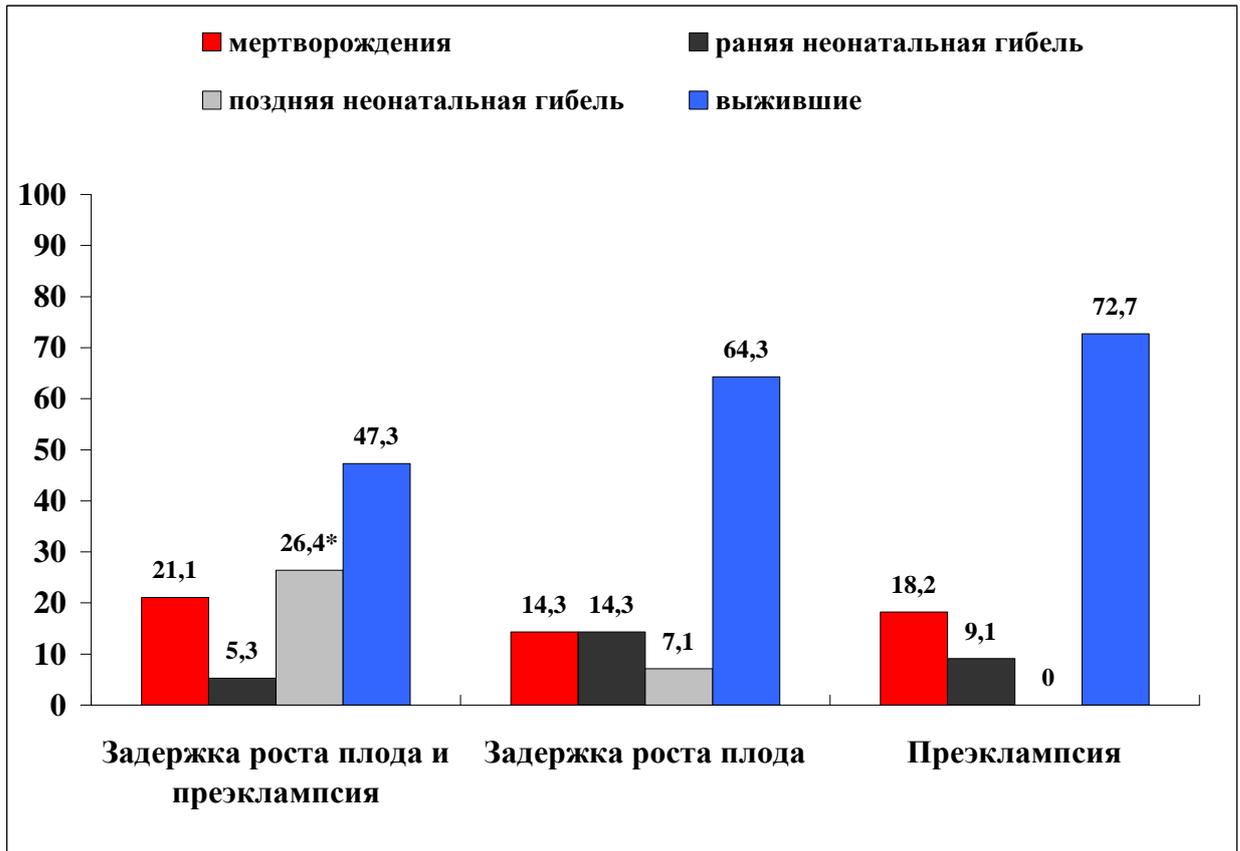
На I этапе нашего исследования для выявления частоты и исходов для плодов и новорожденных родоразрешений по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода в условиях стационара III уровня (первая диссертационная задача) было проанализировано 303 истории родов пациенток, родоразрешенных до 34 недель беременности в КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» в 2013 году. Структура преждевременных родов до 34 недель представлена на рисунке 3.1. По поводу преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода были родоразрешены до 34 недель 63 пациентки (20,8%), в т.ч. при ЗРП в сочетании с преэклампсией 38 пациенток (12,5 %), при ЗРП без преэклампсии 14 пациенток (4,6 %), при преэклампсии без ЗРП 11 пациенток (3,6 %).

Исходы родов для плодов и новорожденных у пациенток, родоразрешенных по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, представлены на рисунке 3.2. Доля мертворождений при родоразрешении по поводу ПЭ и ЗРП составила 21,1 %. В том числе антенатальная гибель плода в 18,4 % случаев – (у 7 пациенток) и один случай интранатальной гибели – 2,6 %.



Рисунок 3.1 – Структура преждевременных родов до 34 недель в условиях стационара III уровня оказания помощи беременным и новорожденным

Анте- и интранатальная гибель плодов была зарегистрирована в единичных случаях при родоразрешении по поводу ЗРП (по 7,1%) и по поводу преэклампсии (по 9,1%), без значимых различий между собой и пациенток с преэклампсией и ЗРП ($p=[0,704;0,999]$). Ранняя неонатальная смертность при родоразрешении по поводу ЗРП и ПЭ, была зарегистрирована в 5,3 % случаев, без значимых различий с родоразрешениями по поводу ЗРП без ПЭ (14,3 %, $p=0,291$) и по поводу ПЭ без ЗРП (9,1 %; $p=0,999$). Поздняя неонатальная смертность при ПЭ и ЗРП на II этапе выхаживания имела место в 26,4% случаев, без значимых различий с родоразрешенными по поводу ЗРП без ПЭ (7,1 %; $p=0,067$), но значимо чаще чем при родоразрешении по поводу преэклампсии, где случаев ПНС не было ($p=[0,037;0,999]$).



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с пациентками с преэклампсией

Рисунок 3.2 – Частота неблагоприятных исходов родов (%) для плодов и новорожденных при родоразрешении до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода в условиях стационара III уровня

Все новорожденные, имели перинатальные поражения ЦНС. Степень тяжести перинатальных поражений ЦНС новорожденных, представлена на рисунке 3.3. Тяжелые перинатальные поражения ЦНС новорожденных имели место без значимых различий у пациенток, родоразрешенных по поводу ЗРП в сочетании с ПЭ и пациенток только с ЗРП в 11,1 % ($p=0,999$). При родоразрешении по поводу преэклампсии тяжелых ПП ЦНС не было диагностировано ($p= [0,555;0,999]$).

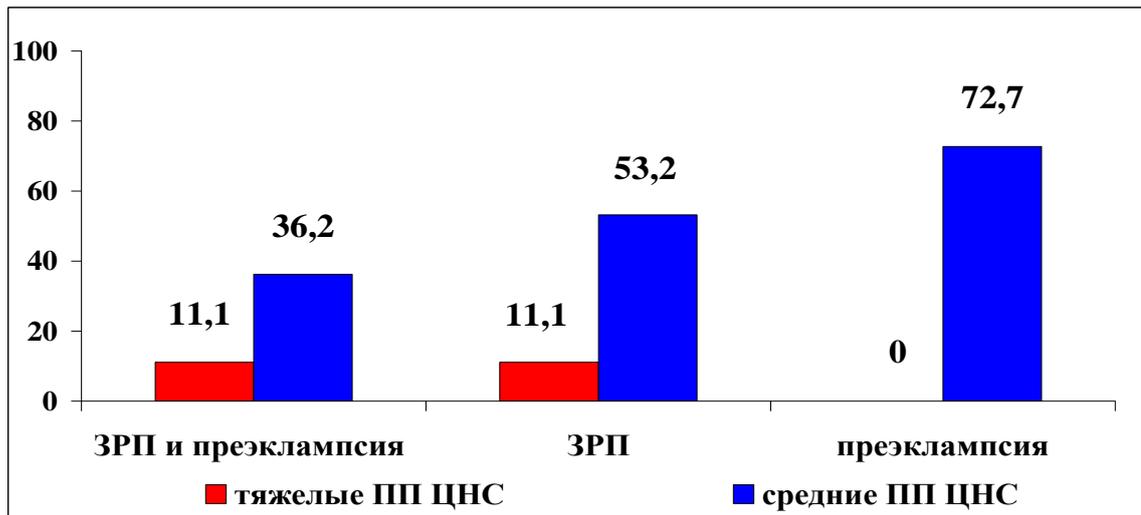


Рисунок 3.3 – Структура перинатальных поражений ЦНС (%) у выживших новорожденных при родоразрешении до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода в условиях стационара III уровня

По результатам первого этапа проведенного исследования было установлено, что в стационаре III уровня Алтайского края родоразрешения до 34 недель пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода составляют 20,8% случаев от всех преждевременных родов до 34 недель. Самые неблагоприятные исходы для плодов и новорожденных имеют место при сочетании преэклампсии с ЗРП (63,8%), из них мертворождения в 21,1% случаев, неонатальная смертность в 31,6 % случаев и тяжелые ПП ЦНС в 11,1% случаев. При ЗРП без преэклампсии неблагоприятные исходы имеют место в 46,8 % случаев, из них мертворождения в 14,3% случаев, неонатальная смертность в 21,4%, тяжелые ПП ЦНС в 11,1% случаев. При преэклампсии без ЗРП частота неблагоприятных исходов составила 27,3%, из них мертворождаемость зарегистрирована в 18,2 %, ранняя неонатальная смертность в 9,1% случаев, тяжелых ПП ЦНС и поздней неонатальной смертности не было.

3.2 Выявление клинических и параклинических факторов риска тяжелой преэклампсии и/или задержки роста плода, требующих родоразрешения до 34 недель

На втором этапе нашего исследования для решения второй диссертационной задачи мы провели ретроспективный анализ анамнестических характеристик пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода,

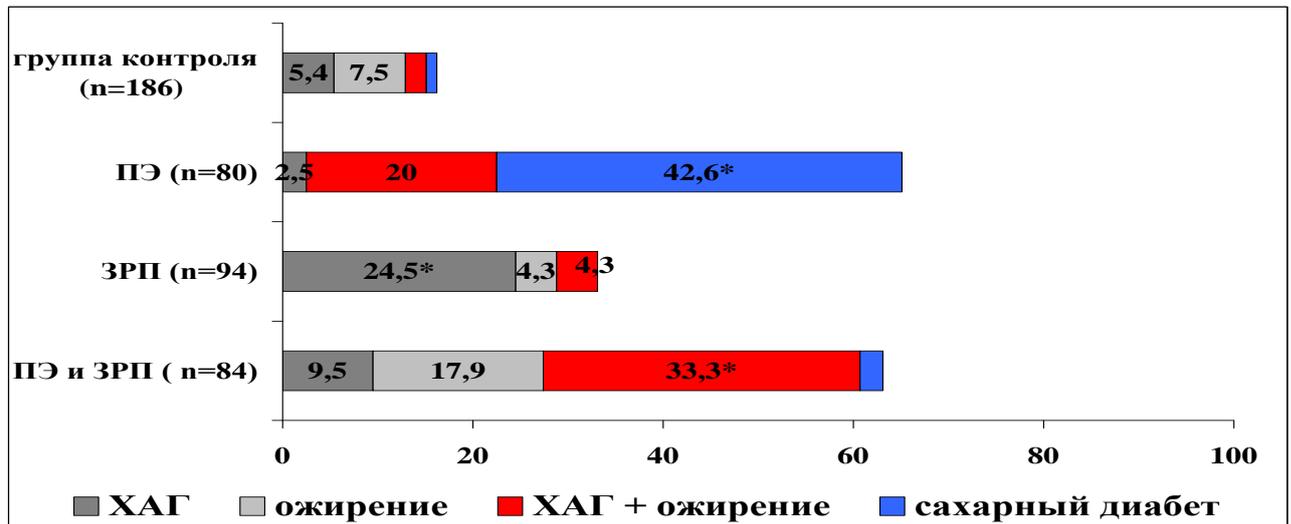
родоразрешенных до 34 недель. Из 258 пациенток, были сформированы три группы сравнения. Основная группа представлена 84 пациентками, сочетанными показаниями для родоразрешения которых стали тяжелая преэклампсия и дистресс гипотрофичного плода. Первая группа сравнения сформирована из 94 пациенток, родоразрешенных по поводу дистресса гипотрофичного плода. Вторая группа сравнения сформирована из 80 пациенток, родоразрешенных по поводу преэклампсии. Контрольная группа представлена 186 пациентками, со спонтанными родами через естественные родовые пути в сроке до 34 недель.

3.2.1 Анамнестические факторы риска осложнения беременности ранней преэклампсией и /или задержкой роста плода

Для выявления роли фоновых экстрагенитальных заболеваний в формировании плацентарных дисфункций, манифестирующих тяжелой преэклампсией и/или задержкой роста плода, нами было проведено сопоставление частоты экстрагенитальных заболеваний у пациенток в группах сравнения (таблица 2.1). Наиболее соматически отягощенными были пациентки с преэклампсией (основная группа и вторая группа сравнения), но структура экстрагенитальных заболеваний в каждой группе имела свои особенности. Частота выявления хронической артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и их сочетаний представлены на рисунке 3.7. В основной группе (с ЗРП и ПЭ) ХАГ была установлена практически у каждой второй пациентки, в группе с ЗРП у каждой третьей пациентки, а в группе с преэклампсиями у каждой пятой пациентки. При этом в основной группе в большинстве случаев ХАГ сочеталась с ожирением, а изолированная артериальная гипертензия имела место в анамнезе только у каждой десятой пациентки. У пациенток с ЗРП без преэклампсии сочетание ХАГ и избыточной массы тела диагностировалось только в 4,3% случаев, тогда как у пациенток с преэклампсией без ЗРП, ХАГ всегда сочеталась с ожирением. Ожирение, не сопровождающееся ХАГ, чаще выявлялось среди пациенток основной группы по сравнению с прочими. Сахарный диабет 1 тип был диагностирован в 42,6 % случаев у пациенток с преэклампсиями без ЗРП, не выявлялся у пациенток с ЗРП без преэклампсии, а в про-

чих группах встречался в единичных случаях.

Таким образом, особенностью нашего исследования стало выявление экстрагенитальных заболеваний у пациенток в зависимости от клинического варианта течения плацентарной недостаточности, манифестирующей ПЭ и/или ЗРП. Так пациентки с сочетанием тяжелой преэклампсией и ЗРП значительно чаще, чем беременные без перечисленных осложнений (контрольная группа), страдали ожирением (соответственно 51,2 %; 8,6 %; 20 % и 9,7 %; $p < 0,001$) в сочетании с ХАГ (соответственно 33,3%; 4,3%; 20% и 2,2%; $p < 0,001$); пациентки с ЗРП без преэклампсии – ХАГ, не сопровождающейся ожирением (соответственно 9,5%; 24,5%; 2,5% и 5,4%; $p < 0,001$); пациентки только с преэклампсией – сахарным диабетом 1 типа (соответственно 2,4 %; 0,0 %; 42,5 % и 1,1 %; $p < 0,001$).



Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 3.7 – Частота (в %) выявления хронической артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета и их сочетаний у пациенток в зависимости от наличия ранней преэклампсии и/или задержки роста плода

Нами проведен расчет отношения шансов и доверительных интервалов для анамнестических факторов, повышающих риск тяжелой преэклампсии и/или задержки роста плода, как показаний для родоразрешения до 34 недель (таблица 3.1). Наиболее значимыми факторами риска развития ПЭ в сочетании с ЗРП стали

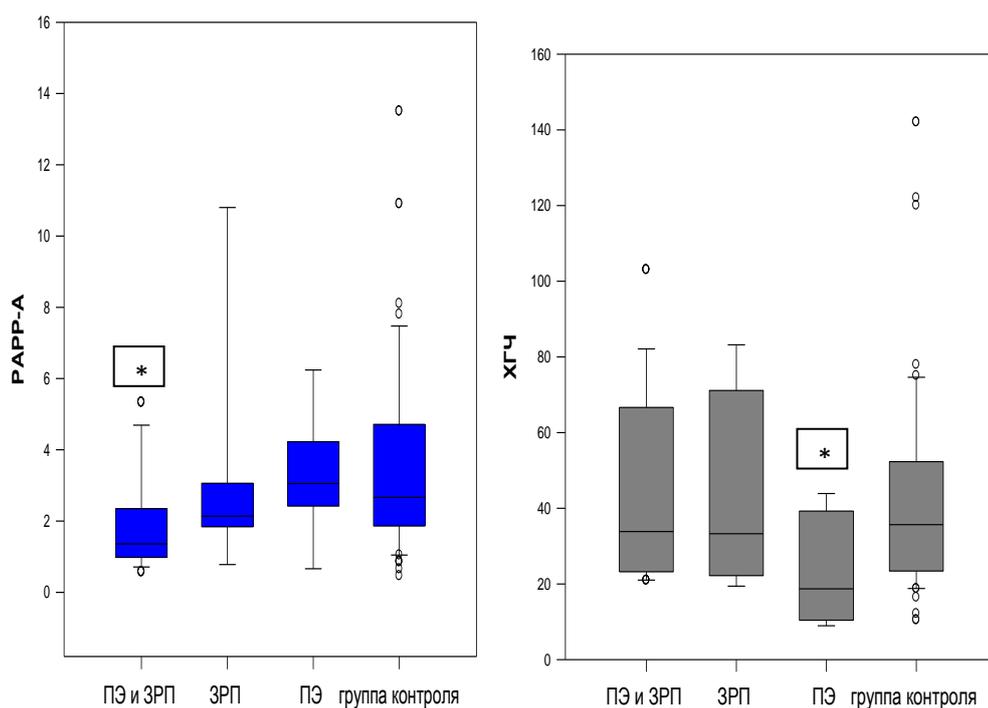
ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м², отягощенный ПЭ и ЗРП анамнез, в меньшей степени ИМТ>30 кг/м² без ХАГ, возраст более 31 года, репродуктивные потери и искусственные аборты в анамнезе. Фактором риска развития ЗРП без преэклампсии стала ХАГ, в меньшей степени искусственные аборты и ХВЗ матки и придатков в анамнезе. Факторами риска развития ПЭ без задержки роста плода стали СД 1 типа, ПЭ в анамнезе, ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м², в меньшей степени возраст более 31 года.

Таблица 3.1 – Анамнестические факторы риска осложнения беременности тяжелой преэклампсией и/или задержки роста плода, как показаниями для родоразрешения до 34 недель

Осложнение беременности	Факторы риска	ОШ	ДИ _{95%}	P
Преэклампсия и ЗРП	ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м ²	22,8	[7,6;67,3]	<0,001
	ПЭ в анамнезе	16,8	[3,7;76,5]	<0,001
	ИМТ>30 кг/м ²	2,7	[1,2;5,8]	0,020
	Репродуктивные потери в анамнезе	2,1	[1,2;3,8]	0,012
	Возраст более 31 года	2,0	[1,2;3,4]	0,018
	Искусственные аборты в анамнезе	1,9	[1,1; 3,2]	0,022
Задержка роста плода	ХАГ	6,6	[3,0;14,7]	<0,001
	Искусственные аборты в анамнезе	1,9	[1,2; 3,2]	0,016
	Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	1,9	[1,1; 3,3]	0,045
Преэклампсия	Сахарный диабет 1 тип	68,0	[15,8; 293,5]	<0,001
	ПЭ в анамнезе	23,0	[5,6;102,8]	<0,001
	ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м ²	8,0	[2,5;24,9]	<0,001
	Возраст более 31 года	1,9	[1,1; 3,2]	0,038

3.2.2 Пренатальный биохимический скрининг в 11-14 недель

При анализе численных значений концентрации РАРР-А в 11-14 недель установлено, что в группе пациенток с сочетанием ПЭ и ЗРП показатели (Me=1,36мМЕ/мл; IQR = [0,99;2,26]) были значимо меньшими, чем в группе с ПЭ (Me =3,06мМЕ/мл; IQR = [2,44;3,95]; p=0,014) и в группе контроля (Me =2,67мМЕ/мл; IQR = [1,88;4,53]; p=0,047) (рисунок 3.8). Значения показателя РАРР-А в группе пациенток только с ЗРП (Me =2,14мМЕ/мл; IQR = [1,84;3,06]) не имели значимых различий с прочими группами. Медиана значений концентрации β -ХГЧ была самой низкой в группе пациенток с ПЭ (Me=18,70 нг/мл; IQR = [11,14;32,30]), по сравнению с группой пациенток с ПЭ и ЗРП (Me =33,8 нг/мл; IQR=[23,25;58,35]; p=0,012), только с ЗРП (Me=33,25 нг/мл; IQR = [22,20;59,85]; p=0,002) и группой контроля (Me=35,65 нг/мл; IQR= [23,40;52,30]; p=0,002).



Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля; \square – медиана; \square – 25-75 процентиль (межквартильный интервал); \perp \top – минимум, максимум; \circ – диапазон значений без выбросов.

Рисунок 3.8 – Медианы и межквартильные интервалы концентрации РАРР-А (мМЕ/мл) и свободного β -ХГЧ (нг/мл) сыворотки крови в сроки 11-14 недель беременности у пациенток в зависимости от наличия ранней преэклампсии и /или задержки роста плода

Таким образом, результаты определения биохимических маркёров патологии плодного яйца PAPP-A и β -ХГЧ демонстрируют значимое снижение в крови матери концентрации PAPP-A при сочетании ЗРП и преэклампсии, а также значимое снижение концентрации ХГЧ у пациенток только с преэклампсией, по сравнению с прочими.

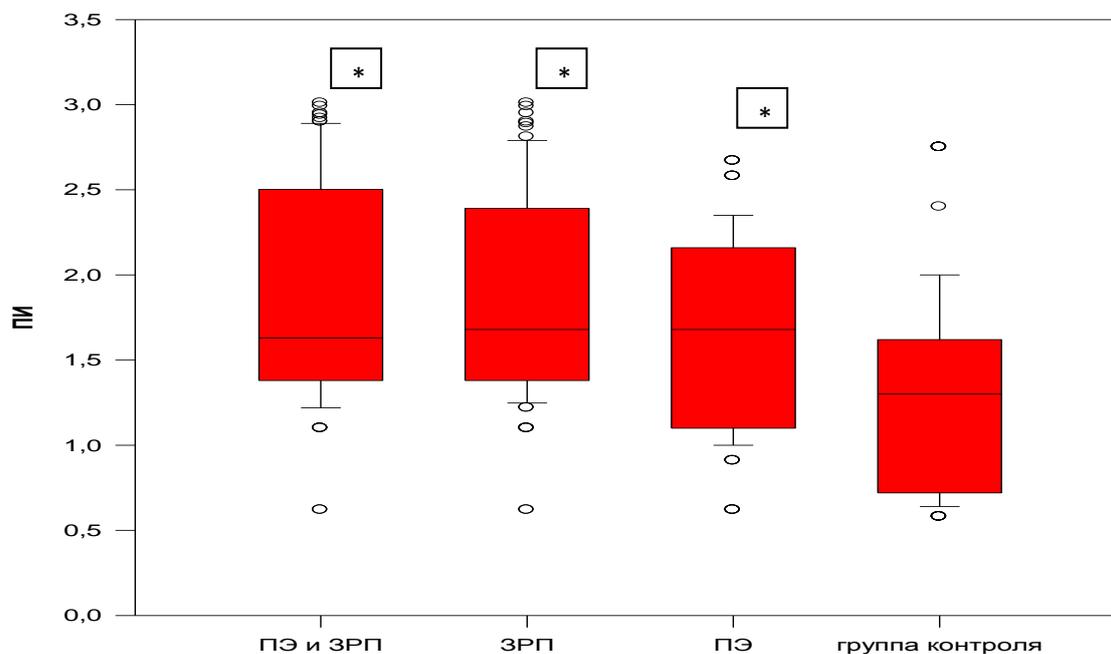
3.2.3 Результаты доплерометрии маточно-плацентарного кровотока в 11-14 недель

Результаты сравнительной оценки показателей кровотока в МА при проведении скринингового УЗ исследования в первом триместре (11- 14 недель) у пациенток в сравниваемых группах представлены в таблице 3.3. Нарушение кровотока в МА, устанавливаемое на основании повышения ПИ, у пациенток с ПЭ и ЗРП (основная группа) регистрировалось в два раза чаще, чем у пациенток только с ЗРП и пациенток с ПЭ без ЗРП (группы сравнения) и в четыре раза чаще, чем в группе контроля.

Таблица 3.2 – Частота нарушений маточно-плацентарного кровотока, выявляемых в 11–14 недель у пациенток в зависимости от наличия ранней преэклампсии и /или задержки роста плода

Показатель	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 % (абс.) (3)	Группа контроля n=186 % (абс.) (4)	P
Повышение ПИ более 95 процентиля	40,5 (34)	20,2 (19)	22,5(18)	9,7 (18)	P₁₋₂=0,005 P₁₋₃=0,021 P₁₋₄<0,001 P₂₋₃=0,856 P₂₋₄=0,023 P₃₋₄=0,009

При анализе значений показателей пульсационных индексов МА в 11-14 недель (рисунок 3.9) установлено, что между группами пациенток с сочетанием ПЭ и ЗРП (Me=1,62; IQR = [1,38;2,47]), только с ЗРП (Me=1,68; IQR = [1,38;2,39]) и только с преэклампсией (Me=1,68; IQR = [1,20;2,16]) не было статистически значимых различий ($p>0,05$), но их показатели были значимо выше, чем у пациенток группы контроля (Me=1,30; IQR = [0,72;1,62]) ($p < 0,001$).



Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля; — — медиана; □ – 25-75 процентиль (межквартильный интервал); ⊥ — минимум, максимум; ○ — диапазон значений без выбросов.

Рисунок 3.9 – Медианы и межквартильные интервалы показателей пульсационных индексов маточных артерий в сроки 11-14 недель беременности у пациенток в зависимости от наличия ранней преэклампсии и /или задержки роста плода

Согласно полученным данным, у пациенток с осложненной преэклампсией и/или ЗРП течением беременности при проведении ультразвукового скрининга в первом триместре беременности значимо чаще диагностировались нарушения маточно-плацентарного кровотока. С наиболее высокой частотой нарушения МПК регистрировались у пациенток с сочетанием ЗРП и преэклампсии.

3.2.4 Математическое моделирование алгоритма прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода в 11-14 недель

Согласно результатам проведенного исследования (§ 3.2.1) были выявлены факторы, повышающими риск развития ранней преэклампсии и/или ЗРП. На основании вычисления ОШ и доверительных интервалов нами выделены наиболее значимые: преэклампсия в анамнезе (ОШ 16,8 - 23,0), ХАГ у пациенток с ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 8,0 - 22,8), ХАГ (ОШ 6,6), ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 2,7), сахарный диабет 1 типа (ОШ 68,0). При анализе показателей ПИ маточных артериях установлены значимо более высокие значения у пациенток с осложненным течением беременности (§ 3.2.3).

На основании клинических характеристик матери и результатов исследования КСК в МА в 11–14 недель нами была построена математическая модель (построение дерева решений) алгоритма прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода в специализированной компьютерной программе JMP 7.0 (SAS Institute, США). Оптимальные точки разделения и порядок проведения исследований оптимизирован программой с учетом статистической значимости показателей. Определение комбинаций клинических характеристик матери и доплерометрии маточных артерий позволил установить значения показателя ПИ МА – 2,77, позволяющий прогнозировать развитие ранней преэклампсии и/или ЗРП. В таблице 3.4 представлены результаты вклада различных комбинаций предикторов в математическую модель алгоритма прогнозирования, установленных на основании обследования 444 пациенток в 11-14 недель беременности, в том числе 258 пациенток, впоследствии родоразрешенных до 34 недель беременности по поводу преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода и 186 пациенток со спонтанными преждевременными родами через естественные родовые пути в сроке до 34 недель без данных осложнений.

Таблица 3.4 – Количественная оценка комбинаций предикторов, используемых для построения алгоритма прогнозирования развития ранней преэклампсии и/или ЗРП, на основании клинических данных и ДПМ МА в 11-14 недель

Комбинация предикторов	Основная группа ПЭ и/или ЗРП n=258 (абс./% в под- группе/ % от общего числа)	Группа контроля нет ПЭ и/или ЗРП n= 186 (абс./% в под- группе/ % от общего числа)	Всего n=444 (абс./ % от обще- го числа)
1) ХАГ есть; ИМТ \geq 30 кг/м ²	48(18,6/10,8)	2(1,1/0,4)	50(11,3)
2) ХАГ есть; ИМТ $<$ 30 кг/м ² ; ПЭ в анамнезе есть	7(2,7/1,6)	1(0,5/0,2)	8(1,8)
3) ХАГ есть; ИМТ $<$ 30 кг/м ² ; ПЭ в анамнезе нет; ПИ МА \geq 2,77	19(7,4/4,3)	3(1,6/0,7)	22(5,0)
4) ХАГ есть; ИМТ $<$ 30 кг/м ² ; ПЭ в анамнезе нет; ПИ МА $<$ 2,77	2(0,8/0,5)	9(4,8/2,1)	11(2,5)
5) ХАГ нет; ИМТ \geq 30 кг/м ² ; СД есть	15(5,8 /3,4)	0 (0,0/0,0)	15(3,4)
6) ХАГ нет; ИМТ \geq 30 кг/м ² ; СД нет; ПЭ в анамнезе есть	10(3,9/2,3)	1(0,5/0,2)	11(2,5)
7) ХАГ нет; ИМТ \geq 30 кг/м ² ; СД нет; ПЭ в анамнезе нет; ПИ МА \geq 2,77	37(14,3/8,3)	6(3,2/1,4)	43(9,7)
8) ХАГ нет; ИМТ \geq 30 кг/м ² ; СД нет; ПЭ в анамнезе нет; ПИ МА $<$ 2,77	7(2,7/1,6)	14(7,5/3,2)	21(4,7)
9) ХАГ нет; ИМТ $<$ 30 кг/м ² ; СД есть	21(8,1/4,7)	2(1,1/0,4)	23(5,2)
10) ХАГ нет; ИМТ $<$ 30 кг/м ² ; СД нет; ПИ МА \geq 2,77	16(6,2/3,6)	5(2,7/1,1)	21(4,7)
11) ХАГ нет; ИМТ $<$ 30 кг/м ² ; СД нет; ПИ МА $<$ 2,77	76(29,5/17,1)	143(76,9/32,2)	219(49,3)
Всего	258(58,1)	186(41,9)	444(100)

Истинно положительный результат был получен у 173 пациенток; ложноположительный результат – у 20 пациенток, истинно отрицательный результат – у 166 пациенток, ложноотрицательный результат – у 85 пациенток. Таким образом, применение алгоритма прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода на амбулаторном этапе на основании анамнеза матери и доплерометрии маточно-

плацентарного кровотока в 11–14 недель, позволяет выявлять пациенток группы высокого риска с чувствительностью – 67,1%; специфичностью – 89,2%.

При исследовании биохимических показателей РАРР-А и β - ХГЧ у пациенток сравниваемых групп установлено значимое снижение в крови матери концентрации РАРР-А при сочетании ПЭ и ЗРП, а также значимое снижение концентрации ХГЧ у пациенток только с ПЭ, по сравнению с прочими (§ 3.2.2). С использованием метода деревьев решений в программе JMP 7.0 были установлены показатели, позволяющие проводить дифференцированное прогнозирование патогенетического варианта плацентарной дисфункции (ПЭ в сочетании/ без ЗРП) в группах пациенток высокого риска (табл. 3.5). Точкой отсечения для показателя РАРР-А стало значение – 1,84 мМЕ/мл, снижение менее которого позволяет прогнозировать у пациенток группы риска развитие сочетания ранней ПЭ с ЗРП (с чувствительностью – 60,7 %; специфичностью – 79,9 %). Точкой отсечения для показателя β - ХГЧ стало значение – 19,40 нг/мл, снижение менее которого позволяет прогнозировать развитие ранней преэклампсии без ЗРП (с чувствительностью – 60,0 %; специфичностью – 96,6%).

Таблица 3.5 – Количественная оценка комбинаций биохимических предикторов, используемых для прогнозирования ранней ЗРП и/или преэклампсии в 11-14 недель в группе высокого риска

Комбинация предикторов	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 (абс. /% в подгруппе/ % от общего числа)	I группа сравнения ЗРП n=94 (абс./% в подгруппе/ % от общего числа)	II группа сравнения ПЭ n= 80 (абс. /% в подгруппе/ % от общего числа)	Всего n=258 (абс./%)
РАРР-А<1,84 и β -ХГЧ \geq 19,40	45(53,4/17,4)	27(28,7/10,5)	0(0,0/0)	72(27,9)
РАРР-А<1,84 и β -ХГЧ<19,40	6(7,1/2,3)	0(0,0/0,0)	8(10,0/3,1)	14(5,4)
РАРР-А \geq 1,84 и β -ХГЧ \geq 19,40	33(39,3/12,8)	67(71,3/26,0)	32(40,0/12,4)	132(51,2)
РАРР-А \geq 1,84 и β -ХГЧ<19,40	0(0,0/0,0)	0(0,0/0,0)	40(50,0/15,5)	40(15,5)
Всего	84(32,6)	94(36,4)	80(31,0)	258(100)

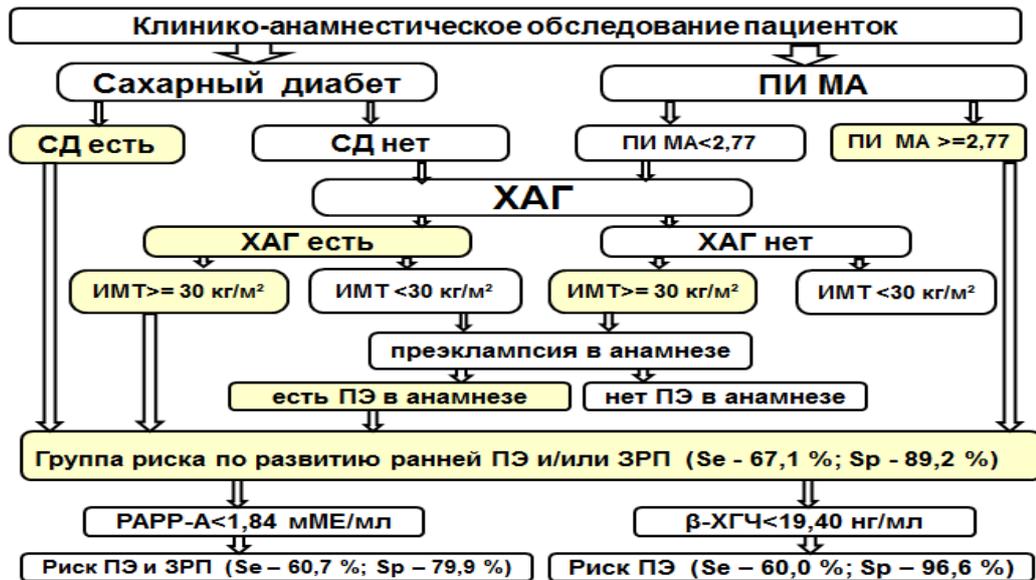


Схема 1 – Алгоритм прогнозирования развития ранней преэклампсии и/или ЗРП на основании клинических характеристик матери, ДПМ МА, PAPP-A и β -ХГЧ в 11-14 недель

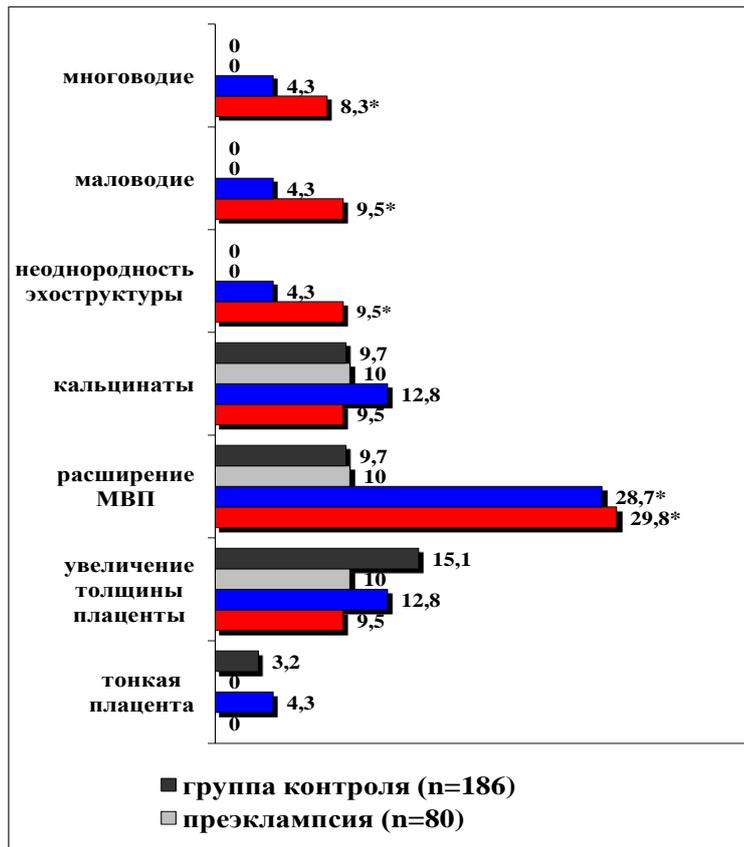
Установленные в результате проведенного исследования особенности клинических и ДПМ характеристик (с пороговым значением для ПИ МА – 2,77) пациенток в первом триместре беременности, как факторов риска развития ранней преэклампсии и/или ЗРП, легли в основу модели алгоритма прогнозирования, позволяющего выявлять пациенток группы высокого риска с чувствительностью 67,1%, специфичностью 89,2% (схема 1). Выявленные особенности изменений биохимических маркеров (PAPP-A и β -ХГЧ) позволяют проводить дифференцированное выявление риска развития ЗРП в сочетании с ПЭ, и преэклампсии без ЗРП у пациенток группы высокого риска.

3.2.5 Ультразвуковая фетометрия, плацентометрия и оценка количества околоплодных вод в 18-21 неделю

При проведении фетометрии во втором триместре только в группе с преэклампсией и ЗРП у двух пациенток (2,4 %) была выявлена задержка роста плода. Одна из этих пациенток впоследствии была родоразрешена оперативным путем в 30 недель беременности. Новорожденный, весом 1070 г, после проведения реанимационных мероприятий был переведен на второй этап выхаживания. У второй пациентки, после получения имел место отказ от родоразрешения абдоминальным

путем, и в сроке 29 недель беременности наступила антенатальная гибель плода с массой тела 650 г. В группе с ЗРП без преэклампсии ультразвуковое исследование во втором триместре задержки роста плода не выявило.

Изменения структуры плаценты, в виде расширенных межворсинчатых пространств в основной группе (преэклампсия и ЗРП) и I группе сравнения (только ЗРП), выявлялись значимо чаще по сравнению со II группой сравнения (только преэклампсии) и группой контроля ($p < 0,0001$) (рисунок 3.10).



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 3.10 – Удельный вес патологических изменений фето-плацентарного комплекса (в %), выявленных при УЗИ в 18-21 неделю у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

В группе пациенток с преэклампсией и ЗРП неоднородность эхоструктуры в виде чередования зон повышенной, пониженной эхогенности выявлялась, чаще, чем у пациенток с преэклампсией без ЗРП ($p=0,014$) и пациенток группы контроля ($p<0,001$). Изменения количества околоплодных вод выявлялось в группе с преэклампсией и ЗРП, значимо чаще, чем у пациенток с преэклампсией без ЗРП и пациенток группы контроля, где изменения количества вод не было зарегистрировано ($p<0,001-0,014$). В группе пациенток с ЗРП неоднородность эхоструктуры плаценты и патологическое количество околоплодных вод диагностировалось чаще, чем в группе контроля ($p=0,021$), но без значимых различий с прочими группами.

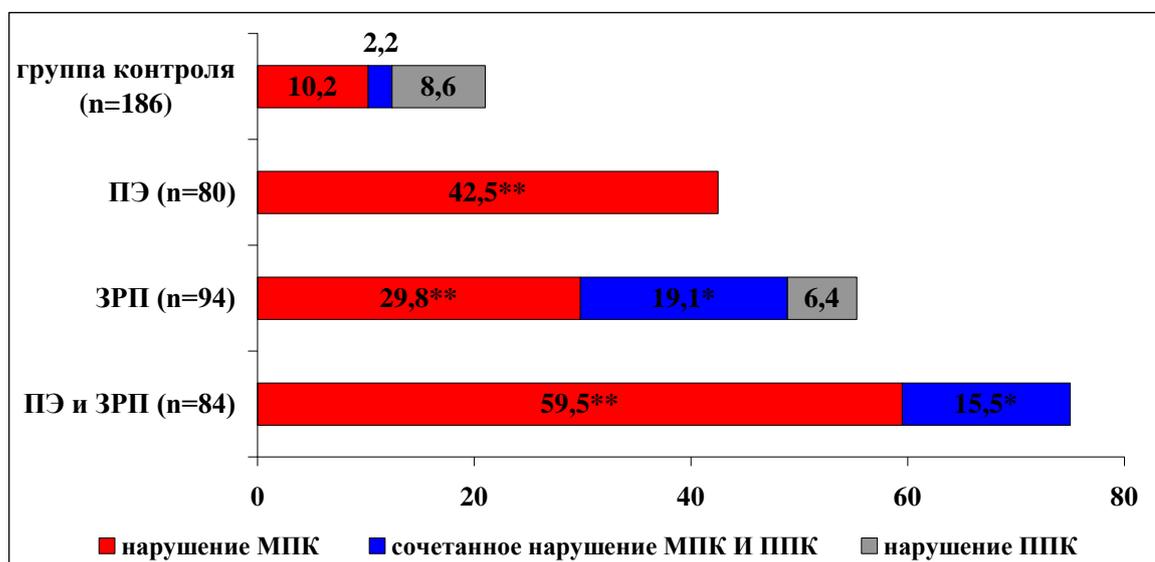
Таким образом, пациентки с ЗРП имели более ранние ультразвуковые признаки патологических изменений структуры плаценты: расширение МВП, неоднородность структуры в 18-21 неделю. Эхоскопические предикторы плацентарной недостаточности у пациенток с преэклампсией в 18-21 неделю отсутствовали.

3.2.6 Допплерометрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в сроки 18-21 неделю

Результаты исследования кровотока в маточных артериях и артериях пуповины в 18-21 неделю беременности представлены на рисунок 3.11. У пациенток с преэклампсией и ЗРП нарушение МПК ко второму триместру беременности имело место в 75% случаев, значимо чаще прочих групп ($p<0,001$). Нарушения ППК были зарегистрированы в 15,5% случаев, во всех случаях в сочетании с нарушением кровотока в МА. При ЗРП без преэклампсии нарушение МПК диагностировалось в половине случаев. Нарушения ППК у пациенток с ЗРП без преэклампсии были диагностированы в 19,1% случаев в сочетании с нарушением кровотока в маточных артериях и в 6,4% случаев при отсутствии нарушений МПК. В группе пациенток только с преэклампсией нарушение МПК было зарегистрировано зна-

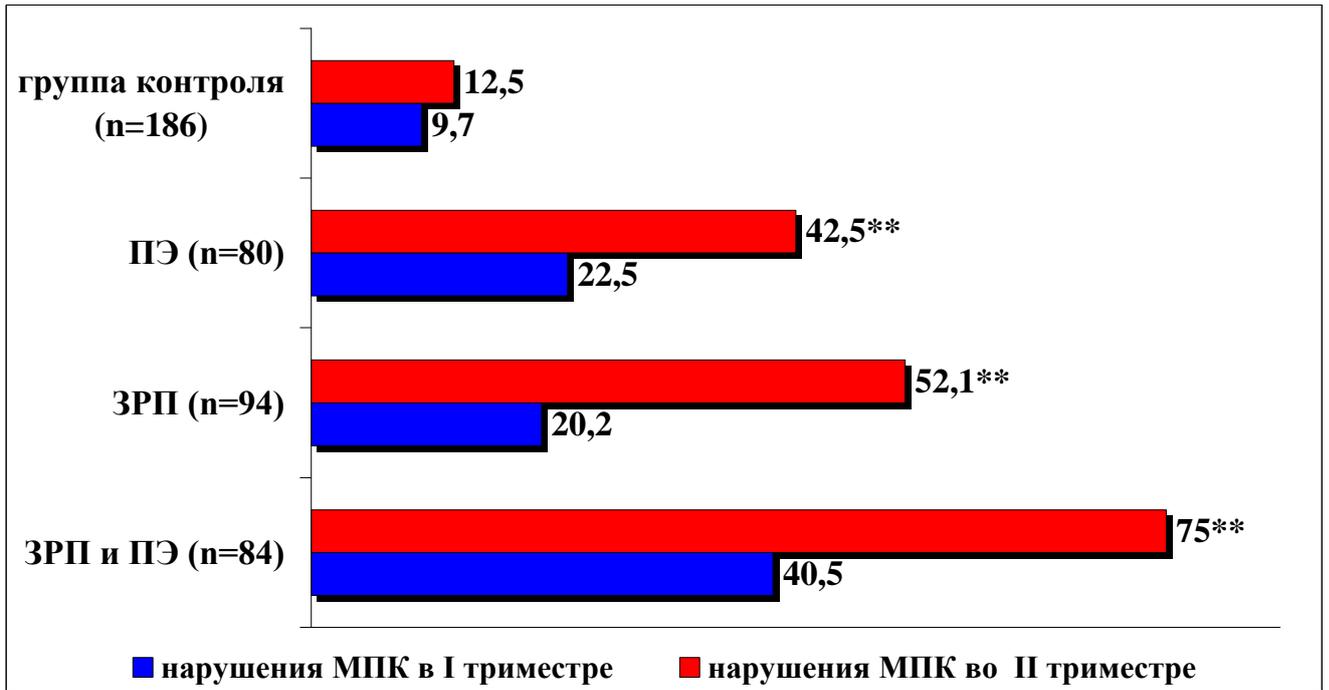
чимо реже чем в основной группе ($p < 0,001$), но без достоверных различий с I группой сравнения (только с ЗРП) ($p = 0,265$), при этом нарушения плодово-плацентарного кровотока не были диагностированы ни у одной пациентки.

При проведении сравнительной оценки частоты нарушений МПК, выявленных при УЗИ в I и II триместре установлено, что нарушения кровотока в маточных артериях у пациенток осложнённым преэклампсией и/или ЗРП течением беременности во втором триместре беременности регистрировались в два раза чаще ($p < 0,001$) по сравнению с первым триместром (рисунок 3.12).



Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля

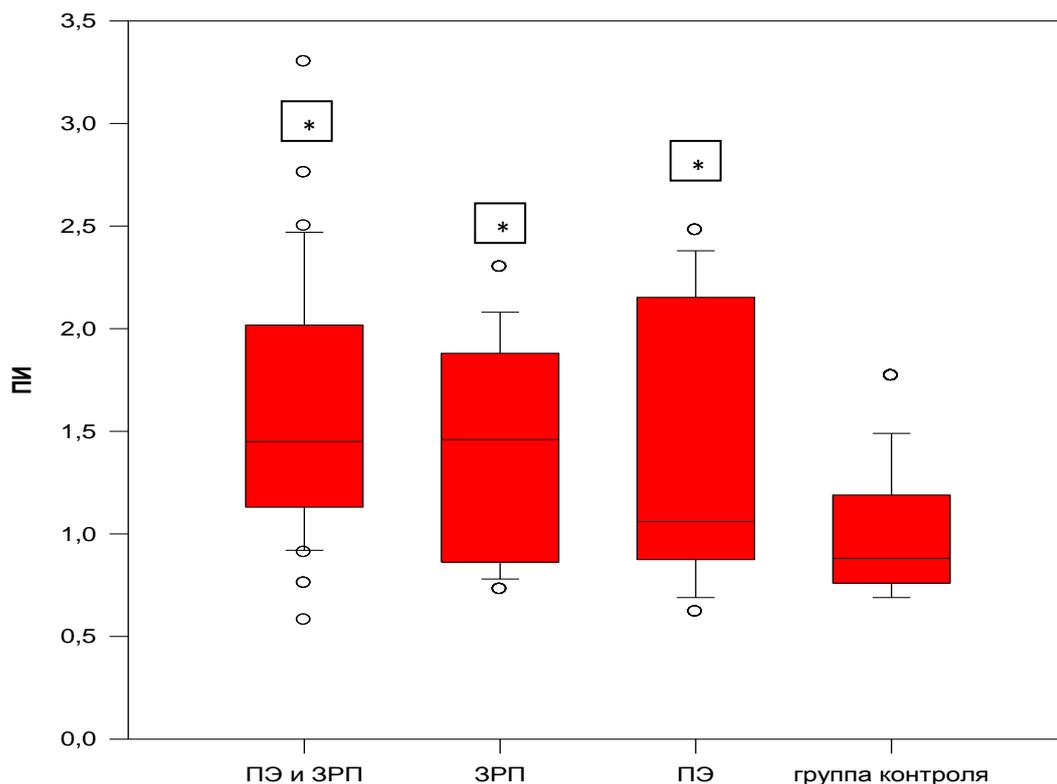
Рисунок 3.11 – Структура нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (в %) в 18-21 неделю у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода



Примечание: ** – $p < 0,001$ по сравнению с первым триместром

Рисунок 3.12 – Сравнительная оценка частоты нарушений маточно-плацентарного кровотока (в %), выявленных при УЗИ в I и II триместре у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

При анализе значений показателей пульсационных индексов МА в 18-21 неделю (рисунок 3.13) установлено, что между группами пациенток с сочетанием ПЭ и ЗРП (Me=1,45; IQR = [1,13;2,00]), пациенток только с ЗРП (Me=1,46; IQR = [0,88;1,96]) и пациенток только с преэклампсией (Me=1,06; IQR = [0,88;1,96]) не было статистически значимых различий ($p > 0,05$), но их показатели были значимо выше, чем у пациенток группы контроля (Me=0,88; IQR = [0,88;1,19]) ($p < 0,001$).

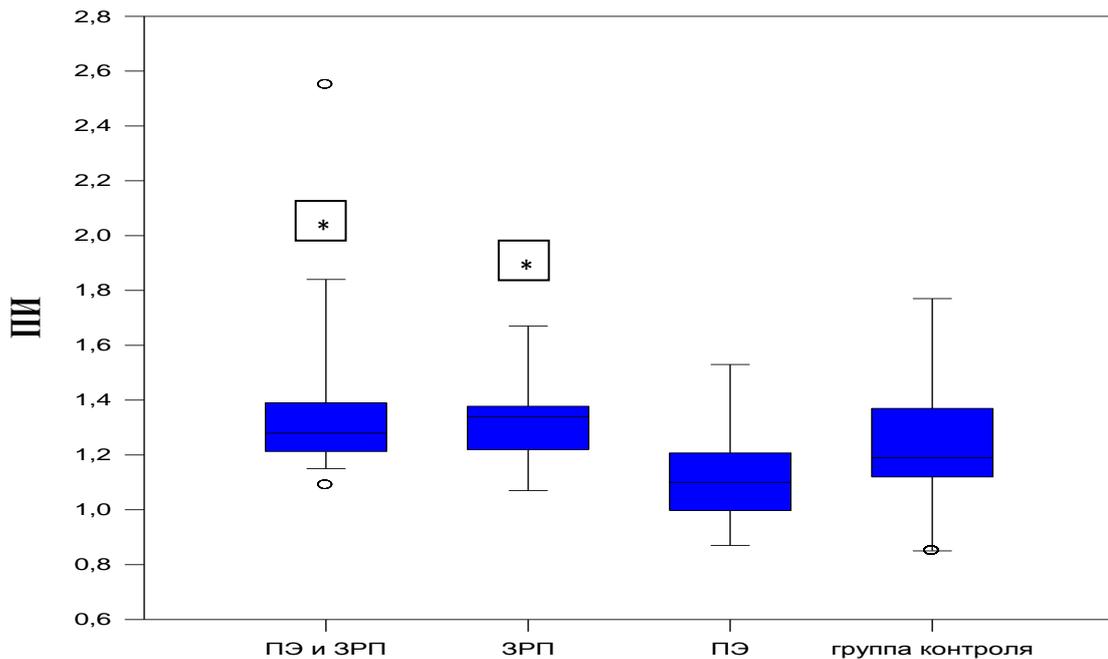


Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля; — — — — — медиана; □ – 25-75 процентиль (межквартильный интервал); ⊥ ⊤ – минимум, максимум; – диапазон значений без выбросов.

Рисунок 3.13 – Медианы и межквартильные интервалы показателей пульсационных индексов маточных артерий в сроки 18-21 неделю беременности у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

При анализе численных значений показателей ПИ МА в зависимости от расположения (правая/левая) в сравниваемых группах: значимых различий установлено не было. В основной группе медианы и межквартильные интервалы ПМА / ЛМА составили: $Me=1,91$; $IQR = [1,17;2,41]$ / $Me=1,30$; $IQR = [1,05;1,70]$, ($p = 0,083$); в I группе сравнения: $Me=1,34$; $IQR=[0,90;1,89]$ / $Me=1,48$; $IQR = [0,80;1,74]$, ($p = 0,721$); во II группе сравнения: $Me=0,98$; $IQR = [0,85;1,31]$ / $Me=1,33$; $IQR = [0,90;2,35]$, ($p = 0,505$); в группе контроля: $Me= 0,76$; $IQR = [0,72;0,88]$ / $Me=0,90$; $IQR = [0,77;1,05]$, ($p = 0,310$).

При анализе значений показателей пульсационных индексов АП в 18-21 неделю (рисунок 3.14) установлено, что между группами пациенток с сочетанием ПЭ и ЗРП (Me=1,34; IQR = [1,25;1,37]) и пациенток только с ЗРП (Me=1,46; IQR = [0,88;1,96]) не было статистически значимых различий ($p>0,05$), но их показатели были значимо выше, чем у пациенток с преэклампсией (Me=1,10; IQR = [1,01;1,20]) и группы контроля (Me=1,19; IQR = [1,12;1,37]) ($p<0,001$).



Примечание: * – $p<0,001$ по сравнению с группой контроля; — — — — — медиана; □ – 25-75 процентиль (межквартильный интервал); ⊥ ⊥ – минимум, максимум; — — — — — диапазон значений без выбросов.

Рисунок 3.14 – Медианы и межквартильные интервалы показателей пульсационных артерий пуповины в сроки 18-21 неделю беременности у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Таким образом, в 18-21 неделю беременности нарушения маточно-плацентарного кровотока, как показателя нарушения процессов ремоделирования маточных артерий, у пациенток, впоследствии родоразрешенных по поводу преэклампсии и ЗРП, регистрировались в 75% случаев; по поводу ЗРП без преэклампсии в 48,9% случаев; по поводу преэклампсии без ЗРП в 42,5% случаев.

Нарушения плодово-плацентарного кровотока, как показателя поражения микрососудистого русла ворсин плаценты, выявлялось преимущественно у пациенток с ЗРП, независимо от сочетания с преэклампсией (15,5% и 25,5%). При сочетании ЗРП и преэклампсии, нарушения ППК во всех случаях сочетались с патологическими показателями кровотока в маточных артериях. Нарушения ППК при нормальных показателях кровотока в маточных артериях, свидетельствующее о первичном поражении ворсинчатого дерева в патогенезе ПН, выявлялись только у пациенток с ЗРП без преэклампсии в 6,4% случаев. Пациентки с преэклампсией без ЗРП не имели нарушений ППК ко второму триместру.

3.2.7 Математическое моделирование алгоритма прогнозирования ранней задержки роста плода в 18-21 неделю

Согласно результатам проведенного исследования фактором риска, значимо повышающим вероятность развития ранней ЗРП у пациенток как с ПЭ, так и без ПЭ стала ХАГ (§ 3.2.1). Пациентки с ЗРП имели статистически значимо более высокие значения показатели кровотока маточных артерий и артериях пуповины при проведении ДПМ в сроке 18-21 неделя (§3.2.6).

С помощью статистической программы SAS JMP 7.0 (деревья решений) мы построили алгоритм прогнозирования ранней задержки роста плода с использованием выявленных особенностей соматического анамнеза (наличие ХАГ) и результатов исследования КСК в МА и АП. Оптимальные точки разделения и порядок проведения исследований оптимизирован программой с учетом статистической значимости показателей. При построении математической модели точками отсечения для пульсационных индексов с поправкой на анамнестические характеристики матери (наличие ХАГ) для маточных артерий стал показатель – 1,40; для артерии пуповины показатель – 1,37.

В таблице 3.6 представлены результаты вклада различных комбинаций предикторов в алгоритм прогнозирования ранней задержки роста плода, установленных на основании обследования 364 пациенток в 18-21 неделю беременности, в

том числе 178 пациенток, впоследствии родоразрешенных до 34 недель беременности по поводу дистресса гипотрофичного плода, и 186 пациенток со спонтанными преждевременными родами через естественные родовые пути в сроке до 34 недель без признаков внутриутробного страдания плода. Истинно положительный результат был получен у 123 пациенток; ложноположительный результат – у 13 пациенток, истинно отрицательный результат – у 173 пациенток, ложноотрицательный результат – у 55 пациенток.

Таким образом, предлагаемый алгоритм прогнозирования ранней задержки роста плода на амбулаторном этапе в сроке 18-21 неделю, основанном на анамнестических характеристиках матери (наличие ХАГ), показателях маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, позволяет выявлять пациенток группы высокого риска с чувствительностью – 69,1 %, специфичностью – 93,0 %.

Таблица 3.6 – Количественная оценка комбинаций предикторов, используемых для построения алгоритма прогнозирования развития ранней ЗРП на основании наличия ХАГ у матери и доплерометрии МА и АП в 18-21 неделю

Комбинация предикторов	Основная группа ЗРП n=178 (абс./% в подгруппе/% от общего числа)	Группа контроля нет ПЭ и/или ЗРП n= 186 (абс./% в подгруппе/% от общего числа)	Всего n=364 (абс./%)
1) ПИ МА \geq 1,40; ХАГ есть	77(43,3/21,2)	0(0,0/0,0)	77(21,2)
2) ПИ МА \geq 2,20; ХАГ нет	23(12,9/6,3)	13(6,9/3,6)	36(9,9)
3) ПИ МА 1,4-2,19; ПИ АП \geq 1,37; ХАГ нет	23(12,9/6,3)	0(0,0/0,0)	23(6,3)
4) ПИ МА 1,40-2,19; ПИ АП < 1,37; ХАГ нет	9(5,1/2,3)	6(3,2/1,6)	15(4,1)
5) ПИ МА < 1,40	46(25,8/12,6)	167(89,7/45,8)	213(58,5)
Всего	178(48,9)	186(51,1)	364(100)

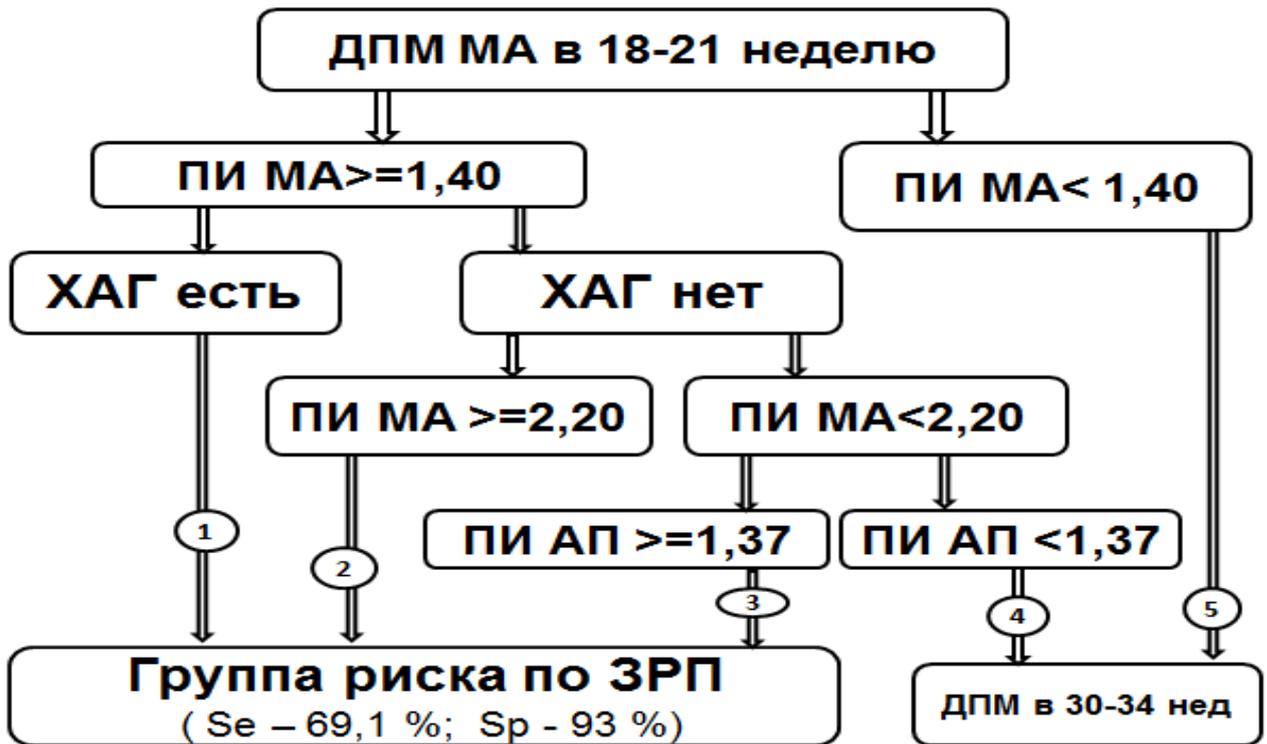


Схема 2 – Алгоритм прогнозирования развития ранней ЗРП на основании наличия ХАГ у матери и доплерометрии МА и АП в 18-21 неделю

Резюме

Первой задачей нашего исследования было определение частоты, структуры и исходов родоразрешений до 34 недель беременности по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода в стационаре III уровня оказания помощи беременным и новорожденным.

В условиях перехода на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, пациентки с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода составляют 20,8% случаев от всех преждевременных родов до 34 недель и 1,7% случаев от всех родоразрешенных в стационаре III уровня. Самые неблагоприятные исходы имеют место при сочетании преэклампсии с ЗРП в 63,8% случаев, из них мертворождения в 21,1% случаев, неонатальная смертность в 31,6 % случаев, тяжелые ПП ЦНС в 11,1% случаев. При ЗРП без преэклампсии неблагоприятные исходы имеют место в 46,8 % случаев, из них мертворождения в 14,3% случаев, неонатальная смертность в 21,4%; тяжелые ПП ЦНС в 11,1% случаев. При преэк-

ламписии без ЗРП частота неблагоприятных исходов составила 27,3%, из них мертворождаемость зарегистрирована в 18,2%; ранняя неонатальная смертность в 9,1% случаев, тяжелых ПП ЦНС и поздней неонатальной смертности не было.

Второй и третьей задачами нашего исследования было выявление факторов риска и построение математических моделей алгоритмов прогнозирования развития ранней преэклампсии и/или ЗРП, требующих родоразрешения до 34 недель.

В соответствии с поставленной задачей были выявлены клинические факторы риска формирования ранней преэклампсии при сочетании с ЗРП: ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м² (ОШ 22,8; ДИ_{95%} = [7,7;67,3]), отягощенный ПЭ анамнез (ОШ 16,8; ДИ_{95%} [3,7;6,5]), в меньшей степени ИМТ>30 кг/м² без ХАГ (ОШ 2,7; ДИ_{95%} =[1,2;5,8]), возраст более 31 года (ОШ 2,0; ДИ_{95%} = [1,2; 3,4]), репродуктивные потери (ОШ 2,1; ДИ_{95%} = [1,2; 3,7]) и искусственные аборты в анамнезе (ОШ 1,9; ДИ_{95%} = [1,1; 3,2]). Факторами риска развития ЗРП без преэклампсии стали ХАГ (ОШ 6,6; ДИ_{95%} = [3,0;14,7]), искусственные аборты (ОШ 1,9; ДИ_{95%} = [1,2; 3,2]) и хронические воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе (ОШ 1,9; ДИ_{95%} = [1,1; 3,3]). Факторами риска развития ПЭ без задержки роста плода стали сахарный диабет 1 типа (ОШ 68,0; ДИ_{95%} = [15,8; 293,5]), ПЭ в анамнезе (ОШ 23,0; ДИ_{95%} =[5,6-102,8]), ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м² (ОШ 8,0; ДИ_{95%} = [2,5; 24,9]), в меньшей степени возраст более 31 года (ОШ 1,9; ДИ_{95%} =[1,1; 3,2]). При проведении доплерометрии в 11-14 недель у пациенток с тяжелой ПЭ и/или ЗРП регистрируются более высокие значения ПИ МА. Установленные в результате проведенного исследования клинические факторы риска развития ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, а также особенности гемодинамических нарушений маточно-плацентарного кровотока в 11-14 недель позволяют с помощью предложенного алгоритма прогнозирования выявлять пациенток группы высокого риска с чувствительностью – 67,1%, специфичностью – 89,2%.

Частота нарушений МПК у пациенток с преэклампсией и/или ЗРП нарастает вдвое к сроку 18-21 неделя беременности, что свидетельствует о нарушении второй волны инвазии трофобласта. Нарушения плодово-плацентарного кровотока, как по-

казателя поражения микрососудистого русла ворсин плаценты, выявляются в 18-21 неделю только при ЗРП. Применение алгоритма прогнозирования ранней задержки роста плода на амбулаторном этапе в сроке 18-21 неделю, основанном на анамнестических характеристиках матери (наличие ХАГ), показателях маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, позволяет выявлять пациенток, нуждающихся в динамическом наблюдении для ранней диагностики ЗРП с чувствительностью – 69,1 %, специфичностью – 93,0 %.

ГЛАВА 4

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА СРОКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И/ИЛИ ДИСТРЕССЕ ГИПОТРОФИЧНОГО ПЛОДА

4.1 Функциональное состояние системы "мать-плацента-плод" у пациенток накануне родоразрешения до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Выбор оптимального срока родоразрешения является единственной возможностью предупреждения перинатальных потерь и тяжелых гипоксических поражений новорожденных у пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода. Для решения четвертой и пятой диссертационных задачи провели функциональную оценку системы "мать–плацента–плод" с учетом особенностей клинических проявлений плацентарной дисфункции, манифестирующей преэклампсией и/или ЗРП.

4.1.1 Ультразвуковая фетометрия, плацентометрия и оценка количества околоплодных вод за 1-2 сутки до родоразрешения

Оценка состояния фетоплацентарного комплекса, включающая ультразвуковую фетометрию, плацентометрию, измерение количества околоплодных вод, доплерометрию маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков за 1-2 сутки до родоразрешения, проводилась ретроспективно у пациенток, включенных в группы второго этапа исследования (n=444).

Статистически значимых различий в структуре ЗРП в зависимости от сочетания с преэклампсией получено не было ($p=0,637$) (рисунок 4.1).

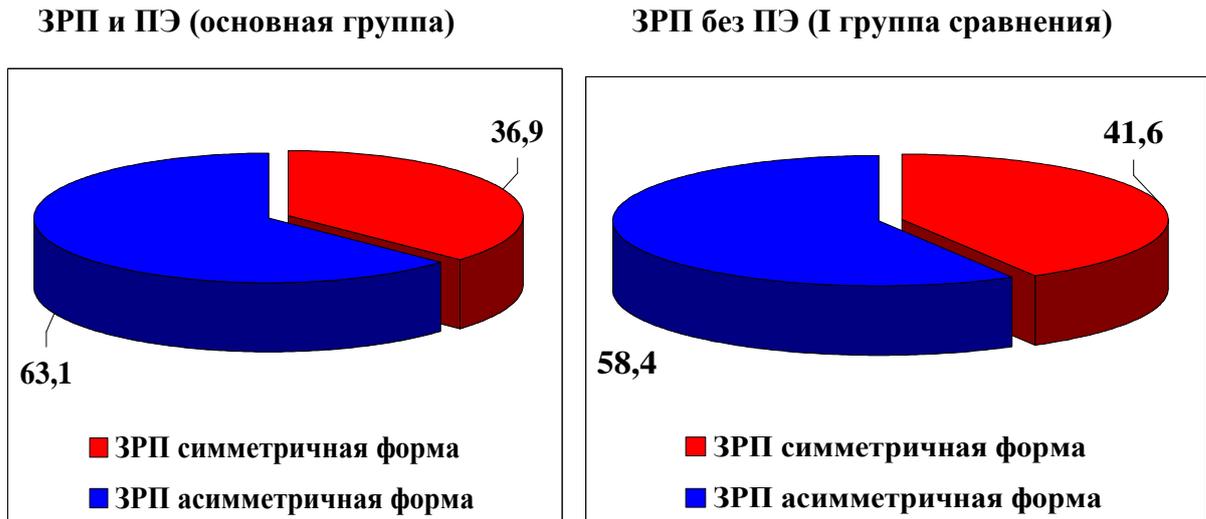
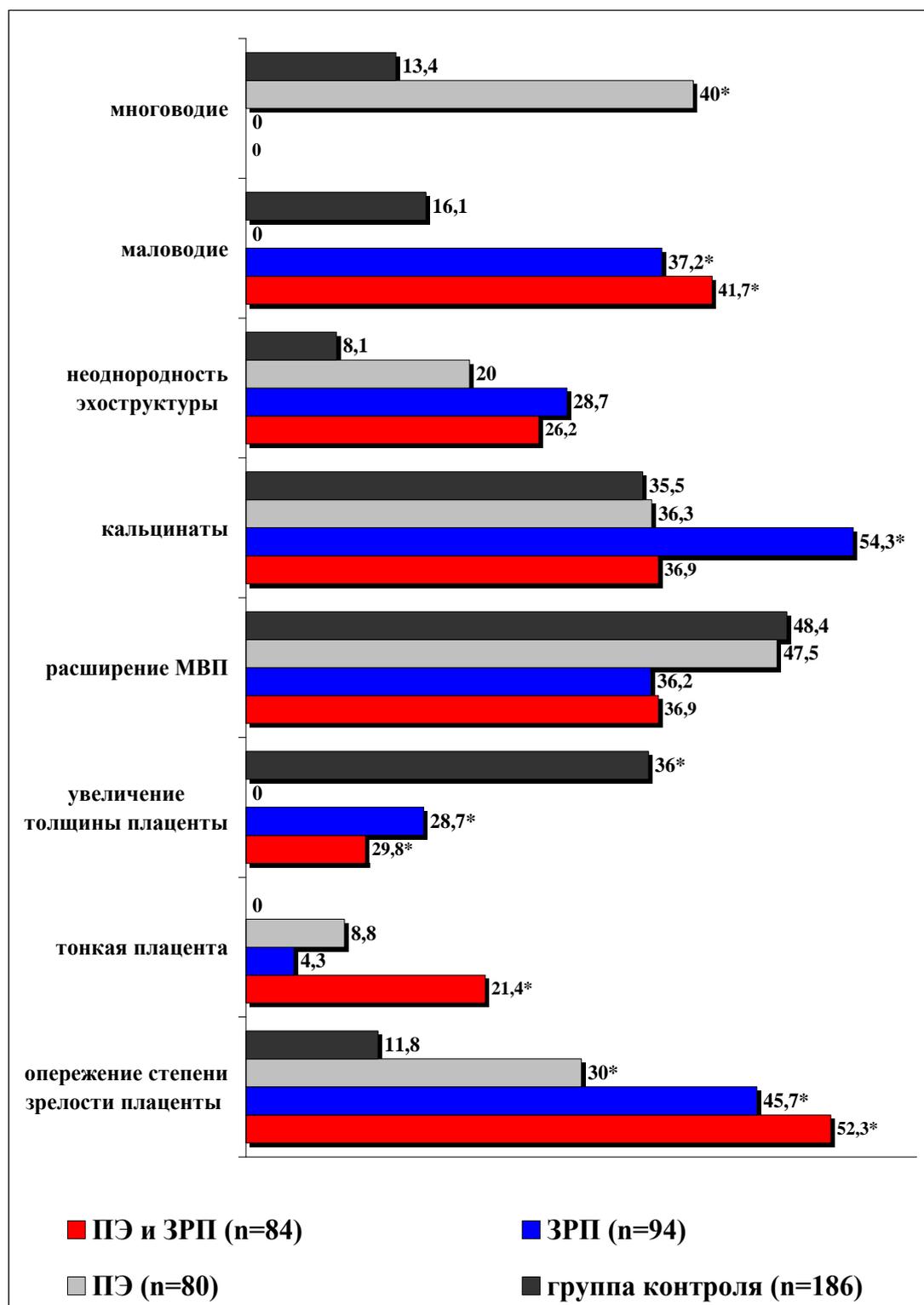


Рисунок 4.1 – Структура (в %) ЗРП в зависимости от сочетания с преэклампсией

В группах пациенток с ЗРП значимо чаще регистрировалось опережение степени зрелости плаценты по сравнению с пациентками, беременность которых была осложнена только преэклампсией ($p=[0,006;0,049]$) и пациентками группы контроля ($p<0,001$) (рисунок 4.2). У каждой пятой пациентки основной группы была диагностирована тонкая плацента, значимо чаще чем у пациенток I ($p=0,001$), II группы сравнения ($p=0,041$) и группы контроля ($p<0,001$). Кальцинаты в структуре плаценты выявлялись у каждой второй пациентки с ЗРП без преэклампсии, значимо чаще пациенток прочих групп ($p=[0,004;0,030]$). Неоднородность структуры плаценты, в виде чередования зон повышенной, пониженной эхогенности выявлялось с более высокой частотой в основной и I группах сравнения (только ЗРП), по сравнению с пациентками группы контроля ($p=[<0,001;0,010]$). Маловодие с достоверно более высокой частотой ($p<0,001$), диагностировалось у пациенток с ЗРП, тогда как многоводие значимо чаще у пациенток с преэклампсией без ЗРП ($p<0,001$) и группы контроля ($p<0,001$).



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 4.2 – Удельный вес патологических изменений фетоплацентарного комплекса (в %), выявленных за 1-2 сутки до родоразрешения, в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Таким образом, пациентки с ЗРП значимо чаще имели ультразвуковые признаки патологических изменений структуры плаценты, в виде опережения степени зрелости и маловодие. У пациенток с сочетанием ПЭ и ЗРП чаще других диагностировалась тонкая плацента. Для пациенток с ЗРП без преэклампсии было характерно наличие кальцинатов в структуре плаценты. У пациенток с преэклампсией без ЗРП значимо чаще выявлялось многоводие.

4.1.2 Допплерометрия маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока за 1-2 сутки до родоразрешения

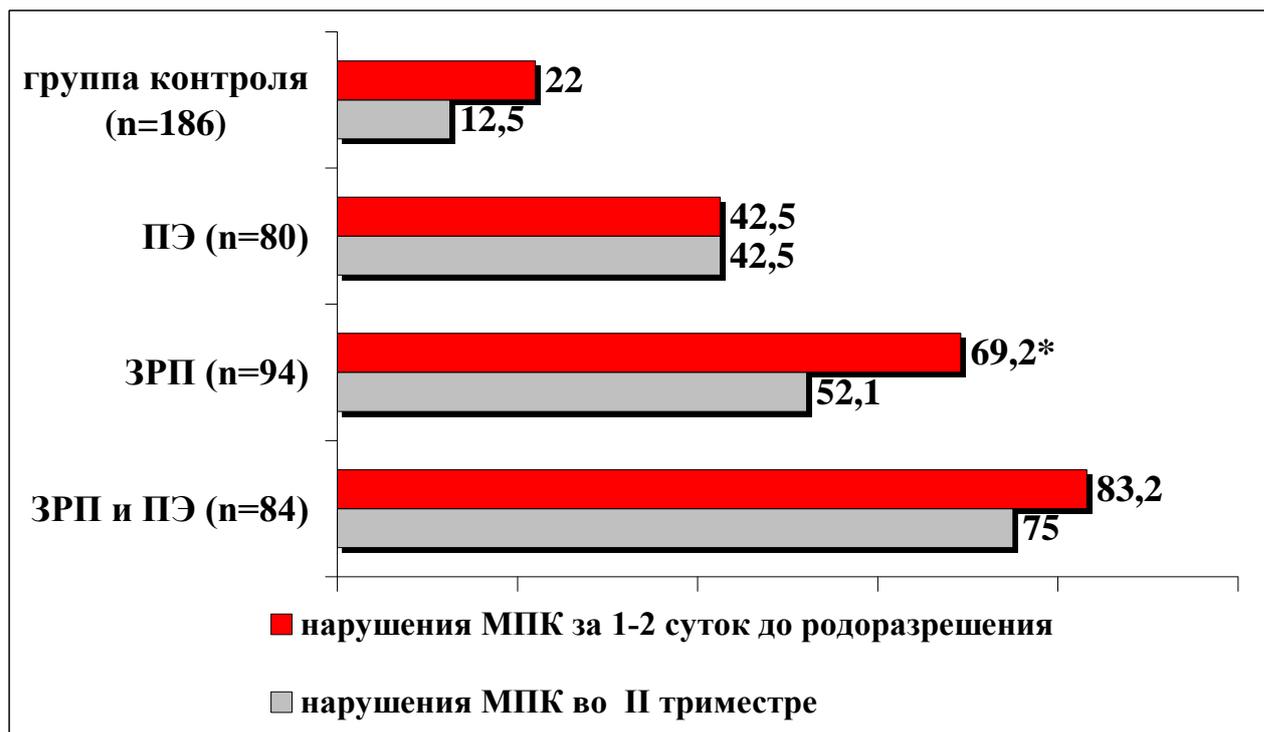
В группе пациенток с ПЭ и ЗРП за 1-2 сутки до родоразрешения нарушения МПК диагностировались значимо чаще ($p = [< 0,001; 0,042]$), чем у пациенток прочих групп (таблица 4.1). Нарушение ППК у пациенток с ПЭ и ЗРП имело место в 95,3% случаев, из них в двух третях диагностировалось критическое нарушение в виде отсутствия диастолического кровотока в артерии пуповины. Нарушения ППК у пациенток с ЗРП без ПЭ диагностировались с одинаковой частотой с основной группой (95,7%; $p = 0,842$), в том числе и с отсутствием диастолического компонента. Нарушения ППК при преэклампсии без ЗРП диагностировалось в 20,0% случаев, реже чем у пациенток с ЗРП ($p < 0,001$), и без значимых различий с группой контроля ($p = 0,728$). В тоже время критическое нарушение ППК регистрировалось у каждой десятой пациентки с преэклампсией без ЗРП, чаще, чем в группе контроля. В основной группе сочетанное нарушение МПК и ППК регистрировалось в 78,4 % случаев, без различий с пациентками I группы сравнения (64,9%; $p = 0,064$). У пациенток II группы сравнения сочетанные нарушения МПК и ППК имели место в каждом десятом случае, реже, чем в группах с ЗРП ($p < 0,001$), без значимых различий с контрольной группой ($p = 0,973$). Нарушения ППК без нарушения кровотока в МА значимо чаще диагностировалось у пациенток I группы сравнения (30,7%; $p < 0,001$), чем у пациенток основной (16,6%) и II группы сравнения (10,8%).

Таблица 4.1 – Частота нарушений МПК и ППК за 1-2 сутки до родоразрешения в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Степени нарушения гемодинамики	Основная группа ПЭ и ЗРП n=84 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=94 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=80 % (абс.) (3)	Группа контроля n=186 % (абс.) (4)	P
IA (нарушение МПК)	4,8 (4)	4,3 (4)	32,5 (26)	12,9(24)	$P_{1-2}=0,842$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}=0,069$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}=0,039$ $P_{3-4}<0,001$
IB (нарушение ППК)	0,0(0)	14,9 (14)	10,0 (8)	17,2 (32)	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}=0,009$ $P_{1-4}=0,009$ $P_{2-3}=0,460$ $P_{2-4}=0,747$ $P_{3-4}=0,187$
II (сочетанное нарушение МПК и ППК)	31,0 (26)	14,9(14)	0,0(0)	9,1 (17)	$P_{1-2}=0,017$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}=0,212$ $P_{3-4}=0,012$
III (критическое нарушение в АП за 4-6 часов до родоразрешения)	64,3 (54)	65,9 (62)	10,0 (8)	1,6 (3)	$P_{1-2}=0,939$ $P_{1-3}<0,001$ $P_{1-4}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}=0,005$
Из них в сочетании с нарушением МПК	47,4(40)	50,0 (47)	10,0 (8)*	0,0(0)*	

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с основной группой (ПЭ и ЗРП) и I группой сравнения (только ЗРП)

У пациенток основной группы половина случаев всех выявляемых накануне родоразрешения нарушений МПК манифестировало уже в первом триместре беременности (40,8% из 83,2% всех выявленных) (таблица 3.3). У большинства пациенток I и II групп сравнения нарушения МПК формировались ко второму триместру беременности (рисунок 4.3).



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с II триместром

Рисунок 4.3 – Сравнительная оценка частоты нарушений МПК (в %), выявленных при УЗИ во II триместре и за 1-2 суток до родоразрешения в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Таким образом, согласно полученным результатам, нарушения МПК за 1-2 суток до родоразрешения значительно чаще регистрировались у пациенток с ПЭ и ЗРП (83,2%) и пациенток с изолированной ЗРП (69,2%), по сравнению с пациентками с преэклампсией без ЗРП (42,5%). Патологический кровоток в АП выявлялся без значимых различий у пациенток с преэклампсией и ЗРП (95,3%) и с ЗРП без преэклампсии (95,7%), в том числе с идентичной частотой критических нарушений в виде отсутствия диастолического компонента (соответственно 64,3% и 65,9%). При преэклампсии без ЗРП нарушения ППК выявлялись только у каждой пятой пациентки (20%; $p < 0,001$), в половине из них с критическими показателями (10%).

4.1.3 Допплерометрия внутриплодового кровотока за 1-2 сутки до родоразрешения

Исследования внутриплодового кровотока и КТГ позволяют прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы и выбрать срок оптимальный срок родоразрешения в интересах недоношенного плода. Для выявления особенностей внутриплодового кровотока, в зависимости от клинических проявлений плацентарной недостаточности преэклампсией и/или ЗРП, нами проведено проспективное исследование 96 пациенток за 1-2 сутки до родоразрешения. Всего было обследовано 39 пациенток с тяжелой ПЭ и ЗРП, 35 пациенток только с ЗРП и 22 пациентки только с преэклампсией, родоразрешенных до 34 недель беременности. Выявленные изменения представлены в таблице 4.2.

Снижение ПИ в СМА ниже 5-го перцентиля указывает на уменьшение резистентности сосудов и усиление кровоснабжения головного мозга (цереброваскулярный рефлекс), что было характерно для пациенток с ЗРП, независимо от сочетания с преэклампсией. У пациенток только с преэклампсией проявления цереброваскулярного рефлекса диагностировались значительно реже, чем в группах с ЗРП. Снижение диастолической скорости кровотока в грудной аорте значительно чаще выявлялось у пациенток основной и I группы сравнения, чем у пациенток II группы сравнения, где нарушение кровотока в аорте зарегистрировано только в одном случае (у пациентки с отрицательным диастолическим компонентом в артерии пуповины). Отсутствие положительного диастолического компонента в аорте накануне родоразрешения выявлялось с одинаковой частотой при сочетании ПЭ и ЗРП (25,6%) и изолированной ЗРП (28,6%; $p=0,769$). У одной пациентки основной группы (2,6%) в грудной аорте плода был выявлен реверсный диастолический кровоток.

Таблица 4.2 – Частота нарушений внутриплодового кровотока за 1-2 сутки до родоразрешения у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Нарушения внутриплодового кровотока	Основная группа ПЭ и ЗРП n=39 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=35 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=22 % (абс.) (3)
В СМА	82,2(34)	88,6(31)	18,2(4)**
В грудной аорте	51,2(20)	60,0(21)	4,5(1)**
В венозном протоке	59,0(23)	54,3(19)	22,7(5)*
Нарушение внутрисердечной гемодинамики	51,3(20)	45,7(16)	72,7(16)

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ относительно прочих групп

Вторым механизмом компенсации при внутриутробной гипоксии, после централизации кровотока, является перераспределение объема артериального притока, что проявляется увеличением объема крови, шунтируемой через венозный проток и увеличением скорости кровотока волны S [2]. С нарастанием сердечной недостаточности происходит снижение скорости кровотока в фазу сокращения предсердий (уменьшение волны А). В настоящее время при исследовании кровотока в ВП общепринятой является его качественная оценка, основанная на визуализации сохраненного антеградного кровотока в фазу сокращения предсердий. В нашем исследовании реверсный кровоток в фазу сокращения предсердий в ВП был зарегистрирован только у одной пациентки в основной группе (2,6%) и одной пациентки во II группе сравнения (4,5%). Исходом родов у пациентки основной группы (преэклампсия и ЗРП) стала антенатальная гибель плода в сроке 32 недели (масса плода 1450 грамм, длина 41 см), при отказе пациентки от своевременного оперативного родоразрешения, после полученного информированного согласия. У пациентки второй группы сравнения (только преэклампсия) абдоминальное родоразрешение было отложено на несколько часов из-за носового кровотечения, в результате произошла антенатальная гибель плода в сроке 31 неделя с массой 1510 грамм, длиной 43 см.

Учитывая, что отсутствие антеградного кровотока в ВП в фазу сокращения предсердий является крайне неблагоприятным признаком, ассоциированным с антенатальной гибелью плода, с целью выявления более ранней степени нарушений кровотока (как перераспределения объема артериального притока, так и тенденции к формированию нулевого и ретроградного диастолического кровотока) нами проводилось исследование показателя S/A. Повышение показателя S/A в ВП, было зарегистрировано без значимых различий в группах с ЗРП, но с более высокой частотой, чем у пациенток с преэклампсией без ЗРП (таблица 4.2). При оценке показателя S/A установлено, что численные значения в группе пациенток с ПЭ и ЗРП ($3,18 \pm 1,42$) были статистически значимо выше чем у пациенток только с преэклампсией ($1,89 \pm 0,13$; $p < 0,001$), без значимых различий с пациентками только с ЗРП ($2,33 \pm 0,28$; $p = 0,132$).

При нарастании гемодинамических нарушений в условии гипоксии происходят изменения пост - и преднагрузки сердца плода, что отражается в изменении скоростей кровотока через клапаны сердца. Формирование профиля спектра скоростей кровотока по «взрослому типу» и наличие функциональной недостаточности трикуспидального клапана накануне родоразрешения, было зарегистрировано у двух пациенток с реверсным кровотоком в венозном протоке (одной пациентки в основной группе (2,6%) и одной пациентки во второй группе сравнения (4,5%)) с последующей антенатальной гибелью плодов.

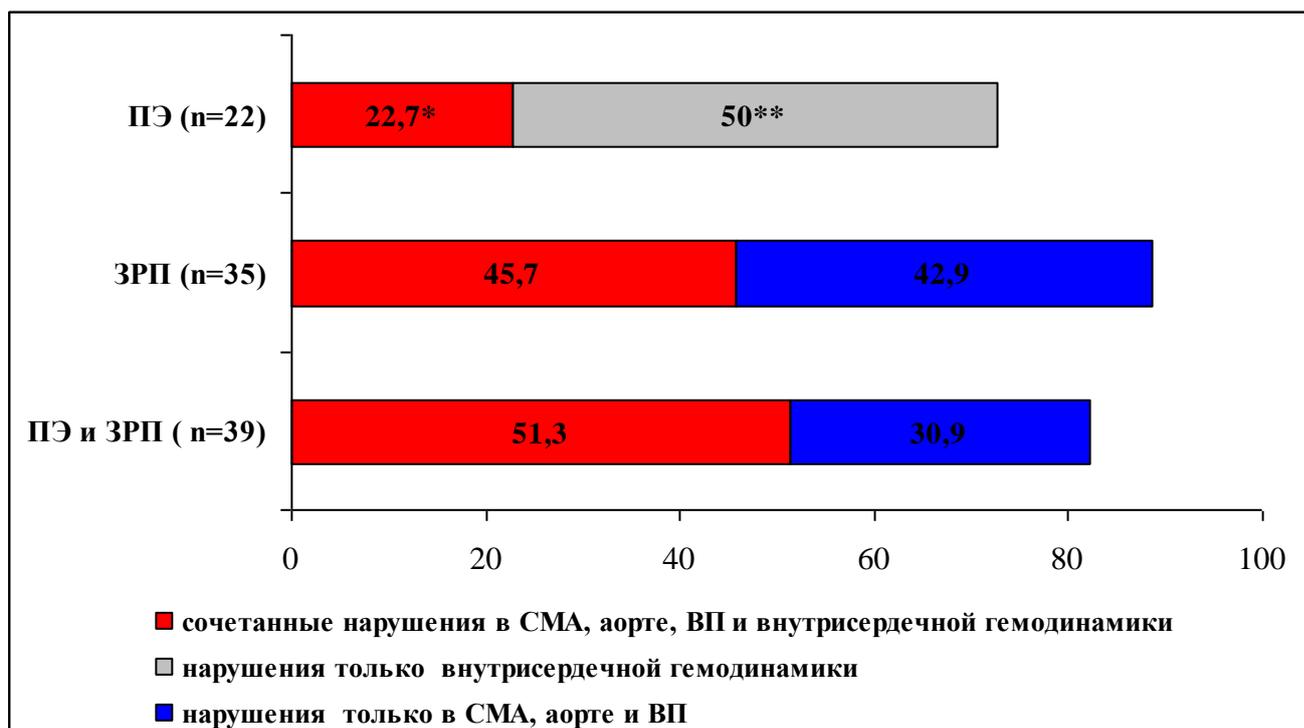
При сравнении средних значений показателей внутрисердечной гемодинамики (таблица 4.3) установлено снижение показателей кровотока по сравнению с референсными значениями во всех группах. Следует отметить, что у пациенток с ЗРП было выявлено значимое снижение показателей КСК как правых, так и левых отделов сердца, в то время как у пациенток с преэклампсией без ЗРП было выявлено только значимое снижение показателей КСК правых отделов сердца.

Таблица 4.3 – Показатели внутрисердечной гемодинамики у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Показатели внутрисердечной гемодинамики	Основная группа ПЭ и ЗРП n=38 M±m (1)	I группа сравнения ЗРП n=35 M±m (2)	II группа сравнения ПЭ n=21 M±m (3)
E (см/с) ТК	38,05±2,61	31,60±1,96*	31,60±1,83*
A (см/с) ТК	53,37±3,57	46,89±3,21	44,00±2,32
E (см/с) МК	34,52±1,61	24,84±1,25*	27,02±3,1
A (см/с) МК	44,70±2,26	36,73±1,98	39,55±3,29
E/A ТК	0,71± 0,02	0,68±0,02	0,72±0,03
E/A МК	0,77±0,06	0,68±0,03	0,68±0,05
$E_{ТК}/E_{МК}$	1,10±0,04	1,27±0,09	1,16±0,12
$A_{ТК}/A_{МК}$	1,19±0,08	1,28±0,08	1,11±0,09
PSV _{ЛС} (см/с)	64,25±2,96	59,10±4,41	50,39±3,82*
PSV _{Ао} (см/с)	72,20±6,99	61,50±2,95*	68,40±4,85
$V_{ЛС}/V_{Ао}$	0,89±0,02	0,96±0,26*	0,74±0,09*

Примечание: ТК – трикуспидальный клапан; МК – митральный клапан; ЛС – легочный ствол; Ао – аорта; * – p<0,05 по сравнению с основной группой

Согласно полученным данным, нарушения кровотоков через клапаны сердца у пациенток с преэклампсией и ЗРП (51,3%) и с ЗРП (45,7%) регистрировались только на фоне нарушения кровотоков в СМА, аорте и венозном протоке (рисунок 4.4). У пациенток с преэклампсией без ЗРП нарушение кровотоков через клапаны сердца в половине случаев развивались изолированно.



Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с прочими группами

Рисунок 4.4 – Частота сочетаний нарушений внутриплодовой гемодинамики (в %) за 1-2 сутки до родоразрешения у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Таким образом, изменения внутриплодовой гемодинамики в ответ на внутриутробную гипоксию у пациенток с ЗРП, независимо от сочетания/без преэклампсии, характеризовались централизацией кровообращения и нарушением кровотока в венозном протоке (соответственно 82,2% и 88,6%), с последующим нарушением внутрисердечной гемодинамики (соответственно 51,3% и 45,7%). Централизация кровообращения и изменения кровотока в ВП при преэклампсии без ЗРП выявлялись только у каждой пятой пациентки (22,7%; $p < 0,001$), тогда как нарушения внутрисердечной гемодинамики регистрировались в 72,7% случаев.

4.1.4 Результаты автоматизированной кардиотокографии

По результатам КТГ проведенной за 1-2 суток до родоразрешения критерии Доуза Редмана у пациенток с ЗРП были не соблюдены без значимых различий в зависимости от сочетания/без преэклампсии, но значимо чаще, чем у пациенток с преэклампсией без ЗРП (таблица 4.4). У пациенток с ПЭ и ЗРП значимо чаще регистрировались децелерации, чем в прочих группах.

Таблица 4.4 – Частота патологических изменений КТГ за 1-2 сутки до родоразрешения у пациенток в зависимости от наличия тяжелой преэклампсии и /или дистресса гипотрофичного плода

Патологические изменения КТГ	Основная группа ПЭ и ЗРП n=38 % (абс.) (1)	I группа сравнения ЗРП n=35 % (абс.) (2)	II группа сравнения ПЭ n=21 % (абс.) (3)
Снижение STV без децелераций	20,5 (8)	14,2 (5)	13,6 (3)
Децелерации	17,9 (7)	2,9 (1)*	0,0(0)*
Снижение STV и децелерации	10,3(4)	8,5(3)	0,0(0)
Всего не соблюдены критерии Доуза-Редмана	48,7(19)	25,6 (9)*	13,6(3)*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с основной группой.

При оценке численных значений STV установлено, что показатели кратковременной вариабельности были статистически значимо ниже у пациенток с ПЭ и ЗРП ($3,89 \pm 0,48$ мс); чем у пациенток только с ЗРП ($6,08 \pm 0,62$ мс; $p = 0,048$) и пациенток только с преэклампсией ($6,57 \pm 0,86$ мс; $p = 0,031$), без значимых различий между последними ($p = 0,999$).

Таким образом, у пациенток с ЗРП и преэклампсией за 1-2 сутки до родоразрешения значимо чаще регистрировались децелерации, а значения показателя кратковременной вариабельности были статистически значимо ниже. Наименее

выраженные изменения КТГ накануне родоразрешения выявлялись у пациенток с преэклампсией без ЗРП.

4.2 Выявление факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель

Выявление факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов с целью оптимизации выбора сроков родоразрешения до 34 недель, позволит снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности при данных осложнениях беременности. Для выявления факторов риска был проведен анализ клинических и параклинических особенностей течения беременностей и родов у 258 пациенток, родоразрешенных по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель беременности (рисунок 4.9).



Рисунок 4.9 – Дизайн исследования для выявления факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов и построения алгоритма выбора срока родоразрешения при ранней преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода

4.2.1 Факторы риска мертворождений

С целью выявления факторов риска мертворождения при плацентарной недостаточности, манифестирующей тяжелой ПЭ и/или ЗРП, было проведено ретроспективное исследование клинических и эхоскопических характеристик у 28 пациенток (**основная группа**) с **анте- / интранатальной гибелью** плодов до 34 недель беременности, при осложненном ПЭ и/или ЗРП течении беременности. **Группу контроля** составили 230 пациенток, родоразрешенных по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, **родивших живых новорожденных** (рисунок 4.9).

Клинические характеристики матери и новорожденных представлены в таблице 4.7. Пациентки основной группы значимо чаще, чем пациентки группы контроля, имели репродуктивные потери и ПЭ в анамнезе, а течение настоящей беременности у них чаще осложнялось угрожающими преждевременными родами. Учитывая произошедшую антенатальную гибель плода, пациентки основной группы чаще, чем пациентки группы контроля, родоразрешались через естественные родовые пути (соответственно 39,2% и 19,1%; $p=0,027$). Пациентки основной группы родоразрешались в более поздние сроки, по сравнению с пациентками группы контроля, что свидетельствует о необоснованной консервативной тактике ведения на фоне выраженного страдания плода.

При оценке показателей доплерометрии МПК и ППК накануне анте/ интранатальной гибели плода и/или родоразрешения у пациенток сравниваемых групп было установлено, что значимым предиктором мертворождения является наличие реверсного кровотока в артерии пуповины.

Исследование внутриплодового кровотока накануне анте- / интранатальной гибели плода и/или родоразрешения было проведено 96 пациенткам из обеих сравниваемых групп.

Таблица 4.7 – Клинические и эхоскопические характеристики матерей новорожденных, погибших в анте - и интранатальном периоде при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель

Характеристики	Основная группа n=28 (мертворождения) (1)		Группа контроля n=230 (родившиеся живыми) (2)		P _{1,2}
	абс.	%	абс.	%	
Экстрагенитальные заболевания					
ХАГ	3	10,7	72	31,3	0,041
ИМТ>30 кг/м ²	3	10,7	64	27,8	0,085
Сочетание ХАГ и ИМТ>30 кг/м ²	7	25	39	16,9	0,430
Сахарный диабет	0	0,0	36	15,6	0,049
Хронические заболевания МВС	9	32,1	65	28,2	0,836
Прочие заболевания	3	10,7	12	5,2	0,456
Гинекологический анамнез					
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	5	17,9	41	17,8	0,797
Артифициальные аборт	13	46,4	96	41,7	0,786
Акушерский анамнез					
Репродуктивные потери	13	46,4	54	23,5	0,017
Преэклампсия в анамнезе	15	53,6	18	7,8	<0,001
Гестационные характеристики					
Угрожающие преждевременные роды	15	53,6	65	28,3	0,012
Анемия	3	10,7	34	14,8	0,768
Клиническое проявление ПН:					
Преэклампсия и ЗРП	12	42,9	72	31,3	0,309
ЗРП	9	32,1	85	40	0,770
Преэклампсия	7	25	73	31,7	0,609
Срок родоразрешения:					
26-27 недель	1	3,6	7	3,0	0,671
28-31 неделя	9	2,1	131	57,0	0,022
32-34 недели	18	64,3	92	40,0	0,024
Вес новорожденного:					
500-800 г	3	10,7	20	8,7	0,889
800-1000 г	1	3,5	20	8,7	0,491
1000-1500 г	12	42,9	101	43,9	0,924
Более 1500 г	12	42,9	89	38,7	0,825
Многоводие	3	10,7%	29	12,6%	0,987
Маловодие	12	42,9%	58	25,2%	0,079
Степени нарушения МПК и ППК за 1-2 сутки до анте/интранатальной гибели и/или родоразрешения					
IA	3	10,7	31	14,5	0,911
IB	1	3,5	31	14,5	0,231
II	4	14,3	36	15,7	0,930
III	13	46,4	111	48,3	0,986
В т.ч. реверсный кровоток в АП	2	7,1	0	0,0	<0,0002

Аntenатальная гибель плодов произошла у двух обследованных пациенток. При проведении ДПМ в обоих случаях (100%) было зарегистрировано наличие реверсного кровотока в аорте и венозном протоке, повышение показателя E/A через трикуспидальный клапан, с формированием кровотока по «взрослому типу», в то время как ни у одного новорожденного родившегося живым таких изменений диагностировано не было ($p < 0,0002$). Признаки централизации кровотока плода в виде снижения ПИ в СМА и повышения ПИ в аорте диагностировались у обеих пациенток с антенатальной гибелью плода (100%), но без значимых различий с группой контроля (42,6%; $p = 0,189$). Снижение показателя STV регистрировалось у обеих пациенток с антенатальной гибелью плодов (в одном случае STV было равным $-1,9$; во втором $-2,2$); в группе контроля средний показатель STV составил $4,9 \pm 2,1$; с минимально низким значением $-2,6$.

На основании полученных данных произведен расчет ОШ и доверительного интервала для наиболее значимых факторов риска. Клиническими факторами риска мертворождения при ранней преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода стали: репродуктивные потери (ОШ 2,8; ДИ_{95%} = [1,3; 6,3]; $p = 0,024$), ПЭ в анамнезе (ОШ 13,6; ДИ_{95%} = [5,6; 32,9]; $p < 0,001$) и угрожающие преждевременные роды (ОШ 2,9; ДИ_{95%} = [1,3; 6,5]; $p = 0,012$). Эхоскопическими предикторами мертворождения являются реверсный кровоток в артерии пуповины, аорте и венозном протоке, формирование кровотока через трикуспидальный клапан по «взрослому типу», снижение показателя STV менее 2,6 мс.

4.2.2 Факторы риска потерь в раннем и позднем неонатальном периодах

Для выявления факторов риска потерь в раннем и позднем неонатальном периодах была сформирована **основная группа** из 51 пациентки, родоразрешенных по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, новорожденные которых **умерли в первые 28 суток** после рождения (рисунок 4.9). **Группу контроля** составили 179 пациенток, родоразрешенных по поводу тяже-

лой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, новорожденные которых выжили в раннем и позднем неонатальных периодах.

Пациентки основной группы значимо чаще страдали ХАГ в сочетании с избыточной массой тела и имели отягощенный ПЭ анамнез, а течение настоящей беременности у них чаще осложнялось сочетанием тяжелой ПЭ и ЗРП, чем у пациенток группы контроля (таблица 4.8). Сроки родоразрешения пациенток основной группы значимо чаще составляли менее 31 недели (с наибольшей частотой 27 и менее недель), тогда как в группе контроля сроки родоразрешения чаще приходились на 32-34 недели. Пациентки, основной группы значимо чаще родоразрешались через естественные родовые пути, чем пациентки группы контроля (соответственно 33,3% и 15,1%; $p=0,007$). Различий по весовым характеристикам среди новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела (до 1500 г) в сравниваемых группах получено не было, в то время как потери в раннем и позднем неонатальном периоде у новорожденных с массой более 1500 г были значимо меньшими. Статистически значимых различий по результатам исследования МПК, ППК, внутриплодового кровотока и показателей КТГ накануне родоразрешения в сравниваемых группах выявлено не было (таблицы 4.8 – 4.9).

На основании полученных данных произведен расчет ОШ и доверительного интервала для наиболее значимых факторов риска. Клиническими факторами риска, повышающими вероятность потерь в неонатальном периоде при родоразрешении по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, являются наличие ПЭ в анамнезе (ОШ = 89,0; ДИ_{95%} = [11,5; 691,3]; $p<0,001$); ХАГ в сочетании с ИМТ >30 кг/м² (ОШ 3,6; ДИ_{95%} = [1,7;7,4]; $p<0,001$); сочетание ПЭ и ЗРП при настоящей беременности (ОШ 3,4; ДИ_{95%} = [1,8;6,4]; $p<0,001$); родоразрешение через естественные родовые пути (ОШ 2,8; ДИ_{95%} = [1,4;5,7]; $p=0,007$) и срок при родоразрешении 27 и менее недель (ОШ 9,6; ДИ_{95%} = [1,8; 51,2]; $p=0,006$).

Таблица 4.8 – Клинические и эхоскопические характеристики матерей, новорожденные которых умерли в раннем и позднем неонатальном периоде, при родоразрешении по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Клиническая характеристика	Основная группа n=51 (ранняя и поздняя неонатальная смертность)		Группа контроля n=179 (выжившие)		P _{1,2}
	(1)		(2)		
	абс.	%	абс.	%	
Экстрагенитальные заболевания					
ХАГ	9	17,6	63	35,2	0,027
ИМТ>30 кг/м ²	10	19,6	54	30,2	0,191
Сочетание ХАГ и ИМТ>30 кг/м ²	17	33,3	22	12,3	<0,001
Сахарный диабет	1	0	35	19,6	0,002
Хронические заболевания ДП и ЛОР - органов	0	0	12	6,7	0,068
Хронические заболевания МВС	17	33,3	48	26,8	0,462
Гинекологический анамнез					
Хронические воспалительные заболева- ния матки и придатков	2	3,9	39	21,8	0,006
Артифициальные аборты	26	51	70	39,1	0,056
Акушерский анамнез					
Репродуктивные потери	9	17,6	45	25,1	0,354
Преэклампсия в анамнезе	17	33,3	1	0,6	<0,001
Гестационные характеристики					
Угрожающие преждевременные роды	10	19,6	55	30,7	0,045
Анемия	4	7,8	30	16,8	0,174
Клиническое проявление ПН:					
Преэклампсия и ЗРП	27	52,9	45	25,1	<0,001
ЗРП	16	31,4	69	38,5	0,440
Преэклампсия	8	15,7	65	36,3	0,009
Срок родоразрешения:					
26-27 недель	5	9,8	2	1,1	0,006
28-31 неделя	37	72,5	94	52,5	0,017
32-34 недели	9	17,7	83	46,4	<0,001
Вес новорожденного:					
500-800 г	8	15,7	12	6,7	0,084
800-1000 г	8	15,7	12	6,7	0,084
1000-1500 г	27	52,9	74	41,3	0,189
Более 1500 г	8	15,7	81	45,3	<0,001
Многоводие	5	9,8	24	13,4	0,656
Маловодие	15	29,4	43	24,0	0,549
Степени нарушения МПК и ШПК за 1-2 суток до родоразрешения					
IA	9	17,6	22	12,3	0,450
IB	5	9,8	26	14,5	0,523
II	9	17,6	27	15,1	0,821
III	28	54,9	83	46,4	0,359

Таблица 4.9 – Нарушения внутриплодового кровотока и изменения КТГ за 1-2 сутки до родоразрешения у пациенток, новорожденные которых умерли в раннем и позднем неонатальном периоде, при родоразрешении по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Нарушения внутриплодового кровотока и изменения КТГ	Основная группа n=3 (ранняя и поздняя неонатальная смертность) (1)		Группа контроля n=91 (выжившие) (2)		P _{1,2}
	абс.	%	абс.	%	
Снижение ПИ в СМА	2	66,7	28	30,8	0,225
Отрицательный диастолический кровоток в аорте	1	33,3	18	19,7	0,516
Повышение S/A в венозном протоке	3	100	45	49,5	0,999
Нарушения кровотока через клапаны сердца, без формирования кровотока «по взрослому типу»	3	100	50	54,9	0,999
Патологический тип КТГ:					
Снижение STV менее 3 м/с	0	0,0	15	16,5	0,069
Децелерации	1	33,3	7	7,7	0,812
Снижение STV + децелерации	0	0,0	6	6,6	0,408

Примечание: статистически значимых различий не выявлено

4.2.3 Факторы риска тяжелых перинатальных поражений ЦНС новорожденных

Для выявления факторов риска тяжелых перинатальных поражений ЦНС была сформирована **основная группа** из 39 пациенток, родоразрешенных по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода до 34 недель, новорожденным, у которых в раннем неонатальном периоде был установлен диагноз **тяжелого ПП ЦНС** (рисунок 4.9). **Группу контроля** составила 191 пациентка, родоразрешенная по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофично-

го плода, у новорожденных, которых были диагностированы **ПП ЦНС средней степени**.

Согласно полученным данным, у пациенток основной группы, значимо чаще имели место сроки родоразрешения 27 и менее недель, тогда как в группе контроля родоразрешения чаще проводились в сроки 28-31 неделя (таблица 4.10). Патологическое количество околоплодных вод (как мало - так и многоводие) значимо чаще диагностировалось в основной группе. Статистически значимых различий при сравнении нарушений МПК и ППК за 1-2 сутки до родоразрешения у пациенток сравниваемых групп выявлено не было.

Пациентки основной группы чаще родоразрешались через естественные родовые пути, чем пациентки группы контроля (соответственно 48,7% и 13,1%; $p < 0,001$).

При сравнении эхоскопических характеристик установлено, что в основной группе снижение показателя STV было диагностировано значимо чаще, чем в группе контроля (таблица 4.11). Согласно полученным данным в прогнозе тяжелых перинатальных поражений ЦНС автоматизированная КТГ (при снижении показателя STV ниже 3 мс) обладает чувствительностью – 75,0%, специфичностью – 76,6 %.

На основании полученных данных произведен расчет ОШ и доверительного интервала для наиболее значимых факторов риска. Клиническими факторами риска тяжелых ПП ЦНС новорожденных при родоразрешении по поводу ранней преэклампсии и /или прогрессирующего дистресса гипотрофичного плода, являются сроки родоразрешения 27 и менее недель (ОШ 41,6; ДИ_{95%} = [5,0; 349,2]; $p < 0,001$); роды через естественные родовые пути (ОШ 6,3; ДИ_{95%} = [3,0; 13,4]; $p < 0,001$); многоводие (ОШ 7,9; ДИ_{95%} = [3,4; 18,4]; $p < 0,001$) и маловодие (ОШ 2,5; ДИ_{95%} = [1,2; 5,1]; $p = 0,022$). Эхоскопическим предиктором тяжелых ПП ЦНС является снижение показателя STV менее 3 мс по результатам автоматизированной КТГ (Se – 75,0%; Sp – 76,6 %).

Таблица 4.10 – Клинические характеристики пациенток с тяжелыми ПП ЦНС новорожденных, при родоразрешении по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода

Клиническая характеристика	Основная группа n=39 (ПП ЦНС тяжелой степени)		Группа контроля n=191 (ПП ЦНС средней степени)		P _{1,2}
	(1)		(2)		
	абс.	%	абс.	%	
Экстрагенитальные заболевания					
ХАГ	11	28,2	61	31,9	0,788
ИМТ>30 кг/м ²	10	25,6	54	28,3	0,890
Сочетание ХАГ и ИМТ>30 кг/м ²	8	20,5	31	16,2	0,678
Сахарный диабет	3	7,7	33	17,3	0,208
Хронические заболевания МВС	11	28,2	54	28,3	0,852
Прочие заболевания	3	7,8	9	4,7	0,999
Гинекологический анамнез					
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	6	15,4	35	18,3	0,836
Артифициальные аборты	18	46,2	78	40,8	0,663
Акушерский анамнез					
Репродуктивные потери	12	30,8	42	21,9	0,331
Преэклампсия в анамнезе	5	12,8	13	6,8	0,999
Гестационные характеристики					
Угрожающие преждевременные роды	15	37,5	50	21,2	0,175
Анемия	8	20,5	26	13,6	0,390
Клиническое проявление ПН:					
Преэклампсия и ЗРП	12	30,8	60	31,4	0,912
ЗРП	17	43,6	68	35,6	0,447
Преэклампсия	10	25,6	63	33,0	0,320
Срок родоразрешения:					
26-27 недель	6	15,4	1	0,5	<0,001
28-31 неделя	11	28,2	120	62,8	<0,001
32-34 недели	22	56,4	70	36,6	0,034
Вес новорожденного:					
500-800	4	10,3	16	8,4	0,999
800-1000	4	10,3	16	8,4	0,999
1000-1500	20	51,3	81	42,4	0,401
Более 1500	10	25,6	79	41,4	0,098
Многоводие	15	38,4	14	7,3	<0,001
Маловодие	16	41,0	42	22,0	0,022
Нарушения МПК и ППК за 1-2 сутки до родоразрешения					
IA	5	12,8	26	13,6	0,900
IB	3	7,7	18	9,4	0,970
II	6	15,4	30	15,7	0,848
III	21	53,8	90	47,1	0,555

Таблица 4.11 – Нарушения внутриплодового кровотока и изменения КТГ за 1-2 сутки до родоразрешения по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, у пациенток с тяжелыми ПП ЦНС новорожденных

Нарушения внутриплодового кровотока и КТГ	Основная группа n=16 (ПП ЦНС тяжелой степени)		Группа контроля n=77 (ПП ЦНС средней степени)		P _{1,2}
	(1)		(2)		
	абс.	%	абс.	%	
Нарушения внутриплодового кровотока:					
Снижение ПИ в СМА	7	43,8	33	42,8	0,909
Отрицательный диастолический кровоток в аорте	2	12,5	17	22,1	0,510
Повышение S/A в венозном протоке	9	23,1	36	18,8	0,839
Нарушение кровотока через клапаны сердца, без формирования кровотока «по взрослому типу»	11	28,2	39	20,4	0,389
Патологический тип КТГ:					
Снижение STV менее 3 мс	6	37,5	10	12,9	0,029
Децелерации	2	12,5	6	7,8	0,644
Снижение STV + децелерации	4	25	2	2,6	0,007

4.3 Постоение алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения пациенток с преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плодам до 34 недель

На основании полученных результатов исследования: выявленных особенностей изменений внутриплодовой гемодинамики в ответ на внутриутробную гипоксию (§4.1) и факторов риска неблагоприятных исходов (§4.6) нами был составлен алгоритм выбора оптимального срока родоразрешения в интересах новорожденного при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности (схема 3).

Схема 3 – Алгоритм выбора срока родоразрешения в интересах плодов и новорожденных при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности (при состоянии матери, позволяющем пролонгировать беременность)

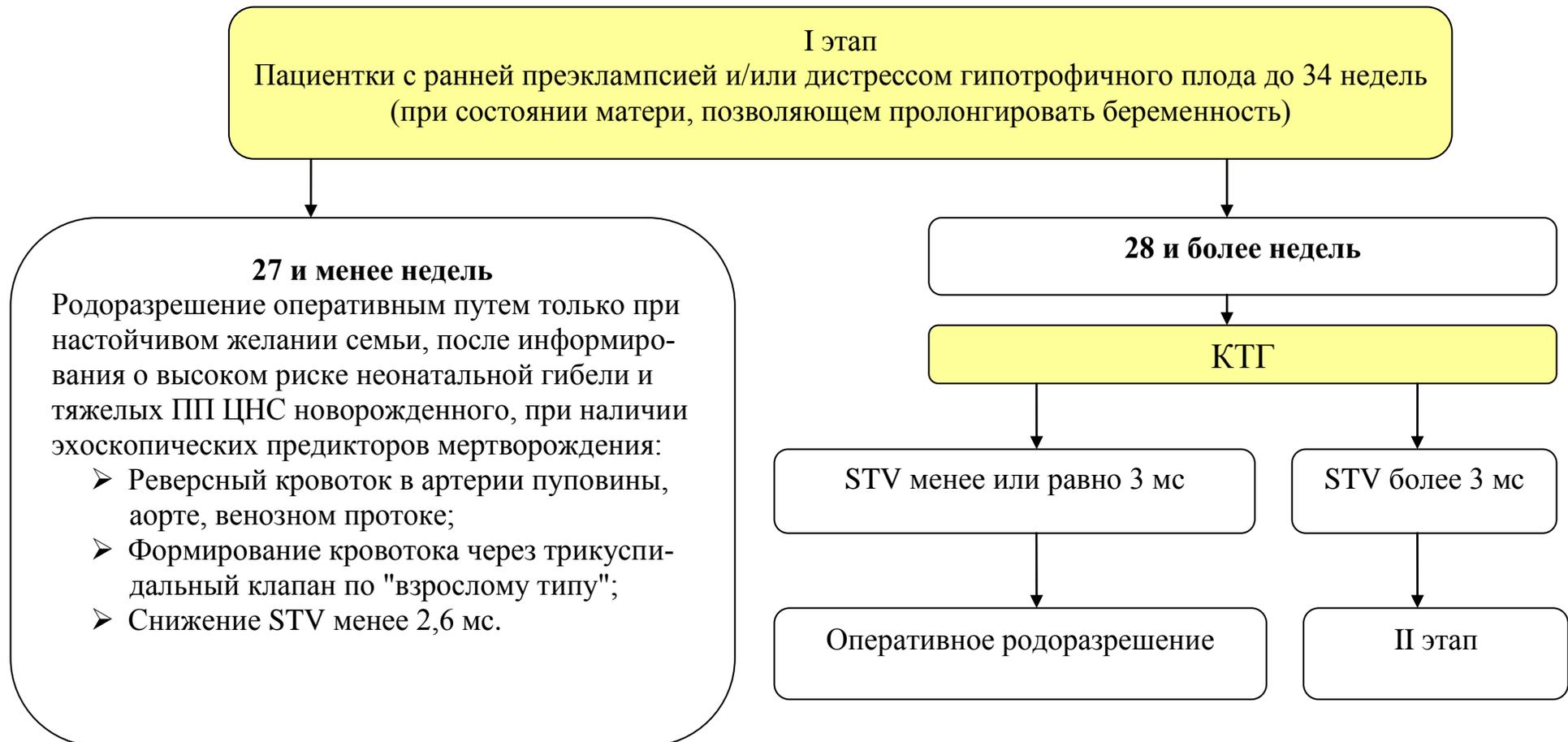
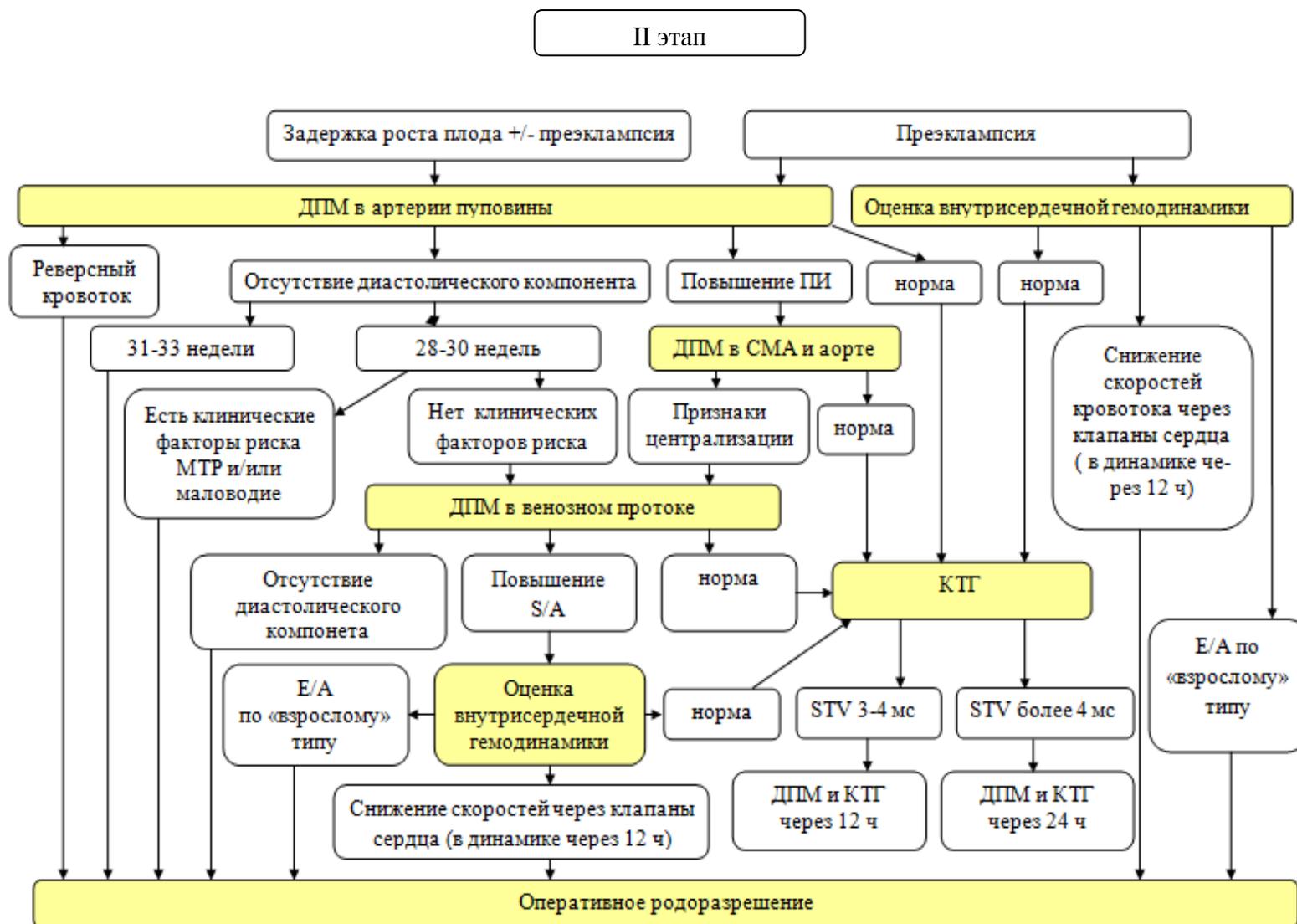


Схема 3 (продолжение)



4.4. Оценка эффективности алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения пациенток с преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода до 34 недель

На третьем этапе исследования для оценки эффективности разработанного алгоритма выбора срока родоразрешения проведено внутрибольничное, нерандомизированное, контролируемое исследование, с участием 92 пациенток, родоразрешенных до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода. Во всех случаях состояние матери не требовало экстренного родоразрешения и позволяло пролонгировать беременность в интересах плода и новорожденного. Родоразрешение 52 пациенток выполнено в соответствии с рекомендованным алгоритмом выбора срока родоразрешения (основная группа). В группу контроля были включены 40 пациенток, ведение которых осуществлялось без применения алгоритма. Клинические и параклинические характеристики пациенток сравниваемых групп представлены в таблице 4.12.

Из представленной таблицы видно, что пациентки сравниваемых групп не имели статистически значимых различий по анамнестическим характеристикам, течению беременности и функциональным признакам внутриутробного страдания плода. При этом использование алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения в интересах плода и новорожденного при ранней преэклампсии и/или прогрессирующем дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности, позволило снизить частоту мертворождений более чем в пять раз (22,5% и 3,8%; $p=0,009$), тяжелых ПП ЦНС новорожденных более чем в три раза (22,5% и 5,8%; $p=0,040$).

Таблица 4.12 – Клинические и параклинические характеристики пациенток, родоразрешенных до 34 недель по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода в зависимости от применения алгоритма выбора срока родоразрешения

Характеристики	Основная группа n=52 (с использованием алгоритма)		Группа контроля n=40 (без использова- ния алгоритма)		P _{1,2}
	(1)		(2)		
	абс.	%	абс.	%	
Возраст (лет)	29,1±2,4		27,5±1,9		0,628
ХАГ	15	25	20	50,0	0,064
ИМТ>30 кг/м ²	20	38,5	20	50,0	0,371
Сахарный диабет	3	5,8	2	5,0	0,999
Репродуктивные потери в анамнезе	17	32,7	8	20,0	0,263
ПЭ в анамнезе	3	5,8	2	5,0	0,999
Угрожающие преждевременные роды	3	5,8	2	5,0	0,999
Преэклампсия и ЗРП	18	34,6	14	35,0	0,855
ЗРП	17	32,7	14	35,0	0,992
Преэклампсия	17	32,7	12	30,0	0,992
Родоразрешение через естественные родовые пути	3	5,8	20	50,0	<0,0001
Многоводие	5	9,6	4	10,0	0,999
Маловодие	18	34,6	14	35,0	0,855
Значение показателя STV за 1-2 сутки до родоразрешения	4,1±0,4		3,5±0,3		0,285
Нарушения МПК и ППК за 1-2 сутки до родоразрешения					
IA	7	13,5	6	15,0	0,927
IB	5	9,6	4	10,0	0,999
II	8	15,4	4	10,0	0,654
III	23	44,2	24	60,0	0,197
Нарушения внутриплодового кровотока 1-2 сутки до родоразрешения					
Снижение ПИ в СМА	26	50,0	22	55,0	0,791
Нарушение кровотока в венозном протоке	28	53,8	24	60	0,705
В т.ч. нулевой или реверсный кровоток	2	3,8	5	12,5	0,233
Нарушение кровотока через клапаны сердца	17	32,7	12	30	0,961
В т.ч. Е/А через ТК по взрослому типу	2	3,8	2	5	0,999
Исходы					
Аntenатальная гибель	2	3,8	9	22,5	0,009
Тяжелые ПП ЦНС новорожденных	3	5,8	9	22,5	0,040
Срок родоразрешения (недель)	31,3±0,6		30,5±0,6		0,170
Вес новорожденного	1340,0±87,5		1128,5±114,9		0,150
Средняя длительность госпитализации пациентки до родоразрешения (суток)	4,1±0,5		4,5±0,5		0,899

Резюме

Четвертой и пятой задачами нашего исследования было выявление клинических и эхоскопических факторов риска неблагоприятных исходов и построение алгоритма выбора оптимального срока родоразрешения в интересах плодов и новорожденных при родоразрешении по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода в сроке до 34 недель беременности.

При изучении особенностей функционального состояния системы "мать-плацента-плод" за 1-2 сутки до родоразрешения по поводу ранней преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода установлено, что нарушения плодово-плацентарного кровотока регистрируются практически у всех пациенток с ЗРП, в то время как при преэклампсии без ЗРП нарушение ППК выявлено только в каждом пятом случае. Гемодинамические нарушения внутриплодового кровотока накануне родоразрешения у пациенток с ЗРП, независимо от наличия или отсутствия преэклампсии имеют общую направленность – централизация кровообращения и перераспределение артериального притока; формирование сердечной недостаточности. Гемодинамические проявления централизации кровообращения и изменения артериального притока у пациенток с преэклампсией были обнаружены только у каждой пятой пациентки, при нарушениях внутрисердечной гемодинамики в 72,7% случаев.

Клиническими факторами риска **мертворождений** при ранней преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода являются репродуктивные потери, ПЭ в анамнезе и угрожающие преждевременные роды; эхоскопическими предикторами – реверсный кровоток в артерии пуповины, аорте и венозном протоке, формирование кровотока через трикуспидальный клапан по «взрослому типу», снижение показателя STV менее 2,6 мс. Клиническими факторами риска, повышающими вероятность **потерь в неонатальном периоде**, являются ПЭ в анамнезе; ХАГ в сочетании с избыточной массой тела; сочетание ПЭ и ЗРП при настоящей беременности; родоразрешение через естественные родовые пути и срок при родоразрешении 27 и менее недель. Клиническими факторами риска **тяжелых ПП ЦНС** новорожденных, являются сроки родоразрешения 27 и менее недель, роды через

естественные родовые пути, многоводие и маловодие; эхоскопическим предиктором – снижение показателя STV менее 3 мс по результатам автоматизированной КТГ с чувствительностью 75%, специфичностью 76,6 %.

Алгоритма выбора срока родоразрешения на основе выявленных факторов риска перинатальных потерь и особенностей изменений внутриплодовой гемодинамики в ответ на внутриутробную гипоксию при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности, позволяет снизить частоту мертворождений более чем в пять раз, тяжелых ПП ЦНС более чем в три раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременное родоразрешение является важнейшей из проблем практического акушерства и неонатологии, так как именно недоношенность определяет уровень перинатальной смертности и заболеваемости [58,59,62,80,92,95,96]. Родоразрешение до 34 недель при прогрессирующей дисфункции плаценты, манифестирующей тяжелой преэклампсией и задержкой роста плода, сопровождается наиболее высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов, в результате сочетания гипоксических поражений ЦНС, с тяжелым респираторным дистрессом новорожденного [45,98,118,123,124,211,222]. Таким образом, тема тяжелой преэклампсии и/или ЗРП, приводящих к развитию критических состояний матери и/или плода, требующих родоразрешения при наличии глубоко недоношенного плода является актуальной и нуждается в углубленном изучении.

Решение этой проблемы представляется поэтапным: первый этап – прегравидарные прогнозирование и профилактика осложнения беременности ПЭ и/или ЗРП на основании клинических данных; второй этап – клиническая оценка соматического здоровья беременной в первом и втором триместрах, которая дополняется результатами биохимических и эхоскопических обследований на первом (11-14 недель) и втором (18-21неделя) обязательных скринингах; третий этап – выбор оптимального срока родоразрешения, на основании клинических предикторов тяжелых исходов и результатов эхоскопической оценки состояния плода в динамике, как единственной возможности предупреждения перинатальных потерь и тяжелых поражений новорожденных у беременных с ранней преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода.

Первый этап нашего исследования позволил оценить частоту и исходы родоразрешений по поводу ранней ПЭ и/или прогрессирующего дистресса гипотрофичного плода. Было установлено, что в стационаре III уровня оказания помощи беременным и новорожденным родоразрешения до 34 недель пациенток с тяжелой преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода составляют 20,8% случаев от всех преждевременных родов до 34 недель. Самые неблагоприятные

исходы имеют место при сочетании преэклампсии с ЗРП – в 63,8% случаев, из них мертворождения в 21,1% случаев, неонатальная смертность в 31,6 % случаев, тяжелые ПП ЦНС в 11,1% случаев. При ЗРП без преэклампсии неблагоприятные исходы имеют место в 46,8 % случаев, из них мертворождения в 14,3% случаев, неонатальная смертность в 21,4%, тяжелые ПП ЦНС в 11,1% случаев. При преэклампсии без ЗРП частота неблагоприятных исходов составила 27,3%, из них мертворождения зарегистрированы в 18,2 %, ранняя неонатальная смертность в 9,1% случаев, тяжелых ПП ЦНС и поздней неонатальной смертности не было. Таким образом, актуальность проблемы досрочного родоразрешения при ранней преэклампсии и ЗРП подтверждается высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов в стационаре самого высокого уровня.

На втором этапе нашего исследования были выявлены клинические факторы риска формирования ранней преэклампсии при сочетании с ЗРП: ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м² (ОШ 22,8; ДИ_{95%} = [7,7;67,3]), отягощенный ПЭ анамнез (ОШ 16,8; ДИ_{95%} =[3,7;6,5]), в меньшей степени ИМТ>30 кг/м² без ХАГ (ОШ 2,7; ДИ_{95%} =[1,2;5,8]), возраст более 31 года (ОШ 2,0; ДИ_{95%} = [1,2; 3,4]), репродуктивные потери (ОШ 2,1; ДИ_{95%} = [1,2; 3,7]) и искусственные аборты в анамнезе (ОШ 1,9; ДИ_{95%} = [1,1; 3,2]). Факторами риска развития ЗРП без преэклампсии стала ХАГ (ОШ 6,6; ДИ_{95%} = [3,0;14,7]), в меньшей степени искусственные аборты (ОШ 1,9; ДИ_{95%} = [1,2; 3,2]) и хронические воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе (ОШ 1,9; ДИ_{95%} = [1,1; 3,3]). Факторами риска развития преэклампсии без ЗРП стали сахарный диабет 1 типа (ОШ 68,0; ДИ_{95%} = [15,8; 293,5]), ПЭ в анамнезе (ОШ 23,0; ДИ_{95%} =[5,6-102,8]), ХАГ у пациенток с ИМТ>30 кг/м² (ОШ 8,0; ДИ_{95%} = [2,5; 24,9]), в меньшей степени возраст более 31 года (ОШ 1,9; ДИ_{95%} =[1,1; 3,2]).

При оценке результатов первого ультразвукового скрининга в 11–14 недель установлено, что у пациенток, с осложненным ранней преэклампсией и/или ЗРП течением беременности, были зарегистрированы более высокие значения ПИ в маточных артериях, чем в группе контроля ($p<0,001$). При оценке биохимических показателей пренатального комбинированного скрининга в 11-14 недель установ-

лено, значения PAPP-A у пациенток с сочетанием ПЭ и ЗРП были значимо меньшими ($p < 0,05$), чем у пациенток с ПЭ и группы контроля. Медиана значений концентрации β -ХГЧ была самой низкой ($p < 0,05$) у пациенток с ПЭ, по сравнению с прочими группами.

На основании выявленных особенностей соматического анамнеза и результатов исследования КСК в маточных артериях в 11-14 недель нами была построена математическая модель алгоритма прогнозирования ранней преэклампсии и/или задержки роста плода. Алгоритм позволяет выявлять на этапе первого пренатального комбинированного скрининга в сроки 11-14 недель пациенток группы высокого риска с чувствительностью – 67,1%, специфичностью – 89,2%. Использование рекомендованного нами алгоритма для выявления пациенток высокого риска по развитию ранней преэклампсии и/или ЗРП возможно в любом лечебном учреждении, проводящем скрининговые УЗИ.

Выявление биохимических маркеров патологии плодного яйца PAPP-A и β -ХГЧ позволяют проводить дифференциальную диагностику патогенетического варианта плацентарной дисфункции в группе высокого риска развития ранней ЗРП в сочетании с ПЭ, с чувствительностью – 60,7 %; специфичностью – 79,9 %; преэклампсии без ЗРП с чувствительностью – 60,0 %; специфичностью – 96,6%.

При проведении УЗИ в 18-21 неделю беременности у пациенток с ЗРП значения ПИ МА и АП были значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$), в то время как у пациенток с преэклампсией выявлялись только более высокие значения ПИ МА ($p < 0,05$). На основании особенностей соматического анамнеза матери (наличие ХАГ) и результатов исследования КСК в МА и АП нами была построена математическая модель алгоритма прогнозирования ранней ЗРП в сроки 18-21 неделя беременности, который позволяет выявлять пациенток группы высокого риска с чувствительностью – 69,1%, специфичностью – 93,0%.

Накануне родоразрешения, нарушения маточно-плацентарного кровотока регистрировалось у пациенток с преэклампсией и ЗРП в 83,2% случаев, у пациенток только с ЗРП в 69,2% случаев. Нарушения плодово-плацентарного кровотока выявлялись у пациенток с ЗРП без значимых различий в зависимости от сочетания

с/без преэклампсии (соответственно 95,3% и 95,7%), в том числе с идентичной частотой критических нарушений в виде отсутствия диастолического компонента (соответственно 64,3% и 65,9%). Полученные результаты свидетельствуют о роли нарушений ППК в формировании ранней ЗРП и тяжелом течении плацентарной дисфункции, с поражением большого объема сосудистого русла плаценты, что подтверждалось результатами патоморфологического исследования плацент. Плацентарная недостаточность у пациенток с ЗРП была представлена декомпенсированными формами, с поражением межворсинчатых пространств; нарушением созревания ворсинчатого дерева (при сочетании ПЭ и ЗРП – с преобладанием варианта хаотично склерозированных ворсин, при ЗРП без преэклампсии – варианта промежуточных незрелых ворсин) и слабыми компенсаторно-приспособительными реакциями.

Нарушения МПК накануне родоразрешения у пациенток с преэклампсией без ЗРП выявлялись менее чем в половине случаев (42,5%), а нарушения ППК выявлялись только у каждой пятой пациентки (20%), значительно реже чем у пациенток с ЗРП ($p < 0,001$). По результатам патоморфологического исследования у пациенток только с преэклампсией выявлялись суб- и декомпенсированные формы ПН, с морфологическими изменениями межворсинчатых пространств только в трети случаев, нарушением созревания ворсинчатого дерева с преобладанием диссоциированного типа созревания и незрелых промежуточных ворсин, при умеренно выраженных компенсаторно-приспособительных реакциях.

На основании результатов исследования маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока нами было предположено, что нарушения внутриплодовой гемодинамики у пациенток с преэклампсией и/или ЗРП также будут иметь различия. Результаты исследования внутриплодовой гемодинамики показали, что централизация кровообращения и перераспределение артериального притока у пациенток с ЗРП, вне зависимости от сочетания с преэклампсией, имели место в 82,2% и 88,6% случаев, тогда как при преэклампсии без ЗРП выявлялись только у каждой пятой пациентки (22,7%; $p < 0,001$). Нарушения внутрисердечной гемодинамики у плодов с ЗРП регистрировались с одинаковой частотой, независимо от

сочетания с преэклампсией, на фоне изменений кровотока в СМА и венозном протоке (соответственно 51,3% и 45,7%), а при преэклампсии без ЗРП более чем в половине случаев формировались без предшествующих нарушений внутриплодового кровотока (72,7%). Несмотря на различия гемодинамических реакций в ответ на внутриутробную гипоксию по сравнению с группами с ЗРП, подтверждением внутриутробного страдания плодов в группе с преэклампсиями без ЗРП является одинаковая частота тяжелых поражений ЦНС по сравнению с гипотрофичными новорожденными (13,7% при ПЭ и 16,7-20,0% при ЗРП; $p=[0,060; 0,790]$).

При составлении алгоритма выбора срока родоразрешения пациенток с ранней преэклампсией и/или дистрессом гипотрофичного плода, нами были проанализированы все случаи мертворождений, неонатальной смертности и тяжелых ПП ЦНС новорожденных и выявлены клинические и параклинические факторы риска неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных.

Согласно полученным данным, клиническими факторами риска мертворождения стали: репродуктивные потери (ОШ 2,8; ДИ_{95%} = [1,3;6,3]), преэклампсия в анамнезе (ОШ 13,6; ДИ_{95%} = [5,6;32,9]) и угрожающие преждевременные роды (ОШ 2,9; ДИ_{95%} = [1,3; 6,5]). Эхоскопическими предикторами мертворождения стали реверсный кровоток в артерии пуповины, аорте и венозном протоке, формирование кровотока через трикуспидальный клапан по «взрослому типу», снижение STV менее 2,6 мс, которые были зарегистрированы только у двух пациенток с последующей антенатальной гибелью и таким образом, показали 100% чувствительность и специфичность.

Факторами риска, повышающими вероятность потерь в раннем и позднем неонатальном периодах, стали: ПЭ в анамнезе (ОШ = 89,0; ДИ_{95%} = [11,5; 691,3]); ХАГ в сочетании с ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 3,6; ДИ_{95%} = [1,7;7,4]); сочетание ПЭ и ЗРП при настоящей беременности (ОШ 3,4; ДИ_{95%} = [1,8;6,4]); родоразрешение через естественные родовые пути (ОШ 2,8; ДИ_{95%} = [1,4;5,7]) и срок при родоразрешении 27 и менее недель (ОШ 9,6; ДИ_{95%} = [1,8; 51,2]). Значимых ультразвуковых предикторов неонатальной смертности установлено не было.

Факторами риска тяжелых ПП ЦНС новорожденных стали сроки родоразрешения 27 и менее недель (ОШ 41,6; ДИ_{95%} = [5,0; 349,2]), роды через естественные родовые пути (ОШ 6,3; ДИ_{95%} = [3,0; 13,4]), многоводие (ОШ 7,9; ДИ_{95%} = [3,4; 18,4]) и маловодие (ОШ 2,5; ДИ_{95%} = [1,2; 5,1]). Эхоскопическим предиктором тяжелых ПП ЦНС стало снижение показателя STV менее 3мс по результатам автоматизированной КТГ, имеющее чувствительность – 75,0%, и специфичность – 76,6 %.

С учетом выявленных особенностей гемодинамических нарушений в системе "мать-плацента-плод" и факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов, был составлен алгоритм выбора оптимального срока родоразрешения в интересах новорожденного при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности. Согласно предлагаемому алгоритму родоразрешение в интересах плода при сроке беременности 27 и менее недель должно проводиться только при риске антенатальной гибели и настойчивом желании семьи, информированной о высоком риске гибели в неонатальном периоде (ОШ 9,6) и тяжелых ПП ЦНС (ОШ 41,6). При сроках беременности 28 и более недель оценка внутриутробного состояния плода должна начинаться с проведения автоматизированной КТГ: при снижении показателя STV менее 3 мс дальнейшее проведение параклинических тестов нецелесообразно, учитывая высокий риск тяжелых ПП ЦНС и антенатальной гибели при пролонгировании беременности. При значении STV более 3 мс необходимо динамический контроль ДПМ плодово-плацентарного и внутриплодового кровотока и использование алгоритма выбора срока родоразрешения на основе выявленных факторов риска неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных. При оценке эффективности составленного алгоритма выбора срока родоразрешения при тяжелой преэклампсии и/или прогрессирующего дистресса гипотрофичного плода до 34 недель беременности установлено, что применение алгоритма позволяет снизить частоту мертворождений более чем в 5 раз, тяжелых ПП ЦНС более чем в 3 раза.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки, родоразрешенные до 34 недель беременности по поводу тяжелой преэклампсии и/или дистресса гипотрофичного плода, составляют пятую часть от всех пациенток с преждевременными родами до 34 недель в стационаре III уровня оказания помощи беременным и новорожденным.
2. Неблагоприятные исходы для плодов и новорожденных при родоразрешении до 34 недель по поводу тяжелой **преэклампсии и дистресса гипотрофичного плода** имеют место в 63,8% случаев (мертворождения – 21,1%; неонатальная смертность – 31,6 %; тяжелые ПП ЦНС – 11,1%); **дистресса гипотрофичного плода** в 46,8 % случаев (соответственно 14,3%; 21,4% и 11,1%); **преэклампсии** в 27,3% случаев (соответственно 18,2 % и 9,1%).
3. Факторами риска ранней преэклампсии и/или задержки роста плода в сроке 11-14 недель является ПИ МА $\geq 2,77$, а также ХАГ, ИМТ более 30 кг/м², сахарный диабет 1 типа и преэклампсия в анамнезе; в сроке 18-21 неделя ПИ МА $\geq 2,20$ или ПИ МА $\geq 1,40 < 2,20$ в сочетании с ПИ АП $\geq 1,37$ или ПИ МА $\geq 1,4$ при наличии ХАГ у матери.
4. Выявление клинических и параклинических факторов риска ранней преэклампсии и/или задержки роста плода позволяет прогнозировать данные осложнения беременности на этапе первого (Se – 67,1% и Sp – 89,2%) и второго (Se – 69,1% и Sp – 93,0%) пренатальных скринингов.
5. Факторами риска **мертворождения** при ранней преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода являются: репродуктивные потери и ПЭ в анамнезе; угрожающие преждевременные роды; реверсный кровоток в артерии пуповины, аорте и венозном протоке; кровоток через трикуспидальный клапан плода по «взрослому типу»; STV менее 2,6 мс. Факторами риска **неонатальных потерь** являются: наличие ПЭ в анамнезе, ХАГ в сочетании с ИМТ более 30 кг/м², сочетание ПЭ и ЗРП, естественные роды, срок при родоразрешении 27 и менее недель. Факторами риска **тяжелых ПП ЦНС** новорожденных являются:

срок родоразрешения 27 и менее недель, естественные роды, многоводие, маловодие, STV менее 3 мс.

6. Выявление клинических факторов риска и эхоскопических предикторов неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных на этапе выбора срока родоразрешения при тяжелой преэклампсии и/или дистрессе гипотрофичного плода до 34 недель беременности, позволяет снизить частоту мертворождений более чем в пять раз, тяжелых ПП ЦНС более чем в три раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозировать раннюю ПЭ и ЗРП необходимо начинать при проведении комбинированного пренатального скрининга в 11-14 недель, с дополнительным измерением ПИ маточных артерий. При ПИ МА $\geq 2,77$ беременную необходимо включать в группу риска и проводить мероприятия профилактики. При наличии сахарного диабете 1 типа, а так же комбинациях признаков: ХАГ + ИМТ ≥ 30 кг/м²; ХАГ+ ПЭ в анамнезе и ИМТ ≥ 30 кг/м²+ ПЭ в анамнезе беременная будет относиться к группе риска независимо от значений ПИ МА.

2. При ультразвуковом скрининге в 18-21 неделю прогнозировать риск развития ранней задержки роста плода необходимо с дополнительным измерением ПИ маточных артерий, артерии пуповины и с учетом наличия хронической артериальной гипертензии (ХАГ) у матери. Риск развития ранней ЗРП прогнозируют при ПИ МА $\geq 1,4$ и наличии ХАГ; ПИ МА $\geq 2,20$ и отсутствии ХАГ; ПИ МА $\geq 1,40 < 2,20$ в сочетании с ПИ АП $\geq 1,37$ и отсутствием ХАГ. Пациентки группы риска ранней ЗРП требует динамического наблюдения, включающего фетометрию, доплерометрию маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока каждые 2 недели.

3. На этапе акушерского стационара у пациенток с преэклампсией и/или прогрессирующим дистрессом гипотрофичного плода при сроке беременности 27 и менее недель (если состояние матери, позволяет пролонгировать беременность), родоразрешение должно проводиться только при наличии предикторов мертворождения (реверсный кровоток в артерии пуповины, аорте и венозном протоке; кровоток через трикуспидальный клапан плода по «взрослому типу»; снижение STV менее 2,6 мс) и настойчивом желании семьи, информированной о высоком риске смертности в неонатальном периоде (ОШ 9,6) и тяжелых ПП ЦНС новорожденного (ОШ 41,6).

4. В сроке 28-34 недели и наличии состояния матери, позволяющем пролонгировать беременность, оценка внутриутробного состояния плода должна начинаться с проведения автоматизированной КТГ. При снижении показателя STV менее 3

мс дальнейшее проведение параклинических тестов нецелесообразно, учитывая высокий риск тяжелых ПП ЦНС при пролонгировании беременности. При значении STV более 3 мс необходим динамический контроль ДПМ с учетом особенностей внутриплодовой гемодинамики (при ЗРП – нарушение ППК, с последующей централизацией кровотока и нарушением внутрисердечной гемодинамики; при преэклампсии – нарушение внутрисердечной гемодинамики) и клинических факторов риска неблагоприятных исходов для плодов и новорожденных (преэклампсия и репродуктивные потери в анамнезе, угрожающие преждевременные роды, маловодие).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – артерия пуповины

АФС – антифосфолипидный синдром

ВП – венозный проток

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ДПМ – доплерометрия

ЗРП – задержка роста плода

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИМТ – индекса массы тела

ИО – истинно-отрицательные случаи

ИП – истинно-положительные случаи

КГБУЗ – Краевое Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения

КС – кесарево сечение

КТГ – кардиотокография

КТР – копчико-теменной размер

ЛО – ложноотрицательные случаи

ЛП – ложноположительные случаи

МА – маточные артерии

МВП – межворсинчатые пространства

МПК – маточно-плацентарный кровоток

МТР – мертворождение

ПИ – пульсационный индекс

ПН – плацентарная недостаточность

ПП – перинатальные поражения

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ППК – плодово-плацентарный кровоток

ПЭ – преэклампсия

СА – спиральные артерии

САД – среднее артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМА – средняя мозговая артерия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фето-плацентарный комплекс

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЦДК – цветное доплеровское картирование

КСК – кривая скоростей кровотока

РИ – индекс резистентности

ЦНС – центральная нервная система

FMF – Фонд Медицины Плода

IQR – межквартильный интервал

РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена

РАРР-А – плазменный протеин А

PIGF – плацентарный фактор роста

Se – чувствительность

Sp – специфичность

β -ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека

STV – кратковременная вариабельность

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, М.И. Возможности доплерографии в оценке степени тяжести нарушения мозговой гемодинамики и централизации кровообращения / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 3. – С. 28-44.
2. Агеева, М.И. Характер изменения венозного возврата и артериального притока у плодов с нарушением функционального состояния различной степени тяжести / М.И.Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 5. – С. 41-54.
3. Агеева, М.И. Характер изменения внутрисердечной гемодинамики у плодов с нарушением функционального состояния различной степени тяжести / М.И. Агеева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2007. – № 4. – С. 21-34.
4. Агеева, М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / М.И. Агеева. – М., 2008. – 45 с.
5. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / под ред. Г.М. Савельевой. – М., 2008. – Вып. 3 – 506 с.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.,2009. – 1200 с.
7. Артымук, Н.В. Перинатальные исходы и отдаленные последствия задержке роста плода / Н.В. Артымук, А.Г. Тришкин, Е.С. Бикметова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 6. – С. 70-74.
8. Беспалова, Е.Д. Основы ультразвуковой диагностики врожденных пороков сердца у плода / Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова, А.И. Тюменева и др. / под ред. Л.А. Бокерия. – М.,2009. – 190с.
9. Бикметова, Е.С. Факторы риска задержки развития плода. (Обзор литературы) / Е.С. Бикметова, Н.В. Артымук, А.Г. Тришкин // Вест. Кузбасского науч. центра. – 2012. – Вып. № 15. – С. 24-25.

10. Блинов, А.Ю. Основы ультразвуковой фетометрии / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев. – М., 2012. – 136 с.
11. Боровиков, В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере для профессионалов / В.П. Боровиков. – СПб., 2001. – 656 с.
12. Бычков, И.В. Анализ эффективности различных методов кардиотокографии / И.В. Бычков, И.И. Логвинова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – № 12. – С.173-177.
13. Власова, С.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия / С.П. Власова, М.Ю. Ильченко, Е.Б. Казакова и др. – Самара, 2010. – 135 с.
14. Вовк, И.Б. Патонетические звенья ранних потерь беременности / И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – Т. 27, № 3. – С. 8-14.
15. Воднева, Д.Н. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии / Д.Н. Воднева, В.В. Романова, Е.А. Дубова и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С.35-40.
16. Волик, Н.К. Методологические аспекты доплерометрической оценки маточно-плацентарной гемодинамики / Н.К. Волик // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2012. – № 4. – С.77-83.
17. Воскресенский, С.Л. Кардиотокография в антенатальном периоде: учеб.-метод. пособие / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Зеленко. – Минск, 2011. – 59 с.
18. Гайдуков, С.Н. Современные подходы к диагностике и прогнозированию гестоза у беременных / С.Н. Гайдуков, И.В. Аверина // Казанск. мед. журн. – 2011. – Т.92, № 1. – С.127-131.
19. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М., 1998. – 459 с.
20. Груздев, С.А. Об участии клеток Кашенко-Гофбауэра в тканевом обмене хорионического гонадотропина на ранних этапах беременности / С.А. Груздев, Р.М. Хайруллин, А.П. Милованов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-1. – С. 68-71.

21. Давыдов, А.И. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.Н. Волощук // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 48-54.
22. Джобова, Э.М. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э.М. Джобова, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева // *Пробл. репродукции*. – 2010. – № 6. – С. 98-99.
23. Дубова, Е.А. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в плаценте беременных с ожирением / Е.А. Дубова, К.А. Павлов, Е.И. Боровикова и др. // *Бюл. экспериментальн. биологии и медицины*. – 2011. – Т. 151, № 2. – С. 218-223.
24. Захарова, И.В. Риск развития плацентарной недостаточности при беременности, осложненной невынашиванием / И.В. Захарова Е.Б. Чабанова, О.А. Федоренко и др. // *Сиб. мед. журн. (г. Томск)*. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 130-132.
25. Зеленко, Е.Н. Возможности визуального анализа кардиотокограмм в оценке состояния плода в антенатальный период / Е.Н. Зеленко // *Медицинская панорама*. – 2010. – № 6 (114). – С.33-37.
26. Иванов, Д.О. Отдаленный катамнез детей, перенесших реанимацию и интенсивную терапию в неонатальном периоде / Д.О. Иванов, Е.А. Курзина, К.Ф. Исламова и др. // *Трансляционная медицина*. – №1. – 2014. – С. 38-43.
27. Игитова, М.Б. Прогнозирование, диагностика и лечение осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / М.Б. Игитова. – М., 2010. – 343 с.
28. Ирышков, Д.С. Основы антенатальной кардиотокографии: учебное пособие / Д.С. Ирышков, А.П. Тактаев. – Пенза, 2010. – 1 ч. – 21 с.
29. Казанцева, Е.В. Морфофункциональные изменения в плацентах детей, родившихся с малым к сроку гестации весом / Е.В. Казанцева, Н.Н. Чарторижская, М.Н. Мочалова // *Забайкальск.мед. вестн.* – 2014. – №3. – С.1-5.

30. Канн, Н.Е. Клинические и молекулярно-генетические предикторы реализации врожденной инфекции у новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Н.Е. Канн, А.Е. Донников, В.В. Зубков // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 8. – С.35-39.
31. Каспарова, А.Э. Прогностические признаки развития кардиоплацентарной недостаточности в ответ на патологию формирования плаценты при беременности, осложненной внутриутробным инфицированием и преэклампсией – состояние иммунного ответа и системного ангиогенеза / А.Э. Каспарова, Л.Д. Белоцерковцева, Л.Д. Коваленко // *Вестн. Уральск.мед. академ. науки*. – 2012. – № 5 (42). – С. 13-18.
32. Киселева, Н.И. Морфологические особенности плацент при беременности, осложненной гестозом / Н.И. Киселева // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – Т. 1, № 1. – С.39-43.
33. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных: методические рекомендации №99/34 / под ред. Н.Н. Володина, А.С. Петрухина. – М., 2000. – 88 с.
34. Коновалова, О.В. Тяжелые формы гестоза. Прогнозирование и профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Коновалова. – М., 2012. – 142 с.
35. Крымшокалова, З.С. К вопросу о курабельности синдрома задержки роста плода / З.С. Крымшокалова, А.В. Орлов, В.В. Вишина и др. // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. – 2008. – Т. 8, № 3. – С. 59-61.
36. Курмангали, Ж.К. Значение автоматизированной антенатальной кардиотокографии для оценки функционального состояния плодов, имеющих задержку развития / Ж.К. Курмангали, Т.М. Укыбасова, Г.Б. Бапаева // *Журн. акушерства и женских болезней*. – 2012. – Т. LXI, вып. 4. – С.61-66.
37. Лапина, В.Г. Роль провоспалительных протеинов в прогнозировании гестоза / В.Г. Лапина, Т.С. Качалина // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 6. – С. 46-48.
38. Леванова, О.А. Особенности ведения беременности и родоразрешения пациенток с задержкой роста плода / О.А. Леванова, И.Р. Веккер, Л.С. Кузьменко и др. // *Информационный архив*. – 2009. – Т. 3, № 4. – С. 40-41.

39. Лысяк, Д.С. Патологические механизмы формирования плацентарной недостаточности / Д.С. Лысяк, Н.Н. Волкова // Дальневосточ. мед. журн. – 2012. – № 4. – С.134-137.
40. Ляличкина, Н.А. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте / Н.А. Ляличкина, Л.П. Пешев, Л.П. Щукина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 206.
41. Макаренко, М.В. Состояние фетоплацентарного комплекса при нарушениях формирования ворсинчатого дерева при синдроме задержки роста плода / М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина // Международн. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 55-58.
42. Макаров, И.О. Сравнительная оценка показателей антенатальной кардиотокографии и состояния метаболизма новорожденных / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, О.С. Билявская // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2009. – № 6. – С.55-59.
43. Макаров, И.О. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т.5, вып. 1. – С.18-21.
44. Макаров, И.О. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – №2. – С. 62-67.
45. Макаров, О.В. Клинические аспекты преэклампсии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 4. – С.29-35.
46. Макаров, О.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты / О.В. Макаров, О.Н. Ткачева, Е.В. Волкова. – М., 2010. – 136 с.
47. Макаров, И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика: учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. – М., 2012. – 56 с.
48. Маланина, Е.Н. Комбинированный скрининг преэклампсии в 11-14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов / Е.Н. Маланина, М.В. Медведев // Пренатальная диагностика. – 2011. – Т. 10, № 3. – С.197-207.

- 49.Медведев, М.В. Пренатальная эхография / М.В. Медведев. – М., 2005. –560 с.
- 50.Медведев, М.В. Допплеровское исследование маточных артерий в 11-14 недель беременности как составной компонент комбинированной оценки риска преэклампсии и задержки роста плода / М.В. Медведев, П.В. Князев // Пренатальная диагностика. – 2014. – Т.13, № 2. – С. 109-117.
- 51.Медведев, М.В. Основы ультразвукового скрининга в 11-14 недель беременности / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник. – 3-е изд., доп. / М.В. Медведев. – М., 2011. – 112 с.
- 52.Медведев, М.В. Основы ультразвукового скрининга в 20-22 недели беременности / М.В. Медведев. – М., 2010. – 112 с.
- 53.Медведев, М.В. Основы доплерографии в акушерстве / М.В. Медведев. – М., 2013. – 80 с.
- 54.Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: пер. с англ. / под ред. А.И. Гуса / Э. Мерц. – М.,2011. – Т. 1. –Акушерство. – 720 с.
- 55.Милованов, А.П. Патология системы мать–лацента–плод: рук-во для врачей / А.П. Милованов. – М., 1999. – 448с.
- 56.Нагаева, Е.В. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития / Е.В. Нагаева, Т. Ю. Ширяева // Пробл. эндокринологии. – 2010. – № 6. – С.32-40.
- 57.Падыганова, А.В. Факторы риска нарушений углеводного и липидного обменов и некоторые плейотропные эффекты гипотензивной терапии у беременных / А.В. Падыганова // Ожирение и метаболизм. – Вып. 1. – 2013. – С.10.
- 58.Панахова, Н.Ф. Функциональная характеристика почек недоношенных новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией / Н.Ф. Панахова, С.Ш. Гасанов, А.А. Ахундова // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 57-62.
- 59.Педиатрия: национальное руководство / под ред. А.А. Баранова. – М., 2009. – 1024 с.

- 60.Перфилова, В.Н. Последствия гестоза (преэклампсии) / В.Н. Перфилова, Я.И. Михайлова, И.Н. Тюренков // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 2. – С.13-18.
- 61.Приказ Минздравсоцразвития России №1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа:<http://base.garant.ru/70113066/>
- 62.Погорелова, Т.Н. Трансплацентарный переход аминокислот и его влияние на «внутриутробное программирование» постнатальной патологии / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 5. – С.46-52.
- 63.Поздняков, И.М. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза / И.М. Поздняков, Н.В. Юкляева, Л.Ф. Гуляева и др. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С.3-6.
- 64.Полянчикова, О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики: автореф. дис. ...д-ра мед.наук / О.Л. Полянчикова. – М., 2010. – 44 с.
- 65.Радзинский, В.Е. Акушерский риск. Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М.,2009. – 288 с.
- 66.Радзинский, В.Е. Проблемы гестоза и подходы к их решению / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина // Казанск. мед.журн. – 2007. – Т. 88, № 2. – С.114-117.
- 67.Радзинский, В.Е. Женская консультация: руководство / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, А.А. Оразмурадов и др. / под ред. В.Е. Радзинского. – 3-е изд., испр. и доп. – М., 2010. – 472 с.
- 68.Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. – Женева, 2014. – 48 с.
- 69.Савельева, Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Г.М.Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестн. РАМН. – 2013. – № 7. – С.4-8.

70. Савельева, И.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом / И.В. Савельева, С.В. Баринов, Е.В. Рогова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С.16-19.
71. Садекова, О.Н. Гестационные осложнения как результат нарушения процессов имплантации / О.Н. Садекова, Л.А. Никитина, Е.М. Демидова // Пробл. репродукции. – 2011. – № 5. – С.96-103.
72. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М., 2012. – 160 с.
73. Сидорова, И.С. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Status Praesens. – 2013. – № 2. – С.17-23.
74. Стрижаков, А.Н. Гестоз: диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия / А.И. Давыдов, З.М. Мусаев. – М., 2007. – 79с.
75. Сяндюкова, Е.Г. Структура акушерской патологии у беременных с преэклампсией / Е.Г. Сяндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков // Вестн. Южн.-Уральск. гос. ун-та. – 2013. – Т. 13, вып. 1. – С.26-28.
76. Тришкин, А.Г. Информативность определения биофизического профиля плода в диагностике хронической плацентарной недостаточности / А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук, Е.В. Балашова // Журн. акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, вып. 6. – С. 113-117.
77. Ходжаева, З.С. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии / З.С. Ходжаева, А.С. Акатьева, А.М. Холин // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С.14-19.
78. Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – Р. 4-11.
79. Черемисин, А.Е. Структурно-функциональные изменения хориальных ворсин фетоплацентарного комплекса при задержке роста плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Е. Черемисин. – Оренбург, 2011. – 116 с.

80. Шабалов, Н.П. Неонатология : учеб. пособие : в 2-х т. / Н.П. Шабалов. – М., 2009. – Т. 1. – 736 с.
81. Шалина, Р.И. Возможности прогнозирования и профилактики гестоза в I триместре беременности / Р.И. Шалина, О.В. Коновалова, Т.О. Нормантович // Практич. медицина. – 2010. – № 4(43). – С.38-43.
82. Шишкин, А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме / А.Н. Шишкин, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов и др // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. – 2009. – Сер. 11. – Вып. 3. – С. 33.
83. Abalos, E. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network / E. Abalos, C. Cuesta, G. Carroli // BJOG. – 2014. – Vol.121. – P.14-24.
84. Abuhamad, A. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: A Practical Approach / A. Abuhamad, R. Chaoui, P. Jeanty. – GLOWM, 2014. – 322 p.
85. Agostinis, C. MBL Interferes with Endovascular Trophoblast Invasion in Preeclampsia / C. Agostinis, F. Bossi, E. Masat et al. // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – Vol. 2012. – P.484321.
86. Akolekar, R. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers / R. Akolekar, A. Syngelaki, L. Poon // Fetal Diagnosis and Therapy. – 2013. – Vol. 33, №1. – P.8-15.
87. Akolekar, R. Prediction of early, intermediate and late preeclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / R. Akolekar, A. Syngelaki, R. Sarquis et al. // PrenatDiagn. – 2011. – Vol.31. – P.66-74.
88. Al Qahtani, N. Doppler ultrasound in the assessment of suspected intra-uterine growth restriction / N. Al Qahtani // Ann. Afr. Med. – 2011. – Vol. 10, № 4. – P.266-271.
89. Ali, K.Z. Effects of Radix et Rhizoma Rhodiolae Kirilowii on expressions of von Willebrand / K.Z. Ali, G.J. Burton, M.E. Khalid // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 144, № 1. – P.128-133.

90. Bahlmann, F. Blood flow velocity waveforms of the umbilical artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation / F. Bahlmann, M. Fittschen, I. Reinhard // *Ultraschall. Med.* – 2012. – Vol.33. – P.7.
91. Bamfo, J.E. Diagnosis and management of fetal growth restriction / J.E. Bamfo, A.O. Odibo // *J. Pregnancy.* – 2011. – Vol. 201. – P.640-715.
92. Baschat, A.A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction / A.A. Baschat // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2011. – Vol. 37. – P. 501-514.
93. Benirschke, K. Pathology of the human placenta / K. Benirschke, K. Benirschke, P. Kaufmann. – New York, 2006. – 1070 p.
94. Berkley, E. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction / E. Berkley, S.P. Chauhan, A. Abuhamad // *Am. J. of Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol.206, № 4. – P.300-308.
95. Bombrys, A.E. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational by weeks at onset of expectant management / A.E. Bombrys, J.R. Barton, M. Habli // *Am. J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 26. – P.441-446.
96. Bombrys, A.E. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management / A.E. Bombrys, J.R. Barton, E.A. Nowacki et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.199, № 247. – P.1-6.
97. Breborowicz, A. Fetal pulmonary and cerebral artery Doppler velocimetry in normal and high risk pregnancy / A. Breborowicz, M. Dubiel, M. Pietryga et al. // *Ginekol. Pol.* – 2014. – Vol.85, №1. – P.26-30.
98. Brodzki, J. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks / J. Brodzki, E. Morsing, P. Malcus et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol.34. – P.288-296.

99. Brosens, I. The “Great obstetrical syndromes” are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.204, № 3. – P.193-200.
100. Callen, P.W. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology (5-th ed.)* / P. W. Callen. – Philadelphia, 2008. – 1239 p.
101. Churchill, D. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation / D. Churchill, L. Duley, J.G. Thornton // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol.26. – P.432-451.
102. Cnossen, J.S. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis / J.S. Cnossen, K.C. Vollebregt, N. de Vrieze et al. // *British Medical Journal.* – 2008. – Vol. 336, №7653. – P.1117-1120.
103. Cote, A.M. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? / A.M. Cote, T. Firoz, A. Mattman et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.199, № 625. – P.1-6.
104. Comas, M. Gestational age- and estimated fetal weight-adjusted reference ranges for myocardial tissue Doppler indices at 24-41 weeks' gestation / M. Comas, F. Crispi, O. Gymez et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.37, № 1. – P.57-64.
105. Comas, M. Tissue Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses / M. Comas, F. Crispi, R. Cruz-Martinez et al. // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.205, №1. – P.576.
106. Conover, C.A. PAPP-A: a new anti-aging target? / C.A. Conover // *Aging Cell.* – 2010. – Vol.9, № 6. – P.942-946.
107. Contro, E. Uterine artery Doppler longitudinal changes in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction without preeclampsia / E. Contro, D.H. Cha, I. De Maggio et al. // *PrenatDiagn.* – 2014. – Vol. 4, № 13. – P.1332-1336.
108. Cosmo, Y.C. Doppler velocimetry of ductus venosus in preterm fetuses with brain sparing effect: neonatal outcome / Y.C. Cosmo, E. Araujo Junior, R.A. de S6 et al. // *J. Prenat. Med.* – 2012. – Vol.6, №3. – P.40-46.

109. Cousens, S. National, regional and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis / S. Cousens, H. Blencowe, C. Stanton // *Lancet*. – 2011. – Vol.377. – P.1319-1330.
110. Crispi, F. Does pre-eclampsia influence fetal cardiovascular function in early-onset intrauterine growth restriction? / F. Crispi, M. Comas, E. Hernández-Andrade et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol.34, № 6. – P.660-665.
111. Crovetto, F. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler / F. Crovetto, F. Crispi, E. Scuzzocchio et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol.43. – P.34-40.
112. D'Antonio, F. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications / F. D'Antonio, C. Rijo, B. Thilaganathan et al. // *PrenatDiagn*. – 2013. – Vol.33, № 9. – P.839-847.
113. De Paco, C. Umbilical artery Doppler at 19 to 22 weeks of gestation in the prediction of adverse pregnancy outcomes / C. De Paco, W. Ventura, R. Oliva et al. // *Prenat. Diagn*. – 2014. – Vol.34. – P.711-715.
114. Del RHO, M. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction / M. Del RHO [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 41-47.
115. Di Lorenzo, G. First trimester maternal serum PIGF, free b-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia / G. Di Lorenzo, M. Ceccarello, V. Cecotti et al. // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. – P.495-501.
116. Drude, F. Myocardial function in offspring 5-8 years after pregnancy complicated by preeclampsia / F. Drude, B.R. Heidi, S.K. Anne et al. // *Early Hum. Dev*. – 2011. – Vol. 87. – P.531-535.
117. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley // *Seminars in Perinatology*. – 2009. – Vol.33, № 3. – P.130-137.

118. Figueras, F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management / F. Figueras, J. Gardosi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.204, №4. – P.288-300.
119. Figueras, F. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow / F. Figueras [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 39-43.
120. Flamant, C. Short-term outcome and small for gestational age newborn management / C. Flamant, G. Gascoin // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2013. – Vol.42,№8. – P.476-481.
121. Gagnon, A. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes / A. Gagnon, R.D. Wilson, F. Audibert et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2008. – Vol. 30, №10. – P.918-949.
122. Gardosi, J. Customized charts and their role in identifying pregnancies at risk because of fetal growth restriction / J. Gardosi // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – Vol.36, № 5. – P.408-415.
123. Gardosi, J. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams // *BMJ.* – 2013. – Vol.346. – P.108.
124. Gaudineau, A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age / A. Gaudineau // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 42, № 8. – P.895-910.
125. George, E.M. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia / E.M. George, J.P. Granger // *Am. J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 24, № 9. – P.964-969.
126. Gymez, O. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gymez, F. Figueras, S. Fernández et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – P.128-132.
127. Gymez-Arriaga, P.I. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia / P.I. Gymez-Arriaga, I. Herraiz, E.A. Lyppez-Jiménez et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 43. – P.525-532.

128. Gong, Y.H. Outcome and risk factors of early onset severe preeclampsia / Y.H. Gong, J. Jia, D.H. Li et al. // Chinese Medical Journal. – 2012. – Vol.125, № 14. – P. 2623-2627.
129. Harrington, K. Early screening for pre-eclampsia and intrauterine growth restriction / K. Harrington // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol.37. – P.623-624.
130. Henderson, J.T. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force / J.T. Henderson, E.P. Whitlock, E. O'Connor // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol.20, № 160. – P.695-703.
131. Hernandez-Andrade, E. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction / E. Hernandez-Andrade, T. Stampalija, F. Figueras // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2013. – Vol.25, № 2. – P.138-144.
132. Hernandez-Andrade, E. Evaluation of Conventional Doppler Fetal Cardiac Function Parameters: E/A Ratios, Outflow Tracts, and Myocardial Performance Index / E. Hernandez-Andrade, J.A. Benavides-Serralde, R. Cruz-Martinez et al. // Fetal. Diagn. Ther. – 2012. – Vol.32. – P.22-29.
133. Holder, B.S. Heightened Pro-Inflammatory Effect of Preeclamptic Placental Microvesicles on Peripheral Blood Immune Cells in Humans / B.S. Holder, C.L. Tower, C.J. Jones et al. // Biol. Reprod. – 2012. – Vol.86, № 4. – P.1-7.
134. Huppertz, B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis / B. Huppertz // Hypertension. – 2008. – Vol.51, № 4. – P.970-975.
135. James, J.L. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces / J.L. James, G.S. Whitley, J.E. Cartwright // J. of Pathology. – 2010. – Vol. 221. – P.363-378.
136. Jelliffe-Pawlowski, L.L. Early-Onset Severe Preeclampsia by First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Total Human Chorionic Gonadotropin / L.L. Jelliffe-Pawlowski, R.J. Baer, R.J. Currier et al. // Am. J. Perinatol. – 2014. – Vol.17. – [Epub ahead of print].

137. Jeyabalan, A. Circulating and placental endoglin concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and preeclampsia / A. Jeyabalan, S. McGonigal, C. Gilmour et al. // *Placenta*. – 2008. – Vol.29. – P.555-563.
138. Kalousovǎ, M. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and preeclampsia / M. Kalousovǎ, A. Muravskǎ, T. Zima // *Adv. Clin. Chem.* –2014. – Vol. 63. – P.169-209.
139. Karadeniz, L. Cord blood cardiac troponin T and nonprotein-bound iron levels in newborns of mild pre-eclamptic mother / L. Karadeniz, A. Coban, Z. Ince et al. // *Neonatology*. – 2010. – Vol.97, № 4. – P.305-310.
140. Karagiannis, G. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks / G. Karagiannis, R. Akolekar, R. Sarquis // *Fetal Diagn Ther.* – 2011. – Vol.29. – P.148-154.
141. Karahasanovic, A. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia / A. Karahasanovic, S. Sorensen, L. Nilas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol.1. – P.1-5.
142. Khalil, A. Longitudinal changes in maternal soluble endoglin and angiopoietin-2 in women at risk for pre-eclampsia / A. Khalil, N. Maiz, R. Garcia-Mandujano // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol.44. – P.402-410.
143. Kirkegaard, I. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant / I. Kirkegaard, T.B. Henriksen, N. Uldbjerg // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.37, № 3. – P.341-347.
144. Konieczny, A. Podocytes in urine, a novel biomarker of preeclampsia? / A. Konieczny, M. Ryba, J. Wartacz et al. // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol.22, № 2. – P.145-149.
145. Kornacki, J. Results of Doppler examinations in fetuses of mothers with early- and late-onset preeclampsia / J. Kornacki, J. Skrzypczak // *Ginekol Pol.* – 2014. – Vol.85, № 7. – P.504-508.
146. Kuklina, E.V. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States / E.V. Kuklina, C. Aya, W.M. Callaghan // *Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol.113. – P.1299-1306.

147. Kvehaugen, A.S. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia / A.S. Kvehaugen, R. Dechend, H.B. Ramstad // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P.63-69.
148. Lamarca, B. Endothelial dysfunction. An important mediator in the pathophysiology of hypertension during pre-eclampsia / B. Lamarca // *Minerva Ginecol*. – 2012. – Vol.64, № 4. – P.309-320.
149. Lamarca, B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia / B. Lamarca // *J. Minerva Ginecol*. – 2010. – Vol.62, № 2. – P.105-120.
150. Laskowska, M. Endoglin in pregnancy complicated by fetal intrauterine growth restriction in normotensive and preeclamptic pregnant women: a comparison between preeclamptic patients with appropriate-for-gestational-age weight infants and healthy pregnant women / M. Laskowska, K. Laskowska, J. Oleszczuk // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2012. – Vol.25, № 6. – P.806-811.
151. Lawn, J.E. Stillbirths: where? When? Why? How to make the data count? / J.E. Lawn, H. Blencowe, R. Pattinson et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol.377. – P.1448-1463.
152. Lees, C. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) / C. Lees, N. Marlow, B. Arabin // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol.42. – P.400-408.
153. Leftwich, H.K. Doppler ultrasonography: more than just for intrauterine growth restriction? / H.K. Leftwich, B. Schmidt, T. Pham // *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol.123, № 1. – P.193-194.
154. Li, N. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23–24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance / N. Li, G. Ghosh, S. Gudmundsson // *ActaObstetricia et GynecologicaScandinavica*. – 2014. – Vol. 93, № 12. – P.1276-1281.
155. Lisonkova, S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease / S. Lisonkova, K.S. Joseph // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol.209, № 6. – P.544.

156. Lyall, F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome / F. Lyall, S.C. Robson, J.N. Bulmer // *Hypertension*. – 2013. – Vol.62, № 6. – P.1046-1054.
157. Madazli, R. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia / R. Madazli, M.A. Yuksel, M. Imamoglu // *Arch Gynecol Obstet*. – 2014. – Vol.290, № 1. – P.53-57.
158. Maeda Mde, F. Influence of fetal acidemia on fetal heart rate analyzed by computerized cardiotocography in pregnancies with placental insufficiency / F. Maeda Mde, R.M. Nomura, J.I. Niigaki // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2013. – Vol.26, № 18. – P.1820-1824.
159. Manning, E. Perinatal Mortality in Ireland Annual Report 2011 / E. Manning, P. Corcoran, S. Meaney. – National Perinatal Epidemiology Centre: Cork; 2013. – 453p.
160. March, M.I. Fetal Biometry: Relevance in Obstetrical Practice / M. I. March, S. L. Warsof, S. P. Chauhan / M.I. March // *Clin. Obstet. Gynecol*. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 281-287.
161. Marusic, J. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome / J. Marusic, I.K. Prusac, S.Z. Tomas // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. – 2013. – Vol. 26, № 7. – P.680-685.
162. Mathai, B.M. Placental thickness: its correlation with ultrasonographic gestational age in normal and intrauterine growth-retarded pregnancies in the late second and third trimester / B.M. Mathai, S.C. Singla, P.P. Nittala // *J. Obstet. Gynaecol. India*. – 2013. – Vol.63, № 4. – P.230-233.
163. McIntyre, S. Antecedents of cerebral palsy and perinatal death in term and late preterm singletons / S. McIntyre, E. Blair, N. Badawi // *Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol.122, № 4. – P.869-877.
164. Merviel, P. Physiopathology of human embryonic implantation: clinical incidences / P. Merviel, E. Lourdel, R. Cabry et al. // *Folia HistochemCytobiol*. – 2009. – Vol.47, № 5. – P.25-34.

165. Mestan, K. Placental inflammatory response is associated with poor neonatal growth: preterm birth cohort study / K. Mestan, Y. Yu, N. Matoba et al. // *Pediatrics*. – 2010. – Vol.125, № 4. – P.891-898.
166. Metz, T.D. Preeclampsia in high risk women is characterized by risk group-specific abnormalities in serum biomarkers / T.D. Metz, A.A. Allshouse, A.G. Euser et al. // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.211. –512-516.
167. Mifsud, W. Placental Pathology in Early-Onset and Late-Onset Fetal Growth Restriction / W. Mifsud, N.J. Sebire // *Fetal Diagn Ther.* – 2014. – Vol.36. – P.117-128.
168. Montse, C. Usefulness of myocardial tissue Doppler vs conventional echocardiography in the evaluation of cardiac dysfunction in early-onset intrauterine growth restriction / C. Montse, C. Fatima, C.M. Rogelio et al. // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol.203. – P.45-47.
169. Morsing, E. Pre-eclampsia- an additional risk factor for cognitive impairment at school age after intrauterine growth restriction and very preterm birth / E. Morsing, K. Marjõl // *Early Hum Dev.* – 2014. – Vol. 90, № 2. – P.99-101.
170. MoslemiZadeh, N. PP13 and PAPP-A in the first and second trimesters: predictive factors for preeclampsia? / N. MoslemiZadeh, F. Naghshvar, S. Peyvandi et al. // *ISRN Obstet Gynecol.* – 2012. – 2012: 263871.[Epub 2012].
171. Muravskõ, A. Association of pregnancy-associated plasma protein A polymorphism with preeclampsia - a pilot study / A. Muravskõ, A. Germanovõ, M. Jõchymovõ // *Clin. Biochem.* – 2011. – Vol.44, № 17-18. –P.1380-1384.
172. Nomura, R.M. Doppler velocimetry of the fetal middle cerebral artery and other parameters of fetal well-being in neonatal survival during pregnancies with placental insufficiency / R.M. Nomura, J.I. Niigaki, F.T. Horigome // *Rev. Assoc Med. Bras.* – 2013. – Vol.59, № 4. – P.392-399.
173. Norris, W. Review: hCG, preeclampsia and regulatory T cells / W. Norris, T. Nevers, S. Sharma // *Placenta.* – 2011. – Vol.32, № 2. – P.182-185.
174. Odibo, A.O. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia / A.O. Odibo, Y. Zhong, K.R. Goetzinger et al. // *Placenta.* – 2011. – Vol.32. – P.598-602.

175. O'Dwyer, V. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow / V. O'Dwyer, G. Burke, J. Unterscheider et al. // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol.211, № 4. – P.420-425.
176. Ogge, G. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia / G. Ogge, T. Chaiworapongsa, R. Romero et al. // *J. Perinat. Med.* –2011. – Vol. 39, № 6. – P.641-652.
177. Ortigosa, C. Fetal venous Doppler in pregnancies with placental dysfunction and correlation with pH at birth / C. Ortigosa, R.M. Nomura, V.N. Costa // *Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol.25, № 12. – P.2620-2624.
178. Palacios, C. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems: RHL commentary (last revised: 1 February 2010) / C. Palacios, J.P. Pena-Rosas. – The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization, 2010. – 454 p.
179. Papastefanou, I. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics / I. Papastefanou, A.P. Souka, A. Pilalis et al. // *ActaObstetGynecol Scand.* – 2012. – Vol.91. – P.104-111.
180. Perrotin, F. Delivery of the IUGR fetus / F. Perrotin, E.G. Simon, J. Potin // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2013. – Vol.42, № 8. – P.975-984.
181. Pilliod, R.A. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus / R.A. Pilliod, Y.W. Cheng, J.M. Snowden // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol.207, № 4. – P.318.
182. Poon, L. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / L. Poon, R. Akolekar, R. Lachmann et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol.35. – P.662-770.
183. Poon, L. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach / L. Poon [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* –2010. – Vol.24, № 4. – P. 104-110.
184. Poon, L.C. Early Prediction of Preeclampsia / L.C. Poon, K.H. Nicolaides // *ObstetGynecol Int.* – 2014. – 297397. – [Epub 2014 Jul 17].

185. Poon, L.C. Systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks in the prediction of hypertensive disorders in pregnancy: a prospective screening study / L.C. Poon, N.A. Kametas, C. Valencia et al. // *Hypertens Pregnancy*. – 2011. – Vol. 30. – P.93-107.
186. Rainey, A. Volumes and numbers of intervillous pores and villous domains in placentas associated with intrauterine growth restriction and/or pre-eclampsia / A. Raine, T.M. Mayhew // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31, № 7. – P.602-606.
187. Ranta, J.K. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption / J.K. Ranta, K. Raatikainen, J. Romppanen et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol.157, № 1. – P.48-52.
188. Raymond, D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia / D. Raymond, E. Peterson // *ObstetGynecolSurv.* – 2011. – Vol.66, № 8. – P.497-506.
189. Rizzo, G. The significance of visualising coronary blood flow in early onset severe growth restricted fetuses with reverse flow in ductus venosus / G. Rizzo [et al.] // *J. Maternal Fetal Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22, № 7. – P. 547-551.
190. Romero, R. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate / R. Romero, J.K. Nien, J. Espinoza et al. // *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* – 2008. – Vol.21. – P.9-23.
191. Salvig, J.D. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20 / J.D. Salvig, I. Kirkegaard, T.N.Winding et al. // *PrenatDiagn.* – 2010. – Vol.30, № 6. – P.503-508.
192. Sankar, K.D. Histomorphological and morphometrical changes of placental terminal villi of normotensive and preeclamptic mothers / K.D. Sankar, P.S. Bhanu, K. Ramalingam et al. // *Anat. Cell. Biol.* – 2013. Vol.46, № 4. – P.285-290.
193. Saxena, A.R. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia / A.R. Saxena, E.W. Seely,

- J.W. Rich-Edwards et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2013. – Vol.13. – P.85.
194. Senat, M.V. Prenatal management of isolated IUGR / M.V. Senat, V. Tsatsaris // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2013. – Vol.42, № 8. – P.941-965.
195. Seremak-Mrozikiewicz, A. Fetal programming as a cause of chronic diseases in adult life / A. Seremak-Mrozikiewicz, M. Barlik, K. Drews // *Ginekol Pol.* – 2014. – Vol.85, № 1. – P.43-48.
196. Serena C. Stillbirth and fetal growth restriction / C. Serena, G. Marchetti, M.P. Rambaldi et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – Vol.26, № 1. – P.16-20.
197. Serra, V. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses / V. Serra, M. Moulden, J. Bellver // *BJOG*. – 2008. – Vol.115. – P.1101-1107.
198. Sezer, S.D. Comparison of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal and umbilical cord blood in early-and late-onset pre-eclampsia / S.D. Sezer, M. КЪЗЪК, C. Yenisey et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol.28. – P.628-632.
199. Shamshirsaz, A.A. Preeclampsia, hypoxia, and inflammation / A.A. Shamshirsaz, M. Paidas, G. Krikun // *Journal of Pregnancy*. – 2012. – 2012: 37404. – [Epub 2011].
200. Sibai, B.M. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? / B.M. Sibai // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122, № 3. – P.282-283.
201. Skrastad, R.B. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population / R.B. Skrastad, G.G. Hov, H.G. Blaas et al. // *ActaObstetricia et GynecologicaScandinavica*. – 2014. – Vol. 93, № 12. – P.1238-1247.
202. Sondik, E.J. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision / E.J. Sondik, J.H. Madans // Division of Vital Statistics. WHO. – 2011. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf.

203. Steegers, E.A. Pre-eclampsia / E.A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot // *Lancet*. – 2010. – Vol.21, № 376. – P.631-644.
204. Study suggests tightening up of criteria for definition of intrauterine growth restriction // *Science Daily*. – 2014. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/02/130211102211.htm>.
205. Szarka, A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / A. Szarka, J. Rigy, L. Lózbör // *BMC Immunol*. – 2010. – Vol.2. –P.11-59.
206. Tapia-Pizarro, A. Human chorionic gonadotropin (hCG) modulation of TIMP1 secretion by human endometrial stromal cells facilitates extravillous trophoblast invasion in vitro / A. Tapia-Pizarro, F. Argandoca, W.A. Palomino // *Hum. Reprod*. – 2013. – Vol.28, №8. – P.2215-2227.
207. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. – Green-top Guideline N. 31. – February, 2013. – 16 p.
208. Torrance, H.L. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction / H.L. Torrance, M.C. Bloemen, E.J. Mulder et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol.36, № 2. – P.171-177.
209. Turan, O.M. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction / O.M. Turan, S. Turan, S. Gungor et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2008. – Vol.32. – P.160-167.
210. Turan, S. Cardiovascular transition to extrauterine life in growth-restricted neonates: relationship with prenatal Doppler findings / S. Turan, O.M. Turan, M. Salim et al. // *Fetal. Diagn Ther*. – 2013. – Vol.33, № 2. –P.103-109.
211. Unterscheider, J. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study / J. Unterscheider, K. O'Donoghue, S. Daly et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol.11. – P.14-63.
212. Unterscheider, J. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? / J. Unterscheider, S. Daly, M.P. Geary et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol.209, № 6. – P.539-547.

213. Uzan, J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management / J. Uzan, M. Carbonnel, O. Piconne et al. // *Vascular Health and Risk Management*. – 2011. – Vol.7. – P.467-474.
214. Van der Post, C.A. The Functions of Microparticles in Pre-Eclampsia / J.A. van der Post, C.A. Lok, K. Boer et al. // *SeminThrombHemost*. – 2011. – Vol.37. – P.146-152.
215. Van Ravenswaaij, R. First-trimester serum PAPP-A and fb-hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome / R. Van Ravenswaaij, M. Tesselaar-van der Goot, S. de Wolf et al. // *PrenatDiagn*. – 2011. – Vol.31. – P.50-57.
216. Vandenberghe, G. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia / G. Vandenberghe, I. Mensink, J.W. Twisk et al. // *PrenatDiagn*. – 2011. – Vol.31. – P.955-961.
217. Vedmedovska, N. Preventable Maternal Risk Factors and Association of Genital Infection with Fetal Growth Restriction / N. Vedmedovska, D. Rezeberga, U. Teibe et al. // *GynecolObstet Invest*. – 2010. – Vol.70. – P.291-298.
218. Veerbeek, J.H. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension / J.H. Veerbeek, P.G. Nikkels, H.L. Torrance et al. // *Placenta*. – 2014. – Vol.35, № 9. – P.696-701.
219. Vijlbrief, D.C. Early detection of prenatal cardiocirculatory compromise in small for gestational age infants / D.C. Vijlbrief, F. van Bel, M.C. Molenschot et al. // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 105, № 4. – P.256-262.
220. Visser, G.H. Fetal Growth Restriction at the Limits of Viability / G.H. Visser, C.M. Bilardo, C. Lees // *Fetal DiagnTher*. – 2014. – Vol.36. – P.162-165.
221. Voelker, R. Low-dose aspirin may help reduce risk of preeclampsia / R. Voelker // *JAMA*. – 2014. – Vol.311, № 20. – P.2055.
222. Vos, A.A. Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis / A.A. Vos, A.G. Posthumus, G.J. Bonsel // *ActaObstetGynecol Scand*. – 2014. – Vol.93, № 8. – P.727-740.

223. Walker, M.G. Sonographic maturation of the placenta at 30 to 34 weeks is not associated with second trimester markers of placental insufficiency in low-risk pregnancies / M.G. Walker, P.C. Hindmarsh, M. Geary et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2010. – Vol. 32, N 12. – P.1134-1139.
224. Wathen, K. Maternal serum endostatin at gestational weeks 16-20 is elevated in subsequent pre-eclampsia but not in intrauterine growth retardation / K. Wathen, O. Yulikor-kala, S. Andersson et al. // *ActaObstetGynaecol.* – 2009. – Vol.88. – P.593-598.
225. Williams, P. Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in preeclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy / P. Williams, J. Bulmer, R. Searle // *Reproduction.* – 2009. – Vol.138. – P.177-184.
226. Wright, D. A competing risks model in early screening for preeclampsia / D. Wright, R. Akolekar, A. Syngelaki et al. // *Fetal Diagnosis and Therapy.* – 2012. – Vol. 32. – P.171-178.
227. Yamaguchi, M. Human chorionic gonadotropin induces human macrophages to form intracytoplasmic vacuoles mimicking Hofbauer cells in human chorionic villi / M. Yamaguchi, T. Ohba, H. Tashiro et al. // *Cells Tissues Organs.* – 2013. – Vol. 197, № 2. – P.127-135.
228. Yinon, Y. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor- β 3 / Y. Yinon, O. Nevo, J. Xu et al. // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol.172. – P.77-85.
229. Zhou, A. The association of AGTR2 polymorphisms with preeclampsia and uterine artery bilateral notching is modulated by maternal BMI / A. Zhou, G.A. Dekker, E.R. Lumbers et al. // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 75-81.
230. Zhou, Q. Fetal tissue Doppler imaging in pregnancies complicated with preeclampsia with or without intrauterine growth restriction / Q. Zhou, Y. Ren, Y. Yan et al. // *Prenatal Diagnosis.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 1021-1028.