КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧЕРЕПАНОВА НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В 1–2 ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН КАК ПРЕДИКТОРЫ РАССТРОЙСТВА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Р.С. Замалеева

Казань – 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 15
1.1 Состояние проблемы плацентарной недостаточности как клинического проявления нарушений маточно-плацентарного кровотока на современном этапе 15
1.2 Классификация нарушений плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности 18
1.3 Современные методы диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода 19
1.3.1 Возможности использования кардиотокографии плода 20
1.3.2 Ультразвуковая доплерометрия для диагностики состояния маточно-плацентарного кровотока 24
1.3.3 Исследование объема микроциркуляции и возможности расчета сердечно-сосудистого индекса как маркера нарушений периферического и плацентарного кровообращения 27
1.4 Возможности лечения плацентарной недостаточности 32
1.5 Современные способы прогнозирования плацентарной недостаточности 34
1.5.1 Клиническое значение изменения содержания регуляторных аутоантител в прогнозировании гестационных осложнений 37
1.5.2 Существующие шкалы риска прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у беременных женщин 39
1.6 Возможности профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности 41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 47
2.1 Объект и дизайн исследования 47
2.2 Методы исследования 50
2.2.1 Лабораторные методы 50
2.2.2 Функциональные и инструментальные методы исследования 52

2.2.3 Балльная оценка суммы факторов риска 54
2.3 Методы статистической обработки материала 54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 57
3.1 Первый этап. Разработка шкалы риска и алгоритма комплексной медикаментозной профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности со второго триместра 57
3.1.1 Раздел А. Анализ данных обследования пациенток с нарушением и без нарушения маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре 57
3.1.1.1 Клиническая характеристика пациенток первого этапа 57
3.1.1.2 Сравнительная характеристика беременных с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока в третьем триместре 70
3.1.1.3 Оценка параметров КТГ во втором триместре беременности для прогнозирования нарушений маточно-плацентарного кровотока 90
3.1.1.4 Сравнительный анализ параметров и вариантов кардиотокограмм в третьем триместре у беременных с нарушением и без нарушения МПК 97
3.1.1.5 Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител в первом триместре как предикторов нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных женщин 102
3.1.1.6 Показатели артериального давления, пульса и сердечно-сосудистого индекса в динамике гестации у пациенток обследованных групп 108
3.1.1.7 Сравнительный анализ содержания витамина Д, Омега-3 индекса, гомоцистеина, магния и прогестерона у беременных женщин с нарушением и без нарушения маточно-плацентарного кровотока 116
3.1.1.8 Заключение по результатам обследования пациенток с последующим развитием и без развития нарушений маточно-плацентарного кровотока 122
3.1.2 Раздел Б. Разработка новой шкалы риска нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных женщин 123
3.1.2.1 Формирование новой шкалы риска нарушения МПК и плацентарной недостаточности 123

3.1.2.2 Анализ эффективности прогнозирования осложнений беременности у обследованных пациенток в соответствии с различными шкалами 133
3.1.2.3 Сравнение предсказательной способности действующих шкал риска гестационных осложнений и вновь разработанной шкалы 144
3.1.3 Раздел В. Медикаментозная профилактика нарушений маточно-плацентарного кровотока в зависимости от данных лабораторного обследования пациенток 147
3.1.3.1 Сравнительный анализ содержания витамина Д, гомоцистеина, Омега-3 индекса, магния и прогестерона у беременных низкого, среднего и высокого риска возникновения нарушений маточно-плацентарного кровотока 147
3.1.3.2 Обоснование мер профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных с учетом группы риска 148
3.2 Второй этап. Оценка предсказательной способности разработанной шкалы и эффективности курса профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока у пациенток групп риска 152
3.2.1 Валидация шкалы риска нарушений маточно-плацентарного кровотока ... 152
3.2.2 Сравнительная характеристика анамнеза, течения и исходов беременности, данных обследования пациенток без профилактики и с проведенным курсом профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока 157
3.2.3 Анализ вероятности реализации осложнений беременности при использовании действующих шкал 182
3.2.4 Оценка параметров КТГ в 16 и 20 недель беременности у пациенток обследуемых групп 185
3.2.5 Сравнительная характеристика значений ССИ у пациенток различного риска контрольной и экспериментальной групп 188
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 191
ВЫВОДЫ 229
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 231
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 235

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Физиологическое течение беременности обусловлено множеством факторов, важнейшим из которых является эффективность функционирования плаценты как основного провизорного органа, объединяющего и разъединяющего мать и ребенка, осуществляющего обеспечение возрастающих потребностей плода [14, 90, 271, 304].

Сформировавшаяся в последнее десятилетие плацентология как научное направление на основе результатов мультицентровых исследований и метаанализов объективизировала знания структурно-функциональных характеристик фетоплацентарного комплекса, динамики физиологической и осложненной беременности и преобразовалась в конкретные практические антенатальные программы [173, 135, 259].

Один из важных постулатов, сформулированный на XIV конгрессе Европейской ассоциации акушеров-гинекологов (2018), заключается в том, что не следует ожидать эффективности от лечебных мероприятий при диагностике фетоплацентарной недостаточности в периоде развернутой клинической картины. Только внимательное отношение к ранним стадиям развития плацентации будет способствовать рациональным методам обследования, точному прогнозированию и применению патогенетических подходов к профилактике осложнений, связанных с морфофункциональными отклонениями в работе плаценты [115, 240].

Первая волна инвазии трофобласта, приходящаяся на 5-6 неделю развития эмбриона и заканчивающаяся формированием якорных ворсин, зачастую ускользает от внимания акушеров-гинекологов в силу отсутствия пристального наблюдения за пациентками на столь малых сроках гестации [120, 139]. Однако патология процессов инвазии находит отражение в данных обследования пациенток, что дает возможность сформировать группы риска акушерских осложнений задолго до их клинической манифестации [58, 221].

Обеспечение низкорезистентного кровотока и усиления кровоснабжения плода для его интенсивного роста и развития происходит во вторую волну инвазии с 14 до 24 недели гестации, нарушение качества которой приводит к формированию клинического понятия ишемической болезни плаценты, лежащей в основе таких акушерских синдромов, как преэклампсия (ПЭ), отслойка плаценты, задержка роста плода, антенатальная гипоксия, иногда его гибель [21, 225, 275]. Предположение о том, что профилактические мероприятия, проводимые в периоде продолжающейся второй волны инвазии трофобласта в группах риска позволят улучшить перинатальные исходы, послужило основанием для данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Научные взгляды на причинно-следственную взаимосвязь нарушений функции плаценты и акушерских осложнений претерпевают смену парадигмы в современном акушерстве. Зародившись с 1973 г., понятие плацентарной недостаточности трактовалось как следствие и показатель тяжести акушерских осложнений [13, 118, 158]. Современный уровень развития медицины, использующий многочисленные технические ресурсы, позволяет рассматривать нарушение морфо-функциональных характеристик плаценты и расстройство маточно-плацентарного кровообращения как основу развития таких акушерских осложнений, как ПЭ, ЗРП, гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [48, 97, 166, 225, 267, 309].

Понимание отсутствия должной эффективности от лечебных мероприятий на стадии клинической манифестации плацента-ассоциированной патологии отражено в нарастающем количестве исследований, касающихся ее прогнозирования и профилактики. Поисковый запрос по ключевым словам: плацентарная недостаточность / placental insufficiency / дисфункция плаценты по интернет-ресурсам Pubmed, Google Scholar, eLibrary.ru, cochrane и по фондам ФИПС и насчитывает более 140 000 публикаций. По ключевым словам:

прогнозирование или профилактика перинатальной патологии / плацентарной недостаточности / дисфункции плаценты / ЗРП / преэклампсии / prediction or prevension placental insufficiency / Placenta-Mediated / intrauterine growth restriction / preeclampsia поиск дал порядка 40 000 публикаций. Отсутствие окончательного решения проблемы нарушения плацентарного кровотока служит поводом для продолжения научного поиска в этой области.

Цель исследования

Снижение перинатальной и материнской заболеваемости путем научно-обоснованных мер прогнозирования и профилактики нарушений маточно-плацентарного кровообращения, плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности у женщин групп риска.

Задачи исследования

1. Оценить значимость клинических, лабораторных и инструментальных данных в первом-втором триместрах беременности как возможных предикторов последующих нарушений маточно-плацентарного кровообращения с разработкой новой балльной шкалы риска плацентарной недостаточности.

2. Изучить прогностическое значение содержания регуляторных аутоантител в крови пациенток в первом триместре беременности при последующей реализации нарушений маточно-плацентарного кровотока.

3. Выявить параметры кардиотокографии плода во втором триместре беременности у женщин, ассоциированные с развитием поздних нарушений МПК.

4. Определить прогностические и диагностические возможности использования сердечно-сосудистого индекса у пациенток разных групп риска возникновения нарушений маточно-плацентарного кровотока.

5. Установить характерные метаболические особенности пациенток с развитием нарушений МПК.

6. Разработать медикаментозный комплекс для профилактики плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности в зависимости от выявленных

метаболических нарушений в различных группах риска и оценить его эффективность.

7. Создать электронный калькулятор для автоматического подсчета риска нарушений МПК и плацентарной недостаточности.

Научная новизна

Впервые сформирована новая шкала риска плацентарной недостаточности с определением низкой, средней и высокой степени на основании сочетанной оценки в баллах данных анамнеза, осложненного течения первого триместра беременности, анализа общеклинического обследования, увеличения пульсационного индекса маточных артерий более 2 и снижения содержания PAPP-A и ХГЧ менее 0,7 МоМ.

В качестве предикторов нарушения МПК впервые использовано определение сывороточного содержания регуляторных аутоантител к PAPP-A, суммарным фосфолипидам, коллагену и инсулину в первом триместре, патологические значения которых ассоциированы с инсулинорезистентностью, нарушением выработки трофобластического протеина А, воспалительными и патологическими сосудистыми реакциями у беременных.

Обосновано и апробировано использование сердечно-сосудистого индекса (ССИ) как скринингового маркера нарушений плацентарного кровообращения при наблюдении за беременными групп риска плацентарной недостаточности. Стабильные значения ССИ на протяжении беременности менее 1,3 характеризуют адекватный маточно-плацентарный кровоток без тенденций к нарушению.

К новым научным данным следует отнести определение особенностей параметров кардиотокограмм во втором триместре у женщин с последующими нарушениями МПК по сравнению с пациентками, имеющими физиологическое течение беременности. Показано, что динамическая кардиотокография на сроках 16–18 недель и 20–22 недели у пациенток групп риска может быть показателем эффективности проводимой профилактики.

Впервые установлены отличительные метаболические особенности с ранних сроков у беременных с поздними нарушениями МПК в сравнении с пациентками с нормальными параметрами кровотока в виде недостаточности обеспеченности витамином Д3, выявления признаков дефицита магния, снижения Омега-3, индекса и уровня прогестерона в крови в сочетании с повышением гомоцистеина.

Впервые обоснован и использован метод комплексной профилактики плацентарной недостаточности с назначением прогестерона, витамина Д, комплекса полиненасыщенных жирных кислот, метафолина и магния с определением дозировок и продолжительности приема препаратов в зависимости от степени риска, диагностируемой с помощью разработанной шкалы или онлайн-калькулятора.

Теоретическая и практическая значимость работы

Состоит в установлении степени риска фетоплацентарной недостаточности на основании доступных результатов обследования и параметров течения первого триместра настоящей беременности и данных анамнеза. Практически удобным является использование электронного онлайн-калькулятора, с помощью которого вычисляется группа риска ПН и предлагается тактика медикаментозного воздействия и кратности наблюдения в разные сроки беременности. Показано, что при применении комплексной ранней профилактики в выявленных группах риска в сочетании с предложенным алгоритмом мониторинга состояния матери и плода частота мертворождений снизилась в 2 раза, ЗРП – в 1,57 раза, преэклампсии – в 2,8 раз, ГАГ – в 2,23 раза, асфиксии новорожденных – в 2,3 раза, заболеваемости – в 1,82 раз. Практически значимым является определение кратности наблюдения и обследования пациенток группы риска во втором и третьем триместрах в зависимости от результатов самоконтроля беременными сердечно-сосудистого индекса, в том числе при выявлении у них сомнительных вариантов КТГ.

Методология и методы исследования

Основными вопросами, решаемыми в ходе исследования, были определение прогностической и диагностической ценности выявления нарушений маточно-плацентарного кровотока на разных сроках беременности; изучение клинико-лабораторных особенностей ранних сроков гестации пациенток с последующим развитием нарушений МПК, с установлением возможности их ранней предикции и превенции; использование доступных маркеров дебюта и прогрессирования расстройства периферического и плацентарного кровообращения.

Для ответов на эти вопросы исследование проведено в два этапа.

На первом этапе осуществлен сравнительный анализ течения и исходов беременности у 102 пациенток с неоднократной регистрацией нарушения МПК в третьем триместре с помощью УЗ-доплерометрии и у 162 женщин с нормальными показателями кровотока в маточных артериях на протяжении третьего триместра. Определены значимые различия как в частоте гестационных осложнений, так и характерные особенности ранних сроков беременности в этих группах, способные выступать в качестве предикторов поздних нарушений МПК. Еще один вопрос заключался в возможности проведения эффективного прогнозирования нарушений МПК с использованием только доступных данных и рутинных методов исследования, регламентированных действующими приказами. По дизайну первый этап исследования являлся одноцентровым, открытым, по принципу случай-контроль, проспективно-наблюдательным; распределение пациенток по группам проведено в третьем триместре в зависимости от результатов доплерометрии маточных артерий. Результатом первого этапа стало формирование новой шкалы риска плацентарной недостаточности в начале второго триместра и разработка комплекса ее профилактики.

На втором этапе проведена проверка предсказательной способности предложенной шкалы на новой выборке из 299 женщин контрольной группы, которым в 12–14 недель произведен подсчет степени риска поздних нарушений МПК с последующим определением точности, чувствительности и специфичности модели в отношении фетоплацентарной недостаточности и ассоциированных с ней

гестационных осложнений. Далее в рамках проспективного профилактического сравнительного исследования произведена оценка эффективности предложенного курса профилактики у 299 пациенток, подобранных по принципу копий-пар к контролю.

Методы исследования включали оценку клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных пациенток, использование балльных шкал риска. Полученные данные обработаны с использованием современных методов медицинской статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ показателей первого биохимического скрининга, пульсационного индекса маточных артерий, акушерского и соматического анамнеза и данных течения первого триместра позволяет в 12–14 недель спрогнозировать низкий, средний и высокий риск развития поздних нарушений МПК с точностью до 94%**.**

2. Во втором триместре для беременных с последующими нарушениями МПК характерны значимо более низкие параметры вариабельности КТГ (STV, LTV, ЭВВ) по сравнению с женщинами с нормальными показателями маточно-плацентарного кровотока

3. Использование сердечно–сосудистого индекса (ССИ) является эффективным доступным инструментом скринингового наблюдения за беременными групп риска с целью своевременного выявления признаков снижения объема микроциркуляции и плацентарного кровотока. Стойкое повышение индекса выше 1,3 на сроках более 20 недель позволяет предположить осложненное течение беременности в виде нарушения маточно–плацентарного кровотока.

4. Пациентки с нарушениями МПК демонстрируют недостаточность витамина Д, полиненасыщенных жирных кислот, магния, фолатов, прогестерона, что требует их персонализированного восполнения в зависимости от степени риска

5. Коррекция метаболических нарушений с использованием комплекса медикаментозной профилактики нарушений МПК с начала II триместра у

беременных среднего и высокого риска с применением препаратов: витамина Д, Омега 3 полиненасыщенных жирных кислот, магния, прогестерона позволяет снизить частоту нарушения МПК в 2,23 раза, задержки роста плода – в 1,57 раз, преэклампсии в 2,8 раз, гестационной гипертензии в 2,23 асфиксии новорожденного в 2,7 раза, заболеваемости новорожденных в 1,82 раза.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов определяется значительным объемом выборки (262 беременных на первом и 598 на втором этапе), продолжительностью наблюдения (7 лет), достаточным объемом фактического материала, подвергнутого системному и статистическому анализу с применением современных методов обработки информации, наличием всех первичных документов, оформленных в установленном порядке. Работа одобрена комитетом по этике ГБОУ ДПО «Казанской государственной медицинской академии» Минздрава России (протокол № 5/10 от 28.10.2021).

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018; 2019; 2020), «Казанские чтения» (2020), Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2017; 2018; 2019; 2020), обществе акушеров-гинекологов (Йошкар-Ола, 2019; 2020; 2022) и коллегии Минздрава Республики Марий Эл (Йошкар-Ола, 2020).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол №1 от 12.05.2022).

Личный вклад автора

Вклад автора в проведенное исследование заключался в самостоятельном поиске и анализе данных литературы с дальнейшим формированием актуальности, цели и задач, дизайна исследования, выборке пациенток для участия, наблюдении за женщинами на протяжении беременности, проведении кардиотокографии, подсчете и регистрации сердечно-сосудистого индекса, интерпретации полученных результатов лабораторного и инструментального обследования, назначении профилактического комплекса и контроль за выполнением назначений. После выполнения статистической обработки результатов исследования автором сформулированы выводы и практические рекомендации, опубликованы научные статьи, осуществлены выступления с докладами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование полностью соответствует формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), пункту 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и пункту 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных».

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования были внедрены в практическую работу родильного отделения и женской консультации ГБУ РМЭ «Волжская ЦГБ», а также используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По теме диссертации включают 30 печатных работ, из которых 22 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 7 – в журналах, входящих в систему международного цитирования Scopus, 5 патентов и 2 свидетельства на программы ЭВМ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 332 источника, из них 205 отечественных и 127 зарубежных. Работа иллюстрирована 86 рисунками и 40 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние проблемы плацентарной недостаточности как клинического проявления нарушений маточно-плацентарного кровотока на современном этапе

Беременность сопровождается возникновением в организме женщины нового органа – плаценты, имеющего плодово-материнское происхождение, призванного обеспечить внутриутробный рост плода, выполняющего для его развития дыхательную, питательную, выделительную, защитную, эндокринную функции. Между матерью, плацентой и плодом формируются сложные гормональные взаимоотношения, возникающие только во время беременности [3, 21, 65, 68, 242]. С 12 дней жизни до полного срока эмбрион и плод получают свое питание и насыщение кислородом из материнского кровообращения, чтобы выжить и расти. Поэтому для его благополучия обязательно наличие оптимального маточно-плацентарного кровообращения и адекватного плацентарного резерва. Этот процесс установления эффективного маточно-плацентарного кровообращения сложен и требует синергии между трофобластами эмбриона и эндометрием, децидуальными и спиральными артериолами матери [241].

Ремоделированные спиральные артерии образуют соединения с межворсинчатым плацентарным пространством, а постепенное увеличение потока материнской крови к плацентарному барьеру обеспечивают расширенные радиальные артерии [221, 227, 256]. С 6-й недели происходит первая (или начальная) волна инвазии трофобласта в эндометрий, во время которой клетки плаценты дифференцируются в сторону синцитиотрофобласта, цитотофобласта и инвазивного трофобласта. С 16 по 24 неделю возобновляется интенсивность миграции клеток, преимущественно в центральной части плаценты, затем она перемещается в краевые зоны увеличивающейся плаценты и после 29-30 недели постепенно регрессирует [7, 21, 120, 256, 239]. Этот процесс обеспечивает

увеличение притока крови в межворсинчатое пространство и подготовку гемодинамических условий для роста плода [68, 221, 260].

Независимо от того, что плацента является провизорным органом, который существует всего несколько месяцев, ее морфологические и функциональные характеристики влияют не только на течение беременности, но и частично определяют здоровье ребенка на протяжении жизни [3, 54, 271]. Аномальное развитие эндотелия в плаценте может быть связано с недоразвитием стенок миокарда у эмбриона, что приводит к угнетению созревания и пролиферации работающих кардиомиоцитов в сердце плода, повышая риск ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, гипертонии и некоторых видов рака [52, 319].

Нормальное функционирование плаценты является условием физиологического течения беременности. Некачественная инвазия трофобласта с отсутствием полноценного ремоделирования спиральных артерий и адекватного кровотока в плаценте запускает каскад процессов, приводящий в итоге к ее дисфункции с последующим развитием плацентарной недостаточности и ассоциированных с ней осложнений беременности – ЗРП, внутриутробной гипоксии плода, ПЭ и ГАГ, которые обуславливают до 60,0% перинатальной смертности и около 70,0% заболеваемости новорожденных [54, 96, 14, 267, 322].

Кровоснабжение матки при беременности возрастает за счет ремоделирования маточных артерий, которые расширяются до своего максимума с оптимизацией кровотока до 500-750 мл/мин к сроку родов. К третьему триместру беременности маточный кровоток составляет 10,0% – 15,0% от сердечного выброса беременной женщины [120]. Неполноценная вторая волна инвазии трофобласта в спиральные артерии матки приводит к снижению кровообращения, это отражается в появлении аномальных кривых скоростей кровотока в маточных артериях или персистенции в них раннедиастолической дикротической выемки после 24 недель гестации, что лежит в основе патофизиологии ряда гестационных осложнений [282].

Замедление и снижение маточно-плацентарного кровотока оказывает ключевое влияние на развитие ишемии плаценты и плацентарной недостаточности,

так как ведет за собой снижение газообмена между кровью беременной и плода. Он, в свою очередь, обусловлен преимущественно скоростью кровотока, чем диффузионными способностями плаценты [101].

Осложнения беременности, развивающиеся на фоне нарушения функции плаценты, обозначаются различными терминами. Длительное время существовал единственный общепринятый термин «плацентарная недостаточность» (ПН) или «фетоплацентарная недостаточность» (ФПН) [46, 47, 102, 118, 166]. В последние годы используются понятия «плацента-опосредованные состояния» [98, 313, 237], плацентарная дисфункция [68, 72, 92, 97, 68, 139, 154, 303] плацента-ассоциированная патология [264, 287, 309] ишемический плацентарный синдром [264, 216] или ишемическая болезнь плаценты [14, 277, 285]. По сути, все эти термины отражают неблагополучие структуры и функции плаценты, которое в зависимости от комбинации патологических факторов проявляется различными акушерскими синдромами. Общность звеньев патогенеза плацентарной недостаточности определяет то, что в большой части случаев нарушения МПК развивается сочетание ПЭ и ЗРП. В то же время эти нозологии встречаются и отдельно друг от друга [21, 259, 331]. Показано, что изолированная ПЭ вызвана изменениями ворсинчатого трофобласта с полным отсутствием трансформации части спиральных артерий в центральной части плацентарной площадки и высокой синтициолизацией [115, 241, 277, 315], а внутриутробная задержка роста плода – недостаточной инвазией вневорсинчатого трофобласта с вовлечением преимущественно децидуального сегмента спиральных артерий. Сочетание нозологий развивалось на фоне обструктивных поражений спиральных артерий с преобладанием нетрансформированных миометральных сегментов и низким уровнем синтициолизации [259, 225, 273]. Во всех случаях следствием будет гипоксия и страдание плода, а в большой части – и патологические процессы в организме беременной, так как кроме изменений сосудов плаценты происходит и генерализованная активация эндотелиальных клеток сосудов матери [42, 67, 76, 266].

Разнообразие научных взглядов на причинно-следственную взаимосвязь нарушений функции плаценты с развитием акушерских осложнений отражены в нарастающем количестве исследований в этой области. Но, несмотря на обилие информации о синдроме ПН, диагностика данной патологии не имеет четких однозначных критериев и единой классификации [168].

1.2 Классификация нарушений плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности

По тяжести гемодинамических нарушений различают 3 степени [110, 112, 121]: I-а степень – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке, I-б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном; II степень: совместное нарушение маточно-плацентарного кровотока и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических параметров (сохранен конечно-диастолический кровоток); III степень: критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохранном либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке. До настоящего времени данная классификация сохраняет свою актуальность, но она не уточняет вклад изменения конкретных показателей кровотока, а также значимость одно или двухстороннего их повышения [26].

На практике различают следующие формы ПН: компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная. Применение балльных шкал с использованием данных УЗИ, доплерометрии, КТГ и комплекса лабораторных данных позволяет выделить I степень ПН (дисфункция плаценты), IIА степень (ПН с преимущественным нарушением трофической функции плаценты), IIБ степень (ПН с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты), IIВ степень (ПН с сочетанным нарушением функций); III степень прогрессирующая декомпенсированная ПН, IV – критическая [173, 144, 168].

По клиническому течению выделяют острую и хроническую плацентарную недостаточность. Острая ПН чаще развивается на фоне преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты или обширных инфарктов, часто приводящей к гибели плода. Хроническая ПН развивается в результате инволюционно-дистрофических процессов в сочетании с нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов [249, 251].

Принято различать первичную и вторичную плацентарную недостаточность. При первичной ПН структурные изменения обнаруживаются в строении, расположении, прикреплении плаценты и созревании ворсин хориона. Вторичная ПН развивается во втором-третьем триместрах беременности на фоне сформировавшейся плаценты и осложненного течения беременности и характеризуется инволюционно-дистрофическими и воспалительными ее изменениями. Как первичная, так и вторичная ПН могут иметь острое и хроническое течение [53].

В зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных реакций различают относительную и абсолютную ПН. Относительная ПН сопровождается сохранением компенсаторных реакций в плаценте, при абсолютной выражена незрелость плаценты и нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов, предрасполагающие к острым циркуляторным расстройствам и риску антенатальной гибели плода [91, 135, 263].

Отсутствие единой классификации отражает разнообразие взглядов на проблему нарушений плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности, определяя разные подходы к лечению и диагностике.

1.3 Современные методы диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода

Основными критериями диагностики плацентарной недостаточности и плацента-ассоциированных состояний является совокупность показателей, отражающих нарушение маточно-плацентарного кровообращения и признаков

страдания плода, выражающаяся в задержке его роста и проявлениях внутриутробной гипоксии, регистрируемых на основании: 1) степени несоответствия данных ультразвуковой фетометрии (УЗ-фетометрия) гестационному возрасту плода; 2) степени нарушения кровотоков в маточных и пуповинной артериях с помощью доплерометрии; 3) реакции сердечно-сосудистой системы плода, диагностируемой аппаратами КТГ [86, 168].

Существуют многочисленные инструментальные, лабораторные и комбинированные методы, не имеющие массового внедрения, но с успехом применяемые в различных лечебных и научных учреждениях:

1. Трехмерная сонографическая оценка объема и васкуляризации плаценты [296, 190] и ультразвуковая биометрии плаценты [281].

2. Использование МРТ высокого разрешения для количественной характеристики сосудистой архитектуры плаценты [270].

3. Определение ангиогенного коэффициента, определяемого как соотношение проангиогенных и антиангиогенных факторов [211].

4. Определение плацентарных гормонов: плацентарные лактоген и а-1 микроглобулин; фактор роста плаценты, плацентарной щелочной фосфатазы [173].

5. Определение фетального гемоглобина в крови матери как маркера патологической плацентарной проницаемости [217].

6. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [85].

5. Балльная оценка степени плацентарной недостаточности, учитывающая данные фетометрии, доплерометрии, КТГ и лабораторных показателей [133].

1.3.1 Возможности использования кардиотокографии плода

Учитывая то, что нарушение морфологии и кровообращения плаценты влечет за собой внутриутробную гипоксию, одним из способов контроля ее функции является диагностика состояния плода, для чего наиболее простым и информативным методом признана кардиотокография [136, 188]. КТГ –

регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода с помощью ультразвукового датчика на основе эффекта Доплера, в результате записи которой формируется график, называемый тахограммой. Одновременно проводится запись тонуса матки, регистрируемого тензометрическим датчиком с отображением гистерограммы на той же калибровочной ленте [288].

Учитывая доступность и большую частоту кардиотокографических исследований, особое внимание уделяется безопасности КТГ для матери и плода [136]. Европейским комитетом по безопасности медицинского ультразвука (ECMUS) определены допустимые параметры ультразвука [306], в том числе для кардиодатчиков аппаратов КТГ при использовании без ограничений по времени: частота ультразвука (FAWF) – 1-4 Мгц, тепловой индекс (TI) – 0-0,7, механический индекс (MI) – 0-0,7, интенсивность ультразвукового излучения (ISPTA) <0,94 мВт/см^2. В используемых на сегодняшний день датчиках данные показатели составляют: 1-2 МГц, 0,028, 0,04 и 0,2 мВт/ см^2 соответственно, что существенно меньше максимально допустимых цифр.

В соответствии с клиническими рекомендациями, при нормальной беременности [81] проведение КТГ рекомендовано 1 раз в 2 недели со срока 32 недели. Анализ КТГ проводится визуальным или компьютерным методом, а также с использованием балльных шкал [37]. Основными анализируемыми параметрами являются: базальная частота сердечных сокращений плода (БЧСС), амплитуда и частота осцилляций, кратковременная (STW) и долговременная вариабельность (LTW), эпизоды высокой и низкой вариабельности, акцелерации и децелерации [156, 242, 288].

Единой общепризнанной классификации КТГ нет. Среди балльных шкал оценки КТГ распространена шкала W. Ficsher (1976) и ее модификация H.B. Krebs и др. (1978), где каждому из анализируемых параметров (базальная частота сердечных сокращений, амплитуда осцилляций, частота осцилляций, акцелерации, децелерации) присваивают от 0 до 2 баллов, сумма которых определяет удовлетворительное состояние плода, начальные или выраженные признаки гипоксии с достоверностью 73,0% – 76,0% [122]. Определение, наряду с сердечной

деятельностью, реакции плода на собственную двигательную активность, предложенное Raubaru, используется как нестрессовый тест, результатом которого является деление КТГ на реактивные и нереактивные (при отсутствии акцелераций на шевеления плода). В.Н. Демидовым, А.В. Логвиненко и Б.Е. Розенфельдом (2005) разработан математический анализ КТГ с расчетом показателя состояния плода (ПСП), с учетом поправки на сон и двигательную активность плода [41]. Точность автоматизированного анализа КТГ для диагностики гипоксии плода составила 84,4% [24]. Автоматизированный метод анализа КТГ, основанный на определении показателей STV и LTW как индикаторов степени оксигенации тканей, эпизодов высокой и низкой вариабельности, а также на учете акцелераций и децелераций, предложенный в 1989 г. профессорами Dawes и Redman, позволяет определить удовлетворительное или патологическое состояние плода с точностью 68,0% – 84,0%. [250]. STV рассчитывается как разность между средними пульсовыми интервалами, которые регистрировались в течение предыдущего и последующего промежутков времени, равного 3,75 секунд. Варианты автоматических вычислений STV и границы его нормальных и пограничных значений менялись с усовершенствованием возможностей расчета. На сегодняшний день при значении его более 5 мс можно предполагать удовлетворительное состояние плода, при уровне менее 3 мс можно говорить о его гипоксии, что требует активной тактики и решения вопроса о лечении или родоразрешении. При показателе STV в пределах от 3 мс до 5 мс состояние плода расценивается как подозрительное и требует мониторинга и дообследования. LTV – долговременная вариабельность, рассчитывается как среднее значение разницы между минимальными и максимальными пульсовыми интервалами за каждую минуту. Нормальное значение LTV – более 50 мс [20, 156]. Эпизоды высокой вариабельности (ЭВВ) – это те части регистрации сердцебиений, в которых как минимум 5 из каждых 6-ти последовательных минут имеют LTV выше 32, а эпизоды низкой вариабельности (ЭНВ) – ниже 30 мс [23, 67]. По классификации FIGO, нормальными параметрами КТГ считается: БЧСС плода – 110-160 уд/мин, амплитуда вариабельности – 5–25 ударов в минуту (уд/мин), наличие минимум 2

акцелераций. КТГ относят к патологической, если БЧСС составляет 100 или более 170 ударов в минуту, вариабельность – менее 5 ударов в минуту в течение более 60 секунд, при наличии синусоидного ритма КТГ. Претерминальная КТГ – отсутствие вариабельности (менее 2 уд/мин), наличие децелераций или брадикардия плода. Сомнительная КТГ диагностируется при наличии БЧСС – 100-110 или 160-170 уд/мин, отсутствии акцелераций в течение 1 часа, вариабельности менее 5 или более 25 уд/мин в течение 40-60 минут. При регистрации сомнительного варианта КТГ частота ошибочного диагноза составляет от 34,0% до 75,0%, что требует уточнения состояния плода другими методами [37, 23].

Критерии нормальной, сомнительной и патологической КТГ на практике установлены с 32 недель, так как, согласно доминирующим представлениям, параметры вариабельности определяются деятельностью вегетативной нервной системы, которая начинает созревать к 26 неделям беременности, а становление цикла «активность - сон плода» и миокардиальный рефлекс формируются лишь после 30 недель, Но необходимость контроля состояния плода сегодня существует и в более ранние сроки беременности. Это определяет продолжение научных исследований, направленных на выявление характерных показателей вариабельности во втором триместре и поиска факторов, влияющих на них [37, 40, 205]. В доступной литературе существуют малочисленные данные о показателях КТГ во втором триместре беременности. Были проанализированы параметры КТГ в 24–27 недель при физиологической беременности, такие как БЧСС [289], акцелерации, STV, эпизоды высокой вариабельности в сравнении с показателями в третьем триместре [215, 288]. Исследование параметров вариабельности в конце второго триместра в двух доступных исследованиях показало, что имеются различия в показателях сердечного ритма между плодами, соответствующими гестационному сроку и с ЗРП [332, 242]. Отсутствие информации о параметрах КТГ у женщин с формирующейся плацентарной недостаточностью и об особенностях кардиотокограмм в более ранние сроки беременности послужило поводом для их определения в нашей работе. Использование КТГ – обязательная составляющая диагностики состояния плода, которая при понимании механизма формирования

параметров и навыке интерпретации позволяет с большой вероятностью выявить гипоксию плода и косвенно оценить качество работы плаценты.

1.3.2 Ультразвуковая доплерометрия для диагностики состояния маточно-плацентарного кровотока

Несмотря на большой спектр способов определения функции плаценты, основной частью диагностики ФПН является ультразвуковая доплерометрия [220, 298]. Определяется неинвазивностью метода, его повсеместным внедрением, большой информативностью и безопасностью [94, 112, 257]. Эффект Доплера основан на изменении частоты звуковой волны в зависимости от скорости наблюдаемого излучателя. При доплерометрии сосудов матки и плода происходит изменение частоты отраженного ультразвукового сигнала от неравномерно движущейся среды – крови в сосудах. Изменения частоты отраженного сигнала регистрируются в виде кривых скоростей кровотока (КСК). Определяются угол-независимые индексы сосудистого сопротивления: пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), систолодиастолическое отношение (СДО) [29, 163, 171, 220]. Отличительной чертой кровотока в маточных артериях в третьем триместре неосложненной беременности является наличие высокой конечной максимальной диастолической скорости кровотока, что характерно для сосудистых систем с низким периферическим сопротивлением [164, 201, 246]. Длительное время наиболее часто в качестве диагностического критерия нарушений маточно-плацентарно-плодового кровообращения, для оценки кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины использовался ИР, что было вызвано тем, что как минимум в половине ультразвуковых сканеров в предыдущие годы в доплеровском режиме не было функции аппаратного определения усредненной по времени максимальной скорости кровотока, без которой невозможно точное определение пульсационного индекса (ПИ) [167].

Согласно практическим рекомендациям ISUOG (Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии) по применению доплерографии в

акушерстве (2013), тремя общепринятыми показателями для оценки кривых скоростей артериального кровотока являются: систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). Все три показателя тесно взаимосвязаны. ПИ демонстрирует линейную зависимость с сосудистым сопротивлением, в отличие от СДО и ИР, для которых характерна параболическая зависимость с увеличением сосудистого сопротивления. Кроме этого, ПИ не теряет математический смысл в случаях нулевых или реверсных значений диастолического кровотока. Поэтому ПИ является наиболее часто используемым индексом в современной клинической практике. ПИ имеет также существенные преимущества над СДО и ИР, так как позволяет точно оценить всю форму кривой кровотока, поскольку в его расчет включена аппаратная оценка усредненной по времени [111, 224].

Доплерометрическое исследование кровотока в системе «мать – плацента – плод» позволяет судить о морфологической структуре ворсинчатого хориона [163]. При отсутствии полноценной инвазии трофобласта в миометральный сегмент спиральных артерий и других специфических морфологических изменений, составляющих основу нарушений маточно-плацентарного кровообращения, наблюдается наличие и сохранение высокой резистентности маточных артерий [194, 200, 201].

Динамика патологического процесса при плацентарной недостаточности имеет четкую закономерность и последовательность. Первоначально страдает маточно-плацентарное кровообращение, а плодовый кровоток практически не изменяется, имея лишь тенденцию к ухудшению [59]. По мере нарастания тяжести ПН снижается и плодово-плацентарное кровообращение с сохранением кровеобеспечения жизненно важных органов плода (в том числе головного мозга). При прогрессировании патологического процесса диастолическое сопротивление в терминальном сосудистом русле превышает диастолическое перфузионное давление, а периферический спазм сосудов плода достигает максимальных значений, компенсаторные возможности плода исчерпываются: состояние кровотока в артериях пуповины и среднемозговой артерии становится

критическим, что создает условия для его антенатальной гибели [10, 30, 224]. Появление критических показателей в плодово-плацентарной гемодинамике находится в прямой зависимости от тяжести заболевания и не зависит от его формы [203, 307].

Исследована взаимосвязь нарушений МПК с различными параметрами обследования и исходами беременности за последние 25–30 лет.

Определена связь между ростом резистентности кровотока в маточных артериях в первом триместре и повышенным риском возникновения ПЭ, задержки роста плода и маловесного плода к сроку гестации [243].

Комбинация повышения ПИ и ИР маточных артерий >95 перцентиля в третьем триместре демонстрировали чувствительность 57,5% и специфичность 98,2% в отношении неблагоприятных перинатальных исходов [208]. Выявлена значимая корреляция между повышением ПИ маточных артерий и жесткостью мелких и крупных артерий, определенной с помощью анализа пульсовой волны [269, 329], а также маркерами нарушенного ангиогенеза, выражающиеся в повышении соотношения sFlt-1/PlGF в исследовании S. Kwiatkowski и V. Fabjan-Vodusek и др. [264], показавших, что соотношение sFlt-1/PlGF и пульсационный индекс маточных артерий увеличиваются пропорционально. Данное наблюдение подтверждает, что регистрация увеличения резистентности в маточных артериях, выражающаяся в повышении ПИ и ИР, отражает процесса нарушения ангиогенеза и кровообращения плаценты [240].

В исследовании E. Medjedovic, A. Kurjak (2020) показано, что нарушение кровотока в маточной артерии в третьем триместре со стороны расположения плаценты отражалось на развитии нервной системы плода и поведении новорожденного, диагностируемых в соответствии со шкалой KANET [283].

Информативным показателем снижения кровообращения в плаценте и у плода является цереброплацентарный индекс (CPUR), который представляет собой отношение PI средней мозговой артерии / UA-PI, к значению PI маточной артерии [275]. При повышении индексов резистентности в маточных артериях в третьем

триместре обнаружено снижение сердечного выброса и повышение периферического сосудистого сопротивления у матери [201, 316].

Таким образом, выявление нарушений маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре с помощью доплерометрического определения ПИ и ИР маточных артерий в большинстве случаев отражает процессы неполноценной инвазии трофобласта, снижения маточно-плацентарного кровообращения и плацентарной недостаточности. Динамика патологического процесса нарушений кровообращения при ПН имеет определенную стадийность и последовательность. В первую очередь, развиваются нарушения маточно-плацентарного отдела, следующим этапом идет адаптивное вовлечения плодово-плацентарного, а затем плодового кровообращения.

1.3.3 Исследование объема микроциркуляции и возможности расчета сердечно-сосудистого индекса как маркера нарушений периферического и плацентарного кровообращения

С позиции понимания взаимосвязи процессов, происходящих в организме матери при нарушении функции плаценты, на обеспечение кровообращения которой расходуется до 15% от сердечного выброса женщины [302], не вызывает сомнений факт, что нарушение маточно-плацентарного кровотока будет отражаться на параметрах гемодинамики беременной. Это наглядно выражено при ПЭ, когда нарастание артериального давления коррелирует с тяжестью плацентарной недостаточности и нарушением МПК. Целесообразным видится возможность контроля эндотелиальной дисфункции и качества периферического кровообращения, значимой частью которого при беременности становится маточно-плацентарный кровоток [42, 198].

Изменения в капиллярном звене тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции в качестве прогностических и диагностических критериев для оценки общего физического состояния и здоровья обследуемых лиц [55]. Изучение

микроциркуляции с помощью капилляроскопии позволяет выявить начальные морфологические и функциональные изменения при развитии ряда заболеваний и контролировать эффективность лечения [46]. Для изучения периферического кровотока в настоящее время наиболее часто используются оптические методы в видимом диапазоне длин волн: лазерная доплеровская визуализация (LDPI – laser Doppler perfusion imaging), метод лазерной спекл-контрастной визуализации (LASCA – laser speckle contrast analysis), метод фотоплетизмографической визуализации (iPPG – imaging photoplethysmography) и капилляроскопия ногтевого ложа [172, 214, 223, 236, 330]. Для исследования гемодинамических явлений в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах частот применяют тепловизоры медицинского назначения [160].

Для определения качества периферического кровотока у беременных были изучены показатели ЭЗВД (эндотелий-зависимой вазодилатации) [22, 121]. Исследован тест с реактивной гиперемией с определением показателей микро- и макрососудистой реакции для матери у женщин с гипертензивными нарушениями, задержкой роста плода в третьем триместре с помощью выявления снижении температуры восстановления при помощи оценки изменений терморежима в кончиках пальцев кисти [210]

Но все методы оценки периферического кровотока требуют специальной аппаратуры, обучения персонала как методике определения, так и возможностям интерпретации результатов у беременных. В связи с этим актуальным является поиск инструмента для постоянного контроля качества микроциркуляции у беременных групп риска. Важно, чтобы заключения вытекали не из однократного исследования, а из особенностей, которые обнаруживаются в регулярных динамических изменениях [109].

Согласно концепции П.К. Анохина (1970), теория функциональных систем (ФС) рассматривает совокупную реакцию различных систем организма как ответ на изменения его гомеостатических параметров [4]. Эта функциональная самоорганизующаяся система органов объединяется и работает на общий полезный конечный результат для восстановления нарушенного гомеостаза. С этих позиций

функциональная оценка объема микроциркуляции крови матери будет отражать в том числе и качество плацентарного кровотока.

Основными доступными гемодинамическими показателями, отражающими деятельность сердечно-сосудистой системы, являются артериальное давление (АД) и пульс. Но учет не только автономных результатов измерения, а их соотношения позволит вычислить новые параметры, являющиеся прототипом мультипараметрического взаимодействия результатов деятельности функциональных систем в организме и извлечь дополнительную информацию из данных обследования [48, 196]. Эти соотношения в виде различных индексов давно используется в различных отраслях медицины. Например, вычисление шокового индекса Альговера применяется для экспресс-диагностики шока путем деления частоты пульса на АД систолическое. Величина этого индекса менее единицы указывает на наличие геморрагического шока. В неонатологии Allogor и Burbi (1967) использовали шок-индекс для определения тяжести асфиксии и степени и глубины гемодинамических сдвигов у новорожденных [92].

Вегетативный индекс Кердо (ВИК или V.I. или KI), рассчитывающийся по формуле: KI = (1-ДАД/Пульс)*100, отражает преобладание влияния симпатической или парасимпатической нервной системы. При полном вегетативном равновесии (эйтония) индекс близок к нулю. При преобладании симпатикотонии значение KI имеет положительный знак, ваготонии – отрицательный [16]. Ход кривых ежедневно определяемого значения Индекса Кердо у больных с соматической патологией обнаружил существенные различия в зависимости от эффективности проводимого лечения [90].

Индекс эффективности кровообращения – ИЭК = частота сердечных сокращений/пульсовое давление (где пульсовое давление = САД-ДАД) – позволяет контролировать реакцию сердечно-сосудистой системы на выполненную тренировочную нагрузку [182, 192].

Все перечисленные индексы имеют нишу своего использования, но в акушерской практике не нашли применения. Вероятно, потому что при их расчете учитывается либо систолический, либо диастолический компонент АД, либо оба,

но в единичном значении. В то время как для оценки эффективного давления, которое прогоняет кровь через системные органы, необходимо среднее АД, которое учитывает, что 2/3 сердечного цикла приходится на диастолу, и позволяет наиболее полно судить о снабжении тканей кровью [107, 128]. В течение большей части сердечного цикла артериальное давление остается ближе к диастолическому уровню, чем к систолическому. Поэтому среднее АД на 60% определяется уровнем диастолического и на 40% – уровнем систолического давления. [232].

Среднее артериальное давление (САД) рассчитывается по формуле (САД) = (САД + 2 ДАД) / 3. Нормальными считаются показатели от 70 до 110 мм рт. ст. [25]. Также значения САД можно вычислить с помощью фундаментального уравнения сердечно-сосудистой физиологии, которое показывает, каким образом среднее артериальное давление (САД) соотносится с минутным объемом (МОК) и общим периферическим сопротивлением (ОПСС): САД = МОК*ОПСС [189].

Являясь одним из важных интегральных показателей состояния системы кровообращения, уровень среднего АД, однако, не позволяет полностью судить о состоянии кровоснабжения органов и тканей. На уровень артериального давления влияют показатели работы сердца (минутный объем, фракция выброса, количество циркулирующей крови, ее вязкость, возраст, положение тела в пространстве, прием пищи, эмоции, величина сосудистого сопротивления). Выраженные перераспределительные сдвиги в системе кровообращения могут происходить при неизменном уровне АД путем изменения ЧСС [25]. Сердечный выброс одного и того же человека остается стабильным при отсутствии экстренных поражений сердца и медленно меняется при нормальной беременности [170]. Тогда как с помощью пульса организм оперативно может регулировать общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) и объем периферического кровообращения. Пульс также отражает состояние сердечно-сосудистой системы и имеет несколько характеристик: частоту, ритм, быстроту, амплитуду напряжение и форму [75]. При беременности развивается физиологическая тахикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) к концу беременности на 15–20 уд/мин превышает ЧСС до беременности. Происходит снижение ОПСС в среднем на 12,0% – 34,0%, и по мере

нарастания УО и тахикардии на 33,0% – 50,0% увеличивается минутный объем (МО) сердца, достигая максимума на 26–32 неделе [170]. Основную долю периферического сопротивления составляет процесс прохождения крови по капиллярному руслу. Регуляция объема микроциркуляции крови осуществляется в основном деятельностью артериоловенулярных шунтов [128,130] Изменяя просвет шунтов под воздействием биологически активных веществ, организм способен увеличить или уменьшить количество крови, протекающей через капилляры, где происходит весь нутритивный обмен [185]. Это, в свою очередь, приводит к изменению периферического сопротивления и отражается на значениях АДср и пульса [195].

Примером использования функциональных зависимостей параметров гемодинамики является вычисление МОК и сердечного индекса. За одну систолу при ритме сокращений 70-75 в 1 минуту сердце выбрасывает в аорту 60-70 мл крови – это систолический объем крови (СО). Умножив его на число сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту, получим минутный объем крови (МОК), равный 4,5-5,0 л [1]. Сердечный индекс – это отношение МОК в л/мин к поверхности тела в $м^2$. Сердечный индекс в условиях основного обмена у здорового человека в среднем равен 3,2±0,3 л/мин [130]. Его показатели за короткий период времени являются стабильными и коррелируют с ЧСС. ОМЦ зависит и от деятельности сердца, и от уровня АДср. При повышении сосудистого сопротивления в артериальном отделе сердечно-сосудистой системы с ростом АД увеличивается интенсивность или частота сердечного сокращения, обеспечивая, таким образом, сохранение адекватного ударного объема крови. Этот саморегулирующийся механизм обеспечивает пропорциональное взаимодействие деятельности сердца и уровня периферического сосудистого сопротивления, что регулирует объем капиллярного кровообращения. Таким образом, при оценке ОМЦ мы можем оценить функционально необходимый минутный объем крови (МОК), зависящий от ЧСС и уровня среднего артериального давления [130].

Следовательно, на основе динамического анализа отношение АДср к частоте сердечных сокращений можно оценить как деятельность функциональной системы

регуляции объема микроциркуляции (ФС ОМЦ). Этот критерий с учетом того, что в деятельности данной функциональной системы большое значение имеют ЧСС и значение АД, назван сердечно-сосудистым индексом (ССИ) [48].

Показано, что для нормально протекающей беременности значение ССИ находится в пределах 0,9–1,2. Оценку снижения объема микроциркуляции, в том числе и плацентарной перфузии, можно производить по следующим критериям: 1 степень снижения объема микроциркуляции – ССИ больше или равно 1,3, но меньше 1,5; 2 степень – ССИ от 1,5 до 1,7; 3, или критическая, степень – ССИ больше или равно 1,7 [35, 48]. ССИ в скрининговом режиме быстро, легко и надежно определяет интенсивность деятельности функциональной системы объема микроциркуляции, отражая тяжесть гемодинамических изменений при плацентарной недостаточности.

Таким образом, нарушения маточно-плацентарного кровотока отражаются на объеме микроциркуляции и показателях гемодинамики у беременной. Это диктует необходимость мониторинга нарушений периферического кровообращения у беременной как маркера плацентарной недостаточности. Наиболее доступным инструментом для этого является использование сердечно-сосудистого индекса.

Неоднозначность критериев диагностики ПН определяет разнообразие предложенных методов лечения.

1.4 Возможности лечения плацентарной недостаточности

В качестве лечения диагностированной ПН и ее проявлений – гипоксии плода, ЗРП, ПЭ – предложено значительное количество медикаментозных и немедикаментозных воздействий. Исторически использовался комплекс медикаментов, включающих витамины, дезагреганты, антикоагулянты, препараты пептидов, антиоксидантов, ноотропы [44, 47, 53, 59, 64, 68, 74, 86, 93]. С внедрением клинических рекомендаций и принципов доказательной медицины медикаментозное вмешательство в беременность существенно сократилось [80, 149]. Научный поиск способов улучшения перинатальных исходов продолжается.

Предлагалось для лечения использовать гипербарическую оксигенацию [317], чрескожную электронейростимуляцию и магнитолазерную терапию [100], в том числе на область проекции петель пуповины на переднюю брюшную стенку беременной женщины [123], лечебную карбогенотерапию [174], лазерное облучение крови в импульсном режиме [24], кислородно-гелиевую терапию [51].

При доказанном нарушении маточно-плацентарной перфузии применялся дипиридамол [71, 95, 105], диосмин [47], нефракционированный гепарин [280, 310], низкомолекулярные гепарины [308], доноры оксида азота [278], в том числе аргинин [258], трансдермальный нитроглицерин [321], силденафил [320], таданафил [314], триметазидин [5] и правастатин в сочетании с НМГ и низкими дозами аспирина [268]. Обосновано и исследовано применение левокарнитина при нарушении МПК в сочетании с ЗРП [101], никодипина – при сочетании с преэклампсией [230], цитофлавина и перфторана [74], тивортина и верошпирона [70]. Показано, что введение озона снижает сопротивление в маточных артериях с уменьшением среднего АД у матери [125, 290].

Зарегистрированы протоколы использования для лечения ЗРП и нарушения МПК мелатонина [292] пентаэритритила тетранитрата [199].

Анализ исходов беременностей при терапии плацентарной недостаточности, при разных вариантах воздействия со стадии ее клинической манифестации выявил некоторое улучшение перинатальных исходов среди пролеченных пациенток. Тем не менее показатели перинатальной смертности, асфиксии и заболеваемости новорожденных, частота оперативного и преждевременного родоразрешения у беременных с диагностированной плацентарной недостаточностью, даже получивших необходимую терапию, остается значимо выше, чем у женщин с нормальным функционированием плаценты [310], так как потенциал терапевтического воздействия ограничен ее морфо-функциональными возможностями [202]. В связи с этим первостепенной задачей в улучшении исходов беременности как для плода, так для матери является прогнозирование развития плацентарной недостаточности и нарушения маточно-плацентарного

кровообращения в максимально ранние сроки, когда еще не упущены возможности профилактики.

1.5 Современные способы прогнозирования плацентарной недостаточности

Вопросы ранней предикции и превенции заболеваний в настоящее время закреплены законодательно [144]. В акушерстве это особенно актуально, так как речь идет о жизни и здоровье двоих – матери и ребенка. Большинство публикаций в области патологии плаценты основывается на прогнозе перинатального исхода при уже диагностированной плацентарной недостаточности [8, 77, 132, 275]. Продолжается и поиск доклинических лабораторных, клинических и инструментально выявляемых предикторов развития плацентарной недостаточности.

Исследуется определение плацента-специфических микрокРНК в материнском кровотоке как раннего прогностического биомаркера значимой акушерской патологии [39]. Представлен профиль мкРНК, характеризующий вероятность развития ПЭ [126] и ЗРП [12, 38].

В качестве лабораторных предикторов формирования плацентарной недостаточности изучено повышение ингибиторов пути со срока 20–24 недели [296], увеличение содержания молекул средней массы до 0,22 в первом, 0,23 во втором и 0,24 у.е. в третьем триместре беременности [134], выявление протромботической готовности плазмы [19, 178], определение содержания трансформирующего фактора роста (ТФР) более 270,0 пкг/мл и эпидермального фактора роста (ЭФР) более 560 пкг/мл с 5 недель беременности [138], изменение фетальной фракции (ФФ), определяемое при проведении неинвазивного пренатального скрининга (НИПС) [88].

Последующему развитию плацентарной недостаточности предшествовало снижение содержания эстриола в моче ниже 4,5 мкмоль/л в 13-16 недель; ХГЧ ниже 35000 МЕ/л до 12 недель беременности; ТБГ в крови ниже 25,00 мг/л; уровня ДЭА после 17 недель беременности на 85,0%; раннее (до 12 недель) появление в крови

ТЩФ [137], уменьшение концентрации трофобластического гликопротеина в сыворотке крови у женщин в первом и втором триместрах беременности [176], снижение значений прогестерона ХГЧ и эстриола во втором триместре [15, 179], выявление в первом триместре дефицита сфингомиелина и пальмитиновой кислоты в плазме [180].

В качестве факторов риска развития ПН исследовано изменение маркеров плацентарного ангиогенеза (снижение ФРП и повышение СЭФР), апоптоза (повышение Л CD95+), гестационной иммуномодуляции (снижение PAPP-A), проницаемости плацентарной мембраны (повышение HbF) на сроках 10-14 недель [138, 165, 178], соотношение VEGF, PlGF, ИЛ-6 и эндоксана-1 в 13 и 29 недель в сочетании с конституциональным типом [178]. Перспективный научный и практический интерес представляет определение соотношения sFlt-1/PlGF в динамике гестации начиная со второго триместра [73, 187, 318]. Прогнозирование ПН с 13 недель осуществлялось в соответствии с формулой, учитывающей тип телосложения, индекс васкуляризации (VI), индекс кровотока (FI), индекс васкуляризации-потока (VFI) и объем плаценты, определяемых с помощью трехмерного УЗИ с использованием VOCAL (Virtual Organ Computer, с помощью программы AnaLysis) [177].

Данные первого скрининга используются не только для раннего выявления генетической патологии плода, но для прогнозирования акушерских осложнений, таких как ПЭ, преждевременные роды (ПР), ЗРП [8, 58, 199, 245, 286]. Известно, что пульсационный индекс маточных артерий (ПИ) отражает степень инвазии трофобласта в спиральные артерии. Частота неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с повышением ПИ более 2,5 достигала 61,0%, а у пациенток с отягощенным анамнезом – до 80,0% [88, 238]. Если нарушение кровотока в маточных артериях сочетается с увеличением сывороточной концентрации β-ХГЧ, со снижением PAPP-A, пациенток относят в группу высокого риска развития перинатальных осложнений [91, 176, 207, 299]. Определена эффективность прогнозирования плацентарной недостаточности на ранних сроках беременности с учетом морфофункционального типа, выявленном при анализе состояния

сердечно-сосудистой системы, показателей тестов психодиагностики и дерматоглифики. Установлено, что плацентарная недостаточность значимо чаще развивается у беременных с диспластическим и нервно-артритическим морфофункциональными типами, как правило, на фоне соматической патологии и гинекологических заболеваний [66]. Изучено влияние на развитие ПН расстояния от нижнего края плаценты [15].

Исследовано значение гипергомоцистеинемии как фактора, способствующего нарушению функции плаценты. Гомоцистеин – не входящая в состав белка серосодержащая потенциально цитотоксическая аминокислота, метаболизм которой осуществляется реметилированием и транссульфурированием. При реметилировании гомоцистеин получает метильную группу и образует метионин в реакции, катализируемой метилентетрагидрофолатредуктазой (МТГФР). За счет этого поддерживаются низкие внутриклеточные концентрации гомоцистеина, составляющие при беременности 4,6 до 12,4 мкмоль/л [124]. Нарушения этих реакций происходит в случае недостатка метильных групп и витаминов группы В, особенно выраженных на фоне дефицита магния, что ухудшает передачу метильных групп от витаминов В. Это приводит к выходу и накоплению гомоцистеина в кровь и межтканевые жидкости и создает опасность возникновения тромботических осложнений [193].

Одним из критериев здорового человека является отсутствие ноктурии, определяемого Международным обществом по недержанию мочи (2019) как количество раз, когда есть необходимость просыпаться для мочеиспускания в течение основного периода сна, от момента засыпания до окончательного пробуждения [253]. В норме человек независимо от пола и возраста не должен прерывать ночной сон из-за потребности вставать мочиться, что определяется ночным пиком антидиуретического гормона, нормальным уровнем половых стероидов, отсутствием мочевой инфекции и дыхательного апноэ сна [183]. Слизистые оболочки, мышцы и сосуды влагалища, уретры, треугольника Льето и дна мочевого пузыря у женщин, наряду с нейрорецепторным аппаратом, содержат прогестероновые, эстрогенные и андрогенные рецепторы, между которыми

существует тесное функциональное взаимодействие [291]. Патофизиологической основой ноктурии является гормонозависимая эндотелиальная дисфункция, поражающая терминальные нервно-мышечные элементы урогенитального тракта гораздо раньше, чем появляются традиционные эндотелий-опосредованные симптомы [184].

При беременности большинство женщин начинает отмечать эпизоды ночных мочеиспусканий. Это связано с усилением почечного кровотока, расширением и удлинением мочеточников, чашечек и лоханок вследствие гипертрофии и гиперплазии мышечной и соединительно-тканной оболочек, повышенной продукцией мочи (особенно в ночное время) [9]. Помимо того, влияние на продукцию мочи оказывает снижение уровня антидиуретического гормона, являющегося аргинин-зависимым. При беременности вследствие повышенного расхода аргинина, в том числе для процессов инвазии трофобласта, ночной пик антидиуретического гормона менее выражен [70, 129].

Мы не обнаружили в доступной литературе анализа ноктурии и у беременных. Учитывая, что часть причин ноктурии, такие как мочевая инфекция, снижение концентрации половых стероидов, недостаток эндогенного аргинина также являются факторами риска плацентарной недостаточности, мы проанализировали ритм ночных мочеиспусканий у обследованных пациенток.

1.5.1 Клиническое значение изменения содержания регуляторных аутоантител в прогнозировании гестационных осложнений

Перспективным направлением доклинической диагностики соматической и акушерской патологии является определение сывороточного содержания регуляторных аутоантител. Естественные регуляторные аутоантитела (иммуноглобулины класса G) служат одним из инструментов контроля иммунной системы над антигенно-молекулярным гомеостазом организма [140]. Принимая во внимание трансплацентарное проникновение иммуноглобулинов класса G, анализ их содержания при беременности способствует пониманию

иммунопатологических процессов, лежащих в основе нормального и патологического течения гестации [144]. За последние 20 лет определена прогностическая значимость при беременности аутоантител к большому спектру структурных элементов, молекул и тканей. Исследовано изменение значений аутоантител, связывающихся с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) в генезе невынашивания беременности и неудач ЭКО [18, 116], двуспиральной ДНК, β2-гликопротеином I, Fc фрагментами иммуноглобулинов (ревматоидный фактор), ассоциированным с беременностью плазменным протеином А PAPP-A; инсулином у пациенток с последующей ЗРП [117, 150, 212, 255, 328]. За 16-20 недель до клинической манифестации ПЭ у беременных определялись патологические значения аутоантител, связывающихся с белком MP-65 (Membrane Protein), СФЛ – суммарными фосфолипидами, маркерами патологии почек Kim – 05-40, тромбоцитопатий (TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12), васкулитов – ANCA, специфическим белком филаментов аксонов NF-200, специфическим белком аксонов, белком промежуточных филаментов астроцитов – GFAP (белок филаментов астроцитов, ферментом, обеспечивающим синтез вазодилататора NO-NO-синтетазой [61, 148]. Показано повышение аутоантител к коллагену при привычном невынашивании и плацентарной недостаточности на фоне хронического эндометрита [204], что свидетельствует о разрушении основного вещества соединительной ткани при этих осложнениях беременности [175].

Определение аутоантител использовалось и для прогнозирования перинатальной патологии. Исследованы отклонения у беременных в содержании аутоантител, связывающихся с коллагеном, тиреоглобулином, антигеном митохондрий печени (HMMP), белком S100 (Soluble at 100% saturation), основным белком миелина ОБМ, фракциями анионных негистоновых белков хроматина, NSE (нейронспецифическая энолаза) в предикции патологии нервной системы новорожденных [84, 127, 131].

Изучение аутоантител имеет не только практический смысл в прогнозировании различной патологии и осложнений беременности, но и

позволяет понять фундаментальную основу развития болезней для разработки патогенетически обоснованного подхода к профилактике и лечению.

1.5.2 Существующие шкалы риска прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов у беременных женщин

Эффективной стратегией в медицине признана балльная оценка различных рисков [146]. Многие годы для необходимости назначения и определения продолжительности антикоагулянтной терапии с успехом используется шкала риска венозной тромбоэмболии у хирургических и нехирургических больных, а также у беременных [82, 155]. В кардиологии для определения тактики наблюдения за пациентом используется «Шкала глобальной оценки 10-летнего сосудистого риска» [78]. Риск вазоспазма в неврологии оценивается по модифицированной шкале Фишера и т.д. [79].

В акушерстве эффективность шкал и калькуляторов риска гестационной перинатальной патологии определяется ограниченным сроком беременности, возможностью отследить реализацию риска. Применение математических расчетов дает возможность выявить не только вероятность неблагоприятного исхода родов для плода при каждом факторе риска, но и получить суммарное выражение действия предикторов. Это влияние интегративно, т.е. их воздействие не является результатом простого суммирования, а учитывает возможность синергизма или антагонизма факторов [50, 51, 147, 176].

Длительное время среди разработанных универсальных шкал оценки перинатального риска наибольшее распространение имела шкала Л.С. Персианинова в модификации О.Г. Фроловой и Е.И. Николаевой (1989) [44]. В процессе развития статистических методов и понимания медицинских аспектов, лежащих в основе акушерской патологии, появились новые более достоверные критерии. Одной из наиболее практико-применимых на сегодняшний день является действующая шкала В.Е. Радзинского (2009, 2022) [145], оценивающая несколько

групп предикторов, учитывающая прирост риска со сроком беременности и определяющая маршрутизацию пациентки в зависимости от степени риска.

В соответствии со способом прогнозирования вероятности осложненного течения беременности во втором триместре беременности, предложенный Л.А. Агарковой с соавторами, проводят психологическое тестирование с использованием шкал «Качество жизни SF-36» и факторов по тесту опроснику «Big Five». По наличию или отсутствию определенных весовых признаков присваивают числовое значение коэффициента и определяют низкую или высокую вероятность развития осложненного течения гестации [2]. Разработано дискриминантное уравнение: d = 0,000231 * β-ХГ (мЕg/мл) – 0,465 * ПГ (нмоль/л) + 16,145 * РПл (см). Пограничное значение дискриминантной функции равняется 3,16. При превышении которого с точностью 69% прогнозируют развитие хронической ПН [15].

Кластерный анализ позволил выделить 25 клинико-метаболических предикторов. Риск ПЭ увеличивается экспоненциально в зависимости от количества факторов риска [6, 325].

Наибольших успехов в прогнозировании удалось добиться с внедрением в практику пренатального скрининга, когда, используя данные анамнеза, ПИ маточных артерий и значения PAPP-A и/или PlGF на сроке 11-14 недель с помощью калькулятора сайта FMF возможен программный расчет не только риска генетической патологии плода, но и вероятности развития ПЭ и ЗРП [113, 312].

Раннее выявление и прогнозирование патологии имеет смысл лишь тогда, когда определение вероятности развития заболевания позволяет выстроить стратегию, препятствующую реализации риска с помощью своевременных профилактических вмешательств.

1.6 Возможности профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности

Учитывая многообразие факторов, приводящих к развитию дисфункции плаценты и ПН, профилактика ее должна быть комплексной нести патогенетическую направленность [169, 186].

Оптимальными сроками профилактики плацентарной недостаточности является этап прегравидарной подготовки. Когда у женщины определено наличие различных рисков, выявлены очаги инфекций, дисбаланс гормонов, витаминов и микроэлементов и проведена их коррекция [141, 247]. Определенную эффективность профилактические мероприятия будут и в первом триместре, когда необходимо создать благоприятные условия для обеспечения качественной первой инвазии трофобласта у пациенток групп риска. Оценка риска в первом триместре возможна с учетом в основном анамнестических факторов. Однако с течением беременности накапливаются данные обследования, позволяющие выявить новые факторы риска и уточнить группу необходимости профилактики. Учитывая, что максимума вторая волна инвазии достигает в центральной зоне плаценты с 18 по 24 неделю [3, 9] резерв эффективности превентивных мероприятий должен сохраняться на протяжении второго триместра до манифестации клинических проявлений плацентарной недостаточности, до завершения инвазии трофобласта и формирования плаценты. Основной проблемой фармакотерапии и профилактики при беременности выступают вопросы обоснованности и безопасности препаратов [7, 149]. До внедрения в практику принципов доказательной медицины и клинических рекомендаций для профилактики ПН использовали большое количество препаратов, назначаемых параллельно или последовательно: актовегин [36, 64], хофитол [99], карнитина хлорид [101], левокарнитин [108], инстенон [102], дипиридамол [95, 105, 158, 187], нефракционированный гепарин [261], низкомолекулярные гепарины [93, 305], диосмин [44], липоевую и никотиновую кислоту, оротат калия, витамины группы В [108], витамины Е, С [229], л-аргинин [202, 258], небиволол [87].

Данные об эффективном использовании этих препаратов широко представлены в публикациях [102, 104, 202], но применяемые ранее поликомпонентные схемы медикаментозной профилактики осложнений беременности сегодня оказались юридически и практически несостоятельными [89, 159, 265].

В свете возможностей доклинической диагностики плацентарной недостаточности и понимания ее морфофункциональной основы продолжается поиск эффективных и безопасных способов профилактического воздействия на беременную. Наибольшая доказательная база в отношении профилактики одного из проявлений плацента-опосредованной патологии – ПЭ – имеется у аспирина [187, 218]. Кроме того, показано, что женщины, принимавшие низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, по сравнению с плацебо продемонстрировали значимо меньший коэффициент риска серьезных неблагоприятных исходов, сочетающий ПЭ, ПР, ЗРП и мертворождение [219, 248, 272]. Добавление НМГ к аспирину не влияло на рост плода или скорость кровотока в пупочной и маточной артерии [206, 213]. Тогда как совместное назначение с Омега-3 ПНЖК приводило к значимому улучшению кровотока в маточных артериях и увеличению роста плода [276]. Несмотря на доказанное положительное влияние ацетилсалициловой кислоты со второго триместра на перинатальные исходы, применение его во время беременности связано с увеличением риска послеродового кровотечения и гематом, а также с вероятностью внутричерепных кровоизлияний у новорожденных [63, 254], что требует четкого обоснования необходимости его назначения и поиска профилактических препаратов, имеющих лучший профиль безопасности.

Такой стратегией будет коррекция нутритивного статуса пациентки веществами, имеющими в организме собственные ферментативные системы и эволюционно запрограммированные пути метаболизма [60, 162, 226, 233, 244, 262].

С точки зрения протективных свойств очень ценными являются Омега-3 ПНЖК-а-линоленова, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты [181]. Их воздействие на функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию

тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты) обеспечивает физиологическое течение беременности, профилактику и терапию акушерских осложнений [34, 301], в частности ПР, ПЭ, венозных тромбозов, маловодия, гестационного диабета [35, 276].

Омега-3 индекс – наиболее объективный показатель статуса насыщения тканей полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Он определяется как процентное отношение суммы содержания эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот к суммарному содержанию всех жирных кислот. [69]. При их недостатке нарушаются не только сборка и функциональность клеточных мембран, но и критичные для работы иммунной и сосудистой системы процессы. Омега-3 индекс ассоциирован с высоким сердечно-сосудистым риском при значениях менее 4,0% и со значительным снижением риска при уровне выше 8,0% [27, 56].

Результаты многочисленных исследований показали, что дефицит витамина Д у беременных приводит к различным осложнениям беременности, не только к ЗРП и гипоксии плода, но и к ПР и ПЭ [62, 197, 234, 252]. Роль витамина Д заключается в реализации таких биологических эффектов, как регуляция роста и дифференцировки клеток, иммуномодулирующее действие и снижение риска аутоиммунных заболеваний [83, 209], поддержка процессов синтеза и деградации белков, противовоспалительные свойства, контроль функции мышц, регуляция клеточного роста и созревания, деятельность ЦНС, секреция инсулина, регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз, регулировка эмбриогенеза и т.д. [154, 326], что в целом необходимо не только для благополучного течения беременности, но и здоровья новорожденного [235, 274].

Еще одним микроэлементом, дефицит которого широко распространен в популяции и имеет решающее значение для течения беременности, является магний [31, 32, 33]. Назначение препаратов магния с ранних сроков беременности профилактировало гипертензивные осложнения беременности, плацентарную недостаточность и гипотрофию плода, снижало общую частоту акушерских осложнений [11, 106, 311] за счет влияния на нормализацию сосудисто-

тромбоцитарного звена и торможение факторов свертывания крови [43, 228, 300]. Ионы магния участвуют в передаче метильных групп для эндотелиоцитов, способствуя снижению гипергомоцистеинемии совместно с витамином B12 (реметилирование), B6, бетаином (транссульфурация) и B9 как источников метильных групп [161, 324].

Снижение функции плаценты при плацентарной недостаточности приводит и к нарушению ее гормон-продуцирующей составляющей, в том числе и к недостатку синтеза основного гормона беременности – прогестерона [1, 231, 222]. Помимо известного релаксирующего действия прогестерона на матку на ранних сроках беременности, его метаболиты обладают ангиогенными свойствами, которые могут оптимизировать имплантацию и плацентацию [179, 284, 327]. Предположение, что дисбаланс стероидных гормонов и их метаболитов, влияющих на ранние физиологические процессы, такие как децидуализация, имплантация, ангиогенез и гемодинамика матери, может способствовать увеличению риска плацентарной недостаточности, нашло свое практическое подтверждение [295, 323]. Механизм действия прогестерона многообразен: он включают подавление выработки медиаторов воспаления, в частности провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-8), и инфласом [279], воздействие его метаболитов на центральную нервную систему (ЦНС), прямое воздействие на миометрий посредством гиперполяризации мембраны и закрытия кальциевых каналов, а также антагонизм с эстрогенами и окситоцином через мембранный и ядерный рецептор [293]. Прогестерон регулирует маточно-плацентарное кровообращение, снижая тонус маточных артерий и индекс сопротивления спиральных артерий, а также ускоряя кровоток в маточной и пупочной артериях [151, 323]. Исследование внутриплацентарного кровотока в первом-втором триместрах с помощью высокоточной ультразвуковой микрососудистой визуализации по методике Super Micro-Vascular Imaging показало, что снижение уровня прогестерона на ранних сроках беременности является одним из факторов, влияющих на патологическое формирование внутриплацентарной сосудистой сети, и может служить одной из причин развития

плацентарной недостаточности [179, 17]. Понимание механизма действия прогестерона и роль его дефицита на качество формирования плаценты послужило поводом для исследования влияния назначения прогестерона на ранних сроках беременности на развитие плацентарной недостаточности [153, 304]. Показано, что коррекция дефицита прогестерона в ранние сроки беременности значимо снижала частоту ПЭ и ЗРП [45, 57].

Исследование способов терапевтического воздействия на беременную в ранние сроки с целью улучшения последующего течения беременности и улучшения перинатальных исходов продолжается.

Зарегистрированы и одобрены многоцентровые исследования по эффективности профилактики ПН и ЗРП с использованием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа – эринита [249], силденафила [294], добавок мелатонина, креатина и N-ацетилцистеина, которые могут иметь потенциал в качестве нейро- и кардиопротекторных агентов при последующей плацентарной недостаточности [119, 309].

Решение проблемы улучшения перинатальных исходов, ассоциированных с плацентарной недостаточностью, является отражением предиктивного превентивного направления современной медицины [144]. Несмотря на то, что прогнозирование развития патологии плаценты на ранних сроках беременности и способы ее профилактики давно и активно изучаются, вопрос далек от окончательного решения и требует продолжения научного поиска и практического внедрения. Обзор имеющейся литературы в отношении основных тенденций профилактики ПН позволяет считать оптимальным подходом использование веществ, биохимически знакомых организму, имеющих естественные транспортные и ферментативные системы для их метаболизма, отвечающих требованиям не только эффективности, но и безопасности.

Таким образом, логика современных представлений о структуре и функциях плаценты и ее роли в перинатальных осложнениях указывает, что выявление нарушений маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре с помощью доплерометрического определения ПИ и ИР маточных артерий в большинстве

случаев отражает процессы некачественной инвазии трофобласта, нарушения морфологии плаценты, снижения маточно-плацентарного кровообращения и плацентарной недостаточности. Патология инвазии трофобласта в начале беременности выливается на поздних сроках в самостоятельное заболевание плаценты. Это, как и болезнь любого органа, имеет системное влияние на организм как матери, так и ребенка, проявляясь нарушениями микроциркуляции, выражающимися в задержке роста и гипоксии плода, ПЭ, ГАГ, диагностируемыми во второй половине беременности. В ранние сроки беременности имеются клинические и лабораторные отклонения данных обследования матери, являющиеся предикторами развития плацентарной недостаточности. В поздние сроки беременности дисциркуляторные нарушения, вызванные патологией плацентарного кровообращения, проявляются гемодинамическими отклонениями у беременной, что можно диагностировать с помощью инструментальной фиксации снижения объема микроциркуляции, так и расчетом соотношения АД среднего к пульсу.

Общепринято, что на этапе клинической манифестации плацентарной недостаточности терапевтические воздействия мало эффективны и ограничены морфофункциональными особенностями плаценты. В связи с чем единственной целесообразной стратегией является ее раннее прогнозирование и профилактика в группах риска.

Мы сочли недостаточными данные, имеющиеся в доступной литературе, касающиеся предикции и превенции нарушений маточно-плацентарного кровообращения, что и послужило поводом для настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и дизайн исследования

Исследование было проведено в акушерском отделении медико-санитарной части федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» – клинической базы кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, родильном отделении и женской консультации ГБУ РМЭ «Волжская ЦГБ» г. Волжска РМЭ в период 2014–2023 гг.

Работа одобрена комитетом по этике ГБОУ ДПО «Казанской государственной медицинской академии» Минздрава России (протокол № 5/10 от 28.10.2021) и посвящена разработке нового подхода к прогнозированию и превенции перинатальных осложнений с оценкой риска нарушений МПК на сроке 11–14 недель, проведением комплексной профилактики в группах риска во втором триместре и ведением дальнейшей беременности в соответствии с предложенным организационно-методическим алгоритмом.

Исследование проведено в два этапа и охватило 862 беременных. Первый этап включал 264 женщины, второй – 598 пациенток.

На первом этапе для определения предполагаемых предикторов поздних нарушений МПК в первом триместре настоящей беременности проведено проспективное наблюдение за 1627 беременными, начиная с первого триместра. Из них после стандартизации отобраны для анализа 264 пациентки, соответствующих критериям включения, имеющих необходимый объем обследования, не получавших препараты прогестерона и лечебные дозы витамина Д в сроки от 12 до 22 недель: 102 беременные с неоднократно зафиксированным нарушением

маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре по данным УЗ-доплерометрии составили основную группу и 162 женщины с нормальными параметрами маточно-плацентарного кровотока на протяжении третьего триместра вошли в группу сравнения (рисунок 2.1).

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Кроме того, на первом этапе выделены особенности содержания регуляторных аутоантител у пациенток с развитием плацентарной недостаточности, определены параметры КТГ в 16–18 и 20–22 недели у беременных с последующим нарушением и без нарушений МПК. Апробированы значения сердечно-сосудистого индекса как маркера контроля объема микроциркуляции и плацентарного кровообращения.

Анализ анамнеза пациенток, течения и данных обследования в первом триместре позволил выделить ранние предикторы развития нарушения ПК. Первоначально в качестве показателя риска для каждого фактора вычислялось отношения шансов (OR) одновременно с расчетом статистической значимости (p). Далее для формирования прогностической модели проведено предиктивное

моделирование и разработка балльной шкалы риска нарушений МПК и онлайн-калькулятора (https://obstetricsru.shinyapps.io/pregnancyRisk/), в соответствии с которым выделяется низкий, средний и высокий риск развития нарушений МПК.

На втором этапе для объективной оценки предсказательной способности предиктивной модели (шкалы) была проведена ее валидация с использованием независимой выборки, состоящей из 299 беременных (контрольная группа), из которых 188 пациенток имели низкий риск, 75 – умеренный и 36 – высокий риск нарушений МПК в соответствии с предлагаемой шкалой.

Далее к этим беременным подобранны копии-пары, исходя из суммы баллов по шкале риска нарушений МПК – 299 пациенток (экспериментальная группа), из которых 188 женщин имели низкий риск, 75 – умеренный и 36 – высокий риск нарушений МПК. Этим беременным в рамках проспективного наблюдения в выявленных группах среднего и высокого риска назначена комплексная медикаментозная профилактика нарушений МПК и плацентарной недостаточности со второго триместра в соответствии с выявленными метаболическими отклонениями. Проведено сравнение течения и исходов беременности у пациенток контрольной и экспериментальной групп.

Критерии включения во все группы: одноплодная беременность, выполненный запланированный объем обследования, информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из всех групп: многоплодная беременность, острые воспалительные заболевания на момент забора анализов, неполный объем обследования, отказ от участия, возраст до 18 лет, предлежание плаценты, генетическая патология и пороки развития плода, ВИЧ-инфекция.

Первый этап. Критерии включения в основную группу: наличие нарушений МПК по результатам доплерометрии в третьем триместре в виде повышения ИР и/или ПИ с любой стороны, минимум в 2-х исследованиях.

Критерии включения в группу сравнения: отсутствие нарушений МПК по результатам доплерометрии на протяжении третьего триместра.

Второй этап. Критерии включения в контрольную группу: отсутствие приема профилактического комплекса во втором триместре.

Критерии включения в экспериментальную группу: прием профилактического комплекса со второго триместра в зависимости от степени риска.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Лабораторные методы

Анализы крови, исследуемые в рамках порядка оказания помощи беременным 1130н: определение основных показателей крови проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Medonic M-20 апертуро-импедансным методом (кондуктометрический метод). Глюкоза в сыворотке крови (ммоль/л) исследовалась с помощью набор реагентов «ГЛЮКОЗА – UTS» на автоматическом биохимическом анализаторе HUMAN STAR. При определении концентрации фибриногена использовался набор реагентов для определения фибриногена (г/л) в плазме крови клоттинговым методом (Фибриноген-тест) НПО «Ренам». Для количественного определения ТТГ (нмоль/л) методом иммуноферментного анализа (ИФА) использовали набор ДС-ИФА-Тироид-ТТГ НПО «Диагностические системы». Ферритин определяли с помощью набора реагентов ORGenTec Diagnostika для количественного определения методом ИФА.

Анализ крови на PAPP-A, ХГЧ (МоМ) проведен в рамках скрининга первого триместра централизованно в условиях клинико-диагностической лаборатории Перинатального центра.

Для измерения уровня человеческого PlGF (пг/мл) в сыворотке крови беременных использовали иммунологический метод Quantikine Human PlGF, основанный на применении твердофазного иммуноферментного анализа.

Для оценки содержания естественных аутоантител использовали твердофазный иммуноферментный метод ЭЛИ-Тест, исследование проводили на

96-луночных полистироловых планшетах, согласно инструкции к наборам ЭЛИ-Комплекс, утвержденной Минздравом РФ (2004). Определены значения аутоантител к:

- СФЛ – суммарным фосфолипидам (кардиолипин, фосфатидилхолин, фосфосерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин), являющихся маркерами гиперкоагуляционных нарушений;
- коллагену – это основной белок соединительной ткани. Изменение сывороточного содержания антител к нему отражает нарушения, затрагивающие структуры функции соединительно-тканного матрикса, характерны для воспалительных процессов;
- PAPP-A – ассоциированный с беременностью плазменный белок А, изменение аутоантител к белку PAPP-A отражает функционирование трофобласта;
- инсулину – специфический антиген бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Рост аутоантител к нему – признак инсулинорезистентности, индикатор воспалительной реакции сосудов в органах.

Значения иммунореактивности в диапазоне от -10 у.е. до +10 у.е. являются нормальными.

Витамин Д – жирорастворимый витамин стероидной структуры – общий термин, используемый для обозначения витамина Д2 (эргокальциферола) и витамина Д3 (холекальциферола). Для точной диагностики содержания витамина Д важно измерять содержание обеих форм 25ОН витамина Д. Определение витамина Д в сыворотке крови проводили с помощью тест-систем «25-ОН Витамин D ИФА», производимые «Техситемс DRG», г. Москва, методом твердофазного иммуноферментного анализа, который основан на принципе конкурентного связывания с помощью фотометра микропланшетного BioRad 680.

Для количественного определения концентрации прогестерона в сыворотке использовался метод иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Стероид ИФА-17-ОН-прогестерон» (Алкор-Био, Россия).

Уровень гомоцистеина в плазме крови определяли с использованием поляризационного флуоресцентного иммуноанализатора IMx и наборов IMx Homocysteine assay, фирмы Abbott Laboratories.

Омега-3 индекс рассчитывается как сумма процентного содержания эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) полиненасыщенных жирных кислот в мембране эритроцитов от общего содержания. Омега-3 в мембранах эритроцитов отражает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Исследование крови на Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты проведено методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии.

2.2.2 Функциональные и инструментальные методы исследования

Ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате SONOACE R7 (Medison, Корея) с частотой датчика 3,5 МГц. Оценка ПИ маточных артерий в рамках пренатального скрининга первого триместра в республиканском ПЦ на аппаратах Samsung WS 80, Samsung Medison Accuvix XG.

Сроки УЗИ совместно с измерением ПИ маточных артерий: в 11–13, 20–22, 31–33 недель, а в группах риска – дополнительно в 26–28 недель и по показаниям.

Основными фетометрическими показателями, используемыми для диагностики задержки роста плода, являлись замедление показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии либо значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля [69, 231]. При исследовании плаценты определялась ее локализация, толщина, эхогенность, степень зрелости, оценивалось количество и состояние околоплодных вод.

Для оценки особенностей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения проводилась доплерометрия. Регистрировались амплитуда, частота, скорость кровотока в маточных артериях, сосудах пуповины, по показаниям − в средней мозговой артерии плода с последующим расчетом диагностических показателей: систолодиастолического отношения,

пульсационного индекса, индекса резистентности. Исследование проводилось в скрининговые сроки, при госпитализации беременной и в процессе динамического наблюдения по показаниям. При отклонении в значениях ПИ и/или ИР в третьем триместре пациентка была отнесена в основную группу. При нормальных параметрах ПИ и ИР на протяжении третьего триместра − в группу сравнения.

Подсчет ССИ − сердечно-сосудистого индекса (отношение АД среднего к пульсу) проводился первоначально при взятии на учет, далее – при каждом обращении беременной, начиная со второго триместра. С III триместра в группах риска дополнительно осуществлялся ежедневный самоконтроль АД и пульса пациентками с вычислением ССИ ручным или автоматизированным способом (в программе Excel или калькуляторе). С 30 недели также проводился автоматический расчет ССИ на аппарате КТГ при каждом снятии кардиотокограммы. Учитывались показатели ССИ выше 1,3, а также нарастание индекса со сроком беременности. При стойком повышении ССИ выше 1,3 осуществлялась доплерометрия маточных и пуповинной артерии.

Кардиотокография. Во втором триместре на первом этапе КТГ осуществлялась для определения параметров, ассоциированных с последующим нарушением МПК на сроках 16−18 и 20−22 недели, на втором этапе – для промежуточной оценки эффективности профилактики. Для снятия КТГ использовались наружные ультразвуковые датчики с частотой ультразвука 1,0 МГц, 1,5 МГц, 2,0 МГц, не имеющие противопоказаний для использования при беременности. Анализ кардиотахограмм, полученных с использованием КТГ во втором триместре беременности, проводили на основании оценки кратковременной вариабельности ритма (STV – short-term variation), долговременной вариабельности (LTV – long-term variation), эпизодов низкой и высокой вариабельности, децелераций. Запись осуществляли в течение не менее 20 минут на аппарате GM в положении женщины на спине, поскольку сдавление нижней полой вены беременной маткой возможно с 24 недель гестации. Ультразвуковой кардиодатчик помещали таким образом, что его нижний край приходился на уровень лона. В процессе анализа кардиотокограмм у пациенток

первого этапа определены критерии отнесения записей к нормальным и прогностически неблагоприятным в отношении нарушений МПК.

В третьем триместре КТГ беременным без факторов риска проводилось согласно приказу 572н, с 2020 года – 1130н [143]. С наличием факторов риска не реже 1 раза в 2–7 дней в зависимости от оценки предыдущей КТГ и значения сердечно-сосудистого индекса (при автоматическом аппаратном или ручном расчете ССИ).

2.2.3 Балльная оценка суммы факторов риска

Оценка риска перинатальных осложнений при взятии на учет проводилась всем пациенткам по анамнестическим данным по действующей шкале (Радзинский В.Е., Князев С.А., Оразмурадов, 2009) [175].

Оценка риска ПЭ и ЗРП на сроке 11–14 недель проведена в соответствии с калькулятором сайта FMF или с использованием программы ASTRAIA.

Оценка риска поздних нарушений МПК проводилась на сроке 12–14 недель в соответствии с вновь созданной шкалой. У пациенток первого этапа подсчет проводился ретроспективно после разработки шкалы, у беременных второго этапа – проспективно при данной беременности.

Балльная оценка клинического дефицита магния проводилась на сроке 12–14 недель, далее – на фоне коррекции в зависимости от степени выявленного дефицита по шкале ЮНЕСКО [22].

Оценка риска ВТЭО проводилась при взятии на учет, при каждой госпитализации, перед родами и в послеродовом периоде [157].

2.3 Методы статистической обработки материала

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а также пакетов epitools, MASS, car, ggeffects

и rpart. Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (процент наблюдений) для качественных переменных и среднего стандартного отклонения для количественных.

Для изучения ассоциации категориальных переменных использовался точный тест Фишера. Ассоциацию считали статистически значимой при $p<0,05$. Для сравнения количественных переменных использовался тест Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для выявления значимых отличий значений параметров кардиотокографии между сроками беременности применяли тест Фридмана, в качестве post hoc метода для попарных сравнений применяли тест Вилкоксона с поправкой Холма для множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Для анализа ассоциации нарушений МПК с возможными предикторами в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов с соответствующими 95%ДИ. Для переменных, в отношении которых была обнаружена статистически значимая ассоциация с основным изучаемым исходом (нарушение МПК), была проведена оценка их диагностических характеристик (AUC), с определением чувствительности, специфичности, предсказательной ценности отрицательного и положительного результатов и соответствующих 95% доверительных интервалов. Для формирования прогностической модели проведено предиктивное моделирование с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов rms 5.1-4, car 3.0-5, epitools 0.5-10 и pROC 1.16.2. Для отбора предикторов в логистическую регрессионную модель и оценки размера эффектов использовался метод LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator, гиперпараметр $\alpha=0,95$).

Производился контроль мультиколлинеарности предикторов: критическим для включения переменной в итоговую модель было значение фактора инфляции дисперсии (VIF) меньшее 5. На основе полученных LASSO-оценок регрессионных коэффициентов была разработана балльная шкала прогноза нарушений МПК, на основе которых рассчитывалась сумма баллов для каждой пациентки (линейный

предиктор). Сумма баллов использовалась в качестве предиктора для изучаемых исходов (включалась в качестве предиктора в логистические регрессионные модели, модели пропорциональных шансов и полиномиальную регрессионную модель в зависимости от типа зависимой переменной).

Для оценки качества полученных моделей (для всех изучаемых исходов) использовались информационный критерий Акаике (AIC), C-индекс и R2 Найджелкерке. Также в рамках ROC-анализа производилась оценка AUC (с соответствующими 95% доверительными интервалами) и парциальных AUC (pAUC) в областях максимальной (90% – 100%) чувствительности и специфичности.

Для сравнения частоты исходов вычислялся относительный риск (RR) с доверительным интервалом 95%. Для каждого проведенного анализа статистически значимым считали значение $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Первый этап. Разработка шкалы риска и алгоритма комплексной медикаментозной профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности со второго триместра

3.1.1 Раздел А. Анализ данных обследования пациенток с нарушением и без нарушения маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре

3.1.1.1 Клиническая характеристика пациенток первого этапа

Проанализированы течение и исходы беременности у 264 женщин начиная с первого триместра. Пациентки отобраны из 1627 обследованных беременных. Распределение по группам произведено в третьем триместре в зависимости от параметров МПК. 102 пациентки, у которых было диагностировано неоднократное нарушение МПК в третьем триместре беременности, составили основную группу. 162 беременных без нарушения плацентарного кровотока вошли в группу сравнения (рисунок 3.1).

Из 264 пациенток акушерский анамнез был отягощен бесплодием у 13 (5,0%), рождением детей с ЗРП – у 35 (13,0%) беременных, неразвивающимися беременностями – у 18 (6,8%) женщин, ПР – у 15 (5,6%), ПЭ – у 12 (4,5%), самопроизвольными выкидышами – у 8 (3,0%), антенатальной гибелью плода – у 7 (2,6%), ПОНРП – у 2 (0,8%) беременных. Сами женщины (n=46, 17,0%) были рождены с весом менее 3000 г, из них 8 (3,0%) родились недоношенными (рисунок 3.2).

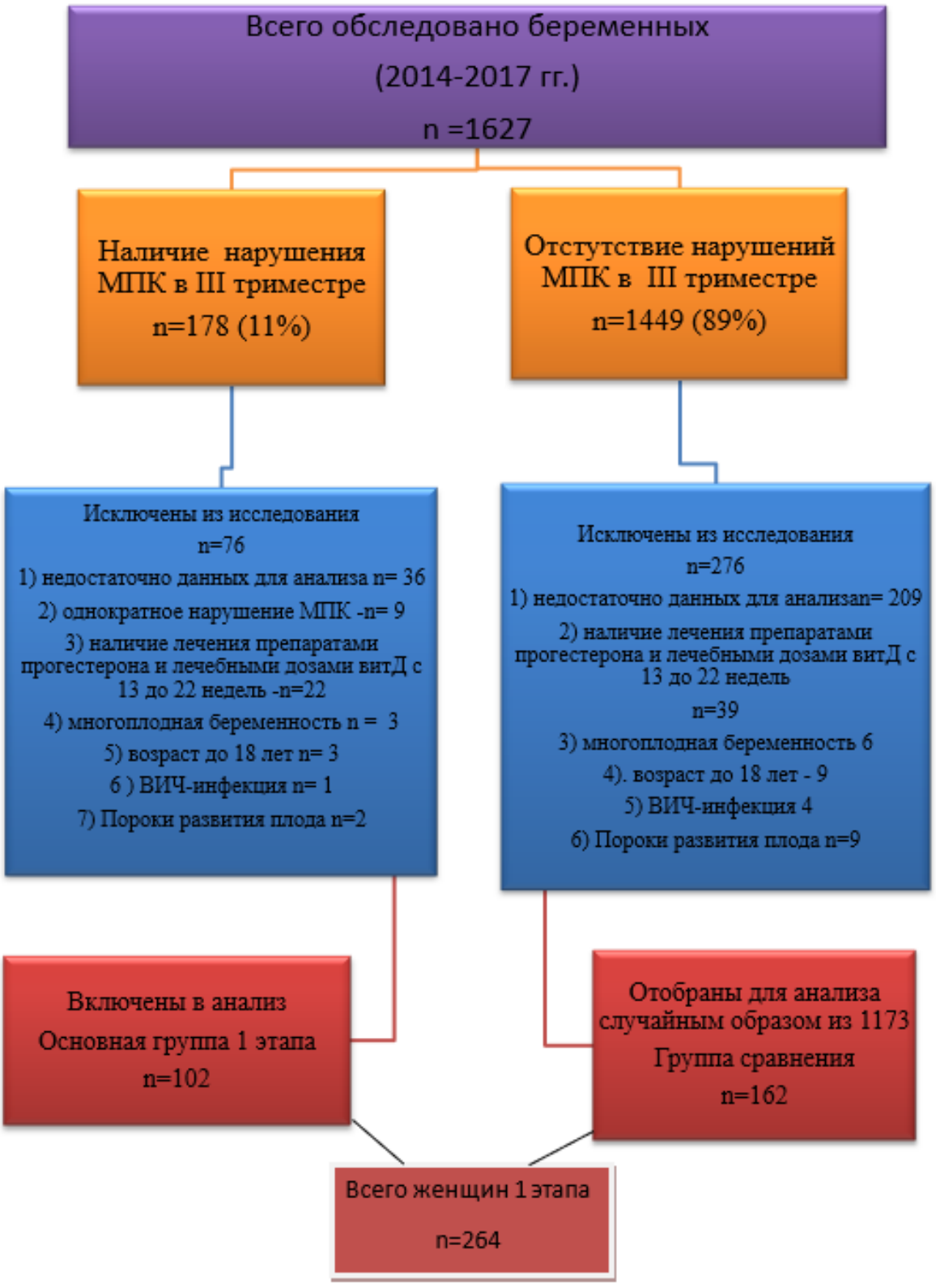


Рисунок 3.1 − Структура отбора пациенток

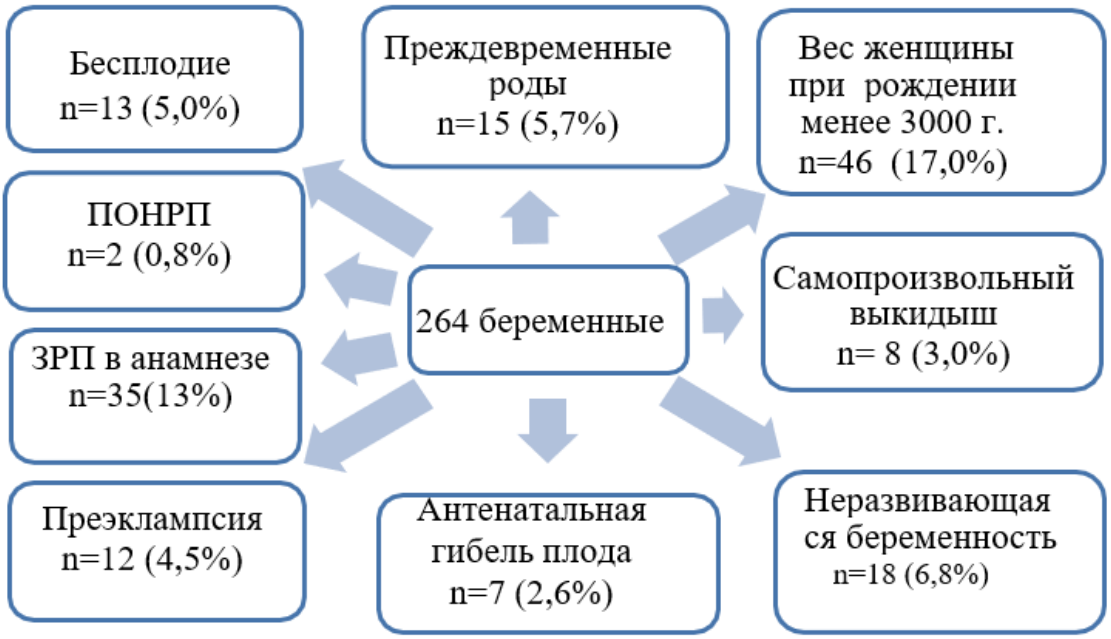


Рисунок 3.2 – Осложнение акушерского анамнеза у беременных

Экстрагенитальные заболевания диагностированы у 164 (62,0%) из 264 обследованных женщин. Патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) выявлена у 81 (30,0%) пациентки. Заболевания мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит, рецидивирующий цистит, мочекаменная болезнь) обнаружены у 30 (11,0%) беременных. Хроническая артериальная гипертензия до беременности отмечена у 22 (8,0%) пациенток, избыточная масса тела – у 42 (15,0%), ожирение 1 степени – у 6 (2,0%), 2 степени – у 3 (1,0%) пациенток. Железодефицитная анемия диагностирована у 16 (6,0%) беременных, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 48 (18,0%) (рисунок 3.3). Патология щитовидной железы до беременности была диагностирована у 8 (3,0%) беременных. Одно экстрагенитальное заболевание встречалось у 72 (27,0%) беременных, по два – у 98 (37,0%), у 16 (6,0%) – по 3 и более заболевания. У 79 (29,0%) из обследованных беременных была никотиновая зависимость (рисунок 3.3).

Рисунок 3.3 – Структура соматической патологии у обследованных пациенток

Течение первого триместра настоящей беременности

Течение первого триместра беременности осложнилось ранним токсикозом средней тяжести у 32 (12,0%), признаками угрозы прерывания беременности у 38 (14,0%). У 21 (8,0%) диагностировано ОРЗ, у 15 (5,7%) – инфекция мочевыводящих путей, у 17 (6,0%) выявлен кольпит.

Большинство беременных (n=209, 79,0%) уже в первом триместре отмечали появление ноктурии (наличие ночных мочеиспускания). У 119 (45,0%) был 1 эпизод, у 68 (26,0%) – 2 эпизода, у 18 (75,0%) – 3, у 4 (3,0%) беременных – 4 эпизода за ночь. Тогда как до наступления беременности только 15 (6%) женщин сообщали об имеющейся ноктурии. Среди 90 пациенток, имеющих два и более эпизода ноктурии, у 10 (11,0%) в анамнезе отмечался пиелонефрит, у 3 (2,7%) – мочекаменная болезнь, у 12 (13,0%) – рецидивирующий цистит. У 65 (72,0%) пациенток заболеваний МПС в анамнезе не было. У 20 (22,0%) беременных из имеющих 2 и более эпизода ноктурии в первом триместре диагностирована

бактериурия, у 22 (24,0%) отмечалась транзиторная лейкоцитурия, у 85 (94,0%) – понижение удельного веса мочи менее 1008.

Данные лабораторного обследования в первом триместре

Анализ содержания гемоглобина в первом триместре показал, что из 264 пациенток гемоглобин более 120 г/л был у 150 (57,0%) беременных, от 116 до 119 г/л – у 34 (13,0%) беременных, 110–115 г/л – у 40 (15,0%), 100–109 г/л – у 35 (13,0%), менее 100 г/л – у 5 (2,0%).

Кроме того, было проанализировано содержание сывороточного железа, ферритина и содержания железа в эритроцитах (mean corpuscular hemoglobin-MCH). Оказалось, что при содержании гемоглобина более 115 г/л средние значения содержания ферритина, сывороточного железа и MCH находились в границах референсных значений у 184 (70,0%) пациенток, тогда как при гемоглобине менее 115 г/л у большинства (73,0%) беременных был выявлен латентный железодефицит (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Содержание сывороточного железа, ферритина и MCH при различном уровне гемоглобина у обследованных пациенток

Количество женщин	Содержание гемоглобина (г/л) M (SD)	Ферритин Нг/мл M (SD)	Сывороточное железо мкмоль/л M (SD)	MCH (pg) M (SD)
264	Все значения	26,27(17,9)	10,44 (4,1)	26,04(3,91)
150 (57,0%)	более 120	38,9 (18,05)	13,03 (3,84)	29,19(3,6)
34 (13,0%)	116-119	36,2(17,31)	11,7 (3,74)	27,65(2,81)
40 (15,0%)	110-115	15,03(6,82)*	8,40(3,18)	23,17(3,24)*
35 (13,0%)	100-109	15,03(6,82)*	8,10(3,48)*	23,06(3,44)*
5 (2,0%)	менее 100	9,77(4,02)*	6,11(2,84)*	22(1,65)*
Примечание: p<0,05 в сравнении с беременными с содержанием Нв >120.				

Исследование содержания сахара показало, что его уровень превышал значения 5,1 ммоль/л у 26 (11,0%) пациенток, у 238 (89,0%) женщин определялись значения от 3,3 до 5 ммоль/л.

При изучении параметров коагулограмм было выявлено, что содержание фибриногена выше 4 г/л в первом триместре отмечалось у 51 (19,0%) женщины, от

2 до 4 г/л – у 213 (81,0%). Укорочение АЧТВ меньше 25 с диагностировано у 10 (4,0%) беременных, выше 35 с – у 3 (2,0%), в диапазоне от 25 с до 35 с – у 251 (95,0%) женщины. ПТИ и МНО находились в рамках референсных значений у всех пациенток.

При анализе содержания ТТГ оказалось, что у 191 (72,0%) пациентки значения тиреотропного гормона были в границах 0,4–2,5 мкМЕ/мл. У 2 (1,0%) женщин отмечалось понижение данного гормона менее 0,4 мкМЕ/мл. У 73 (27,0%) показатели ТТГ находились в рамках референсных значений от 2,5 до 4,3 мкМЕ/мл, но выше целевых показателей для беременных в первом триместре. У 5 (2,0%) беременных ТТГ был выше 4,3 мкМЕ/мл.

Показатели биохимического скрининга первого триместра беременности

При анализе результатов проведенного биохимического скрининга первого триместра оказалось, что содержание обоих биохимических маркеров (PPAP-A и ХГЧ) находилось в нормальном диапазоне (от 0,5 до 2 МоМ) у 174 (66,0%) беременных. У 90 (34,0%) отмечались различные отклонения в содержании сывороточных маркеров. Изолированное повышение PPAP-A более 2 МоМ отмечено у 24 (9,0%) пациенток, понижение меньше 0,5 МоМ – у 13 (5,0%), у 5 (2,0%) зафиксировано повышение, у 5 (2,0%) – понижение обоих маркеров. Повышение только ХГЧ более 2 – у 16 (6,0%), понижение менее 0,5 – у 17 (6,0%), у 6,3 (2,4%) зафиксированы разнонаправленные изменения (диссоциация) в содержании PPAP-A и ХГЧ (рисунок 3.4).

Изучение значений сывороточных маркеров в различных диапазонах содержания выявил, что у более чем половины пациенток с последующим нарушением ПК имеется тенденция к снижению ниже 0,7 МОМ PPAP-A и ХГЧ. Мы проанализировали содержание сывороточных маркеров ниже 0,7 МоМ. Изолированное снижение PPAP-A меньше 0,7 МоМ было зафиксировано у 58 (22,0%), понижение ХГЧ менее 0,7 МоМ – у 48 (18,0%) из обследованных пациенток, снижение обоих маркеров ниже 0,7 МоМ – у 9 (3,0%) беременных (рисунок 3.5).

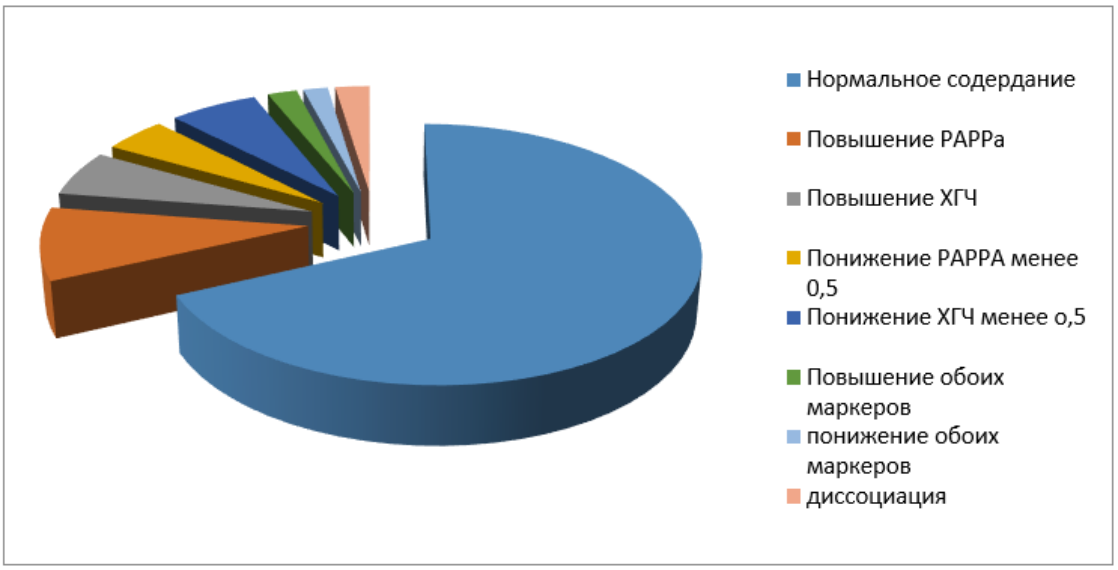


Рисунок 3.4 – Отклонения в содержании PAPPa и ХГЧ в пределах 0,5-2 МоМ

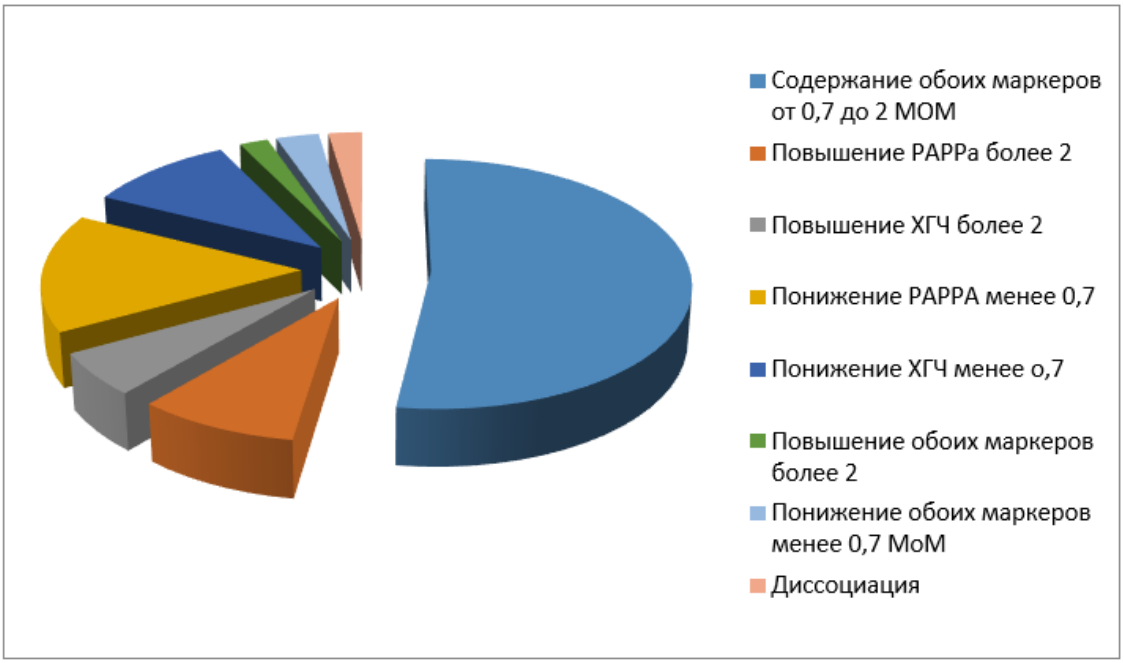


Рисунок 3.5 – Отклонения в содержании PAPP-A белка и ХГЧ в первом триместре беременности в пределах 0,7–2 МоМ

При анализе значений ПИ маточных артерий у пациенток в конце первого триместра было установлено, что у из 264 беременных у 179 (6,0%) значения ПИ были менее 2,5 с обеих сторон. Повышение ПИ с одной или с двух сторон более 2,5 отмечалось у 85 (32,0%) пациенток.

Течение второго триместра беременности

Истмико-цервикальная недостаточность до данным цервикометрии после 21 недели диагностирована у 43 (16,0%) пациенток, угрожающие ПР – у 18 (7,0%), железодефицитная анемия – у 155 (58,0%), инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) – у 28 (10,6%), кольпит – у 36 (14,0%), внутрипеченочный холестаз диагностирован у 2 (1%) пациенток (рисунок 3.6). Лечение выявленных осложнений проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями.

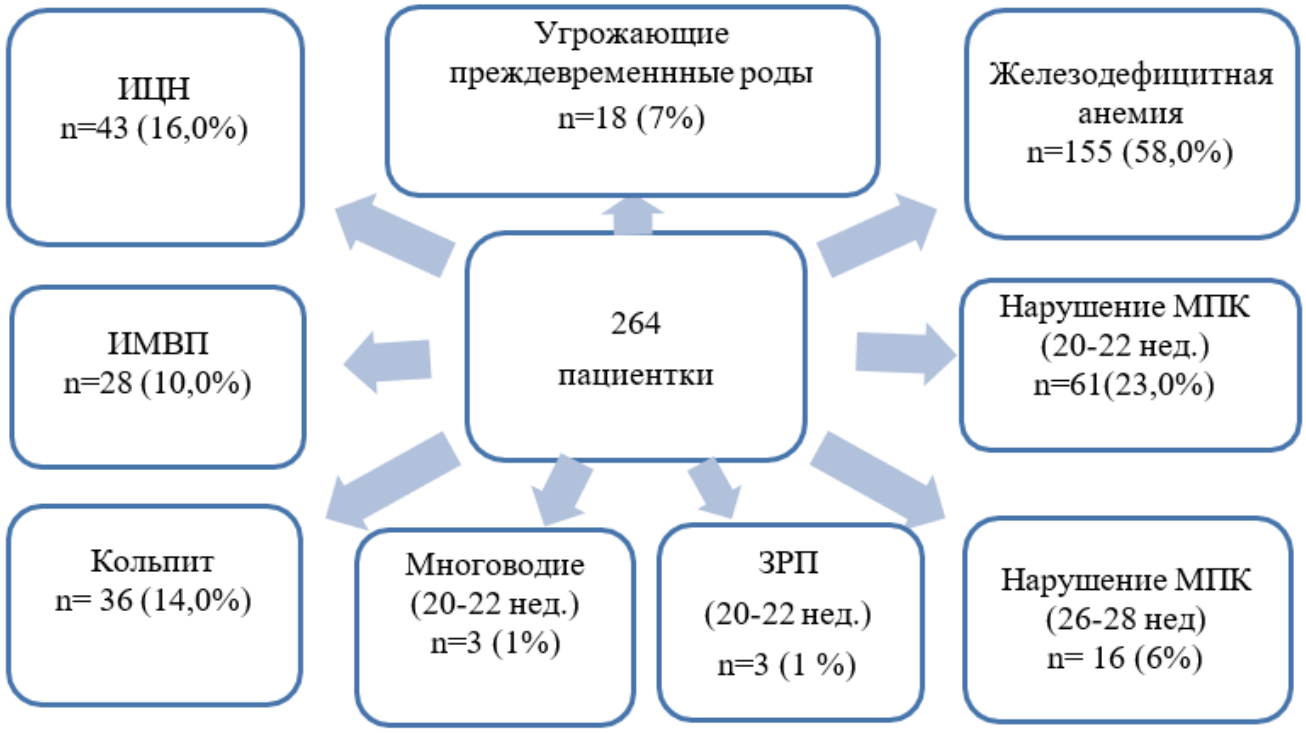


Рисунок 3.6 – Осложнения второго триместра

Нарушение МПК по результатам 2-го скринингового УЗИ на сроках 19–21 недель отмечено у 61 (23,0%), многоводие – у 3 (1%), маловодие – у 1 беременной, ЗРП – у 3 (1%) женщин. Нарушений ФПК во втором триместре не диагностировано ни у одной женщины. Из 61 пациентки с нарушением МПК у 47 (78%) отмечалась нормализация кровотока к 26–28 неделям. У 16 (6%) нарушения МПК сохранялись на протяжении второго и третьего триместров беременности.

Осложнения третьего триместра и исходы беременности

В третьем триместре беременности нарушение плацентарного кровотока по данным доплерометрии диагностировано у 102 (38,0%) пациенток. Из них с 20–22 неделю – у 16 (6,0%) беременных, в 28–33 – у 45 (17,0%), в 34–38 – у 41 (15,0%) женщины. Кроме того, у 109 (41,0%) из 264 пациенток выявлена другая гестационная патология: ЗРП – у 94 (35,0%), ГАГ – у 56 (21,0%), ПЭ – у 33 (12,6%) беременных (рисунок 3.7). ПОНРП произошла у 2 (0,8%) беременных Антенатально погибли 6 (2,0%) детей: 2 из них на сроках 28–30 недель, 2 – в 30–34 недели, 2 – в 35–37 недель.

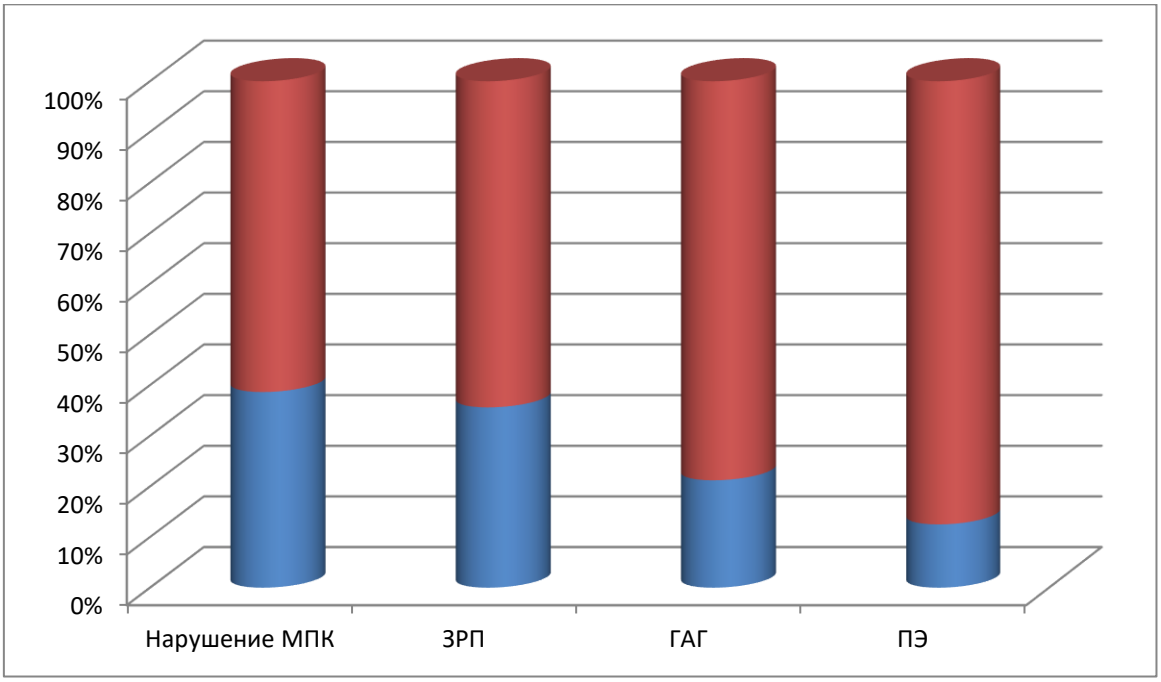


Рисунок 3.7 – Частота осложнений беременности в третьем триместре у пациенток

У большинства (n=76, 70,0%) пациенток отмечалась комбинация осложнений беременности. Так, из 94 женщин с ЗРП у 30 (32,0%) имелось ее сочетание с ПЭ, у 46 (49,0%) – с ГАГ, у 5 (5,0%) – с антенатальной гибелью плода. В 83 (89,0%) случаях ЗРП развилась на фоне нарушения МПК (рисунок 3.8).

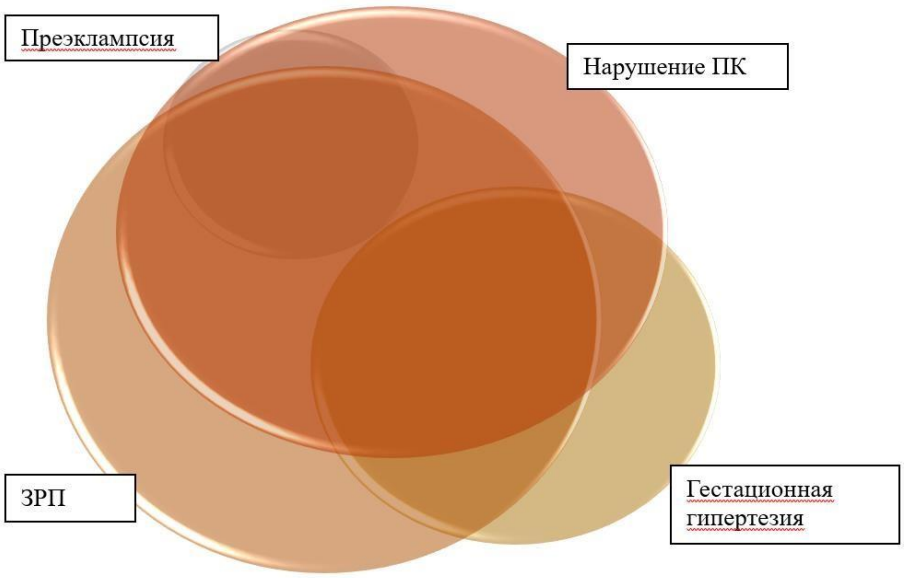


Рисунок 3.8 – Соотношение нарушений плацентарного кровотока, задержки роста плода, гестационной гипертензии и преэклампсии у обследованных пациенток

Изолированная ЗРП наблюдалась у 10 (13,0%) беременных. Среди 56 беременных с ГАГ в 51 (91,0%) случае отмечена комбинация с нарушением ПК, в 46 (82,0%) – с ЗРП. Из 33 пациенток с ПЭ нарушение ПК диагностировано у всех беременных, сочетание с ЗРП диагностировано у 30 (83,0%).

У 155 (59,0%) из обследованных пациенток беременность протекала без акушерских осложнений в третьем триместре, у 109 (41,0%) диагностированы ЗРП, ПЭ, ГАГ.

Из 264 женщин первородящими были 91 (34,0%), повторнородящими – 173 (66%). Через естественные родовые пути родоразрешены 212 (79,0%) пациенток, путем кесарева сечения – 52 (21,0%) (рисунок 3.9). В 24 (47,0%) случаях оперативное родоразрешение выполнено по экстренным показаниям, в 28 (53,0%) – в плановом порядке. Основными показаниями для кесарева сечения были: нарастание тяжести ПЭ – у 17 (32,0%), несостоятельный рубец на матке – у 12 (23,0%), плодово-тазовые диспропорции – у 12 (23,0%), внутриутробная гипоксия плода – у 8 (15,0%) беременных, соматические заболевания, требующие исключения потуг – у 5 (10,0%), неправильные положения плода – у 3 (6,0%), ПОНРП – у 2 (4,0%).

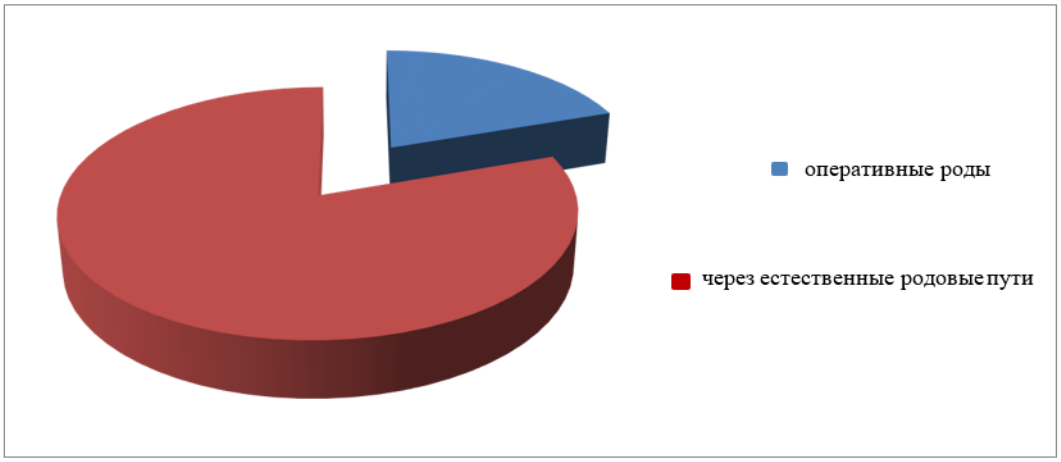


Рисунок 3.9 – Частота оперативного родоразрешения у пациенток

Срочные роды произошли у 248 (94,0%) женщин. Преждевременные – у 16 (6,0%), из них 4 – на сроках 28–31 неделя, 6 родов – в 32–34 недели, в 35–36 недель еще у 6 пациенток. Роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод у 32 (12,0%) пациенток, аномалиями родовой деятельности – у 13 (5,0%), мекониальным окрашиванием вод – у 46 (17,0%), из них интранатальной гипоксией плода по данным КТГ – у 24 (48,0%).

Из 264 новорожденных родились с массой тела более 4000 г – 14 (5,3%), от 3000 до 4000 г – 148 (56,0%), от 2500 до 3000 г – 60 (22,0%), от 2000 до 2500 г – 32 (12,0%), от 1500 до 2000 г – 7 (2,65%), 4 (1,5%) ребенка имели вес при рождении менее 1500 г (рисунок 3.10).

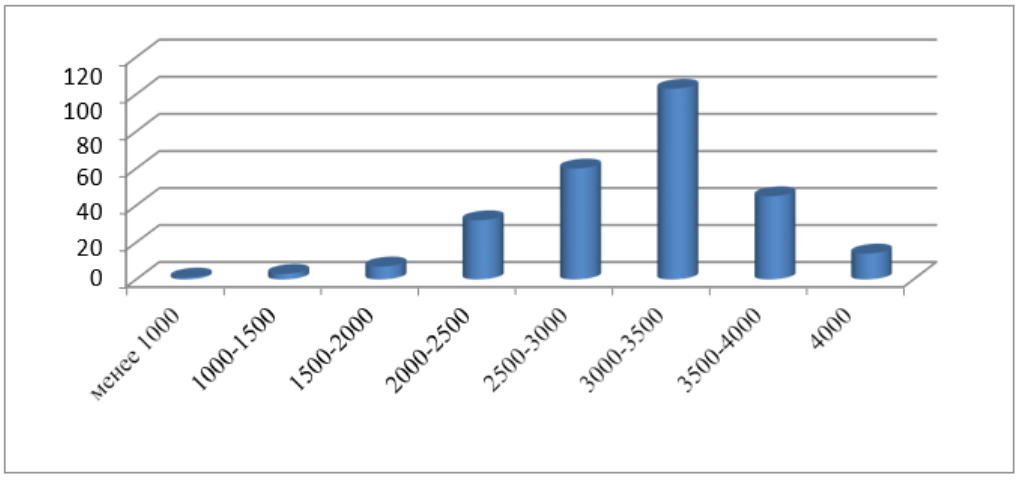


Рисунок 3.10 – Распределение новорожденных по массе тела при рождении

С оценкой по шкале Апгар 8 и более баллов родились 242 (93,7%) из 258 живорожденных, 11 (4,3%) детей имели оценку 4–7 баллов; 3 (1,0%) новорожденных были оценены на 1–3 балла, 2 из этих детей были недоношенными, 1 из них умер на 2-е сутки (рисунок 3.11).

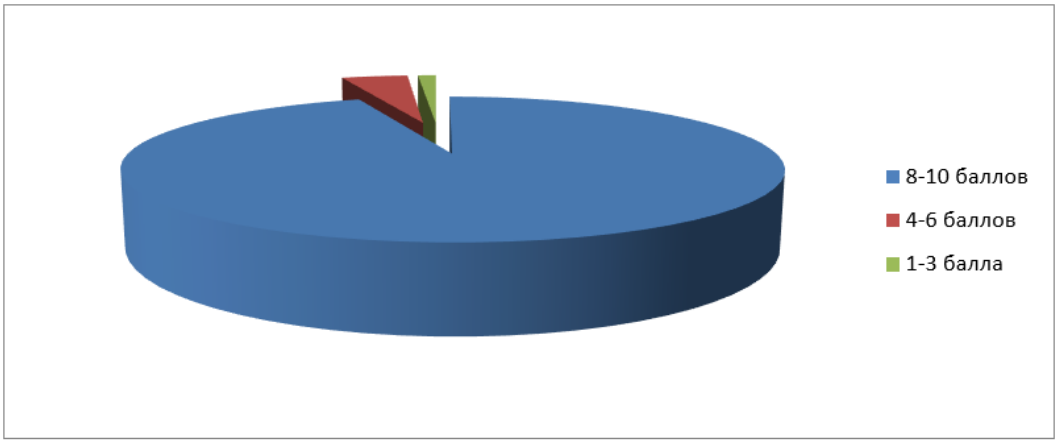


Рисунок 3.11 – Оценка по шкале Апгар новорожденных у обследованных пациенток

Заболеваемость новорожденных составила 24,0% (63 ребенка). Основными диагнозами были: гипотрофия новорожденных – у 52 (82,0%), транзиторная неврологическая дисфункция – 22 (31,0%), постгипоксическая энцефалопатия – у 13 (21,0%), конъюгационная желтуха – у 19 (18,0%), морфофункциональная незрелость – у 13 (21,0%), ВУИ – у 11 (17,0%), СДР – у 7 (11,0%) детей. Сочетание двух диагнозов наблюдалось – у 39 (62%), трех диагнозов – у 14 (22%) детей. Переведены в отделение патологии новорожденных 59 (20,0%) детей.

Макроскопическое исследование последов показало, что средняя масса плацент составила 484 (137) г, плацентарно-плодовый коэффициент – 0,16 (0,028). Прикрепление пуповины было центральным у 231 (77,0%) пациентки, боковым – у 66 (22,0%), оболочечным – у 3 (1,0%), истинный узел пуповины отмечен у 2 (0,7%) пациенток. Длина пуповины составила в среднем 54 (6,96) см, в 3 случаях отмечена короткая пуповина менее 40 см, в 8 случаях – длинная пуповина более 70 см.

При гистологическом исследовании плацент обнаружено, что у 181 (600%) беременных она соответствовала сроку гестации, отмечались небольшой отек стромы и вартонова студня, единичные инфаркты в поле зрения.

У 78 (19,0%) отмечены компенсаторно-приспособительные изменения в последе в виде гиперплазии ворсин, образования синцитиальных почек в хорионе, пролиферации синцитиотрофобласта, гиперваскуляризации ворсин, ангиоматоз ворсин. В 51 (17,0%) случае диагностированы признаки патологической зрелости плаценты в виде очаговых нарушений созревания промежуточных и терминальных ворсин, незрелых промежуточных ворсин, фиброза стромы, снижения васкуляризации, преждевременное созревание и склероз терминальных ворсин. У 6 (2,0%) отмечены тромбозы, некроз и массивные обширные инфаркты. Воспалительные изменения в последе в виде инфильтрации, периваскулярного фиброза и некроза, лимфо-лейкоцитарного периваскулита и децидуита выявлены в 41 (16,0%) случае (рисунок 3.12). У 55 (18,0%) обнаружена комбинация различных патологических изменений в плаценте.

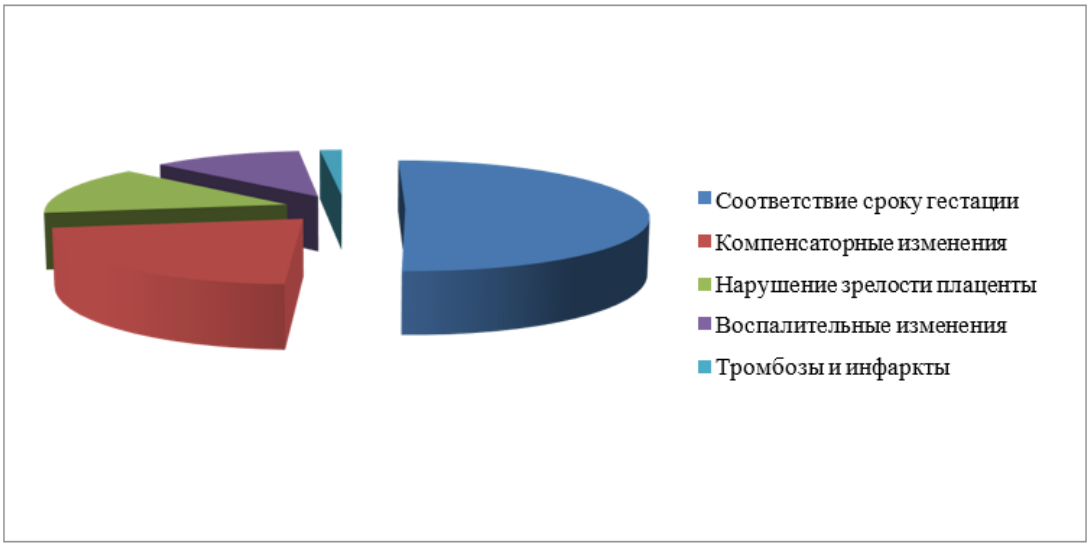


Рисунок 3.12 – Результаты гистологического исследования плацент

3.1.1.2 Сравнительная характеристика беременных с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока в третьем триместре

Из 264 обследованных женщин 102 (38,0%) беременные, составившие основную группу, имели нарушение МПК в третьем триместре. У 162 (62,0%) пациенток группы сравнения показатели маточно-плацентарного кровотока находились в пределах нормы на протяжении III триместра, что определялось критериями включения в группы (рисунок 3.13).

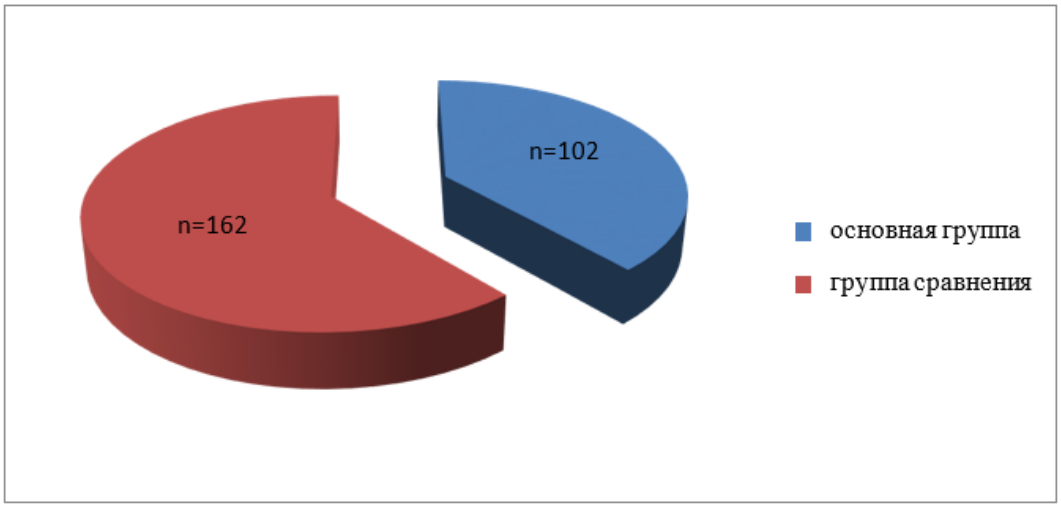


Рисунок 3.13 – Соотношение пациенток с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока в третьем триместре

Данные анамнеза пациенток исследуемых групп

Возраст беременных колебался от 19 до 41 года. Средний возраст в основной группе составил 28 (4,95) лет, в группе сравнения – 28,5 (4,9) (p=0,78).

Анализ акушерского анамнеза показал, что в основной группе бесплодие диагностировано у 14 (14,0%) женщин, в группе сравнения – у 11 (6,0%), ЗРП в анамнезе – у 31 (30,0%) и 7 (4,0%) пациенток, самопроизвольный выкидыш – у 11 (11,0%) и 3 (2,0%) соответственно, неразвивающаяся беременность – у 14 (14,0%) и 3 (2,0%), ПР – у 12 (12,0%) и 2 (0,6%) беременных, ПЭ – у 14 (14,0%) и 2 (0,6%) пациенток. Антенатальная гибель, ПОНРП зафиксированы только у женщин основной группы в 6 (6,0%) и 2 (2,0%) случаях соответственно. На малый вес при

рождении самой беременной указывали 34 (34,0%) женщины из основной и 10 (6,0%) женщин из группы сравнения (рисунок 3.14).

Таким образом, в анамнезе беременных основной группы статистически значимо чаще, чем в группе сравнения, отмечены ПЭ (OR 12,727 [95%ДИ 2,82; 57,28] p<0,001), ПР (OR 10,667 [95%ДИ 2,33; 48,72] p<0,001), ЗРП (OR 9,66 [95%ДИ 4,06; 23,0] p<0,001), неразвивающаяся беременность (OR 8,43 [95%ДИ 2,35; 30,14] p=0,002), самопроизвольный выкидыш (OR 6,4 [95%ДИ 1,72; 23,56] p=0,002), вес при рождении у самой беременной менее 3000 г (OR 7,6 [95%ДИ 3,55; 16,26] p<0,001).

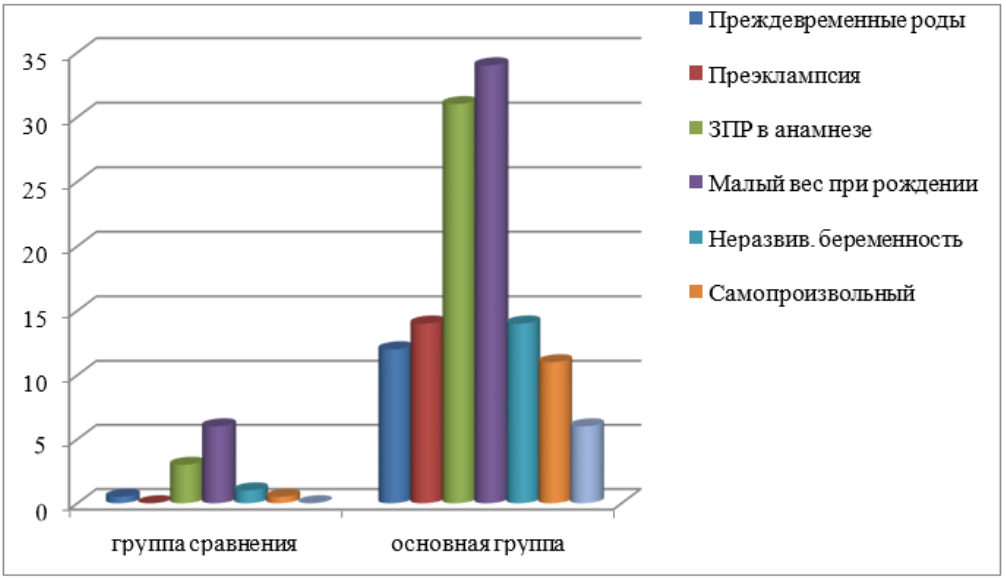


Рисунок 3.14 – Отягощение акушерского анамнеза у пациенток с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока в третьем триместре

Экстрагенитальные заболевания установлены у 88 (86,0%) из 102 женщин основной группы и у 75 (46,0%) из 162 группы сравнения. Патология ЖКТ отмечалась у 51 (50,0%) беременной основной группы и 30 (19,0%) группы сравнения, хроническая артериальная гипертензия – у 20 (20,0%) и 5 (3,0%) пациенток, заболевания мочевыводящей системы – у 17 (17,0%) и 11 (7,0%) женщин, варикозное расширения вен нижних конечностей диагностировано у 15 (15,0%) и 9 (5,0%), железодефицитная анемия – у 13 (13,0%) и у 10 (6,0%)

беременных, хронический тонзиллит – у 16 (16,0%) и 13 (8%) соответственно, органов дыхания – у 3 (3,0%) и 1 (0,6%). Патология щитовидной железы до беременности была диагностирована у 8 (8,0%) беременных основной группы и 2 (1,2%) группы сравнения. Избыточная масса тела – у 26 (25,0%) и 22 (14,0%) беременных, ожирение 1 степени – у 6 (6,0%) и 1 (0,6%). Ожирение 2 степени диагностировано только у 3 беременных основной группы. Никотиновую зависимость имели 39 (39,0%) и 20 (12,0%) пациенток соответственно. Одно экстрагенитальное заболевание встречалось у 14 (14,0%) беременных основной группы и 61 (37%) из группы сравнения, по два – у 19 (19,0% и 13 (8,0%) женщин, по три – у 55 (55,0%) и 1 (0,6%) соответственно (рисунок 3.15).

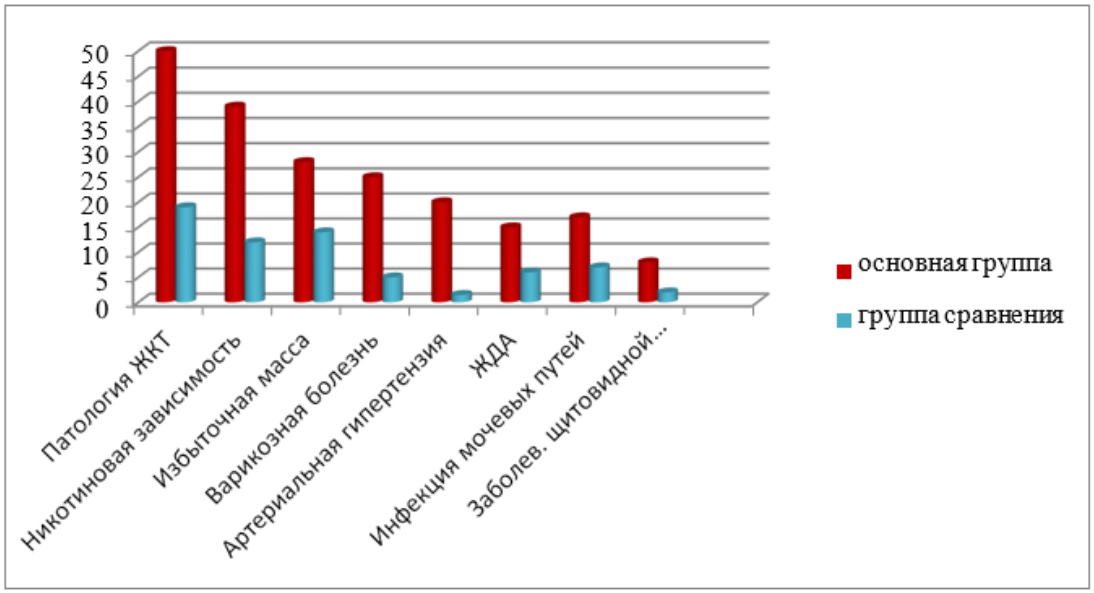


Рисунок 3.15 – Частота экстрагенитальной патологии у пациенток исследуемых групп

У пациенток основной группы в отличие от группы сравнения значимо чаще отмечена хроническая артериальная гипертензия (OR 10,86, 95%ДИ [3,62; 32,59], < 0,001), патология ЖКТ (OR 7,18 [95%ДИ 3,95; 13,053] p=0,021), инфекции мочевых путей (OR 2,74 [95%ДИ 1,22; 6,13] p=0,04), варикозное расширения вен нижних конечностей (OR 2,39 [95%ДИ 1,23; 6,97] p=0,01), избыточная массы тела в (OR 2,17 [95%ДИ 1,56; 4,09] p=0,023), ожирение 1 и 2 степени (OR 5,12 [95% ДИ 1,35;

19,42] p=0,009), а также никотиновая зависимость (OR 4,39 [95%ДИ 2,37; 8,1] p<0,001). По наличию в анамнезе хронического тонзиллита и заболеваний органов дыхания (OR 1,96 [95%ДИ 0,95; 4,22] p=0,08), патологии щитовидной железы (OR 3,9 [95%Д И 0,98; 15,46] p=0,08), железодефицитной анемии (OR 2,22 [95%ДИ 0,93; 5,27] p=0,06) статистически значимой разницы между группами не выявлено.

Сравнительная характеристика течения первого триместра беременности у пациенток обследованных групп

Течение первого триместра осложнилось ранним токсикозом у 12 (12,0%) беременных основной группы, у 7 (4,3%) из группы сравнения, угрожающим выкидышем – у 14 (14,0%) и 6 (3,7%) женщин, ОРЗ – у 11 (11,0%) и 5 (3,0%), инфекцией мочевых путей – у 10 (10,0%) и 3 (2,0%) пациенток, кольпитом – у 10 (10,0%) и 5 (3,0%) соответственно (рисунок 3.16).

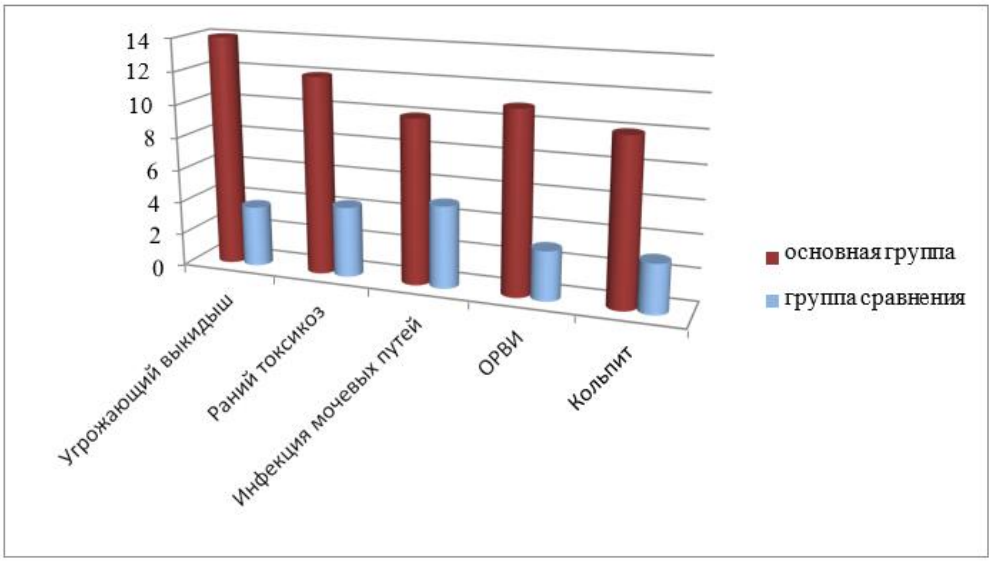


Рисунок 3.16 – Осложнения первого триместра у пациенток исследуемых групп

У пациенток основной группы в отличие от группы сравнения первый триместр беременности статистически значимо чаще осложнился острой инфекцией мочевых путей (OR 5,76 [95%ДИ 1,54; 21,46] p=0,004), ранним токсикозом (OR 4,13 [95%ДИ 1,53;11,48] p=0,03), ОРЗ (OR 3,79 [95%ДИ [1,27;11,26] p=0,01), кольпитом (OR 3,41 [95%ДИ 1,13; 10,29] p=0,02), угрожающим выкидышем (OR 2,05 [95%ДИ 1,22;7,77] p=0,02).

Сравнение характера ноктурии в группах показало, что ночные мочеиспускания были выявлены у 96 (95,0%) пациенток основной и у 109 (67,0%) в группе сравнения (p<0001). 1 эпизод ноктурии отмечался у 32 (31,0%) и у 90 (56,0%) женщин, 2 эпизода – у 54 (53,0%) и 15 (9,0%), 3 и более эпизода – у 7 (7,0%) и 3 (2,0%) соответственно. Среди пациенток основной группы значимо чаще, чем в группе сравнения, отмечалось 2 и более эпизода ноктурии (OR 11,9 [95%ДИ 6,33; 22,0] p<0,001) (рисунок 3.17).

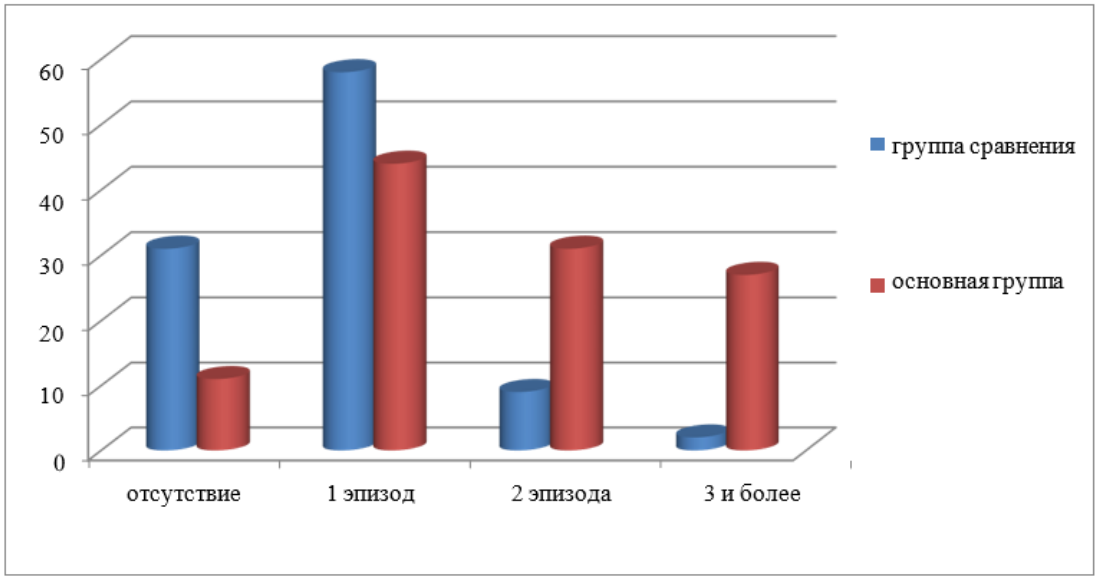


Рисунок 3.17 – Характер ноктурии у пациенток исследуемых групп

Данные лабораторного обследования в первом триместре у пациенток сравниваемых групп

Анализ содержания гемоглобина показал, что значения более 120 г/л были у 48 (47,0%) беременных основной группы и у 111 (68,0%) группы сравнения, от 116 до 119 – у 12 (12,0%) и 22 (13,0%) пациенток, от 110 до 115 – у 17 (17,0%) и 14 (8,0%) женщин, от 100 до 109 – у 21 (21,0%) и 9 (10,0%), менее 100 г/л – у 4 (4,0%) и 1 (1,0%), среднее содержание гемоглобина составило 115 (11,59) г/л и 121 г/л (6,8) соответственно (p=0,65).

Несмотря на то, что среднее содержание гемоглобина в группах не имело статистически значимой разницы, встречаемость пациенток с гемоглобином от 100

до 115 г/л (OR 4,93 [95%ДИ 2,56; 10,79] p=0,011) и менее 100 г/л (OR 5,79 [95%ДИ 1,27;11,26] p=0,011) в основной группе была значимо чаще, чем в группе сравнения.

В каждой из групп были проанализированы показатели сывороточного железа, ферритина и содержания железа в эритроцитах (МСН) (таблица 3.2).

Было установлено, что группы сопоставимы по содержанию гемоглобина, сывороточного железа и МСН (p>0,05). Уровень ферритина у беременных основной группы оказался значимо ниже (p=0,046).

Таблица 3.2 – Средние значения содержания сывороточного железа, ферритина и МСН при различном уровне гемоглобина у обследованных пациенток

Группа	M (SD) показателей			
	Гемоглобина	Ферритина	Сывороточного Железа	МСН
Основная	115 (11,59)	33,1 (6,9)	10,44 (4,1)	23,17 (3,24)
Сравнения	121,3 (6,81)	15,03 (5,82)*	6,11 (2,84)	29,19 (3,6)
P	0,64	0,046*	0,38	0,21
Примечание: *p<0,05 в сравнении с основной группой.				

Среднее содержание сахара в крови у пациенток основной группы составило 4,77 (0,41) ммоль/л, группы сравнения – 4,21 (0,55) ммоль/л (p=0,15). Содержание сахара в крови более 5,1 ммоль/л встречалось у 16 (16%) женщин основной группы, что было статистически значимо чаще (OR 2,82 [95%ДИ [1,22;6,5] p=0,012), чем у пациенток группы сравнения – 10 (6%) пациенток.

Исследование параметров коагулограммы (фибриноген, АЧТВ, ПТИ, МНО) показало, что в основной группе содержание фибриногена выше нормы (4 г/л) наблюдалось у 31 (31,0%) пациентки и было статистически значимо чаще, чем в группе сравнения – у 20 (12,0%) (OR 3,1[95%ДИ [1,65; 5,88] p<0,001). Значения АЧТВ, ПТИ, МНО статистически значимо не различались (p>0,05).

При изучении содержания ТТГ установлено, что нормальные показатели от 0,4 до 2, 5 мкМЕ/мл зафиксированы у 74 (73,0%) беременных основной группы и 147 (91,0%) группы сравнения, в диапазоне от 2,5 до 4,3 мкМЕ/мл у 31 (31,0%) и 14 (10,0%) женщин, менее 0,4 мкМЕ/мл – у 2 (2,0%) и 1 соответственно. Значения

выше 4,3 мкМЕ/мл диагностированы у 5 (5%) женщин только основной группы. Таким образом, ТТГ в диапазоне от 2,5 дл 4, 3 мкМЕ/мл (OR 5,99 [95%ДИ [2,85; 12,6] p<0,001) и более 4,3 мкМЕ/мл (OR 10,12 [95%ДИ [1,2; 85,3] p=0,005) значимо чаще встречалось в основной группе.

Сравнительный анализ данных скрининга первого триместра у пациенток исследуемых групп

Изучение структуры значений сывороточных маркеров показало, что уровни PPAP-A находились в границах нормы от 0,5 до 2 МоМ у 70 (69,0%) пациенток основной и 143 (87,0%) группы сравнения (p=<0,001), ниже 0,5 МОМ – у 11 (11,0%) и 7 (4,0%) (p=0,042), выше 2 МОМ – у 21 (21,0%) и 12 (7,0%) (p=0,02). Уровни ХГЧ были в норме от 0,5 до 2 МоМ у 71 (70,0%) пациенток основной и 145 (89,0%) (p<0,001) группы сравнения, ниже 0,5 МОМ – у 9 (10,0%) и 4 (2,5%) беременных (p=0,021), выше 2 МОМ – у 22 (22,0%) и 13 (8,0%) (0,002) соответственно.

У пациенток основной группы статистически чаще, чем в группе сравнения, встречалось как повышение содержания PPAP-A и ХГЧ (p=0,02) более 2 МоМ, так и понижение менее 0,5 МоМ (p=0,42 и p=0,02 соответственно). Мы сравнили значения сывороточных маркеров в различных диапазонах содержания (рисунок 3.18). Оказалось, что группы были сопоставимы по количеству их значений от 1,7 до 2 МоМ, тогда как содержание PPAP-A и ХГЧ от 0,5 до 0,7 статистически чаще наблюдалось у пациенток основной группы (p<0,001), а от 0,7 до 1,7 МоМ – у беременных группы сравнения (p=0,06 и p<0,001).

В основной группе содержание PAPP-A и ХГЧ находилось в пределах от 0,7 до 2 МоМ у 21 (21,0%), в группе сравнения – у 122 (76,0%) женщин. Изолированное повышение PAPP-A более 2 отмечалось у 8 (80%) и 14 (9,0%) женщин, повышение ХГЧ – у 3 (3,0%) и 11 (7,0%) пациенток. Повышение обоих маркеров – у 3 (3,0%) и 2 (1,0%). Понижение только PAPP-A менее 0,7 МоМ – у 27 (27,0%) и 6 (4,0%) соответственно, понижение ХГЧ менее 0,7 – у 20 (20,0%) и 6 (4,0%) женщин, обоих маркеров – у 6 (6,0%) и 1 (1,0%) пациентки, диссоциация – у 6 (6,0%) у 1 (1,0%) беременных (рисунок 3.19).

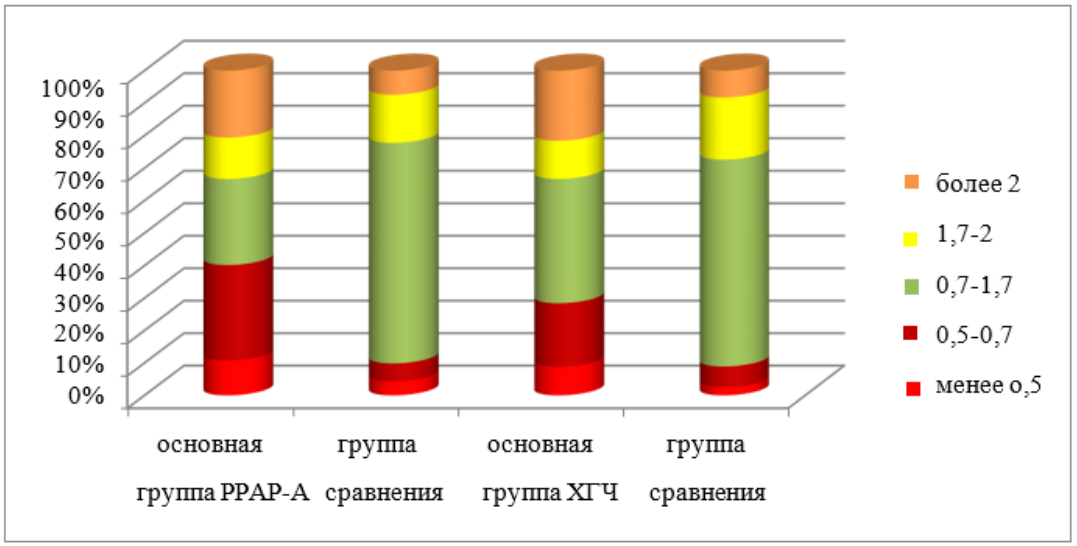


Рисунок 3.18 – Количество значений сывороточных маркеров в различных диапазонах содержания

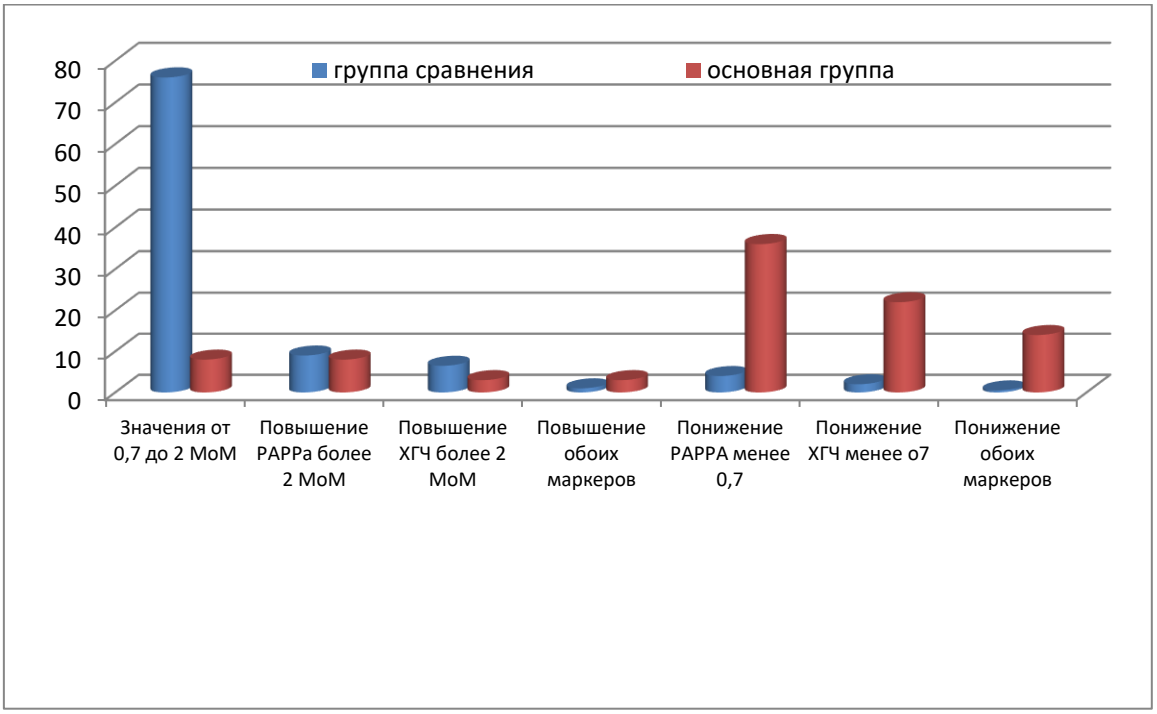


Рисунок 3.19 – Характеристика изменения сывороточных маркеров у пациенток исследуемых групп

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по частоте встречаемости повышенных значений PAPP-A и ХГЧ и их диссоциации (p>0,05). Тенденция к понижению менее 0,7 МоМ PAPP-A (OR 9,36 [95%ДИ [3,7; 23,63] p<0,001) и ХГЧ (OR 6,3 [95%ДИ [2,45;16,4] p<0,001) статистически значимо чаще

встречалась у пациенток основной группы. Содержание обоих сывороточных маркеров в пределах 0,7–2 МоМ статистически значимо чаще диагностировано у беременных группы сравнения (OR 11,7 [95%ДИ [6,46; 21,39] p <0,001).

При исследовании значений PlGF оказалось, что его средние уровни в основной группе составили 0,78 МоМ и были значимо меньше, чем в группе сравнения – 1,86 (0,41) (p=0,46).

Значения пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий были повышены с одной или двух сторон у 53 (53%) женщин основной и 16 (10%) из группы сравнения. Нормальные параметры (менее 2,5) с обеих сторон установлены у 47 (47%) и у 146 (90%) соответственно (рисунок 3.20). Таким образом, повышение ПИ более 2,5 статистически чаще встречалось у пациенток основной группы (OR 9,87 [95%ДИ [5,17;18,83] p <0,001).

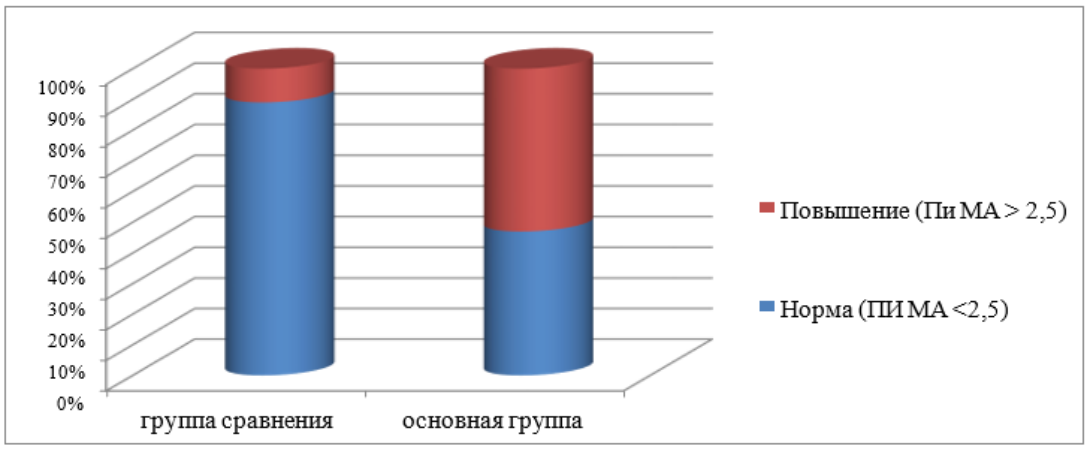


Рисунок 3.20 – Показатели пульсационного индекса маточных артерий у обследованных женщин

Сопоставление течения второго триместра беременности у пациенток основной и группы сравнения

Течение второго триместра осложнилось железодефицитной анемией у 78 (77,0%) беременных основной и 58 (36,0%) пациенток группы сравнения (OR 5,82 [95%ДИ [3,33;10,19] p<0,001), угрожающими ПР у 25 (25,0%) и у 22 (13,0%) (OR 2,06 [95%ДИ [1,09;3,9] p=0,024), истмико-цервикальной недостаточностью – у 20

(20,0%) и 6 (4,0%) женщин (OR 9,87 [95%ДИ [5,17; 18,83] p<0,001), кольпитом – у 14 (14,0%) и 11 (6,0%) (OR 2,18 [95%ДИ [0,95; 5,11] p=0,066), инфекцией мочевых путей – у 8 (8,0%) и 6 (4,0%) (OR 2,13 [95%ДИ [0,75; 6,57] p=0,14) соответственно. Внутрипеченочный холестаз диагностирован у 2 (2,0%) пациенток только в основной группе (рисунок 3.21).

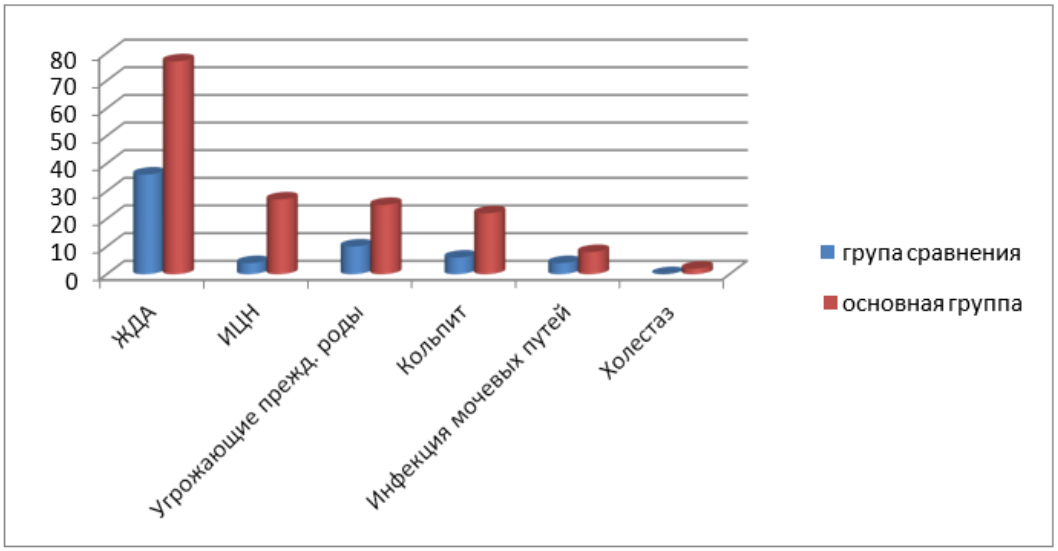


Рисунок 3.21 – Осложнения второго триместра у пациенток исследуемых групп

Нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) по результатам УЗИ на сроках 19–21 неделя выявлено у 24 (25,0%) женщин основной и 24 (15,0%) беременных группы сравнения (рисунок 3.22) (OR: 1,05 [95%ДИ [0,55,2;08] p=0,103).

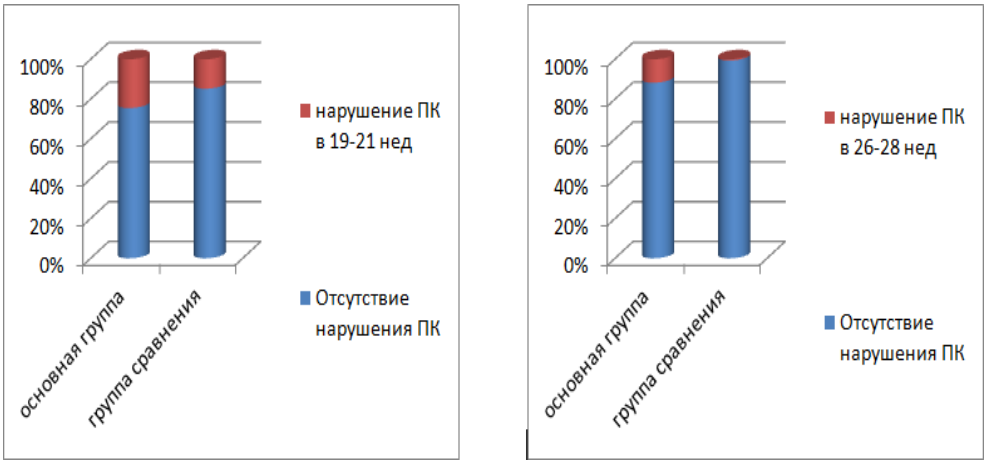


Рисунок 3.22 – Нарушения МПК у пациенток сравниваемых групп в 20 и 26 недель

При анализе структуры изменения показателей кровотока во втором триместре выяснилось, что повышение ИР с одной стороны встречалось у 10 (10,0%) беременных основной и 12 (7,4%) группы сравнения, с двух сторон – у 4 (4,0%) и 3 (1,8%) пациенток, повышение ПИ с одной стороны – у 3 (3,0%) и 2 (1,2%) женщин, с двух – у 2 (2,0%) и 2 (1,2%), повышение ИР и ПИ с одной стороны – у 4 (4,0%) и 5 (3,0%) беременных, с двух сторон – у 1 (1,0%) беременной только основной группы (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Структура изменения показателей кровотока во втором триместре в основной и группе сравнения

Вариант повышения показателей кровотока	Группа			
	основная (n=102)		сравнения (n=162)	
	абс.	%	абс.	%
Повышение ИР с одной стороны	10	10,0%	12	7,4%
Повышение ПИ с одной стороны	3	3,0%	2	1,2%
Повышение ИР с двух сторон	4	4,0%	3	1,8%
Повышение ПИ с двух сторон	2	2,0%	2	1,2%
Повышение ИР и ПИ с одной стороны	4	4,0%	5	3,0%
Повышение ИР и Пи с обеих сторон	1	1,0%	0	0
Всего нарушений МПК	24	24,0%	24	14,8%
	p>0,05		p>0,05	

Наиболее часто нарушение МПК выражалось в повышении ИР с одной стороны. Не было обнаружено значимой разницы между группами по варианту повышения индексов резистентности (p>0,05).

Всем пациенткам с нарушением МПК было проведено УЗИ в динамике в 26–28 недель беременности. Из 25 женщин основной группы у 12 (48,0%) нарушение кровотока сохранялось и в конце второго триместра, у 13 (53,0%) произошла его нормализация, но в дальнейшем на протяжении третьего триместра у всех было вновь диагностировано нарушение МПК. В группе сравнения у всех 24 беременных с 26–28 недель все индексы резистентности маточных артерий были нормальными на протяжении третьего триместра.

Из 12 женщин с нарушением МПК в 26–28 недель у одной развилась тяжелая ПЭ на сроке 29 недели, у 4 – умеренная ПЭ в 31–35 недель, у 3 – ГАГ в сочетании

с ЗРП в 35–36 недель, у 2 диагностирована ЗРП в 30 недель гестации. Антенатальная гибель плода произошла у 2 женщин на сроках 29 и 31 неделя.

Сравнительная характеристика течения третьего триместра и исходов беременности у пациенток основной и группы сравнения

В третьем триместре беременности в основной группе нарушение маточно-плацентарного кровотока диагностировано у 102 (38,0%) беременных: в 30–33 недели у 45 (44,0%) беременных, в 34–38 недель у 33 (32,0%), начиная со второго триместра у 24 (24,0%) пациенток. У пациенток группы сравнения нарушения кровотока в третьем триместре не было, что определялось условиями выборки групп.

Структура нарушений МПК в третьем триместре основной группе была представлена повышением ИР с одной стороны у 23 (22,0%), с двух сторон – у 10 (10,0%) пациенток, повышением ПИ с одной стороны – у 15 (15,0%), с двух сторон – у 17 (17,0%) беременных, повышением ИР и ПИ с одной стороны – у 31 (30,0%), с обеих сторон – у 6 (6,0%) женщин (рисунок 3.23).

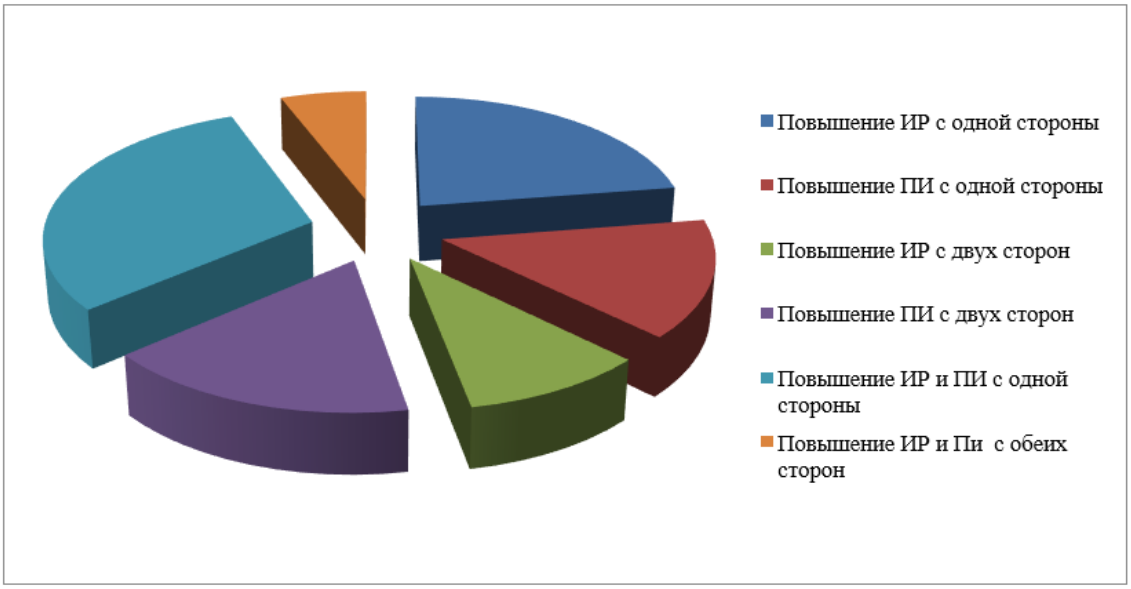


Рисунок 3.23 – Структура повышения показателей кровотока в маточных артериях у пациенток основной группы в третьем триместре

Наиболее часто нарушения МПК выражались в повышении ИР и ПИ с одной стороны, наиболее редко – повышении всех индексов резистентности с обеих сторон (p<0,05).

Отсутствие других осложнений третьего триместра беременности наблюдалось у 8 (8,0%) женщин основной и 147 (91,0%) группы сравнения (OR: 115, 95%ДИ [46; 282] p<0,001). ПЭ выявлена у 33 (32,0%) пациенток основной группы, ГАГ – у 51 (50,0%) женщины. В группе сравнения ПЭ не было (OR: 49,3, 95%ДИ [6,58; 372,91] p<0,001), ГАГ выявлена у 5 (3,0%) беременных (OR: 39,5, 95%ДИ [13,6; 114,64] p<0,001).

ЗРП установлена у 83 (82,0%) беременных основной группы. В группе сравнения – у 11 (7,0%) из 162 пациенток (OR: 59,96, 95%ДИ [27,23; 132,05] p<0,001). У 51 (61,0%) женщины основной группы ЗРП впервые диагностирована в 30–34 недели, у 16 (19,0%) – после 35 недель, у 13 (16,0%) – в 26–28 недель, у 3 (3,6%) – на сроке 20–21 неделя гестации, в группе сравнения у 9 (81,0%) женщин – после 35 недель, у 2 (19,0%) – с 30–34 недели.

У 44 (53,0%) пациенток основной группы диагноз ЗРП и нарушения МПК поставлен одновременно. У 21 (25,0%) женщин первоначально выявлено ЗРП, нарушение ПК диагностировано через 2–4 недели. У 18 (22,0%) беременных первоначально обнаружено нарушение МПК, отставание размеров плода установлено через 2–6 недель. У 19 (19,0%) пациенток с нарушением плацентарного кровотока ЗРП не развилась, у 8 из них в 34–38 недель диагностирована ГАГ, у 2 – умеренная ПЭ. У 76 (75,0%) пациенток основной и у 4 группы сравнения наблюдалась комбинация ПЭ или ГАГ с ЗРП (рисунок 3.24).

Прослежены варианты повышения показателей кровотока в маточной артерии при различных осложнениях беременности (таблица 3.4). У пациенток с изолированной ЗРП и отсутствием других осложнений беременности, нарушения МПК представлены преимущественно повышением ИР с одной стороны. При комбинации осложнений третьего триместра чаще диагностировано одновременное повышение ИР и ПИ с одной или двух сторон.

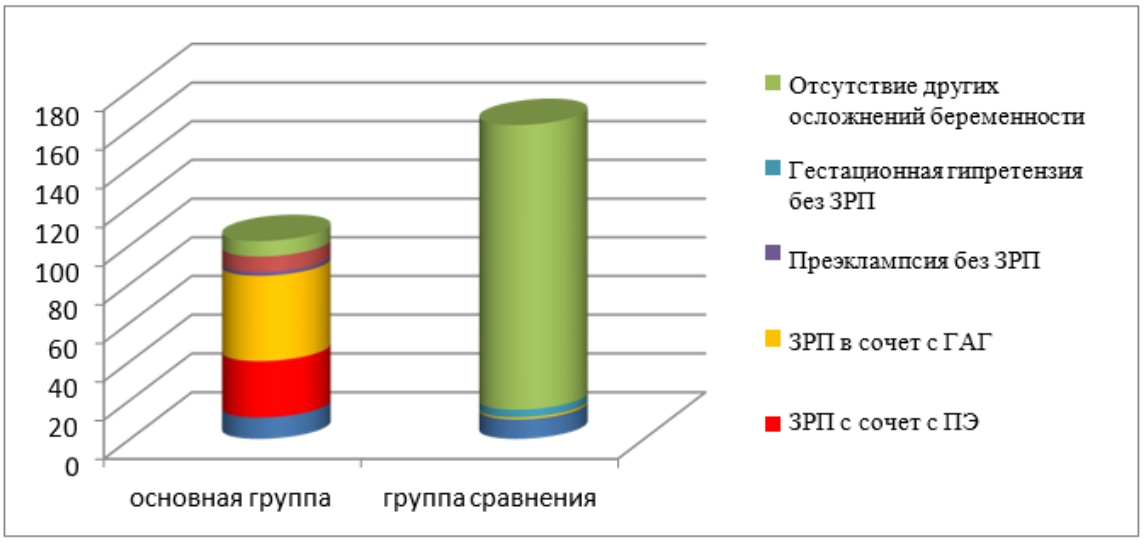


Рисунок 3.24 – Гестационные осложнения у пациенток с нарушением и без нарушения МПК

Таблица 3.4 – Структура повышения индексов резистентности у пациенток с нарушением МПК при различных вариантах течения третьего триместра беременности

Вариант повышения индекса резистентности	Количество женщин, n (%)						
	ЗРП			ПЭ без ЗРП n=2	ГАГ без ЗРП n=8	Отсутствие других гестационных осложнений n=8	Всего n=102
	на фоне нормального АД n=11	в сочетании с ПЭ n=29	в сочетании с ГАГ n=44				
Повышение ИР с одной стороны	5 (5%)	4 (4%)	7 (7%)	1 (1%)	1 (1%)	5 (5%)	23 (23%)
Повышение ПИ с одной стороны	2 (2%)	4 (4%)	5 (5%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	15 (15%)
Повышение ИР с двух сторон	1 (1%)	3 (3%)	4 (4%)	0	1 (1%)	1 (1%)	10 (10%)
Повышение ПИ с двух сторон	1 (1%)	5 (5%)	9 (9%)	0	2 (2%)	0	17 (17%)
Повышение ИР и ПИ с одной стороны	2 (2%)	9 (9%)	17 (17%)	0	3 (3%)	0	31 (31%)
Повышение ИР и Пи с двух сторон	0	4 (4%)	2 (2%)	0	0	0	6 (6%)

Родоразрешение

В основной группе первородящими были 34 (33,0%) женщины, повторнородящими – 68 (67,0%). В группе сравнения 57 (35,0%) и 107 (65,0%) пациенток соответственно (p>0,05). Частота встречаемости 1, 2, 3 и 4 родов в группах была сопоставима (рисунок 3.25).

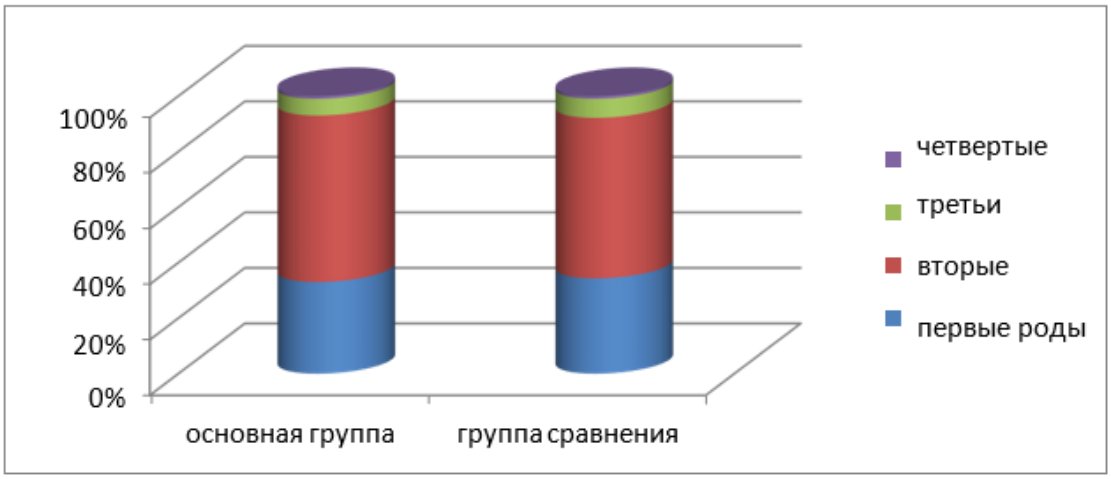


Рисунок 3.25 – Распределение пациенток исследуемых групп по паритету

В основной группе через естественные родовые пути родили 62 (60,0%) пациентки, 40 (40,0%) женщин были родоразрешены кесаревым сечением. В группе сравнения – 150 (92,0%) и 12 (8,0%) соответственно (рисунок 3.26). Таким образом, у пациенток с нарушением плацентарного кровотока частота оперативного родоразрешения была статистически значимо больше (OR: 8,06, 95%ДИ [3,96; 16,39] p<0,001).

Основными показаниями к кесареву сечению в основной группе явились нарастание тяжести ПЭ, наличие внутриутробной гипоксии, в группе сравнения – несостоятельный рубец на матке, плодово-тазовые диспропорции, неправильные положения плода.

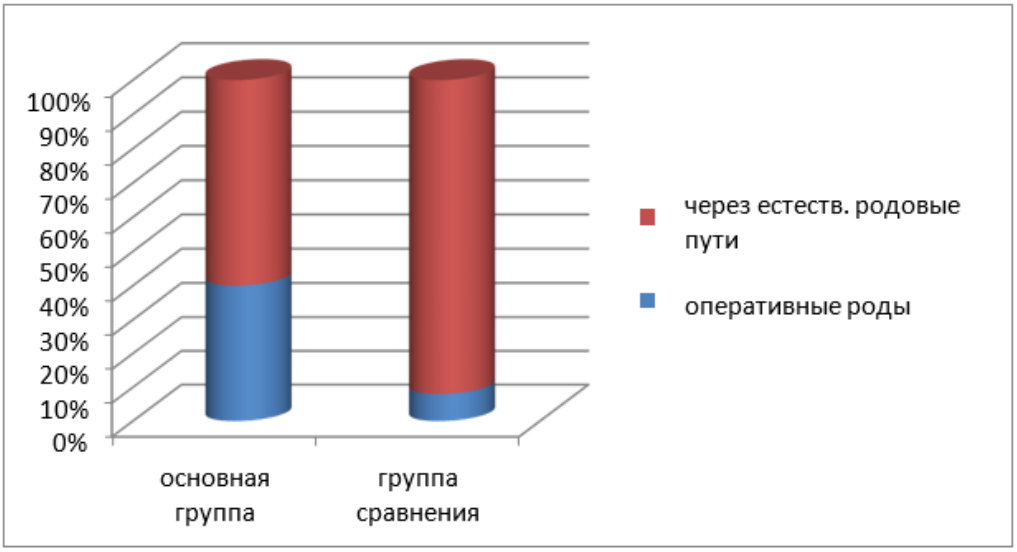


Рисунок 3.26 – Частота оперативного родоразрешения у пациенток исследуемых групп

ПОНРП произошла у 2 (2,0%) беременных, антенатальная гибель плода диагностирована у 6 (6,0%) беременных основной группы: у 2 на сроках 28–30 недель, 2 – на сроках 30–34 недели, 2 – на сроках 35–37 недель.

Срочные роды произошли у 86 (84,0%) беременных основной группы и 160 (99,0%) пациенток группы сравнения. Преждевременные роды – у 16 (16,0%) и 2 (1,0%) соответственно ($p<0,001$). Частота ПР у пациенток с нарушением ПК была статистически значимо чаще (OR: 14,88, 95%ДИ [3,34; 66,25] $p<0,001$). Из 16 ПР у женщин основной группы 4 произошли на сроках 28–31 неделя, 6 – на сроках 32–34 недели, 6 – на сроках 35–36 недель. В 6 случаях ПР сочетались с ПЭ, в 6 – с ГАГ. Спонтанное начало преждевременных родов произошло у 3 беременных, в 5 произведено экстренное оперативное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести ПЭ и/или наличием гипоксии плода, в 8 случаях проведена индукция родов: у 4 в связи с антенатальной гибелью, у 4 в связи с нарастанием тяжести ПЭ. 5 детей, рожденных преждевременно в основной группе, погибли антенатально, 1 умер на 2-е сутки после родов. В группе сравнения ПР произошли на сроке 32–36 недель через естественные родовые пути у обеих женщин (рисунок 3.27). В 1 случае отмечено спонтанное начало родовой деятельности, во втором – роды начались после преждевременного излития околоплодных вод.

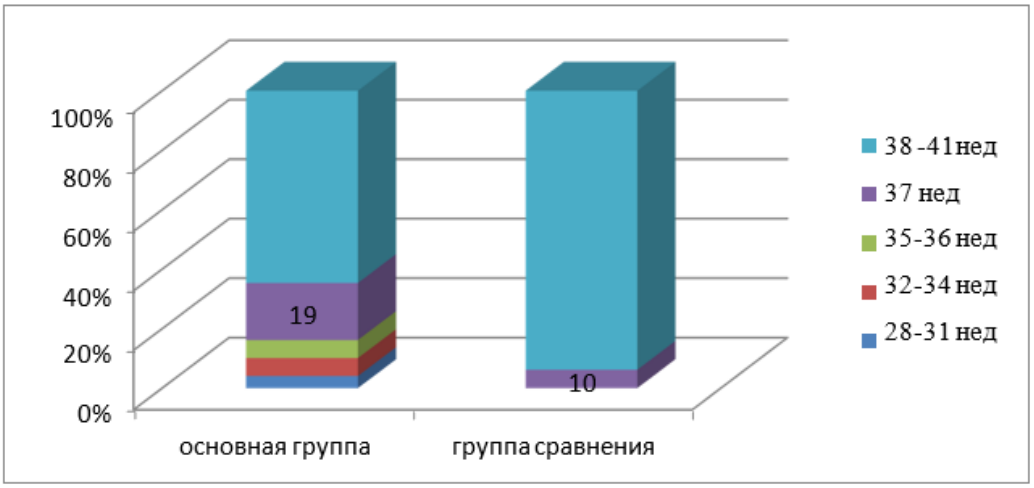


Рисунок 3.27 – Сроки родоразрешения у пациенток исследуемых групп

В основной группе с массой тела более 4000 г родился 1 (1,0%) новорожденный, в группе сравнения – 14 (10,0%), от 3500 до 4000 г – 6 (6,00%) и 44 (27,0%) детей, от 3000 до 3500 г – 13 (13,0%) и 95 (57,0%) соответственно. Всего массой тела более 3000 г родились 20 (20,0%) детей основной и 153 (94,0%) группы сравнения (p <0,001). От 2500 до 3000 г – 50 (49,0%) и 6 (4,0%), от 2000 до 2500 г – 23 (30,0%) и 3 (2,0%) ребенка. С массой тела менее 2000 г родились 9 детей только в основной группе: от 1500 до 2000 г – 5 (5,0%) новорожденных, от 1000 до 1500 г – 3 (3,0%), менее 1000 г – 1 (1,0%) ребенок (таблица 3.5). Таким образом, дети массой более 3000 г, статистически значимо чаще родились у пациенток группы сравнения, чем у беременных с нарушением кровотока (p<0,001).

Таблица 3.5 – Распределение новорожденных по массе

Группа	Масса тела n (%)							
	Менее 1000	1000-1500	1500 2000	2000-2500	2500-3000	3000-3500	3500-4000	Более 4000
основная	1(1%)	3 (3%)	5 (5%)	23 (22%)	50(49%)	13 (13%)	6 (6%)	1(1%)
сравнения	0	0	0	3 (2%)	6 (4%)	95 (59%)	44 (27%)	14 (8%)
P	0,207	0,029	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

В основной группе оценку по шкале Апгар 8 и более баллов имели 85 (84,0%) новорожденных, в группе сравнения – 159 (98,0%), 6–7 баллов – 3 (3%) и 2 (1,2%)

ребенка, 4–5 баллов – 3 (3,0%) и 1 (0,6%) соответственно. От 1 до 3 баллов получили 3 (3,0%) новорожденных только основной группы, 6 (6,0%) погибли антенатально. В группе сравнения тяжелой асфиксии и антенатальной гибели не было (рисунок 3.28). Асфиксия новорожденных (OR: 8,1, 95%ДИ [2,24;29,34] p<0,001) и антенатальная гибель (p=0,002) статистически чаще отмечена у беременных с нарушением МПК, чем у пациенток с нормальными параметрами плацентарного кровотока.

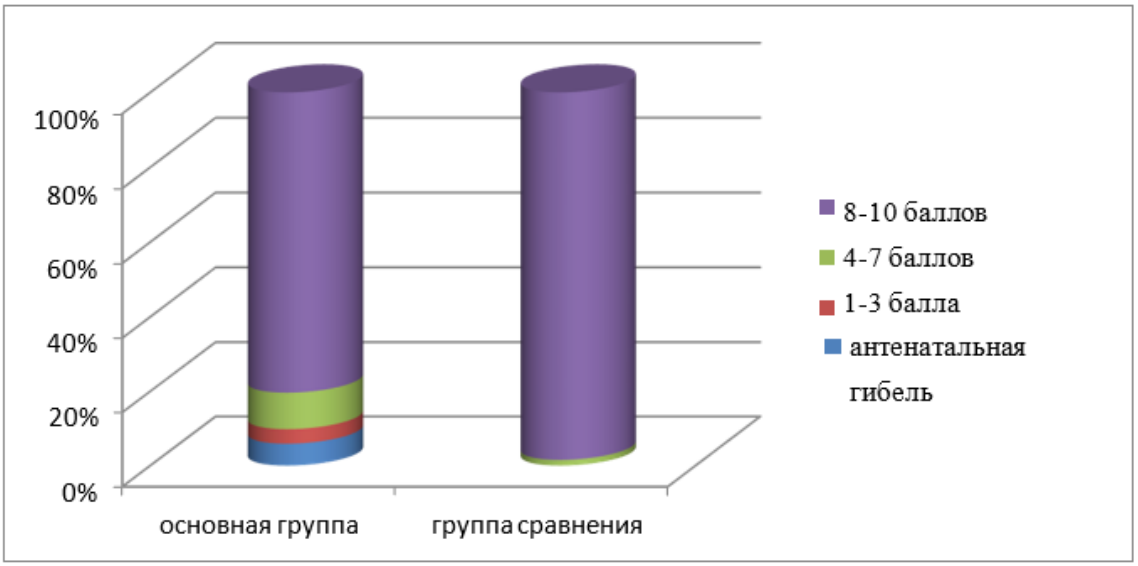


Рисунок 3.28 – Оценка по шкале Апгар новорожденных пациенток исследуемых групп

Заболеваемость новорожденных диагностирована у 13 (8,0%) детей в основной группе и 47 (47,0%) в группе сравнения.

Гипотрофия установлена у 38 (40,0%) из 96 живорожденных основной группы и у 2 (1,2%) группы сравнения, морфофункциональная незрелость – у 11 (11,0%) и 2 (1,2%), транзиторная неврологическая дисфункция – у 20 (21,0%) и 2 (1,2%) детей, конъюгационная желтуха – у 11 (11,0%) и 8 (5,0%), ВУИ – у 9 (9,0%) и 3 (2,0%) новорожденных соответственно. Постгипоксическая энцефалопатия определена у 13 (13,0%) детей только основной группы, ГБН по АВ0 – у 1 (0,6%) ребенка группы сравнения (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Структура заболеваемости новорожденных в группах

Группа	Структура заболеваемости, n/%							
	гипотрофия	транзиторная неврологическая дисфункция	постгипоксическая энцефалопатия	морфофункциональная незрелость	конъюгационная желтуха	ВУИ	СДР	Общая заболеваемость
основная (n=102)	45/ 44,0%*	20/ 20,0%*	13/ 13,0%*	11/ 11,0*	11/ 11,0%	9/ 9,0%	6/ 6,0%*	47/ 46,0%
сравнения (n=162)	7/ 4,3%	2/ 1,2%	0	2/ 1,2%	8/ 5,0%	3/ 2,0%	1/ 0,5%	13/ 8,0%
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,07	0,055	0,008	<0,001

Таким образом, общая заболеваемость новорожденных статистически значимо чаще диагностирована у пациенток с нарушением ПК (OR: 10,99, 95%ДИ [5,49; 22,0] p<0,001). Наличие у беременной нарушения плацентарного кровотока ассоциировано с увеличением частоты гипотрофии новорожденных, морфофункциональной незрелости транзиторной неврологической дисфункции, постгипоксической энцефалопатии (p<0,05) Пациентки обеих групп были сопоставимы по встречаемости конъюгационной желтухи, ВУИ и ГБН (p>0,05).

При исследовании последов у родильниц обеих групп было установлено, что средняя масса плацент у пациенток основной группы составила 418,38 (73,27) г, группы сравнения 631 (78) г (p=0,04), плацентарно-плодовый коэффициент – 0,171 (p=0,024) и 0,131 (p=0,04), длина пуповины 51,55 (6,82) и 55 (6,85) см (p=0,71) соответственно. Прикрепление пуповины было центральным у 66 (66,0%) пациенток основной группы и 130 (80,0%) группы сравнения, боковым или краевым – у 34 (34,0%) и 31 (29,0%), оболочечным – у 2 (2,0%) и 1 (0,6%) соответственно.

У пациенток основной группы вес последа и плацентарно-плодовый коэффициент были значимо меньше (p<0,05). Боковое прикрепление пуповины чаще встречалось у пациенток основной группы, чем в группе сравнения, но эта

разница не была статистически значимой (p=0,31). Длина пуповины была сопоставима в группах (p=0,71).

Гистологическое исследование последов показало, что плацента соответствовала сроку гестации у 15 (15,0%) беременных основной группы и 107 (66,0%) пациенток группы сравнения (OR: 11,28; 95%ДИ [5,96;291,34] p<0,001).

Компенсаторно-приспособительные изменения в последе (в виде уменьшения диаметра ворсин, их гиперкапилляризации, деградации базальных мембран и реорганизации соединительной ткани) выявлены у 84 (83,0%) и 18 (11,0%) (OR: 37,33; 95%ДИ [18,41;75,67] p<0,001), признаки патологической зрелости плаценты диагностированы у 70 (69,0%) и 26 (16,0%) женщин (OR: 11,44; 95%ДИ [6,32; 20,69] p<0,001), воспалительные изменения выявлены в 47 (47,0%) и 19 (6,0%) соответственно (OR: 6,43; 95%ДИ [3,47; 11,92] p<0,001). Тромбозы, некроз и обширные инфаркты обнаружены только в основной группе у 11 (11,0%) беременных (рисунок 3.29).

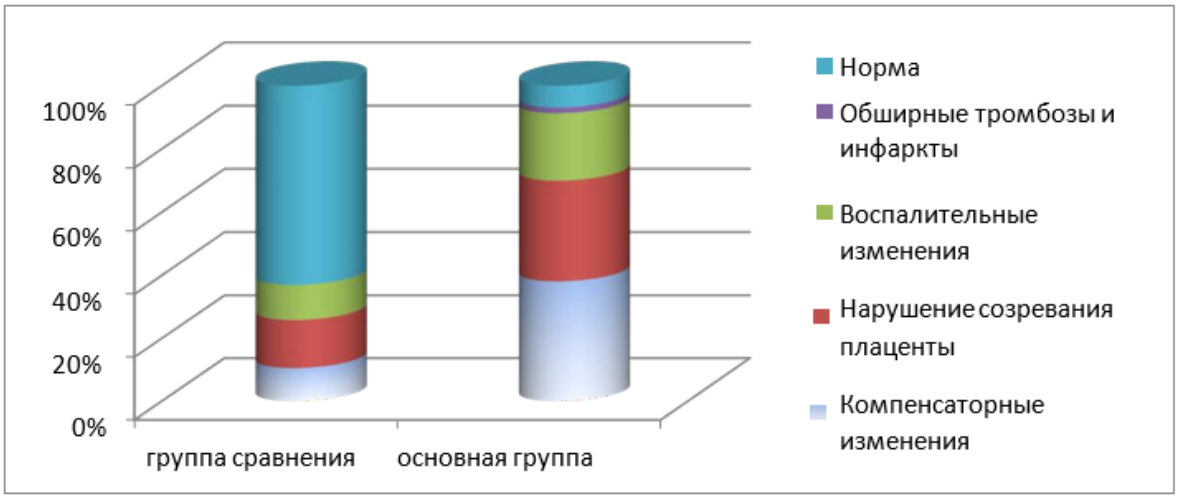


Рисунок 3.29 – Изменения в плацентах у пациенток исследуемых групп

Анализ гистологического обследования последов показал, что компенсаторные изменения в плаценте, нарушение ее созревания, воспалительные изменения и обширные тромбозы статистически значимо чаще встречались в основной группе, чем в группе сравнения (p<0,05).

У 34,0% пациенток группы сравнения даже при благоприятном течении беременности отмечались патологические признаки функционирования плаценты, такие как компенсаторные изменения, недостаточная зрелость или преждевременное созревание плацент, признаки воспаления, единичные тромбозы, но их частота была статистически значимо реже, чем у беременных с нарушением плацентарного кровотока ($p<0,05$).

Таким образом, анализ особенностей анамнеза и течения первого триместра беременности у пациенток с последующим развитием нарушения МПК, позволил предварительно выделить предикторы последующего нарушения плацентарного кровообращения.

Также показано, что нарушение плацентарного кровотока статистически значимо чаще ассоциировано с развитием ПЭ, ЗРП и ГАГ, и по-видимому, служит основой данных осложнений беременности. Гестационная патология развивалась у пациенток при различных вариантах изменения индексов резистентности маточных артерий, что обосновывает настороженность в отношении осложнений беременности при выявлении любого из вариантов нарушения МПК.

Выявление пациенток с риском развития плацентарной недостаточности предполагает мониторинг состояния матери и плода в этих группах. И если беременная находится под динамическим наблюдением и обследованием на протяжении всей гестации, то плод остается без внимания от момента первого до второго скрининга. Мы предположили, что процессы нарушения инвазии трофобласта будут иметь отражение в параметрах сердечного ритма плода со второго триместра.

3.1.1.3 Оценка параметров КТГ во втором триместре беременности для прогнозирования нарушений маточно-плацентарного кровотока

Кардиотокография плода во втором триместре проведена всем пациенткам в 16–18 и 20–22 недели беременности. Всего проанализировано 528 кардиотокограмм. Сравнивали следующие параметры: базальную частоту

сердечных сокращений плода (БЧСС), частоту осцилляций, амплитуду осцилляций, кратковременную вариабельность (STV), долговременную вариабельность (LTV), эпизоды высокой вариабельности (ЭВВ), эпизоды низкой вариабельности (ЭНВ), наличие акцелераций, децелераций.

Сравнительная характеристика параметров КТГ на сроке 16–18 недель у пациенток с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока

БЧСС на сроках 16–18 недель у обследованных пациенток находилась в диапазоне 119–150 уд/мин, средние значения в основной группе составили 137,8 (11,38), в группе сравнения 139,1 (13,53) уд/мин и были сопоставимы в группах (p=0,81).

Средние значения амплитуды осцилляций составили в основной группе 5,12 (1,24), частоты осцилляций – 4,56 (1,19) уд/мин, в группе сравнения – 4,86 (1,21) и 4,5 (0,51) соответственно. Статистически значимой разницы между группами не было (p=0,38 и p=0,9).

Сопоставление STV и LTV в группах показало, что на сроках в 16–18 недель у женщин с последующим нарушением ПК средние значения STV равнялись 3,2 (0,4), LTV – 27,1 (4,1) миллисекунд (мс) и были статистически значимо ниже (p=0,042 и p=0,033), чем в группе сравнения, где составили 4,45 (0,41) и 39,1 (3,6)мс соответственно (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Параметры кардиотокограмм у беременных основной и группы сравнения на сроках 16 недель

Параметры кардиотокограмм	Средние значения M (SD) в 16–18 недель	
	Группа	
	Основная	Сравнения
БЧСС	137,8 (11,38)	139,1 (13,53)
Амплитуда осцилляций (уд/мин)	5,12 (1,24)	6,77 (1,41)
Частота осцилляций/мин.	4,56 (1,19)	4,86 (1,21)
STV (мс)	3,2 (0,4)	4,45 (0,41)*
LTV (мс)	27,1 (4,1)	39,1 (3,6)*
ЭВВ (мин.)	1,84 (1,6)	7,33 (2,1)*
ЭНВ (мин.)	7,98 (2,4)	2,1 (1,71)*
Децелерации (за сеанс 20 мин.)	1,93 (1,42)	1,1 (1,34)
Примечание: *p<0,05 по сравнению с основной группой.		

Диапазон значений STV и LTV в основной группе находился в пределах от 2 до 4,5 мс и от 24 до 46 мс и был ниже, чем в группе сравнения (3,2–7,1 мс и 32–78 мс соответственно). Снижение STV менее 3,2 до 2 мс зафиксировано у 82 (81,0%) беременных основной группы. В группе сравнения – у 31 (19,0%) пациентки в диапазоне от 2,6 до 3,2 мс ($p<0,001$).

Снижение LTV менее 37 мс до 24 мс установлено у 71 (70%) женщины основной группы, в группе сравнения – у 19 (11%) пациенток ($p<0,001$).

Одновременное снижение STV менее 3,2 и LTV менее 37 мс установлено у 48 (47,0%) беременных основной группы и 3 (2,0%) группы сравнения ($p<0,001$).

Продолжительность эпизодов высокой вариабельности (ЭВВ) на сроках 16–18 недель в основной группе в среднем составила 1,84 (1,6) минуты и была статистически значимо меньше ($p=0,038$), чем в группе сравнения – 7,33 (2,1) мин. Снижение ЭВВ меньше 5 минут зафиксировано у 81 (80,0%) беременной основной группы (из них менее 3 минут – у 75 (75,0%)) и 14 (9,0%) – группы сравнения ($p<0,001$).

Продолжительность эпизодов низкой вариабельности (ЭНВ) в основной группе составила 7,98 (2,4) минуты и была статистически значимо больше ($p=0,046$*), чем в группе сравнения – 2,1 (1,71). Значения ЭНВ превышали 5 минут у 78 (77,0%) беременных основной группы и у 21 (13,0%) женщины группы сравнения ($p<0,001$).

Преобладание ЭНВ над ЭВВ диагностировано у 61 (60,0%) пациентки основной группы и 16 (10,0%) группы сравнения ($p<0,001$). Преобладание ЭВВ над ЭНВ установлено у 20 основной и 121 (75,0%) пациентки группы сравнения ($p<0,001$). Одинаковая продолжительность ЭВВ И ЭВВ определена у 21 (21,0%) пациентки основной и 25 (15,0%) в группе сравнения ($p=0,28$).

Одновременное снижение STV менее 3,2, LTV менее 37 в сочетании с превышением ЭНВ более 5 и снижением ЭВВ менее 3 зафиксировано у 52 (32,0%) пациенток основной группы и 1 беременной группы сравнения ($p<0,001$). Еще у 31 беременной отмечалось отклонение в двух из 4 параметров.

Акцелераций у пациенток обеих групп не зафиксировано.

Децелерации имели небольшую глубину (до 10 ударов), продолжительность их в среднем была 10 секунд, они диагностированы у 36 (35,0%) женщин основной группы и 29 (18,0%) группы сравнения. Среднее количество децелераций составило 1,93 (1,42) и 1,1(1,34) соответственно и не имело значимой разницы в группах (p=0,8).

Таким образом, для 83 (82,0%) женщин основной группы отличительными особенностями КТГ в 16–18 недель беременности явились: снижение STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, у 50 (49,0%) из них также зафиксировано снижение продолжительности ЭВВ менее 3 мин. и повышение ЭНВ более 5 минут.

Для 131 (81,0%) пациентки группы сравнения были характерны следующие параметры КТГ: STV более 3,2 мс, LTV более 37 мс, у 30% продолжительность ЭВВ более 5 минут, ЭНВ менее 5 минут.

Сравнительная характеристика параметров КТГ в 20–22 недели у пациенток с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока

БЧСС на сроке 20–22 недели у обследованных пациенток была в диапазоне 122–151 уд/мин, средние значения в основной группе составили 138,53 (12,25), в группе сравнения 138,5 (13,88) уд/мин и были сопоставима в группах (p=0,98).

Средние значения амплитуды осцилляций в основной группе составили 11,08 (6,57) уд/мин, частоты осцилляций – 9,27 (3,20)/мин, в группе сравнения – 11,86 (2,90) и 11,86 (2,90) мс соответственно. Статистически значимой разницы между группами не выявлено (p=0,67 и p=0,54). Сопоставление STV и LTV в группах показало, что на сроке 20–22 недели у женщин с последующим нарушением МПК средние значения STV равнялись 4,01 (0,4), LTV – 34,30 (6,03) мс и были статистически значимо ниже (p=0,006 и 0,048), чем в группе сравнения, соответственно 5,83 (0,51) и 51,5 (6,31) мс. Диапазон значений STV и LTV в основной группе находился в пределах от 3 до 6,5 мс и от 28 до 51 мс и был значимо ниже, чем в группе сравнения (3,5–8,1 мс и 39–78 мс соответственно). Снижение STV менее 4 мс (до 2,5) мс зафиксировано у 79 (78,0%) беременных основной группы, у 16 (10,0%) женщин группы сравнения – от 4 до 3,1 мс (p<0,001). Снижение LTV менее 45 (до 29 мс) установлено у 66 (65,0%) беременных основной

группы и у 17 (10,0%) женщин группы сравнения (p<0,001). Одновременное снижение STV менее 4 и LTV менее 45 выявлено у 57 (56,0%) беременных основной группы и у 2 (1,2%) пациенток группы сравнения (p<0,001).

Продолжительность эпизодов высокой вариабельности (ЭВВ) на сроке 20–22 недели в основной группе составила в среднем 4,55 (3,3) минуты, в группе сравнения – 9,67 (4,62) (p=0,46). Снижение ЭВВ меньше 5 минут зафиксировано у 53 (52,0%) беременных основной группы и 5 (3,0%) из группы сравнения (p<0,001). Продолжительность эпизодов низкой вариабельности (ЭНВ) на сроке 20–22 недели в основной группе составила 6,36 (2,1) мин. и была статистически значимо больше (0,045*), чем в группе сравнения – 1,50 (1,20). Значения ЭНВ превышали 3 минуты у 71 (77,0%) беременных основной группы и у 9 (13,0%) в группе сравнения (p<0,001). Преобладание ЭВВ над ЭНВ установлено у 11 (10,0%) основной и 131 (75,0%) женщин группы сравнения (p <0,001). Преобладание ЭНВ над ЭВВ диагностировано у 66 (65,0%) пациенток основной группы и 10 (6,0%) группы сравнения (p<0,001). Одинаковая продолжительность ЭВВ И ЭВВ определена у 26 (25,0%) беременных основной и 21 (15,0%) в группе сравнения (p=0,29) (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Параметры кардиотокограмм у беременных основной и группы сравнения в 20–22 недели

Параметры кардиотокограмм	Средние значения M (SD) в 20–22 недели	
	Группа	
	основная	сравнения
БЧСС	138,53 (12,25)	138,5 (13,88)
Амплитуда осцилляций (уд/мин.)	11,08 (6,57)	15,5 (6,51)
Частота осцилляций/мин.	9,27 (3,20)	11,86 (2,90)
STV (мс)	4,01 (0,4)	5,83 (0,51)*
LTV (мс)	34,30 (6,03)	51,7 (5,01)*
ЭВВ (мин.)	4,55 (3,3)	9,67 (4,62)
ЭНВ (мин.)	6,36 (2,1)	1,50 (1,20)*
Децелерации (за сеанс 20 мин.)	0,52 (1,09)	0,86 (1,13)
Примечание: *p<0,05 по сравнению с основной группой.		

Акцелераций у пациенток обеих групп не зафиксировано. Децелерации аналогичные по глубине и продолжительности встречались у 36 (35,0%) женщин основной 29 (18,0%) пациенток группы сравнения. Среднее их количество составило 0,52 (1,09) и 0,86 (1,13) соответственно и не имело значимой разницы в группах (p=0,81).

Таким образом, на сроке 20–22 недели для 82,0% беременных с последующим развитием нарушения МПК было характерно снижение STV менее 4 мс и LTV менее 45 мс. У 40,0% из них также зафиксировано снижение продолжительности ЭВВ менее 5 минут, повышение ЭНВ более 3 минуты или преобладание ЭНВ над ЭВВ.

Сравнительная характеристика кардиотокограмм между 16–18 и 20–22 неделями беременности у пациенток исследуемых групп

При сравнении параметров КТГ в 16–18 и 20–22 недели оказалось, что значимой разницы в БЧСС у пациенток обеих групп не выявлено (p=0,95 и 0,91).

Амплитуда осцилляций, так же как и БЧСС, не имела статистически значимой разницы в обеих группах (p=0,36 и p=0,19). Частота осцилляций на анализируемых сроках в основной группе была сопоставима (p=0,16), в группе сравнения данный параметр был значимо меньше в 16–18, чем 20–22 недели (p=0,028). Значения STV и LTV в основной группе на вышеуказанных сроках не различались (p=0,28 и p=0,42). В группе сравнения были статистически значимо выше в 20–22, чем в 16–18 недель (p=0,038 и p=0,042 соответственно). При сравнении продолжительности ЭВВ и ЭНВ на сроках 16–18 и 20–22 недели не отмечено статистически значимой разницы ни в основной группе (p=0,46 и 0,28), ни в группе сравнения (p=0,64 и 0,77 соответственно). Количество пациенток, у которых ЭВВ было менее 5 минут на сроке 20 недель, было значимо меньше, чем в 16 недель и в основной, и в группе сравнения (p<0,001) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Параметры кардиотокограмм у беременных основной и группы сравнения в 16–18 и 20–22 недели

Параметры кардиотокограмм	Группа			
	основная (n=102), M (SD)		сравнения (n=162), M (SD)	
	16-18 недель	20-22 недели	16-18 недель	20-22 недели
БЧСС	137,8 (11,38)	138,53 (12,25)	139,1 (13,53)	138,5 (13,88)
Амплитуда осцилляций (уд/мин)	5,12 (1,24)	11,08 (6,57)	6,77 (1,41)	15,5 (6,51)
Частота осцилляций/мин.	4,56 (1,19)	9,27 (3,20)	4,86 (1,21)	11,86 (2,90)*
STV (мс)	3,2 (0,4)	4,01 (0,4)#	4,45 (0,41)	5,83 (0,51)*#
LTV (мс)	27,1 (4,1)	34,30 (6,03)#	39,1 (3,6)	51,7 (5,01)*#
ЭВВ (мин.)	1,84 (1,6)	4,55 (3,3)#	7,33 (2,1)	9,67 (4,62)
ЭНВ (мин.)	7,98 (2,4)	6,36 (2,1)#	2,1 (1,71)	1,50 (1,20)#
Децелерации (за сеанс 20 мин.)	1,93 (1,42)	0,52 (1,09)	1,1 (1,34)	0,86 (1,13)
Примечание: *p<0,05 по сравнению со сроком 16-18 недель в своей группе; # p<0,05 по сравнению с основной группой на аналогичном сроке.				

Таким образом, у пациенток без нарушения МПК при увеличении срока беременности с 16 до 20 недель установлено значимое нарастание STV, LTV, частоты осцилляций, при сопоставимых параметрах амплитуды осцилляций, ЭВВ и ЭНВ. Количество пациенток с преобладанием ЭВВ над ЭНВ на сроке 20 недель было значимо больше, чем в 16 недель в обеих группах ($p<0,05$).

У беременных основной группы значения частоты и амплитуды осцилляций, STV, LTV, ЭВВ и ЭНВ не имели значимой разницы на сроках 16–18 и 20–22. Замедление нарастания параметров вариабельности выявляется задолго до диагностики нарушений МПК.

3.1.1.4 Сравнительный анализ параметров и вариантов кардиотокограмм в третьем триместре у беременных с нарушением и без нарушения МПК

Параметры кардиотокограмм в третьем триместре у пациенток основной и группы сравнения

КТГ проведена всем пациенткам начиная с 32 недель с частотой минимум 1 раз в 7 дней. Всего проанализировано 2377 кардиотокограмм.

БЧСС в третьем триместре была в диапазоне 121–151 уд/мин, средние значения в основной группе составили 139,73 (8,82), в группе сравнения – 134,7 (13,88) уд/мин (p=0,93). Средние значения амплитуды осцилляций в основной группе составили 10,8 (5,49) уд/мин, частоты осцилляций – 7,89 (3,51), в группе сравнения – 11,23 (4,02) и 9,24 (3,68) /мин соответственно (p=0,94 и p=0,74). Сопоставление STV и LTV в группах показало, что в третьем триместре у женщин с нарушением МПК средние значения STV равнялись 8,99 (2,18), LTV 71,90 (18,72) мс и были сопоставимы (p=0,87 и p=0,96) с группой сравнения – 9,49 (2,37) и 70,78 (20,24). Продолжительность эпизодов высокой вариабельности (ЭВВ) в основной группе была в среднем 4,55 (3,3) мин, эпизодов низкой вариабельности (ЭНВ) – 0,38 (1,03), в группе сравнения – 9,67 (4,62) и 0,24 (1,11) мин (p=0,46 и p=0,86). Среднее количество акцелераций составило 2,35 (1,36), децелераций – 0,3 (0,57) в основной, в группе сравнения – соответственно 3,15 (1,55) и 0,43 (0,46) (p=0,69 и p=0,84).

Преобладание ЭВВ над ЭНВ установлено у 85 (10,0%) основной и 158 (97,0%) женщин группы сравнения (p<0,001). Преобладание ЭНВ над ЭВВ диагностировано у 12 (12,0%) пациенток основной группы и 1 (0,6%) из группы сравнения (p<0,001). Одинаковая продолжительность ЭВВ И ЭВВ определена у 5 (5%) беременных основной и 3 (2,4%) в группе сравнения (p=0,29) (таблица 3.10).

Таким образом, при сравнении кардиотокограмм в третьем триместре не было обнаружено статистически значимых различий в параметрах КТГ пациенток с нарушением и без нарушения МПК. В то же время преобладание ЭВВ над ЭНВ значимо чаще встречается у пациенток с нарушением МПК.

Таблица 3.10 – Параметры кардиотокограмм у женщин основной и группы сравнения в третьем триместре беременности

Параметры кардиотокограмм	M (SD) в третьем триместре	
	Группа	
	основная	сравнения
БЧСС	139,73 (5,73)	134,7 (8,82)
Амплитуда осцилляций (уд/мин.)	10,8 (5,49)	11,23 (4,02)
Частота осцилляций/мин.	7,89 (31,51)	9,24 (3,68)
STV (мс)	8,99 (2,18)	9,49 (2,37)
LTV (мс)	71,79 (18,72)	70,78 (20,24)
ЭВВ (мин.)	16,11 (2,85)	16,53 (3,11)
ЭНВ (мин.)	0,38 (1,03)	0,24 (1,11)
Акцелерации	2,35 (1,36)	3,15 (1,55)
Децелерации	0,3 (0,57)	0,43 (0,26)
Примечание: p>0,05 для всех параметров кардиотокограмм.		

Исходы беременности в зависимости от варианта оценки КТГ в группах

Проанализирована частота встречаемости нормальных, патологических и сомнительных вариантов в группах в соответствии с критериями FIGO.

У 146 (55,0%) беременных на протяжении всего третьего триместра зафиксированы только нормальные варианты КТГ, из них в основной группе – у 41 (41,0%) беременных, группе сравнения у 114 (70,0%) пациенток (p<0,001). Сомнительные варианты встречались у 53 (52,0%) беременных основной группы и 47 (29,0%) группы сравнения (p<0,001). Патологические – установлены у 10 (3,0%) беременных: 8 (6,0%) женщин основной группы и 2 (0,6%) из группы сравнения (p=0,01).

Из 2321 кардиотокограмм нормальный вариант диагностирован в 2204 (92,5%), сомнительный в 163 (7,0%), патологический – в 10 (0,5%) записях. В основной группе нормальный вариант установлен в 787 (87,0%) из 908, в группе сравнения – в 1417 (96,0%) из 1469 кардиотокограмм (p<0,001). Сомнительные варианты встречались в 109 (12,0%) и в 54 (4,0%), патологические в 8 (0,9%) и 2 (0,1%) соответственно (p<0,001).

При анализе перинатальных исходов у 41 (4,01%) пациенток основной группы и 114 (70,0%) группы сравнения, имеющих нормальные варианты КТГ, оказалось, что с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов родились 38 (93,0%) новорожденных в основной и 113 (99,0%) в группе сравнения, 4–7 баллов 1 (2,0%) и 1 (1,0%) соответственно. С оценкой 1–3 балла – 1 ребенок, антенатальная гибель зафиксирована у 1 женщины только в основной группе. Средняя оценка по Апгар в основной группе составила 8,1 (1,2) в группе сравнения – 8,6 (0,9) баллов и была сопоставима в группах (p=0,73). При регистрации нормальных вариантов КТГ в третьем триместре беременности число детей, родившихся с оценкой по Апгар менее 7 баллов, было выше в основной, чем в группе сравнения (p=0,026).

Сомнительные варианты встречались у 53 (52,0%) беременных основной группы в 109 (12,0%) записях и у 47 (29,0%) группы сравнения в 54 (4,0%) кардиотокограмм (p<0,001). Однократно за время наблюдения он зарегистрирован у 9 (16,0%) пациенток основной группы и 40 (87,0%) группы сравнения, двукратно у 41 (73,0%) и 7 (13,0%) соответственно, трижды за беременность – у 6 (11,0%) только в основной группе. Повторные сомнительные варианты диагностированы в промежутке от 3 часов до 3-х суток, значимо чаще в основной, чем в группе сравнения (p<0,05). Трансформация сомнительных вариантов в патологические произошла у 5 (9,0%) беременных основной и 1 (2,0%) из группы сравнения (p=0,13), в нормальные – у 35 (64,0%) пациенток основной и 42 (89,0%) из группы сравнения. У 13 (24,0%) женщин в основной и 5 (10,0%) из группы сравнения сохранялись сомнительные варианты, что потребовало госпитализации и родоразрешения.

При изучении перинатальных исходов у 53 (52,0%) пациенток основной группы и 46 (28,0%) группы сравнения с сомнительными вариантами КТГ, оказалось, что с оценкой по шкале Апгар 8–10 баллов родились 44 (83,0%) новорожденных в основной и 45 (95,0%) в группе сравнения, 4–7 баллов – 6 (11,0%) и 2 (4,0%) ребенка соответственно. Оценка 1–3 балла поставлена 1 (2,0%) ребенку, антенатальная гибель зафиксирована у 2 (4,0%) новорожденных только в основной группе. Средняя оценка по шкале Апгар у пациенток с сомнительными вариантами

в основной группе составила 7,4 (0,24) и была статистически значимо меньше, чем в группе сравнения – 8,9 (0,24) баллов (таблица 3.11). Таким образом, частота рождения детей с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов при наличии сомнительного варианта КТГ была значимо выше у пациенток основной, чем группы сравнения (p=0,043).

Таблица 3.11 – Оценка новорожденных по шкале Апгар у пациенток с нормальными, сомнительными и патологическими вариантами КТГ в третьем триместре беременности

Оценка по шкале Апгар (баллы)	Варианты КТГ					
	Основная группа n (%)			Группа сравнения n (%)		
	нормальный n=41	сомнительный n=53	патологический n=8	нормальный n=114	сомнительный n=46	патологический n=2
8-10	38 (94,0%)*	43 (83,0%)*	1 (10,0%)*	113 (99,0%)	44 (96,0%)	1 (50,0%)
4-7	1 (2,0%)	6 (11,0%)*	3 (50,0%)*	1 (1,0%)	2 (4,0%)	1 (50,0%)
1-3	1 (2,0%)	1 (2,0%)*	2 (20,0%)*	0	0	0
0	1 (2,0%)	2 (4,0%)*	3 (30,0%)*	0	0	0
Всего	41 (40,0%)	53 (52,0%)	8 (8,0%)	114 (71,0%)	46 (28,0%)	2 (1,0%)
Примечание: * p<0,05 в сопоставлении с группой сравнения.						

Анализ параметров сомнительных кардиотокограмм выявил, что в основной группе отсутствие акцелераций в течение 40 минут установлено в 41 (35,0%) записи, в группе сравнения – в 61 (54,0%), повышение БЧСС в пределах 170–180 уд. в минуту – в 38 (35,0%) и 10 (19,0%), снижение БЧСС (до 100–110) – в 3 (3,0%) и 1 (2,0%) кардиотокограмм, повышение вариабельности более 25 уд /мин – в 15 (14,0%) и 9 (16,0%), снижение вариабельности менее 5 минут – в 12 (11,0%) и 1 (2,0%) соответственно. Таким образом, при сопоставлении сомнительных

кардиотокограмм в группах оказалось, что у пациенток с нарушением МПК статистически чаще встречалось учащение БЧСС до 160–170 уд. в мин. (p=0,032) и снижение вариабельности до 3–5 с (p=0,043), тогда как у беременных без нарушения МПК наиболее частым вариантом явилось отсутствие акцелераций (p=0,005) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Характеристики параметров сомнительных вариантов КТГ у обследованных пациенток

Параметр	Количество пациенток n (%)		
	Основная группа (n=109)	Группа сравнения (n=54)	P
БЧСС 160-170 уд/мин	38 (35,0%)*	10 (19,0%)	0,03
БЧСС 100-110 уд/мин	3(3,0%)	1 (2,0%)	0,72
Вариабельность более 25	15 (14,0%)	9 (16,0%)	0,62
Вариабельность 5-3 мс	12 (11,0%)*	1 (2,0%)	0,04
Отсутствие акцелераций	41 (35,0%)	33(54,0%)*	0,005

Патологические варианты КТГ зафиксированы у 8 (8,0%) беременных основной и 2 (1,0%) из группы сравнения. Брадикардия менее 100 встречалась у 4 женщин основной и у 1 в группе сравнения, тахикардия более 180 – у 3 и 1 соответственно. Снижение вариабельности менее 3 – у 3 пациенток, пролонгированные децелерации – у 2 только в основной группе (таблица 3.13).

При изучении перинатальных исходов у 8 пациенток основной и 2 группы сравнения с патологическими вариантами КТГ, оказалось, что с оценкой по шкале Апгар 8 баллов родился новорожденный 1 (50,0%) в группе сравнения, 4–7 баллов – 4 (50,0%) ребенка в основной и 1 (50,0%) ребенок в группе сравнения. Оценка 1−3 балла поставлена при рождении 2 (20,0%) детям, антенатальная гибель зафиксирована у 2 (20,0%) новорожденных только в основной группе. Средняя оценка по шкале Апгар среди живорожденных от пациенток с патологическими вариантами в основной группе составила 4,6 (2,4) и в группе сравнения – 6,5 (2,1) баллов (p=0,54).

Таблица 3.13 – Параметры патологических вариантов КТГ у обследованных пациенток

Параметр	Количество пациенток n (%)	
	основная (n=8)	сравнения (n=2)
БЧСС более 180	3 (37%)	1 (50%)
БЧСС менее 100	1 (12%)	1 (50%)
Вариабельность менее 3	2 (25%)	-
Пролонгированные децелерации	2 (25%)	-

При сравнении балльной оценки новорожденных у женщин с патологическими, сомнительными и нормальными вариантами КТГ установлено, что частота асфиксии была значимо выше среди пациенток с патологическими КТГ (<0,001) в обеих группах независимо от наличия или отсутствия нарушения МПК.

3.1.1.5 Клиническое значение уровней регуляторных аутоантител в первом триместре как предикторов нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных женщин

У 264 пациенток в конце первого триместра беременности проанализировано сывороточное содержание 4 регуляторных аутоантител: к PAPP-A, инсулину, коллагену и суммарным фосфолипидам (СФЛ). У 121 (46,0%) беременной выявлено нормальное содержание всех аутоантител (от -10 до +10 условных единиц (ye), у 143 (54,0%) – отклонения: в содержании 1 аутоантитела – у 68 (25,0%), двух – у 42 (16,0%), трех – у 21 (8,0%), у 12 (5,0%) – всех 4 исследуемых аутоантител (рисунок 3.30).

В границах референсных значений находилось 771 (73,0%) из 1056 определений четырех аутоантител. 285 (27,0%) имели отклонения от нормы. Из 143 беременных, имеющих отклонения в содержании аутоантител, у 43 (28,0%) отмечено понижение уровня всех исследованных аутоантител, у 41 (27,0%) – повышение, у 59 (41,0%) – разнонаправленные изменения в содержании аутоантител (рисунок 3.31).

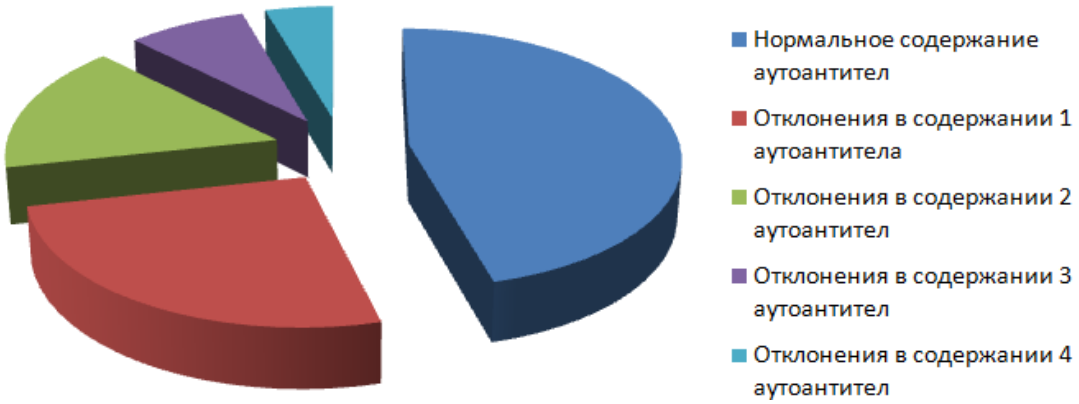


Рисунок 3.30 – Количество пациенток с нормальным и измененным содержанием аутоантител

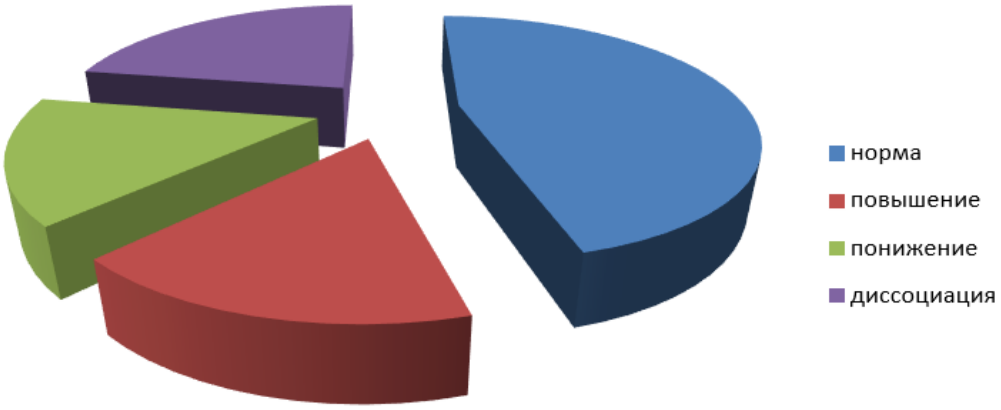


Рисунок 3.31 – Характер изменений аутоантител у обследованных пациенток

При анализе уровней каждого из антител оказалось, что отклонения в содержании АТ к PAPP-A встречались в 99 (37,0%) от числа всех определений, инсулину – в 78 (30,0%), к коллагену – в 61 (23,0%), к СФЛ − в 25 (9,0%) случаях (рисунок 3.32).

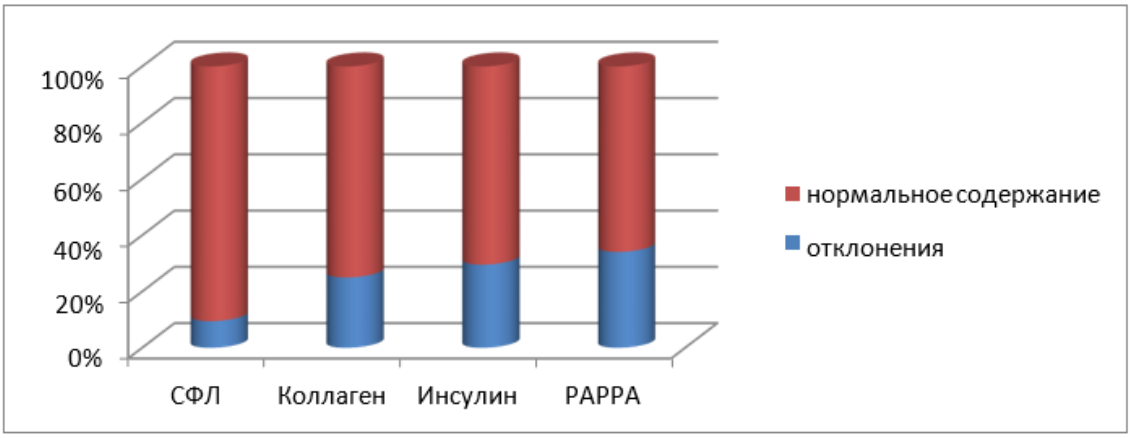


Рисунок 3.32 – Встречаемость нормальных и измененных уровней аутоантител у обследованных пациенток

Сравнительная характеристика содержания регуляторных аутоантител в первом триместре у пациенток основной и группы сравнения

В основной группе нормальное содержание всех аутоантител отмечено у 11 (11,0%) беременных, в группе сравнения – у 110 (68,0%) пациенток (OR 18,53 [95%ДИ 9,21; 37,65] p<0,001), отклонения в содержании обнаружены у 91 (89,0%) и у 52 (32,0%) женщин соответственно: патологические уровни одного из исследуемых аутоантител диагностированы у 28 (27,0%) и 38 (23,0%) беременных (OR 1,04 [95%ДИ 0,59; 1,84] p=0,88), двух – у 32 (31,0%) и 9 (5,4%) женщин (OR 7,77 [95%ДИ 3,51; 17,15] p<0,001), трех – у 21 (21,0%) и у 3 (1,6%) пациенток соответственно. Патологические уровни всех 4 аутоантител выявлены у 12 (12,0%) обследованных только в основной группе (OR 24,2 [95%ДИ 7,17; 81,7] p<0,001) (рисунок 3.33).

Рисунок 3.33 – Отклонения в количестве патологических значений аутоантител у пациенток исследуемых групп

Таким образом, патологическое содержание всех аутоантител статистически значимо чаще выявлено в основной группе (p<0,001). Встречаемость отклонений в содержании одного аутоантитела была сопоставима в группах (p=0,88). Отклонения в содержании 2-х, 3-х и 4-х аутоантител значимо чаще диагностированы в основной группе (p<0,05).

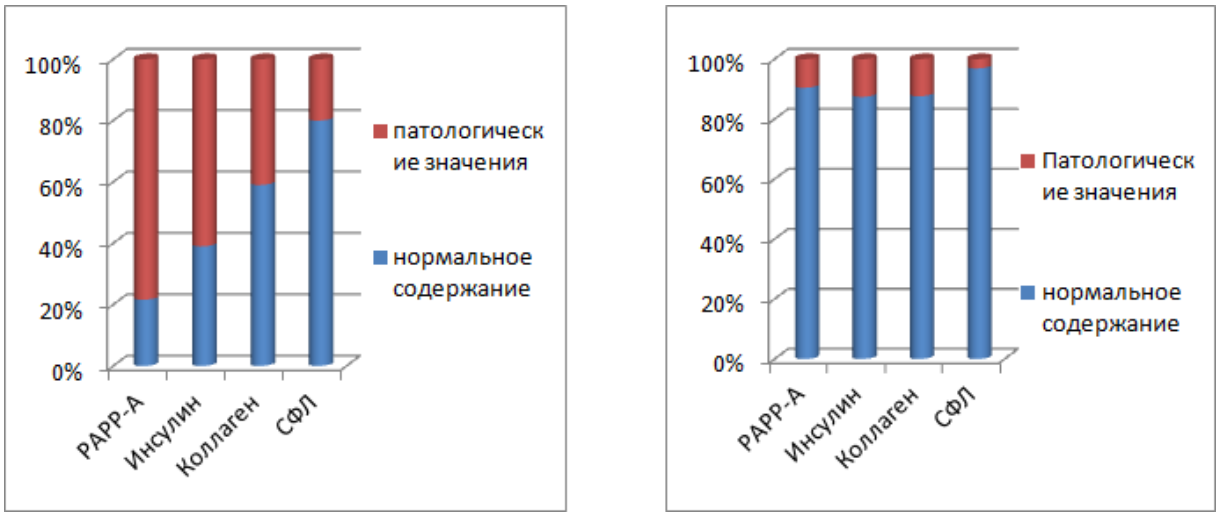
Понижение уровня всех измененных аутоантител обнаружено у 32 (32%) беременных основной группы и 10 (6,0%) пациенток группы сравнения (p<0,001), повышение – у 11 (11,0%) и 32 (19,0%) женщин (0,055), разнонаправленные отклонения (дисбаланс) – у 49 (48%) и 9 (4,0%) соответственно (p<0,001).

Из 408 определений аутоантител в основной группе 211 (52,0%) значений имели отклонения от нормы, в группе сравнения – 72 (11,0%) из 648 (OR 8,73 [95%ДИ 6,39; 11,94] p<0,001): пониженными были 130 (32,0%) и 20 (3,0%) (p<0,001), повышенными – 81 (20,0%) и 52 (8,0%) (p=0,55) определений аутоантител в группах соответственно.

Таким образом, у пациенток с нарушением плацентарного кровотока статистически значимо чаще диагностированы разнонаправленные (p<0,001) значения аутоантител с преобладанием пониженных уровней (p=0,037), тогда как у

беременных без нарушения ПК чаще определялись нормальное или повышенное (p<0,001) содержание исследуемых аутоантител.

При анализе отклонений в содержании каждого из аутоантител у пациенток в группах оказалось, что в основной группе аутоантитела к PAPP-A имели патологические значения в 80 (79,0%), в группе сравнения – в 16 (10,0%) случаях (OR 33,1 [95%ДИ 16,48; 66,75] p<0,001), к инсулину – в 56 (55,0%) и 22 (10,0%) (OR 7,71 [95%ДИ 4,27; 14,07] p<0,001), к коллагену в 41 (40,0%) и 20 (12,0%) (OR 4,77 [95%ДИ 2,58; 8,8] p<0,001), к СФЛ в 20 (20,0%) и 5 (3,0%) определений соответственно (OR 7,65 [95%ДИ 7,77; 21,14] p<0,001) (рисунок 3.34).



Основная группа

Группа сравнения

Рисунок 3.34 – Количество патологических и нормальных уровней аутоантител у пациенток исследуемых групп

Встречаемость каждого из патологических значений исследуемых регуляторных аутоантител в основной группе была статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (p<0,001).

При изучении характера изменений аутоантител оказалось, что в основной группе аутоантитела к PAPA-A были понижены у 23 (23,0%), в группе сравнения – у 3 (2,0%) беременных, повышены – у 57 (56,0%) и 13 (8,0%) соответственно.

Аутоантитела к инсулину имели сниженные значения у 52 (52,0%) и 5 (3,0%), повышенные – у 4 (4,0%) и 18 (11,0%) пациенток, к коллагену – у 15 (15,0%) и 4 (2,0%) были понижены, у 26 (26%) и 16 (10%) повышены. К суммарным фосфолипидам – сниженные значения у 5 (5,0%) женщин только в основной группе, повышенные – у 15 (15,0%) в основной и 5 (3,0%) – в группе сравнения (рисунок 3.35).

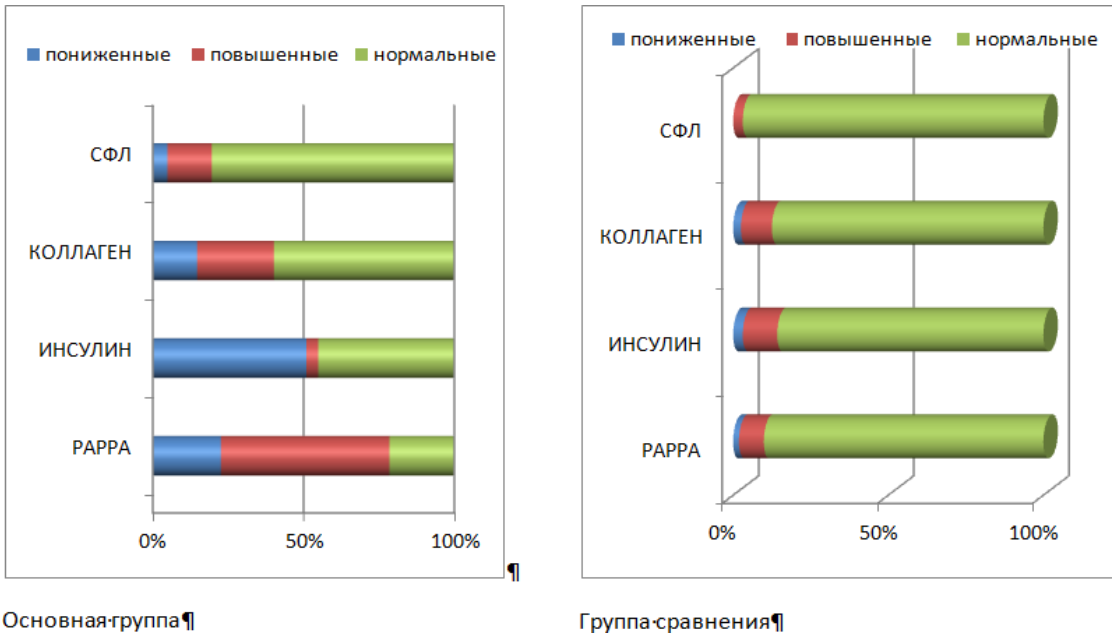


Рисунок 3.35 – Сравнительная характеристика изменений в содержании исследуемых аутоантител в основной и группе сравнения

Изучение характера отклонений аутоантител показало, что у пациенток с нарушением плацентарного кровотока статистически значимо чаще наблюдались отклонения в сывороточном содержании всех 4 исследуемых аутоантител. Для патологических значений аутоантител к инсулину было характерно понижение в 92,0%, повышение в 8,0%, для измененных аутоантител к PAPP-A, коллагену и СФЛ чаще установлено повышение в 71,0%, 63,0% и 75,0% отклонений, понижение – 29,0%, 37,0% и 25,0% случаев соответственно.

3.1.1.6 Показатели артериального давления, пульса и сердечно-сосудистого индекса в динамике гестации у пациенток обследованных групп

Проведен анализ значений систолического и диастолического АД, пульса и их соотношения с расчетом среднего АД и сердечно-сосудистого индекса (отношения АД среднего к пульсу) в каждом триместре беременности у всех обследованных пациенток.

Сравнение показателей артериального давления и пульса в динамике гестации у пациенток обследованных групп

При анализе параметров артериального давления установлено, что систолическое АД в основной группе пациенток с нарушением МПК составило в первом триместре в среднем 115 (12,1) мм рт.ст., в группе сравнения – 110 (11,21) мм рт.ст., во втором триместре – 122 (11,62) и 112 (7,68) мм рт.ст., в третьем триместре – 148,08 (10,1) и 118,3 (8,72) мм рт.ст. соответственно.

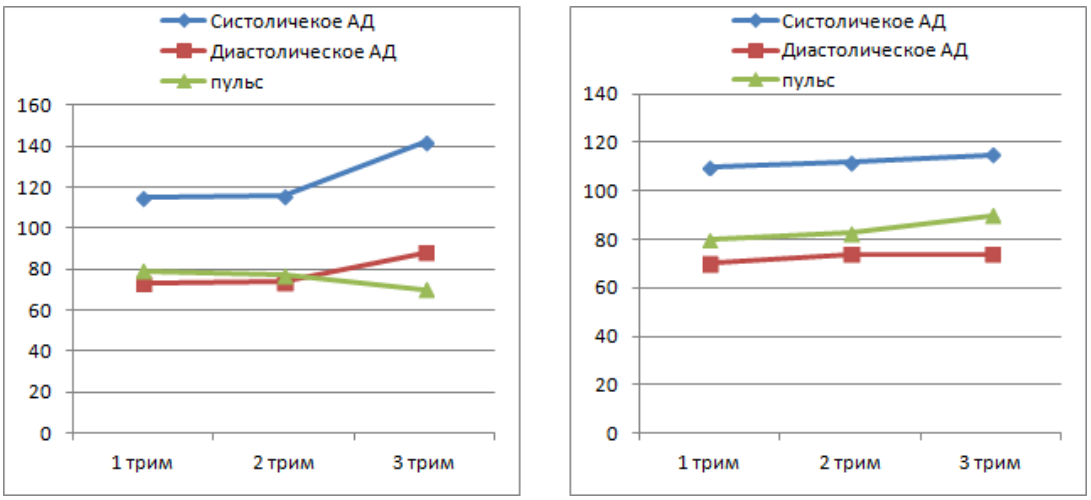
Диастолическое АД в основной группе в первом триместре было в среднем 70,5 (7,1) мм рт. ст., в группе сравнения – 65 (5,88) мм рт. ст., во втором триместре – 74,22 (8,13) и 70 (70,14) мм рт.ст., в третьем триместре – 88,9 (5,72) и 73,06 (5,23) мм рт.ст. соответственно.

Среднее АД (сумма одного систолического АД и двух диастолических, деленная на 3) в первом триместре в основной группе вычислено в среднем 85,3 (8,01) мм рт.ст., в группе сравнения – 80,5 (6,2) мм рт.ст., во втором триместре – 90,6 (8,8) и 84,2 (8,3) мм рт.ст., в третьем триместре – 108,4 (8,2) и 84,12 (7,1) мм рт.ст. соответственно. Частота пульса в основной группе в первом триместре – 74,2 (7,14), в группе сравнения − 72 (6,12), во втором триместре − 73,75 (9,62) и 80 (8,11) уд. в мин, в третьем триместре − 72,6 (6,19) и 89,7 (5,89) уд. в мин. соответственно (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Показатели АД и пульса у пациенток исследуемых групп в динамике гестации

Средние значения M(SD)	Первый триместр		Второй триместр		Третий триместр	
	Группа		Группа		Группа	
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
Систолическое АД, мм рт.ст.	115 (13,3)#	110 (11,21)	122 (11,62)	112, (7,68)	148,08 (11,1)	118,3 (8,72)*
Диастолическое АД, мм рт.ст.	70,5 (7,1)#	65 (5,88)	74,22 (8,13	70 (70,14)	88,9 (5,72)	73,06 (5,23)*
АД среднее, Мм рт.ст.	85,3 (8,01)#	80,5 (6,2)	90,6 (8,8)	84,2 (8,3)	108,4 (8,2)	84,12* (7,1)
Пульс, уд/мин	74,2 (7,14)	72 (6,12)#	73,75 (9,62)	80 (8,11)	72,6 (6,19)	89,7 (5,89)*
Примечание: *p<0,05 в сравнении с соответствующим триместром основной группы; #p<0,05 в сравнении третьим триместром в своей группе.						

При сравнении параметров гемодинамики между пациентками исследуемых групп установлено, что в первом и втором триместрах параметры систолического, диастолического, среднего АД и пульса были сопоставимы в группах (p>0,05), тогда как в третьем триместре значения систолического (p=0,034), диастолического (p=0,041) и среднего (p=0,048) АД в основной группе были выше, чем в группе сравнения, а пульс реже (p=0,046). При сопоставлении АД и пульса по триместрам у пациенток в основной группе выявлен значимый рост систолического (p=0,045), диастолического АД в третьем триместре по сравнению с первым, наряду с умеренным снижение частоты пульса (p=0,66). У беременных группы сравнения диагностирован незначительный рост систолического и среднего АД (p>0,05), стабильное диастолическое АД и статистически значимое увеличение пульса (p=0,048) (рисунок 3.36).



Основная группа Группа сравнения

Рисунок 3.36 – Изменение значений АД и пульса в динамике гестации у пациенток основной и группы сравнения

Учитывая значимые отличия в динамике систолического, диастолического, среднего АД и пульса в третьем триместре между пациентками основной и группы сравнения было проанализировано соотношения данных параметров с помощью расчета сердечно-сосудистого индекса (ССИ – отношение АД среднего к пульсу) для возможности его клинического применения.

Обоснование клинического использования сердечно-сосудистого индекса при беременности для прогнозирования и диагностики нарушений плацентарного кровотока

При анализе показателей сердечно-сосудистого индекса в первом–втором триместрах беременности оказалось, что из 264 беременных у 260 он находился в пределах нормальных значений – от 0,8 до 1,2. У 4 женщин отмечалось его повышение от 1,3 до 1,5. Снижение ССИ менее 0,8 не было зафиксировано ни у одной пациентки. В третьем триместре ССИ диагностирован в диапазоне 0,8–1,2 у 166 (63,0%) беременных. Повышение данного показателя от 1,3 до 1,9 выявлено у 98 (370%) пациенток. Из них от 1,3 до 1,5 – у 85 (87,0%), от 1,3 до 1,7 – у 7 (7,0%), выше 1,7 – у 6 (6,0%) беременных. У 6 (6,0%) дебют повышения ССИ зафиксирован с 27–32 недель, у 42 (43,0%) – с 33–34 недель, у 50 (51,0%) – после 35 недель.

Были проанализированы исходы беременности у пациенток с нормальным и повышенным ССИ в третьем триместре (рисунок 3.37).

Рисунок 3.37 – Распределение пациенток с нормальным и повышенным ССИ

При сравнении осложнений беременности у пациенток с нормальным и повышенным ССИ в третьем триместре установлено, что нарушение МПК встречалось у 94 (96,0%) из 98 беременных со значениями ССИ выше 1,3 и 6 (4,0%) пациенток с показателями 0,8–1,2 ($p<0,001$), ЗРП у − 87 (88,0%) и 10 (6,0%) ($p<0,001$), ГАГ − у 46 (47,0%) и 5 (3,0%) беременных ($p<0,001$), ПЭ – у 32 (32,0%) и 1 (0,6%) ($p<0,001$) женщин, ПР – у 15 (15,0%) и 3 (2,0%) ($p<0,001$) соответственно. Отсутствие осложнений третьего триместра беременности наблюдалось у 6 (6,0%) пациенток с повышенным и 155 (93,0%) с нормальным ССИ ($p<0,001$) (рисунок 3.38).

Таким образом, при повышении ССИ выше 1,3 статистически значимо чаще встречались нарушения МПК, ЗРП, гестационная гипертензия, ПЭ и ПР ($p<0,05$).

Повышение ССИ зафиксировано за 1–2 недели до диагностики нарушения МПК у 59 (59,0%) пациенток, у 19 (19,0%) беременных первоначально было установлено, что нарушение МПК предшествовало повышению ССИ. У 22 (22,0%) женщин рост ССИ и нарушения МПК выявлены одновременно.

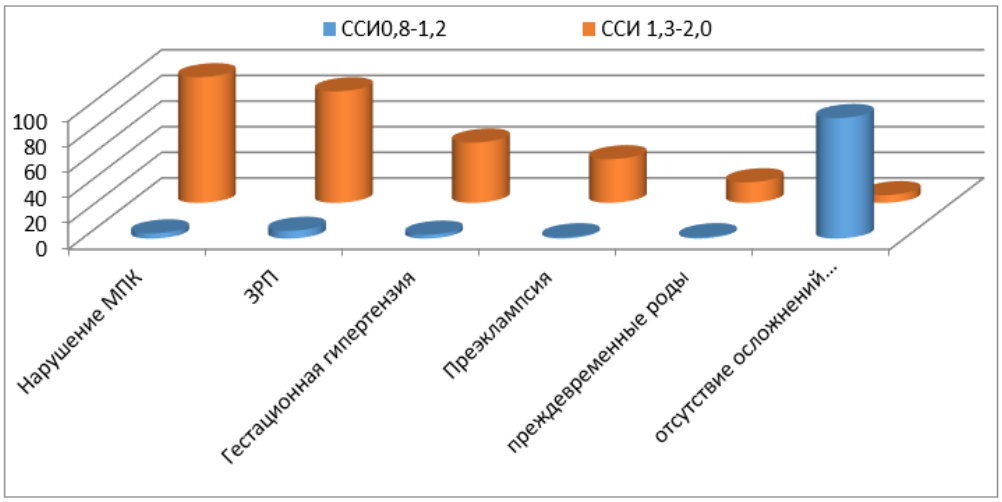


Рисунок 3.38 – Частота гестационных осложнений у пациенток с нормальным и повышенным ССИ в третьем триместре

Анализ значений ССИ у женщин с осложнениями беременности показал, что средние значения ССИ у пациенток с умеренной ПЭ составили 1,51 (0,13) (p=0,004), с тяжелой ПЭ – 1,67 (0,11) (p=0,00004), с гестационной гипертензией 1,41 (0,16) (p=0,045), с ЗРП 1,39 (0,15) (p=0,047), с нарушением плацентарного кровотока -1,38 (0,09) (p=0,011). У беременных без гестационных осложнений значения ССИ были равны 1,02 (0,11), что статистически значимо меньше, чем при вышеперечисленной патологии беременности (p<0,05). Максимальные значения ССИ зафиксированы у пациенток с тяжелой ПЭ (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Значения ССИ при различных осложнениях беременности

Количество пациенток с диагнозами (n)	Из них-количество пациенток с ССИ >1,3 n (%)	Диапазон значений ССИ	Средние значения ССИ M (SD)
Умеренная преэклампсия (n=30)	29 (97%)	1,3-1,8	1,51 (0,13)*
Тяжелая преэклампсия (n=3)	3 (100,0%)	1,5-2,0	1,67 (0,11)*
Гестационная артериальная гипертензия (n=56)	48 (86,0%)	1,2-1,7	1,41 (0,16)*
ЗРП (n=94)	80 (85,0%)	1,1-1,8	1,39 (0,15)*
Нарушение МПК (n=102)	94 (90,0%)	1,3-1,8	1,38 (0,09)*
Беременные без гестационных осложнений (n=155)	4 (2,5%)	0,8 до 1,3	1,02 (0,11)
Примечание: *p<0,05 в сравнении с беременными без гестационных осложнений.			

Совместное нарушение МПК и повышение ССИ выше 1,3 встречалось у 94 (95,0%) беременных, у 4 (5,0%) беременных с повышением ССИ нарушений плацентарного кровотока не диагностировано. У 8 беременных нарушение МПК было диагностировано на фоне нормальных значений ССИ. Из 166 пациенток со значениями ССИ менее 1,3 нарушения МПК диагностированы только в 4 (2,8%) случаях. Из 162 беременных с отсутствием нарушений плацентарного кровотока повышение ССИ отмечено в 6 (3,6%) случаях (рисунок 3.39).

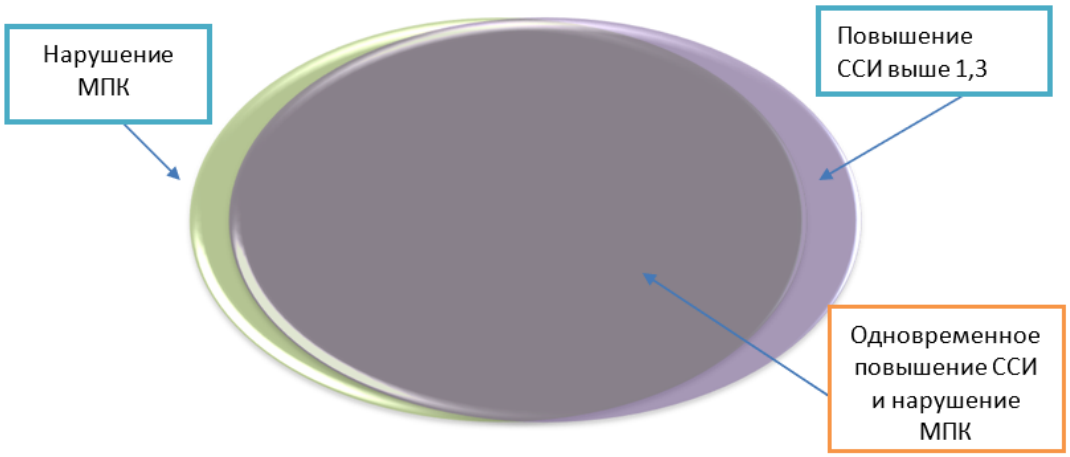
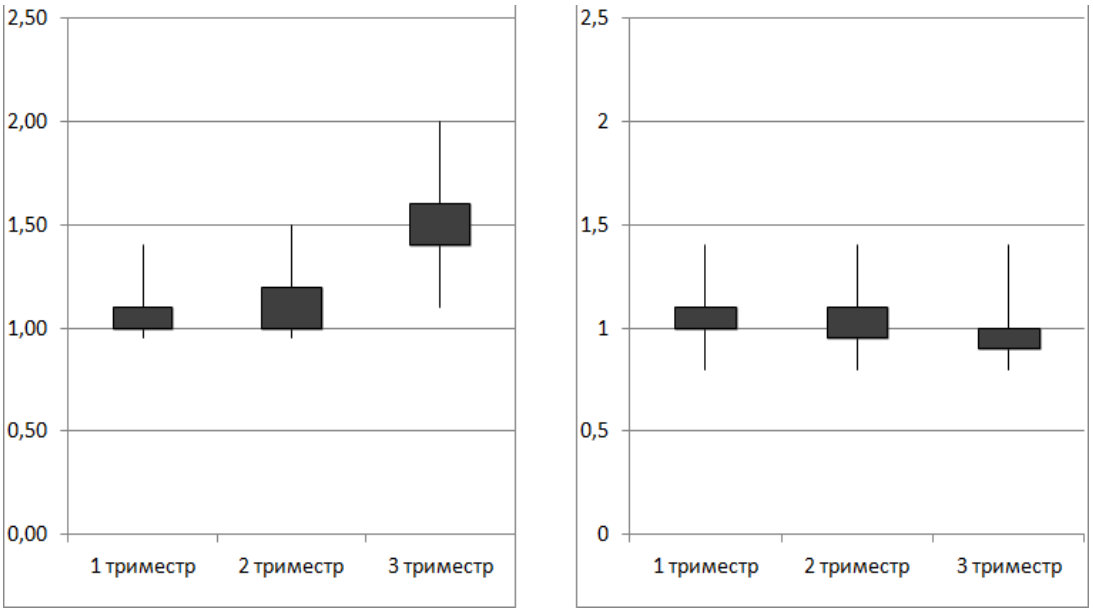


Рисунок 3.39 – Соотношение нарушения плацентарного кровотока и повышенных значений ССИ

При сравнении показателей ССИ у пациенток основной и группы сравнения оказалось, что в первом триместре значении ССИ в основной составили 1,05 (0,11), в группе сравнения − 1,02 (0,09) и были сопоставимы (p=0,83). Во втором триместре отмечался незначительный рост ССИ у пациенток основной группы – 1,19 (0,15), у женщин группы сравнения он не менялся – 1,02 (0,13) (p=0,39), в третьем триместре средние значения ССИ в основной группе составили 1,39 (0,09) и были значимо выше, чем в группе сравнения 0,99 (0,13) (p=0,016).

Сопоставление значений ССИ не выявило различий между первым и вторым триместрами у пациенток в основной группе (p>0,05), тогда как в третьем триместре установлено статистически значимый рост параметров ССИ по

сравнению с первым (p=0,047). В группе сравнения параметры ССИ были сопоставимы во всех триместрах, наблюдалось умеренное снижение ССИ в третьем триместре по сравнению с первым, что было связано с нарастанием пульса со сроком беременности при стабильном АД у пациенток без нарушения МПК (рисунок 3.40).



Основная группа Группа сравнения

Рисунок 3.40 – Динамика изменения ССИ по триместрам у пациенток основной и группы сравнения

У пациенток с нарушением МПК отмечается значимый рост ССИ в третьем триместре по сравнению с первым, тогда как для беременных без нарушения МПК характерны стабильные значения ССИ на протяжении беременности с незначительным снижением в третьем триместре. Регулярный контроль АД, пульса, расчет ССИ дает возможность своевременно зафиксировать его нарастание, заподозрить дебют или прогрессирование нарушений МПК и принять решение о госпитализации и дальнейшей тактике ведения беременности.

Для иллюстрации практического применения ССИ приведены примеры контроля АД, пульса с автоматическим расчетом среднего АД и ССИ у пациенток (рисунок 3.41).

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	дата		САД	ДАД	пульс	АД ср	ССИ
3	09.03.2020	утро	110	70	78	83,33	1,07
4	09.03.2020	вечер	109	69	76	82,33	1,08
5	10.03.2020	утро	112	71	78	84,67	1,09
6	10.03.2020	вечер	113	71	73	85	1,16
7	11.03.2020	утро	111	71	81	84,33	1,04
8	11.03.2020	вечер	111	66	84	81	0,96
9	12.03.2020	утро	114	72	87	86	0,99
10	12.03.2020	вечер	111	74	76	86,33	1,14
11	13.03.2020	утро	112	72	77	85,33	1,11
12	13.03.2020	вечер	111	73	80	85,67	1,07
13	14.03.2020	утро	115	77	88	89,67	1,02

Рисунок 3.41 – Пример контроля ССИ, АД и пульса у пациентки без нарушения МПК с нормальными значениями АД

Как видно из рисунка, у пациентки наблюдается нормальные показатели АД, пульса и ССИ. Беременность у этой женщины протекала физиологически, завершилась родами на сроке 40 недель рождением ребенка весом 3650 с оценкой по шкале Апгар 9 баллов.

Значения ССИ у данной беременной (рисунок 3.42) находятся в пределах нормы, несмотря на периодические подъемы АД. Роды у данной пациентки произошли на сроке 39 недель. Ребенок весом 3590, оценка по шкале Апгар 9 баллов.

	A	B	C	D	E	F	G
2	дата		САД	ДАД	пульс	АД Ср	ССИ
3	12.02.2020	утро	154	88	91	110	1,21
4	12.02.2020	вечер	148	83	98	104,667	1,07
5	13.02.2020	утро	136	88	92	104	1,13
6	13.02.2020	вечер	145	89	88	107,667	1,22
7	14.02.2020	утро	133	78	87	96,3333	1,11
8	14.02.2020	вечер	123	87	97	99	1,02
9	15.02.2020	утро	145	88	95	107	1,13
10	15.02.2020	вечер	150	99	110	116	1,05
11	16.02.2020	утро	150	91	96	110,667	1,15
12	16.02.2020	вечер	151	94	97	113	1,16
13	17.02.2020	утро	159	90	99	113	1,14

Рисунок 3.42 – Пример контроля АД, пульса и ССИ у беременной без нарушения МПК с хронической артериальной гипертензией

Как видно из рисунка 3.43, у пациентки еще на фоне нормальных цифр АД наблюдается нарастание ССИ. Женщина госпитализирована на сроке 34 недели с клиникой тяжелой ПЭ в сочетании с нарушением МПК и задержкой роста плода. Произведено экстренное кесарево сечение в 35 недель. Новорожденный массой тела 2150 г с оценкой по шкале Апгар 6 баллов.

	A	B	C	D	E	F	G	H
2	дата		САД	ДАД	Пульс	АД ср	**ССИ**	
3	10.10.2020	утро	132	78	78	96	**1,23**	
4	10.10.2020	вече	128	76	77	93,33	**1,21**	
5	11.10.2020	утро	136	88	76	104	**1,37**	
6	11.10.2020	вече	134	84	72	100,7	**1,4**	
7	12.окт	утро	133	78	66	96,33	**1,46**	
8	12.10.2020	вече	123	87	73	99	**1,36**	
9	13.10.2020	утро	145	88	76	107	**1,41**	
10	13.10.2020	вече	150	99	80	116	**1,45**	
11	14.10.2020	утро	150	91	76	110,7	**1,46**	
12	14.10.2020	вече	151	94	77	113	**1,47**	
13	15.10.2020	утро	150	96	66	114	**1,73**	

Рисунок 3.43 – Пример контроля АД, пульса, ССИ у беременной с нарушением МПК и преэклампсией

Таким образом, повышение ССИ в третьем триместре, диагностированное у большинства (94%) пациенток с нарушением МПК, позволяет рекомендовать его определение для диагностики и прогнозирования нарушений МПК.

3.1.1.7 Сравнительный анализ содержания витамина Д, Омега-3 индекса, гомоцистеина, магния и прогестерона у беременных женщин с нарушением и без нарушения маточно-плацентарного кровотока

Значимая разница в результатах обследования беременных с нарушениями и без нарушений МПК позволила сделать предположение о различиях в обменных процессах пациенток. Для выявления метаболических отклонений у пациенток с

последующим нарушением МПК в первом триместре беременности у всех было определено содержание в крови прогестерона и витамина Д3, у 86 женщин – гомоцистеина и у 38 – Омега-3 индекса. Произведен подсчет суммы баллов дефицита магния в соответствии с опросником ЮНЕСКО [22]. Выбор исследуемых показателей основывался на анализе данных литературы в отношении субстанций, естественных для организма и необходимых для обеспечения качественного плацентарного кровообращения.

Определение витамина Д (25(OH)-Д у 264 беременных показало, что его значения находились в пределах от 4 до 43 нг/мл, среднее содержание было 18,6 (5,5) нг/мл. Нормальный уровень (более 30 нг/мл) установлен у 21 (8,0%) пациентки, недостаток (20–30 нг/мл) – у 173 (66,0%), дефицит (менее 20 нг/мл) – у 70 (26,0%) беременных (рисунок 3.44). Значения витамина Д3 в пределах нормы определялись у 2 (2,0%) женщин основной и 19 (12,0%) группы сравнения (p=0,005), недостаток установлен у 23 (23,0%) и 131 (81,0%) пациенток (p<0,001), дефицит – у 77 (76,0%) и 12 (7,0%) соответственно (p<0,001).

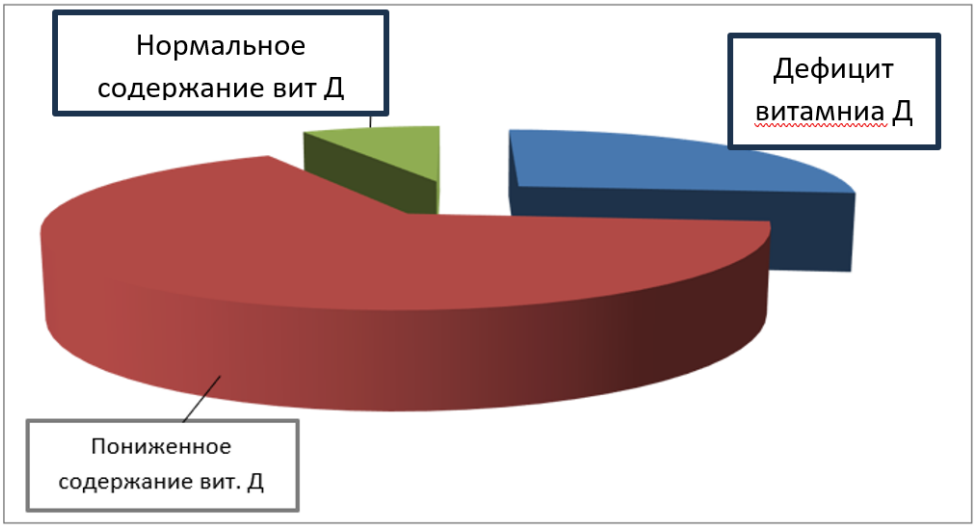


Рисунок 3.44 – Содержание витамина Д3 у обследованных пациенток

В основной группе содержание витамина Д3 находилось в диапазоне от 4 до 31 нг/мл, средние значения составили 11,61 (4,47) нг/мл, в группе сравнения – от 13 до 43, в среднем – 28,34 (5,09) нг/мл (p=0,043) (рисунок 3.45).

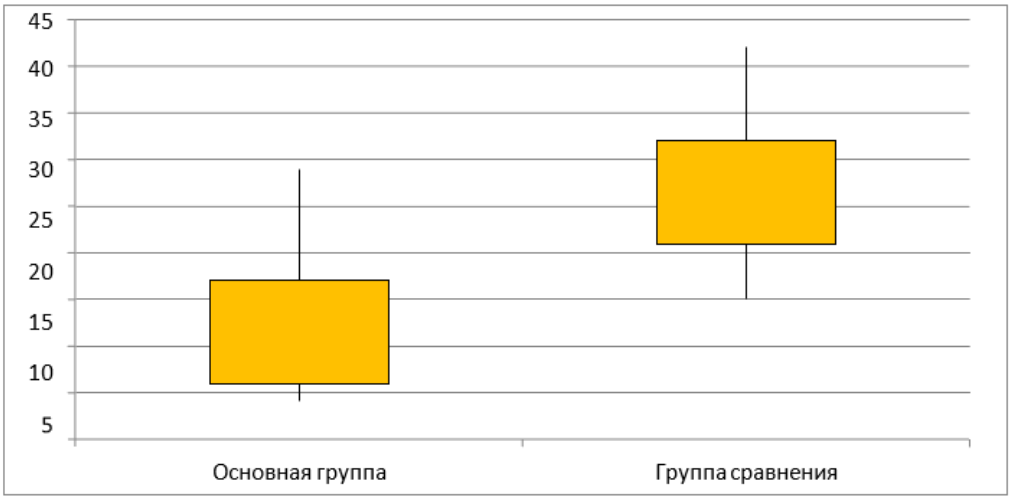


Рисунок 3.45 – Содержание витамина Д3 у пациенток исследуемых групп

Таким образом, у беременных основной группы значимо чаще диагностирован дефицит (p<0,001) витамина Д3, чем в группе сравнения.

Определение концентрации прогестерона в крови в 10–12 недель проведено у 264 беременных.

Содержание прогестерона в пределах нормы (80–110 нмоль/литр) диагностировано у 229 (87,0%) пациенток, у 32 (12,0%) понижение, у 3 (1,0%) − повышение. Среднее содержание прогестерона было 90,92 (12,11) нмоль/л.

В основной группе снижение содержания прогестерона менее 80 нмоль/л установлено у 28 (28,0%), в группе сравнения – у 2 (1,0%) беременных (p<0,001), повышение выше 110 ннмоль/л отмечалось у 3 (2,0%) пациенток группы сравнения (p=0,26) (рисунок 3.46). Значения прогестерона в основной группе находились в диапазоне от 67 до 103 нм/л, среднее содержание составило 81,78 (5,22), в группе сравнения – от 83 до 121 ннмоль/л, в среднем – 101,17 (8,21) ннмоль/л (p=0,046). Таким образом, у женщин с последующим нарушением МПК содержание прогестерона в крови было значимо ниже, чем в группе сравнения.

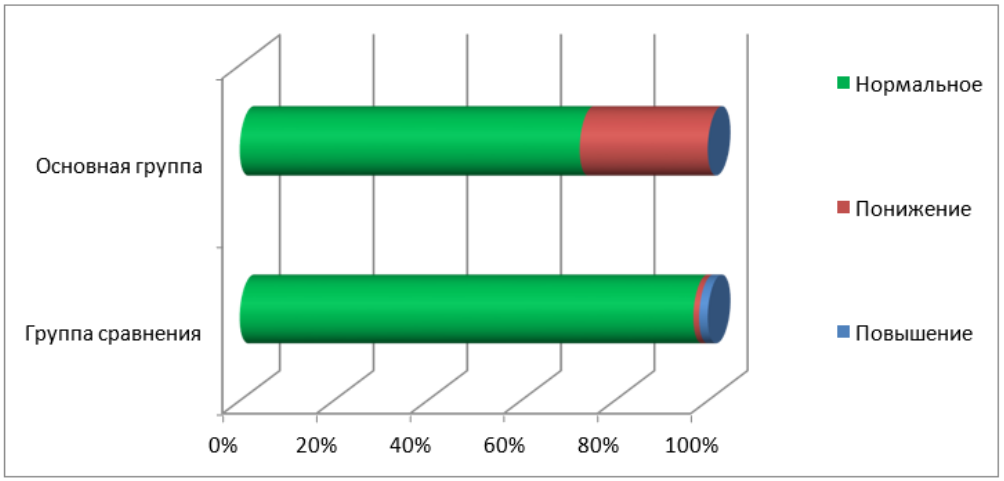


Рисунок 3.46 – Содержание прогестерона у женщин обеих групп (нмоль /мл)

Определение гомоцистеина проведено у 44 беременных основной группы и 42 женщин группы сравнения. Его содержание находилось в диапазоне от 3,8 до 15, в среднем − 6,51 (2,6) мкмоль/л. В основной группе уровень гомоцистеина колебался от 6,2 до 16, в среднем – 8,83 (1,64), в группе сравнения – от 3,8 до 12, в среднем − 4,40 (0,57) мкмоль/л (p=0,011) (рисунок 3.47), в рамках референсных значений (4,6 до 12,4 мкмоль/л) гомоцистеин находился у 89 (88,0%) пациенток основной и 159 (97,0%) группы сравнения (p<0,001).

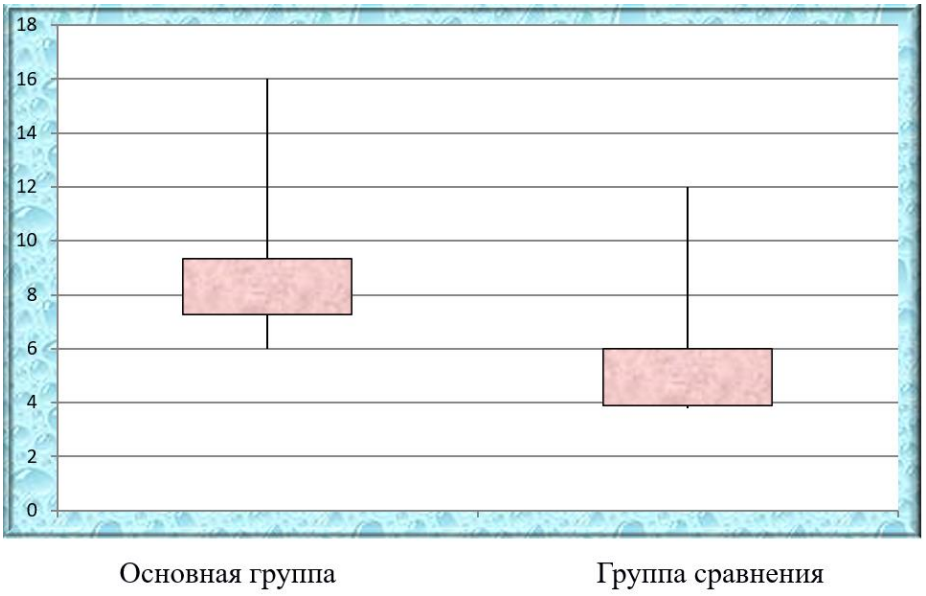


Рисунок 3.47 – Содержание гомоцистеина у женщин основной и группы сравнения (мкмоль/л)

Исследование Омега-3 индекса было проведено у 21 беременной основной и 17 женщин группы сравнения. Средние значения Омега-3 индекса составили 7,72 (1,03): в основной группе – 6,73 (0,81) в группе сравнения – 8,86 (0,68) (p=0,045). Значение Омега-3 индекса у пациенток основной группы был значимо меньше, чем в группе сравнения.

Диагноз дефицита магния (Е61.2 по МКБ-10) устанавливается на основании имеющегося снижения уровня магния в сыворотке менее 0,8 ммоль/л при биохимическом анализе крови и/или суммарной балльной оценкой, полученной в результате использования стандартизованного опросника по выявлению дефицита магния [22].

Анализ клинического дефицита магния, проведенный у 264 пациенток в соответствии с опросником ЮНЕСКО, выявил отсутствие признаков дефицита магния (0–17 баллов) у 77 (29,0%) беременных. Признаки дефицита магния (18–37 баллов) имели 167 (62,0%), выраженного дефицита (более 38 баллов) – 20 (9,0%) беременных (рисунок 3.48).

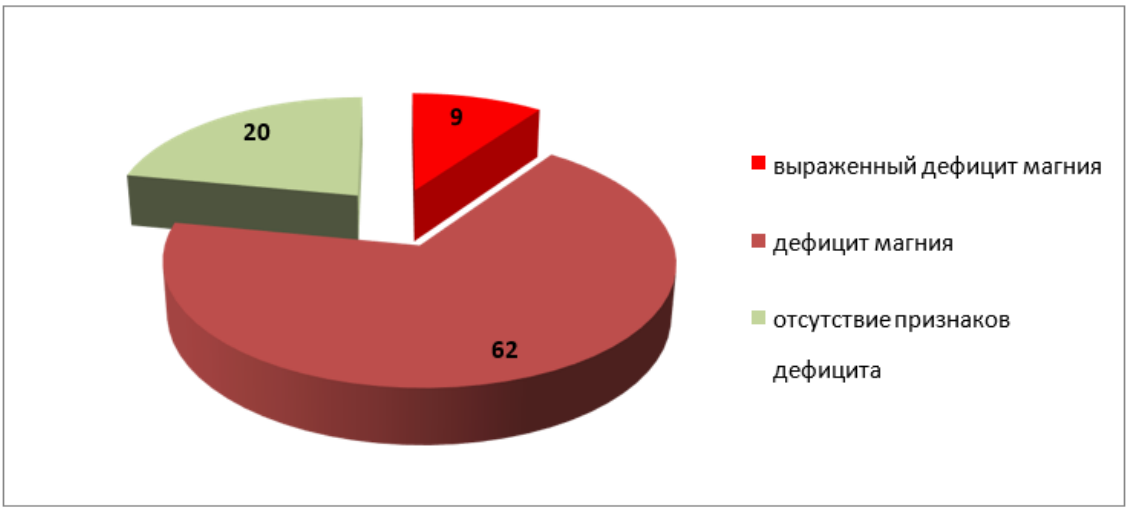


Рисунок 3.48 – Распределение беременных по клиническим признакам дефицита магния в соответствии с опросником ЮНЕСКО

Признаки нормального содержания магния диагностированы у 4 (4,0%) беременных основной и 68 (42,0%) группы сравнения (p<0,001), дефицит магния

был определен у 78 (77,0%) и 94 (58,0%) (p<0,001) пациенток, выраженный дефицит – у 20 (20,0%) женщин только основной группы (p<0,001) (рисунок 3.49).

Средний балл в соответствии со шкалой выявления дефицита магния в основной группе составил 28,53 (6,05), в группе сравнения − 13,05 (4,47) (p=0,04).

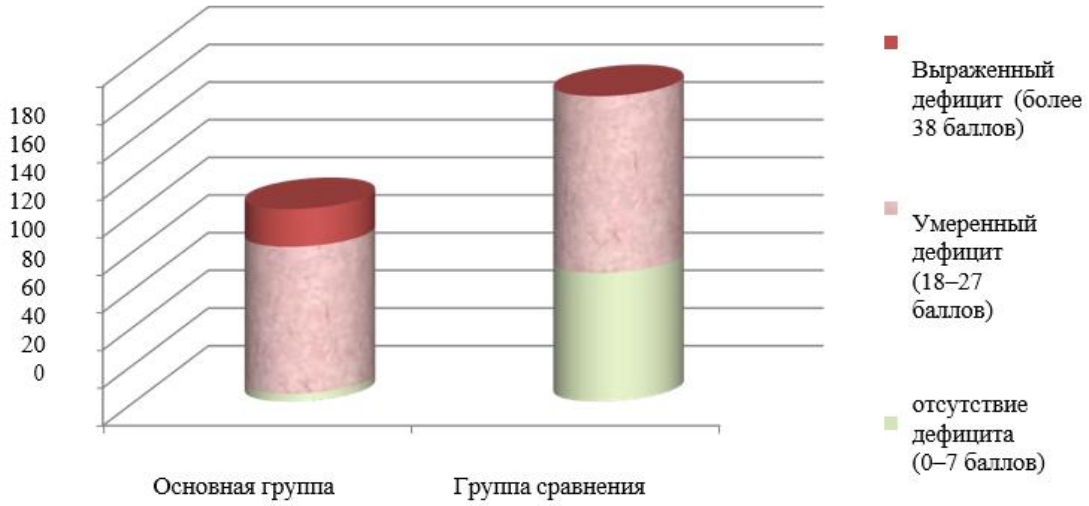


Рисунок 3.49 – Клинические признаки дефицита магния у пациенток основной и группы сравнения

Таким образом, сравнительный анализ метаболических особенностей у пациенток исследуемых групп подтвердил наличие у женщин с последующим развитием нарушения МПК дефицит витамина Д3, прогестерона, метильных групп, магния и снижение Омега-3 индекса по сравнении с беременными без нарушений МПК (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Данные дополнительного обследования пациенток

Данные дополнительного обследования	Основная группа, M(SD) n=102		Группа сравнения, M(SD) (n=162)	
	Диапазон значений	M (SD)	Диапазон значений	M (SD)
Витамин Д, нг/мл	4-31	11,61 (4,47)	13-43	28,3 (5,09)*
Прогестерон, нмоль/литр	67-103	81,78 (5,22)	83-121	101,17*
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,2-16	8,83 (1,64)	3,8-12	4,4 (0,57)*
Омега-3 индекс	5,6-8,2	6,73 (0,81)	7,1-10,1	-8,86 (0,68)*
Магний (балл)	15-42	28,53(6,05)	5-23	13,05 (4,47)*
Примечание: *p<0,05 по сравнению с основной группой.				

3.1.1.8 Заключение по результатам обследования пациенток с последующим развитием и без развития нарушений маточно-плацентарного кровотока

Анализ данных обследования и течения беременности у 102 пациенток основной группы (с нарушением) и 164 женщин группы сравнения (без нарушения МПК) в третьем триместре позволил выявить значимые различия между этими группами с первого триместра.

У пациенток с последующим возникновением нарушений МПК уже в первом триместре имелись значимо более частое снижение содержания гемоглобина менее 115 г/л, PAPP-A и ХГЧ менее 0,7 МоМ, повышение сахара более 5,1 г/л, ТТГ более 2,5 мМе/мл, фибриногена более 4 г/л, ПИ маточных артерий более 2. У них установлено более частое отягощение акушерского и соматического анамнеза, диагностирована большая частота осложнений первого триместра беременности: раннего токсикоза, угрожающего выкидыша, ОРЗ, кольпита, инфекции мочевых путей. Для пациенток с последующим развитием нарушений МПК удалось установить отличительные параметры КТГ на сроках 16 недель, выражающиеся в снижении STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, уменьшении продолжительности ЭВВ менее 3 мин. и повышении ЭНВ более 5 мин., и в 20 недель – снижение STV менее 4 мс; LTV менее 45 мс; преобладание ЭНВ над ЭВВ. Тогда как при отсутствии развития нарушений МПК на сроках 16–20 недель для 81,0% беременных было характерны значения STV более 3,2 мс, LTV более 37 мс, преобладание ЭВВ над ЭНВ.

При последующем нарушении плацентарного кровотока уже в первом триместре значимо чаще встречались патологические значения аутоантител к PAPP-A в 79,0%, к инсулину в 55,0%, коллагену в 41, к СФЛ в 20,0% определений, что еще раз свидетельствует о формировании патогенетической основы для будущей гестационной патологии задолго до ее клинической манифестации.

При изучении отличительных особенностей сердечно-сосудистого индекса у пациенток с развитием нарушений МПК оказалось, что его прогностическое использование возможно только после 20-й недели беременности, когда возможно

отследить динамику изменения ССИ со сроком. Применение его для прогнозирования расстройства МПК мало пригодно в первом триместре беременности. Но для большей его эффективности необходимо знать исходные значения ССИ с ранних сроков.

Данные наблюдения позволили сделать вывод, что у пациенток с последующим развитием нарушения маточно-плацентарного кровотока имеются клинико-метаболические особенности, выявление и коррекция которых в максимально ранние сроки, вероятно, позволит улучшить перинатальные исходы.

Установлено, что у пациенток с последующим развитием нарушений плацентарного кровотока статистически чаще встречается недостаток витамина Д3, прогестерона, магния, снижение Омега-3 индекса и повышение гомоцистеина по сравнению с беременными без нарушений МПК, что позволило определить возможные точки приложения для медикаментозного воздействия.

Первоочередной задачей в свете такого понимания проблемы является раннее выделение пациенток с наличием риска нарушений маточно-плацентарного кровообращения для проведения у них своевременных профилактических мероприятий. Мы посчитали сделать это возможным на основании выявления значимых предикторов расстройства МПК с определением величины вклада каждого из факторов и их суммы и формирования балльной шкалы риска с возможностью использования онлайн-калькулятора.

3.1.2 Раздел Б. Разработка новой шкалы риска нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных женщин

3.1.2.1 Формирование новой шкалы риска нарушения МПК и плацентарной недостаточности

После сравнительного анализа данных анамнеза, обследования и течения первого–второго триместров пациенток с нарушением и без нарушения плацентарного кровотока в третьем триместре произведен отбор предикторов для

прогностической модели развития неблагоприятных перинатальных исходов, ассоциированных с нарушением МПК и плацентарной недостаточностью (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Предикторы риска нарушения МПК и плацентарной недостаточности, включенных в разработанную прогностическую шкалу

Факторы риска	ОШ (95%ДИ)
Настоящая беременность	
Повышение ПИ с одной стороны более 2,5	9,87 (5,17;18,83)
Повышение PPAP-A более 2 МоМ	5,2 (1,1;42,4)
Повышение ХГЧ более 2 МоМ	1,7 (0,2;15,6)
Понижение PAPP-a менее 0,7МоМ	9,36 (3,7;23,6)
Понижение ХГЧ менее 0,7 МоМ	6,3 (2,45;16,4)
Гемоглобин 110-115 Менее 115 в г/л	4,49 (2,56;10,79) 5,79 (1,27;11,26)
Повышение ТТГ более 2,5 менее 4,3 Более 4,3	5,99 (2,85;12) 10,12 (1,2;85,3)
Сахар более 5,1	2,82 (1,22;6,5)
Фибриноген более 4 г/л	3,1(1,65;5,88)
Количество ночных мочеиспусканий >1	11,9 (6,33;22,01)
Ранний токсикоз средней и тяжелой степени	4,13 (1,53;11,48)
Угрожающий выкидыш	2,05 (1,22;7,77)
Острая инфекция: ОРЗ Пиелонефрит Кольпит	3,79 (1,27;11,56) 3,1 (2,39;19,51) 3,3 (2,22;12,98) 1,21 (1,12;21,5)
Акушерский анамнез	
Преэклампсия	12,7 (2,82;28)
ЗРП (без преэклампсии)	9,6 (4,06;23)
Первая беременность	1,6 (1,4;7,2)
преждевременные роды	10,6(2,33;48)
Антенатальная гибель плода	4,3 (3,9;47,7)
Неразвивающиеся беременности / выкидыши	3,9 (1,04;38,8)
Вес женщины при рождении менее 3000 кг	7,6 (3,55;16,2)
Соматический анамнез	
ХАГ, СД, варикозная болезни, пиелонефрит, патология ЖКТ	2,4-7,18 (1,95;13)
Курение	4,49 (2,38;8,1)
ИМТ более 25	2,17 (1,56;4,09)
ИМТ более 30	5,12 (1,35;19,42)

В качестве предикторов включались только те данные течения и результаты обследования в первом триместре, для которых OR (отношение шансов) было больше 1 при ДИ, не включающем 1.

Далее проведено предиктивное моделирование с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов rms 5.1-4, car 3.0-5, epitools 0.5-10 и pROC 1.16.2.

Полученная с использованием метода LASSO бинарная логистическая регрессионная модель характеризовалась низким значением информационного индекса Акаике (AIC=91,37), высоким С-индексом (С=0,995) и коэффициентом детерминации Найджелкерке (R2 0,91). Для отбора предикторов в логистическую регрессионную модель и оценки размера эффектов использовался метод LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator, гиперпараметр α=0,95). Производился контроль мультиколлинеарности предикторов: критическим для включения переменной в итоговую модель было значение фактора инфляции дисперсии (VIF) меньшее 5. На основе полученных LASSO-оценок регрессионных коэффициентов, после перевода этих коэффициентов в баллы, разработана балльная шкала прогноза нарушений маточно-плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности (таблица 3.18). Риск рассчитывался для каждой пациентки (линейный предиктор). Сумма баллов использовалась для изучаемых исходов в качестве предиктора – в логистические регрессионные модели, модели пропорциональных шансов и полиномиальную регрессионную модель в зависимости от типа зависимой переменной.

Шкала, полученная в результате перевода регрессионных коэффициентов в баллы, характеризовалась более низким значением информационного индекса Акаике (AIC=42,37), а также снижением С-индекса (С=0,994) и небольшим увеличением коэффициента детерминации (R2=0,94).

Таблица 3.18 − Балльная оценка факторов риска, включенных в разработанную прогностическую шкалу

Факторы риска	Балл
Течение и данные обследования в первом триместре	
Повышение ПИ с одной стороны более 2,5	12
Повышение PPAP-A более 2 МоМ	4
Повышение ХГЧ более 2 МоМ	2
Понижение PPAP-A менее 0,7МоМ	10
Понижение ХГЧ менее 0,7 МоМ	6
Гемоглобин 110-115 г/л	1
менее 115 г/л	3
Повышение ТТГ более 2, 5 менее 4,3 нмоль/л	4
Более 4,3 нмоль/л	6
Сахар 5,1 и более ммоль/л	1
Фибриноген более 4 г/л	3
Количество ночных мочеиспусканий >1	5
Ранний токсикоз средней и тяжелой ст	5
Угрожающий выкидыш	3
Острая инфекция (ОРЗ, пиелонефрит, кольпит)	3
Максимум по первому триместру	57
Акушерский анамнез	
Преэклампсия в анамнезе	14
ЗРП в анамнезе (без преэклампсии)	6
Первая беременность	2
Преждевременные роды в анамнезе	2
Антенатальная гибель плода	6
Неразвивающиеся беременности ИЛИ выкидыши в анамнезе	5
Вес женщины при рождении менее 3000 кг	2
Максимум по акушерскому анамнезу	31
Соматический анамнез	
ХАГ, СД, варикозная болезнь, пиелонефрит, патология ЖКТ	1 (каждое заболевание)
Курение	2
ИМТ более 25	2
ИМТ более 30	4
Максимум по соматическому анамнезу	13

Понижение содержания PlGF и отклонения в содержании аутоантител к PAPP и инсулину, СФЛ и к коллагену также ассоциировалось с увеличением риска нарушений МПК, но добавление в модель этих показателей в качестве дополнительных предикторов не приводило к значимому улучшению качества

шкалы и характеризовалось снижением предиктивной ценности при учете количества предикторов (AIC=47,8; C=0,997; R2=0,91).

Проведена оценка вероятности развития нарушений маточно-плацентарного кровообращения в зависимости от суммы баллов (рисунок 3.50).

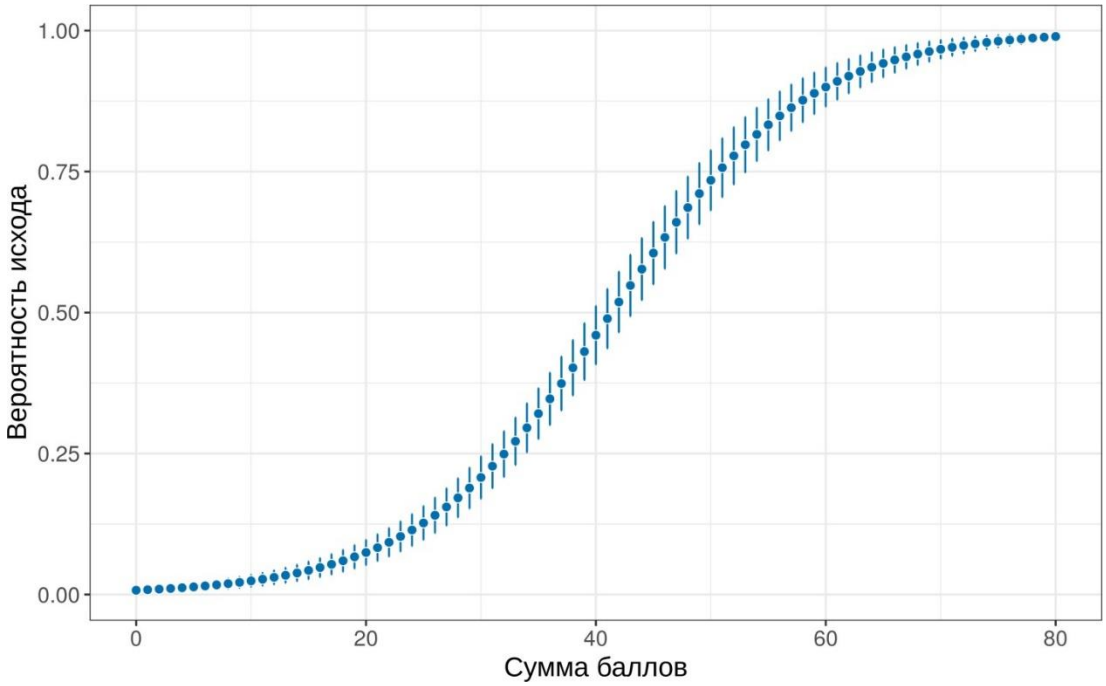


Рисунок 3.50 − Оценки вероятностей развития нарушений маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре беременности в зависимости от суммы баллов

Как видно из рисунка, при сумме баллов менее 16, вероятность развития нарушения МПК составляет от 0% до 5%, при сумме баллов от 17 до 27 риск развития нарушения МП – от 5% до 25%, при сумме баллов более 27 риск развития нарушении МПК превышает 25%.

Для оценки диагностических характеристик разработанной шкалы использовали точность, чувствительность и специфичность, а также предсказательную ценность положительного (PPV) и отрицательного результата (PNV) (с соответствующими 95% доверительными интервалами).

Полученная модель характеризовалась высокой чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования развития нарушений МПК (таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Диагностические характеристики шкалы в отношении прогнозирования нарушения МПК

Характеристика	Пороговое значение суммы баллов (оценка вероятности)	
	17-27 б (5-25%)	>27 б (>25%)
Точность	94%	96,3%
Чувствительность	88,6%	92,1%
Специфичность	95,6%	98,1%
PPV	84,7%	95,1%
NPV	3,2%	3,1%

Для оценки качества полученных моделей (для всех изучаемых исходов) использовались информационный критерий Акаике (AIC), C-индекс и R2 Найджелкерке. Также производилась оценка AUC (с соответствующими 95% доверительными интервалами) и парциальных AUC (pAUC) в областях максимальной (90% – 100%) чувствительности и специфичности.

По результатам ROC-анализа и парциальных значений AUC (рисунок 3.51) общий AUC модели составил 0,99 (95%ДИ: 0,98–1,00), R2 Найджелкерке – 0,62.

Кроме прогнозирования нарушения МПК, была изучена предсказательная способность шкалы в отношении риска развития ПЭ, ЗРП и ГАГ, а также асфиксии, антенатальной гибели и заболеваемости новорожденного. Общий AUC модели для ЗРП составил 0,99 (95%ДИ: 0,99-1,00), R2 Найджелкерке – 0,92, для ПЭ – 0,90 (95%ДИ: 0,86-0,95), R2 и 0,41, для ГАГ – 0,84 (95%ДИ: 0,80-0,89), R2 и 0,29 соответственно (рисунок 3.52).

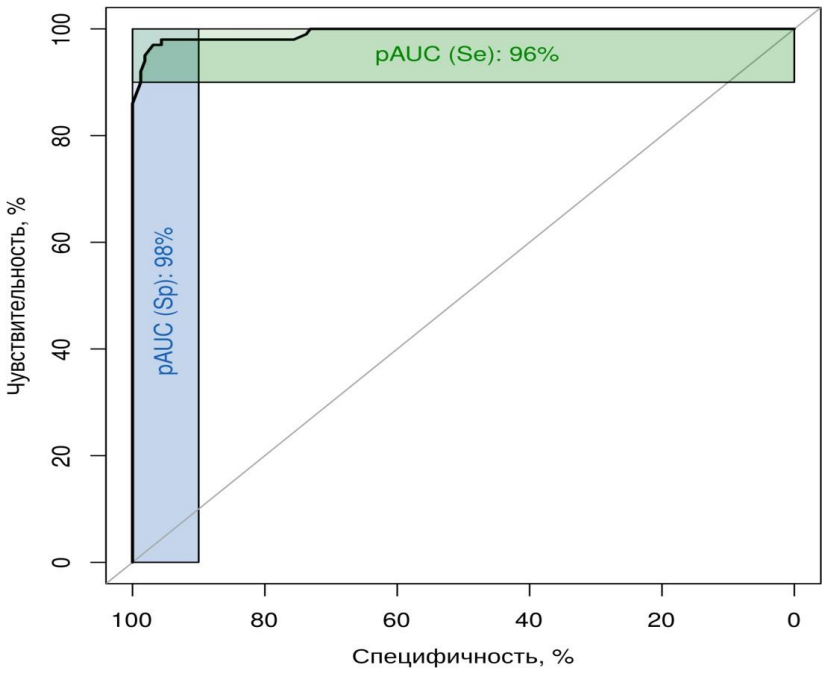


Рисунок 3.51 – ROC-кривая для оценок вероятностей развития нарушения МПК (при сумме баллов более 27)

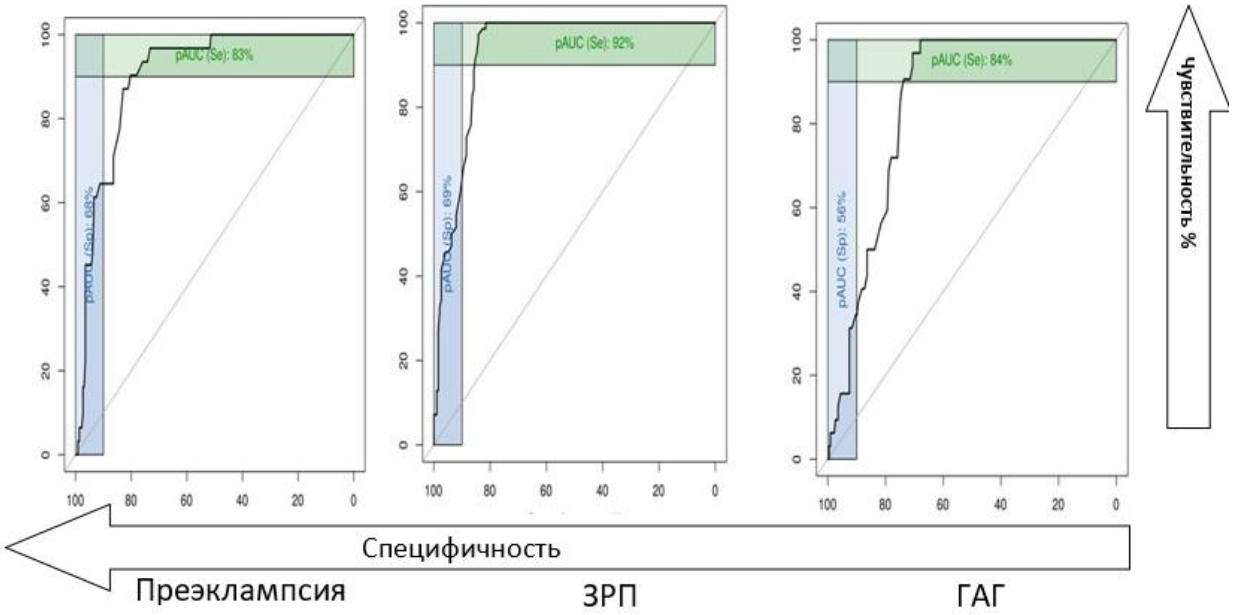


Рисунок 3.52 – ROC-кривые для оценок вероятности развития ПЭ, ЗРП и ГАГ, полученных с использованием предлагаемой шкалы риска

Выведена зависимость массы тела при рождении в зависимости от суммы баллов (оценки были получены с использованием полиномиальной регрессионной модели второго порядка) на основании регрессионного уравнения:

МТ = 3039,81 – 6851,49 × СБ+ 257,33 × СБ (R2 = 0,55),

где МТ – масса тела (г); СБ – сумма баллов.

Нарастание количества баллов по предлагаемой шкале было ассоциировано с понижением массы плода, а также со снижением его оценки по шкале Апгар. При сумме баллов выше 27 большинство детей имело массу тела менее 3 кг (рисунок 3.53).

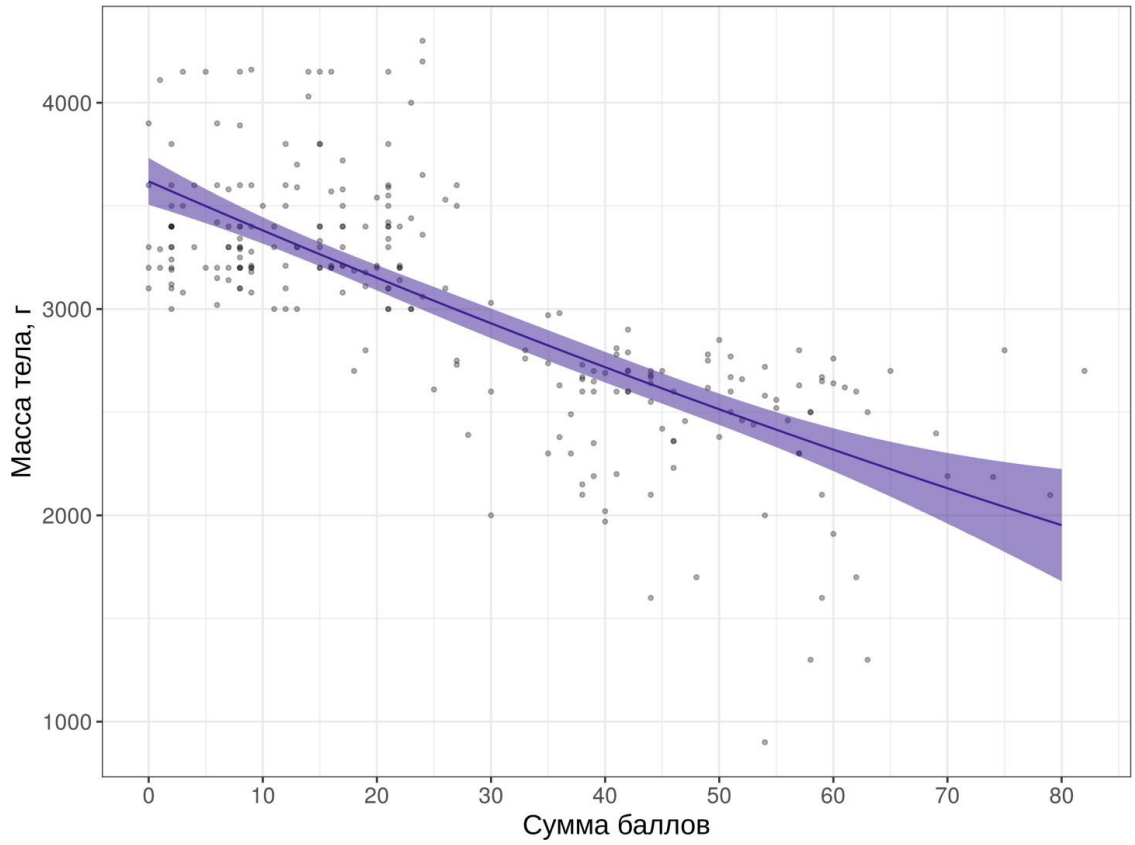


Рисунок 3.53 – Оценки массы тела ребенка при рождении (с 95%ДИ) в зависимости от суммы баллов, полученных с использованием полиномиальной модели второго порядка

Вероятность рождения ребенка менее 7 баллов по Апгар увеличивалось при сумме баллов выше 20 (рисунок 3.54). Значения оценок кумулятивных

вероятностей для шкалы Апгар получены с использованием модели пропорциональных шансов (ОШ = 0,925, 95%ДИ: 0,909-0,939).

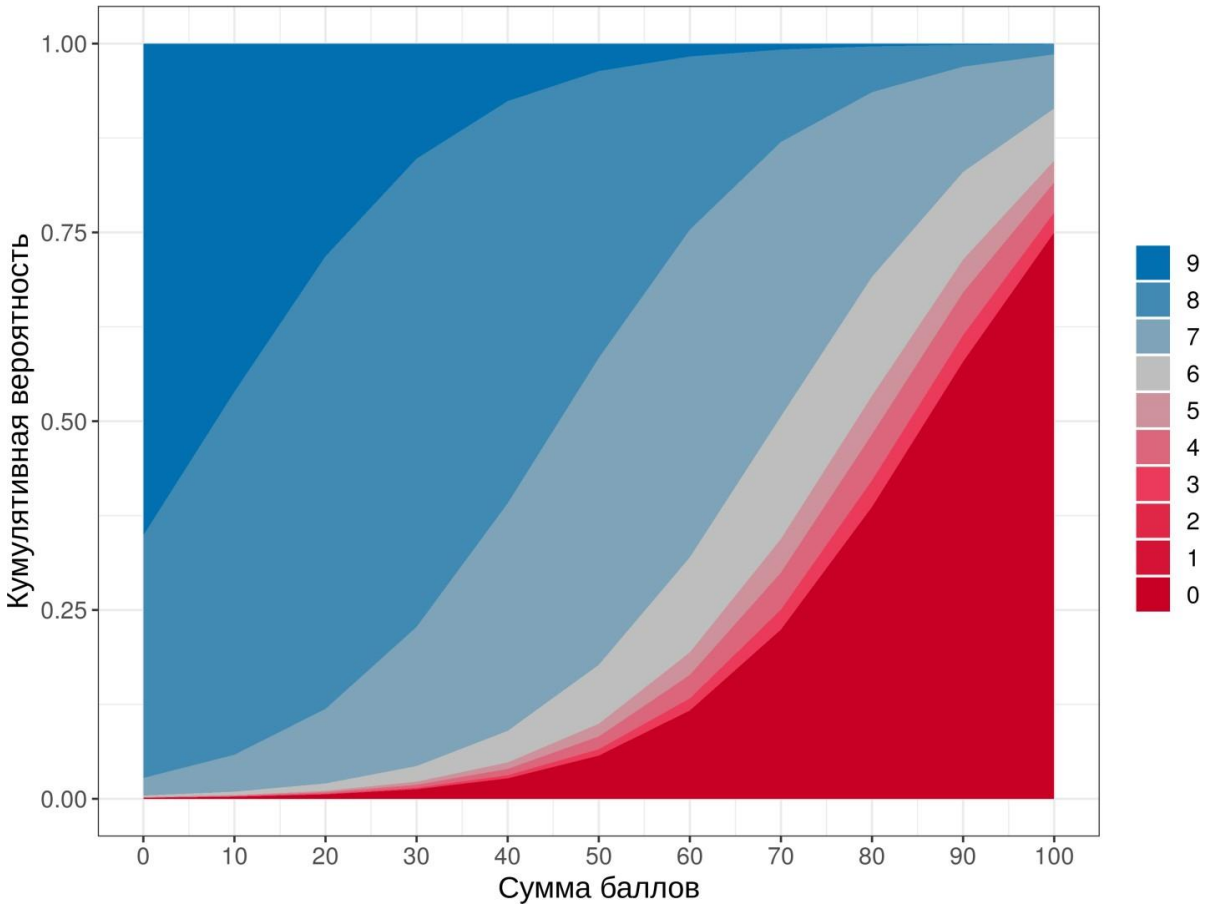


Рисунок 3.54 – Оценки кумулятивных вероятностей для оценок по шкале Апгар в зависимости от суммы баллов

Учитывая, что заболеваемость новорожденных у пациенток с нарушением МПК была статистически значимо выше, чем у беременных без нарушения МПК, прослежена ее частота в зависимости от суммы баллов. Как видно из рисунка 3.55, вероятность заболеваемости новорожденного при сумме баллов 20 составляла 7%, при сумме 40 – более 20%. Точность шкалы составила 77,0%, чувствительность – 40%, специфичность – 97%.

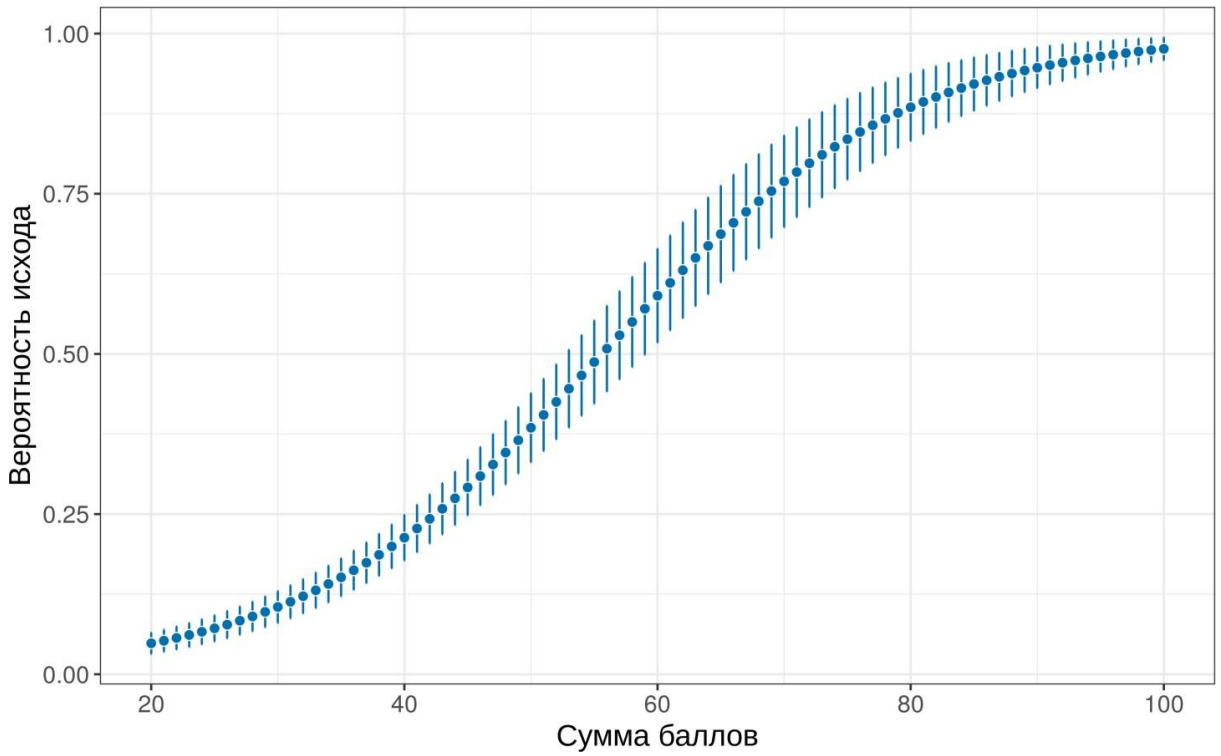


Рисунок 3.55 – Оценки вероятности заболеваемости новорожденного в зависимости от суммы баллов

В отношении вероятности антенатальной гибели предложенная модель характеризовалась меньшей точностью (62,9%) в сравнении с выявлением заболеваемости новорожденных, низкой чувствительностью (6%), но высокой специфичностью (97%). При использовании оценки Юдена (43 балла) точность модели увеличилась до 79,2% (95%ДИ: 73,7–83,9), при этом чувствительность модели существенно не менялась (10,0%, 95%ДИ: 3,8–20,5) (рисунок 3.56).

Таким образом, использование предлагаемой шкалы с точностью 94% позволяет предсказать нарушение МПК на сроке 11–14 недель. Вместе с тем, помимо нарушений МПК, возникает возможность прогнозирования ассоциированных с ним осложнений: гестационной гипертензии, ПЭ, задержки роста плода, в большинстве случаев лежащих в основе материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

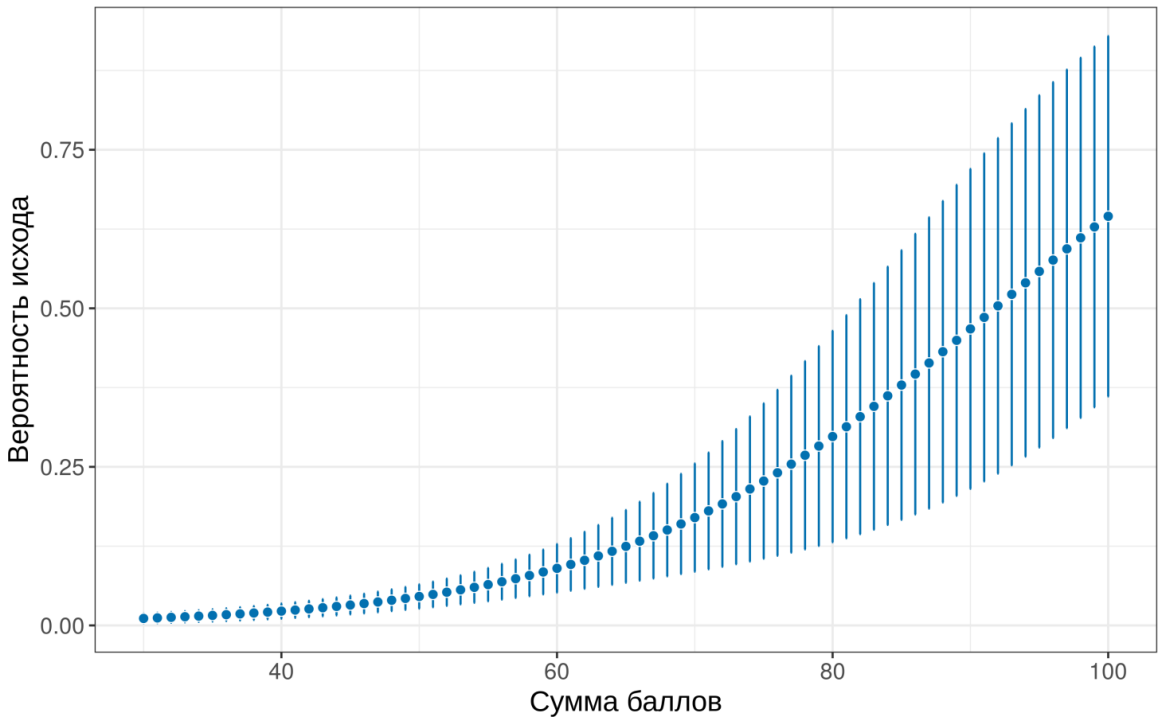


Рисунок 3.56 – Оценки вероятности антенатальной гибели плода в зависимости от суммы баллов

3.1.2.2 Анализ эффективности прогнозирования осложнений беременности у обследованных пациенток в соответствии с различными шкалами

Проведен расчет риска развития перинатальной патологии у обследованных пациенток в первом триместре по анамнестическим факторам по действующей шкале (2009), а также в начале второго триместра в соответствии с калькулятором FMF и предлагаемой шкалой. Рассчитаны диагностические характеристики каждой из шкал, проведено их сравнение в прогнозировании различной акушерской патологии.

Расчет риска перинатальной патологии в первом триместре беременности в соответствии с действующей шкалой 2009 [175]

При расчете риска перинатальной патологии, основанного на оценке социально-биологических факторов, данных акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальных заболеваний матери, оказалось, что к низкому риску (0–14 баллов) относились 211 (80,0%) из 264 беременных, к среднему (15–25 баллов) – 48 (18,0%), высокому (выше 25 баллов) – 5 (2,0%) женщин (рисунок 3.57).

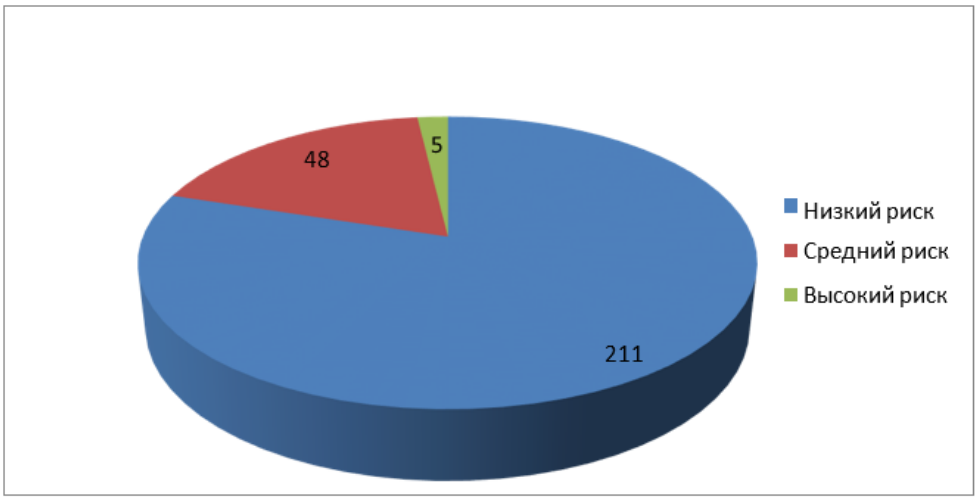


Рисунок 3.57 – Распределение беременных по риску реализации перинатальной патологии в первом триместре согласно действующей шкале

Прослежена частота развития нарушения МПК у пациенток разной степени риска. Из 211 беременных, отнесенных к низкому риску, нарушение МПК развилось у 65 (30,0%) беременных, из 48 пациенток среднего риска – у 33 (69,0%) (RR: 2,23; 0,95%ДИ [1.6; 2,9]), из 5 высокого риска – у 4 (80,0%) (RR: 2,59; 0,95%ДИ [1.6;4,2]) ($p<0,001$) (рисунок 3.58).

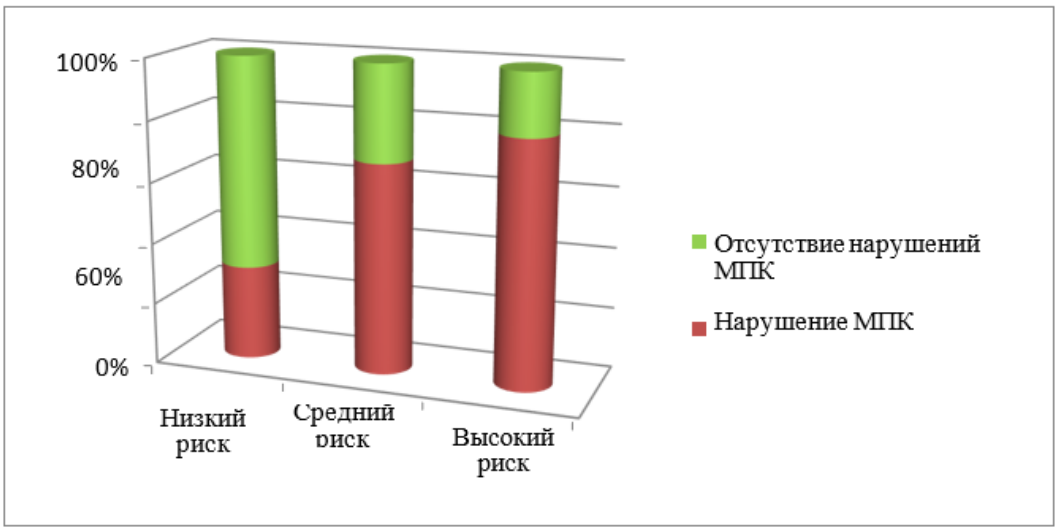


Рисунок 3.58 – Частота нарушений МПК у пациенток в зависимости от степени риска перинатальных осложнений по анамнестическим факторам

При оценке предсказательная способность шкалы в отношении других осложнений беременности: ПЭ, ГАГ, ЗРП, ПОНРП, антенатальной гибели плода, ПР, оказалось, что из 211 женщин, отнесенных к низкому риску, беременность протекала физиологически у 145 (69,0%). У 66 (31,0%) были диагностированы следующие осложнения: ЗРП – у 60 (28,0%), ПЭ – у 16 (8,0%), ГАГ – у 36 (17,0%), НРП – у 1 (0,4%), антенатальная гибель плода – у 3 (1,5%) пациенток.

Из 48 беременных, имеющих средний риск в первом триместре, осложнения беременности развились у 34 (71,0%) и встречались статистически значимо чаще, чем у пациенток низкого риска ($p<0,001$): ПЭ – у 14 (29,0%), ГАГ – у 24 (50,0%), ПР у 5 (10,0%), ПОНРП – у 1 (2,0%), антенатальная гибель плода – у 3 (6,0%) пациенток.

Из 5 пациенток высокого риска осложнения диагностированы у 4 (80,0%) женщин, что было значимо чаще, чем у беременных с низким риском перинатальных осложнений ($p<0,001$). ЗРП развилась у 3 (60,0%), ПЭ – у 3 (60,0%), ГАГ – у 1 (20,0%), ПР – у 1 (20,0%), ПОНРП – у 1 (10,0%), антенатальная гибель плода – у 1 (20,0%)пациенток (рисунок 3.59).

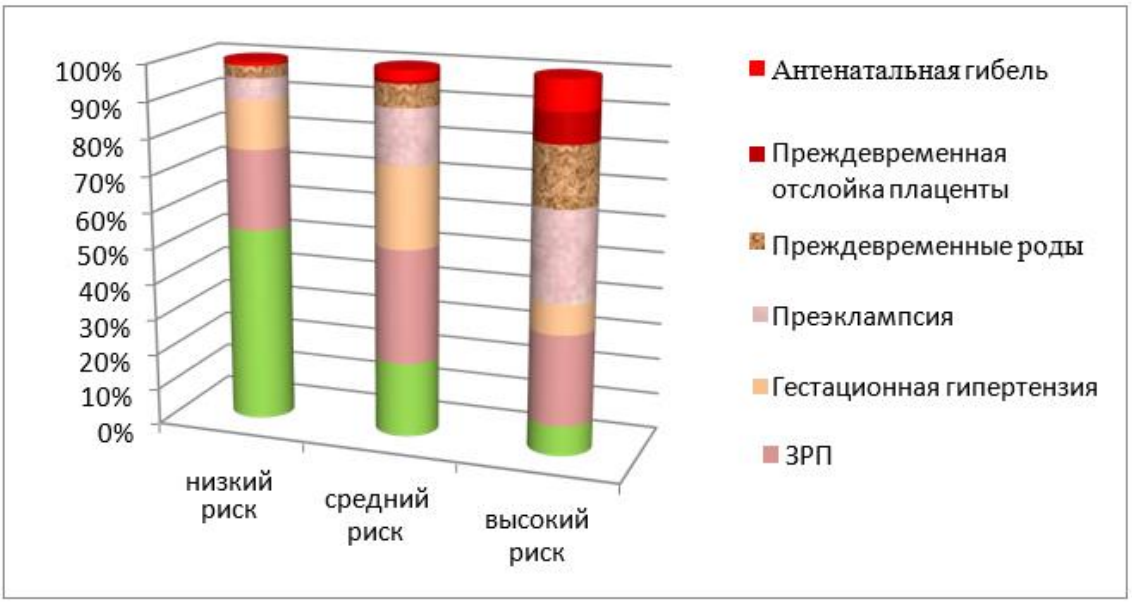


Рисунок 3.59 – Распределение гестационных осложнений в зависимости от степени риска в соответствии с действующей шкалой

При оценке риска реализации перинатальной патологии в группах оказалось, что в основной группе пациенток к низкому риску перинатальных осложнений были отнесены 65 (64,0%) беременных, к среднему – 34 (33,0%), к высокому – 3 (3,0%) пациентки.

В группе сравнения низкий риск имели 146 (92,0%), средний – 14 (8,5%), высокий – 2 (1,5%) пациенток соответственно (рисунок 3.60).

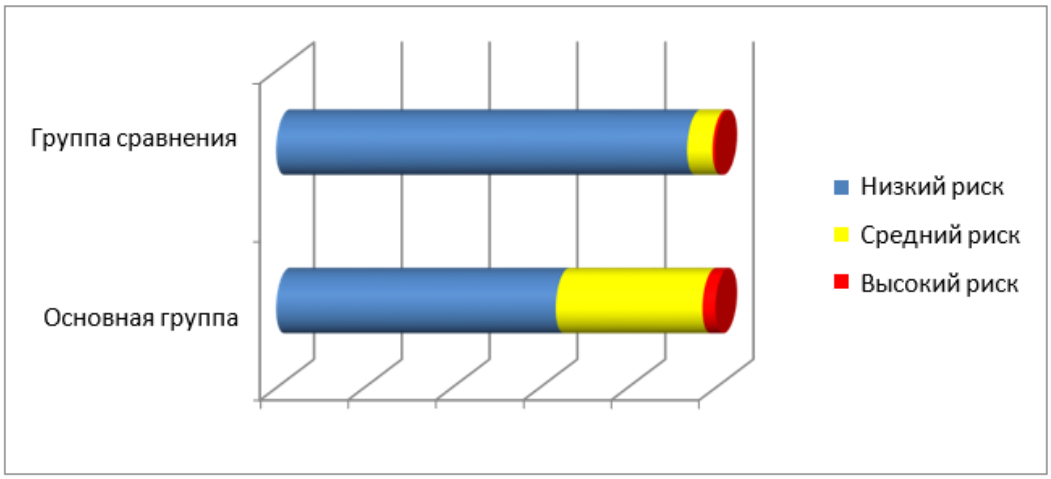


Рисунок 3.60 – Распределение пациенток основной и группы сравнения по риску перинатальных осложнений в соответствии с анамнестическими факторами действующей шкалы

При анализе диагностических характеристик данной шкалы было выявлено, что чувствительность шкалы в отношении нарушений МПК при оценке выше 25 баллов составила 37,5%, специфичность – 61,5%, точность – 56,4%; при оценке 15–25 баллов – 33,0%, 90,0% и 69,0% соответственно. Также рассчитаны диагностические характеристики для других осложнений беременности. Чувствительность предлагаемой шкалы в отношении гестационных осложнений колебалась в пределах от 7,0% до 36,0%, специфичность – от 61,0% до 97,0%, точность – от 56,0% до 82,0%, демонстрируя минимальную точность для нарушений МПК и ПЭ при сумме баллов выше 25 (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Диагностические характеристики анамнестических факторов шкалы риска перинатальной патологии в отношении предсказания гестационных осложнений

Диагностические характеристики	Прогнозируемая нозология									
	ЗРП, %		ПЭ, %		Нарушение МПК, %		ГАГ %		Антенатальная гибель	
Сумма баллов	15-24	(≥25)	15-24	(≥25)	15-24	(≥25)	15-24	(≥25)	15-24	(≥25)
Точность	71	70	80	60	69,1	56,4	76	82	83,4	95,8
Чувствительность	36	44	43	14	33,67	37,5	40	7,6	2,6	0,0
Специфичность	91	96	85	94	90,6	61,5	87	97	97,7	97,6
PPV	70	37	29	60	68,7	20,79	50	60	83,4	86
PNV	28	28	85	8,4	30,1	21,41	17	17	1,4	1,4

Таким образом, у 64,0% беременных, отнесенных к низкому риску в первом триместре, развились различные осложнения беременности, не выявленные с учетом анамнестических факторов. Данная шкала имеет высокую специфичность прогнозирования перинатальных осложнений (от 61,0% до 97,0%), но низкую чувствительность (7,0% – 43,0%).

Шкала не предназначена для выявления риска именно нарушений МПК в первом триместре. Но нарушение МПК является одним из видов перинатальной патологии, нуждающейся в предикции. Учет анамнестических факторов позволяет выявить 36,0% пациенток с последующим нарушением маточно-плацентарного кровотока. При перерасчете риска в соответствии с данной шкалой на сроке 28 недель большинство (89,0%) пациенток основной группы будут отнесены к умеренному и высокому риску перинатальных осложнений. Однако на этом сроке возможности улучшения исходов беременности ограничены, зависят от правильной своевременной маршрутизации и мониторинга состояния беременной и плода. Соответственно, для повышения прогностической способности шкалы возникает необходимость перерасчета риска не в 28, а в 13–14 недель с учетом факторов настоящей беременности.

Анализ риска преэклампсии и ЗРП в соответствии с калькулятором FMF

Проведен программный расчет риска ПЭ и ЗРП с помощью калькуляторов FMF 264 беременным с учетом данных анамнеза, ПИ маточных артерий, содержания PAPPA и PlGF (Placental Growth Factor). Наличие риска ПЭ и/или ЗРП всего было диагностировано у 101 (38,0%) из 264 беременных: изолированный риск ПЭ выявлен у 23 (9,0%) беременных, ЗРП – у 22 (8,0%), одновременно риск и ПЭ и ЗРП – у 56 (21,0%) пациенток.

В основной группе риск ПЭ и/или ЗРП был обнаружен у 76 (75,0%) женщин, в группе сравнения – у 21 (13,0%): изолированный риск ПЭ установлен у 9 (9,0%) и у 13 (8,0%) пациенток, риск ЗРП – у 16 (16,0%) и 3 (2,0%), у 51 (50,0%) и 5 (3,0%) соответственно определялся одновременно и риск ЗРП и ПЭ (рисунок 3.61).

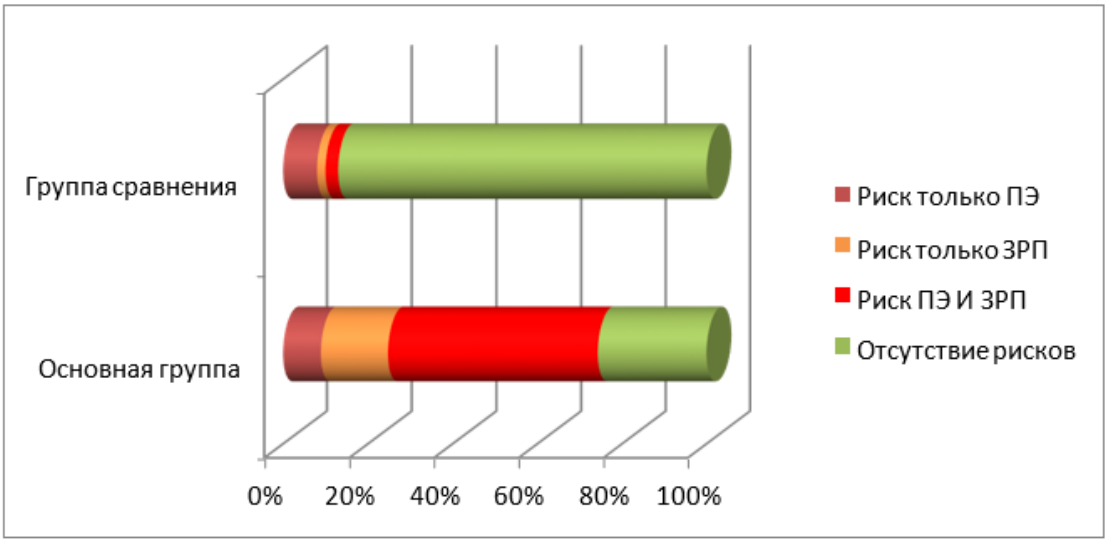


Рисунок 3.61 – Распределение риска ПЭ и задержки роста плода у пациенток исследуемых групп

Из 79 (30,0%) беременных, имеющих риск ПЭ, в последующем она развилась у 25 (32,0%) из них. У 8 пациенток с развившейся ПЭ риска не было выявлено (RR: 6,47; 0,95%ДИ [3,15; 13,28]. Чувствительность калькулятора в отношении ПЭ составила 72,7%, специфичность – 97,1%, точность – 85,3%. 77 (29%) беременных были отнесены к группе риска ЗРП с вероятностью развития выше 1/100. У 60 (%)

из них была диагностирована ЗРП. У 35(%) пациенток с развившейся ЗРП риска ее возникновения не было (RR: 3,9; 0,95%ДИ [2,89; 5,47]. Чувствительность калькулятора в отношении ЗРП оказалась 86,1%, специфичность – 82,1%, точность – 83,4% У 21 (21,0%) беременной, которые имели риск ПЭ и/или ЗРП, развилась ГАГ. У 35 (68%) женщин с развившейся ГАГ риска ПЭ или ЗРП не было установлено (RR: 0,96; 0,95%ДИ [0,55; 1,56]). Чувствительность калькулятора в отношении ГАГ оказалась 37,5%, специфичность – 61,5%, точность – 56,4%. У 60 (59,0%) женщин с риском ПЭ и/или ЗРП развилось нарушение МПК, у 42 (41,0%) с нарушением МПК риска ПЭ или ЗРП не было выявлено (RR: 2,32; 0,95%ДИ [1,74; 3,17]). Чувствительность калькулятора риска в отношении нарушения МПК оказалась 59,4%, специфичность – 74,2%, точность – 68,0% (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Диагностические характеристики калькулятора FMF в отношении гестационных осложнений

Диагностические характеристики	Прогнозируемая нозология			
	Нарушение МПК (FMF – ЗРП/ПЭ), %	ГАГ (FMF – ЗРП/ПЭ), %	ЗПР (FMF – ЗРП), %	ПЭ (FMF – ПЭ), %
Точность	68,5%	56,4	83,4	85,3
Чувствительность	59,4%	37,5	86,1	72,79
Специфичность	74,2%	61,5	82,2	97,0
PPV	58,8	20,7	76,2	71,1
PNV	25,3%	21,4	19,2	4,8

Таким образом, программный расчет риска ПЭ и ЗРП с помощью калькулятора FMF обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью в отношении прогнозируемых заболеваний, но при этом отмечается низкая чувствительность в отношении ГАГ и нарушений МПК. Это диктует необходимость разработки новой шкалы, позволяющей прогнозировать не только ПЭ и ЗРП, но и другие осложнения беременности: нарушение МПК и ГАГ.

Расчет риска перинатальных осложнений по вновь разработанной шкале риска нарушений МПК и плацентарной недостаточности второго триместра

После разработки шкалы каждой из 264 обследованных женщин повторно был рассчитан риск развития нарушений маточно-плацентарного кровотока на сроке 12–14 недель. Низкий риск имели 159 (61,0%) беременных, средний риск – 46 (17,0%), высокий риск – 59 (22,0%) пациенток (рисунок 3.62).

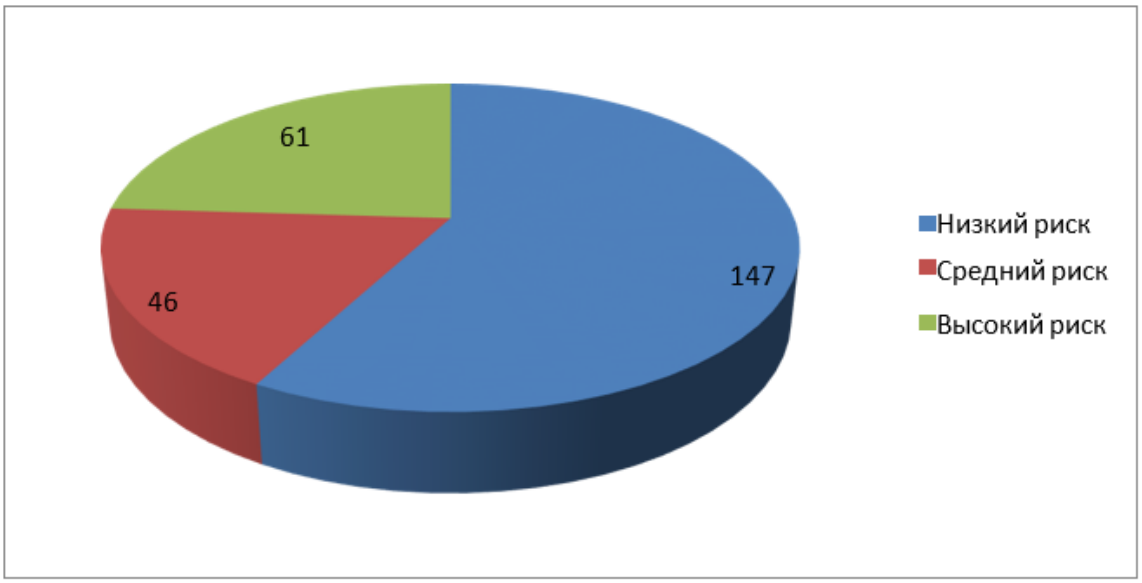


Рисунок 3.62 – Распределение пациенток по риску развития нарушений МПК в соответствии с предлагаемой шкалой второго триместра

Прослежена частота развития нарушения МПК у пациенток разной степени риска. Из 159 беременных, отнесенных к низкому риску, нарушение МПК развилось у 6 (4,0%) беременных, из 46 пациенток среднего риска – у 39 (85,0%) (RR: 22,8; 0,95% ДИ [10,3; 50,6]), из 59 высокого риска – у 56 (95,0%) (RR: 25,6; 0,95%ДИ [10,7; 555,9]) (рисунок 3.63).

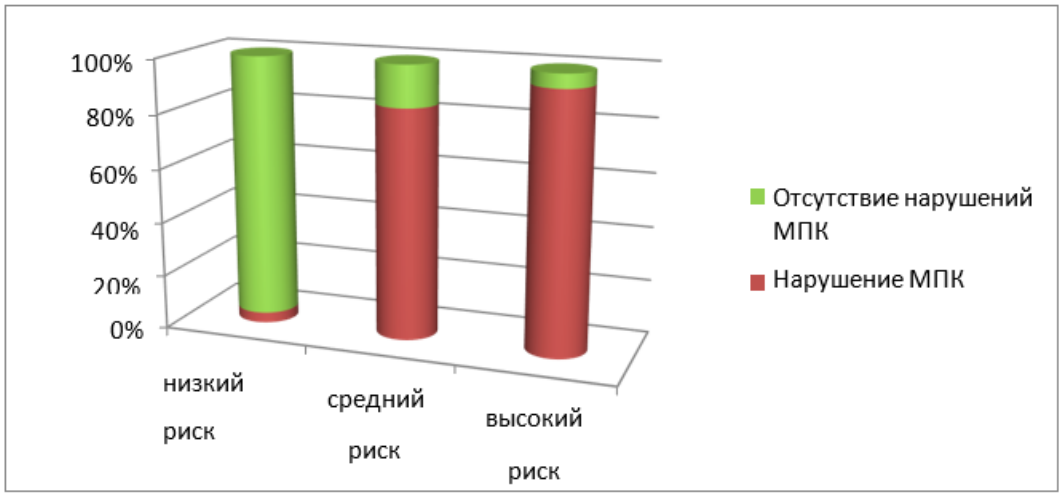


Рисунок 3.63 – Частота нарушения МПК в зависимости от степени риска в соответствии с разработанной шкалой

Чувствительность предложенной шкалы в отношении нарушений МПК при оценке выше 27 баллов составила 90,0%, специфичность – 98,0%, точность – 96,0%, при оценке 17–27 баллов – 88,0%, 94,0% и 94,0% соответственно Также прослежена предсказательная способность шкалы в отношении осложнений беременности, частота которых была статистически значимо выше у пациенток с нарушением МПК: ПЭ, ГАГ, ЗРП, ПОНРП, антенатальная гибель плода (таблица 3.22).

Таблица 3.22 – Диагностические характеристики предлагаемой шкалы гестационных осложнений

Диагностические характеристики	Прогнозируемая нозология							
	ЗРП, %		ПЭ, %		Нарушение МПК, %		ГАГ %	
	17-27	≥28	17-27	≥28	17-27	≥28	17-27	≥28
Точность	90	92	80	86	88	96	89	83
Чувствительность	88	90	83	96	93	90	87	87
Специфичность	91	94	80	83	94	98	89	84
PPV	67,3	93,1	10	47	84	94	60	47
PNV	2,4	2,46	0,6	0,6	3,7	3,7	2,42	2,4

Из 159 женщин, отнесенных к низкому риску, беременность протекала физиологически у 152 (95,0%). У 7 (5,0%) были диагностированы осложнения: ЗРП

у 4 (3,0%), ГАГ – у 2 (1,0%), ПР – у 1 (0,6%) пациентки. ПЭ, ПОНРП, антенатальной гибели плода не наблюдалось.

Из 46 беременных, имеющих средний риск, осложнения беременности развились у 39 (85,0%) и встречались статистически значимо чаще, чем у пациенток низкого риска (p<0,001): ЗРП – у 31 (67,0%) (RR: 27,29; 0,95%ДИ [10,15; 73,34]), ПЭ – у 5 (11,0%) (RR: 17,7; 0,95%ДИ [2,1; 147,9]), ГАГ – у 28 (60,0%) (RR: 24,51; 0,95%ДИ [9,11; 66,6]), ПР – у 4 (9,0%), ПОНРП – у 1 (2,0%), антенатальная гибель плода – у 1 (2,0%) пациентки.

Из 59 пациенток высокого риска осложнения беременности развились у 58 (98,0%), что было значимо чаще, чем у беременных с низким риском перинатальных осложнений (p<0,001) и сопоставимо с пациентками среднего риска (p=0,08): ЗРП диагностирована у 57 (96,0% (RR: 34; 0,95%ДИ [14; 99,8]), ПЭ – у 28 (47,0%) (RR: 77,3; 0,95%ДИ [3,06; 16,46], ГАГ – у 22 (37,0%) (RR: 19,2; 0,95%ДИ [7,04; 52,4]), ПР – у 13 (22,0%), ПОНРП – у 1 (2,0%), антенатальная гибель плода – у 6 (10%,0) пациенток (рисунок 3.64).

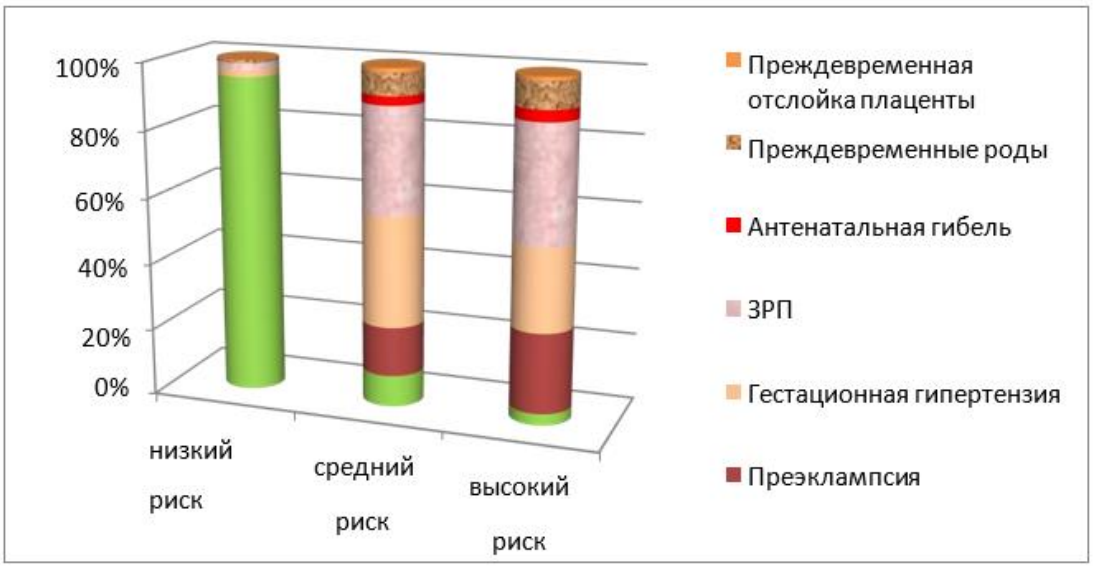


Рисунок 3.64 – Распределение гестационных осложнений в зависимости от степени риска

Чувствительность предлагаемой шкалы в отношении гестационных осложнений колебалась в пределах от 83,0% до 96,0%, специфичность – от 80,0%

до 97,0%, точность – от 80,0 до 96,0%, демонстрируя максимальную точность для нарушений МПК и ЗРП при сумме баллов выше 27.

Анализ балльной оценки риска в соответствии с предложенной шкалой у пациенток с нарушением и без нарушения МПК показал, что в основной группе к низкому риску перинатальных осложнений в начале второго триместра были отнесены 7 (7,0%) беременных, к среднему – 39 (38,0%), к высокому – 56 (55,0%) обследованных пациенток (рисунок 3.65).

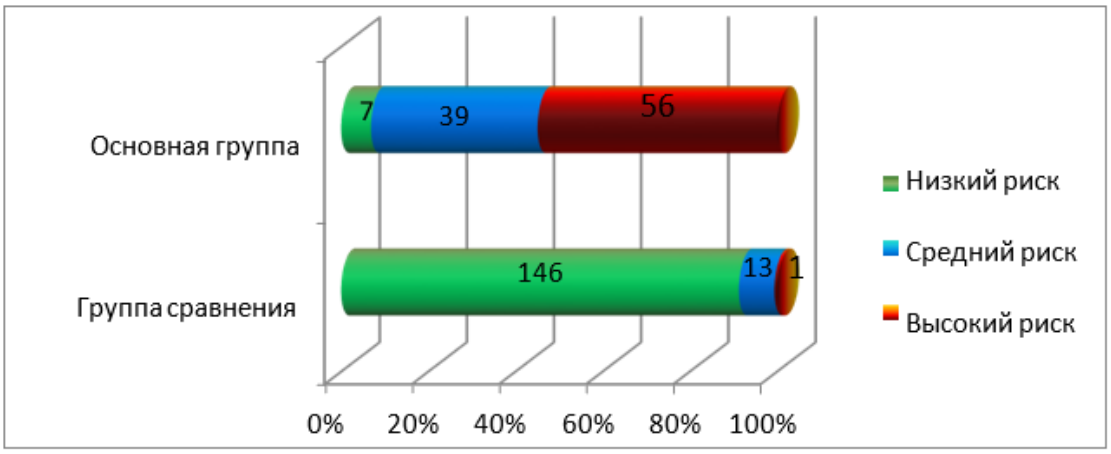


Рисунок 3.65 – Распределение пациенток исследуемых групп по риску ПН в соответствии с предлагаемой шкалой второго триместра

В группе сравнения низкий риск имели 152 (93,0%) беременных, средний риск – 7 (5,0%), высокий риск – 3 (2,0%) обследованных пациенток.

Таким образом, среди женщин первого этапа (обучающая выборка) 93,0% беременных с развившимися впоследствии нарушениями МПК могли быть выявлены в начале второго триместра при помощи предлагаемой шкалы при 7,0% ложноположительных результатов. То, что при прогнозировании нарушения плацентарного кровотока, также создается возможность и для предсказания ассоциированных с ним осложнений беременности – ПЭ, ЗРП, ГАГ, еще раз подтверждает общность патогенеза этих осложнений беременности и предполагает их однотипное прогнозирование и схожую профилактику

3.1.2.3 Сравнение предсказательной способности действующих шкал риска гестационных осложнений и вновь разработанной шкалы

Произведено сравнение предсказательной способности осложнений беременности 3 шкал: действующей шкалы риска перинатальной патологии в части анамнестических факторов (шкала 1), предлагаемой шкалы риска нарушений МПК второго триместра (шкала 2); и выявление риска ПЭ и ЗРП в соответствии с калькулятором FMF.

Точность прогнозирования оценена в отношении нарушения МПК, ПЭ, ЗРП, ГАГ и антенатальной гибели плода.

При прогнозировании нарушений МПК наибольшая точность (96,0%), чувствительность (90,0%) и специфичность (98,0%) зафиксированы у шкалы 2 при сумме более 27 баллов, при 17–27 баллах – 88,0%, 93,0% и 94,0% соответственно. Предсказательная способность шкалы 1 и калькулятора FMF были значительно ниже (таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Диагностические характеристики сравниваемых шкал в отношении развития нарушений маточно-плацентарного кровотока

Диагностические характеристики	Прогностическая модель (%)				
	Шкала 1		Шкала 2		FMF (ЗРП/ПЭ)
	≥15 баллов	≥25 баллов	17-27 баллов	>27 баллов	
Точность	69,1	56,4	88	96	68,5%
Чувствительность	33,67	37,5	93	90	59,4%
Специфичность	90,6	61,5	94	98	74,2%

Проведенный анализ предсказательной способности шкал в отношении ПЭ показал, что максимальная специфичность (97,0%) и точность (85,3%) установлена для калькулятора FMF (ПЭ), максимальная чувствительность (96,0%) была характерна для шкалы 2 при сумме баллов более 27. Предсказательная способность шкалы 1 в отношении ПЭ была значительно ниже (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Диагностические характеристики сравниваемых шкал в отношении риска развития ПЭ

Диагностические характеристики	Прогностическая модель (%)				
	Шкала 1		Шкала 2		FMF (ПЭ)
	≥15 баллов	≥25 баллов	17-27 баллов	≥28 баллов	
Точность	76	60	80	85,2	85,3
Чувствительность	43	14	83	96	72,7
Специфичность	85	94	80	83	97,0

При прогнозировании ЗРП оказалось, что шкала 2 при сумме более 27 баллов характеризовалась значительно более высокой точностью, чувствительностью и специфичностью (92,0%, 90,0% и 94,0% соответственно) по сравнению со шкалой 1 (70,0%, 44,0% и 90,0%). Диагностические характеристики шкалы 2 были сопоставимы с калькулятором FMF (ЗРП) (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Диагностические характеристики сравниваемых шкал в отношении развития ЗРП

Диагностические характеристики	Прогностическая модель (%)				
	Шкала 1		Шкала 2		FMF (ЗРП)
	≥15 баллов	≥25 баллов	17-27 баллов	>27 баллов	
Точность	71	70	90	92	83,4
Чувствительность	36	44	88	90	86,1
Специфичность	91	90	91	94	82,2

В отношении ГАГ максимальная точность (89,0%) и чувствительность (87,0%) отмечены для шкалы 2. Специфичность была наиболее высокой для шкалы 1 (97,0%) при низкой чувствительности (7,6%). Калькулятор FMF-ЗРП/ПЭ демонстрировал минимальную точность для данной нозологии (56,0%) (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Диагностические характеристики сравниваемых шкал в отношении гестационной артериальной гипертензии

Диагностические характеристики	Прогностическая модель (%)				
	Шкала 1		Шкала 2		(FMF-ЗРП/ПЭ), %
	≥15 баллов	≥25 баллов	17-27 баллов	≥28 баллов	
Точность	76	82	89	83	56,4
Чувствительность	40	7,6	87	87	37,5
Специфичность	87	97	89	84	61,5

Прогнозирование антенатальной гибели плода показало, что шкала 2 характеризовалась меньшей точностью (62,0% – 72,0%) по сравнению со шкалой FMF (ПЭ/ЗРП) и шкалой 1 (83,0% – 95,0%). Специфичность всех моделей была сопоставимо высокой, тогда как чувствительность неудовлетворительной (от 1,1% до 7,9%), вероятно в силу того, что антенатальная гибель плода является редким многофакторным осложнением беременности (таблица 3.27).

Таблица 3.27 – Диагностические характеристики сравниваемых шкал в отношении антенатальной гибели плода

Диагностические характеристики	Прогностическая модель (%)				
	Шкала 1		Шкала 2		(FMF-ЗРП/ПЭ), %
	≥15 баллов	≥25 баллов	17-27 баллов	>27 баллов	
Точность	83,4	95,8	62,9	72,1	71,8
Чувствительность	2,6	1,1	5,9	7,9	7,6
Специфичность	97,7	97,6	98,2	98,3	98,1

Таким образом, при использовании шкалы 1, несмотря на достаточно высокую специфичность (от 61,0% до 96,0%), в первом триместре беременности можно выявить только от 7,0% до 43,0% пациенток с последующим развитием перинатальных осложнений.

Калькулятор FMF позволяет с высокой чувствительностью прогнозировать ЗРП (86,0%) и ПЭ (72,0%) при специфичности 83,0% и 85,0%. В отношении прогноза нарушения МПК и ГАГ его использование не предусмотрено и мало

эффективно: чувствительность составила 37,0% – 54,0%, специфичность – 61,0% – 74,0%.

При использовании шкалы 2 можно выявить от 83,0% до 94,0% женщин с последующим развитием осложнений беременности со специфичностью 84,0% – 97,0%. Переоценка риска в начале I триместра с учетом факторов настоящей беременности значительно повышает точность прогнозирования гестационной патологии.

3.1.3 Раздел В. Медикаментозная профилактика нарушений маточно-плацентарного кровотока в зависимости от данных лабораторного обследования пациенток

3.1.3.1 Сравнительный анализ содержания витамина Д, гомоцистеина, Омега-3 индекса, магния и прогестерона у беременных низкого, среднего и высокого риска возникновения нарушений маточно-плацентарного кровотока

После формирования новой шкалы риска всем 264 обследованным пациенткам произведен перерасчет факторов и ретроспективно установлена степень риска возникновения нарушения МПК, определяемая на сроке 12–14 недель беременности. Осуществлен повторный анализ метаболических особенностей в группах высокого, среднего и низкого риска.

Средние значения исследуемых показателей (со стандартными отклонениями) представлены в таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Метаболические особенности пациенток высокого, среднего и низкого риска нарушений МПК

Средние значения параметров	Группа риска нарушений МПК		
	Низкий (n=158)	Средний (n=46)	Высокий (n=58)
Витамин Д3, нг/мл (SD)	28,24 (5,1)	13,56 (5,08)*	11,51 (5,07)*
Прогестерон, нмоль /мл (SD)	97,89 (7,37)	82,84 (5,14)	78,86 (5,8)*

Продолжение таблицы 3.28

Гомоцистеин, мкмоль/л (SD)	4,73 (0,61)	8,15 (1,17)*	9,29 (2,11)*
Омега-3 индекс (SD)	8,44 (0,86)	7,7 (0,88)	6,02 (0,78)*
Сумма баллов по дефициту магния (SD)	9,35 (3,38)	23,3 (5,54)*	29,8 (5,86)*
Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой низкого риска.			

Как видно из таблицы, у пациенток группы высокого риска на сроке 10–12 недель наблюдалось значимо меньшие значения витамина Д3 (p=0,02), прогестерона (p=0,044), Омега-3 индекса (p=0,038), магния (p=0,002) и значимо более высокое содержание гомоцистеина (p=0,039). У беременных среднего риска обнаружено значимо меньшее содержание витамина Д и магния и более высокое содержание гомоцистеина, чем у пациенток низкого риска (p<0,05). Значения прогестерона (p=0,09) и Омега-3 индекса (p=0,54) также были ниже при среднем, чем при низком риске, но эта разница не была статистически значимой. Беременные среднего и высокого риска были сопоставимы по значениям всех исследуемых параметров (p>0,05).

Очевидно, что коррекция выявленных метаболических нарушений с начала второго триместра будет способствовать более благоприятному течению беременности.

3.1.3.2 Обоснование мер профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных с учетом группы риска

Исследование состава промышленных продуктов демонстрирует их нутритивную недостаточность [18, 36, 93, 273]. Пищевые предпочтения беременных, преобладание в их рационе простых углеводов обуславливает дефицит микронутриентов у большинства из них [36, 147, 191, 45, 49, 225]. Длительно существующие дефициты витаминов, макро- и микроэлементов со временем приводят к нарушению процессов нормального функционирования ферментных и детоксикационных систем, развитию хронических заболеваний, нарушению нормального протекания беременности [225]. Эпидемиологические

данные [149] свидетельствуют, что большинство беременных испытывают недостаточность витамина Д, йода, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), магния, фолатов. В меньшей степени распространены дефициты витамина В, цинка. Это подтверждено и нашим исследованием. В отличие от лекарственных препаратов, витамины и микроэлементы необходимы организму для нормального протекания биохимических процессов, что способствует физиологическому течению беременности. Подбор продолжительности и объема профилактики определялся разрешенными во время беременности медикаментами и рекомендуемыми дозировками согласно данным литературы, клиническим рекомендациям и инструкциям к препаратам.

Витамин Д3. Результаты многочисленных исследований показали, что витамин Д обладает важнейшими эффектами, такими как поддержка процессов синтеза и деградации белков, противовоспалительные свойства, контроль функции мышц, регуляция клеточного роста и созревания, деятельность ЦНС, секреция инсулина, регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз, регулировка эмбриогенеза и т.д. [155].

Рекомендуемые профилактические дозы витамина Д3 для беременных составляют 1200 МЕ [72, 91]. Для коррекции его недостаточности вне беременности рекомендован ежедневный прием 7000 МЕ/сутки витамина Д в течение 4 недель (суммарно 210000 МЕ), для коррекции дефицита 7000 МЕ/сутки в течение 8 недели (суммарно 420000 МЕ), с последующим переходом на поддерживающие дозы. Максимально разрешенные при беременности дозы без лабораторного подтверждения дефицита – 4000 МЕ/сутки [72, 91, 328, 330]. Учитывая преобладание у пациенток высокого риска дефицита витамина Д, для получения насыщающей дозы прием 4000 МЕ необходим в течение 14 недель. При среднем риске, когда преобладала недостаточность витамина Д, прием дозы 4000 МЕ необходим в течение 7–8 недель с последующим переходом на постоянный прием поддерживающей дозы 1200–2000.

Фолаты. У беременных среднего и высокого риска по развитию нарушения МПК, а также у женщин с диагностированной ПН были выявлены значимо более

высокие уровни гомоцистеина, что предполагает дефицит витаминов группы В и метильных групп у этих женщин [107]. Это диктует необходимость назначения женщинам среднего и высокого риска активных форм витамина В9 составе поливитаминных комплексов в разрешенных при беременности дозах [19]. В группах низкого риска, где определялись значимо более низкие значения гомоцистеина, форма принимаемых витаминов группы В не имеет принципиального значения.

Прогестерон. Выявленное значимо более низкое содержание прогестерона у пациенток с последующим нарушением МПК и пациенток групп высокого риска плацентарной недостаточности, а также клинические признаки дефицита прогестерона в виде большей частоты ИЦН и угрожающих преждевременных родов в основной группе, послужили показанием для назначения им препаратов прогестерона. Согласно инструкции к микронизированному прогестерону, его доза во втором триместре на фоне недостаточности прогестерона составляет 200 мг/сут в 2 приема.

Механизм действия прогестерона многообразен: он включает подавление выработки медиаторов воспаления, в частности провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-8), воздействие его метаболитов на центральную нервную систему (ЦНС), прямое воздействие на миометрий посредством гиперполяризации мембраны и закрытия кальциевых каналов, а также антагонизм с эстрогенами и окситоцином. Прогестерон регулирует маточно-плацентарный кровоток, снижая тонус маточных артерий и индекс сопротивления спиральных артерий, что позволяет его использование не только в профилактике невынашивания беременности, но и в группах риска плацента-ассоциированной патологии [148, 150, 167, 274, 302, 310]. Микронизированный прогестерон по показаниям разрешен с первого триместра до 34 недели гестации.

У пациенток высокого риска развития нарушений МПК содержание прогестерона было значимо ниже, чем при низком риске, при среднем риске имелась тенденция к его понижению без статистически значимой разницы ($p=0,09$).

Это послужило основанием для назначения пациенткам среднего риска микронизированного прогестерона в дозе 200 мг/сутки до 24 недель, в группах высокого риска – до 34 недель.

Препараты Омега-3 ПНЖК. Омега-3 индекс, свидетельствующий о достаточности Омега-3 ПНЖК в клеточных мембранах, был значимо снижен у беременных высокого риска по сравнению с женщинами низкого риска нарушений МПК. Между пациентками среднего и низкого риска, а также среднего и высокого риска различия были статистически не значимы (p=0,54). Физиологическая норма потребления Омега-3 ПНЖК составляет 800–1200 мг/сут, большую часть из которой необходимо употреблять с едой [97]. Принимая во внимание низкую обеспеченность Омега-3 ПНЖК у большинства беременных [18, 19] и диетарное потребление с пищей 200–600 мг/сутки, становится очевидной необходимость использования препаратов Омега-3 ПНЖК на протяжении гестации в минимальной дозе 200 мг [146] даже в группах низкого риска. При наличии высокого риска, когда зафиксировано значимое снижение Омега-3 индекса, необходим прием Омега-3 в насыщающей дозе 600 мг на протяжении 8–10 недель с последующим переходом на профилактическую дозу, среднего риска – 300 мг на протяжении беременности. ПНЖК – жизненно важные структурные элементы всех без исключения клеточных мембран. Именно в ПНЖК Омега-3, в особенности ДГК, эксперты видят надежных агентов протекции отряда акушерских и неонатальных осложнений, в частности ПР, ПЭ, венозных тромбозов, маловодия, гестационного диабета [19, 298, 243].

Магний. Диагноз дефицита магния (E61.2 по МКБ-10) устанавливается лечащим врачом на основании имеющегося снижения уровня магния в сыворотке менее 0,8 ммоль/л при плановом биохимическом анализе крови и/или суммарной балльной оценкой, полученной в результате использования стандартизованного опросника по выявлению дефицита магния [10, 26, 30, 106]. Известно, что текущая физиологическая суточная потребность в магнии для небеременных составляет 5 мг на 1 кг веса в сутки, для беременных – 7,5–10 мг, с установленным дефицитом – до 15 мг на 1 кг веса в сутки [22, 236, 296, 299]. Учитывая, что у пациенток среднего риска нарушений МПК в большинстве случаев отмечены клинические признаки

дефицита магния, а у беременных высокого риска – признаки его выраженного дефицита, проведен расчет необходимой дозы магния. При установлении высокого риска нарушений МПК – пероральный прием 400 мг магния в виде цитрата в течение месяца с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг на протяжении всей беременности, при установлении среднего риска – пероральный прием 400 мг цитрата магния с переходом на поддерживающую дозу 100 мг на протяжении беременности.

3.2 Второй этап. Оценка предсказательной способности разработанной шкалы и эффективности курса профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока у пациенток групп риска

3.2.1 Валидация шкалы риска нарушений маточно-плацентарного кровотока

Для проверки предсказательной способности шкалы риска развития нарушений МПК была проведена ее внутренняя проверка на новой выборке из 299 женщин (контрольная группа), не получавших предлагаемого курса медикаментозной профилактики с начала второго триместра. На сроке 12–14 недель с учетом суммы баллов по предлагаемой шкале пациентки были разделены на 3 группы риска развития нарушений МПК (рисунок 3.66).

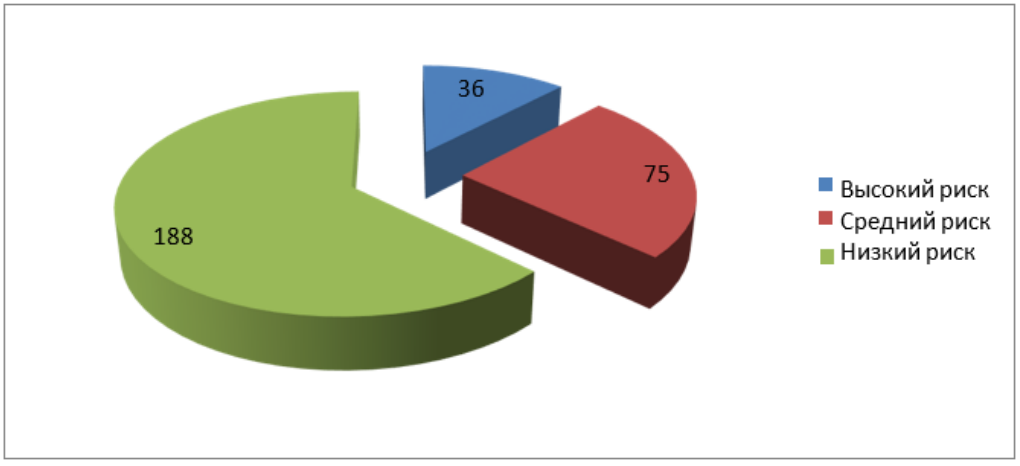


Рисунок 3.66 – Распределение пациенток по группам риска нарушений МПК в соответствии с предложенной шкалой

188 (63,0%) из 299 обследованных женщин, набравшие от 0 до 16 баллов, составили группу низкого риска. 75 (25,0%) с 17–27 баллами вошли в группу среднего риска. Высокий риск (более 27 баллов) установлен у 36 (12%) беременных.

Средний балл у пациенток низкого риска составил 6,61 (4,33), среднего риска – 22,16 (2,51), высокого риска – 33,8 (9,56). Количество пациенток с различной суммой баллов представлено на рисунке 3.67.

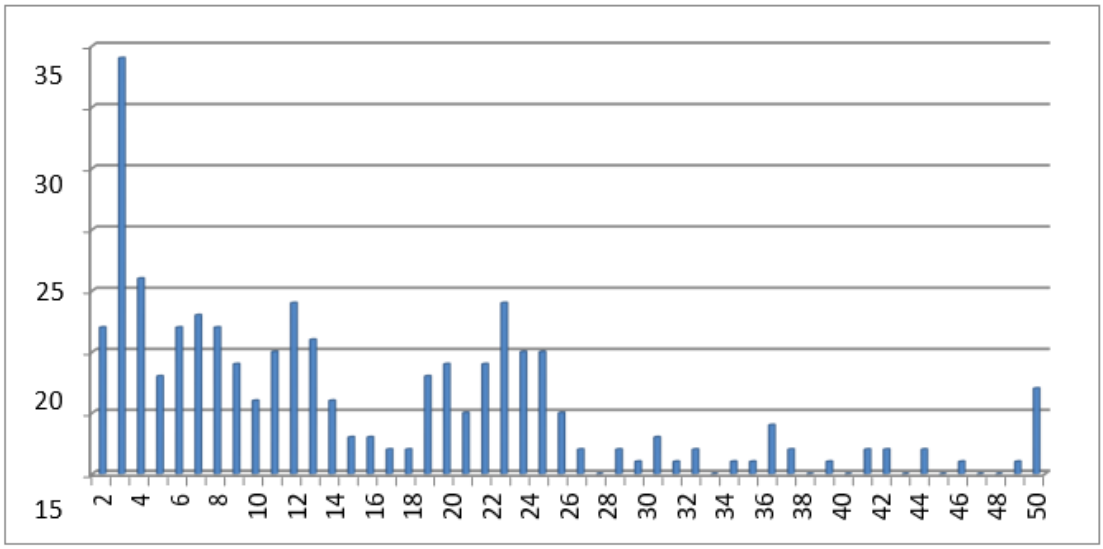


Рисунок 3.67 – Количество пациенток с различной суммой баллов

Диагностические характеристики шкалы в отношении осложнений беременности на новой выборке женщин

Из 299 пациенток у 202 (68,0%) беременность протекала физиологически. У 98 (32,0%) диагностированы различные осложнения: нарушение МПК – у 72 (24,0%), ЗРП – у 63 (21,0%), ПЭ – у 16 (5,3%), ГАГ – у 35, ПОНРП – у 2 (0,66%), антенатальная гибель плода – у 3 (1,0%), ПР – у 10 (3,3%) женщин.

Нарушение МПК. Из 188 беременных, отнесенных к низкому риску, нарушение МПК развилось у 6 (3,8%), из 75 пациенток среднего риска – у 38 (51,0%) (RR: 15,8; 0,95%ДИ [7.0; 35,9] ($p<0,001$)), из 36 пациенток высокого риска – у 30 (83,0%) женщин (RR: 26,11; 0,95%ДИ [11,7; 58.1] ($p<0,001$) (рисунок 3.68).

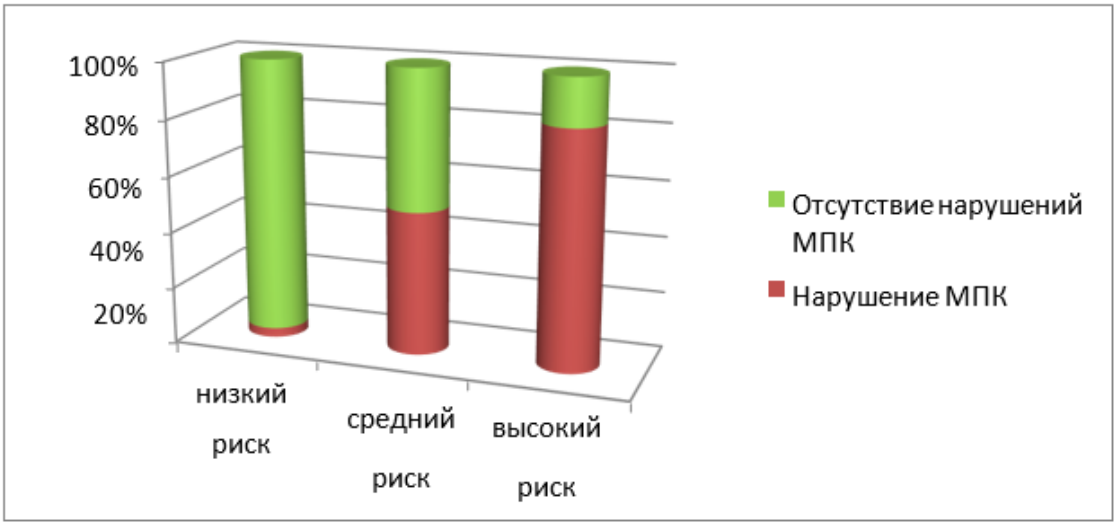


Рисунок 3.68 – Частота возникновения нарушения МПК в зависимости от степени риска

Чувствительность предложенной шкалы в отношении нарушений МПК при оценке выше 27 баллов составила 82,8%, специфичность – 96,0%, точность – 93,0%, при оценке 17–27 баллов – 86,0%, 81,0% и 82,0% соответственно.

В отношении прогнозирования нарушений МПК в третьем триместре на новой выборке женщин сохранялась высокая дискриминирующая способность: 0,90 (95%ДИ: 0,87–0,94) против 0,93 (95%ДИ: 0,89–0,96) на обучающей выборке (264 беременных, на которых разрабатывалась шкала) с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью при использовании суммы баллов 16 и 27 в качестве порогов (рисунок 3.69).

Также прослежена предсказательная способность шкалы в отношении осложнений беременности, частота которых была статистически значимо выше у пациенток с нарушением МПК: ПЭ, ГАГ, ЗРП, ПОНРП, антенатальной гибели плода.

Из 188 женщин, отнесенных к низкому риску, беременность протекала физиологически у 179 (95,0%). У 9 (5,0%) были диагностированы осложнения: ЗРП у 5 (3,2%), ГАГ – у 3 (1,6%), ПР – у 1 (0,5%) пациентки. ПЭ, ПОНРП, антенатальной гибели плода в этой группе не наблюдалось.

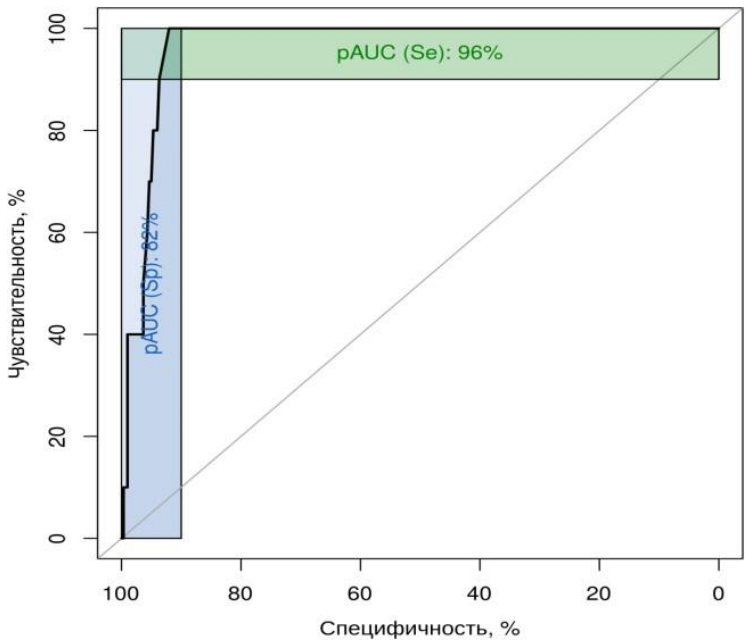


Рисунок 3.69 – ROC-кривая для модели прогнозирования нарушений маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре беременности при сумме баллов более 27

Из 75 беременных, имеющих средний риск нарушений МПК, осложнения беременности развились у 52 (69,0%), встречались статистически значимо чаще, чем у пациенток низкого риска (p<0,001): ЗРП – у 32 (44,0%) (RR: 27,29; 0,95%ДИ [10,15; 73,34] (p<0,001): ПЭ – у 5 (7,0%) (RR: 17,7; 0,95%ДИ [2,1; 147,9] (p<0,001), ГАГ – у 21 (60,0%) (RR: 24,51; 0,95%ДИ [9,11; 66,6] (p<0,001), ПР у 3 (9,0%) (p=0,038), ПОНРП – у 1 (2,0%) (p=0,11).

Из 36 пациенток высокого риска осложнения беременности развились у 34 (94,0%), что было значимо чаще, чем у беременных с низким риском перинатальных осложнений (p<0,001) и сопоставимо с пациентками среднего риска (p=0,08): ЗРП диагностирована у 26 (72,0%) (RR: 34; 0,95%ДИ [12; 91] (p<0,001), ПЭ – у 11 (30,0%) (RR: 77; 0,95%ДИ [3,06; 164,6] (p<0,001), ГАГ – у 15 (47,0%) (RR: 19,2; 0,95%ДИ [7,04; 52,4] (p<0,001), ПР – у 5 (14,0%) (RR: 26; 0,95%ДИ [3,1; 216,9] (p<0,001), ПОНРП – у 1 (2,7%), антенатальная гибель плода – у 1 (2,7%) пациенток (p=0,023) (рисунок 3.70).

Рисунок 3.70 – Частота осложнений беременности в третьем триместре в зависимости от степени риска

Диагностические характеристики шкалы, примененной к новой выборке женщин, представлены в таблице 3.29. Чувствительность предлагаемой шкалы в отношении гестационных осложнений колебалась в пределах от 83,0% до 91,0%, специфичность – от 73,0% до 94,0%, точность – от 73,0% до 94,0%, демонстрируя максимальную точность для нарушений МПК и ЗРП при сумме баллов выше 27.

Таблица 3.29 – Диагностические характеристики предлагаемой шкалы гестационных осложнений

Диагностические характеристики	Прогнозируемая нозология							
	ЗРП, %		преэклампсия, %		нарушение МПК, %		ГАГ, %	
Сумма баллов	17-27	≥28	17-27	≥28	17-27	≥28	17-27	≥28
Точность	81	93,3	73,3	89	82,3	94,1	78,3	89,3
Чувствительность	86,4	83,8	85,7	91,6	86,3	83,3	87,5	83,3
Специфичность	81	94,8	73	88,7	81,4	96,4	77,7	89,8
Прогностическая ценность положительного результата (PPV)	42,6	72,2	7,8	31,4	50,66	83,3	28	41,6
Прогностическая ценность отрицательного результата (PNV)	2,6	2,65	0,5	0,52	3,57	3,5	1,5	1,59

При оценке диагностических характеристик предиктивной модели для прогнозирования задержки развития плода, ГАГ и ПЭ с использованием новой независимой выборки была выявлена устойчивая дискриминирующая способность: 0,86 (95%ДИ: 0,82–0,91) против 0,99 (95%ДИ: 0,99–1,00) и 0,83 (95%ДИ: 0,78–0,89) против 0,84 (95%ДИ: 0,80–0,89) и 0,97 (95%ДИ: 0,94–0,99) против 0,90 (95%ДИ: 0,86–0,95) соответственно. При этом сохранялась высокая чувствительность с использованием рассматриваемых пороговых значений суммы баллов.

Таким образом, использование шкалы на независимой выборке женщин продемонстрировало ее высокое качество в отношении нарушений МПК, а также ПЭ, ГАГ и ЗРП. Было установлено, что применение предлагаемых пороговых значений суммы баллов характеризовалось высокой (>83%) чувствительностью для всех клинических исходов.

3.2.2 Сравнительная характеристика анамнеза, течения и исходов беременности, данных обследования пациенток без профилактики и с проведенным курсом профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока

Для оценки эффективности предложенного курса профилактики нарушений МПК проведено наблюдение за 598 беременными. Осуществлен анализ течения и исходов беременностей у 299 пациенток, не получавших (контрольная группа), и у 299 беременных (экспериментальная группа), получивших профилактический курс.

Всем 598 женщинам во втором триместре был просчитан риск развития нарушений МПК при помощи разработанной шкалы. Пациентки были подобранны по принципу копий-пар исходя из суммы баллов по шкале риска.

В каждой из групп 188 (63,0%) беременных были отнесены к низкому риску развития нарушений МПК (0–16 баллов), 75 (25,0%) – среднему (17–27 баллов); 36 (12,0%) – высокому риску (более 27 баллов) (рисунок 3.71).

Рисунок 3.71 – Распределение обследованных пациенток второго этапа по группам

Беременные контрольной группы не получали рекомендуемого курса профилактики с начала второго триместра по разным причинам: 188 женщин с низким риском не имели показаний для дополнительной медикаментозной коррекции; 42 женщины были отнесены к умеренному и высокому риску после 20 недель настоящей беременности; 59 отказались от приема препаратов. Однако в контрольной группе 3 (4,0%) пациенткам среднего риска и 8 (22,0%) высокого была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг с 12 до 36 неделю в связи с ПЭ в анамнезе. 2 (2,6%) и 5 (13%) беременные для профилактики ВТЭО получали НМГ на протяжении беременности. Микронизированный прогестерон был назначен только в первом триместре при наличии клиники угрожающего выкидыша или невынашивания в анамнезе 29 женщинам: 8 (4,0%) беременным низкого риска, 13 (17,0%) среднего и 8 (22,0%) высокого. 12 беременных получали метилдопу, 11 –

препараты железа с I триместра. 14 был назначена антибактериальная терапия во время беременности.

В экспериментальной группе с 13–14 недель был назначен комплекс медикаментозной профилактики в зависимости от степени установленного риска: 188 женщин, отнесенных к низкому риску, принимали профилактический витаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200–2000 МЕ; 7 (4,0%) беременным был назначен прогестерон в первом триместре в связи с клиникой угрожающего выкидыша, 1 получала метилдопу, 3 – препараты железа.

75 беременных среднего риска получали с 13–14 недель микронизированный прогестерон 100 мг вагинально 2 раза в день до 22 недель, витамин Д в дозе 4000 МЕ на протяжении 8 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрат или глицинат 400 мг в сутки 1 месяц, далее 100 мг, Омега-3 ПНЖК 300 мг и профилактический поливитаминный комплекс для беременных с метафолином на протяжении беременности. Кроме того, 3 (4,0%) женщины из группы среднего риска принимали 150 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель в связи с ПЭ в анамнезе, 2 (2,6%) пациентки – НМГ для профилактики ВТЭО, 14 (18,0%) получали прогестерон и в первом триместрах; 4 (5%) беременные принимали метилдопу, 5 – препараты железа с первого триместра; 7 (9%) пациенткам был назначен курс антибиотика.

36 беременных, отнесенных к высокому риску (28 и более баллов), получали микронизированный прогестерон 100 мг вагинально 2 раза до 34 недель, витамин Д 4000 МЕ в течение 14 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрат или глицинат 400 мг в сутки 1 месяц, далее 200 мг, Омега-3 ПНЖК 600 мг до 24 недель, далее 300 мг, базовый витаминный комплекс с метафолином до конца беременности. Кроме того, 9 (25%) пациенток принимали 150 мг аспирина с 12 до недель, 5 (14,0%) беременных – НМГ в профилактической дозировке, 9 (25,0%) – прогестерон в первом триместре, 6 беременных – метилдопу, 6 – препараты железа с первого триместра, 6 – курс антибактериальной терапии.

Назначение препаратов проводилось с учетом требований приказа Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения

лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [142].

Пациентки соответствующего риска обеих групп были сопоставимы по частоте приема препаратов прогестерона в первом триместре, ацетилсалициловой кислоты во втором и третьем триместрах, гипотензивных, антианемических и антибактериальных препаратов и НМГ на протяжении беременности (p>0,05).

Наблюдение пациенток осуществлялось в соответствии с действующими приказами МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н, от 20.10.2020 № 1130н и клиническими рекомендациями. Дополнительно во втором триместре всем беременным групп риска экспериментальной группы и части беременных контрольной была проведена КТГ на сроках 16–18 и 20–22 недели. В третьем триместре контроль КТГ проводился с 30 недель с частотой один раз в 1–2 недели и по показаниям, осуществлялся регулярный мониторинг ССИ как во время явок на прием, так и в рамках самоконтроля АД и пульса беременными самостоятельно.

Анализ данных акушерского и соматического анамнеза пациенток исследуемых групп

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту: средний возраст в контрольной группе – 28,3 (4,78) лет, во 2-й группе сравнения – 29,4 (4,95) лет (p=0,87).

Средний балл по предлагаемой шкале в контрольной группе у пациенток низкого риска составил 6,61 (4,33), в экспериментальной – 6,06 (4,32) баллов, среднего риска – 22,16 (2,51) и 22, 6 (7,06), высокого риска – 32,9 (9,56) и 37,47 (9,15) баллов соответственно (p>0,05).

Анализ соматического анамнеза в группах не обнаружил статистически значимой разницы между пациентками контрольной и экспериментальной групп по наличию артериальной гипертензии (p=0,88), варикозной болезни (p=0,91), болезней МПС (p=0,25), избыточного веса (p=0,735), патологии эндокринной системы (0,558), патологии ЖКТ (p=0,371). Количество пациенток с никотиновой зависимостью в основной группе было 54 (18,0%), в группе сравнения – 48 (16,0%) (p=0,51). Пациентки низкого, среднего и высокого риска контрольной группы были

сопоставимы с беременными аналогичного риска в экспериментальной группе по частоте соматической патологии (p>0,05) (таблица 3.30).

Таблица 3.30 – Отягощение соматического анамнеза у пациенток исследуемых групп

Экстрагенитальная патология	Беременные					
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска	
	Группа (n=188) (абс./%)		Группа (n=75) (абс./%)		Группа (n=36) (абс./%)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Хроническая артериальная гипертензия	5 / 2,7%	4/ 2,1%	10/ 13,0%*	11/ 15,0%#	9/ 25,0%	10/27,7% #
Патология ЖКТ	16/ 8,5%	11/ 5,9%	28/ 37,0%*	29/ 38,0%#	25/ 69,0%*	21/ 58,0%
Варикозное расширение Вен	17/ 9,0%	16 / 8,0%	9/ 12,0%	13 / 17,0%	9 / 25,0%*	12/ 33,0%#
Заболевания мочевой Системы	13/ 7,0%	17 / 9,0%	10/ 5,0%	13/ 6,0%#	7/ 19,0%*	10/ 27,0%#
Избыточный Вес	15 / 8,0%	14 / 7,0%	12/ 16,0%*	13/ 17,0%#	12/ 33,0%*	15/ 41,0%#
Курение	15/ 8,0%	16 / 8,5%	25/ 33,0%*	21/ 28,0%#	13/ 36,0%*	11/ 30,0%#
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Примечание: *p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска контрольной группы; #p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска экспериментальной группы.

Не было обнаружено статистически значимой разницы между пациентками соответствующего риска обеих групп второго этапа по наличию заболеваний МПС, ЛОР-органов, органов дыхания и щитовидной железы (p>0,05). Тогда как у пациенток низкого риска по сравнению с группами среднего и высокого риска значимо реже отмечена частота патологии ЖКТ (p=0,021 и p=0,007), ХАГ (p=0,006 и p<0,0001), ЖДА (p=0,039 и p=0,037), избыточной массы тела (p=0,009 и p=0,008) в обеих группах. Беременные высокого и среднего риска были сопоставимы по

частоте встречаемости всех указанных нозологий. Частота курения также была выше среди беременных высокого риска (p<0,001) у пациенток обеих групп.

Акушерский и гинекологический анамнез был отягощен ПР у 11 (3,6%) пациенток контрольной и 9 (3,0%) беременных экспериментальной группы (p=0,83), самопроизвольными выкидышами и неразвивающимися беременностями у 28 (9,0%) и 32 (10,7%) (p=0,26), рождением маловесных детей – у 40 (13,0%) и 31 (10,0%) (p=0,31), бесплодием – у 31 (10,0%) и 36 (12,0%) (p=0,51), ПЭ – у 13 (4,3%) и 12 (4,0%) (p=0,83) соответственно. 39 (13%) пациенток основной группы и 35 (11,7%) беременных группы сравнения указывали на наличие своего малого веса при рождении (p=0,43). При сравнении пациенток низкого, среднего и высокого риска в каждой из групп показало, что они сопоставимы по паритету, наличию в анамнезе бесплодия, ЗПР, ПЭ, невынашивания беременности, ПР (p>0,05). Среди пациенток среднего и высокого риска в обеих группах частота ПЭ (p=0,136), ЗРП (p=0,246), ПР (p=0,72), самопроизвольного выкидыша (p=0,286), неразвивающейся беременности (p=0,478) в анамнезе была сопоставима (p>0,005). В то же время все эти осложнения статистически значимо реже встречались у беременных низкого риска (p<0,05). Частота малого веса при рождении у самой беременной также была сопоставима (p=0,11) при среднем и высоком риске в обеих группах, но статистически значимо выше, чем при низком (p<0,01) (таблица 3.31).

Таблица 3.31 – Отягощение акушерского анамнеза в группах

Анамнез	Беременные					
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска	
	Группа (n=188) (абс./%)		Группа (n=75) (абс./%)		Группа (n=36) (абс./%)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Преэклампсия	0	0	3/ 4,0%*	3 / 4,0%#	10 /27,0%*	11/ 29,0%#
Преждевременные Роды	1	1	4/ 5,3%	6 / 8,0%#	5 /13,8%*	5/ 13,8%#

Продолжение таблицы 3.31

Рождение маловесных детей	4/ 2,1%	5/ 2,6%	22 /29,0%*	16 / 21,0%#	14/ 38,0%*	10/ 27,0%#
Первая беременность	59/ 31,0%	61/ 32,0%	30 / 40,0%	22/ 29,0%	10/ 27,0%	11/ 29%
Выкидыш в Анамнезе	8/ 4,3%	7/ 3,7%	9/ 12,0%*	8/ 11,0%#	11 /30,5%*	11/ 30,5%)#
Антенатальная гибель в анамнезе	0	1/ 0,5%	3/ 4,0%	2 / 3,0%	4/ 11,0%*	3 / 8%
Вес беременной при рождении менее 3000 г	9 / 5,0%	6 / 3,0%	17/ 22%*	15/ 20,0%#	13/ 36,0%*	14/ 39%#
p – между беременными соответствующего риска	p>0,05		p>0,05		p>0,05	
Примечание: *p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска контрольной группы; # p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска экспериментальной группы.						

Сопоставление данных обследования и течения первого триместра

Частота осложнений, встречающихся в первом триместре беременности, была сопоставима в основной и группой сравнения, а также при попарном сравнении пациенток соответствующего риска нарушений МПК (p>0,05). Среди пациенток среднего и высокого риска обеих групп значимо чаще (p<0,001), чем в группах низкого риска, встречались ранний токсикоз, угрожающий выкидыш, инфекция мочевых путей, ОРЗ, 2 и более эпизода ноктурии (таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Течение первого триместра у беременных групп риска

Осложнения	Беременные					
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска	
	Группа (n=188) (абс./%)		Группа (n=75) (абс./%)		Группа (n=36) (абс./%)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Ранний токсикоз	9 (4,8%)	8 (4,3%)	13 (17%)*	9 10,6%#	7 (19%)*	6 (17,0%)#
Угрожающий Выкидыш	8 (4,3%)	9 (4,8%)	10 (13,0%)*	11 (14%)#	8 (22%)*	9 (25,0%)#

Продолжение таблицы 3.32

ОРЗ	9 (4,8%)	8 (4,3%)	10 (13%)*	11 (14%)#	8 (22%)*	7(19,0%) #
Инфекция мочевых Путей	1 (0,5%)	2 (1%)	5 (6,6%)*	6 (8%)#	6 (17,6%)*	5 (13,8%)#
Кольпит	7 (3,7%)	8 (4,3%)	10 (13%)*	9 (12%)#	5 (14%)*	6 (16,0%)#
Ноктурия	14 (7,4%)	13 (6,9%)	31 (41%)*	36 (48%)#	26 (72%)*	24 (66,)%)#
p – между беременными соответствующего риска	P>0,05		P>0,05		P>0,05	
Примечание: *p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска контрольной группы; # p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска экспериментальной группы.						

Анализ результатов обследования беременных женщин в первом триместре

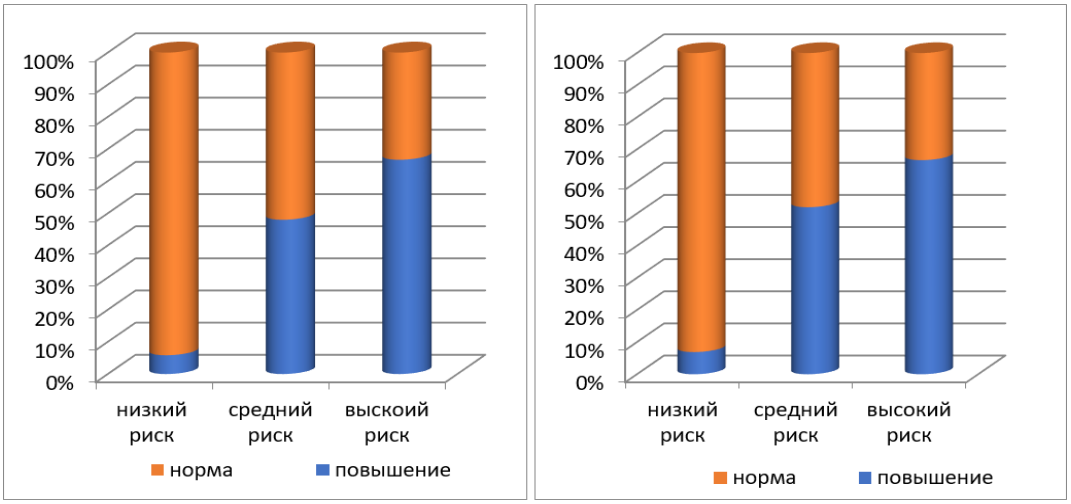
Исследования показателей крови позволили выявить железодефицитную анемию у 27 (9,0%) беременных контрольной и 28 (9,5%) экспериментальной группы (p=0,81), повышение фибриногена более 4 г/л отмечено у 48 (16,0%) и 41 (14,0%) беременных (p=0,42). Повышение ТТГ от 2,5 до 4,3 мкМЕ/мл наблюдалось у 34 (11,0%) женщин и 35 (12,0%) обследованных (p=0,89). Повышение сахара выше 5 г/л зафиксировано у 21 (7,0%) и 25 (8,0%) беременных (p=0,54). Пациентки высокого, среднего и низкого риска обеих групп были сопоставимы по значениям анализируемых показателей (p>0,05).

Изучение уровней сывороточных маркеров первого биохимического скрининга показало, что значения PAPP-A ниже 0,7 MoM находились у 15 (5,0%) беременных контрольной и 12 (4,0%) экспериментальной группы, ХГЧ менее 0,7 MoM – у 9 (3,0%) и 11 (4,0%) соответственно. Повышение PPAP-A более 2 MoM отмечено у 27 (9,0%) пациенток основной и 28 (9,3%) группы сравнения (p=0,88), повышение ХГЧ более 2 MoM – у 36 (12,0%) и 34 (11,0%) женщин соответственно (p=0,8).

Пациентки высокого, среднего и низкого риска обеих групп были сопоставимы по встречаемости повышенных значений PPAP-A и ХГЧ и их диссоциации (p>0,05). Тенденция к понижению PPAP-A и ХГЧ менее 0,7 MoM

значимо не различалась у беременных среднего и высокого риска (p=0,774 и p=0,668) и статистически значимо реже встречалась у пациенток низкого риска (p<0,001) в обеих группах.

Пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий в первом триместре был повышен более 2,5 у 76 (25,0%) беременных контрольной группы и 71 (23,0%) экспериментальной группы (p=0,63). Подгруппы были сопоставимы по частоте повышения ПИ (p>0,05) (рисунок 3.72).



Контрольная группа Экспериментальная группа

Рисунок 3.72 – Повышение ПИ маточных артерий в первом триместре у пациенток основной и группы сравнения в зависимости от степени риска

Определено содержание витамина Д, прогестерона (у 86 беременных контрольной группы и всех в экспериментальной группе), гомоцистеина у 43 пациенток контрольной и 41 беременных экспериментальной группы, Омега-3 индекса – у 14 и 29 женщин. Всем женщинам просчитан дефицит магния с использованием опросника ЮНЕСКО. Гомоцистеин, прогестерон и Омега-3 индекс исследован на сроках 11–13 недель совместно с 1 скринингом. Витамин Д у беременных экспериментальной группы определен в 11–13 недель, контрольной – на протяжении беременности. Средние значения исследуемых показателей (со стандартными отклонениями) представлены в таблице 3.33.

Беременные соответствующего риска обеих групп были сопоставимы между собой при попарном сравнении по значениям прогестерона, витамина Д3, Омега-3 индекса, гомоцистеина и по признакам дефицита магния (p>0,05).

Таблица 3.33 – Данные содержания витамина Д, прогестерона, Омега-3 индекса, гомоцистеина, магния у пациенток разной степени риска

Средние значения параметров	Беременные					
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска	
	Группа (n=188)		Группа (n=75)		Группа (n=36)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Витамин Д3, нг/мл / M (SD)	28,14 (5,1)	29,01 (5,4)	13,86 (5,08)*	14,8 (5,1)#	11,51 (5,07)*	12,32# (4,9)
Прогестерон, нмоль /мл / M (SD)	97,89 (7,37)	98,71 (7,19)	82,84 (5,14)	81,92 (5,02)	78,86 (5,8)*	76,56 (5,6)#
Гомоцистеин, мкмоль/л / M (SD)	4,73 (0,61)	4,67 (0,62)	8,15 (1,17)*	8,12 (1,22)#	9,29 (2,11)*	9,11 (2,09)#
Омега-3 индекс, M (SD)	8,44 (0,86)	8,32 (0,81)	7,7 (0,88)	7,8 (0,89)	6,02 (0,78)*	6,08 (0,81)#
Сумма баллов по дефициту магния, M (SD)	9,35 (3,38)	10,21 (3,76)	23,3 (5,54)*	22,4 (5,12)#	29,8 (5,86)*	28,9 (5,66)#
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	
Примечание: *p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска контрольной группы; # p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска экспериментальной группы.						

У женщин высокого риска обеих групп установлены статистически значимо меньшие уровни прогестерона, витамина Д3, Омега-3 индекса, магния и более высокие значения гомоцистеина, чем у пациенток низкого риска (p<0,05). У пациенток среднего риска обеих групп статистически значимо ниже, чем у беременных низкого риска, определялись показатели витамина Д3 и магния и более высокие значения гомоцистеина (p<0,05). Наблюдалась тенденция к снижению прогестерона и Омега-3 индекса, не достигающая статистически значимой разницы.

Таким образом, пациентки контрольной и экспериментальной групп, а также пациентки подгрупп низкого, умеренного и высокого риска нарушений МПК при попарном сравнении были сопоставимы по отягощению акушерского и соматического анамнеза, наличию осложнений и отклонений данных обследования в первом триместре беременности (p>0,05).

Течение и данные обследования второго триместра

Второй триместр осложнился истмико-цервикальной недостаточностью у 37 (12,0%) женщин контрольной группы и у 19 (6,0%) экспериментальной группы (p=0,012), угрозой прерывания беременности у 39 (13%) и 22 (7,0%) (p=0,022) соответственно, железодефицитной анемией – у 134 (45,0%) и 110 (37,0%) пациенток (p=0,046), инфекцией мочевыводящих путей – у 21 (7,0%), и 16 (7,0%) (p=0,24), кольпитом – у 36 (12,0%), и 30 (10,0%) (p=0,43) беременных.

Частота осложнений второго триместра беременности у пациенток разной степени риска обеих групп представлена в таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Течение второго триместра у беременных групп риска

Осложнения	Беременные					
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска	
	Группа (n=188) (абс./%)		Группа (n=75) (абс./%)		Группа (n=36) (абс./%)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
ИЦН	12 / 6,0%	9 / 5,0%	19 / 25,0%#	7 / 9,0%*	10 / 27,0%#	5 / 14,0%
Угроза прерывания беременности	9 / 5,0%	8 / 4,0%	21 / (8,0%#	10 / 13,0%*	9 / 25,0%#	4 / 11,0%
ЖДА	68 / 36,0%	58 / 31,0%	36 / 48,0%	22 / 29,0%*	28 / 77,0%#	20 / 55,0%*
Инфекция мочевых Путей	8 / 4,0%	6 / 3,0%	10 / 12,0%	7/ 9,0%	3 / 8,0%	3/8%
Кольпит	12/ 6,0%	11/ 5,8%	16 / 21,0%	12/ 16,0%	8 / 22,0%	6 / (16,0%
Примечание: *p<0,05 по сравнению с пациентками низкого риска контрольной группы; # p<0,05 по сравнению с женщинами низкого риска экспериментальной группы.						

В контрольной группе у пациенток низкого риска по сравнению с пациентками среднего и высокого риска второй триместр беременности статистически значимо реже осложнился ИЦН (p<0,001), угрозой прерывания беременности (p=0,04 и 0,018), анемией (p=0,04 и 0,039). По частоте встречаемости кольпита и инфекций мочевых путей значимой разницы между пациентками разного риска в контрольной группе не было.

В экспериментальной группе не наблюдалось значимой разницы между беременными низкого и среднего риска по частоте встречаемости ИЦН, угрозы прерывания беременности, инфекции мочевых путей, ЖДА и кольпита. Частота ИНЦ и угрозы прерывания беременности у пациенток высокого риска была значимо выше, чем при низком риске.

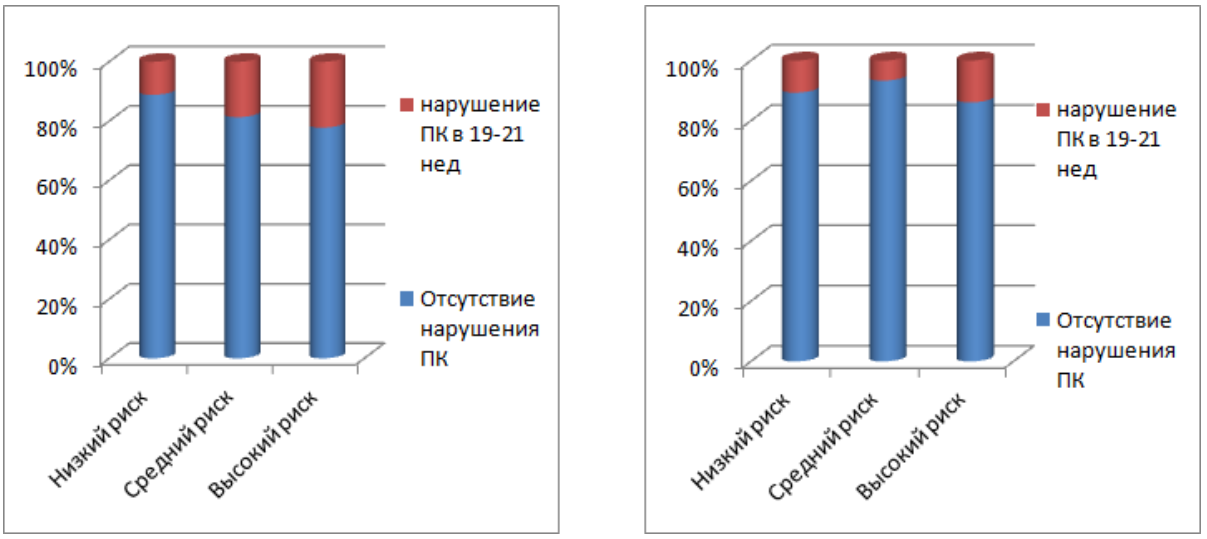
Таким образом, во втором триместре у пациенток низкого риска осложнения беременности были сопоставимы в обеих группах. У женщин среднего риска экспериментальной группы значимо реже диагностирована угроза прерывания беременности, ИЦН и анемия, чем у женщин среднего риска контрольной группы. Пациентки высокого риска обеих групп были сопоставимы по частоте ИЦН и угрозы прерывания беременности.

На сроке 21–23 недели 88 пациенткам экспериментальной группы (58 женщин среднего и 30 высокого риска) проведено повторное определение содержания витамина Д через 8 недель его приема в дозе 4000 МЕ/сутки. Среди 58 беременных среднего риска уровни более 30 нг/мл были достигнуты у 31 (53%) женщины, средние значения составили 28,4 (6,4) нг/мл. У 30 пациенток высокого риска средние значения содержания витамина Д составили 22,2 (6,03) нг/мл. Уровни выше 30 нг/мл определялись только у 4 (13,3%). Показатели выше 40 нг/мл не установлены ни у одной пациентки, что подтверждает безопасность назначаемых дозировок и предполагает более длительную коррекцию в группах высокого риска.

Доплерометрия во втором триместре

Нарушение МПК по результатам 2-го скринингового УЗИ отмечено у 43 (14,0%) беременных контрольной группы и 33 (11,0%) экспериментальной группы

(p=0,22): у 21 (11,0%) и 20 (10,0%) пациенток низкого риска, 14 (19,0%) и 5 (9,0%) среднего, 8 (22,0%) и 5 (11,0%) высокого риска соответственно (рисунок 3.73).



Контрольная группа Экспериментальная группа

Рисунок 3.73 – Частота нарушения МПК 20–21 недель у пациенток основной и группы сравнения

При попарном сравнении групп соответствующего риска оказалось, что между беременными низкого (p=0,7) и высокого (p=0,2) риска частота нарушения МПК на сроке 20–21 неделя была сопоставима, а в группе среднего риска экспериментальной группы наблюдалось значимо меньшая встречаемость нарушений МПК (p=0,028).

При анализе структуры повышения показателей кровотока при нарушении МПК во втором триместре выяснилось, что повышение ИР с одной стороны встречалось у 14 беременных контрольной и 12 экспериментальной группы, с одной сторон – у 3 и 2 пациенток, повышение ПИ с одной стороны – у 11 и 7 женщин, с двух сторон – у 1 и 7, повышение ИР и ПИ с одной стороны – у 6 и 1 беременной, с двух сторон – у 1 беременной каждой группы. Не обнаружено значимой разницы между группами по частоте изменения показателей кровотока (p>0,05) (таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Структура изменения показателей кровотока в маточных артериях

Тип нарушения МПК	Беременные						Всего	
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска			
	Группа (n=188) (абс./%)		Группа (n=75) (абс./%)		Группа (n=36) (абс./%)		Группа (n=299) (абс./%)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Повышение								
ИР с одной Стороны	13 (7%)	12 (6%)	1 (1,3%)	0	0	0	14 (4,7%)	12 (4%)
ПИ с одной Стороны	6 (3%)	5 (2,6%)	3 (4%)	0	2 (5%)	2 (5,5%)	11 (3,6%)	7 (2,3%)
ИР с двух сторон	1 (0,5%)	2 (1%)	2 (2,6%)	0	0	0	3 (1%)	2 (0,7%)
ПИ с двух Сторон	0	1 (0,5%)	4 (5,2%)	3 (4%)	6 (16%)	2 (5,5%)	10 (3,3%	7 (2,3%)
ИР и ПИ с одной стороны	1 (0,5%)	0	5 (6,6%)	1 (1,3%)	0	1 (2,7%)	6	2
ИР и Пи с обеих сторон	0	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Норма	167	168	59	70	28	31	254	269
Примечание: *p>0,05 для всех групп.								

Течение третьего триместра и исходы беременности

Проведено сравнение частоты встречаемости нарушений МПК, задержки роста плода ГАГ, ПЭ, ПР, антенатальной гибели плода, асфиксии и заболеваемости новорожденных у беременных контрольной и экспериментальной групп в зависимости от степени риска.

Нарушение МПК установлено у 72 (24%) женщин контрольной и у 39 (13%) экспериментальной группы (RR: 2,23 [95%ДИ: 1,32-3,13] p=0,002): у 6 (3,2%) и 4 (2,1%) пациенток низкого риска (RR: 1,2 [95%ДИ: 0,259-2,68] p=0,76), 36 (48,0%) и 17 (23,0%) – среднего (RR: 2,11 [95%ДИ:1,31-3,42] p=0,002) и у 30 (83,0%), и 18 (50,0%) беременных (RR:1,67 [95%ДИ: 1,02-2,71] p=0,036) высокого риска соответственно (рисунок 3.74).

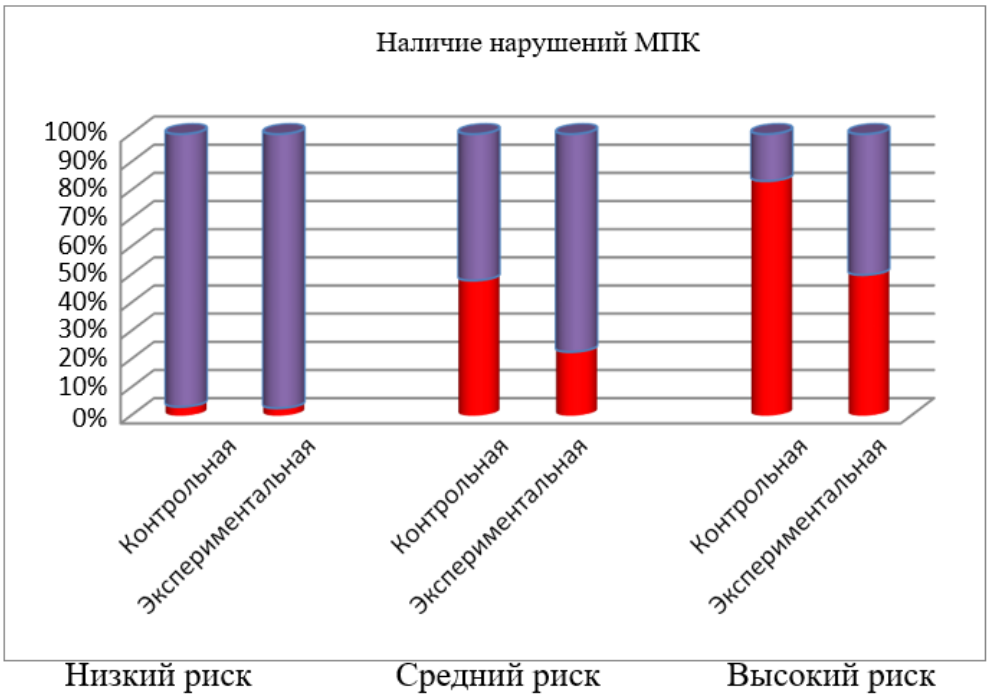


Рисунок 3.74 – Частота встречаемости нарушения МПК у пациенток низкого. среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Анализ нарушений МПК позволил установить, что частота нарушения МПК в третьем триместре в экспериментальной группе в 2,23 раза (p=0,002) меньше за счет значимого уменьшения ее у пациенток среднего риска в 2,11 раз (p=0,002), высокого – в 1,67 раз (p=0,036). При низком риске нарушений МПК значимых различий в группах не выявлено.

Изменения индексов кровотока у пациенток различного риска обеих групп представлены в таблице (таблица 3.36). В контрольной группе повышение ПИ и ИР с одной стороны установлено у 28 (40,0%) из 70 пациенток, в экспериментальной – у 15 (48,0%) из 39 беременных, повышение ПИ с одной стороны – у 14 (20,0%) и 9 (23,0%), повышение ИР с одной стороны – у 13 (18%) и 7 (18%) женщин, повышение ПИ с двух сторон – у 6 (9,0%) и 3 (8,0%), повышение ИР и ПИ с двух сторон – у 7 (10,0%) и 2 (5,0%), повышение ИР с двух сторон – у 2 (3,0%) и 1 (3,0%) беременных соответственно. При анализе полученных данных оказалось, что наиболее часто нарушения МПК проявлялись в повышении ИР и ПИ с одной стороны в обеих группах. Не было обнаружено статистически значимой разницы

между беременными разной степени риска каждой из групп по типу нарушений МПК (p>0,05).

Таблица 3.36 – Структура повышения показателей кровотока у беременных низкого, среднего и высокого риска в обследованных группах

Тип нарушения МПК	Беременные						Всего	
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска			
	Группа (абс./%)		Группа (абс./%)		Группа (абс./%)		Группа (абс./%)	
	контрольная (n=6)	экспериментальная (n=5)	контрольная (n=36)	экспериментальная (n=17)	контрольная (n=30)	экспериментальная (n=18)	контрольная (n=7)	экспериментальная (n=39)
Повышение								
ИР с одной стороны	2 /33%	3 /60%	7 /19%	2 18%	4 /13%	2 /11%	13 /18%	7 /18%
ПИ с одной стороны	2 /33%	1 /20%	6 /17%	4 /23%	6 /20%	4 /22%	14 /20%	9 /23%
ИР с двух сторон	0	0	2 /%	1 /6%	1/3%	0	2 /3%	1 /3%
ПИ с двух сторон	0	0	4 /11%	3 /18%	3 /10%	3 /17%	6 /9%	3 /8%
ИР и ПИ с одной стороны	2 /33%	1/2%	11 /30%	6 /35%	15 /50%	8 /44%	28 /40%	15 /38%
ИР и ПИ с обеих сторон	0	0	6 /17%	1 /6%	1 /3%	1 /5%	7 /10%	2 /5%
Примечание: *p>0,05 для всех сравниваемых групп.								

ЗРП диагностирована у 64 (21,0%) беременных контрольной и 40 (13,0%) экспериментальной группы: (RR:1,57 [95%ДИ: 1,09-2,26] p=0,013): у 6 (3,2%) и 5 (2,7%) пациенток низкого риска (RR: 0,83 [95%ДИ: 0,259 -2,68] p=0,76), у 32 (43,0%) и 16 (23,0%) среднего (RR:1,88 [95%ДИ: 1,14-3,08] p0,01) и у 26 (72,0%), и 19 (56,0%) высокого риска соответственно (RR: 1,3 [95%ДИ: 0,94-1,98] p=0,089) (рисунок 3.75).

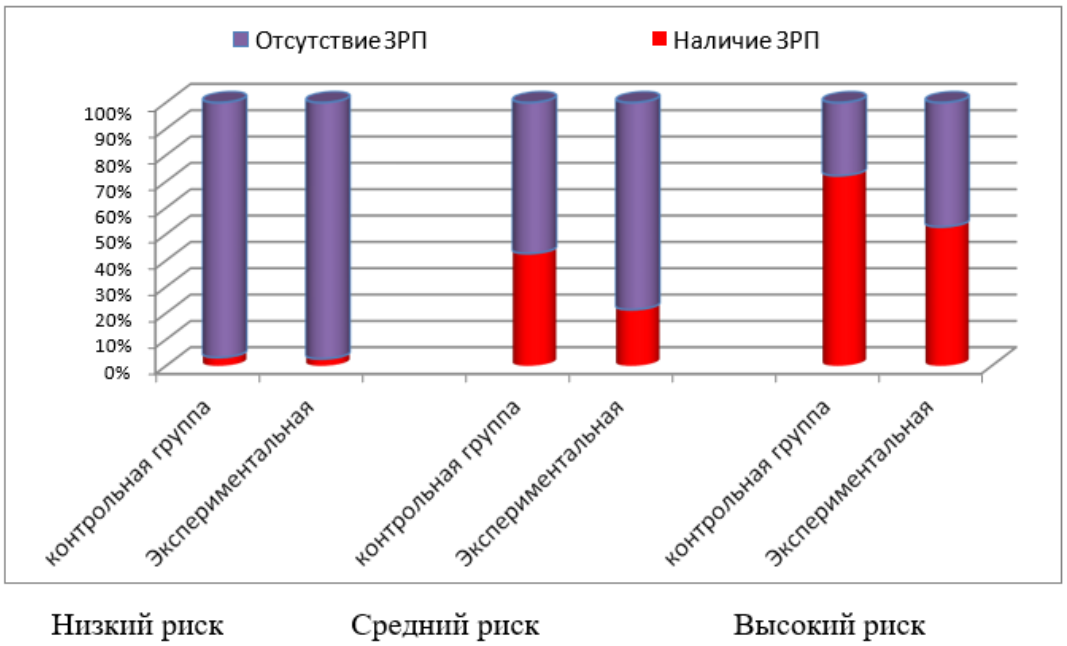


Рисунок 3.75 – Частота встречаемости ЗРП у пациенток низкого, среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Таким образом, встречаемость ЗРП у женщин в экспериментальной группе диагностирована в 1,57 раз реже (p=0,013), преимущественно за счет снижения ее частоты у пациенток среднего риска нарушений МПК в 1,88 раз (p=0,01). Среди пациенток высокого риска в экспериментальной группе имелась тенденция к снижению частоты ЗРП в 1,3 раза, эта разница не была статистически значимой (p=0,089), вероятно, ввиду малой численности групп пациенток высокого риска. Частота ЗРП у женщин низкого риска была сопоставима в группах независимо от наличия или отсутствия профилактических мероприятий.

ГАГ развилась у 39 (13,0%) беременных контрольной и у 21 (7,0%) 2-й группы сравнения (RR: 2,23 [95%ДИ: 1,32-3,13] p=0,015): у 3 (1,6%) и 4 (2,1%) пациенток низкого риска (RR: 0,75 [95%ДИ: 0,17-3,05] p=0,7), у 21 (28,0%) и 10 (14,0%) – среднего (RR: 2,1 [95%ДИ: 1,06-4,15] p=0,027) и у 15 (41,0%), и 7 (19,0%) беременных высокого риска соответственно (RR: 2,14 [95%ДИ: 0,93-4,62] p=0,041) (рисунок 3.76).

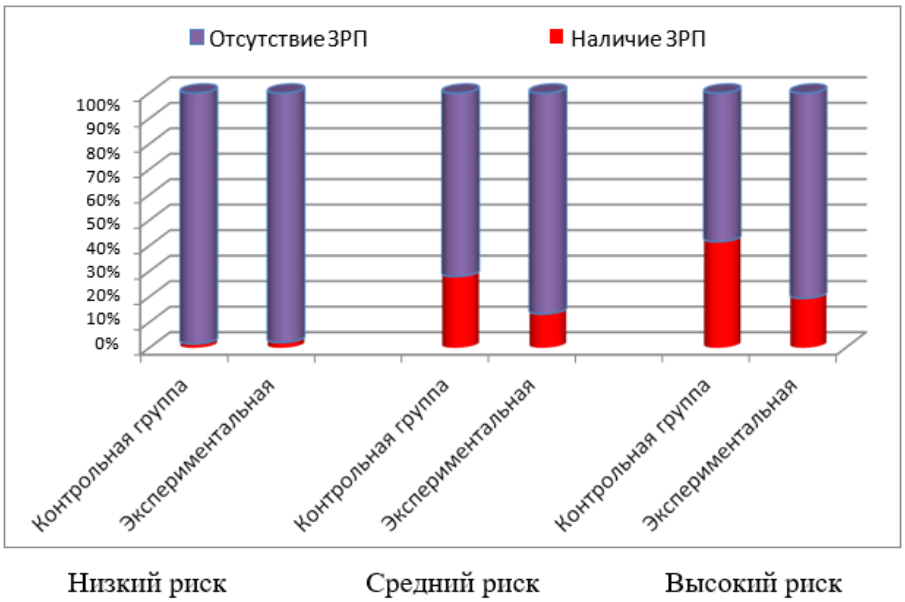


Рисунок 3.76 – Частота развития ГАГ у пациенток низкого, среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Таким образом, в экспериментальной группе гестационная гипертензия встречалась у женщин в 2,23 раза реже (p=0,015) за счет снижения ее частоты у пациенток среднего риска в 2,1 раз (p=0,027), высокого риска в 2,14 раз (p=0,041). У женщин низкого риска частота ГАГ, ЗРП и нарушений МПК была сопоставима в группах.

ПЭ диагностирована у 17 (5,7%) беременных контрольной и у 6 (2,0%) экспериментальной группы сравнения (RR: 2,8 [95%ДИ: 1,13-7,07], p=0,03): у 6 (8,0%) и 2 (2,6%) пациенток среднего риска (RR: 3 [95%ДИ: 0,62-14,39] p=0,147) и у 11 (28,0%) и 4 (11,0%) женщин высокого риска (RR: 2,7 [95%ДИ: 0,96-7,8] (p=0,43) (рисунок 3.77).

ПЭ в экспериментальной группе диагностирована в 2,8 раза реже (p=0,03), преимущественно за счет снижения частоты ее возникновения у пациенток высокого в риска нарушений МПК в 2,7 раз (p=0,043). Среди пациенток среднего риска имелась тенденция к снижению частоты ПЭ в 3 раза, эта разница не была статистически значимой (p=0,14).

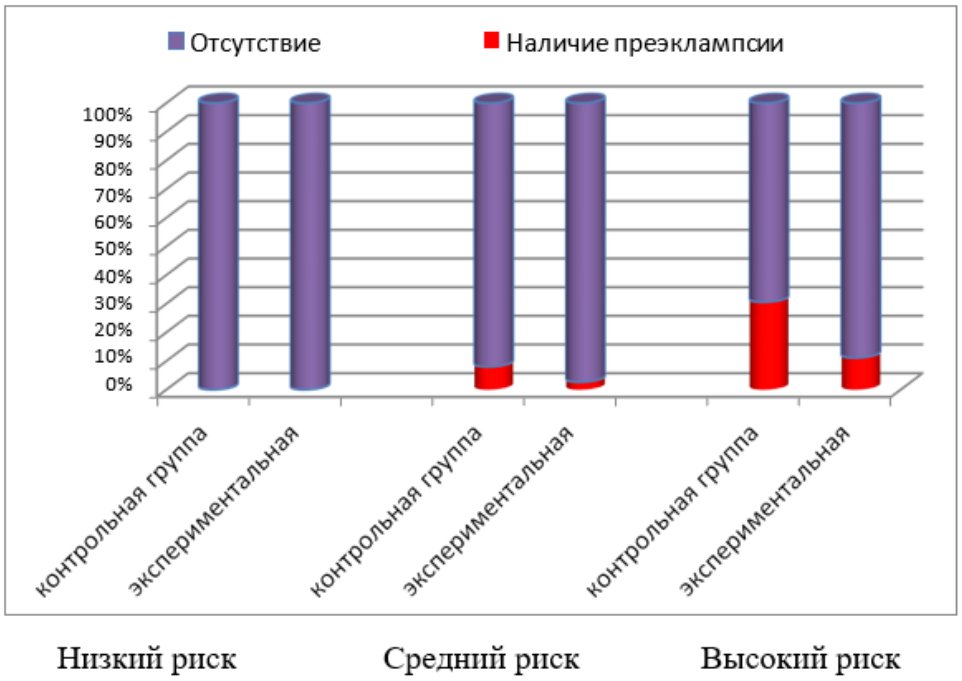


Рисунок 3.77 – Частота встречаемости преэклампсии у пациенток низкого, среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Родоразрешение пациенток обследованных групп

Срочные роды: 289 (96,7%) родов в контрольной и 295 (99,0%) в экспериментальной группе. Преждевременными родами беременность завершилась у 10 (3,3%) и 3 (1,0%) пациенток соответственно (RR:3,3 [95%ДИ: 0,93-11,9] p=0,044): у 1 (0,5%) и ни у одной женщины низкого риска (p=0,31), у 4 (5,0%) и 1 (1,2%) среднего (RR:5 [95%ДИ: 0,59-41,78] p=0,096), у 5 (14,0%) и 2 (5,0%) высокого риска (RR: 2,5 [95%ДИ: 0,51-12,05] p=0,23) (рисунок 3.78).

Таким образом, ПР в экспериментальной группе диагностированы в 3,3 раза реже (p=0,044), чем в контрольной. При парном сравнении встречаемости ПР у пациенток различного риска в обеих группах установлена тенденция к снижению их частоты у беременных среднего риска в 5 раз (p=0,096), высокого риска в 2,5 раза (p=0,23), без статистически значимых различий.

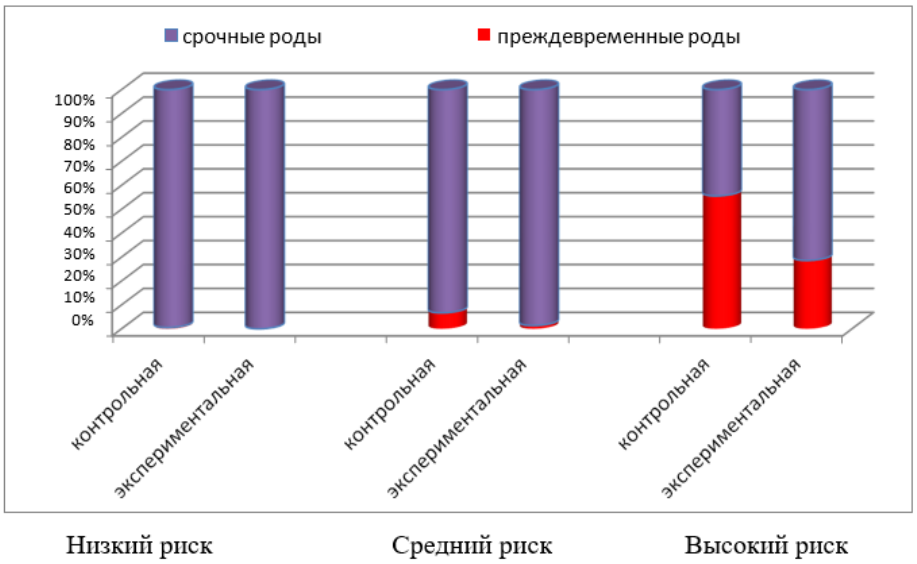


Рисунок 3.78 – Соотношение срочных и преждевременных родов у пациенток низкого, среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Через естественные родовые пути родоразрешены 232 (78,0%) женщины в контрольной группе и 251 (84,0%) в экспериментальной (рисунок 3.79).

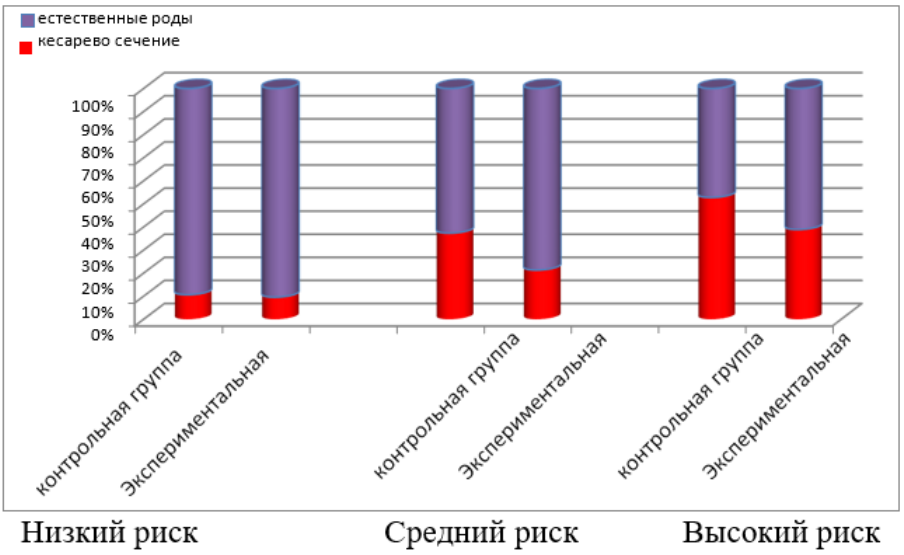


Рисунок 3.79 – Частота кесарева сечения у пациенток низкого, среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Кесаревым сечением завершилась беременность у 67 (22,0%) пациенток контрольной группы и 47 (16,0%) экспериментальной группы (RR: 1,43 [95%ДИ: 1-1,99] p=0,038): 20 (10,0%) и 18 (9,5%) (RR: 1,1 [95%ДИ: 0,6-2,03] p=0,11) женщин низкого риска, 28 (37,0%) и 16 (21,0%) среднего (RR: 1,75 [95%ДИ: 1,03-2,9] p=0,032) и 19 (50,0%) и 13 (36,0%) высокого риска соответственно (RR: 1,46 [95%ДИ: 0,85-2,49] p=0,15).

Таким образом, у пациенток экспериментальной группы частота кесарева сечения была значимо ниже в 1,43 раза, чем в контрольной (p=0,038). При сравнении пациенток соответствующего риска оказалось, что при низком риске процент оперативного родоразрешения был сопоставим в группах, при среднем – наблюдалось статистически значимое снижение частоты кесарева сечения в экспериментальной группе в 1,75 раз по сравнению с контрольной (p=0,032), при высоком – имелась тенденция к снижению частоты оперативных родов в 1,46 раз (p=0,15) без статистически значимой разницы.

Основными показаниями для кесарева сечения в обеих группах низкого риска были несостоятельный рубец на матке и плодово-тазовые диспропорции. Среди пациенток среднего и высокого риска – нарастание тяжести ПЭ при неподготовленных родовых путях, внутриутробная гипоксия плода во время беременности и в родах, несостоятельный рубец на матке (таблица 3.37). Анализ структуры показаний к кесареву сечению показал, что такие показания, как несостоятельный рубец на матке, тазово-плодовые диспропорции и неправильные положения плода (p>0,05), были сопоставимы в группах, тогда как оперативное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести ПЭ или ГАГ (RR: 2,4 [95%ДИ: 1,16-4,90] p=0,014) значимо чаще отмечено в контрольной группе. Гипоксия плода потребовала оперативного родоразрешения в контрольной группе в 3 раза чаще, чем в экспериментальной, но различия статистически не значимы (RR: 3 [95%ДИ: 0,8-10,9] p=0,074).

Таблица 3.37 – Показания к кесареву сечению у пациенток низкого, среднего и высокого риска контрольной и экспериментальной групп

Основные показания к кесареву сечению	Беременные						Всего	
	Низкого риска		Среднего риска		Высокого риска			
	Группа (n=188) (абс./%)		Группа (n=75) (абс./%)		Группа (n=36) (абс./%)		Группа (n=299) (абс./%)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Нарастание тяжести ПЭ	0	0	13 (17%)	6 (8%)	9 (25%)	3 (6%)	24* (8%)	10 (3,3%)
Внутриутробная гипоксия Плода	2 (1%)	2 (1%)	5 (6,6%)	2 (2,6%)	4 (11%)	1 (2,7%)	9 (3%)	3 (1%)
Плодово-тазовые диспропорции	5 (2,6%)	5 (2,6%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0	2 (5,5%)	6 (2%)	8 (2,7%)
Несостоятельный рубец на матке	9 4,7%	8 (4,2%)	5 (6,6%)	3 (4%)	3 (8%)	4 (11%)	17 (5,7%)	15 (5%)
Неправильные положения плода	1 0,5%	1 0,5%	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (2,7%)	1 (2,7%)	3 (1%)	3 (1%)
Сочетание Показаний	3 1,6%	2 (1%)	3 (4%)	3 (4%)	2 (5,5%)	2 (5,5%)	8 (2,7%)	7 (2,3%)

Характеристики новорожденных

В асфиксии родилось 23 (7,6%) новорожденных контрольной и 10 (3,3%) экспериментальной группы (RR: 2,3 [95%ДИ: 1,1-4,7] p=0,02): 3 (1,6%) и 2 (1,1%) детей низкого риска (RR: 1,5 [95% ДИ: 0,25-8,87] p=0,65); 8 (11%) и 4 (5,3%) среднего (RR: 2 [95%ДИ: 0,62-6,35], p=0,2); 11 (32,0%) и 4 (11,0%) высокого риска соответственно ([RR: 2, 7[95%ДИ: 0,96-7,8] p=0,043) (рисунок 3.80).

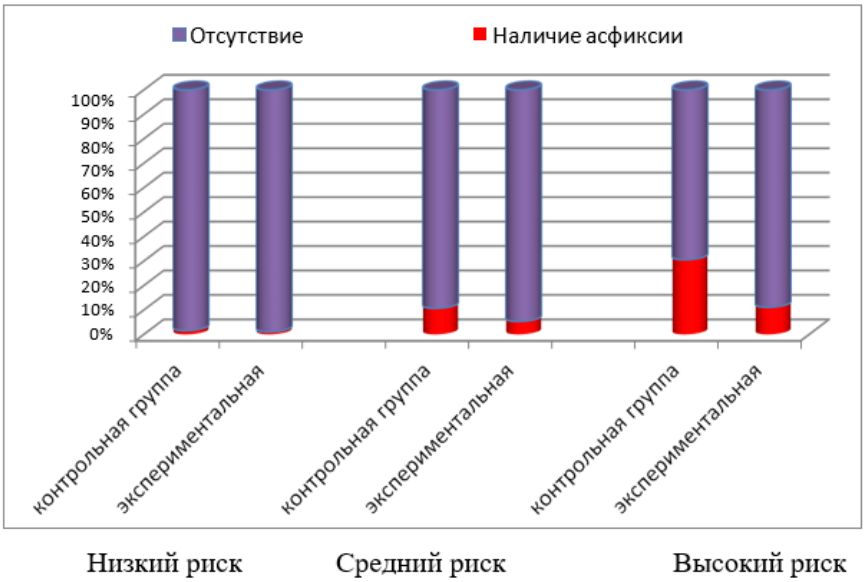


Рисунок 3.80 – Частота асфиксии новорожденных у пациенток низкого, среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах

Антенатальная смертность зарегистрирована у 2 (6,6‰) только в контрольной группе (p=0,19): у 1 (13,0‰) ребенка среднего (p=0,31) и 1 (22,5‰) высокого (p=0,31) риска.

Таким образом, у беременных экспериментальной группы отмечается снижение возникновения асфиксии новорожденных в 2,3 раза (p=0,02) за счет значимого снижения ее частоты у пациенток высокого риска в 2,7 раза (p=0,043) и тенденции к снижению у пациенток среднего риска в 2 раза (p=0,2). Асфиксия новорожденных у пациенток низкого риска встречалась в 1,1% – 1,6% случаев и была сопоставима в группах.

Средняя масса тела новорожденных в контрольной группе составила 3161 (454), в экспериментальной 3303 (422) грамм (p=0,62): у пациенток низкого риска – 3373 (319) и 3412 (315) г (p=0,93), среднего риска – 2952 (413) и 3246 (389) (p=0,60), высокого риска – 2551 (367) и 2911 (466) г (p=0,53) соответственно.

Статистически значимой разницы по массе тела новорожденных между группами не обнаружено, но у пациенток средней и высокой степени риска экспериментальной группы средняя масса была на 296 и 360 грамм больше, чем у беременных соответствующего риска контрольной группы.

Распределение новорожденных по массе представлено в таблице 3.38, из которой видно, что количество новорожденных было сопоставимо в большинстве различных диапазонов массы (p>0,05). Статистически значимые различия между группами были определены только для детей массой от 2000 до 2500 г (p=0,049).

Таблица 3.38 – Распределение по массе новорожденных контрольной и экспериментальной групп

Группа	Масса тела							
	менее 1000	1000-1500	1500-2000	2000-2500	2500-3000	3000-3500	3500-4000	Более 4000
Контрольная		1	8	22	35	123	99	11
Экспериментальная	0	0	4	11*	29	136	117	13
Примечание: *p<0,05 по сравнению с контрольной.								

Тогда как при сравнении количества новорожденных, рожденных массой тела менее 3000 г, оказалось, что в контрольной группе их число составило 76 (25,0%) и было статистически значимо больше, чем в экспериментальной – 44 (15,0%) (RR: 1,72 [95%ДИ: 1,23-2,41] p=0,003) (рисунок 3.81).

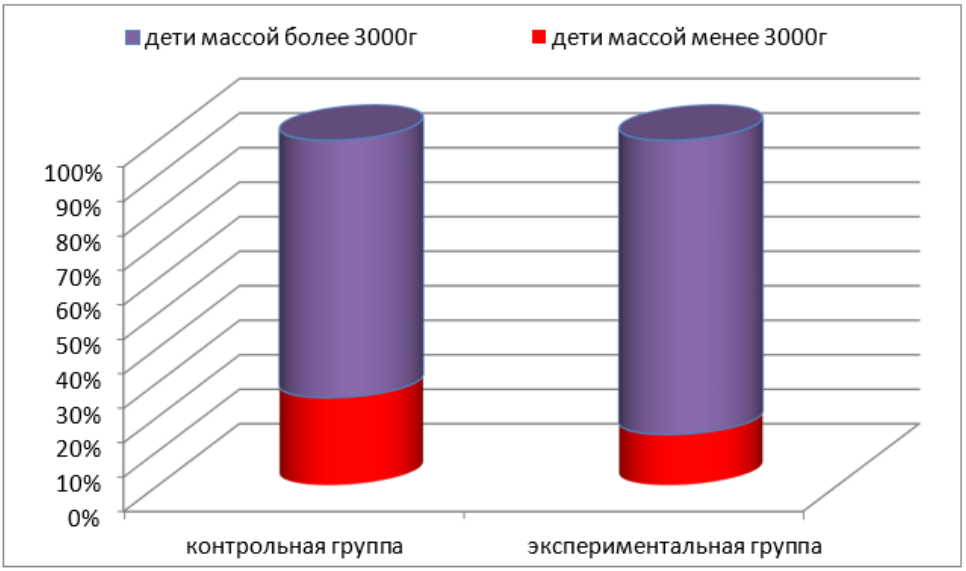


Рисунок 3.81 – Количество новорожденных массой менее 3000 г в группах

Заболеваемость диагностирована у 42 (14,0%) новорожденных контрольной группы и 23 (7,6%) экспериментальной (RR: 1,82 [95%ДИ: 1,12-2,9] p=0,013): у 7

(3,7%) и 6 (3,2%) детей от беременных низкой степени риска RR: 1,16 [95%ДИ: 0,4-3,4] p=0,78), у 18 (24,0%) и 8 (12,0%) средней (RR: 2,25 [95%ДИ: 1,04-4,8], p=0,032) и 17 (42,0%) и у 9 (25,0%) RR: 1,89 [95%ДИ: 0,9-3,6] p=0,049 высокой степени риска соответственно (рисунок 3.82).

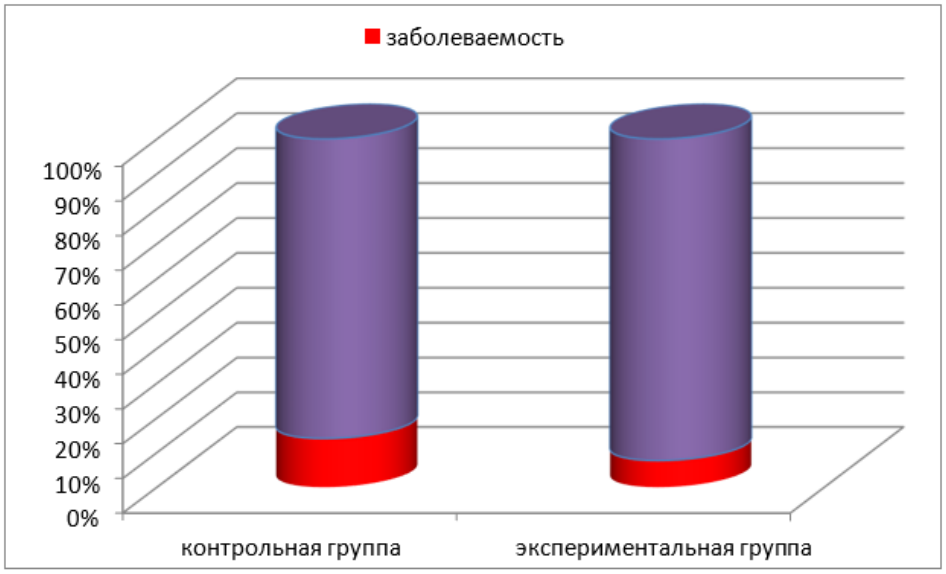


Рисунок 3.82 – Частота заболеваемости новорожденных в группах

Заболеваемость новорожденных в экспериментальной группе была статистически значимо меньше в 1,82 раза, чем в контрольной (p=0,013), за счет ее снижения у детей от пациенток среднего в 2,25 (p=0,032) и высокого риска в 1,89 раз (p=0,049).

Сравнение исходов беременности между пациентками различного риска показало, что при наличии низкого риска нарушений МПК не отмечено статистически значимых отличий между пациентками контрольной и экспериментальной групп в частоте таких показателей, как нарушения МПК, ГАГ, ЗПР, ПР, асфиксия и заболеваемость новорожденного (p>0,05). ПЭ и антенатальной гибели в обеих группах низкого риска не диагностировано, независимо от наличия или отсутствия профилактики.

У пациенток среднего риска по развитию нарушений МПК, соблюдение алгоритма профилактики со второго триместра позволило статистически значимо

снизить частоту нарушения МПК в 2,1 раза, ЗРП – в 1,88 раз, ГАГ – в 2,1 раза, заболеваемости новорожденных – в 2,25 раза ($p<0,05$). Наблюдалась также тенденция к снижению ПЭ в 3 раза, ПР в 5 раз, асфиксии новорожденных и антенатальной смертности в 2 раза, но эта разница не была статистически значимой ($p>0,05$).

Среди пациенток высокого риска по развитию нарушений МПК, получивших курс медикаментозной терапии, статистически значимо реже диагностированы нарушения МПК в 1,67 раз, ПЭ – в 2,7 раз, асфиксии – в 2,7 раз и заболеваемости новорожденных – в 1,89 раза ($p<0,05$). Наблюдалась тенденция к снижению частоты ГАГ в 2,14 раза, ЗРП в 1,3 раза, ПР в 2,5 раза, без статистически значимых различий ($p>0,05$).

Таким образом, при наблюдении беременных в соответствии с предложенным алгоритмом начиная со второго триместра наблюдается значимое снижение частоты нарушения МПК в третьем триместре в 2,23 раз, ЗРП – в 1,57 раз, ПЭ – в 2,8 раз, ГАГ – в 2,23, асфиксии новорожденных – в 2,3 раза, заболеваемости новорожденных – в 1,82 раза, перинатальной смертности – в 2 раза. Количество детей, рожденных массой менее 3000 г, снизилось в 1,7 раз ($p<0,05$).

3.2.3 Анализ вероятности реализации осложнений беременности при использовании действующих шкал

Оценка вероятности развития перинатальной патологии по анамнестическим факторам у обследованных пациенток

Среди беременных обеих групп, а также у пациенток низкого, среднего и высокого риска нарушений МПК в основной и группе сравнения в первом триместре проведена оценка вероятности развития перинатальной патологии согласно действующей шкале [175] с учетом только анамнестических факторов. В соответствии с данной шкалой в первом триместре к низкому риску перинатальных осложнений были отнесены 249 (83,0%) беременных контрольной и 241 (80,0%)

(p=0,36) экспериментальной группы, к среднему – 44 (15,0%) и 52 (17,0%) (p=0,37), к высокому – 6 (2,0%) и 6 (2,0%) соответственно (рисунок 3.83).

Среди беременных низкого риска контрольной группы низкую вероятность перинатальных осложнений по анамнестическим факторам имели 166 (88,0%), среднюю – 18 (10,0%), высокую – 4 (2,0%) пациентки, в экспериментальной группе – 164 (87,0%), 19 (11,0%) и 45(2,0%) (p=0,56, p=0,89 и p=0,75) соответственно.

Среди беременных среднего риска контрольной группы низкую вероятность возникновения перинатальной патологии имели 54 (72,0%), среднюю – 20 (7,0%), высокую – 1 (1,0%) пациентка, в экспериментальной группе – 52 (70,0%), 22 (29,0%) и 1 (1,0%) (p=0,72, p=0,71 и p=1,0) соответственно.

Среди беременных высокого риска контрольной группы низкую вероятность перинатальной патологии имели 29 (80,0%), среднюю – 6 (17,0%), высокую – 1 (3,0%) пациентки, в экспериментальной группе – 25 (70,0%), 10 (27,0%) и 1 (3,0%) (p=0,28, p=0,26 и p=1,0) соответственно.

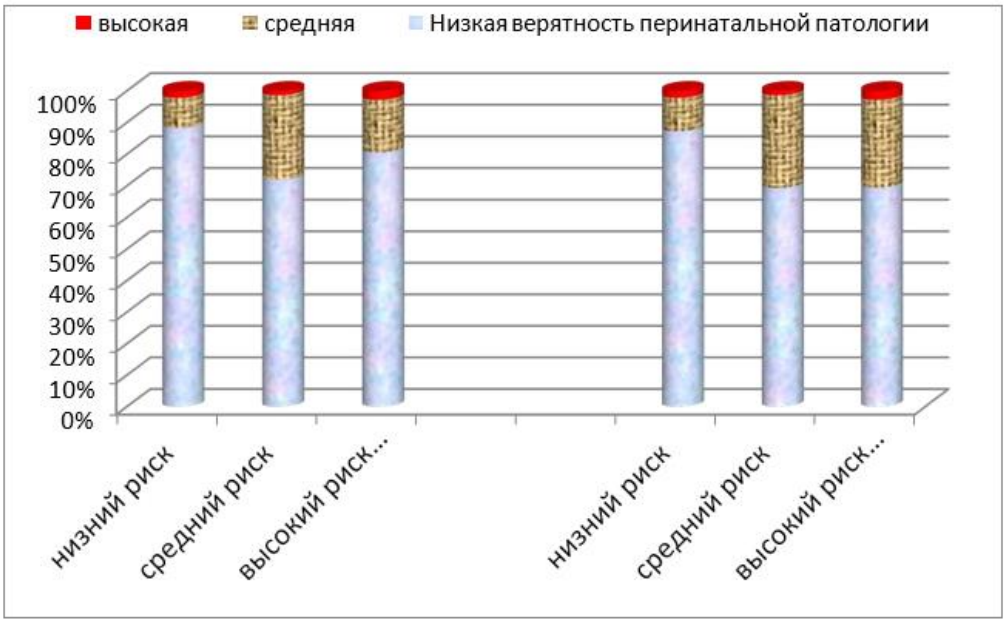


Рисунок 3.83 – Распределение пациенток исследуемых групп по вероятности развития перинатальной патологии в первом триместре в соответствии с анамнестическими факторами действующей шкалы

Таким образом, пациентки контрольной и экспериментальной групп, а также пациентки соответствующего риска при попарном сравнении были сопоставимы по выявляемости вероятности перинатальной патологии в первом триместре в соответствии с анамнестическими факторами действующей шкалы.

80,0% – 83,0% беременных в группах в первом триместре были отнесены к низкой вероятности развития перинатальной патологии, тогда как перерасчет риска в начале второго триместра позволил дополнительно выделить еще 61 (20,0%) беременную в контрольной и 53 (17,0%) в экспериментальной группе, имеющих риск нарушений МПК и нуждающихся в профилактических мероприятиях.

Анализ рисков преэклампсии и ЗРП у пациенток исследуемых групп

598 беременным проведен программный расчет риска ПЭ и ЗРП с помощью калькуляторов FMF с учетом данных анамнеза, ПИ маточных артерий, содержания PAPPA и PlGF (Placental Growth Factor).

В контрольной группе изолированный риск ПЭ установлен у 16 (5,0%), в экспериментальной – у 13 (4,0%) пациенток (p=0,56), ЗРП – у 46 (15,0%) и 48 (16,0%) (p=0,82), одновременный и риск ЗРП и ПЭ определялся у 44 (14,0%) и 47 (16,0%) беременных соответственно (p=0,81).

Среди беременных низкого риска нарушений МПК контрольной группы риск ПЭ имели 4 (2,0%) женщины, ЗРП – 13 (7,0%), одновременный риск ПЭ и ЗРП – 1 (0,5%) пациентка, в экспериментальной – 3 (1,5%), 11 (6,0%) и 2 (1,0%) (p=0,7, p=0,67 и p=0,56) соответственно.

Среди беременных среднего риска нарушений МПК контрольной группы риск ПЭ определен у 5 (7,0%) женщин, риск ЗРП – у 24 (32,0%), одновременный риск ПЭ и ЗРП – у 28 (39,0%) пациенток, в экспериментальной – у 5 (7,0%), 29 (39,0%) и 26 (35,0%) (p=1, p=0,39 и p=0,73) соответственно.

Среди пациенток высокого риска нарушений МПК контрольной группы риск ПЭ установлен у 5 (14,0%) женщин, риск ЗРП – у 9 (25,0%), совместный риск ПЭ и ЗРП – у 15 (41,0%) беременных, в экспериментальной группе – у 5 (14,0%), 8 (22,0%) и 16 (44,0%) (p=1, p=0,78 и p=0,81) соответственно (рисунок 3.84).

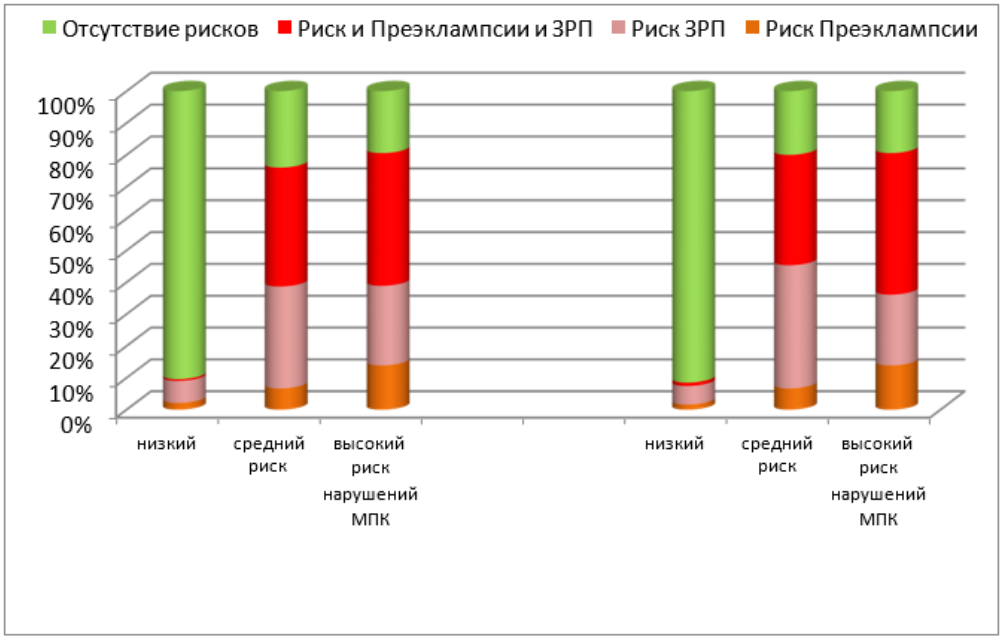


Рисунок 3.84 – Частота риска ПЭ и ЗРП у пациенток исследуемых групп

Таким образом, пациентки соответствующего риска контрольной и экспериментальной групп были сопоставимы по частоте вероятности развития ЗРП и ПЭ ($p>0,05$). У беременных низкого риска обеих групп вероятность возникновения ПЭ составила 1,6% – 2,0%, ЗРП – 50% – 7,0%, одновременно и ЗРП и ПЭ – 1,0% – 1,6%, в группах среднего риска – 7,0% – 9,0%, 32,0% – 38,0%, и 34,0% – 37,0%, в группах высокого – 14,0%, 25,0% – 22,0% и 42,0% – 45,0% соответственно. То есть 73,0% – 82,0% пациенток среднего и 78,0% – 85,0% высокого риска нарушений МПК имели вероятность развития ЗРП, ПЭ или обоих этих осложнений, что предполагает возможность совместного прогнозирования и профилактики всех этих осложнений.

3.2.4 Оценка параметров КТГ в 16 и 20 недель беременности у пациенток обследуемых групп

КТГ на сроках 16 и 20 недель была проведена всем пациенткам экспериментальной группы и 78 беременным контрольной группы: 28 беременным низкого риска, 33 умеренного и 17 высокого.

На первом этапе исследования были определены критерии отнесения кардиотокограмм к нормальным и прогностически неблагоприятным в отношении развития нарушений МПК.

На сроке 16–18 недель КТГ расценивалась как нормальная при наличии 3 из 4 параметров: кратковременная вариабельность сердечного ритма более 3,2 мс, долговременная вариабельность сердечного ритма более 37 мс, эпизоды высокой вариабельности более 4 минут, эпизоды низкой вариабельности менее 3 минут. КТГ относили к прогностически неблагоприятной при наличии любых 2 из 4 параметров: снижение STV менее 3,2 мс и LTV менее 37 мс, снижение продолжительности ЭВВ менее 3 мин и повышение ЭНВ более 5 мин.

На сроке 20–22 недели КТГ расценивалась как нормальная при наличии 3 из 4 параметров: кратковременная вариабельность сердечного ритма более 4 мс, долговременная вариабельность сердечного ритма более 45 мс, преобладание ЭВВ над ЭНВ. КТГ относили к прогностически неблагоприятной при наличии 2 из 4 параметров: снижение кратковременной вариабельности сердечного ритма менее 4 мс; снижение долговременной вариабельности сердечного ритма ниже 45 миллисекунд; повышением продолжительности эпизодов низкой вариабельности более 4 минут, преобладание ЭНВ над ЭВВ.

Прогностически неблагоприятные варианты КТГ на сроке 16 недель отмечены у 17 (21,0%) пациенток контрольной группы: у 2 (7,0%), беременных низкого, 10 (34,0%) среднего, у 5 (47,0%) высокого риска.

В экспериментальной группе встречаемость прогностически неблагоприятных вариантов КТГ на сроке 16 недель составила 20,0% (61 пациентка) и была сопоставима с контрольной группой ($p=0,759$): среди беременных низкого риска – в 15 (8,0%) случаях, среднего – 24 (33,0%), высокого – у 18 (47,0%) пациенток. При попарном сравнении пациенток низкого, среднего и высокого риска контрольной и экспериментальной групп не отмечено статистически значимой разницы в частоте прогностически неблагоприятных вариантов КТГ на сроке 16 недель ($p>0,05$).

Анализ кардиотокограмм на сроке 20–22 недели у пациенток контрольной группы показал, что прогностически неблагоприятные варианты КТГ отмечены у 18 (22,0%) беременных: у 2 (5,3%) низкого риска, 12 (38,0%) среднего, и 11 (62,0%) высокого риска.

В экспериментальной группе на сроке 20–21 неделя патологические варианты КТГ отмечены статистически значимо реже у 34 (11,0%) беременных (p<0,001): среди пациенток низкого риска – у 3 (1,6%), среднего – у 14 (19,0%), высокого риска – у 10 (28,0%) беременной (таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Частота прогностически неблагоприятных вариантов КТГ во втором триместре у пациенток исследуемых групп

Прогностически неблагоприятные варианты КТГ (срок)	Беременные								
	Низкого риска			Среднего риска			Высокого риска		
	Группа			Группа			Группа		
	Контрольная n=28 (%)	экспериментальная n=188 (%)	p	контрольная n=33 (%)	экспериментальная n=75 (%)	p	Контрольная n=17 n (%)	экспериментальная n=36 (%)	p
16-18 недель	2 (7%)	15 (7%)	0,84	11 (34%)	24 (32%)	0,73	8 (47%)	18 (50%)	0,81
20-22 недели	2 (7%)	10 (5%)	0,69	12 (38%)	14 (19%)	0,04*	11 62%	9 (25%)	0,02 *
Примечание: *p<0,05 в сравнении с пациентками соответствующего риска контрольной группы.									

Проведение полного комплекса медикаментозной профилактики во втором триместре отразилось на показателях КТГ, статистически значимо снижая частоту прогностически неблагоприятных вариантов на сроке 20 недель по сравнению с результатами в 16 недель у пациенток среднего (p=0,007) и высокого (p=0,009) риска. Между пациентками низкого риска статистически значимой разницы не было выявлено.

3.2.5 Сравнительная характеристика значений ССИ у пациенток различного риска контрольной и экспериментальной групп

При сравнении максимальных показателей ССИ у пациенток оказалось, что в первом триместре значения ССИ контрольной группе составили 1,03 (0,09), в экспериментальной – 1,02 (0,09) (p=0,8), во втором триместре – 1,04 (0,1) и 1,03 (0,1) (p=0,73), в третьем триместре – 1,11 (0,19) и 1,04 (0,16) (p=0,7) соответственно. Не обнаружено статистически значимых различий в значениях ССИ в первом, втором и третьем триместрах между группами. Средние значения ССИ по триместрам представлены в таблице 3.40

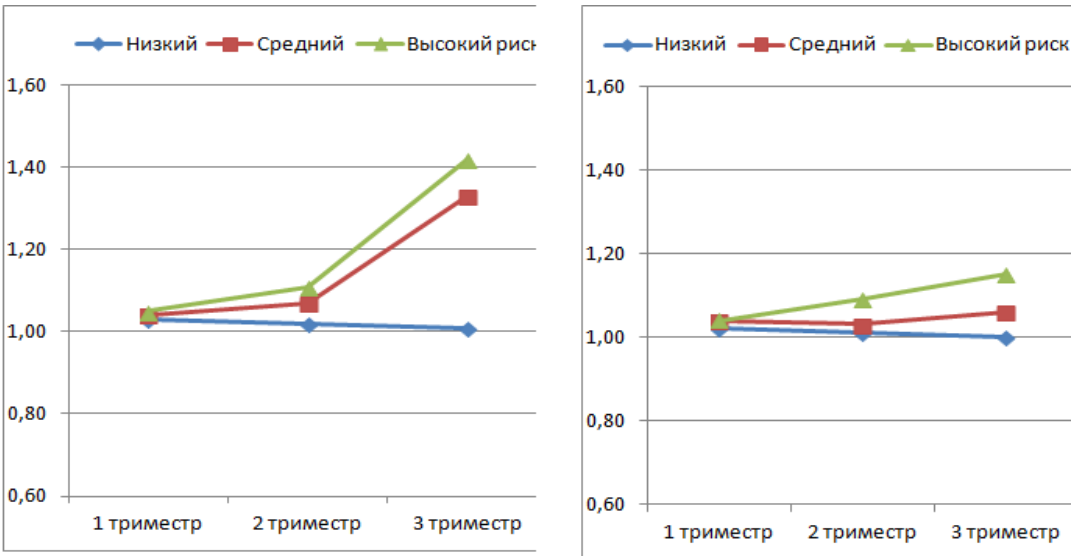
Таблица 3.40 – Средние значения ССИ у пациенток различного риска в контрольной и экспериментальной группах

Триместр	Средние значения ССИ у беременных-M (SD)							
	низкого риска		среднего риска		высокого риска		Всего	
	группа (n=188)		группа (n=75)		группа (n=36)		группа (n=299)	
	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная	контрольная	экспериментальная
Первый триместр	1,03 (0,08)	1,04 (0,09)	1,03# (0,09)	1,02 (0,1)	1,05# (0,11)	1,03 (0,12)	1,03 (0,09)	1,03 (0,1)
Второй триместр	1,01 (0,09)	1,02 (0,09)	1,07 (0,1)	1,03 (0,09)	1,11 (0,11)	1,09 (0,13)	1,04 (0,1)	1,03 (0,1)
Третий триместр	1,01 (0,12)	1,0 (0,14)	1,33 (0,1)	1,06* (0,09)	1,42 (0,09)	1,15* (0,1)	1,11 (0,19)	1,04 (0,16)
Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой аналогичного риска контрольной группы; #p<0,05 по сравнению с третьим триместром при соответствующем риске в своей группе.								

У пациенток низкого риска в первом триместре значения ССИ в контрольной группе составили 1,02 (0,08), в экспериментальной – 1,03 (0,09) (p=0,83), во втором триместре – 1,01 (0,09) и 1,02 (0,09) (p=0,79), в третьем – 1,01 (0,12) и 1,0 (0,14) (p=0,7) соответственно. Не обнаружено статистически значимых различий в значениях ССИ при попарном сравнении значений ССИ в каждом триместре. У

пациенток низкого риска наблюдались стабильные значения ССИ на протяжении всей беременности с тенденцией к снижению в третьем триместре (p>0,05) в обеих группах.

У пациенток среднего риска в первом триместре значения ССИ в контрольной группе составили 1,03 (0,09) и 1,02 (0,09) в экспериментальной (p=0,94), во втором триместре – 1,07 (0,1) и 1,03 (0,09) (p=0,76), в третьем триместре – 1,33 (0,1) и 1,06 (0,46) (p=0,046) соответственно. У пациенток среднего риска в контрольной группе установлен рост ССИ, начиная со II триместра. Значения ССИ в III триместре были статистически значимо выше, чем в первом (p=0,027). У женщин экспериментальной группы уровни ССИ были сопоставимы во всех триместрах на фоне незначительного увеличения значений к третьему триместру по сравнению с первым (рисунок 3.85).



Контрольная группа Экспериментальная группа

Рисунок 3.85 – Значения ССИ в каждом триместре у пациенток контрольной и экспериментальной групп при низком, среднем и высоком риске нарушении МПК

У пациенток высокого риска в первом триместре значения ССИ в контрольной группе составили 1,05 (0,12), в экспериментальной – 1,03 (0,12) (p=0,83), во втором – 1,11 (0,11) и 1,09 (0,13) (p=0,59), в третьем – 1,42 (0,09) и 1,15

(0,1) (p=0,048) соответственно. В контрольной группе у пациенток высокого риска установлен рост ССИ начиная со второго триместра. Значения ССИ в третьем триместре были статистически значимо выше, чем в первом (p=0,026). В экспериментальной группе при наличии высокого риска отмечалось также нарастание значений ССИ в третьем триместре по сравнению с первым, более выраженное, чем при среднем риске, но не имеющее статистически значимой разницы.

Таким образом, сопоставление значений ССИ не выявило различий между пациентками контрольной и экспериментальной групп в первом и втором триместрах при низком, среднем и высоком риске развития нарушений МПК (p>0,05). В третьем триместре у беременных контрольной группы установлен статистически значимый рост ССИ по сравнению с первым при наличии среднего (p=0,027) и высокого (0,026) риска и небольшое его снижение при наличии низкого риска (p=0,8).

У беременных экспериментальной группы при среднем и высоком риске нарушений МПК наблюдался незначительный рост ССИ, а при низком риске – его уменьшение со сроком беременности, но эти изменения не имели статистически значимой разницы между триместрами (p>0,05). Беременные низкого риска обеих групп в третьем триместре были сопоставимы по значениям ССИ. У беременных среднего и высокого риска экспериментальной группы, прошедших курс метаболической коррекции, максимальные значения ССИ в третьем триместре были значимо меньше (p=0,046 и 0,048), чем при соответствующем риске в контрольной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ данных литературы убедительно показал, что нарушения маточно-плацентарного кровообращения у беременных лежат в основе таких осложнений, как ПЭ, ГАГ, внутриутробная гипоксия и ЗРП.

Вместе с тем существует определенный информационный вакуум в вопросе, касающемся критериев интерпретации измененных показателей маточно-плацентарного кровотока у беременных, выявляемых с помощью УЗ-доплерометрии. Регистрация нарушения кровотока в артерии пуповины подразумевает точный алгоритм наблюдения за беременной с определением показаний к родоразрешению, тогда как к диагностике повышения показателей кровотока в маточных артериях нет однозначно трактуемого отношения. Специалисты УЗИ, оценивающие показатели кровотока в маточных артериях, не всегда отражают в своих протоколах изменения всех индексов, останавливаясь либо на ИР, либо на ПИ с каждой стороны ли суммарном ПИ, в то же время врачи акушеры-гинекологи не имеют четкой тактики при выявлении этих отклонений.

Известно, что изменение кривых скоростей кровотока в маточных артериях позволяет судить о состоянии спиральных артерий, патологические изменения которых являются основными в патогенезе плацентарной недостаточности и формируются задолго до ее клинической манифестации. Предположение о том, что процессы нарушенной инвазии трофобласта будут иметь свои клинико-лабораторные маркеры с ранних сроков беременности, когда еще возможна эффективная профилактика поздних осложнений, связанных с нарушением функции плаценты, позволило сформировать цели и задачи, определить дизайн нашего исследования.

Проведено обследование 862 беременных в два этапа: первый включал 264, второй – 598 женщин.

На первом этапе произведено формирование новой шкалы риска нарушений МПК и плацентарной недостаточности, применяемой в начале второго триместра, определены параметры КТГ в 16–18 и 20–22 недели у беременных с последующим

нарушением и без нарушений МПК. Выделены особенности уровней регуляторных аутоантител у пациенток с последующей реализацией плацентарной недостаточности. Проведено сравнение содержания в крови витамина Д, прогестерона, Омега-3 индекса, гомоцистеина и магния у пациенток с нарушенными и нормальными параметрами кровотока в третьем триместре беременности и предложен комплекс профилактической коррекции. Апробированы значения сердечно-сосудистого индекса как маркера контроля периферического и плацентарного кровообращения.

На втором этапе выполнена внутренняя проверка предсказательной способности шкалы у 299 беременных контрольной группы. Далее в рамках проспективного наблюдения, у 299 пациенток экспериментальной группы, подобранных по принципу копий-пар с контрольной, проведена комплексная медикаментозная профилактика плацентарной недостаточности со второго триместра в зависимости от степени риска и сравнение перинатальных исходов с женщинами без профилактики.

Первый этап. Осуществлено изучение течения и исходов беременности у 102 пациенток со стойкими поздними нарушениями МПК (основная группа) и 162 женщин с нормальными параметрами кровотока на протяжении третьего триместра (группа сравнения), что позволило выделить особенности анамнеза, течения первого триместра и обследования на ранних сроках беременности, характерные для женщин с последующим нарушением маточно-плацентарного кровотока, и использовать их в качестве его предикторов. Пациентки для анализа отобраны из 1627 обследованных беременных. Распределение на группы и отбор для включения в исследование произведены в третьем триместре.

Критерием для включения в основную группу было наличие повышения ИР и/или ПИ маточных артерий с одной или двух сторон, зарегистрированное в третьем триместре по результатам доплерометрии как минимум в двух исследованиях. Изменения СДО не учитывали, так как не было обнаружено изолированного отклонения этого параметра при нормальных значениях ПИ или ИР среди наших пациенток.

Анализ акушерского анамнеза показал, что у пациенток с последующим развитием нарушения МПК статистически значимо чаще предыдущие беременности осложнились преэклампсией (p<0,001), ЗРП (p<0,001), невынашиванием беременности (p=0,002), антенатальной гибелью плода (p=0,002). Сами пациентки значимо чаще отмечали, что при рождении имели вес менее 3000 г (p<0,001).

Сравнение частоты экстрагенитальной патологии у пациенток обследуемых групп позволило установить, что у беременных с нарушением МПК значимо чаще встречались заболевания ЖКТ (p=0,021), мочевых путей (p=0,04), хроническая артериальная гипертензия (p<0,001), варикозная болезнь нижних конечностей (p=0,012), избыточная масса тела (p=0,023). Статистически значимой разницы по наличию заболеваний ЛОР-органов, органов дыхания, патологии щитовидной железы, железодефицитной анемии (p>0,05) выявлено не было. Среди пациенток с нарушением МПК значимо чаще диагностирована никотиновая зависимость (p<0,001).

Очевидно, отягощение акушерского и соматического анамнеза является отражением генетических и эпигенетических особенностей здоровья пациентки и служит фоном для нарушения процессов инвазии трофобласта.

Первый триместр у женщин с последующим нарушением МПК статистически значимо чаще осложнился угрожающим выкидышем (p=0,026), ранним токсикозом (p=0,03), ОРЗ (p=0,011), острой инфекцией мочевых путей (p=0,004), кольпитом (p=0,02). Наличие отклонений в течение ранних сроков может свидетельствовать о гормональных и обменных нарушениях у пациенток. Вместе с тем осложнения первого триместра настоящей беременности могут оказывать влияние на процессы инвазии трофобласта и служить предикторами последующих нарушений МПК.

Интересным, на наш взгляд, оказалось сравнение характера ноктурии в группах, показавшее, что у пациенток основной группы ночные мочеиспускания были выявлены в 95,0%, что значимо чаще, чем в группе сравнения (67,0%) (p<0,001).

Отсутствие ноктурии – один из критериев здорового человека. Это определяется несколькими механизмами: наличием ночного пика антидиуретического гормона, нормальным уровнем половых стероидов (рецепторы, которым имеются в мочевых путях), отсутствием мочевой инфекции и дыхательного апноэ сна. Нарушение каждого из этих процессов также может быть причиной для ишемии плаценты и развития плацентарной недостаточности.

Патофизиологической основой ноктурии является гормонозависимая эндотелиальная дисфункция, поражающая терминальные нервно-мышечные элементы урогенитального тракта гораздо раньше, чем появляются традиционные эндотелий-опосредованные симптомы. При беременности большинство женщин начинают отмечать эпизоды ночных мочеиспусканий. Это связано с усилением почечного кровотока, расширением и удлинением мочеточников, чашечек и лоханок, а также снижением уровня антидиуретического гормона, являющегося аргинин-зависимым. У беременных вследствие повышенного расхода аргинина, в том числе для процессов инвазии трофобласта, ночной пик антидиуретического гормона менее выражен.

В нашем исследовании пациентки с последующим развитием поздних нарушений МПК значимо чаще (в 60%) демонстрировали 2 и более эпизода ноктурии ($p<0,001$), тогда как для беременных без плацентарной недостаточности был характерен один эпизод ($p=0,014$), или их отсутствие. Данное наблюдение позволяет отнести наличие 2 и более эпизодов ноктурии к предикторам нарушений МПК.

Анализ данных рутинного обследования пациенток в первом триместре также выявил ряд статистически значимых различий между группами. Встречаемость пациенток с гемоглобином от 100 до 115 г/л ($p=0,02$) и менее 100 г/л ($p=0,011$) в основной группе была значимо чаще, чем в группе сравнения. В то же время группы были сопоставимы по средним значениям гемоглобина, сывороточного железа и МСН ($p>0,05$). Уровень ферритина оказался значимо ниже ($p=0,046$) у женщин с последующим нарушением МПК, чем в группе сравнения.

Содержание сахара в крови более 5,1 ммоль/л у женщин основной группы встречалось статистически значимо чаще (p=0,012). Средние значения сахара в крови были сопоставимы в группах (p=0,15).

Исследование показателей коагулограммы показало, что содержание фибриногена выше 4 г/л у беременных с последующим нарушением МПК наблюдалось статистически значимо чаще (p<0,001). Значения АЧТВ, ПТИ, МНО были сопоставимы в группах (p>0,05).

При сравнении содержания ТТГ было установлено, что ТТГ в диапазоне от 2,5 до 4,3 мкМЕ/мл (p<0,001) и более 4,3 мкМЕ/мл (p=0,005) значимо чаще встречалось в основной группе.

Таким образом, анализ доступных результатов обследования в начале беременности у пациенток с последующим развитием нарушений МПК позволяет выделить особенности лабораторных данных, способных влиять на качество кровоснабжения формирующегося хориона и выступать в качестве предикторов фетоплацентарной недостаточности

Изучение параметров первого скрининга выявил статистически значимые различия между группами. Содержание обоих биохимических маркеров (PAPP-A и ХГЧ) находилось в нормальном диапазоне (от 0,5 до 2 МоМ) у 66,0% пациенток: у 31,0% пациенток основной и 79,0% группы сравнения (p<0,05). Повышение уровней PAPP-A более 2 МоМ наблюдалось у 21,0% женщин с последующим нарушением МПК и 7,0% группы сравнения (p=0,02), повышение ХГЧ у 22,0% и 8,0% соответственно (p=0,002). Понижение PPAP-A менее 0,5 МОМ зафиксировано у 11,0% беременных основной и у 4,0% группы сравнения (p=0,042), понижение ХГЧ – у 10,0% и 2,5% соответственно (p=0,021). Кроме того, в основной группе установлена тенденция к снижению от 0,5 до 0,7 МоМ содержания PPAP-A у 30,0% и ХГЧ – у 20,0%. В группе сравнения аналогичные значения были обнаружены у 5,0% и 6,0% пациенток (p<0,001). Таким образом, у 53,0% пациенток с последующим развитием нарушений МПК, на сроках 11–13 недель установлена тенденция к снижению содержания обоих или одного из биохимических маркеров менее 0,7 МоМ, у беременных с нормальными

параметрами кровотока (группы сравнения) подобное снижение отмечено лишь в 9,0% случаев (p<0,001).

При изучении значений пульсационного индекса маточных артерий в 11–13 недель оказалось, что ПИ более 2,5 встречалось у 52,0% пациенток основной группы, что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (у 16,0%) (p<0,001).

Очевидно, повышение резистентности маточных артерий на ранних сроках беременности, так же как тенденция к понижению PPAP-A и ХГЧ менее 0,7 МоМ или повышению более 2 МоМ, могут трактоваться как предикторы нарушений МПК. Результаты наших исследований согласуются с многочисленными данными литературы об использовании значений PPAP-A, ХГЧ и ПИ маточных артерий для расчета риска осложнений беременности. Однако учет большего количества параметров, включающих в качестве предикторов, также данные течения и обследования первого триместра позволят с большей точностью прогнозировать осложнения беременности, ассоциированные с нарушением плацентарного кровотока.

При исследовании значений PlGF оказалось, что его средние уровни в основной группе составили 0,78 МоМ и были значимо меньше, чем в группе сравнения – 1,86 (0,41) МоМ (p=0,46).

Анализ уровней регуляторных аутоантител к PAPP-A, инсулину, коллагену и суммарным фосфолипидам (СФЛ) в 11–13 недель беременности у 264 пациенток первого этапа показал, что патологическое содержание каждого из аутоанител статистически значимо чаще выявлено в основной группе (p<0,001). Встречаемость отклонений в содержании только одного аутоантитела была сопоставима в группах (p=0,88). Отклонения в содержании 2-х, 3-х и 4-х аутоантител значимо чаще диагностированы в основной группе (p<0,05).

У пациенток с нарушением маточно-плацентарного кровотока статистически значимо чаще диагностированы разнонаправленные (p<0,001) значения аутоантител с преобладанием пониженных уровней (p=0,037), тогда как у беременных без нарушения МПК чаще определялись нормальное или повышенное

содержание исследуемых аутоантител ($p<0,001$). При анализе отклонений в индивидуальных репертуарах аутоантител оказалось, что для патологических значений аутоантител к инсулину было характерно понижение в 92,0%, повышение в 8,0%. Для измененных аутоантител к PAPP-A, коллагену и СФЛ чаще установлено повышение в 71,0%, 63,0% и 75,0% и понижение в 29,0%, 37,0% и 25,0% случаев соответственно.

Для женщин с последующим нарушением МПК было характерно повышение или понижение аутоантител к PAPP-A в 56,0% и 23,0% соответственно в сочетании с понижением аутоантител к инсулину в 52,0% и повышением аутоантител к коллагену в 26,0%, СФЛ в 15,0%.

Выявленные особенности содержания аутоантител у пациенток с наличием и отсутствием нарушений МПК в третьем триместре позволили установить патогенетическую основу расстройства маточно-плацентарного кровообращения с ранних сроков беременности для определения возможностей профилактического воздействия. Выявление повышенных значений аутоантител к PPAP-A и пониженных – к инсулину у большинства беременных с последующим развитием плацентарной недостаточности предполагает, что ведущую роль в возникновении нарушения плацентарного кровообращения играет аномальная выработка трофобластом гликопротеина А (Полетаев А. Б., 2018) на фоне имеющейся инсулинорезистентности. Кроме того, повышенная экспрессия аутоантител к коллагену, суммарным фосфолипидам, вероятно, свидетельствует о наличии воспалительных процессов в эндометрии и гиперкоагуляционных нарушениях.

С практической точки зрения выявление в первом триместре у беременных пониженных аутоантител к инсулину в сочетании с повышением одного из аутонтител к PAPP-A, СФЛ или коллагену является предиктором возникновения нарушения плацентарного кровообращения.

Таким образом, анализ данных анамнеза, течения и обследования в первом триместре позволил выделить особенности, характерные для пациенток с последующим развитием нарушений МПК. Установлено, что предикторами плацентарной недостаточности являются:

– наличие в акушерском анамнезе ПЭ, ЗРП, случаев невынашивания беременности, антенатальной гибели плода, веса при рождении самой беременной менее 3000 г;

– отягощение соматического анамнеза патологией ЖКТ, воспалительными заболеваниями мочевых путей, хронической артериальной гипертензией, варикозной болезнью нижних конечностей, избыточной массой тела, курением;

– осложнения первого триместра, такие как угрожающий выкидыш, ранний токсикоз, ОРЗ, кольпит, обострение хронической инфекции, наличие ноктурии 2 и более раз;

– данные обследования в первом триместре: снижение гемоглобина менее 115 г/л, повышение ТТГ более 2,5, сахара – более 5,1, фибриногена – более 4 г/л, повышение PPAP-A и ХГЧ более 2 МоМ или понижение их менее 0,7 МоМ, повышение ПИ маточных артерий более 2,5 с любой стороны;

– определение снижения PlGF;

– выявление у беременной пониженных аутоантител к инсулину в сочетании с повышением одного из аутоантител к PAPP-A, СФЛ или коллагену.

Очевидно, что риск возникновения нарушений МПК у женщины будет увеличиваться с нарастанием количества предикторов. С учетом того, что влияние факторов риска взаимозависимо, не всегда достаточно их простого суммирования. Поэтому с целью определения величины вклада каждого фактора в реализацию плацентарной недостаточности проведено предиктивное моделирование с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов rms 5.1-4, car 3.0-5, epitools 0.5-10 и pROC 1.16.2.

Для отбора предикторов в логистическую регрессионную модель и оценки размера эффектов использовался метод LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator, гиперпараметр α=0,95) с контролем мультиколлинеарности предикторов. На основе полученных LASSO-оценок регрессионных коэффициентов после перевода их в баллы была разработана балльная шкала

прогноза нарушений МПК, где в качестве предиктора использовалась сумма баллов.

Проведена оценка вероятности развития нарушений маточно-плацентарного кровообращения в зависимости от суммы баллов.

При сумме баллов от 0 до 16 риск развития нарушений МПК составляет от 0% до 5,0% и расценивается как низкий, от 17 до 27 риск составляет от 5,0% до 25,0% и определяется как средний, при сумме баллов 28 и более – риск возникновения нарушений МПК превышает 25,0% – высокий.

Добавление в модель в качестве дополнительных предикторов антител к PAPP, инсулину, СФЛ и к коллагену и значений PlGF не приводило к значимому улучшению качества модели при учете количества предикторов (AIC=47,8; C=0,997; R2=0,91). В связи с этим в окончательный вариант шкалы данные показатели не были включены.

Кроме прогнозирования нарушения МПК, была изучена предсказательная способность шкалы в отношении риска развития ПЭ, ЗРП и ГАГ, заболеваемости новорожденного и антенатальной гибели плода.

На выборке женщин первого этапа результаты ROC-анализа и парциальных значений AUC продемонстрировали чувствительность 98,0% и специфичность 96,0% в отношении нарушений МПК; 83,0% и 68,0% в отношении ПЭ; 92,0% и 69,0% в отношении ЗРП; 84,0% и 56,0% в отношении ГАГ, 40,0% и 97,0% – заболеваемости новорожденного; 6,0% и 97,0% – антенатальной гибели.

Нарастание количества баллов по предлагаемой шкале было ассоциировано не только с увеличением частоты нарушений МПК, но и с ростом ПЭ, ГАГ, ЗРП и заболеваемости новорожденного.

В отношении вероятности антенатальной гибели плода предложенная модель характеризовалась низкой чувствительностью (6,0%), но высокой специфичностью (97,0%). Это может быть связано с тем, что антенатальная гибель плода была обусловлена не только нарушением МПК и являлась редким осложнением беременности среди наших пациенток.

Таким образом, использование предлагаемой шкалы на сроке 11–13 недель позволяет предсказать позднее нарушение МПК с точностью 94,0%. Помимо нарушений МПК, возникает возможность прогнозирования ассоциированных с ним осложнений – ГАГ, ПЭ, ЗРП.

Проведен сравнительный анализ дальнейшего течения беременности обследованных пациенток. После 22 недель у женщин основной группы статистически значимо чаще диагностированы истмико-цервикальная недостаточность ($p<0,001$), угрожающие ПР ($p=0,04$), железодефицитная анемия ($p=0,04$), чем в группе сравнения. Группы были сопоставимы по частоте встречаемости кольпита ($p=0,066$) и инфекции мочевых путей ($p=0,14$). Наличие у пациенток с поздними нарушениями МПК большей частоты ИЦН и клиники угрожающих ПР позволило сделать предположение о наличии у них недостатка прогестерона и необходимости его коррекции с ранних сроков.

Доплерометрия, проведенная в 19–21 неделю, не выявила статистически значимых различий в частоте нарушений МПК между женщинами основной и группы сравнения (у 25 (25,0%) и 24 (15,0%) соответственно) ($p=0,103$). Не выявлено значимой разницы между группами по встречаемости одно- и двухсторонних отклонений показателей кровотока, а также по преобладанию повышения ИР или ПИ. У всех 24 женщин группы сравнения в дальнейшем произошла нормализация индексов кровотока, у 12 из 25 (48,0%) пациенток основной группы нарушение кровотока сохранялось на протяжении всей беременности. В дальнейшем у 8 из этих женщин развилась ПЭ в 29–35 недель, у 2,0% – ЗРП, у 2 на сроках 29 и 31 неделя произошла антенатальная гибель плода. У 13 (52,0%) пациенток основной группы отмечена нормализация МПК в 26–28 недель, на более поздних сроках вновь диагностировано его нарушение.

Таким образом, изолированное обнаружение нарушений МПК на сроке 19–21 неделя без учета данных анамнеза и обследования не имело прогностической ценности в плане реализации гестационных осложнений у обследованных нами пациенток. Тогда как сочетание повышения показателей кровотока в маточных артериях с факторами риска являлось предиктором тяжелой патологии

беременности, ассоциированной с ПН. Наши данные согласуются с результатами рандомизированного исследования B. García, E. Llurba и др. [243] и R. Napolitano, S. Santo [286], показавшими, что у трети пациенток с нормально протекающей беременностью завершение морфологических изменений спиральных артерий и окончательное формирование низкорезистентного кровотока в маточных артериях происходит не к 16, а к 25-ти и даже 28-ти неделям беременности. Тем не менее в части наблюдений выявление повышения показателей кровотока во время второго УЗ-скрининга было ассоциировано с развитием серьезных акушерских осложнений, что не позволяет игнорировать регистрацию нарушения МПК в эти сроки и служит показанием для динамического контроля, особенно у беременных с факторами риска.

Доплерометрия в третьем триместре беременности показала, что у пациенток основной группы изолированное повышение ИР с одной стороны наблюдалось у 22,0%, с двух сторон – у 10,0% женщин, повышение ПИ с одной стороны – у 15,0%, с двух сторон – у 17,0% беременных, одновременное увеличение ИР и ПИ с одной стороны – у 30,0%, с обеих сторон – у 6,0% женщин. В группе сравнения нарушения кровотока не установлены, что обусловлено особенностями выборки групп. Таким образом, наиболее часто нарушения МПК в третьем триместре выражались в сочетанном повышении ИР и ПИ с одной стороны, наиболее редко – в повышении всех индексов резистентности с обеих сторон ($p<0,05$).

Изучение изменений индексов резистентности при различных осложнениях беременности показало, что при ПЭ, ГАГ и сочетании их с ЗРП в 42,0% диагностировано одновременное повышение ИР ПИ с одной или двух сторон, в 16% – одностороннее, в 10,0% – двухстороннее повышение только ИР, в 13,0% – повышение только ПИ с одной, в 19,0% – с двух сторон. У 64,0% женщин с ЗРП без ПЭ и ГАГ и 88,0% пациенток с изолированным нарушением МПК выявлены повышения ИР или ПИ с одной стороны.

Встречаемость одно- и двухстороннего повышения ПИ преобладала у пациенток с тяжелыми гестационными осложнениями. Это предполагает его большую диагностическую ценность. Но в части наблюдений единственным

отклонением в параметрах кровотока при ПЭ, ГАГ и ЗРП было одностороннее повышение ИР, что указывает не только на необходимость регистрации обоих этих индексов, но и клинической настороженности при выявлении отклонений в любом из данных параметров.

Проанализированы осложнения третьего триместра беременности в обеих группах. При отсутствии нарушений кровотока в третьем триместре физиологическое течение беременности наблюдалось в 91,0% случаев. В 9,0% диагностированы следующие осложнения: ЗРП – у 6,5% пациенток, ГАГ – у 2,5%, их сочетание – у 1,0% женщин. При наличии нарушения МПК в 92,0% ($p<0,001$) выявлены: ЗРП – в 11,0% случаев, ГАГ – в 8,0%, ПЭ – в 2,0%, сочетание ЗРП и гестационной гипертензии – в 44,0%, ЗРП и ПЭ – 29,0%. У 80,0% пациенток с нарушением МПК других акушерских осложнений не диагностировано ($p<0,05$).

Данное наблюдение подтверждает предположение о том, что нарушение маточно-плацентарного кровообращения является морфо-функциональной основой для различных осложнений беременности и, очевидно, предшествуют появлению ЗРП, ПЭ И ГАГ. Наши данные согласуются с исследованиями А.Н. Стрижакова (2018), О.Б. Паниной (2018), Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова (2021), I. Brosens (2011), S.C. Lean (2017), подтвердившими первичность нарушений МПК в патогенезе большинства акушерских осложнений.

Анализ исходов беременности показал, что частота оперативного родоразрешения у пациенток основной группы составила 40,0% и была значимо больше, чем в группе сравнения – 12,0% ($p<0,001$), где основными показаниями были несостоятельный рубец на матке, плодово-тазовые диспропорции, неправильные положения плода. Увеличение частоты кесарева сечения у пациенток основной группы было связано с преобладанием таких показаний, как нарастание тяжести ПЭ, ГАГ, наличие внутриутробной гипоксии плода. Снижение частоты нарушений МПК при проведении своевременных профилактических мероприятий в группах риска может стать резервом уменьшения случаев оперативного родоразрешения.

Срочные роды произошли у 86 (84,0%) беременных основной и у 159 (98,0%) женщин из группы сравнения, преждевременные – у 16 (16,0%) и 3 (2,0%) соответственно ($p<0,001$). Большинство (81,0%) ПР у пациенток с нарушением МПК были индуцированными в связи с ухудшением состояния матери или плода. У пациенток без нарушения МПК роды в 147 (90,7%) случаях начались спонтанно. В 9,3% потребовалась преиндукции и индукции родов в связи перенашиванием беременности или преждевременным излитием околоплодных вод. Таким образом, при наличии нарушений маточно-плацентарного кровотока значимо увеличивается частота ПР, в первую очередь, за счет необходимости родоразрешения как способа лечения акушерских осложнений.

При сравнении состояния новорожденных по шкале Апгар при рождении оказалось что в основной группе оценка 8 и более баллов на 1 минуте установлена у 84% детей, что значимо реже, чем в группе сравнения – 98,0% ($p<0,001$). Оценка менее 7 баллов ($p<0,001$) и антенатальная гибель плода ($p=0,002$) статистически значимо чаще отмечена у беременных с нарушением МПК, чем у пациенток с нормальными параметрами плацентарного кровотока.

Данное наблюдение демонстрирует, что в диагностике состояния плода и новорожденного, а также выборе тактики ведения беременности и способа и срока родоразрешения, необходимо учитывать не только показатели фетоплацентарного, но и маточно-плацентарного кровотока, при изменении параметров которого значимо чаще наблюдается снижение оценки по шкале Апгар.

Анализ заболеваемости новорожденных выявил, что гипотрофия, морфофункциональная незрелость, транзиторная неврологическая дисфункция, постгипоксическая энцефалопатия значимо чаще диагностированы в основной группе ($p<0,05$). Группы были сопоставимы по встречаемости конъюгационной желтухи, ВУИ и ГБН.

Таким образом, наличие у беременной нарушения маточно-плацентарного кровотока ассоциировано большей частотой заболеваемости и асфиксии новорожденных и антенатальной гибели плода ($p<0,05$). Очевидно, процессы, лежащие в основе нарушений МПК, оказывают влияние как непосредственно на

течение и исходы беременности, выражающиеся в большей частоте ПЭ, ЗРП, ГАГ, преждевременных и оперативных родов, так и на состояние внутриутробного плода и новорожденного.

Сравнение макроскопических особенностей последов показало, что у пациенток с нарушениями МПК вес последа и плацентарно-плодовый коэффициент были значимо меньше, чем у беременных с нормальными параметрами кровотока в третьем триместре ($p<0,05$). Боковое прикрепление пуповины чаще встречалось у пациенток основной, чем в группе сравнения, различия статистически не значимы ($p=0,318$). Длина пуповины была сопоставима в группах ($p=0,717$).

Анализ гистологического исследования последов показал, что патологические изменения в плаценте в виде компенсаторно-приспособительных изменений, нарушения ее созревания, признаки воспаления и обширные тромбозы в основной группе встречались в 85,0% ($p<0,001$). В группе сравнения у 34,0% пациенток даже при благоприятном течении беременности обнаружены патологические признаки морфологии плаценты, такие как компенсаторно-приспособительные изменения, недостаточная зрелость или преждевременное созревание плаценты, признаки воспаления, единичные тромбоз. Но встречались они на небольших площадях и статистически значимо реже, чем у беременных с нарушением плацентарного кровотока ($p<0,001$), что подтверждает, что нарушение МПК в третьем триместре имеет морфологическую основу.

Мы предположили, что нарушение МПК и морфофункциональная неполноценность плаценты могут иметь свои проявления с ранних сроков беременности, что, возможно, должно отразиться на параметрах сердечного ритма плода начиная со второго триместра беременности.

Проведен сравнительный анализ 528 кардиотокограмм во втором триместре беременности (в 16–18 и 20–22 недели) у 102 женщин основной и 162 группы сравнения. Параметры датчиков соответствовали критериям приемлемости Европейского комитета по безопасности медицинского ультразвука (ECMUS) [306]. Исследовались следующие показатели КТГ: БЧСС, STV, LTV, эпизоды

высокой и низкой вариабельности, акцелерации, децелерации, амплитуда и частота осцилляций. Аппарат КТГ при регистрации сердечных тонов автоматически определяет все параметры независимо от срока. Формула исчисления каждого показателя различна. Оказалось, что часть параметров вариабельности имела значимые различия между группами.

В 16–18 недель статистически значимые различия обнаружены для кратковременной вариабельности сердечного ритма (STV), средние значения которой в основной группе составили 3,2 (0,4), в группе сравнения – 4,45 (0,41) мс (p=0,042), долговременной вариабельности (LTV) – 27,1 (4,1) и 39,1 (3,6) мс соответственно (p=0,033), средней продолжительности эпизодов высокой вариабельности (ЭВВ) – 1,84 (1,6) и 7,33 (2,1) минут (p=0,038) и эпизодов низкой вариабельности (ЭНВ) – 7,98 (2,4) и 2,1 (1,71) минут соответственно (p=0,046).

У 83 (82,0%) женщин основной группы в 16–18 недель было диагностировано: снижение STV менее 3,2 мс и LTV менее 37 мс (p<0,05). У 50 (49,0%) из них также наблюдалось снижение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут. У 131 (81,0%) беременной группы сравнения характерными параметрами КТГ являлись: STV более 3,2 мс и LTV более 37 мс, ЭВВ более 4 минут, ЭНВ менее 3 минут.

В 20–22 недели статистически значимые различия обнаружены для STV, средние значения которой в основной группе составили 4,01 (0,4), в группе сравнения – 5,73 (0,68) мс (p=0,03), LTV – 34,30 (6,03) и 51,5 (6,31) миллисекунд соответственно (p=0,048), для средней продолжительности ЭВВ – 4,55 (3,3) и 9,67 (4,62) минут (p=0,046) и ЭНВ – 6,36 (2,1) и 1,50 (1,20) минут соответственно (p=0,045). Показатели БЧСС, амплитуды и частоты осцилляций, встречаемость акцелераций и децелераций были сопоставимы в обеих группах в 16–18 и в 20–22 недели (p>0,05).

Для 83 (82,0%) беременных с последующими нарушениями МПК на сроке 20–22 недели были свойственны следующие параметры: STV от 4 до 2,8 мс; LTV ниже 45 мс; продолжительность эпизодов низкой вариабельности более 4 минут, преобладание ЭНВ над ЭВВ. У 133 (82,0%) беременных группы сравнения STV

было более 4 мс, LTV – более 45 мс д, эпизоды высокой вариабельности – более 4, эпизоды низкой вариабельности – менее 2 минут или преобладание ЭВВ на ЭНВ.

При сравнении параметров КТГ в 16–18 и 20–22 недели оказалось, что у беременных основной группы значения частоты и амплитуды осцилляций, STV, LTV, ЭВВ и ЭНВ не имели значимой разницы между сроками 16–18 и 20 и 22 недели ($p>0,05$). У пациенток группы сравнения при увеличении срока беременности с 16 до 20 недель установлено значимое нарастание STV ($p=0,046$), LTV ($p=0,049$), частоты осцилляций ($p=0,028$), при сопоставимых параметрах амплитуды осцилляций, ЭВВ и ЭНВ ($p<0,05$). Таким образом, у пациенток с последующим развитием плацентарной недостаточности параметры вариабельности значимо не увеличивались с 16 до 22 неделю беременности в отличие от женщин группы сравнения.

Известно, что сердце иннервируется блуждающим нервом из бульбарного и симпатическими нервами из тораколюмбального вегетативных центров. У человека деятельность желудочков сердца находится в основном под контролем симпатических, а предсердий и синусового узла – симпатических и парасимпатических нервов. Вариабельность сердечного ритма определяется нелинейностью симпатической, парасимпатической и гуморальной регуляции [205]. Предположительно, на ранних сроках влияние на вариабельность оказывают особенности парасимпатической иннервации, определяемые прорастающими веточками блуждающего нерва, а также факторы гуморальной регуляции в виде синтеза плацентой биологически активных веществ (ацетилхолина, серотонина, норадреналина и гистамина), концентрация которых различна при нормальной работе плаценты и ее ишемии [37, 48]. Что, вероятно, определило значимую разницу в части показателей вариабельности между группами.

Выявленные особенности параметров КТГ во втором триместре у беременных основной группы не означали наличие у плода критического состояния на момент исследования, но ассоциировались с развитием поздних нарушений МПК и плацентарной недостаточности. Использование КТГ в начале второго триместра на сегодняшний день имеет неоднозначный практический

интерес. Но обнаружение значимых отличий в части параметров КТГ в 16 и 20 недель беременности между пациентами с физиологическим течением гестации и последующими нарушениями МПК позволяют предположить, что формирующиеся расстройства адекватной работы плаценты будут иметь свое отражение в характере сердечного ритма плода с ранних сроков и при накоплении доказательной базы смогут использоваться в качестве предикторов нарушений МПК.

В третьем триместре беременности проведено изучение 2377 кардиотокограмм. Проанализирована частота встречаемости нормальных, патологических и сомнительных вариантов в группах в соответствии с критериями FIGO.

Оказалось, что только нормальные варианты КТГ выявлены у 41,0% беременных основной группы, что значимо реже, чем в группе сравнения – у 71,0% пациенток ($p<0,001$). Сомнительные варианты встречались у 52,0% и 29,0% ($p<0,001$), патологические в 6,0% и 0,6% ($p=0,01$) соответственно; значимо чаще в основной, чем в группе сравнения.

При изучении перинатальных исходов у женщин с различными вариантами КТГ оказалось, что при нормальных кардиотокограммах у пациенток с нарушением МПК балльную оценку 8–10 баллов получили 93,0% новорожденных, в группе сравнения – 99,0%, частота рождения детей с оценкой по шкале Апгар 7 и менее баллов составила в основной 7,0% и была значимо ниже, чем в группе сравнения – 1,0% ($p=0,026$).

При сомнительных вариантах КТГ с оценкой по шкале Апгар 8 и более баллов в основной родились 83,0% детей, в группе сравнения – 95,0%. Менее 7 баллов – 17,0% в основной, что значимо больше, чем в группе сравнения – 4,0% ($p=0,043$). При отсутствии нарушений МПК сомнительные варианты КТГ в большинстве (95,0%) случаев не свидетельствовали о наличии гипоксии плода, только у 5,0% женщин были ассоциированы со сниженной оценкой по шкале Апгар до 4–7 баллов. У пациенток с нарушением МПК при регистрации сомнительных

вариантов КТГ в дальнейшем родились дети с умеренной асфиксией в 11,0%, тяжелой в 2%, антенатальная гибель плода в дальнейшем произошла у 4,0%.

У женщин с патологическими вариантами КТГ с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов родился 1 ребенок в группе сравнения и все 8 детей в основной группе ($p>0,05$).

Таким образом, при регистрации только нормальных вариантов КТГ у пациенток с нарушениями МПК вероятность рождения детей в удовлетворительном состоянии составляет 93%, у женщин без нарушения МПК – 99,0% ($p=0,026$). Появление сомнительных вариантов КТГ у женщин с нарушениями МПК свидетельствует о наличии внутриутробной гипоксии плода в 17,0%, у пациенток без нарушений МПК − в 4,0% ($p=0,043$). Патологические варианты КТГ, независимо от наличия или отсутствия нарушений МПК, свидетельствуют о внутриутробной гипоксии плода в 90,0% случаев.

КТГ позволяет осуществить динамический контроль за состоянием плода. Актуальным является также поиск инструментов мониторинга состояния беременной, особенно в части контроля объема микроциркуляции, снижение которого часто сопровождает акушерские осложнения, развивающиеся на фоне нарушения функции плаценты.

Наиболее доступными параметрами для оценки жизненно важных функций организма являются артериальное давление и пульс. На практике данные показатели чаще определяются разрозненно. Тогда как использование их соотношения позволит получить новые характеристики и извлечь дополнительную информацию из данных показателей.

Проведен анализ значений максимального систолического и диастолического АД, пульса и их соотношения с расчетом среднего АД и сердечно-сосудистого индекса (отношения АД среднего к пульсу) в каждом триместре беременности у 264 обследованных пациенток.

Выбор ССИ в качестве критерия оценки качества микроциркуляции определялся использованием в нем АД среднего как показателя эффективного давления. Уровень только АД не позволяет судить об объемной скорости кровотока

в сосудах, так как при неизменном АД организм может оперативно регулировать ОПСС и объем периферического кровообращения с помощью артериального пульса. В связи с этим использование соотношения АД среднего и пульса, на наш взгляд, позволяет более эффективно оценивать состояние периферического и плацентарного кровотока у беременных.

При сравнении параметров гемодинамики между пациентками исследуемых групп установлено, что в первом и втором триместрах параметры систолического, диастолического, среднего АД и пульса были сопоставимы в группах ($p>0,05$), тогда как в третьем триместре значения систолического ($p=0,034$), диастолического ($p=0,041$) и среднего ($p=0,048$) АД в основной группе были значимо выше, а пульс реже ($p=0,046$), чем в группе сравнения.

При сопоставлении АД и пульса по триместрам у пациенток с поздними нарушениями МПК выявлен значимый рост систолического ($p=0,045$), диастолического АД ($p=0,044$) и среднего АД ($p=0,048$) в третьем триместре по сравнению с первым, наряду с тенденцией к снижению частоты пульса ($p=0,66$). У беременных группы сравнения диагностирован незначимый рост систолического и среднего АД ($p>0,05$), стабильное диастолическое АД и статистически значимое увеличение пульса ($p=0,048$).

При анализе показателей сердечно-сосудистого индекса в первом–втором триместрах беременности оказалось, что из 264 беременных у 260 он находился в пределах нормальных значений – от 0,8 до 1,2. У 4 женщин отмечалось его повышение от 1,3 до 1,5. В третьем триместре ССИ в диапазоне 0,8–1,2 диагностирован у 166 (63,0%) беременных. Повышение данного показателя от 1,3 до 1,9 выявлено у 98 (37,0%) пациенток. Из них от 1,3 до 1,5 у 85 (87,0%), от 1,3 до 1,7 – у 7 (7,0%), выше 1,7 – у 6 (6,0%) беременных. У 6 (6,0%) дебют повышения ССИ зафиксирован с 27–32 недель, у 42 (43,0%) – с 33–34 недель, у 50 (51,0%) – после 35 недель.

Были проанализированы исходы беременности у пациенток с нормальным и повышенным ССИ в третьем триместре. При повышении ССИ выше 1,3

статистически значимо чаще встречались нарушения МПК, ЗРП, ГАГ и ПЭ ($p<0,05$).

Изучение значений ССИ у женщин с различными осложнениями беременности показало, что средние значения ССИ у пациенток с умеренной ПЭ составили 1,51 (0,13) ($p=0,004$), с тяжелой – 1,67 (0,11) ($p=0,00004$), с ГАГ – 1,41 (0,16) ($p=0,045$), с ЗРП – 1,39 (0,15) ($p=0,047$), с нарушением плацентарного кровотока – 1,38 (0,09) ($p=0,011$). Максимальные значения ССИ зафиксированы у пациенток с тяжелой ПЭ. У беременных без гестационных осложнений значения ССИ были равны 1,02 (0,11), что статистически значимо меньше, чем при вышеперечисленной патологии беременности ($p<0,05$).

При сопоставлении значений сердечно-сосудистого индекса на протяжении беременности в основной группе не выявлено значимых различий между первым и вторым триместрами ($p>0,05$), тогда как в третьем триместре установлен статистически значимый рост показателя ССИ по сравнению с первым ($p=0,047$). Интересным является тот факт, что повышение ССИ зафиксировано за 1–2 недели до диагностики нарушения МПК у 59,0% пациенток, у 19,0% беременных регистрация нарушений МПК предшествовала повышению ССИ, у 22,0% женщин рост ССИ и нарушения МПК выявлены одновременно.

В группе сравнения параметры ССИ были сопоставимы во всех триместрах ($p>0,05$), наблюдалось незначимое снижение ССИ в третьем триместре по сравнению с первым, что было связано с нарастанием пульса.

Таким образом, регулярный контроль АД, пульса с расчетом ССИ дает возможность своевременно зафиксировать его нарастание, заподозрить дебют или прогрессирование нарушений МПК и принять решение о госпитализации и дальнейшей тактике ведения пациентки. Считаем, что ССИ является доступным скрининговым методом мониторинга объема периферического и плацентарного кровотока у беременных и маркером тяжести нарушений МПК.

Наблюдение за пациентками с последующими нарушениями маточно-плацентарного показало, что у них имелись характерные предикторы данного состояния с ранних сроков беременности. Это послужило основанием для

дополнительного обследования беременных с целью выявления особенностей в их метаболическом статусе и определения возможностей профилактики нарушений МПК.

Выбор исследуемых показателей основывался на анализе литературы и данных многолетнего наблюдения за беременными с гестационными осложнениями. Было определено содержание в крови прогестерона, витамина Д3, гомоцистеина и Омега-3 индекса. Произведен подсчет суммы баллов дефицита магния в соответствии с опросником ЮНЕСКО.

Нормальное содержание витамина Д диагностировано у 2,0% женщин основной группы и 12,0% группы сравнения (p=0,005), недостаток – у 23,0% и 81,0% (p<0,001), дефицит – у 76,0% и 7,0% соответственно (p<0,001). Таким образом, у большинства пациенток основной группы диагностирован дефицит витамина Д, в группе сравнения преобладала его недостаточность или нормальные значения. Содержание витамина Д3 в основной группе составило в среднем 11,61 (4,47) нг/мл и было значимо ниже, чем в группе сравнения – 28,34 (5,09) нг/мл (p=0,043).

Уровень прогестерона в границах нормы находился у 72,0% женщин основной группы и 97,0% из группы сравнения (p<0,001), сниженные уровни диагностированы – у 28,0% и у 1,0% беременных (p<0,001), повышение отмечалось у 2,0% пациенток только группы сравнения. Среднее содержание прогестерона в 11–13 недель в основной группе составило 80,46 (5,21) ннмоль/л и было значимо меньше, чем в группе сравнения – 98,14 (7,21) ннмоль/л (p=0,047).

Уровень гомоцистеина определен у 44 беременных основной группы и 42 женщин группы сравнения. Среднее содержание гомоцистеина в основной группе составило 8,83 (1,64) мкмоль/л и было значимо выше, чем в группе сравнения – 4,40 (0,57) мкмоль/л (p=0,011). Гипергомоцистеинемия выше 12,4 мкмоль/л диагностирована у 12,0% и 3,0% женщин соответственно (p< 0,001).

Исследование Омега-3 индекса было проведено у 21 беременной основной и 17 группы сравнения. Средние значения в основной группе составили – 6,73 (0,81) и были значимо ниже, чем в группе сравнения – 8,86 (0,68) (p=0,045).

Анализ дефицита магния, проведенный в соответствии с опросником ЮНЕСКО, выявил признаки нормального содержания магния у 4,0% беременных основной и 42,0% группы сравнения ($p<0,001$), дефицит – у 76,0% и 58,0% ($p<0,001$) пациенток соответственно, выраженный дефицит – у 20,0% женщин только основной группы ($p<0,001$).

После создания новой шкалы ретроспективно произведен перерасчет факторов риска всем 264 обследованным пациенткам. Установлены особенности метаболического статуса в зависимости от групп риска.

Оказалось, что у пациенток группы высокого риска на сроке 11–13 недель наблюдалось значимо меньшие значения витамина Д3 ($p=0,02$), прогестерона ($p=0,044$), Омега-3 индекса ($p=0,038$), магния ($p=0,002$) и значимо более высокое содержание гомоцистеина ($p=0,039$). У беременных среднего риска обнаружено значимо меньшее содержание витамина Д и магния и более высокое содержание гомоцистеина, чем у пациенток низкого риска ($p<0,05$), имелась тенденция к понижению уровня прогестерона ($p=0,09$) и Омега-3 индекса ($p=0,54$) без статистически значимых различий. Беременные среднего и высокого риска были сопоставимы по значениям всех исследуемых параметров ($p>0,05$).

Таким образом, сравнительный анализ особенностей содержания части микро-, макронутриентов и прогестерона позволил установить наличие у пациенток с последующим развитием нарушения МПК статистически значимо меньших значений витамина Д3, прогестерона, магния и Омега-3 индекса, значимо больших уровней гомоцистеина по сравнению с беременными без нарушений МПК.

Уровни витамина Д находились в границах дефицита у большинства – 76%, а магния – у 96% женщин с поздними нарушениями МПК. Данное наблюдение не оставляет сомнений в необходимости их восполнения с использованием лечебных дозировок, разрешенных при беременности.

В отношении содержания прогестерона, гомоцистеина и Омега-3 индекса обследование показало, что у большинства женщин эти показатели находились в рамках референсных значений. Однако статистически значимая разница в средних

уровнях их содержания между пациентками с поздними нарушениями кровотока и без таковых предполагает, что необходима переоценка норм содержания этих показателей с точки зрения не только сохранения беременности, но и ее качественного течения, в первую очередь, адекватной инвазии трофобласта.

Методика формирования референсных значений охватывает широкий круг лиц разного возраста с отсутствием функциональных нарушений на момент обследования, принимая их за норму. Однако профилактическая медицина сегодня оперирует не столько понятиями нормы, сколько целевыми и оптимальными значениями показателей для определенных групп, которые обеспечивают резервы функционирования организма не только в настоящее время, но и в ближайшей и отдаленной перспективе. Особенно это актуально при беременности с учетом возрастающей нагрузки на все органы и системы, справиться с которой организм может, только имея некоторый запас прочности.

Мы предположили, что коррекция выявленных нутритивно-метаболических нарушений с начала второго триместра, в периоде продолжающейся инвазии трофобласта, будет способствовать профилактике поздних нарушений МПК. Кроме того, в соответствии с концепцией «первых 1000 дней жизни», поступление нутриентов особенно важно в течение 270 дней внутриутробного существования плода для его последующего нейрофизиологического развития и формирования нормального иммунного статуса.

Оптимальной стратегией для этого была бы коррекция пищевого поведения беременных [152]. Но изучение нутритивной плотности современных продуктов, анализ рациона пациенток, низкая приверженность их к здоровому питанию, определили необходимость медикаментозной дотации микро- и макроэлементов [49, 226]. Подбор препаратов, доз и продолжительность профилактики определялись с учетом инструкций к препаратам, клинических рекомендаций и Методических рекомендаций МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2021) [119]. Назначение медикаментов проводилось с учетом требований приказа Минздрава России от 14 января 2019 г. № 4н «Об

утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [142].

В выборе доз витамина Д мы руководствовались данными литературы, «Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых» [83] и «Междисциплинарным руководством по профилактике и лечению витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и родов» (2020) [114], где есть разделы, касающиеся максимально разрешенных доз и продолжительности приема, в том числе без лабораторного подтверждения, а также формулы расчета необходимой суточной и курсовой дозы. Учитывая преобладание у пациенток высокого риска дефицита витамина Д, для получения насыщающей дозы (420.000 МЕ) прием 4000 МЕ рекомендован в течение 14–15 недель. При среднем риске в связи с недостаточностью витамина Д для получения насыщающей дозы 210.000 МЕ прием 4000 МЕ – в течение 7–8 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 1200–2000 МЕ.

Через 8 недель приема витамина Д в дозе 4000 МЕ/сутки определен его уровень у 58 женщин среднего и 30 женщин высокого риска экспериментальной группы. Значения выше 30 нг/мл определялись только у 12 (13,3%) беременных. Показателей выше 40 нг/мл не установлено ни у одной пациентки. Среди беременных среднего риска средние значения составили 28,4 (6,4) нг/мл, высокого – 22,2 (6,03) нг/мл. Что подтверждает безопасность назначаемых дозировок и предполагает более длительную коррекцию в группах высокого риска.

У беременных среднего и высокого риска по развитию нарушения МПК выявлены значимо более высокие уровни гомоцистеина. Эта серосодержащая аминокислота, находящаяся в последние десятилетия на пике научного интереса, признана важной причиной эндотелиальной дисфункции, микротромбообразования, фактором риска атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и осложнений беременности при превышении содержания. В качестве нормативных стандартов в одних источниках указан

показатель 10–11 мкмоль/л, многие коммерческие лаборатории используют значения 5–15 мкмоль/л. При этом следует учесть, что концентрация ГЦ в крови повышается с возрастом и снижается на ранних сроках беременности на 30%, поэтому такой разброс значений нельзя признать общепринятым. Большинство исследователей, включая Centers for Disease Control and Prevention (CDC), рекомендует у женщин моложе 60 лет считать нормой, обеспечивающей минимальные сосудистые риски, значения 4,5–8,1 мкмоль/л. В нашем исследовании у беременных без гестационных осложнений уровень гомоцистеина составил 4,40 (0,57) мкмоль/л и находился в нижней трети диапазона, тогда как у большинства пациенток с развитием поздних нарушений МПК находился ближе к верхней границе диапазона или превышал уровни 12 мкмоль/л, составив в среднем 8,83 (1,64) мкмоль/л. Это предполагает дефицит витаминов группы В, в первую очередь, фолатов и метильных групп у этих женщин и диктует необходимость назначения метафолина в суточной дозе 400 мкг в составе витаминно-минеральных комплексов.

Первоначальным показанием для назначения прогестерона был анализ механизма действия этого стероидного гормона, обеспечивающего в числе прочего и изменения стенок сосудов для нормального формирования плаценты, а также данные Ю.Э Доброхотовой и В. Дальски [37], подтвердившие формирование патологической внутриплацентарной сосудистой сети на фоне дефицита прогестерона, результаты исследований Т.С. Диваковой [45], М.Л. Тортладзе [179] М.А. Репиной [153], Е.В. Журавлевой, В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария [57], S. Mizutani [285], демонстрирующие улучшение качество инвазии трофобласта и снижение частоты ФПН и ПЭ на фоне приема препаратов прогестерона с ранних сроков. Кроме того, мы обратили внимание на большую частоту ИЦН и клиники угрожающих ПР у обследованных нами пациенток с последующим нарушением МПК, что является одним из проявлений недостатка прогестерона и профилактируется назначением его препаратов в группах риска. Нами были выявлены статистически значимо меньшие уровни прогестерона в первом триместре у пациенток с последующим развитием нарушений МПК. Это само по

себе не является показанием для дополнительной дотации прогестерона, но наводит на умозаключение, что умеренное снижение содержания прогестерона, даже нахождение его на нижней границе референса, будет достаточным для сохранения беременности, но не адекватным для обеспечения качественной инвазии трофобласта на ранних сроках, что и повлечет за собой поздние осложнения беременности. Дозировки были выбраны согласно инструкции к препарату. При высоком риске нарушений МПК, когда были выявлены значимо меньшие уровни прогестерона, было рекомендовано 200 мг/сут в 2 приема вагинально до 34 недель. При среднем риске в связи с имеющейся тенденцией к понижению уровня прогестерона (p=0,09) в 11–14 недель, он был назначен в дозе 200 мг в сутки до 22 недель, в группах низкого риска препараты прогестерона не применяли.

При выборе дозы Омега-3 ПНЖК учитывалось значимое снижение Омега-3 индекса у беременных высокого риска и тенденция к его снижению у женщин среднего риска по сравнению с пациентками группы сравнения. Омега-3 индекс – суммарный процент ЭПК и ДГК от количества жирных кислот в эритроцитарных мембранах, отражающий статус потребления и усвоения Омега-3 ПНЖК. Интерпретация значений индекса выражается в определении сердечно-сосудистого риска, который расценивается как высокий при уровне Омега-3 индекса менее 4, как низкий – более 8. Среди пациенток основной группы значения Омега-3 индекса составили 6,73 (0,81) и были значимо ниже, чем в группе сравнения – 8,86 (0,68) (p=0,045), что предполагает значительно меньшую их обеспеченность Омега-3 ПНЖК и большие риски. Физиологическая необходимость потребления Омега-3 составляет 800–1200 мг/сут, среднее содержание в рационе – 400–1000 мг, что трактует необходимость использования препаратов Омега-3 ПНЖК на протяжении гестации в минимальной дозе 200 мг даже в группах низкого риска. У беременных высокого риска Омега-3 ПНЖК назначалось в дозе 600 мг на протяжении 10 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 300 мг, среднего риска – 300 мг на протяжении беременности.

Известно, что текущая физиологическая суточная потребность в магнии для беременных составляет 10 мг на 1 кг веса в сутки, с установленным дефицитом – до 15 мг на 1 кг веса в сутки. Учитывая, что у беременных высокого риска выявлен его выраженный дефицит, был назначен пероральный прием 400 мг магния в виде цитрата или глицината в течение месяца с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг на протяжении всей беременности. У пациенток среднего риска нарушений МПК в большинстве случаев диагностирован дефицит магния, в связи с чем они получали 400 мг цитрата или глицината магния в течение месяца с переходом на поддерживающую дозу 100 мг на протяжении беременности. При низком риске в связи с отсутствием его дефицита магний в большинстве случаев дополнительно не назначался.

Таким образом, анализ содержания нутриентов и гормонов у обследованных пациенток, сопоставление их со степенью риска возникновения нарушений МПК, позволили сформировать медикаментозный профилактический комплекс в зависимости от группы риска.

Беременным высокого риска с 14 недель было назначено: микронизированный прогестерон 100 мг вагинально 2 раза до 34 недель, витамин Д 4000 МЕ в течение 15 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрат или глицинат 400 мг в сутки 1 месяц, далее 200 мг, Омега-3 ПНЖК 600 мг до 24 недель, далее 300 мг, базовый витаминный комплекс с метафолином до конца беременности.

При выявлении среднего риска пациентки получали: микронизированный прогестерон 100 мг вагинально 2 раза в день до 22 недель, витамин Д в дозе 4000 МЕ с на протяжении 8 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрат или глицинат 400 мг в сутки 1 месяц, далее 100 мг, Омега-3 ПНЖК 300 мг и базовый витаминный комплекс с метафолином на протяжении беременности.

При наличии низкого риска нарушений МПК беременным назначали профилактический поливитаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200 МЕ.

Второй этап. Для объективной оценки предсказательной способности шкалы была проведена ее валидация с использованием независимой выборки, состоящей

из 299 беременных (контрольная группа), из которых 188 пациенток имели низкий (0–16 баллов), 75 – умеренный (17–27) и 36 – высокий риск (28 и более баллов) нарушений МПК в соответствии с предлагаемой шкалой.

Частота нарушения МПК среди пациенток низкого риска составила 3,8% и была значимо ниже, чем при среднем (51,0%) и высоком риске (80,0%) ($p<0,001$).

Чувствительность предложенной шкалы в отношении нарушений МПК при оценке выше 28 баллов составила 83,0%, специфичность – 96,0%, точность – 93,0%, при оценке 17–27 баллов – 86,0%, 81,0% и 82,0% соответственно.

ЗРП у пациенток низкого риска диагностирована с частотой 3,2%, у женщин среднего – 44,0%, высокого – 72,0% ($p<0,001$), ГАГ 1,6%, 60,0% и 47,0% ($p<0,001$), ПЭ – 0%, 7,0% и 30,0% соответственно.

Чувствительность шкалы в отношении ЗРП при оценке 28 и более баллов составила 84,0%, специфичность – 95,0%, точность – 93,0%, в отношении ГАГ – 83,0%, 90,0% и 90,0%, ПЭ – 92,0%, 89,0% и 88,0% соответственно. При оценке 17–27 баллов чувствительность в прогнозировании ЗРП оказалась 86,0%, специфичность – 81,0%, точность – 81,0%, в прогнозировании ГАГ – 87,0%, 78,0% и 77,0%, ПЭ – 85,0%, 73,0% и 73,0% соответственно.

При оценке диагностических характеристик предиктивной модели с использованием новой независимой выборки с помощью ROC-анализа была выявлена устойчивая дискриминирующая способность для прогнозирования нарушений МПК – 0,90 (95%ДИ: 0,87-0,94) против 0,93 (95%ДИ: 0,89-0,96), задержки развития плода – 0,86 (95%ДИ: 0,82-0,91) против 0,99 (95%ДИ: 0,99-1,00), ГАГ – 0,83 (95%ДИ: 0,78-0,89) против 0,84 (95%ДИ: 0,80-0,89), ПЭ – 0,90 (95%ДИ: 0,94-0,99) против 0,97 (95%ДИ: 0,86-0,95) соответственно. При этом сохранялась высокая чувствительность с использованием рассматриваемых пороговых значений суммы баллов 17 и 28 в качестве отсечки. Таким образом, использование шкалы на независимой выборке женщин продемонстрировало ее высокое качество в отношении нарушений МПК, а также ПЭ, ГАГ и ЗРП. Было установлено, что применение предлагаемых пороговых значений суммы баллов характеризовалось высокой (>83,0%) чувствительностью для всех клинических исходов.

Для оценки эффективности предложенного курса профилактики нарушений МПК к пациенткам контрольной группы были подобранны 299 беременных (экспериментальная группа) по принципу копий-пар, исходя из суммы баллов по шкале риска нарушений МПК. Из них, так же как и в контрольной группе, 188 женщин имели низкий риск, 75 – умеренный и 36 – высокий риск. Этим пациенткам в рамках проспективного наблюдения назначена комплексная медикаментозная профилактика нарушений МПК с начала второго триместра с учетом степени риска. Проведено сравнение течения и исходов беременности у пациенток контрольной и экспериментальной групп.

В экспериментальной группе с 13–14 недель 188 женщинам, отнесенным к низкому риску, был назначен профилактический поливитаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200 МЕ. 75 беременных среднего риска и 36 беременных высокого с начала второго триместра получали разработанный профилактический медикаментозный комплекс в соответствии со степенью риска. Кроме того, 3 (4,0%) женщины из группы среднего риска и 9 (25%) беременных высокого принимали 150 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель в связи с ПЭ в анамнезе, 2 (2,6%) и 5 (14,0%) пациентки соответственно – НМГ для профилактики ВТЭО, 14 (18,0%) и 9 (25,0%) – прогестерон и в первом триместре, 4 (5,0%) и 6 (16,6%) беременных принимали метилдопу, 5 (6,6%) и 6 (16,6%) – препараты железа с I триместра. 7 (9%) и 6 (16,6%) пациенткам соответственно был назначен курс антибиотика.

Беременные контрольной группы не получали предлагаемого курса профилактики со второго триместра по разным причинам.

Пациентки соответствующего риска обеих групп были сопоставимы по частоте приема препаратов прогестерона в первом триместре, ацетилсалициловой кислоты во втором и третьем триместрах, гипотензивных, антианемических, антибактериальных препаратов и НМГ на протяжении беременности ($p>0,05$).

Наблюдение пациенток осуществлялось в соответствии с действующими приказами МЗ РФ от 01.11.2012 № 572н, с 2020 – от 20.10.2020 № 1130н. Дополнительно во втором триместре всем беременным экспериментальной группы

и 78 (26,0%) пациенткам контрольной была проведена КТГ на сроках 16–18 и 20–22, с 30-й недели 1 раз в 1–2 недели. Осуществлялся регулярный мониторинг ССИ.

Пациентки контрольной и экспериментальной групп были сопоставимы по отягощению акушерского и соматического анамнеза, наличию осложнений и отклонений данных обследования в первом триместре беременности ($p>0,05$). После разделения пациенток обеих групп на низкий, умеренный и высокий риск нарушений МПК значимых различий в анамнезе, осложнениях настоящей беременности и результатах обследования между подгруппами не обнаружено.

Проведено сравнение предсказательной способности возникновения осложнений беременности с помощью вновь предложенной и действующих шкал. В соответствии с анамнестическими факторами действующей шкалы, основанной на данных анамнеза, лишь 20,0% беременных контрольной и 17,0% экспериментальной группы в первом триместре имели вероятность развития перинатальной патологи. Из пациенток с реализованными впоследствии нарушениями МПК риск перинатальной патологии определялся только у 36%.

Шкала не предназначена для выявления риска именно нарушений МПК в первом триместре. Но нарушение МПК является одним из видов перинатальной патологии, нуждающейся в предикции. При перерасчете риска в соответствии с данной шкалой на сроке 28 недель большинство (89,0%) пациенток с реализованными осложнениями будет отнесены к умеренному и высокому риску перинатальных осложнений. Однако на этом сроке возможности улучшения исходов беременности ограничены. Соответственно, для повышения прогностической способности шкалы возникает необходимость перерасчета риска не в 28, а в 13–14 недель с учетом факторов настоящей беременности.

Для этого в регионах с 2020 года используется программный расчет рисков ПЭ и ЗРП с использованием программы ASTRAIA. Самостоятельно возможно провести данный расчет с помощью доступных калькуляторов сайта FMF с учетом данных анамнеза, ПИ маточных артерий, содержания PAPPA или PlGF (Placental Growth Factor). Анализ этих данных показал, что у беременных низкого риска обеих групп вероятность возникновения только ПЭ составила 1,6% – 2,0%, ЗРП –

5,0% – 7,0%, одновременно и ЗРП и ПЭ – 1,0% – 1,6%, в группах среднего риска – 7,0% – 9,0%, 32,0% – 38,0%, и 34,0% – 37,0%, в группах высокого – 14,0%, 25,0% – 22,0% и 42,0% – 45,0% соответственно. То есть 73,0% – 82,0% пациенток среднего и 78,0% – 85,0% высокого риска нарушений МПК имели вероятность развития ЗРП и/или ПЭ, что еще раз подтверждает возможность совместного прогнозирования данных осложнений. Калькулятор FMF (или программа ASTRAIA) позволяет с высокой чувствительностью прогнозировать ЗРП (86,0%) и ПЭ (72,0%) при специфичности 83,0% и 85,0%. Но в отношении прогноза нарушения МПК и ГАГ его использование не предусмотрено и малоэффективно: чувствительность составила 37,0% – 54,0%, специфичность – 61,0% – 74,0%. Использование предлагаемой нами шкалы, учитывающей в числе прочего и факторы настоящей беременности, позволяет выявить от 83,0% до 94,0% женщин с последующим развитием основных осложнений беременности со специфичностью 84,0% – 97,0% на сроках 11–14 недель, когда еще существует возможность проведения профилактических мероприятий.

Анализ течения второго триместра показал, что в контрольной группе у пациенток низкого риска по сравнению с женщинами среднего и высокого этот период беременности статистически значимо реже осложнился ИЦН ($p<0,001$), угрозой прерывания ($p=0,04$ и $0,018$), анемией ($p=0,04$ и $0,039$). По частоте встречаемости кольпита и инфекций мочевых путей значимой разницы между пациентками разного риска в контрольной группе не выявлено ($p>0,05$).

В экспериментальной группе между беременными низкого и среднего риска не наблюдалось значимой разницы по частоте встречаемости ИЦН, угрозы прерывания беременности, инфекции мочевых путей, ЖДА и кольпита. У пациенток высокого риска частота ИНЦ и угрозы прерывания беременности была значимо выше, чем при низком риске ($p<0,05$).

Таким образом, во втором триместре у пациенток низкого риска осложнения были сопоставимы в обеих группах. У женщин среднего риска экспериментальной группы значимо реже диагностирована угроза прерывания беременности, ИЦН и анемия, чем у женщин среднего риска контрольной группы. Пациентки высокого

риска обеих групп были сопоставимы по частоте ИЦН и угрозы прерывания беременности.

Это подтверждает предположение, что большинство пациенток среднего и высокого риска реализации поздних нарушений МПК имело клинические признаки дефицита прогестерона в первом и втором триместрах беременности, коррекция которых с 13–14 недель приводила к снижению частоты ИЦН в группах среднего риска. При высокой степени риска у женщин, получавших курс медикаментозной профилактики, частота ИЦН и угрозы прерывания беременности имела тенденцию к снижению, но значимо не различались с пациентками без профилактики. Это предполагает необходимость назначения более высоких доз препаратов прогестерона и более длительной коррекции.

Уменьшение встречаемости анемии во втором триместре у пациенток экспериментальной групп, вероятно, связано с лучшим усвоением железа на фоне восполненного недостатка витамина Д.

Нарушение МПК по результатам 2-го скринингового УЗИ отмечено у 14,0% беременных контрольной и 11,0% экспериментальной группы (p=0,22): у 11,0% и 10,0% пациенток низкого риска, 19,0% и 9,0% среднего, 22,0% и 11,0% высокого риска соответственно. Наиболее часто нарушение МПК выражалось в повышении ИР с одной стороны. Не было обнаружено значимой разницы между группами по варианту повышения показателей кровотока.

При попарном сравнении групп соответствующего риска оказалось, что между беременными низкого (p=0,7) и высокого (p=0,2) риска частота нарушения МПК на сроке 20–21 неделя была сопоставима, а в группе среднего риска экспериментальной группы наблюдалось значимо меньшая встречаемость нарушений МПК (p=0,028).

Таким образом, частота нарушений МПК на сроке 21 неделя сопоставима при наличии и отсутствии медикаментозной профилактики в группах низкого и высокого риска. У пациенток среднего риска, получающих коррекцию метаболических нарушений со второго триместра отмечается статистически значимое снижение частоты нарушения МПК на сроке второго УЗ-скрининга.

КТГ во втором триместре. КТГ на сроках 16 и 20 недель была проведена всем пациенткам экспериментальной группы и 78 беременным контрольной группы, из них: 28 отнесенных к низкому, 33 – умеренному и 17 – высокому риску развития нарушений МПК.

Критерии отнесения кардиотокограмм к нормальным и прогностически неблагоприятным вариантам были разработаны на первом этапе исследования.

На сроке 16–18 недель КТГ расценивалась как нормальная при наличии 3 из 4 параметров: кратковременная вариабельность сердечного ритма более 3,2 мс, долговременная вариабельность сердечного ритма более 37 мс, эпизоды высокой вариабельности более 4 минут, эпизоды низкой вариабельности менее 3 минут. КТГ относили к прогностически неблагоприятная при наличии любых 2 и более из 4 параметров: снижение STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, снижение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут.

На сроке 20–22 недели КТГ расценивалась как нормальная при наличии 3 параметров: кратковременная вариабельность сердечного ритма более 4 мс, долговременная вариабельность сердечного ритма более 45 мс, преобладание ЭВВ над ЭНВ. КТГ относили к прогностически неблагоприятной при наличии 2 из 4 параметров: снижение кратковременной вариабельности сердечного ритма менее 4 мс; снижение долговременной вариабельности сердечного ритма ниже 45 миллисекунд; повышением продолжительности эпизодов низкой вариабельности более 4 минут, преобладание ЭНВ над ЭВВ.

Анализ кардиотокограмм в 16 недель показал, что у беременных низкого риска обеих групп частота выявления прогностически неблагоприятных вариантов была значимо ниже, чем у пациенток высокого риска ($p>0,05$).

При попарном сравнении кардиотокограмм у пациенток низкого, среднего и высокого риска контрольной и экспериментальной групп на сроке 16 недель не отмечено статистически значимой разницы в частоте прогностически неблагоприятных вариантов КТГ между пациентками ($p>0,05$).

В 20–22 недели в экспериментальной группе патологические варианты КТГ отмечены у 11,0% беременных и встречались статистически значимо реже, чем в контрольной – у 22,0 % ($p<0,001$).

Таким образом, выявленные на первом этапе критерии КТГ, являющейся прогностически неблагоприятной в отношении плацентарной недостаточности, нашли подтверждение на новой выборке женщин контрольной группы. Пациентки с неблагоприятными вариантами КТГ демонстрировали значимо более высокую частоту нарушений МПК в последующем. Особенно это прослеживалось среди женщин среднего и высокого риска плацентарной недостаточности. Кроме того, показано, что проведение комплекса медикаментозной профилактики во втором триместре позволило значимо увеличить число женщин с нормальными параметрами КТГ у пациенток среднего ($p=0,007$) и высокого ($p=0,009$) риска экспериментальной группы в 20 недель по сравнению с 16. У женщин низкого риска статистически значимой разницы в параметрах КТГ не выявлено. Это позволяет рекомендовать проведение динамической КТГ во втором триместре в группах среднего и высокого риска не только как самостоятельный предиктор, но и как маркер эффективности профилактики.

Течение третьего триместра и исходы беременности. Проведено сравнение частоты встречаемости нарушений МПК, ЗРП ГАГ, ПЭ, ПР, антенатальной гибели плода, асфиксии и заболеваемости новорожденных у беременных контрольной и экспериментальной групп в зависимости от степени риска.

Диагноз нарушений МПК был установлен по данным доплерометрии маточных артерий в III триместре беременности. Наиболее часто нарушения МПК в обеих группах проявлялись одновременным повышением ПИ и ИР с одной стороны. По типу нарушений МПК группы значимо не различались ($p>0,05$).

Частота встречаемости нарушений МПК в третьем триместре в экспериментальной группе была в 2,23 раза ($p=0,002$) меньше, чем в контрольной. Нарушения МПК при высоком риске в экспериментальной группе

диагностированы в 1,67 раз (p=0,036), при среднем – в 2,11 (p=0,002) раз реже, чем в контроле, при низком – значимых различий в группах не выявлено.

Встречаемость ЗРП у женщин в экспериментальной группе диагностирована в 1,57 раз (p=0,013) реже, преимущественно за счет снижения ее частоты у пациенток среднего риска в 1,88 раз (p=0,01). Среди пациенток высокого риска экспериментальной группы имелась тенденция к снижению частоты ЗРП в 1,3 раза, без значимых различий (p=0,089), вероятно, ввиду малой численности групп пациенток высокого риска. Частота ЗРП у женщин низкого риска была сопоставима в группах.

ГАГ в экспериментальной группе встречалась в 2,32 раза реже (p=0,015), чем в контрольной, за счет снижения ее частоты у пациенток среднего риска в 2,1 раз (p=0,027), высокого – в 2,14 раз (p=0,041). Частота ГАГ, ЗРП и нарушений МПК у женщин низкого риска была сопоставима в группах.

ПЭ в экспериментальной группе диагностирована в 2,8 раз (p=0,03) реже, преимущественно за счет снижения частоты ее возникновения у пациенток высокого риска в 2,7 раз (p=0,043). У пациенток среднего риска имелась тенденция к снижению частоты ПЭ в 3 раза без статистически значимой разницы (p=0,14).

Преждевременными родами беременность завершилась у 10 (3,3%) пациенток контрольной и 3 (1,0%) экспериментальной группы (p=0,044): при низком риске реализации нарушений МПК – у 1 (0,5%) только в контрольной группе (p=0,31), при среднем – у 4 (5,0%) и 1 (1,2%) (p=0,096), при высоком – у 5 (14,0%) и 2 (5,0%) (p=0,23) соответственно.

ПР в экспериментальной группе диагностированы в 3,3 раза реже (p=0,044), чем в контрольной. При парном сравнении встречаемости ПР у пациенток различного риска в обеих группах установлена тенденция к снижению их частоты у беременных среднего риска в 5 раз, высокого риска в 2,5 раза (p>0,05) без статистически значимых различий. Отсутствие статистически значимых различий у пациенток среднего и высокого риска, вероятно, связано с недостаточной мощностью выборки для малой частотой их встречаемости.

Через естественные родовые пути родоразрешены 232 (78,0%) женщины в контрольной группе и 251 (84,0%) в экспериментальной. Кесаревым сечением завершилась беременность у 67 (22,0%) пациенток контрольной и 47 (16,0%) экспериментальной группы. Частота кесарева сечения у пациенток экспериментальной группы была статистически значимо ниже в 1,43 раза, чем в контрольной (p=0,038).

При сравнении пациенток соответствующего риска оказалось, что при низком риске процент оперативного родоразрешения был сопоставим в группах, при среднем – наблюдалось статистически значимое снижение частоты кесарева сечения в экспериментальной группе в 1,75 раз по сравнению с контрольной (p=0,032), при высоком – имелась тенденция к снижению частоты оперативных родов в 1,46 раз (p=0,15) без статистически значимой разницы.

Основными показаниями для кесарева сечения в обеих группах низкого риска были несостоятельный рубец на матке и плодово-тазовые диспропорции. Среди пациенток среднего и высокого риска – нарастание тяжести ПЭ при неподготовленных родовых путях, внутриутробная гипоксия плода во время беременности и в родах, несостоятельный рубец на матке.

Анализ структуры показаний к кесареву сечению показал, что такие показания, как несостоятельный рубец на матке, тазово-плодовые диспропорции и неправильные положения плода (p>0,05), были сопоставимы в группах, тогда как оперативное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести ПЭ или ГАГ (p=0,014) значимо чаще отмечено в контрольной группе. Кроме того, гипоксия плода являлась показанием для оперативного родоразрешения в 3 раза чаще в контрольной группе, чем в экспериментальной, различия статистически не значимы (p=0,074). Таким образом, проведение ранней профилактики плацентарной недостаточности позволяет снизить частоту оперативных родов в группах среднего риска за счет таких показаний, как гипоксия плода и нарастание тяжести ПЭ.

Изучение состояния детей при рождении показало, что у беременных экспериментальной группы асфиксия новорожденных диагностирована у 10

(3,3%), что в 2,3 раза реже, чем в контрольной – 23 (7,6%) (p=0,02), прежде всего, за счет снижения ее частоты у пациенток высокого риска в 2,7 раза (p=0,043). У женщин среднего риска экспериментальной группы частота асфиксии новорожденных была в 2 раза ниже, чем в контрольной, без значимых различий (p=0,21), у пациенток низкого риска ее частота составила 1,1% – 1,6% и была сопоставима в группах. Антенатальная гибель зарегистрирована у 1 пациентки только контрольной группы (p=0,19). Заболеваемость новорожденных в экспериментальной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной в 1,82 раза (p=0,013), за счет ее снижения у детей от пациенток среднего риска в 2,25 (p=0,032) и высокого - в 1,89 раза (p=0,04).

Таким образом, снижение количества женщин с нарушениями МПК в экспериментальной группе повлекло за собой уменьшение частоты заболеваемости и асфиксии новорожденных (p<0,05).

Масса новорожденных была сопоставима в группах. У пациенток среднего риска экспериментальной группы масса детей была больше на 296 г, высокого – на 360 г, чем у беременных в контрольной группе, без статистически значимой разницы (p>0,05). При анализе структуры массы новорожденных оказалось, что в контрольной группе с массой тела менее 3000 г родилось 45 (25,0%) детей, что в 1,5 раза больше, чем в экспериментальной – 30 (15,0%) новорожденных (p=0,003).

Таким образом, сравнение исходов беременности между пациентками различного риска показало, что при наличии низкого риска нарушений МПК не отмечено статистически значимых отличий между пациентками контрольной и экспериментальной групп в частоте таких показателей, как нарушения МПК, ГАГ, ЗПР, ПР, асфиксия и заболеваемость новорожденного (p>0,05). ПЭ и антенатальной гибели в обеих группах низкого риска не диагностировано.

У пациенток среднего риска по развитию нарушений МПК, соблюдение алгоритма профилактики с начала второго триместра позволило статистически значимо снизить частоту нарушения МПК в 2,11 раза, ЗРП – в 1,88 раз, ГАГ – в 2,1 раза, заболеваемости новорожденных – в 2,25 раза (p<0,05). Наблюдалась также

тенденция к снижению ПЭ в 3 раза, ПР в 5 раз и асфиксии новорожденных в 2 раза без статистически значимых различий (p>0,05).

Среди пациенток высокого риска по развитию нарушений МПК, получивших курс медикаментозной профилактики, статистически значимо реже диагностированы нарушения МПК в 1,67 раз, ПЭ – в 2,7 раз, асфиксия – в 2,7 раз и заболеваемость новорожденных – в 1,89 раза (p<0,05). Наблюдалась тенденция к снижению частоты ГАГ в 2,14 раза, ЗРП – в 1,3 раза, ПР – в 2,5 раза, антенатальной смертности – в 2 раза без значимых различий (p>0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что окно профилактических возможностей не ограничивается прегравидарной подготовкой и первым триместром, а распространяется и на начало второго триместра беременности. Вероятно, коррекция имеющихся дефицитов нутриентов и гормонов в периоде продолжающейся второй волны инвазии трофобласта способствует улучшению протекания необходимых биохимических реакций и имеет положительное воздействие на трофику и кровоснабжение плаценты.

Конечно, предлагаемая шкала прогнозирования, схема медикаментозной профилактики нарушений МПК и применение ССИ в качестве маркера снижения ОМЦ и плацентарного кровотока не снимает вопрос плацентарной недостаточности с повестки дня. Но четкое выделение тех пациенток, которым можно и нужно помочь, вселяет надежду на значительное улучшение перинатальных исходов.

ВЫВОДЫ

1. В качестве предикторов поздних нарушений МПК установлены следующие осложнения первого триместра, данные анамнеза и обследования при беременности: ранний токсикоз, угрожающий выкидыш, ОРЗ, кольпит, инфекции мочевых путей, ноктурия; снижение содержания PAPP-A и ХГЧ менее 0,7 МоМ, гемоглобина менее 115 г/л, повышение сахара более 5,1 г/л, ТТГ более 2,5 мМе/мл, фибриногена более 4 г/л, увеличение ПИ маточных артерий более 2, наличие в анамнезе ПЭ, ЗРП, невынашивания беременности, вес при рождении самой беременной менее 3 кг. Определение величины вклада каждого предиктора позволило сформировать новую шкалу с выявлением низкого, среднего и высокого риска плацентарной недостаточности в зависимости от суммы баллов.

2. Прогностически значимым в отношении развития нарушений маточно-плацентарного кровотока является понижение в первом триместре беременности значений аутоантител инсулину в 55,0% и повышение к PAPP-A в 79,0%, коллагену – в 41,0%, СФЛ – в 20,0%, что предполагает наличие инсулинорезистентности, нарушения выработки плазменного протеина А, воспалительных и патологических сосудистых реакций.

3. Снижение STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, уменьшение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут в 16–18 недель и снижение STV менее 4 мс, LTV менее 45 мс, преобладание ЭНВ над ЭВВ в 20–22 недели, вероятно, являются прогностически неблагоприятными в отношении поздних нарушений МПК.

4. Прогностическое и диагностическое использование сердечно-сосудистого индекса как скринингового маркера нарушений плацентарного кровообращения целесообразно со второй половины беременности. У пациенток с нарушением МПК отмечается значимый рост ССИ в третьем триместре по сравнению с первым выше 1,3, тогда как для беременных без нарушения МПК характерны стабильные значения данного показателя менее 1,3 на протяжении гестации.

5. Характерными метаболическими особенностями пациенток с нарушением МПК в третьем триместре являются недостаточность обеспеченности витамином Д 11,61 (4,47) против 28,3 (5,09) нг/мл в группе сравнения, снижение Омега-3 индекса до 6,73 (0,81) против 8,86 (0,68), повышение гомоцистеина 8,83 (1,64) против 4,4 (0,57) мкмоль/л, снижение значений прогестерона до 81,78 (5,22) против 101,1 ннмоль/л, повышение балльной оценки по дефициту магния до 28,53 (6,05) против 13,05 (4,47) у беременных, не имеющих нарушений МПК.

6. Для пациенток различных групп риска с нарушениями МПК разработан профилактический комплекс, включающий назначение с 12–14 недели микронизированного прогестерона; витамина Д3, магния цитрата или глицината и метафолина в составе поливитаминного комплекса. Его применение позволило значимо снизить у беременных среднего и высокого риска частоту нарушения МПК в третьем триместре в 2,11 и 1,67 раз, заболеваемости новорожденных – в 2,25 и 1,89 раза; при среднем риске – частоту ЗРП в 1,88, ГАГ – в 2,11 раза; у женщин высокого риска – встречаемость ПЭ и асфиксии новорожденного в 2,7 раза.

7. Создан и внедрен онлайн-калькулятор (https://obstetricsru.shinyapps.io/-pregnancyRisk/), с помощью которого после внесения данных анамнеза, параметров течения и обследования в первом триместре беременности производится автоматический расчет группы риска плацентарной недостаточности с рекомендациями по медикаментозной профилактике в зависимости от степени риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех беременных женщин в 11–14 недель следует провести оценку степени риска развития нарушений МПК. При сумме баллов, определяемой по предлагаемой шкале, от 0 до 16 прогнозируется низкий риск, от 17 до 27 баллов – средний, 28 и более баллов – высокий риск нарушений МПК.

2. Расчет сердечно-сосудистого индекса как отношения среднего АД к пульсу является доступным скрининговым методом мониторинга снижения объема микроциркуляции и плацентарного кровотока у беременных для своевременной маршрутизации, оценки эффективности лечебных мероприятий и родоразрешения. При нарастании ССИ выше 1,3 вероятность нарушений МПК составляет 87,0%.

3. При выявлении среднего и высокого риска нарушений МПК целесообразно обследование беременных на содержание уровня прогестерона, витамина Д, гомоцистеина, Омега-3 индекса и проведение балльной оценки дефицита магния с последующей коррекцией выявленных нарушений.

4. Пациенткам с установленным низким риском нарушений МПК профилактически следует рекомендовать поливитаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200 МЕ.

5. При выявлении средней степени риска нарушений МПК необходимо назначение микронизированного прогестерона 100 мг вагинально 2 раза в день до 22 недель, витамина Д в дозе 4000 МЕ на протяжении 8 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрата или глицината 400 мг в сутки 1 месяц, далее 100 мг, Омега-3 ПНЖК 300 мг, поливитаминный комплекс с метафолином на протяжении беременности.

6. Определение высокого риска нарушений МПК предполагает назначение микронизированного прогестерона 100 мг вагинально 2 раза в день до 34 недель, витамина Д 4000 МЕ в течение 14 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрата или глицината 400 мг в сутки 1 месяц, далее 200 мг, Омега-3 ПНЖК 600 мг до 24 недель, далее 300 мг, поливитаминный комплекс с метафолином до конца беременности.

7. Проведение динамической КТГ во втором триместре целесообразно у беременных групп среднего и высокого риска нарушений МПК. Обнаружение в 16–

18 недель сочетания снижения STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, уменьшение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут; а в 20 недель – снижение STV менее 4 мс, LTV менее 45 мс, преобладание ЭНВ над ЭВВ позволяет отнести кардиотокограмму к прогностически неблагоприятной в отношении развития нарушений МПК и предполагает необходимость длительной профилактики ФПН и регулярного мониторинга.

8. Использование калькулятора возможно с любого мобильного устройства по ссылке https://obstetricsru.shinyapps.io/pregnancyRisk/.

На сроке 13–14 недель в ячейки вводятся запрашиваемые программой данные соматического и акушерского анамнеза, параметры артериального давления, пульса, массы тела и роста; течения первого триместра и результаты обследования при настоящей беременности, а именно: значения ПИ маточных артерий по данным первого УЗ-скрининга, значения анализов крови при данной беременности на PPAP-A, ХГЧ, ТТГ, гемоглобин, сахар, фибриноген. Калькулятор определяет степень риска плацентарной недостаточности, а также вычисляет значения сердечно-сосудистого индекса и индекс массы тела. В зависимости от степени риска предлагается алгоритм профилактики, варианты дообследования и кратность наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДср – среднее артериальное давление

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЧСС – базальная частота сердечных сокращений

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

г – грамм

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индекс резистентности КТГ – кардиотокография

МПК – маточно-плацентарный кровоток

мс – миллисекунд

ОРЗ – острое респираторное вирусная инфекция

ОШ (OR) – отношение шансов

ПИ – пульсационный индекс

ПН – плацентарная недостаточность

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР – преждевременные роды

ПТИ – протромбиновое время

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

ССИ – сердечно-сосудистый индекс

СФЛ – суммарные фосфолипиды

ТТГ – тиреотропный гормон

уд/мин – ударов в минуту

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фетоплацентарный кровоток

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЭВВ – эпизоды высокой вариабельности

ЭНВ – эпизоды низкой вариабельности

AUC – площадь под ROC-кривой

FMF – фонд фетальной медицины

LTV – долговременная вариабельность

LTV – долговременная вариабельность

NPV – предсказательная ценность отрицательного результата

OR – отношение шансов

PlGF (Placental growth factor) – плацентарный фактор роста

PPV – предсказательная ценность положительного результата

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – график, позволяющий оценить качество бинарной классификации

RR: – относительный риск

SD – стандартное отклонение

SD – стандартное отклонение

Se – чувствительность

Sp – специфичность

STV – кратковременная вариабельность

MoM – multiple of median (кратное медианы)

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) – плазменный протеин-А, ассоциированный с беременностью

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология. Учебник для студентов медицинских ВУЗов / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов. – Москва: ООО Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2009. – 520 с.

2. Агаркова, Л.А. Факторы риска и математическая модель осложненного течения беременности на основании интегративного анализа / Л.А. Агаркова, И.Ю. Бухарина, Н.Г. Белова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 6-15.

3. Айламазян, Э.К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты) / Э.К. Айламазян, В.О. Полякова, И.М. Кветной. – Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2012. – 176 с.

4. Анохин, П.К. Теория функциональной системы / П.К. Анохин // Успехи физиологических наук – 1970. – № 1. – С. 19-54.

5. Анциферова, О.Е. Применение триметазидина для коррекции экспериментальной adma-подобной преэклампсии / О.Е. Анциферова, Т.И. Локтева, А.В. Лысенко [и др.] // Фармакология живых систем: 6 лет пассионарного развития: сборник. – Белгород, 2018 – С. 15-17.

6. Апумайта, Х.К. Коррекция гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса и перекисного окисления липидов у больных с хронической плацентарной недостаточностью при использовании озоно- и гипербаротерапии / Х.К. Апумайта, А.В. Мурашко, И.С. Сидорова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – №6. – С. 61-66.

7. Бабанов, С.А. Фармакотерапия при беременности и лактации / С.А. Бабанов, И.А. Агаркова // Трудный пациент. – 2009. – № 12. – С. 27-30.

8. Бадалова, Л.М. Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы) / Л.М. Бадалова // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 14, № 6. – С. 30-36.

9. Балан, В.Е. Оценка роли сывороточного релаксина в развитии нарушений мочеиспускания во время беременности / В.Е. Балан, Л.А. Ковалева // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 87-90.

10. Балашова, В.Н. Диагностика состояния маточно-плацентарного кровотока при беременности, осложненной преэклампсией / В.Н. Балашова, Т.А. Тезикова, Э.М. Зуморина, Н.А. Краснова // Материалы научно-практической конференции, посвященной 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара, 2021. – С. 33-36.

11. Блинов, Д.В. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование / Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М Джобава // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 23-32.

12. Бобров, М.Ю. Внеклеточные везикулы и микроРНК: перспективные объекты исследования для понимания патогенеза преэклампсии / М.Ю. Бобров // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 2. – С. 3-8.

13. Бодяжина, В.И. Акушерская помощь в женской консультации / В.И. Бодяжина. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва: Медицина, 1987. – 254 с.

14. Боташева, Т.Л. Пол плода в экспрессии ангиогенных факторов и поддержании цитокинового баланса в материнском организме при физиологической беременности и плацентарной недостаточности / Т.Л. Боташева, В.Е. Радзинский, А. В. Хлопонина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 325-329.

15. Быстрицкая, Т.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде / Т.С. Быстрицкая, Н.Н. Штель, Д.С. Лысяк // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 55-59.

16. Вагин, Ю.Е. Вегетативный индекс Кердо: Роль исходных параметров, области и ограничения применения / Ю.Е. Вагин, С.М. Деунежева, А.А. Хлытина // Физиология человека. – 2021. – Т. 47, № 1. – С. 31-42.

17. Вальски, Д. Состояние внутриплацентарного кровотока на фоне дефицита содержания прогестерона / Д. Вальски, Ю.Э. Доброхотова, Е.А. Зубарева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 3. – С. 164-167.

18. Ванян, Р.Э. Спектр аутоантител к гормонам и фосфолипидам у пациенток с «Бедным» овариальным ответом в программе экстракорпорального оплодотворения / Р.Э. Ванян, И.В. Менжинская, Л.В. Ванько [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 3. – С. 167-172.

19. Вереина, Н.К. Изменения в системе гемостаза у беременных с задержкой роста плода / Н.К. Вереина, В.Ф. Долгушина, Ю.В. Фартунина, Е.В. Коляда // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 3 – С. 55-61.

20. Вихарева, О.Н. Применение кардиотокографии в родах. Краткий протокол / О.Н. Вихарева, О.Р. Баев, А.В. Михайлов [и др.] // Клинические протоколы: сборник статей. – Москва, 2015. – С. 27-31.

21. Волочаева, М.В. Современные представления о патогенезе задержки роста плода / М.В. Волочаева, О.Р. Баев //Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 13-17.

22. Воскресенская, Н.Л. Взаимосвязи показателей центральной и периферической гемодинамики матери при беременности, осложненной артериальной гипертензией / Н.Л. Воскресенская, М.Б. Охапкин // Врач-аспирант. – 2015. – № 3 (70). – С. 83-90.

23. Воскресенский, С.Л. Кардиотокография в антенатальном периоде / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Зеленко. – Минск: БелМАПО, 2010. – 60 с.

24. Газазян, М. Г. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови беременных на состояние плода и новорожденного при плацентарной недостаточности / М.Г. Газазян, О.А. Васильева // Лазерная медицина. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 7-11.

25. Гельфанд, Б.Р. Интенсивная терапия. Национальное руководство / Б.Р. Гельфанд, И.Б. Заболотских, С.Н. Авдеев [и др.]. – Москва: ГОЭТАР, 2017. – 928 с.

26. Гиндер, М.В. Трактовка термина плацентарная недостаточность / М.В. Гиндер // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. – 2021. – № 2. – С. 323-328.

27. Говорин, А.В. Омега- 3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / А.В. Говорин, А.П. Филев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 95-102.

28. Горбачев, А.Л. Некоторые проблемы биогеохимии северных территорий России / А.Л. Горбачев // Микроэлементы в медицине. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 3-9.

29. Горбачева, Ю.М. Кластерный анализ как метод оценки объективности результатов допплерографии / Ю.М. Горбачева, А.С. Зиндяева, С.Б. Саидова, Д.Х. Цыбенова // Медицина завтрашнего дня: Материалы XX межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2021. – С. 69-70.

30. Громова, А.М. Динамика изменений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии / А.М. Громова, В.К. Лихачев, Л.Н. Добровольская [и др.] // Мир медицины и биологии. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 111-114.

31. Громова, О.А. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты Национального совещания / О.А. Громова, А.Г. Калачев, И.Ю. Трошин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 6-10.

32. Громова, О.А. Дефицит магния и судороги мышцу беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция) / О.А. Громова, О.А. Лиманова // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 70-77.

33. Громова, О.А. О диагностике дефицита магния (Часть 2) / А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 3. – С. 6-11.

34. Громова, О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, С.И. Малявская // Гинекология. – 2020. – № 22 (5). – С. 61-69.

35. Громова, О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития: Литературный обзор / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Гинекология. – 2013. – № 2. – С. 71-77.

36. Громыко, Г.Л. Актовегин: опыт применения в акушерской практике / Г.Л. Громыко; под ред. Э.К. Айламазяна. – Санкт-Петербург, 2000. – 41 с.

37. Гудков, Г.В. Этапы формирования экстракардиальных влияний на ритм сердца плода в ходе антенатального развития / Г.В. Гудков, Ж.В. Пустовая // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 54-59.

38. Гусар, В.А. Профиль экспрессии плацентарных микроРНК-регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода / В.А. Гусар, А.В. Тимофеева, Н.Е. Кан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 74-80.

39. Девятова, Е.А. Преэклампсия – это синдром или болезнь? / Е.А. Девятова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2016. – № 3 (13). – С. 34-40.

40. Демидов, В.Н. Оценка информативности автоматизированной антенатальной кардиотокографии / В.Н. Демидов, О.Ю. Огай, И.Н. Сигизбаева // Акушерство и гинекология – 2008. – № 6. – С. 33-39.

41. Демидов, В.Н. Автоматизированная антенатальная и интранатальная кардиотокография / В.Н. Демидов, И.К. Сигизбаева // Здравоохранение и медицинская техника. – 2005. – № 9. – С. 52-53.

42. Джобава, Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии / Э.М. Джобава, К.Р. Некрасова, Д.П. Артизанова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 45-53.

43. Джобава, Э.М. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность

терапии и сочетанные эффекты / Э.М. Джобава, И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева [и др.] // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 55-58.

44. Джобава, Э.М. Особенности течения, диагностики и терапии плацентарной недостаточности при варикозной болезни / Э.М. Джобава, А.В. Степанян, Д.А. Панайотиди [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 13-16.

45. Дивакова, Т.С. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности / Т.С. Дивакова, М.П. Фомина // Медицинские новости. – 2014. – № 2 (233). – С. 67-72.

46. Дикке, Г.Б. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия / Г.Б. Дикке, О.А. Пустотина, В.В. Остроменский // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3, № 25. – С. 37-42.

47. Доброхотова, Ю.Э. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд / Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе, П.А. Кузнецов, П.В. Козлов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 59 с.

48. Драндров, Г.Л. Функциональная плацентарная недостаточность / Г.Л. Драндров. – Чебоксары: ГУЗ «Мед. информационно-аналитический центр» Минздравсоцразвития Чувашии, 2007. – 262 с.

49. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю): утверждено Решением Комиссии таможенного союза от 28.05.2010 № 299 (с изм. 08.02.2022). – Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/902249109.

50. Ершова, Е.Г. Акушерский риск. Критические моменты системы перинатального прогноза / Е.Г. Ершова, О.В. Ремнева // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2. – С. 15-19.

51. Ефимкова, Е.Б. Эффективность терапии термическим гелиоксом у беременных с заболеваниями дыхательной системы и ОРВИ / Е.Б. Ефимкова, Е.В.

Дулаева, И.О. Шугинин, М.А. Игнатьева // Национальная ассоциация ученых. – 2023. – № 87-2. – С. 13-18.

52. Жадова, О.И. Кислотно-основное состояние и электролиты крови детей при рождении / О.И. Жадова // В мире научных открытий. – 2014. – № 2 (50). – С. 127- 135.

53. Жаров, Е.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, диагностика и лечение / Е.В. Жаров, О.О. Заварзина, В.Н. Серов // АГ-Инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). – 2008. – № 3. – С. 22-28.

54. Железова, М.Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, С.С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – № 17 (4). – С. 8-14.

55. Житова, В.А. Использование капилляроскопии для диагностики нарушений периферического кровообращения / В.А. Житова, С.Н. Чернуха // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2013. – № 13(4 (44)). – С. 231-235.

56. Жуков, А.Ю. Омега-3 индекс: современный взгляд и место в клинической практике / А.Ю. Жуков, Л.О. Ворслов, О.В. Давидян // Вопросы диетологии. – 2017. – № 7 (2). – С. 69-74.

57. Журавлева, Е.В. Антитромботическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией / Е.В. Журавлева, В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 28-34.

58. Зазерская, И.Е. Per aspera ad aspre – прогнозирование преэклампсии-новые подходы / И.Е. Зазерская, Е.С. Емельяненко, С.А. Дьяконов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2019. – № 1. – С. 34-41.

59. Зайналова, С.А. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – № 9 (2). – С. 15-23.

60. Зайчик, В.Е. Медицинская элементология. Предмет исследования, постулаты, определения, стратегия и тактика развития / В.Е. Зайчик, А.В. Скальный // Вестник ОГУ. – 2004. – № 4. – С. 36-40.

61. Зиганшина, М.М. Выявление антител, связывающихся с эндотелиальными клетками in vitro, в крови женщин с физиологической беременностью и преэклампсией / М.М. Зиганшина, М.А. Николаева, Е.О. Степанова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2015. – № 159 (4). – С. 467-471.

62. Иванов, Д.О. Витамин D в системе мать-плацента-плод / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, О.О. Шемякина // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 4. – С. 43-48.

63. Иванова, А.А. Нестероидные провоспалительные средства у беременных: риски развития нежелательных явлений / А.А. Иванова, А.С. Колбин // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 58-63.

64. Игнатко, И.В. Применение актовегина при фетоплацентарной недостаточности у беременных высокого риска внутриутробного инфицирования плода / И.В. Игнатко, Е.А. Октябрьская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 16-19.

65. Игумнова, О.С. Причины инсулинорезистентности во время беременности / О.С. Игумнова, Н.Б. Чагай // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 9 (1). – С. 68-71.

66. Ильенко, Л.И. Конституциональный подход к прогнозированию плацентарной недостаточности / Л.И. Ильенко, Е.Н. Гужвина // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 9 (101). – С. 63-67.

67. Иржак, Л.И. Проблемы гипоксии / Л.И. Иржак. – Сыктывкар, ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина», 2018. – 80 с.

68. Исенбаева, Л.М. Фетоплацентарная дисфункция: методическое пособие / Л.М. Исенбаева. – Ташкент, 2016. – С. 6-10.

69. Калинченко, С.Ю. Распространенность дефицита Омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах / С.Ю. Калинченко, Д.О. Соловьев, Л.А. Аветисян // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 11-16.

70. Каминский, В.В. Эффективность тивортина и верошпирона в лечении преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести / В.В. Каминский, А.М. Дубов, Р.А. Ткаченко [и др.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 99-100.

71. Каптильный, В.А. Эффективность применения дипиридамола при идиопатических формах нарушений маточно-плацентарной перфузии / В.А. Каптильный // Медицинский совет. – 2018. – № 6. – С. 149-154.

72. Каримов, А.Х. Эффективность коррекции плацентарной дисфункции у беременных с легкой преэклампсией / А.Х. Каримов, Д.М. Давлетова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – № 6. – С. 74-77.

73. Каткова, Н.Ю. Метаболические особенности пациенток с поздней манифестацией преэклампсии / Н.Ю. Каткова, К.Б. Покусаева, И.М. Безрукова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2020. – № 3. – С. 32-35.

74. Качалина, Т.С. Новые подходы к терапии декомпенсированной плацентарной недостаточности / Т.С. Качалина, Л.Н. Ильина, Н.Ю. Каткова, Л.Д. Андосова // Ремедиум Приволжья. Спец. выпуск «Охрана здоровья матери и ребенка». – Нижний Новгород, 2006. – С. 27.

75. Кирсанова, Т.В. Принципы лечения артериальной гипертонии при беременности / Т.В. Кирсанова, О.И. Михайлова // РМЖ. Мать и дитя. – 2012. – Т. 20, № 21. – С. 1097-1101.

76. 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.

77. Клементе Апумайта, Х.М. Новый метод прогнозирования, диагностики и контроля эффективности терапии хронической плацентарной недостаточности / Х.М. Клементе Апумайта, С.В. Пак, Г.О. Гречканев [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 2. – С. 50-52.

78. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». – Москва: Российское кардиологическое общество, 2020. – 136 с.

79. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». – Москва, МЗ РФ, 2021. – 108 с.

80. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). – Москва: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», 2022. – 73 с.

81. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». Пересмотр 2020. – Москва: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов», 2020. – 80 с.

82. Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в акушерстве и гинекологии». – Москва: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), 2020. – 80 с.

83. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60-84.

84. Ключников, С.О. Новые иммунобиотехнологии в перинатологии и педиатрии / С.О. Ключников, А.П. Полетаев, Т.С. Будыкина [и др.] // Сборник лекций по педиатрии. – 2001. – Т. 2. – С. 243-267.

85. Кондратюк, И.В. Мозговой нейротрофический фактор как предиктор тяжести гипертензивных осложнений при беременности / И.В. Кондратюк, Ю.В. Каракулова, М.М. Падруль [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – № 20 (3). – С. 21-26.

86. Король, Т.М. Фетоплацентарная недостаточность (фпн) – актуальная проблема медицины. Клинико-этиопатогенетические критерии диагностики, лечения и профилактики / Т.М. Король // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 49-54.

87. Крымшокалова, З.С. К вопросу о курабельности синдрома задержки роста плода / З.С. Крымшокалова, В.И. Орлов, А.В. Вишина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 59-61.

88. Кудрявцева, Е.В. Взаимосвязь показателей пренатального скрининга I триместра с риском осложнений беременности / В.В. Ковалев, И.И. Баранов // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – № 8 (1 (27)). – С. 38-46.

89. Кузнецова, О.С. Токсическое действие лекарственных в пренатальном периоде (по данным литературы) / О.С. Кузнецова, А.В. Чернышев // Вестник российских университетов. Математика. – 2014. – № 19 (3). – С. 1005-1008.

90. Кулида Л.В. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии / Л.В. Кулида, Е.А. Рокотянская, И.А. Панова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 449-461.

91. Лазарева, Г.А. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности / Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева, О.И. Клычева // Актуальные проблемы медицины. – 2014. – № 18 (189). – С. 5-10.

92. Лампэ, Л. Интенсивный родовой блок / Л. Лампэ. – Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1979. – 377 с.

93. Ларина, Е.Б. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клинико-морфологические параллели / Е.Б. Ларина, Н.А. Олейникова, Д.Б. Ревина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26 (1). – С. 35-40.

94. Ларина, Е.Б. Сравнительный анализ результатов доплерометрического исследования кровотоков в системе «Мать-плацента-плод» и исходов родов у несовершеннолетних женщин и женщин оптимального репродуктивного возраста / Е.Б. Ларина, Н.Г. Истомина, А.Н. Баранов [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – № 3. – С. 74-79.

95. Леонова, В.Ю. Лечение плацентарной недостаточности: целесообразность, возможности, перспективы / В.Ю. Леонова, В.А. Петрухин, С.В. Новикова, Т.В. Павлова, // Medica Mente. Лечим с умом. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 44-48.

96. Липатов, И.С. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Р.Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 88-96.

97. Липатов, И.С. Общность механизмов формирования плацентарной дисфункции и преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов, Э.М. Зуморина // Материалы научно-практической конференции, посвященной 5-летию работы Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – Самара: ООО «САМАРА», 2021. – С. 186-189.

98. Липатов, И.С. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.И. Линева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 64-71.

99. Логутова, Л.С. Применение хофитола для профилактики плацентарной недостаточности у беременных группы высокого перинатального риска / Л.С. Логутова, С.В. Новикова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 5. – С. 44-45.

100. Магаева, Ф.Ю. Опыт немедикаментозного комплексного лечения фетоплацентарной недостаточности у беременных с бактериальнымвагинозом / Ф.Ю. Магаева, Л.В. Майсурадзе, С.В. Сагкаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 96-101.

101. Макаров, И.О. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности / И.О. Макаров, Т.В. Шеманаева // Вопросы гинекологии, акушерства перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 50-56.

102. Макаров, О.В. Сравнительная оценка эффективности фармакотерапии синдрома задержки роста плода / О.В. Макаров, Д.В. Насырова, П.В. Козлов // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 30-33.

103. Макаров, О.В. Значение аутоантител в патогенезе преэклампсии / О.В. Макаров, Ю.А. Богатырев, Н.А. Осипова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-1. – С. 16-21.

104. Макаров, О.В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии / О.В. Макаров, П.В. Козлов, Д.В. Насырова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 6. – С. 18-22.

105. Макацария, А. Д. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола / А. Д Макацария, В. О Бицадзе., Д. Х Хизроева , Н. М Хамани, //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10. – №. 4. – С. 72-82.

106. Макацария, А.Д. Распространенность дефицита магния у беременных женщин / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Э.М. Джобава // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 25-34.

107. Маковеева, Е.А. Среднее гемодинамическое артериальное давление как интегральный показатель поражения органа мишени (сердца) при гипертонической болезни / Е.А. Маковеева // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2013. – № 25. – С. 22-30.

108. Мамедли, Г.Х. Анализ эффективности l-карнитина в комплексном лечении беременных с плацентарной недостаточностью / Г.Х. Мамедли, Г.И. Бабаева, М.Э. Азизова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 5. – С. 15-23.

109. Маргазин, В.А. Лечебная физическая культура при заболеваниях сердечно-сосудистой и дыхательной систем / В.А. Маргазин, А.А. Коромыслов. – Москва: Изд-во: СпецЛит, 2015. – 235 с.

110. Медведев, М.В. «Сверим наши часы» III. Допплерография во второй половине беременности / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник // Пренатальная диагностика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 179-189.

111. Медведев, М.В. Настало время перехода с ИР на ПИ при оценке в маточных артериях во время беременности / М.В. Медведев, А.Ю. Блинов // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 48-51.

112. Медведев, М.В. Основы допплерографии в акушерстве: практическое пособие для врачей / М.В. Медведев. – Москва: Реал Тайм, 2007. – 72 с.

113. Медведев, М.В. Первый опыт прогнозирования в 11-14 недель беременности и предупреждения преэклампсии и задержки роста плода / М.В. Медведев, П.В. Князев // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 39-43.

114. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и родов. – Санкт-Петербург: Эко-вектор, 2020. – 79 с.

115. Мельников, А.П. Формирование плаценты человека и преэклампсия / А.П. Мельников, В.Д. Казанцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 25-29.

116. Менжинская, И.В. Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности / И.В. Менжинская, М.М. Кашенцева, Л.В. Ванько, Г.Т. Сухих // Иммунология. – 2015. – № 36 (1). – С. 30-35.

117. Мерзлякова, А.А. Показатели аутоиммунных антител и состояние системы гемостаза у беременных с рано развившимся гестозом / А.А. Мерзлякова, А.Ф. Добротина, Н.А. Егорова // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 9-16.

118. Мериакри, В.С. О патогенезе плацентарной недостаточности при ОПГ-гестозе / В.С. Мериакри, Л.В. Мериакри // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1998. – Т. 14, № 3. – С. 19-23.

119. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»: утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2021.

120. Милованов, А.П. Цитотрофобластическая инвазия – важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности / А.П. Милованов // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 5-10.

121. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков. – Москва: ВИДАР, 1996. – Т. 2. – С. 257-275.

122. Мочалова, М.Н. Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода / М.Н. Мочалова, Ю.Н. Пономарева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 15-26.

123. Найфонова, А.Н. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии маточно-плацентарной недостаточности / А.Н. Найфонова, В.В. Лазарев, Л.В. Цаллагова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 11, № 18. – С. 109-113.

124. Наумов, А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневич, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 1 (49). – С. 9-19.

125. Негматшаева, Х.Н. Перинатальная и гемодинамическая оценка применения озонотерапии в лечении преэклампсии / Х.Н. Негматшаева // Новый день в медицине. – 2020. – № 2 (30). – С. 467-469.

126. Низяева, Н.В. Микрорнк как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии / Н.В. Низяева, Н.Е. Кан // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 4. – С. 484-492.

127. Ордиянц, И.М. Роль гена GP-IIIα и эмбриотропных аутоантител в развитии внутреннего эндометриоза у женщин перименопаузалъного возраста / И.М. Ордиянц, Н.Ю. Прудникова, Р.Л. Гуменюк [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2005. – № 4. – С. 132-135.

128. Осадчий, Л.И. Механизмы формирования реакций системного кровообращения: роль эндотелиального фактора регуляции тонуса кровеносных сосудов / Л.И. Осадчий, Т.В. Балуева, И.В. Сергеев // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2004. – № 3. – С. 335-339.

129. Осипова, Н.А. Нарушение мочеиспускания при беременности и после родов / Н.А. Осипова, Д.А. Ниаури, Г.М. Зиятдинова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № S. – С. 59-60.

130. Ослопов, В.Н. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: учебное пособие для студентов учреждений высшего

профессионального образования / В.Н. Ослопов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 623 с.

131. Папышева, О.В. Влияние иммунокоррекции во время беременности на состояние здоровья детей при пониженном содержании естественных аутоантител к белкам нервной ткани / О.В. Папышева, Т.Т. Батышева, С.Г. Морозов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 14-19.

132. Пенжоян, Г.А. Прогнозирование декомпенсированной формы плацентарной недостаточности по параметрам сердечно-дыхательного синхронизма / Г.А. Пенжоян, А.А. Таймасукова, С.Ч. Мезужок, Ю.М. Перов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 3. – С. 61-63.

133. Пересада, О.А. Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях / О.А. Пересада, Е.А. Писаренко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 1. – С. 49-55.

134. Пестрикова, Т.Ю. Характеристика основных показателей функционирования фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с артериальной гипотензией / Т.Ю. Пестрикова, О.Л. Ильиных, Е.А. Юрасова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 36-40.

135. Пестрикова, Т.Ю. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, В.А. Ткаченко // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 5-15.

136. Петрухин, В.А. Кардиотокография – метод оценки функционального состояния плода во время беременности и в родах. Учебное пособие / В.А. Петрухин, С.В. Новикова, В.Ф. Кузин. – Москва: МЕДпресс-информ, 2020. – 80 с.

137. Пешев, Л.П. Ранняя диагностика плацентарной недостаточности: иллюзии и реальность / Л.П. Пешев, Н.А. Ляличкина // Тезисы докладов VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (06.09 – 09.09.2014, Сочи). – Москва: Изд-во журнала StatusPraesens, 2014. – С. 76-77.

138. Погорелова, Т.Н. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода / Т.Н. Погорелова, И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, Н.А. Друккер // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – № 1. – С. 71-75.

139. Погорелова, Т.Н. Значение гидролитической деструкции белков субклеточных фракций плаценты в генезе ее дисфункции / Т.Н. Погорелова, А.А. Михельсон, В.О. Гунько, Н.В. Палиева // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 21-25.

140. Полетаев, А.Б. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье / А.Б. Полетаев, Л.П. Чурилов // Вестник международных академических наук. – 2009. – № 1. – С. 5-12.

141. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. – Москва: Редакция журнала Status Praesens, 2020. – 128 с.

142. Приказ Минздрава России от 14.01.2019 № 4н (ред. от 08.10.2020) «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». – Режим доступа: https://www.consultant.ru/-document/cons_doc_LAW_321140/

143. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». – Режим доступа: https://base.garant.ru/74840123/

144. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». – Режим доступа: https://www.garant.ru/products/-ipo/prime/doc/71847662/

145. Радзинский, В.Е. Интранатальный прирост риска неблагоприятных исходов при полном раскрытии маточного зева / В.Е. Радзинский, С.И. Арабаджян, И.М. Ордиянц // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 4. – С. 32-35.

146. Радзинский, В.Е. Акушерский риск. Максимум информации-минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С. Князев, И. Костин. – Москва: Litres, 2022. – 288 с.

147. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия v 2.0 / В.Е. Радзинский. – Москва: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.

148. Радзинский, В.Е. Определение сывороточного содержания эмбриотропных аутоантител в ранние сроки беременности с целью прогнозирования гестоза / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Ч.Г. Гагаев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2003. – № 1. – С. 11-14.

149. Радзинский, В.Е. Полипрагмазия при лечении беременных женщин / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев // Фарматека. – 2011. – № 13 (226). – С. 10-11.

150. Радзинский, В.Е. Прогноз развития плацентарной недостаточности с помощью определения содержания эмбриотропных аутоантител / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, С.Г. Морозов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2002. – № 1. – С. 46-51.

151. Резников, А.Г. Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы – новые возможности / А.Г. Резников, В.А. Потапов, З.А. Дубоссарская // Здорвя Украіни. – 2017 – Т. 1, № 25. – С. 41-42.

152. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. – Женева: ВОЗ, 2017. – 196 с.

153. Репина, М.А. Влияние препаратов прогестеронов на риск развития осложнений при беременности поздних сроков / М.А. Репина, М.А. Зайцева // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 54-59.

154. Рыбакова, А.А. Витамин D и беременность: современное состояние проблемы в центральных регионах РФ / А.А. Рыбакова, Н.М. Платонова, Л.В. Никанкина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 81-87.

155. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). – Москва, 2015. – 51 с.

156. Рыбалка, А.Н. Методы исследования в акушерстве и гинекологии: учебное пособие / А.Н. Рыбалка. – Симферополь, 2016. – 649 с.

157. Рыбалка, А.Н. Плацентарная дисфункция и перинатальные потери / А.Н. Рыбалка, Я.А. Егорова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 3-4 (7-8). – С. 50-54.

158. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава. – Москва: «Медицина», 1991. – 271 с.

159. Савенкова, И.В. Страх перед назначением лекарственных средств во время беременности: оправдан или преувеличен? / И.В. Савенкова, Х. Халид, А.А. Оразмурадова, В.А. Новикова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 81-85.

160. Сагайдачный, А.А. Предельные возможности современных тепловизоров как инструмента для исследования колебаний периферического кровотока человека в различных диапазонах частот / А.А. Сагайдачный, А.В. Фомин, И.Ю. Волков // Медицинская физика. – 2016. – № 4. – С. 84-93.

161. Самигуллина, А.Э. Метаболизм гомоцистеина и роль гипергомоцистеинемии в развитии невынашивания беременности (обзор литературы) / А.Э. Самигуллина, А.К. Кушубекова // Известия ВУЗов (Кыргызстан). – 2015. – № 7. – С. 36-39.

162. Скальный, А.В. Медицинская элементология: новое направление, новая парадигма / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, А.А. Киричук, А.А. Тиньков // Микроэлементы в медицине. – 2019. – № 20 (4). – С. 63-68.

163. Смирнова, Т.Л. Допплерометрические показатели кровотока при плацентарной недостаточности / Т.Л. Смирнова, Г.Л. Драндров // Вестник ЧГПУ им. И.Я. Яковлева. – 2011. – № 2-1. – С. 150-153.

164. Степанова, А.В. Нарушение кровотока в маточных артериях / А.В. Степанова // Пренатальная диагностика. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 151-153.

165. Стрижаков, А.Н. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Н.Е. Кушлинский, Е.В. Тимохина, Т.В. Тарабрина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 5-11.

166. Стрижаков, А.Н. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Д.В. Печкуров // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – № 3. – С. 17-28.

167. Стрижаков, А.Н. Сравнительный анализ доплерометрии и морфологического исследования плацент и спиральных артерий в оценке гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод» / А.Н. Стрижаков, А.Т. Бунин, М.В. Медведев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 3. – С. 24-29.

168. Стрижаков, А.Н. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 5-12.

169. Стрижова, Н.В. Оптимизация лечения внутриутробной задержки развития плода / Н.В. Стрижова, Г.Н. Лисицина // Проблемы репродукции. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 62-65.

170. Стрюк, Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Р.И. Стрюк, С.А. Бакалов, Ю.А. Бунин [и др.] // Российские рекомендации. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 1-36.

171. Сюндюкова, Е.Г. Допплерометрические показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока при беременности, осложненной преэклампсией / Е.Г. Сюндюкова, Б.И. Медведев, С.Л. Сашенков // Человек. Спорт. Медицина. – 2013. – № 13(4). – С. 64-68.

172. Танканаг, А.В. Нелинейный анализ изменений динамики периферического кровотока кожи человека в процессе старения / А.В. Танканаг,

И.В. Тихонова, Н.К. Чемерис // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – № 3. – С. 96-98.

173. Тезиков, Ю.В. Перинатальный подход к клинической классификации хронической плацентарной недостаточности: стандартизация диагностики и акушерской тактики / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Л.Ю. Гогель [и др.] // Наука и инновации в медицине. – 2019. – № 4 (1). – С. 8-15.

174. Тезиков, Ю.В. Применение карбогена для профилактики плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Т.А. Тезикова [и др.] // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений. Материалы научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей. – Самара, 2016. – С. 195-200.

175. Тетелютина, Ф.К. Показатели обмена биополимеров соединительной ткани в околоплодных водах у беременных с плацентарной недостаточностью при преэклампсии / Ф.К. Тетелютина, Е.П. Сахабутдинова, Н.Н. Лагутко // Российский вестник акушера гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 27-33.

176. Тихоненко, И.В. Прогнозирование риска развития плацентарной недостаточности / И.В. Тихоненко // Здравоохранение (Минск). – 2013. – № 11. – С. 16-23.

177. Томаева, К.Г. К Прогнозирование риска развития плацентарной недостаточности у женщин с различными типами телосложения / К.Г. Томаева, К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Н.Н. Рухляда // Problemy Reproduktsii. – 2021. – Т. 27. – С. 90-95.

178. Томаева, К.Г. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с различными соматотипами / К.Г. Томаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 4. – С. 23-28.

179. Тортладзе, М.Л. Роль прогестерона в патогенезе преэклампсии / М.Л. Тортладзе, Н.П. Кинтрая, Т.В. Саникидзе // Actual topics on women's health. – 2014. – № 3. – С. 24-32.

180. Торховская, Т.И. Липидом плазмы крови: возможности ранней диагностики преэклампсии / Т.И. Торховская, Т.С. Захарова, Е.И. Короткевич [и др.] // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46, № 3. – С. 239-246.

181. Торшин, И.Ю. Разработка и апробация верифицированной балльной шкалы для оценки обеспеченности женщин репродуктивного возраста омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами / И.Ю. Торшин, И.Ю. Тапильская, Н.К. Тетруашвили [и др.] // Гинекология. – 2021. – № 23 (6). – С. 526-533.

182. Трушков, В.Ф. Показатели нервной, сердечно-сосудистой системы у лиц с различным уровнем стрессоустойчивости в условиях шумового загрязнения окружающей среды / В.Ф. Трушков, К.А. Перминов // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 8. – С. 109-110.

183. Тюзиков, И.А. Ноктурия как интегративная проблема: патогенетическая роль возрастного дефицита вазопрессина и возможности современной фармакотерапии его аналогом десмопрессином / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинченко // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 22. – С. 20-31.

184. Тюзиков, И.А. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики / И.А. Тюзиков, Е.А. Греков, С.С. Апетов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 3. – С. 113-122.

185. Угольник, Т.С. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции. Воспаление: учебно-методическое пособие для студентов 3 курса всех факультетов учреждений высшего медицинского образования / Т.С. Угольник. – Гомель: ГомГМУ, 2019. – 80 с.

186. Унанян, А.Л. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики / А.Л. Унанян, С.Э. Аракелов, Л.С. Полонская [и др.] // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 37-40.

187. Унанян, А.Л. Современные возможности прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии / А.Л. Унанян, Н.А. Никитина, В.А. Макдоннелл [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 6. – С. 32-41.

188. Ушакова, Г.А. Современные подходы к оценке сердечного ритма плода (обзор литературы) / Г.А. Ушакова, Л. Петрич // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 1. – С. 14-21.

189. Филатова, О.В. Физиология сердечно-сосудистой системы: учебное пособие / О.В. Филатова. – Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2001. – 193 с.

190. Фомина, М.П. Особенности объемного плацентарного кровотока при аномальном прикреплении пуповины / М.П. Фомина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 56-63.

191. Фролова, О.Г. Факторы риска и профилактика перинатальной патологии / О.Г. Фролова, Е.И. Николаева // Современное здравоохранение. – 1989. – № 3. – С. 20-25.

192. Хомяков, Г.К. Индекс эффективности кровообращения (ИЭК) как показатель угнетения функционального состояния сердечно-сосудистой системы бегуна-стайера / Г.К. Хомяков // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2011. – № 10. – С. 342-346.

193. Цыбиков, Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471-481

194. Черемисин, А.Е. Ретроспективный анализ данных ультразвуковой фето- и доплерометрии при различных формах задержки роста плода / А.Е. Черемисин, И.В. Пахомов, И.Р. Веккер, О.Д. Константинова // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 5-7.

195. Черешнев, В.А. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделкин [и др.]. – Пермь: Пермский государственный нац. исслед. университет. – 2-е изд., перераб. – Пермь, 2014 – 324 с.

196. Чулков, В.С. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций / В.С. Чулков, А.И.

Мартынов, В.А. Кокорин // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № S4. – С. 46-54.

197. Шелепова, Е.С. Уровень обеспеченности витамином D у беременных с преэклампсией / Е.С. Шелепова, Н.Ю. Яковлева, Н.Р. Рябоконь [и др.] // Артериальная Гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 623-629.

198. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733-742.

199. Шалина, Р.И. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции / Р.И. Шалина, Н.К. Касум-Заде, А.Г. Коноплянников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 61-70.

200. Шамхалова, И.А. Маточный кровоток и плацентарный протеин у беременных с плацентарной дисфункцией / И.А. Шамхалова // International. scientific review. – 2017. – № 3 (34). – С. 74-76.

201. Шахбазова, Н.А. Данные доплерометрического обследования у беременных с гипертензивными расстройствами / Н.А. Шахбазова // İCMALLAR-обзоры. – Баку, 2016. – С. 219-224.

202. Шостак, В.А. Фетоплацентарная недостаточность: возможности фармакотерапии / В.А. Шостак // Медицинские новости. – 2016. – № 10. – С. 40-43.

203. Юдина, Е.В. Допплерография: время подвести итоги / Е.В. Юдина // Пренатальная диагностика. – 2002. – № 1 (3). – С. 171-179.

204. Юрьев, С.Ю. Характеристика системных и локальных иммунных реакций при привычном невынашивании беременности / С.Ю. Юрьев, И.С. Попова, Л.Р. Мустафина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 10. – С. 39-45.

205. Яблучанский, Н.И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей / Н.И. Яблучанский А.В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

206. Abheiden, C. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results / M.E. Van Hoorn, W.M. Hague [et al.] // BJOG. – 2016. – Vol. 123, № 5. – P. 797-805.

207. Adekanmi, A.J. Uterine and umbilical artery doppler in women with pre-eclampsia and their pregnancy outcomes / A. Roberts, J.A. Akinmoladun, A.O. Adeyinka // Niger. Postgrad. Med. J. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 106-112.

208. Afrakhteh, M. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome / A. Moeini, M.S. Taheri // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2014. – Vol. 36. – P. 35-39.

209. Agarwal, S. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review / S. Agarwal, O. Kovilam, D.K. Agrawal // Rev. Food. Sci. Nutr. – 2018. – Vol. 58, № 5. – P. 755-769.

210. Ahmadi, N. Reproducibility and variability of digital thermal monitoring of vascular reactivity / N. Ahmadi // Clinical physiology and functional imaging. – 2011. − Vol. 31, № 6. − P. 422-428.

211. Ahmed, A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a revier / A. Ahmed, C. Dunk // Placenta. – 2009. – Vol. 21. – P. S16-S24.

212. Alan, M. Management of the antiphospholipid syndrome. New approaches posted / M. Alan, Yong Hwang, S. Silvia // Int. J.Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 533-549.

213. Ali, M.K. Evaluation of the effectiveness of low-dose aspirin and omega 3 in treatment of asymmetrically intrauterine growth restriction: A randomized clinical trial / M.K. Ali // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2017. – Vol. 210. – P. 231-235.

214. Allen, J. Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical phys iological measurements / J. Allen, K. Howell // Phys. Meas. – 2014. – Vol. 35(7). – P. 91.

215. Amorim-Costa, C. Gender-specific reference charts for cardiotocographic parameters throughout normal pregnancy: a retrospective cross-sectional study of 9701 fetuses / C. Amorim-Costa, J. Cruz, D. Ayres-de-Campos [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol. 199. – P. 102-107.

216. Ananth, C.V. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors / C.V. Ananth, A.M. Vintzileos // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 159, № 1. – P. 77-82.

217. Anderson, U.D. Fetal hemoglobin, α1. – microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia / U.D. Anderson // Pregnancy. Hyperten. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 103-109.

218. Atallah, A. Aspirin for Prevention of Preeclampsia / A. Atallah, E. Lecarpentier, F. Goffinet [et al.] // Drugs. – 2017. – Vol. 77. – P. 1819-1831.

219. Ayala, D.E. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy / D.E. Ayala, R. Ucieda, R.C. Hermida // Chronobiol. Int. – 2013. – Vol. 30, № 1-2. – P. 260-279.

220. Babic, I. Intraplacental Villous Artery Doppler as an Independent Predictor for Placenta-Mediated Disease and Its Comparison with Uterine Artery Doppler and/or Placental Biochemical Markers in Predictive Models: A Prospective Cohort Study / A. Mejia, J.A. Wrobleski // Fetal. Diagn Ther. – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 292-300.

221. Benirschke, K. Classification of villous maldevelopment / K. Benirschke, K. Benirschke, P. Kaufmann // Pathology of the human placenta. – 2006. – Vol. 1070. − P. 491-518.

222. Berkane, N. Abnormal steroidogenesis and aromatase activity in preeclampsia / N. Berkane, P. Liere, G. Lefevre [et al.] // Placenta. – 2018. – Vol. 69. – P. 40-49.

223. Biophotonic methods in microcirculation imaging / M.J. Leahy, J.G. Enfield N.T. Clancy [et al.] // Med. Laser App. – 2007. – Vol. 22(2). – P. 105-126.

224. Blue, N.R. Recurrence Risk of Fetal Growth Restriction: Management of Subsequent Pregnancies / N.R. Blue, J.M. Page, R.M. Silver // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 419-436.

225. Brosens, I. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L.Vercruysse // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204(3). – P. 193-200.

226. Bruce Ames, N. Prevention of Mutation, Cancer, and Other Age-Associated Diseases by Optimizing Micronutrient Intake Nucleic Acids / N. Bruce Ames // Journal of Nucleic Acids. – 2010. – Vol. 2010. – doi: 10.4061/2010/725071.

227. Bulmer, J.N. IFPA Meeting 2011 workshop report II: Angiogenic signaling and of fetal endothelial function; placental and fetal circulation and growth; spiral artery remodeling / J.N. Bulmer // Placenta. – 2012. – Vol. 33 – P. S9-S14.

228. Caddell, J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) / J.L. Caddell // Magnes. Res. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 291-303.

229. Chappell, L.C. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function / P.T. Seed, F.J. Kelly // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 187, № 3. – P. 777-784.

230. Cornette, J. Hemodynamic effects of intravenous nicardipine in severely pre-eclamptic women with a hypertensive crisis / E.A. Buijs, J.J. Duvekot // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 47, № 1. – P. 89-95.

231. Costa, M.A. The endocrine function of human placenta: an overview / M.A. Costa // Reprod. Biomed. Online. – 2016. – Vol. 32(1). – P. 14-43.

232. Cowley, J. Long-term control of arterial blood pressure / J. Cowley // Physiological. reviews. – 1992. – Vol. 72, № 1. – P. 231-300.

233. Cox, J.T. Nutrition during pregnancy / J.T. Cox, T. Jean, T. Sharon // Obstetrics. and gynecology clinics of North. America. – 2008. – Vol. 35, № 3. – P. 369-383.

234. Craig, W.J. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets / W.J. Craig, A.R. Mangels // Journal of the American dietetic association. – 2009. – Vol. 109, № 7. – P. 1266.

235. Cyprian, F. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond / E. Lefkou, K. Varoudi, G. Girardi // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2739.

236. Daly, S.M. Go with the flow: a review of methods and advancements in blood flow imaging / S.M. Daly, M.J. Leahy // J. Biophotonics. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 217-255.

237. Di Bartolomeo, A. Tissue factor pathway inhibitor for prediction of placenta-mediated adverse pregnancy outcomes in high-risk women: AngioPred study / C. Chauleur, J.C. Gris // PLoS. One. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0173596.

238. Dugoff, L. A First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction / L. Dugoff, M. Lynch, D. Cioffi-Ragan [et al.] // Am. J. of Obstet. And Gynecol. – 2005. – Vol. 193(3). – P. 1208-1212.

239. Ehibata, E. Soluble fms-like tyrosine kinase1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor / E. Ehibata, A. Rajakumar, R.W. Roberts [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 4895-4903.

240. Fabjan, V. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction / V. Fabjan, K. Kumer, J. Osredkar [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 32-40.

241. Freeman, R.K. Fetal heart rate monitoring / R.K. Freeman, T.J. Garite, M.P. Nageotte, L.A. Miller. – Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 288 p.

242. Frusca, T. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe / T. Frusca, T. Todros, C. Lees [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218(2S). – P. S783-S789.

243. Garcia, B. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial / B. García, E. Llurba, L. Valle, et al // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 47. – P. 680-689.

244. Gernand, A.D. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention / A.D. Gernand, K.J. Schulze, C.P. Stewart, P. Christian // Nat. Rev. Endocrinol. – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 274-289.

245. Goetzinger, K.R. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders / K.R. Goetzinger, A. Singla, S. Gerkowicz // Am. J Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 201(4). – P. 412- 416.

246. Gordijn, S.J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. Thilaganathan // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 333-339.

247. Gris, J.C. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial / J.C. Gris, C. Chauleur, N. Molinari // Thromb. Haemost. – 2011. – Vol. 106, № 12. – P. 1053-1061.

248. Groom, K.M. The role of aspirin, heparin, and other interventions in he prevention and treatment of fetal growth restriction / K.M. Groom, A.L. David // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 218, № 2. – P. S829-S840.

249. Groten, T. Does Pentaerytrithyltetranitrate reduce fetal growth restriction in pregnancies complicated by uterine mal-perfusion? Study protocol of the PETN-study: a randomized controlled multicenter-trial / T. Groten, T. Lehmann, E. Schleußner, PETN Study Group // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1-8.

250. Guzman, E. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting academia at birth in growth-retarded fetuses / E. Guzman, A. Vintzaileos, M. Martins [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 87. – P. 969-974.

251. Haram, K. Intrauterine growth restriction / K. Haram, E. Softeland, R. Bukowski // International. Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2006. – Vol. 93(1). – P. 5-12.

252. Harvey, N.C. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review / N.C. Harvey, C. Holroyd, G. Ntani [et al.] // Health. Technol. Assess. – 2014. – Vol. 18, № 45. – P. 1-190.

253. Hashim, H. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function / H. Hashim, M.H. Blanker, M.J. Drake [et al.] // Neurourology and urodynamics. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 499-508.

254. Hastie, R. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study / R. Hastie, S. Tong, A.K. Wikström [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2021. – Vol. 224, № 1. – P. 95.e1-95.e12.

255. Holzgreve, W. Detection of fetal Rhesus D and sex using fetal DNA from maternal plasma by multiplex polymerase chain reaction / W. Holzgreve, S. Hanh // BJOG. – 2000. – Vol. 107, № 6. – P. 766-769.

256. 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.

257. Joern, H. Doppler sonographic findings for hypertension in pregnancy and HELLP syndrome / H. Joern, A. Funk, W. Rath // J. Perinat. Med. – 1999. – Vol. 27, № 5. – P. 388-394.

258. Jurisic, A. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction / A. Jurisic, E. Lefkou, G. Girardi // Vascul. Pharmacol. – 2021. – Vol. 137. – P. 106824.

259. Kadyrov, M. Mütterlich-plazentare Interaktionen und fetale Programmierung [Maternal-placental interactions and fetal programming] / M. Kadyrov, G. Moser, W. Rath [et al.] // Z Geburtshilfe Neonatol. – 2013. – Vol. 217, № 3. – P. 88-94.

260. 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 // Ul-trasound. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 44. – P. 402-410.

261. Kingdom, J.C. Unfractionated heparin for second trimester placental insufficiency: a pilot randomized trial / J.C. Kingdom, M. Walker, L.K. Proctor [et al.] // J. Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 9, № 8. – P. 1483-1492.

262. Koletzko, B. Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations / B. Koletzko, K.M. Godfrey, L. Poston [et al.] // Annals. of Nutrition and Metabolism. – 2019. – Vol. 74, № 2. – P. 93-106.

263. Kulakov, V.I. Placentarnaja nedostatochnost' i infekcija. Rukovodstvo dlja vrachej / V.I. Kulakov, N.V. Ordzhonikidze, V.L. Tyutyunnik. – St. Petersburg: Spets. Lit., 2004. – 494 p.

264. Kwiatkowski, S. Using Doppler ultrasound of the uterine and umbilical arteries and disordered angiogenesis markers (sFlt-1/PlGF) in unified monitoring of ischemic placental syndrome patients / E. Kwiatkowska, R. Rzepka // Hypertens Pregnancy. – 2016. – Vol. 35, № 4. – P. 490-498.

265. Lal, D. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations / D. Lal, A.A. Jategaonkar, L. Borish [et al.] // Rhinology. – 2016. – Vol. 54, № 2. – P. 99.

266. 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.

267. Lean, S.C. Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women / S.C. Lean, A.E.P. Heazell, M.R. Dilworth [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1-16.

268. Lefkou, E. Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism / E. Lefkou, K. Varoudi, J. Pombo [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2020. – Vol. 182. – P. 114217.

269. Li, J. Carotid arterial wall stiffness correlates positively with impedance of the umbilical and uterine arteries in women with preeclampsia / J. Li, B. Wang, A. Cai [et al.] // J. Clin. Ultrasound. – 2019. – Vol .47, № 1. – P. 27-35.

270. Link, D. Placental vascular tree characterization based on ex-vivo MRI with a potential application for placental insufficiency assessment / D. Link, A. Many, L. Ben Sira [et al.] // Placenta. – 2020. – Vol. 96. – P. 34-43.

271. Longtine, M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 87-96.

272. Loussert, L. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction / L. Loussert, F. Vidal, O. Parant [et al.] // Prenat.Diagn. – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 519-527.

273. 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.

274. Lykkedegn, S. Vitamin D supplementation, cord 25-hydroxyvitamin D and birth weight: Findings from the Odense Child Cohort / S. Lykkedegn, S.S. Beck-Nielsen, G.L. Sorensen [et al.] // Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 36(2). – P. 1621-1627.

275. MacDonald, T.M. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study / T.M. MacDonald, L. Hui, A.J. Robinson [et al.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 367-375.

276. Makrides, M. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: A randomized controlled trial / M. Makrides, R.A. Gibson, A.J. McPhee [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304(15). – P. 1675-683.

277. Marusic, J. Expression of inflammatory cytokines in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia and HELLP syndrome / J. Marusic, I.K. Prusac, S.Z. Tomas [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2013. – Vol. 26(7). – P. 680-685.

278. Massimiani, M. Treatment of pregnancies complicated by intrauterine growth restriction with nitric oxide donors increases placental expression of Epidermal Growth Factor-Like Domain 7 and improves fetal growth: A pilot study / M. Massimiani, G.M. Tiralongo, S. Salvi [et al.] // Transl Res. – 2021. – Vol. 228 – P. 28-41.

279. Matias, M.L. Progesterone and vitamin D downregulate the activation of the NLRP1/NLRP3 inflammasomes and TLR4-MyD88-NF-κB pathway in monocytes from pregnant women with preeclampsia / M.L. Matias, M. Romao-Veiga, V.R. Ribeiro [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2021. – Vol. 144. – P. 103286.

280. Mazarico, E. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis / C. Molinet-Coll, R.J. Martinez-Portilla, F. Figueras // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2020. – Vol. 99, № 2. – P. 167-174.

281. McGinty, P. Ultrasound assessment of placental function: the effectiveness of placental biometry in a low-risk population as a predictor of a small for gestational age neonate / P. McGinty, N. Farah, V.O. Dwyer [et al.] // Prenat Diagn. – 2012. – Vol. 32, № 7. P. 620-626.

282. McMaster-Fay, R.A. Midtrimester uterine artery Doppler studies in predicting preeclampsia / R.A. McMaster-Fay // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 216. – P. 332-333.

283. Medjedovic, E. Doppler ultrasonography of the uterine artery in correlation with KANET / E. Medjedovic, A. Kurjak // J. Perinat. Med. – 2020. – Vol. 49, № 4. – P. 455-459.

284. Mizutani, S. New insights into the role of sex steroid hormones in pregnancy: possible therapeutic approach by sex steroid hormones for the treatment of both preeclampsia and preterm labor / S. Mizutani, E. Mizutani // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2015. – Vol. 123, № 03. – P. 159-164.

285. Modest, A.M. Risk of ischemic placental disease is increased following in vitro fertilization with oocyte donation: a retrospective cohort study / A.M. Modest, K.M. Johnson, S.A. Karumanchi [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2019. – Vol. 36, № 9. – P. 1917-1926.

286. Napolitano, R. Santo, Sensitivity of higher, lower and mean second-trimester uterine artery Doppler resistance indices in screening for pre-eclampsia / R. Napolitano, R. D'souza, S. Santo [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecol. – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 573-576.

287. Nikolaeva, M.G. Low molecular weight heparin prophylaxis for placenta-mediated complications in women with F2G20210A mutation / M.G. Nikolaeva, N.N. Yasafova, A.P. Momot [et al.] // VI Конгресс гематологов и III конгресс трансфузиологов России. – Москва, 2021. – С. 232.

288. Nomura, R.M. Comparação dos padrões da frequência cardíaca fetal no segundo e terceiro trimestres da gestação [Comparison ofetal heart rate patterns in the second and third trimesters of pregnancy] / R.M. Nomura, C.F. Campos, J. Bessa [et al.] Rev Bras Ginecol Obstet. – 2010. – Vol. 32(9). – P. 420-425.

289. Ogenyi, P. Appraisal of trimester-specific fetal heart rate and its role in gestational age prediction / P. Ogenyi, H.U. Chiegwu, A. Englnd [et al.] // Radiography (Lond). – 2022. – Vol. 28(4). – P. 926-932.

290. Olempieva, E.V. Peculiarities of metabolic rearrangement of gas-transporting function of the blood in the pregnant women under the influence of medical ozone applied in obstetrical practice / E.V. Olempieva, T.D. Kovalenko, I.A. Loginov // Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. – 2011. – № 6. – P. 33-35.

291. Pace, G. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study / G. Pace, P. Palumbo, G. Miconi [et al.] // World. J. Urol. – 2010. – Vol. 29 (2). – P. 243-248.

292. Palmer, K.R. Protect-me: a parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal maternal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction / K.R. Palmer, J.C. Mockler, M.L. Davies-Tuck [et al.] // BMJ. Open. – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. e028243.

293. Park, M. The expression and activation of sex steroid receptors in the preeclamptic placenta / K. Park, J. Lee // International. Journal of Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 41, № 5. P. 2943-2951.

294. Pels, A. International STRIDER Consortium. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials / A. Pels, L.C. Kenny, Z. Alfirevic [et al.] // BMC Pregnancy. Childbirth. – 2017. – Vol. 17, № 1. − P. 1-8.

295. Pereira, M.M. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia / M.M. Pereira, M. Mainigi, J.F. Strauss // Hum. Reprod. Update. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 651-672.

296. Pimenta, E.J. Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders / E.J. Pimenta, C.F. Silva de Paula, J.A. Duarte Bonini Campos [et al.] // J. Ultrasound. Med. – 2014. – Vol. 33, № 3. – P. 483-491.

297. Pinto, T.J. Serum omega-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with longitudinal changes in depressive symptoms during pregnancy / T.J. Pinto, A.A. Vilela, D.R. Farias [et al.] // Epidemiol. Psychiatr. Sci. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 157-168.

298. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes / K. Levytska, M. Higgins, S. Keating [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2017. – Vol. 34. – P. 451-457.

299. Poon, L.C. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks / L.C. Poon, V. Stratieva, S. Piras [et al.] // Prenat. Diagn. – 2010. – Vol. 30(3). – P. 216-223.

300. Position of the American Dietetic. Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2003. – Vol. 103, № 6. – P. 748.

301. Ramakrishnan, U. Prenatal supplementation with DHA improves attention at 5 y of age: a randomized controlled trial / U. Ramakrishnan, I. Gonzalez-Casanova, L. Schnaas [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2016. – Vol. 104(4). – P. 1075-1082.

302. Ratiu, D. Doppler indices and notching assessment of uterine artery between the 19th and 22nd week of pregnancy in the prediction of pregnancy outcome / D. Ratiu // In vivo. – 2019. – Vol. 33. – P. 2199-2204.

303. Ray, J.G. Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction / J.G. Ray, M.J. Vermeulen, M.J. Schull [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2005. – Vol. 27, № 12. – P. 1095-1101.

304. Reijnders, I.F. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review / I.F. Reijnders, A.G. Mulders, M.P. Koster // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2018. – Vol. 97, № 3. – P. 248-257.

305. Rodger, M.A. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial / M.A. Rodger, W.M Hague, J. Kingdom [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol. 384, № 9955. – P. 1673-1683.

306. Rott, H. Clinical safety statement for diagnostic ultrasound. European Committee for Medical Ultrasound Safety, Tours, France, March 1998 / H. Rott // Eur J Ultrasound. – 1998. – Vol. 8(1). – P. 67-68.

307. Ruano, R. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia / R. Ruano, M.C. Aubry, B. Barthe [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 1720-1728.

308. Shirazi, M. Therapeutic role of enoxaparin in intra-uterine growth restriction: A randomized clinical trial / M. Shirazi, Z. Naeiji, F.R. Sharbaf [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2021. – Vol. 50, № 8. – P. 102070.

309. Skeith, L. Understanding and Preventing Placenta-Mediated Pregnancy Complications / L. Skeith, M. Blondon, F. Ní Áinle // Hamostaseologie. – 2020. – Vol. 40, № 03. – P. 356-363.

310. Souza, R.D. Unfractionated heparin and placental pathology in high- risk pregnancies: secondary analysis of a pilot randomized controlled trial / R.D. Souza, S. Keating, M. Walker [et al.] // Placenta. – 2014. – Vol. 35, № 10 – P. 816-823.

311. Spatling, L. Supplementation of magnesium in pregnancy / L. Spatling, H.G. Classen, K. Kisters [et al.] / J Pregn Child Health. – 2017. – Vol. 4. – P. 302.

312. Stepan, H. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome / H. Stepan, M. Hund, T. Andraczek // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, № 4. – P. 918-926.

313. Strizhakov, A.N. Association between placental nsufficiency and manifestations of preeclampsia / A.N. Strizhakov, Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov // Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 17-28.

314. Tanaka, H. Treatment using tadalafil for severe pre-eclampsia with fetal growth restriction / H. Tanaka, M. Kubo, M. Nii [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2017. – Vol. 43, № 7. – P. 1205-1208.

315. 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.

316. Tay, J. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function / J. Tay, G. Masini, C.M. McEniery [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 220, № 1. – P. 96.e1-96.e8.

317. Tchirikov, M. Hyperbaric oxygenation and glucose/amino acids substitution in human severe placental insufficiency / M. Tchirikov, E. Saling, G. Bapayeva [et al.] // Physiol. Rep. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. e13589.

318. The association between first trimester placental biomarkers and placental lesions of maternal vascular malperfusion / V.M. Schiffer, C.W.J. Borghans, N. Arts [et al.] // Placenta. – 2021. – Vol. 103. – P. 206-213.

319. Thornburg, K.L. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease / K.L. Thornburg, P.F. O'Tierney, S. Louey // Placenta. – 2010. – Vol. 31. – P. S54-S59.

320. Trapani, A. Jr Comparison between transdermal nitroglycerin and sildenafil citrate in intrauterine growth restriction: effects on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery pulsatility indices / A. Trapani Jr, L.F. Gonçalves, T.F. Trapani [et al.] // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 61-65.

321. Trapani, A. Jr Transdermal nitroglycerin in patients with severe pre-eclampsia with placental insufficiency: effect on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery resistance indices / A. Trapani Jr, L.F. Gonçalves, M.M. Pires // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 389-394.

322. Travaglino, A. Placental morphology, apoptosis, angiogenesis and epithelial mechanisms in early-onset preeclampsia / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 234. – P. 200-206.

323. Uddin, M.N. Suppression of aldosterone and progesterone in preeclampsia / M.N. Uddin, D. Horvat, R.O. Jones [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2015. – Vol. 28, № 11. – P. 1296-1301.

324. Van der Molen, E.F. Hyperhomocysteinemiacand other thrombotic risk factorscin women with placental vasculopathy / E.F. Van der Molen, B. Verbruggen, I. Novakova [et al.] // BJOG. – 2000. – Vol. 107(6). – P. 785-791.

325. Villa, P.M. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / P.M. Villa, P. Marttinen, J. Gillberg [et al.] // PLoS. One. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. e0174399.

326. Wacker, M. Vitamin D-effects on skeletal and extra skeletal health and the need for supplementation / M. Wacker, M.F. Holick // Nutrients. – 2013. – Vol. 5(1). – P. 111-148.

327. Wan, J The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia / J. Wan, Zh. Hu, K. Zeng [et al.] // Pregnancy. Hypertension. – 2018. – Vol. 11. – P. 18-25.

328. Wijetilleka, S. Novelinsights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome / S. Wijetilleka, T. Scoble, M. Khamashta // Curr. Opin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 24, № 5. – P. 473-481.

329. Wowern, E. Association between uterine artery Doppler blood flow changes and arterial wall elasticity in pregnant women / E. Wowern, J. Andersson, I.D. Skarping [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2017. – Vol. 30, № 19. – P. 2309-2314.

330. Wright, C.I. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin’s microcirculation / C.I. Wright, C.I. Kroner, R. Draijer // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 2006. – Vol. 54. – P. 1-25.

331. 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.

332. Yanagihara, T. Comparison of late-second-trimester nonstress test characteristics between small for gestational age and appropriate for gestational age infants / T. Yanagihara, T. Hata // Obstet Gynecol. – 1999. – Vol. 94(6). – P. 921-924.