

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УДК 618.33-07:618.36-008.64

РЯБОВА СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА
ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Ю.В. Тезиков

Самара, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	13
1. Дискуссионные аспекты диагностической значимости методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности (обзор литературы).....	13
1.1. Современные представления о клинических вариантах нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности.....	13
1.2. Возможности прогнозирования и диагностики задержки роста и хронической гипоксии плода.....	27
1.3. Биоритмологические особенности функционального состояния плода при физиологической и осложнённой беременности.....	36
2. Материалы и методы исследования.....	40
2.1. Организация исследования.....	40
2.2. Медико-социальная характеристика обследованных женщин. Клиническое течение беременности, родов и послеродового периода.....	48
2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования фетоплацентарного комплекса.....	57
2.4. Методология исследования суточного биоритмостаза плода.....	62
2.5. Статистическая и математическая обработка полученных данных.....	63
3. Результаты собственных исследований.....	68
3.1. Реализация задержки роста и хронической гипоксии плода у беременных группы высокого риска по тяжёлым формам хронической плацентарной недостаточности.....	68
3.2. Оптимизация диагностики хронической гипоксии плода на основе особенностей фетального суточного биоритмостаза.....	84

3.3. Динамика эндотелиально-гемостазиологических, иммунологических и метаболических маркеров у беременных с физиологическим и осложнённым плацентарной недостаточностью течением гестации. Прогнозирование патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью.....	98
3.4. Содержание проапоптотических и антиапоптотических факторов в пуповинной крови при нормальном развитии, задержке роста и хронической гипоксии плода.....	133
3.5. Оценка уровня фетальных адаптационно-компенсаторных возможностей для выбора акушерской тактики методом математического моделирования.....	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	176

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Недостаточность фетоплацентарного комплекса (ФПК), на долю которой приходится 40-80% неблагоприятных перинатальных исходов, является ведущей патологией гестационного периода [Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015; Макацария А.Д. и соавт., 2016; Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N., 2012]. Основными клиническими проявлениями структурно-функциональных изменений в плаценте являются хроническая гипоксия (ХГП) и задержка роста плода (ЗРП) различной степени тяжести, которые обуславливают снижение сопротивляемости, нарушенное течение постнатальной адаптации [Каганова Т.И., Логинова А.А., 2013; Мазур Л.И., Жирнов В.А., Дмитриева М.В., 2016; Gardosi J. et al., 2013] и откладывают отпечаток на последующее онтогенетическое развитие новорождённых [Радзинский В.Е., 2012; Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., 2014; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2015; Smith C.J. et al., 2016]. Внутриутробная гипоксия, как фактор альтерации ФПК, обуславливает нарушение цитоангиоархитектоники и работы моноаминергических систем мозга [Booij L. et al., 2012]; постнатально в 60-90% наблюдений проявляется церебральными нарушениями - от минимальных мозговых дисфункций до стойких расстройств нервно-психического развития [Levine T.A. et al., 2015]; инициирует глубокие патоморфологические изменения на органно-тканевом, клеточном, молекулярном уровнях [Струков А.И., Серов В.В., 2013; Савельева Г.М. и соавт., 2015; Barker D.J., Thornburg K.L., 2013]. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении многих осложнений периода гестации, только у 20-30% новорождённых своевременно начатое лечение постгипоксических изменений головного мозга гарантирует полное выздоровление; а терапия ЗРП после постановки диагноза, в силу глубоких патоморфологических изменений, - не своевременна и не эффективна [Линева О.И., Романова Е.Ю., Михальченко С.В. и соавт., 2016; Gascoin G., Flamant C., 2013]. Коррекция нарушенных функций ФПК крайне затруднительна, требует

пристального внимания, огромных материальных государственных затрат [Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В., 2014; Замалеева Р.С. и соавт., 2016]. Вышеизложенное подтверждает, что предикация и превенция нарушенного развития плода являются единственным путём предотвращения тяжёлой перинатальной патологии, и диктует необходимость усовершенствования, разработки, внедрения научно обоснованных подходов к прогнозированию и ранней диагностике патологии «внутриутробного пациента», ассоциированной со структурно-функциональными изменениями ФПК, с акцентом на I триместр гестации.

Степень разработанности темы исследования. На данный момент разработаны различные способы оценки системы «мать-плацента-плод» (СМПП), включающие в себя УЗИ, УЗДГ, КТГ, исследование фетоплацентарных гормонов и белков; внедрены отдельные иммунологические, биохимические, гемостазиологические и функциональные маркеры состояния ФПК [Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012; Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П., 2013; Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Макаров О.В. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., 2015; Сидорова И.С., 2015; Линева О.И. и соавт., 2016; Панова И.А. и соавт., 2016; Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., 2016; Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., 2012; Liang D.K. et al., 2014; Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F., 2016]. Однако исследования диагностической значимости показывают сильный разброс в показателях операционных характеристик стандартов доказательной медицины, что затрудняет выбор оптимального объёма методов для своевременного и результативного прогнозирования нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Предлагаемые способы лишены комплексного патогенетически обоснованного подхода и основаны на единичных (однократных) замерах функциональных показателей, без учёта временных колебаний суточного ритмостаза беременной и плода. В связи с этим поиск новых методов своевременного прогнозирования и доклинического выявления ХГП и ЗРП продолжает оставаться одним из

приоритетных направлений акушерства и перинатологии.

Цель исследования: оптимизация прогнозирования и ранней диагностики патологии плода, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью, для выбора адекватной акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. На основании анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных оценить частоту реализации хронической гипоксии при задержке и нормальном росте плода у женщин с плацентарной недостаточностью.
2. Разработать способ ранней диагностики хронической гипоксии плода на основе особенностей фетального суточного биоритмостаза.
3. Исследовать эндотелиально-гемостазиологические, иммунологические, метаболические, ультразвуковые маркеры в динамике физиологической и осложнённой плацентарной недостаточностью беременности с определением прогностической и диагностической значимости методов оценки состояния плода.
4. Определить содержание в пуповинной крови про- и антиапоптотических факторов при нормальном развитии, задержке роста и хронической гипоксии плодов.
5. Разработать математическую модель оценки уровня фетальной адаптации при плацентарной недостаточности для выработки акушерской тактики.
6. Разработать комплексную программу этапного ведения беременных высокого перинатального риска, ассоциированного с хронической плацентарной недостаточностью.

Научная новизна исследования. Впервые в результате комплексного обследования беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН доказана общность механизмов развития хронической гипоксии и задержки роста плода. Показано, что при ХПН патология плода в виде сочетания ХГП и ЗРП формируется как единый клинико-патогенетический вариант, при этом внутриутробная гипоксия в развитии фетальной патологии играет ведущую патогенетическую роль (Патент РФ на изобретение № 2575789).

Предложен новый способ ранней диагностики хронической гипоксии плода

с учётом его суточного биоритмостаза (Патент РФ на изобретение № 2557904).

Впервые, в отношении нарушенного состояния плода при ХПН, проведена оценка прогностической и диагностической значимости методов, характеризующих дезадаптацию эндотелиально-гемостазиологической системы, ангиогенез, индуцированную трофобластом запрограммированную клеточную гибель иммуноцитов, децидуализацию, гестационную иммуномодуляцию, изменения регуляции энергообмена в плаценте, повреждение и повышенную проницаемость плацентарной мембраны, эндокринную функцию ФПК, что позволило разработать оптимальные высокоинформативные прогностические и диагностические комплексы для I, II и III триместров беременности (Патент РФ на изобретение № 2576241, рац. предложение № 325). Доказана высокая прогностическая точность, в отношении реализации ХГП и ЗРП, впервые разработанного предикторного индекса, характеризующегося отношением фетального гемоглобина к фактору роста плаценты и отражающего совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны, плацентарного ангиогенеза (рац. предложение № 326).

Впервые показаны особенности рецепторного аппарата лимфоцитов пуповинной крови при патологии плода, обусловленной ХПН. Доказаны дисбаланс анти- и проапоптотических факторов в сторону последних и негативная активация лимфоцитов, что подтверждает нарушенное антенатальное развитие, усугубляющееся в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути.

Впервые, на основе многомерного анализа с применением логистической регрессии и дискриминантного анализа, разработаны модели оценки вероятности развития ЗРП и/или ХГП в I и во II триместрах гестации, оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре гестации при ХПН в качестве дополнительного критерия стандартизации результатов обследования при выборе акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения (свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2017611478).

Полученные данные позволили уточнить патогенез нарушенного развития

плода, ассоциированного с ХПН, и научно обосновать комплексную программу ведения беременных высокого риска по структурно-функциональным нарушениям в эмбрио(фето)плацентарной системе.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенная научно обоснованная программа ведения и родоразрешения беременных группы высокого риска декомпенсации ПН оптимизирует перинатальные исходы за счёт многокомпонентного подхода к оценке ФПК.

Практический взгляд на состояние «внутриутробного пациента» при ХПН с позиции единого клинико-патогенетического варианта развития хронической гипоксии и задержки роста плода, при ведущей роли нарушенной газообменной функции плаценты, позволяет повысить качество оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорождённым. Включение в комплекс обследования беременных с ПН и ЗРП диагностических тестов на выявление внутриутробной гипоксии (тест с апноэ беременной и определением S/D, RI, PI в СМА плода с учётом фетального биоритма) обосновано наличием ХГП различной степени при нарушении трофической функции плаценты.

Предложенные высокоинформативные диагностические комплексы, предикторный индекс и математические модели прогнозирования и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» у беременных группы высокого риска по морфофункциональным нарушениям в ФПК позволяют достоверно оценить риск развития ХГП и/или ЗРП и обосновывают своевременное применение превентивных мероприятий.

Разработанная модель оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода при ПН дополняет существующие подходы к выбору акушерской тактики по срокам и методу родоразрешения беременных высокого перинатального риска. Полученные данные по содержанию анти- и проапоптотических, провоспалительных факторов в пуповинной крови свидетельствуют о необходимости тщательного выбора адекватной акушерской тактики при тяжёлых формах ХПН с преобладанием в качестве метода выбора операции кесарева сечения.

Результаты исследования могут быть использованы в процессе обучения студентов медицинских ВУЗов, при профессиональном образовании и повышении квалификационной категории врачей акушеров-гинекологов.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология построена на изучении и обобщении литературных данных отечественных и зарубежных авторов по прогнозированию и диагностике нарушенного состояния плода при ХПН, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбран объект исследования (беременные высокого риска декомпенсации ХПН) и подобран комплекс современных методов исследования (клинико-статистический, лабораторные (иммунологический, биохимический), инструментальные (УЗИ, УЗДГ, КТГ) и морфологическое исследование плацент). Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированного лицензированного программного обеспечения SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3).

Основные положения, выносимые на защиту:

- Общность механизмов развития хронической гипоксии и задержки роста плода, их сильная клиническая ассоциативная связь при ХПН определяют формирование фетальной патологии как единого клинико-патогенетического варианта с ведущей ролью внутриутробной гипоксии, что обосновывает необходимость включения в комплекс обследования беременных с ЗРП способа ранней диагностики хронической гипоксии, основанного на фетальном суточном биоритмостазе.
- Методы контроля состояния ФПК, характеризующие механизмы развития плацентарной дисфункции, имеют различную прогностическую и диагностическую ценность в отношении нарушенного состояния плода, что обосновывает выделение оптимального диагностического комплекса.
- Математические модели прогноза фетальной патологии при ХПН в I и II триместрах гестации и оценки уровня адаптационно-компенсаторных

возможностей плода в III триместре позволяют определить риск развития нарушенного состояния плода, стандартизировать результаты обследования для выработки акушерской тактики.

- Нарушение баланса анти- и проапоптотических факторов в пуповинной крови ассоциировано со степенью тяжести ПН и патологии плода.
- Комплексная программа этапного ведения беременных высокого перинатального риска, обусловленного ХПН, оптимизирует антенатальную диагностику, акушерскую тактику и перинатальные исходы.

Апробация научных результатов. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на совещаниях биоэтического комитета, научно-образовательного центра доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (2014); Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в современной медицине» (Самара, 2014); II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (Новосибирск, 2015); VII Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2015); VII Всероссийской научной конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (Ростов-на-Дону, 2015); научно-практической конференции, посвящённой 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина (Самара, 2015); Всероссийских конференциях молодых учёных «Аспирантские чтения» (Самара, 2015, 2016); XVI, XVII Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2015, 2016); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы перспективных научных исследований» (Смоленск, 2016); II, III Поволжских межрегиональных форумах по вопросам охраны здоровья семьи «Мы и наши дети» (Самара, 2016, 2017); научно-практической конференции, посвящённой открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (2016). Апробация работы состоялась «20» декабря 2016 г. (протокол № 16) на совместном заседании сотрудников кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО, детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, коллективов

ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, женских консультаций г.о. Самара.

Личный вклад автора. Личное участие автора состоит в организации и проведении научного исследования: отборе беременных женщин группы высокого риска тяжёлых форм ХПН; проведении клинических, лабораторных, инструментальных и хрономедицинских исследований; осуществлении динамического наблюдения за беременными и их плодами. В ходе исследования самостоятельно осуществлялись статистическая и математическая обработка полученного материала, его анализ, оформление заявок на изобретения и рационализаторские предложения, программу для ЭВМ, подготовка научных статей к публикации, внедрение результатов в практическую работу лечебных учреждений и учебный процесс. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты получены автором лично.

Соответствие заявленной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология: «Физиологические и осложнённые беременность, роды и послеродовой период у женщины» и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложнённого течения беременности и родов». Работа выполнена согласно плану комплексной НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации: 01201053583).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы включены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; используются в лечебно-диагностической работе ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, ГБУЗ СО СГП № 1, № 13, № 15.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность научных результатов проведенного исследования определяется использованием достаточного объёма клинического материала, наличием

репрезентативной выборки обследованных, адекватного цели и задачам дизайна исследования, корректностью современных методов исследования, основанных на доказательной медицине, использованием широкого диапазона математических методов обработки полученных данных. Диссертационная работа прошла экспертизу корректности статистической обработки и доказательности результатов медицинских исследований в НОЦ доказательной медицины СамГМУ. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что материалы диссертации достоверны, получены лично автором. Текст диссертации написан аспирантом лично.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, из них 11 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получены 3 Патента РФ на изобретения, 1 свидетельство на программу для ЭВМ, удостоверения на 2 рационализаторских предложения.

Структура и объем диссертационного исследования. Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, списка литературы, который содержит 200 литературных источников, в том числе 131 отечественных и 69 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 27 рисунками, 1 клиническим примером.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Дискуссионные аспекты диагностической значимости методов оценки состояния плода при плацентарной недостаточности (обзор литературы)

1.1. Современные представления о клинических вариантах нарушенного состояния плода при плацентарной недостаточности

Среди клинических вариантов нарушенного состояния плода при ПН лидируют ЗРП и ХГП, которые могут проявляться различной степенью тяжести, часто сочетаются и при крайней степени декомпенсации приводят к антенатальной гибели [Радзинский В.Е., 2012; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2015; Gardosi J. et al., 2013]. Более, чем в 60% наблюдений при ПН формируется ЗРП, занимающая третье место в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [Айламазян Э.К. и соавт., 2014; Dessì A., Ottonello G., Fanos V., 2012; Hanson M., 2015]. В России частота ЗРП составляет от 3% до 24% среди доношенных и от 18% до 44% среди недоношенных новорождённых [Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Ларина Е.Б. и соавт., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014]. Подобный размах, возможно, объясняется тем, что каждый специалист использует свои диагностические критерии для постановки диагноза, а так же широким внедрением современных методов пренатального скрининга [Медведев М.В., Алтынник Н.А., 2011; Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012]. ЗРП встречается у каждой третьей беременной, сочетаясь с невынашиванием в 60% наблюдений, преэклампсией – в 30% наблюдений, артериальной гипертензией – в 45% наблюдений, анемией беременных и изосерологической несовместимостью крови матери и плода – в 32% наблюдений, миомой матки – в 46% наблюдений [Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Dessì A., Ottonello G., Fanos V., 2012]. Перинатальная заболеваемость детей, родившихся с ЗРП, составляет 47-50%, а

перинатальные потери – 65-70%; при этом показатель перинатальной смертности новорождённых с задержкой роста выше в 5 - 10 раз, по сравнению со здоровыми в общей популяции. Кроме того, в структуре перинатальных потерь, более 20% составляют нераспознанные случаи ЗРП [Макаров О.В., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., 2012].

Внутриутробная гипоксия, как еще одно из клинических проявлений ПН, является универсальным повреждающим фактором в СМПП. Именно координированная работа биологического маточно-плацентарно-плодового комплекса, сложный и динамический процесс роста и развития «внутриутробного пациента» обеспечивается адекватной и достаточной кислородной перфузией [Мазур Л.И., Жирнов В.А., Дмитриева М.В, 2016; Smith C.J. et al., 2016]. ХГП, выявляясь в 10-35% случаев, своевременно диагностируется лишь в 60–80% клинических наблюдений во время беременности и у 70-90% новорождённых [Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2015].

Задержка роста и хроническая гипоксия оказывают значимое влияние не только на внутриутробное состояние плода, но и обуславливают последующее развитие ребенка и становление всех жизненных функций, приводя к неблагоприятным последствиям состояния здоровья на последующих этапах онтогенеза [Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., 2014; Игнатко И.В. и соавт., 2014; Gardosi J. et al., 2013]. В исследованиях С.И. Трухина и соавт. (2014) представлена оценка физического развития детей и успешность их обучения с рождения до 16 лет. Установлено, что у девочек, рождённых от матерей с ХПН, преимущественно снижается скорость интеллектуального развития, а у мальчиков – как интеллектуального, так и физического.

В 1992 году Barker David J.P. впервые выдвинул теорию фетального программирования («In utero programming of chronic diseases»). Сегодня различные специалисты медицины вновь подчеркивают, что не только генетические, но и эпигенетические факторы, а так же гармоничное течение раннего онтогенеза и адекватные условия внутриутробного развития человека определяют формулу здоровья будущего поколения [Нестерцова Н.С., Назаренко

Л.Г., 2013; Игнатко И.В. и соавт., 2014 Barker D.J., Thornburg K.L., 2013; Hanson M., 2015]. Неоднократно многими исследователями подтверждалась взаимосвязь между низким весом при рождении, внутриутробной гипоксией и повышенным риском возникновения уже во взрослом возрасте заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой систем [Giussani D.A. et al., 2014; Gascoin G., Cipierre C., 2015; Smith C.J. et al., 2016], изменением метаболического статуса (в первую очередь инсулиннезависимого диабета), развитием метаболического синдрома [Horvath B. et al., 2013; Vaag A. et al., 2014]. Кроме того, могут формироваться нервно-психические расстройства, девиантные формы поведения, снижение интеллекта [Levine T.A. et al., 2015], нарушение полового созревания [Ярыгина Т.В., Данькова И.В., Репалова Е.Ю., 2014], что влечёт за собой социальную дезадаптацию [Мазур Л.И., Дмитриева М.В., Жирнов В.А., 2016; Vale T.L. et al., 2010]. Также развиваются остеопения, анемия, гипотиреоз и другие дефицитные состояния, имеющие отдаленные негативные последствия [Игнатко И.В. и соавт., 2014]. Н. Lithell и соавт. (2010) показали значимость ЗРП, как фактора риска укорочения продолжительности жизни и болезненности во все возрастные периоды. Исследователи из Франции G. Gascoin и С. Flamant (2013) в своем исследовании выявили, что у детей, рожденных с ЗРП, в последующем выявляются чаще, чем в общей популяции, неврологические нарушения, такие как дефицит внимания и гиперактивность поведения. В клиническом исследовании Н.В. Башмаковой и соавт. (2014) проведена оценка функционального состояния яичников у девушек, родившихся с ЗРП - в 91,2% наблюдений установлено достоверное снижение показателей овариального резерва и выявлены признаки гипогонадизма.

Аntenатальный стресс, лежащий в основе рождения ребенка с ХГП, не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках всех систем его организма [Каганова Т.И., Логинова А.А., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015; Smith C.J. et al., 2016]. У детей с ХГП гораздо чаще, чем в популяции отмечаются гипоксическо-ишемическое ППЦНС, низкий коэффициент интеллектуального развития в школьном возрасте,

неврологические расстройства, отклонения психомоторного развития [Игнатко И.В. и соавт., 2014; Тупикова С.А., Захарова Л.И., Кольцова Н.С., 2014; Rees S., Harding R., Walker D., 2011]. Однако только у 20-30% новорождённых своевременно начатое лечение постгипоксических изменений головного мозга гарантирует полное выздоровление [Gascoin G., Flamant C., 2013], что обосновывает значимость поиска методов прогнозирования и ранней диагностики ХГП. Следовательно, данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что проблема нарушенного состояния плода у беременных женщин с ПН в условиях сложившейся демографической ситуации имеет не только медицинский, но и социальный аспект.

«Задержка развития плода» впервые рассматривалась Mac Donald и D. Pritchard в 1980 году, как крайняя степень плацентарных нарушений, основным клиническим проявлением которой считали снижение массы тела новорождённых ниже десятого перцентиля соответственно сроку беременности [Dessi A., Ottonello G., Fanos V., 2012]. ЗРП – это своего рода универсальная реакция плода в ответ на действие повреждающих факторов в антенатальном периоде [Володин Н.Н., 2013; Доскин В.А., 2015]. Ю.В. Тезиков (2013) рассматривает ЗРП при ПН как дизонтогенетический антенатальный процесс, сопровождающийся полисистемной и/или полиорганной дисфункцией или недостаточностью.

В современной литературе встречается множество работ, посвященных выявлению факторов риска ЗРП и ХГП. Однако их анализ не выявил отличительных факторов риска; все они едины и свойственны не патологии плода напрямую, а структурно-функциональным изменениям в «провизорном органе». К преплацентарным факторам относят: демографические, конституциональные особенности, медико-биологические (осложнения беременности, генитальная, экстрагенитальная, инфекционная патология, отягощённый акушерский анамнез), неблагоприятные социально-экономические, социально-гигиенические (производственные, экологические факторы и вредные привычки), медико-организационные (дефекты предгравидарного и антенатального мониторинга) [Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И., Давыдкина Ю.В., 2011; Макаров И.О., Юдина

Е.В., Боровкова Е.И., 2012; Радзинский В.Е., 2012; Дикарева Л.В. и соавт., 2014; Soto E., Bahado-Singh R., 2013]. Маточно-плацентарные факторы включают: нарушения плацентации, тромбозы, гематомы, гипоплазию, кальциноз, фиброз плаценты, мозаицизм, плацентит и др. Именно нарушения в функционировании ФПК, его гипоперфузия рассматриваются как ведущие причины гипоксии и задержки роста плода [Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Левченко М.В., 2012; Сидорова И.С., 2015; Khong Y., Brosens I., 2011]. К постплацентарным (плодовым) факторам относят: аномалии пуповины, многоплодную беременность, врождённые пороки и аномалии развития плода, наследственные факторы [Сичинава Л.Г., 2014; Marcorelles P., 2013].

Особое значение в развитии ПН, ЗРП и ХГП занимают преэклампсия (ПЭ) и гипертензивные расстройства в период беременности, как наиболее грозные осложнения гестации [Гамзаева С.Э., 2013; Долгушина В.Ф. и соавт., 2013; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Балтер Р.Б., Целкович Л.С. и соавт., 2016; Devisme L. et al., 2013]. Во многих работах показано, что в основе развития ПЭ и ЗРП лежат общие причинные факторы и механизмы, что нарушает становление динамической маточно-плацентарной системы [Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010; Радзинский В.Е. и соавт., 2016; Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., 2016; Nishizawa H. et al., 2011; Nahar L., Nahar K., Hossain M.I., 2013].

В работе Н.В. Спиридоновой и О.Б. Калинкиной (2012) показано, что у пациенток с избыточной массой тела и ожирением статистически значимо чаще выявляются циркуляторные, дегенеративно-дистрофические и воспалительные изменения в плацентах. Выраженность этих изменений прямо пропорциональна индексу массы тела. Отмечено, что беременные с метаболическим синдромом – группа риска развития ПН, ЗРП и ПЭ в силу нарушения процессов имплантации за счёт эндотелиопатии, провоспалительного и тромбофилического статуса.

Одним из наиболее распространенных факторов риска формирования ХГП и ЗРП, независимо от возраста беременной, является железодефицитная анемия. Выявлено, что ПН при анемии беременных выявляется почти в 2,5 раза чаще, а нарушенное состояние плода в виде ХГП и ЗРП - в 2 раза. [Стрижаков А.Н. и

соавт., 2014; Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В., 2015; Stevens D.U. et al., 2013]. Патогенетической основой является тканевая гипоксия, вызывающая нарушение процессов гистогенеза плода. Анализ и оценка структуры осложнений гестации у беременных с анемией, проведенные И.Н. Шаховской и С.В. Цуркан (2011) в городском округе Тольятти выявил, что признаки ХГП наблюдались у 67% беременных, ЗРП — у 17,7%. В исследованиях Т.О. Scholl (2011) показано, что беременность на фоне анемии в 4 раза чаще сопровождается ПН и ЗРП, при этом, частота возникновения указанных осложнений прямо пропорциональна степени её тяжести.

Невозможно отдельно не отметить особую роль инфекционного агента в генезе ЗРП и ХГП [Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Mor G. et al., 2011]. Инфекционные триггеры приводят к активации каскада цитокиновых взаимодействий, эндотелиопатии, морфо-функциональной перестройке рецепторного аппарата репродуктивной системы, нарушению функциональной состоятельности эндометрия, что ослабляет цитотрофобластическую инвазию, приводит к повреждению плацентарных мембран, а также оказывают прямое эмбриотоксическое влияние [Целкович Л.С., Шляпников М.Е., Балтер Р.Б. и соавт., 2012; Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолия Л.А., 2013]. Роль герпетической инфекции в нарушении формирования и развития ФПК показана в работах М.А. Овчинниковой, Г.В. Санталовой, И.С. Липатова, Ю.В. Тезикова (2015). Выявлено, что у пациенток с рецидивирующим течением данной патологии, ХПН имела место в 75,4-95,7% наблюдений, а ЗРП и/или ХГП — в 81,1% наблюдений. В.Ф. Долгушиной и соавт. (2013) показано, что среди инфекционной патологии гениталий женщин с ЗРП преобладают цервицит и кольпит, в этиологии которых превалируют ассоциации микроорганизмов.

По данным исследований, проведенных R. Bukowski (2008), показано, что весомый вклад в формирование ЗРП вносит уменьшение внутреннего потенциала роста плода. Авторы предложили модель, на основании которой возможен расчет персонального потенциала роста.

В последнее время все чаще возрастает значение первичных генетически

детерминированных, приобретенных и сочетанных сосудисто-тромбоцитарных нарушений, рассматриваемых как особо значимые в структуре причин формирования и патогенезе ЗРП. Роль наследственной материнской и фетальной тромбофилии в развитии не только ЗРП, но и других акушерских состояний, вследствие генетических полиморфизмов (мутация MTHFR - ген ферментов метаболизма фолатов, фибриногена (FI), протромбина (FII), коагуляционного фактора Leiden (FV - проакселерина) - Лейденская мутация, проконвертина (FVII), ингибитора активатора плазминогена (PAI), дефицит антитромбина III, протеина S, устойчивость к физиологическому коагуляционному протеину C и др.) неоднократно доказана мета-анализами и исследованиями не только отечественных [Толеуова А.С. и соавт., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Макацария А.Д. и соавт., 2016], но и зарубежных авторов [Jamal A. et al., 2010; Mirzaei F., Farzad-Mahajeri Z., 2013]. Именно нарушения эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий вследствие тромботической тенденции достоверно чаще приводят к акушерским осложнениям. У 78% женщин с ЗРП выявляются патологические изменения гемостазиограммы. Доказана связь между степенью тяжести ЗРП и уровнем индекса тромбодинамического потенциала, повышенной агрегацией тромбоцитов (90%), активацией факторов протромбинового комплекса (100%) [Агаркова И.А., 2013; Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П., 2013; Фролова Н.А., 2015; Maurer L.M., Tomasini-Johansson B.R., Mosher D.F., 2010].

В исследованиях А.Н. Стрижакова и соавт. (2014), А.Д. Макацария и соавт. (2016) показана высокая корреляционная взаимосвязь между степенью тяжести ЗРП и количеством наследственных тромбофилий, мутаций и полиморфизмов, как у матери, так и у плода. По данным А. Jamal и соавт. (2010), выявлено, что распространенность тромбоцитарных нарушений в группе беременных с ЗРП составляет 55,9% в сравнении с 10,3% беременных без ЗРП; при этом именно дефицит коагуляционного белка C - часто встречаемый дефект в группе с ЗРП (41,1%) по сравнению с контролем (2,9%). В анализе, проведенном G. Larciprete и соавт. (2010), показана предикторная значимость в отношении ЗРП мутаций по

протромбину (FII), фактору Leiden (FV), MTHFR и комбинации мутаций.

На национальном совещании «Вопросы дефицита магния в акушерстве и гинекологии» (апрель, 2014) А.Д. Макацария в своем выступлении обозначил молекулярные механизмы развития тромбозов, роль дефицита магния в патогенезе тромбофилии и дефицита металлопротеиназы ADAMTS-13 [Дадак К. и соавт., 2014]. Указанные факторы непосредственно предрасполагают к формированию ПН, развитию ЗРП и ХГП.

Немаловажную роль при формировании ЗРП отводят иммуноопосредованным ауто- и аллоиммунным реакциям. Антифосфолипидные антитела, равным образом, как и их кофакторы - антигенные мишени (β_2 -гликопротеин I, аннексин V, протромбин, тромбомодулин и др.), напрямую десинхронизируют процессы имплантации, усиливают физиологическую тромботическую направленность изменений за счет формирования ЭД, приводя к нарушению МПК, развитию ПН, ХГП и ЗРП [Сухих Г.Т., Ванько Л.Б., 2012; Бицадзе В.О. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Макацария А.Д. и соавт., 2016; Esteve-Valverde E., Ferrer-Oliveras R., Alijotas-Reig J., 2016].

В.К. Лазарева и соавт. (2015) показали значение сывороточных регуляторных аутоантител в формировании ЗРП. У 94% беременных с ЗРП выявлен разнонаправленный дисбаланс патологических уровней аутоантител класса IgG, связывающихся с двуспиральной ДНК, β_2 -гликопротеином I, суммарными фосфолипидами, ХГЧ, маркером васкулопатий, коллагеном, PAPP-A и инсулином.

Т.Е. Белокриницкой и соавт. (2004) показана роль иммунной системы в патогенезе ЗРП, при этом изменение экспрессии медиаторов иммунного ответа (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-8) в крови беременной, пуповинной крови и околоплодной жидкости на начальных этапах гестации приводит к нарушению дифференцировки трофобласта. В исследованиях, проведенных Н.Ю. Сотниковой и соавт. (2012), неоднократно подтверждалось, что при ЗРП угнетаются процессы активации периферических иммунных клеток в ранние сроки беременности и усиливаются в конце гестации. По мнению авторов, клетки иммунной системы

являются мощными продуцентами факторов, обеспечивающих иммунорегуляцию развития плода. Согласно данным, представленным И.А. Газиевой (2014), патогенетические механизмы формирования ЗРП связаны не только с увеличением цитотоксического потенциала лимфоцитов, но и с нарушением процессов иммунного распознавания и формирования иммунологической толерантности материнской иммунной системы в отношении антигенов плода, нарушением апоптоза клеток-эффекторов, а также провоспалительной направленностью иммунного ответа, что способствуют нарушению формирования ФПК и проявлению эмбриотоксических эффектов.

Системное патологическое состояние эндотелия рассматривается, как особо значимое и ключевое в генезе плацент-ассоциированных сосудистых осложнений гестации – ПЭ и ХПН [Газиева И.А., 2014; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., 2015; Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., 2015; Липатов И.С. и соавт., 2015; Макацария А.Д. и соавт., 2016; Панова И.А. и соавт., 2016], причем границы сосудистой катастрофы затрагивают не только маточно-плацентарный комплекс, их дисбаланс приводит к нарушению фетоплацентарного роста [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Линева О.И. и соавт., 2016; Gokse N., 2011]. По мнению ряда авторов [Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013; Сидорова И.С., 2015; Sakmak H., Taylor S., 2011], возникновение ЭД при ПН можно считать результатом нарушений первой (6-8 нед.) и второй (16-18 нед.) волн инвазии цитотрофобласта, трансформации спиральных артерий миометрия. Предрасположенные к спазму артерии нарушают адекватный МПК, снижают объем межворсинчатого кровотока, отвечающего потребностям эмбриона, а в последующем плода, что обуславливает формирование ХГП и ЗРП [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015].

Нормальное развитие плацентарных ворсин напрямую зависят от процессов васкуло- и ангиогенеза [Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Бурлев В.А., 2013; Ali K.Z. et al., 2010; Hannan N.J. et al., 2011; Amirchaghmaghi E. et al., 2015]. Белки семейства сосудисто-эндотелиальных факторов (ФРП, СЭФР,

инсулиноподобные факторы роста) являются важными факторами регуляции ангиогенеза в организме человека, играют основополагающую роль в пролиферации и апоптозе клеточных компонентов хориона и децидуальной оболочки, контролируя процессы деления и дифференцировки клеток в эмбриогенезе, определяют развитие плаценты [Тарабрина Т.В., 2010; Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013; Col-Madendag I. et al., 2014; Okada H. et al., 2014], а отклонения в формировании сосудов играют ведущую роль в развитии ЭД, приводят к нарушению гемодинамического равновесия в СМПП, что клинически проявляется в виде ЗРП и ХГП [Ларина Е.Б. и соавт., 2013; Лысенко А.А. и соавт., 2015]. Доказана роль в регуляции и других факторов, контролирующих ангиогенез - растворимого тирозинкиназного рецептора СЭФР (sFlt-1), фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста α и β , ФНО α , интерлейкина-8, фактора роста гепатоцитов и др. [Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2012; Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., 2016; Husse S. et al., 2014; Amirchaghmaghi E. et al., 2015].

В исследованиях О.В. Макарова и соавт. (2014) изучена роль про- и антиангиогенных факторов в патогенезе ЗРП. В группе беременных с ЗРП выявлен выраженный сосудистый дисбаланс с преобладанием антиангиогенной активности (высокого уровня sFlt-1). Степень ангиогенного дисбаланса коррелирует со степенью тяжести ЗРП, что рассматривается авторами как особо значимый патофизиологический механизм, лежащий в основе формирования маточно-плацентарной гипоксии и нарушенного состояния плода.

В исследовании Е.Б. Лариной и соавт. (2013) показано, что дисбаланс между разветвляющимся и неразветвляющимся ангиогенезом и нарушения МППК являются ведущими в развитии выраженной внутриутробной гипоксии и ЗРП, что сопровождается выраженным снижением экспрессии СЭФР в эндотелии ворсин.

По мнению R. Romero и соавт. (2010) именно стратегия формирования выраженного про- и антиангиогенного сосудистого дисбаланса приводит к осложнениям гестации. При этом авторы констатируют возможность диагностики

эндотелиальной гемостазиологической дисфункции задолго до клинической манифестации ПН с ЗРП, ХГП.

А.Н. Стрижаков и соавт. (2014) отмечают, что снижение ФРП в материнской плазме во II триместре беременности ассоциировано с рождением гипотрофичного плода. При прогрессировании ЗРП до III степени уровень ФРП снижается на 52-72% на протяжении всего периода гестации.

Процессы ангиогенеза напрямую связаны с процессами апоптоза и пролиферации [Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011]. Влияние запрограммированной клеточной гибели на системном и локальном уровнях на изменение биосинхрологии процессов регуляции при ПН с ЗРП очевидно. Оценка вклада апоптоза и пролиферации в развитие ЗРП различной степени тяжести исследовалась также Е.В. Тимохиной и соавт. (2012) и А.Н. Стрижаковым и соавт. (2014). Уровень апоптоза оценивали путём определения антиапоптозного протеина Bcl-2 в ткани плаценты и антител к аннексину V (апоптозный белок) в крови матери, а пролиферация оценивалась по уровню ядерного антигена Ki-67. Отмечено, что с усилением степени тяжести ЗРП интенсивность плацентарного апоптоза нарастает, а уровень пролиферации значительно снижается.

«Оксидативный стресс» - значимое звено патогенеза гестационных осложнений, ХГП и ЗРП [Линева О.И., Романова Е.Ю., Михальченко С.В. и соавт., 2016; Imran Siddiqui A. et al., 2010; Jauniaux E., Burton G.J., 2016]. Именно интенсификация перекисного окисления липидов, недостаточность антиоксидантной системы организма - важные триггеры активации повреждения эндотелия, нарушений клеточного метаболизма, в частности снижения утилизации глюкозы [Шалина Р.И., Канзапетов М.Р., 2013; Котлова Е.В., 2014].

По данным ряда авторов, в конечном счете, ключевым патогенетическим звеном в развитии именно ЗРП считается дефицит нутриентов, главным образом аминокислот, глюкозы и кислорода. Адаптационным механизмом при их дефиците является ограничение скорости клеточного деления и роста [Jansson T., Myatt L., Powell T.L., 2009]. Ряд исследований, проведённых зарубежными авторами, показали, что концентрация аминокислот в пуповинной крови плодов с

задержкой роста достоверно ниже, чем при физиологическом течении гестации [Claris O., Beltrand J., Levy-Marchal C., 2010; Chernausek S.D., 2012]. Изучение патогенеза ПН и ЗРП показало, что усвоение аминокислот и участие их в метаболических процессах осуществляется также с участием факторов роста, при дисбалансе которых происходит нарушение роста плода, сопровождающееся нарастанием внутриутробной гипоксии [Набережнев Ю.И., Луценко В. Д., 2012].

Говоря о гипоксии необходимо заметить, что в период эмбриогенеза относительный недостаток кислорода (относительно окружающих тканей) как фактор «физиологического повреждения» является биологически оправданным, поскольку определяет становление физиологических функций в плаценте путем активации компенсаторно-приспособительных реакций [Агаркова И.А., 2013]. Именно гипоксические условия защищают эмбриональные структуры и первичные ворсины хориона от окислительного повреждения, стимулируют выработку ангиогенных факторов роста, запускают процессы долговременной адаптации [Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014]. Все это – предпосылки для формирования, роста, дифференцировки тканей, и гармоничного функционирования динамической СМПП. Прогрессирование гипоксии, действие повреждающих факторов в период беременности эндо- и экзогенного характера приводит к дисбалансу факторов «физиологического повреждения» и «гестационной адаптации», изменяет биохимические процессы, меняет ангиогенный потенциал, включает анаэробный путь метаболизма, нарушает соотношение про- и антиангиогенных факторов роста, активирует Th1 путь с накоплением провоспалительных цитокинов, иммунное повреждение сосудов плаценты, эндотелиально-гемостазиологическую дисфункцию, нарушает баланс клеточной пролиферации и апоптоза, запускает каскад гемодинамических и микроциркуляторных расстройств вследствие нарушения коагуляционного гомеостаза и ацидоза, что значительно изменяет структурно-функциональные характеристики плаценты, приводит к нарастанию расстройств гемодинамики и газообмена в МПК и ППК, усиливая патогенетические сдвиги при ХПН с ЗРП и ХГП [Шалина Р.И., Канзапетов М.Р., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014;

Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N., 2012]. Истощение адаптационных механизмов плода на фоне нарастающей гипоксии и выраженной гиперкапнии приводит к дисбалансу между прооксидантной и антиоксидантной системами с повреждением его клеток и тканей плода [Jauniaux E., Burton G.J., 2016].

При морфологическом, микроскопическом и иммуногистохимическом исследовании плацент специфических изменений, характерных для ЗРП и ХГП - не выявлено. Морфометрия структурных компонентов плаценты наиболее часто выявляет схожие дезорганизационные изменения в виде склероза и фибриноидных изменений синцития; разрастания соединительной ткани с отёком, фиброзом и ангиоматозом стромы ворсин хориона; повышения пролиферативной активности синцитиотрофобласта с образованием синцитиальных узелков; снижения васкуляризации с запустеванием сосудов и склерозированием ворсин; тромбозов, некроза и микроинфарктов [Милованов А.П., 2009; Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010; Ларина Е.Б. и соавт., 2013; Marcorelles P., 2013]. При электронной микроскопии определяется увеличение количества клеточных органелл - митохондрий и рибосом [Manolea M.M. et al., 2015]. Полученные данные показали, что в подавляющем большинстве научных работ, посвящённых ХПН, прослеживаются единые фундаментальные механизмы развития ЗРП и ХГП, однако это требует дальнейшего обоснования и подтверждения.

На основании отставания показателей УЗ-фетометрии от нормативных данных, существует три степени тяжести ЗРП [Стрижаков А.Н. и соавт., 2014]: I степень – отставание размеров плода от нормативных для его срока значений составляет 1–2 недели включительно, II степень – 3-4 недели, III степень – более 4 недель. В зависимости от соотношения показателей фетометрии, выделяют симметричную, асимметричную и смешанную формы ЗРП; по клиническому течению типы ЗРП делятся на гипотрофический (снижение массы тела плода при нормальном росте), гипопластический (пропорциональное снижение массы и роста) и диспластический (непропорциональное снижение массы и роста) варианты [Макаров И.О. и соавт., 2012; Ларина Е.Б. и соавт., 2013].

В настоящее время принято выделять стадии (формы) развития ЗРП

[Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Ярыгина Т.В., Данькова И.В., Репалова Е.Ю., 2014]. Начальная стадия (форма без гемодинамических изменений) характеризуется отсутствием изменения показателей УЗДГ фетальных кровотоков. Следующая стадия (с гемодинамическими изменениями) затрагивает поражение артериального сегмента кровообращения с повышением резистентности сосудистого сопротивления в плаценте. Диагностическими тестами регистрируется увеличение PI только в артериях пуповины. По мере нарастания ПН появляются признаки централизации кровообращения, характеризующиеся снижением тонуса сосудов головного мозга, что регистрируется на доплере как снижение PI в СМА плода. Исчезновение спонтанных дыхательных движений, торможение двигательной активности, снижение тонуса мускулатуры – следующий (третий) этап гипоксического поражения ЦНС плода. На третьей стадии ЗРП вовлекается поражение венозного сегмента кровообращения, проявляющееся признаками сердечной недостаточности. На ЭхоКГ плода регистрируют дилатацию камер сердца и недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Различные классификационные подходы (по данным УЗИ, УЗДГ) позволяют с разных морфофункциональных позиций оценивать состояние плода при ХПН. При этом в состоянии плода с задержкой роста на определённом этапе ведущую роль начинает играть внутриутробная гипоксия (нарастание гемодинамических нарушений с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, других органов и систем).

Рассматривая вопрос классификации внутриутробной гипоксии плода необходимо сказать, что в зависимости от скорости развития она делится на острую, подострую и хроническую. По причине возникновения выделяют артериально-гипоксемическую, циркуляторную, тканевую, гемическую и смешанные варианты кислородного голодания. По интенсивности гипоксия подразделяется на функциональную с гемодинамическими нарушениями; метаболическую с обратимыми нарушениями всех видов обмена; деструктивную с необратимыми клеточно-тканевыми изменениями [Клименко Т.М., Тарасова И.В., Касян С.Н., 2013; Котлова Е.В., 2014].

Учитывая мультифакторную природу развития ПН необходимо подчеркнуть, что нет универсального унифицированного механизма развития ЗРП и ХГП, чаще всего на их формирование оказывают действие сразу несколько повреждающих факторов, один из которых может быть ведущим [Липатов И.С., 1996; Блинов Д.В., Терентьев С.С., 2013]. Выраженное и длительное воздействие патогенетически значимых факторов нарушает становление эмбриоплацентарных взаимоотношений, приводит к изменению процессов микроциркуляции (сосудистому дисбалансу) в результате структурно-функциональных изменений плаценты, неполноценному обеспечению функционирования ФПК, неадекватной кислородной перфузии, нарушенному росту и развитию «внутриутробного пациента» [Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011; Тимохина Е.В., 2012; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Bekmukhambetov Y. et al., 2016].

Таким образом, литературных данных, посвященных изучению причин, механизмов развития и классификации клинических вариантов нарушенного состояния плода при ПН огромное множество, что еще раз подчеркивает актуальность рассматриваемой патологии. Понимание механизмов реализации ПН с ЗРП и ХГП может служить основой для поиска патогенетически обоснованных подходов к прогнозированию, диагностике и акушерской тактике, а также обоснованию сроков и методов превентивных мероприятий.

1.2. Прогнозирование и диагностика задержки роста и хронической гипоксии плода

Высокая частота перинатальных потерь и заболеваемости новорождённых при тяжёлых формах ПН диктует необходимость расширения научно обоснованной методологической базы, которая даст возможность своевременно прогнозировать и диагностировать нарушения в функциональной СМПП, позволит выделять группу риска в максимально ранние сроки, своевременно предпринимать превентивные меры [Казакова А.В., Соловова Л.Д., Линева О.И.,

2012; Володин Н.Н., 2013; Devisme L., Merlot B., Ego A. et al., 2013]. Несмотря на колоссальные успехи в диагностике и лечении многих заболеваний и осложнений в период гестации, только у 20-30% новорождённых своевременное начатое лечение постгипоксических изменений ЦНС гарантирует полное выздоровление, а терапия ЗРП после постановки диагноза в силу глубоких патоморфологических изменений уже не своевременна, а потому и не эффективна. В результате заболеваемость и смертность таких детей неуклонно растёт [Казанцева Е.В., Долгушина Н.В., 2012; Карашук Е.В., Стрельцова В.Л., 2015; Gascoin G, Cipierre S., 2015]. Именно прогнозирование и возможность предупреждения, а не диагностика уже имеющегося нарушенного состояния плода, имеет огромное значение и является резервом для снижения перинатальной заболеваемости и смертности [Лазарева Н.В., 2014; Савельева Г.М. и соавт., 2015], что и определяет актуальность научных исследований по данной проблематике.

На данный момент разработаны различные способы оценки СМПП, включающие в себя УЗИ, УЗДГ, КТГ, исследование фетоплацентарных гормонов и белков; внедрены отдельные иммунологические, биохимические, гемостазиологические и функциональные маркеры состояния ФПК [Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012; Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П., 2013; Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Макаров О.В. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., 2015; Сидорова И.С., 2015; Линева О.И. и соавт., 2016; Панова И.А. и соавт., 2016; Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., 2016; Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., 2012; Liang D.K. et al., 2014]. Однако исследования диагностической значимости показывают сильный разброс в показателях операционных характеристик стандартов доказательной медицины, что затрудняет выбор оптимального объёма методов для своевременного и результативного прогнозирования нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Предлагаемые способы лишены комплексного патогенетически обоснованного подхода и основаны на единичных (однократных) замерах функциональных показателей, без учёта временных колебаний суточного

ритмостаза беременной и плода. В связи с этим поиск новых методов своевременного прогнозирования и доклинического выявления ХГП и ЗРП продолжает оставаться приоритетным направлением акушерства и перинатологии.

Диагностика ЗРП основана на оценке клинико-анамнестических данных, динамике роста, функционального состояния плода и ФПК. Наиболее доступными практическому врачу и простыми методам диагностики ЗРП являются данные наружного акушерского обследования с определением окружности живота, высоты стояния дна матки и определение их соответствия сроку гестации в динамике беременности [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009; Bamfo J.E., Odibo A.O., 2011].

Особое значение отводится фетометрическим измерениям при использовании стандартных протоколов УЗИ в I, II и III триместрах беременности. Первые признаки ЗРП можно обнаружить в 11-14 нед. при несоответствии длины копчико-теменного размера сроку гестации более чем на 5-7 дней, в этом случае целесообразно проведение динамического ультразвукового контроля для оценки темпов роста плода и исключения врождённых и наследственных заболеваний [Медведев М.В., Алтынник Н.А., 2011]. Во II триместре важным является определение окружности живота плода (наряду с другими показателями УЗ-фетометрии: бипариетальным размером головки, длиной бедренной кости и др.), поскольку именно этот биометрический показатель отражает ЗРП наиболее точно [Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014]. С использованием перцентильного подхода, на основании установления соответствия размеров плода, массо-ростового соотношения сроку гестации оценивают степень тяжести, форму ЗРП и темпы роста. Важную информацию о состоянии плода даёт анализ его двигательной и дыхательной активности, УЗ-плацентография, оценка околоплодных вод. Однако хаотичность и механистичность применения УЗИ диктует необходимость дополнять эхографическое исследование плода КТГ, биофизическим профилем плода, УЗДГ [Айламазян Э.К. и соавт., 2014].

Для оценки функционального состояния плода, ФПК, диагностики степени тяжести ХГП и дезадаптации плода применяется антенатальный КТГ-контроль и биофизический профиль плода [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009]. Однако в связи с визуальным субъективизмом, информативность КТГ, биофизического профиля плода, функциональных проб при определении клинического состояния плода крайне низкая: для КТГ - $Se=43,84\%$, $Sp=77,33\%$; для биофизического профиля плода – $Se=61,2\%$, $Sp=39\%$. Исследования прогностической значимости данных методов показывают отсутствие значимого влияния на перинатальный исход, в связи с чем их использование ограничено. Данное обстоятельство диктует необходимость разработки новых высокоинформативных методов [Хофмейр Д.Ю. и соавт., 2010; Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., 2012].

В центре внимания широкого круга исследователей находится УЗДГ МПК и ППК, изменения которых прямо пропорциональны степени тяжести состояния плода [Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012; Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F., 2016]. Данные Кохрановского руководства (2010) подтверждают, что применение УЗДГ в группе беременных высокого риска развития ЗРП позволяет выявить нарушения на доклиническом уровне, и в результате своевременной, адекватной акушерской тактики снижает частоту госпитализаций и перинатальную смертность. Важно, что основное значение имеет не абсолютная величина скорости движения крови, а определение уголнезависимых показателей сосудистой резистентности – S/D (индекс Стюарта), PI (индекс Пурселота), RI (индекс Гослинга) и церебро-плацентарное отношение. Именно изменения кровотока в МАР уже в I триместре имеют высокую прогностическую значимость в отношении ЗРП [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., 2012]. И.О. Буштырева и соавт. (2012) показали, что увеличение резистентности в МАР в сроке 6-8 нед. гестации является прогностически неблагоприятным гемодинамическим признаком течения и исхода беременности. Согласно данным, представленным R. Сарисси и соавт. (2011) и D. Muresan и соавт. (2016) при высоком RI в МАР в 1-ой половине беременности ЗРП реализуется более чем в 5 раз чаще. Однако для полной оценки

внутриутробного состояния плода необходим комплексный анализ всей гемодинамики в МППК (кровоток МАр, в спиральных артериях, терминальные ветви артерии пуповины, аорта, СМА плода и др.), а не изолированных кровотоков [Радзинский В.Е., 2012; Morris R.K. et al., 2012].

По мнению некоторых авторов [Макаров О.В. и соавт., 2014] дополнительным диагностическим критерием ЗРП является определение абсолютных значений про- и антиангиогенных факторов роста (ФРП и СЭФР-Р1) с расчётом ангиогенного коэффициента (отношение СЭФР-Р1 к ФРП), числовые значения которых также помогают определиться с дальнейшей тактикой.

Способы выявления ХГП также разнообразны. Н.А. Уракова и М.Ю. Гаускнехт (2012) предложили оценивать тяжесть ХГП, устойчивость плода к гипоксии путём эхографической регистрации времени от начала апноэ беременной до начала дыхательной экскурсии легких плода. Показатель времени менее 15 сек. трактуется как «снижение устойчивости плода к гипоксии», что повышает риск ишемических повреждений мозга во время родов «per vias naturales». Известен способ диагностика ХГП путём анализа вариабельности сердечного ритма беременной [Пискунова Л.В., Чехонацкая М.Л., Аренина Н.Ю., 2010] по методике А.М. Вейна (2003), а также метод, основанный на оценке кривых скоростей кровотока в СМА плода при проведении пробы с апноэ беременной [Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013]. Метод диагностики ХГП с учётом суточного ритмостаза плода, основанный на определении показателей КТГ, ритмометрии уровня НЭ, прогестерона и их отношения апробирован Ю.В. Тезиковым и соавт. (2008). Известны способы диагностики ХГП путём определения кислотно-основного состояния пуповинной крови при кордоцентезе и амниотической жидкости при амниоцентезе; а также способ, основанный на оценке околоплодных вод при амниоскопии [Айламазян Э.К. и соавт., 2014].

Недостатками всех представленных методов диагностики ХГП является их пониженная точность на ранних стадиях вследствие компенсаторных возможностей систем органов плода и недостаточной информативности

единичных, без учёта временных колебаний замеров функциональных показателей. Большая часть представленных методов инвазивные, требуют соответствующего оборудования и квалификации специалиста, а значит, не всегда приемлемы для практического использования. Различные методы диагностики ХГП отличаются между собой по характеру, ценности и достоверности получаемых данных, доступности, длительности обследования, инвазивности. Информативность большинства предлагаемых методов с позиции доказательной медицины в доступной литературе не представлена. Поэтому поиск новых высокоинформативных методов диагностики ХГП с позиции клинической эпидемиологии является важным и своевременным.

Методы диагностики ЗРП и ХГП решают разные задачи и в комплексе дают максимальную информацию о состоянии плода, однако при анализе диагностической значимости этих методов выявлено, что информативность их повышается при прогрессировании тяжести патологии плода [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009]; ни один из существующих методов не имеет четких преимуществ перед другими, что значительно ограничивает их использование и диктует необходимость расширения поиска других диагностических тестов.

В доступной литературе встречается множество работ, посвящённых прогнозированию ЗРП и ХГП. По мнению А.Н. Стрижакова и соавт. (2014), в I триместре прогностически неблагоприятным в отношении развития ЗРП являются – отставание копчико-теменного размера на 10 дней и более (43% случаев сопряжено с развитием ЗРП), брадикардия (менее 90 уд/мин - ассоциирована в 10% наблюдений с развитием тяжелой формы ЗРП, в 90% с гибелью эмбриона), тахикардия (при 170 уд/мин – в 12,5% случаев выявляется ЗРП).

Представляют интерес методы, позволяющие определять уровень местных и гуморальных регуляторов - пептидных и стероидных гормонов, а также белков, специфичных беременности для прогнозирования и диагностики нарушенного состояния ФПК и плода (плацентарный лактоген, ХГЧ, РАРР-А, НЭ, прогестерон, кортизол, альфа-фетопротеин, ПАМГ, ПЩФ) у беременных группы риска по перинатальной патологии с ранних сроков в динамике [Сухарев А.Е., Булах Н.А.,

Ахушкова Л.М., 2011; Тришкин А.Г., 2011; Серов В.Н., Сухих Г.Т., 2014; Алексеева Л.Л., Протопопова Н.В., 2015; Липатов И.С. и соавт., 2015; Liang D.K. et al., 2014].

Прогностическая значимость в отношении развития ЗРП в 1-м - начале 2-го триместров отмечается при изменении уровня ангиогенных факторов - ФРП, СЭФР, инсулинзависимого фактора роста (ИФР), RAPP-A, плацентарного протеина 13 (PP13), витамина D, повышении уровней растворимого эндоглобина и свободной эмбриональной ДНК в крови матери [Парсаданян Н.Г. и соавт., 2014; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Vamfo J.E., Odibo A.O., 2011]. В 16-22 нед. беременности повышение СЭФР на 209,3% и его рецептора на 36,8%, снижение ФРП на 52,57% и ИФР в 1,36-1,68 раза, относительно физиологических значений, - прогностически неблагоприятно в отношении реализации ЗРП [Тимохина Е.В., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014]. В исследованиях J.E. Vamfo, A.O. Odibo (2011) показано, что вероятность рождения ребенка с недостаточным для его срока гестации весом повышается почти в 3 раза у женщин с низким уровнем RAPP-A в I триместре и увеличивается еще в 3 раза при выявлении высоких показателей альфа-фетопротеин в 15-20 нед. При этом, прогностическая ценность данного маркера значительно увеличивается лишь при сочетанном измерении кровотоков в МАр в конце I триместра беременности.

Оценка предикторной значимости показателей цитокинов, факторов роста, маркеров повреждения сосудистого эндотелия, вазоактивных регуляторов, маркеров «оксидативного стресса» в развитии нарушений гемодинамики ФПК и формировании ПН с ЗРП предпринималась Н.В. Колесниковой (2010), И.А. Газиевой и соавт. (2012), В.А. Линде и соавт. (2013), Е.В. Ульяниной и И.Ф. Фаткуллиным (2015), а также А.С. Zenclussen (2013), P.Y. Liang и соавт. (2015). Установлено, что в I триместре беременности, которая в последующем осложнилась ПН с ЗРП, значительно снижена продукция факторов, регулирующих рост трофобласта (ФРП, фактор роста фибробластов), увеличены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α), в том числе

ингибиторов ангиогенеза (трансформирующий фактор роста- $\beta 1$). Кроме того, отмечено, что определение относительного содержания лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+56+, уровня C3-компонента комплемента и растворимого рецептора ФНО в крови беременных с последующим вычислением прогностического индекса, отражающего состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы беременной, имеет высокую предикторную значимость для прогнозирования ЗРП. Согласно последним данным, нарушения соотношения модуляторов сосудистого тонуса, выявленные в I триместре беременности, должны расцениваться как прогностический фактор развития ПН и ЗРП в дальнейшем [Гагиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., 2015]. Патогенетическая основа заложена в дисбалансе вазоконстрикторов и вазодилататоров (снижении стабильных метаболитов оксида азота в 3 раза на фоне тенденции к повышению уровня эндотелина-1, big-эндотелина в 2 раза по сравнению с группой контроля), что формирует провоспалительный и протромбогенный потенциал эндотелия и может стать причиной аллоиммунного отторжения в ранние сроки беременности, а при пролонгировании беременности обуславливает формирование морфологического субстрата ПН, ЗРП и ХГП. Также у женщин, беременность которых впоследствии осложнилась ПН и ЗРП, выявлен повышенный уровень антифосфолипидных антител, дисбаланс факторов роста, что еще раз подчёркивает роль иммуноопосредованной ЭД в развитии данного осложнения гестации. Именно комплекс этих маркеров с ранних сроков беременности обладает высокой предикторной значимостью и предлагается как модель прогнозирования гестационных осложнений.

В настоящее время в центре внимания исследователей находятся цитохром P450-зависимые монооксигеназы (CYP450). Немногочисленными исследованиями отечественных [Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Чурносков М.И., Кокорина О.С., 2014] и зарубежных [Delpisheh A. et al., 2009; Escobar J.C., Carr B.R., 2011; Нельсон Д., Кокс М., 2014] авторов показана роль полиморфизма генов метаболизма стероидных гормонов (CYP1A1, CYP1A2, CYP1b1, CYP7A1, CYP7B1, CYP17A1 и др.) в прогнозировании ПН с ЗРП.

В исследованиях А.Н. Семичастнова (2005) показана возможность оценки особенностей течения беременности и диагностики состояния ФПК на основании определения уровня фетального гемоглобина (HbF) в крови матери. Поскольку многие патофизиологические изменения развиваются с ранних сроков беременности, представленные данные, по определению HbF после 28 нед. гестации, не оптимизируют диагностику ПН и потому необходим поиск прогностических маркеров с I триместра. В исследованиях U.D. Anderson и соавт. (2016) показана роль HbF, как маркера альтерации плацентарной мембраны, а его повышение в крови беременной при сочетанном увеличении сосудистого сопротивления в МАР, фиксируемое при проведении УЗДГ, в I триместре гестации, рассматривается как прогностический фактор развития ПЭ. Известно, что начиная с 6-7 нед. гестации эмбриональный гемоглобин, вырабатываемый в организме плода, замещается на HbF, и в результате фето-материнской гемотрансфузии возможно определение его в крови матери. Именно повышение HbF в крови матери, на наш взгляд, характеризуют проницаемость плаценты, и может быть приемлемо для прогнозирования ПН и нарушенного состояния плода [Порядин Г.В., 2014].

В работах Ю.В. Тезикова и И.С. Липатова (2011) показана перспективность использования предикторных индексов (ПИ), отражающих состояние основных систем, участвующих в формировании ФПК, как критериев прогноза и диагностики ПН. Однако информативность предложенных ПИ в отношении прогнозирования клинических вариантов нарушенного состояния плода с должным применением стандартов доказательной медицины не представлена. Изучение ПИ, как интегральных характеристик основных биологических систем, позволит грамотно спрогнозировать осложнённое течение гестации. Данный подход определил дальнейшее направление нашего исследования.

Таким образом, из вышеизложенного видно, что попытки прогнозирования и ранней диагностики ХГП и ЗРП проводились неоднократно. Разработаны и внедрены отдельные маркеры состояния ФПК, которые за несколько недель или месяцев предшествуют клиническим проявлениям ПН. Однако мы не встретили

работ, посвящённых комплексному изучению роли эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и плацентарного ангиогенеза, запрограммированной клеточной гибели и воспалительного ответа, децидуализации стромальных клеток, плацентарного энергообмена, гестационной иммуномодуляции, повреждения и проницаемости плацентарной мембраны, фетального стресса (адаптации) и эндокринной функции ФПК в отношении своевременного выявления признаков дестабилизации гомеостаза и прогнозирования клинических вариантов нарушенного состояния плода у беременных группы высокого риска реализации тяжёлых форм ПН. Именно единый стандартизованный многокомпонентный подход к прогнозированию и диагностике клинических вариантов нарушенного состояния плода при ХПН, поиск универсальных скрининговых и прогностических критериев нарушенного постимплантационного и плацентарного этапов его развития с соответствующей акушерской тактикой является основным резервом в снижении уровня перинатальных потерь, позволит повлиять на здоровье и жизнь будущего ребенка, добиться желаемых результатов.

1.3. Биоритмологические особенности функционального состояния плода при физиологической и осложнённой беременности

В самых различных областях экспериментальной и клинической медицины среди различных современных веяний все большее значение придаётся хронобиологическому подходу [Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., 2000; Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г., 2012]. Вопросы «времени» и временной организации биологических процессов остаются краеугольным камнем не только медицинской науки. По мнению многих исследователей, хроноструктура циркадианной системы является зеркалом общего функционального состояния организма [Чибисов С.М. и соавт., 2011; Rivkees S.A., Nao H., 2010], фундаментальным свойством которого является биологическая ритмичность,

обеспечивающая приспособляемость к внешней среде. Всё функционирование биологических систем происходит в соответствии с определенными циклически повторяющимися ритмами, обусловленными вращением Земли вокруг своей оси [Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В., 2013]. Безусловно, циклические изменения в окружающей нас среде оказывают значительное воздействие на все процессы, происходящие в организме не только в условиях нормы, но и при патологии [Simonneaux V., Bahougne T., 2015]. Ритмостаз - совокупность биологических ритмов организма, - является генетически определённым и контролируется биологическими часами. Именно благодаря исследованию биоритмов возможна оценка реактивности и функционального состояния биологических систем.

Хрономедицина – наука, которая изучает особенности биоритмов человека в норме и при патологии. Знания временной организации функций и структуры биологических процессов позволяют по новому подойти к изучению многих патологических состояний, их профилактике, ранней диагностике и лечению [Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г., 2012; Порядин Г.В., 2014].

Беременность, как особое состояние организма женщины, также сопряжена со многими биоритмологическими процессами. К организации контроля биологических ритмов привлекаются ритморганизующие эпифизарно-гипоталамические образования головного мозга и гормональные факторы [Гудзь Е.Б. и соавт., 2012; Reiter R.J. et al., 2014]. Биоритмы физиологических функций женского организма значительно модифицируются с наступлением беременности; лишь при чётком понимании временной организации и центропериферических взаимодействий в норме возможны коррекция дезорганизации ритмики при осложнённой гестации [Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014].

Несмотря на то, что ХПН, как широко распространенная патология беременности и перинатального периода, изучается достаточно давно, она продолжает оставаться одной из ведущих проблем далекой до полного решения. Именно хронобиологическое направление, вопросы пространственно-временной организации в отношении изучения состояния плода и ФПК актуальны и могут

быть полезны для практического применения [Рогозин О.Н., Бочкарев М.В., 2011; Черноситов А.В. и соавт., 2013; Seron-Ferre M. et al., 2012; Waddell B.J. et al., 2012]. Необходимость динамического наблюдения для получения целостного представления о функционировании СМПП как при физиологическом, так и при осложнённом течении беременности признаётся многими учёными, однако исследования по данной проблематике малочисленны [Тезиков Ю.В. и соавт., 2008; Hermida R.C., Ayala D.E., 2007; Varcoe T.J. et al., 2016].

Каждый из двух компонентов единой функциональной системы – «мать» и «плод» - имеет свои особенности биоритмологического функционирования [Seron-Ferre M. et al., 2012]. Однако именно «мать - как времязادатель» определяет хронифизиологические особенности единой биологической системы. Мелатонин беременной, выработка которого определяется фотопериодом, запускается первые циркадные ритмы плода, обеспечивает синхронизацию его ритмов, сообщает информацию о фотопериодике, что является определено фетопротекцией [Reiter R.J. et al., 2014; Sagrillo-Fagundes L. et al., 2016]. Данное положение подтверждается также исследованиями, в которых показано, что при комплексной оценке хронофизиологического профиля беременных в спектре ритмов основных показателей функционирования СМПП в норме превалирует циркадианная составляющая [Тезиков Ю.В. и соавт., 2008; Aversa S. et al., 2012].

Исследования циркануальных биоритмов беременных и их плодов при физиологической и осложнённой беременности проводились группой учёных в Ростовском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии (2011-2013). Показано, что факторы внешней среды, меняющиеся в различные сезоны года, способствуют инициации маточной активности, ускоряют или замедляют процессы созревания плода, влияют на подготовку организма к родам, характер самих родов и зависят от стереоизомерии функциональной биологической СМПП (Черноситов А.В. и соавт., 2013). Однако вопросы единства функциональных и гормональных ритмов матери и плода при патологии ФПК до конца не решены.

В работах Ю.В. Тезикова и соавт. (2008) у беременных женщин выявлены закономерности функциональных колебаний параметров гомеостаза:

кровообращения, дыхания, терморегуляции, метаболизма, а также изучены временные характеристики основных физиологических показателей жизнедеятельности плода при физиологическом течении гестации и ХПН. Представлена динамическая оценка состояния фетоплацентарного комплекса, изучены биологические ритмы показателей гемодинамики, КТГ, уровней трофоадаптивных гормонов сыворотки крови беременных (НЭ, прогестерон), синхронизация материнских и плодовых кровотоков. Однако работ, объективизирующих возможности хронобиологического подхода оптимизировать диагностику состояния «внутриутробного пациента» при ХПН с оценкой прогностической и диагностической значимости, мы не встретили.

Таким образом, биоритмологический подход в изучении акушерской патологии изучен недостаточно, и его потенциальные возможности реализованы не в полной мере, а перинатальные аспекты учитываются не всегда. В литературе мы не встретили работ, посвященных ритмометрической оценке основных показателей фетальной гемодинамики у беременных группы высокого риска по перинатальной патологии, что на наш взгляд, высокоперспективно и может быть одним из методологических принципов, направленных на улучшение пренатальной диагностики внутриутробной гипоксии плода. Именно динамический подход, по нашему мнению, позволит получить более полное и целостное представление о функционировании СМПП как при физиологическом, так и при осложнённом ХГП течении беременности. Учёт суточных колебаний функционального состояния плода позволит своевременно зафиксировать наибольшие отклонения параметров его жизнеобеспечения, по сравнению с единичными (однократными) замерами без учёта временных колебаний, что значимо расширит возможности практического акушерства. Игнорирование же биоритмологических закономерностей и особенностей существенно снижает диагностическую точность существующих методов диагностики нарушенного состояния плода при ПН и приводит к отрицательному результату.

2. Материалы и методы исследования

2.1. Организация исследования

В основу исследования положен комплексный многокомпонентный подход к прогнозированию и диагностике нарушенного состояния плода у беременных женщин группы высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН, основанный на сочетанном применении неинвазивных методов инструментального и лабораторно-диагностического мониторинга, в том числе с учётом биоритмологических особенностей функциональной СМПП.

Исследования проводились в период с сентября 2012 года по май 2016 года на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (ректор – академик РАН, профессор Г.П. Котельников; заведующий кафедрой – д.м.н., доцент Ю.В. Тезиков), на базах ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (главный врач – Д.Н. Купцов; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – Т.А. Тезикова), ГБУЗ СО СГКБ №2 им. Н.А. Семашко (главный врач – Я.З. Резников; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – Л.С. Семушкина), женских консультаций ГБУЗ СО СГП №1 (главный врач – Е.Н. Савачаева, заведующая женской консультацией – Н.В. Любичкая), ГБУЗ СО СГП №13 (главный врач – В.Д. Милованов, заведующая женской консультацией – Г.В. Знобищева), ГБУЗ СО СГП №15 (главный врач – к.м.н. Л.С. Федосеева, заведующий женской консультацией – к.м.н. В.К. Дорожкин). Согласно разработанному протоколу, все этапы научного исследования одобрены Комитетом по биоэтике и Научно-образовательным центром доказательной медицины при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Информация о беременных включалась в базу данных персонального компьютера AMD Athlon II в среде Windows XP. Для проспективного получения данных был разработан первичный документ - «Индивидуальная регистрационная карта случая», представляющий бланк для сбора сведений от одного наблюдения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования.

На *первом этапе* исследования сформированы группы сравнения. I группу (основную) составили 150 беременных высокого риска развития декомпенсированных форм ПН. II группу (сравнения) составили 30 практически здоровых беременных с неосложнённым акушерско-гинекологическим, соматическим анамнезом, физиологическим течением гестации и благоприятным перинатальным исходом. Все женщины были сопоставимы по региону проживания, являлись коренными жительницами г. Самара. Для отбора женщин в

I (основную) группу использовалась прогностическая шкала факторов для оценки риска развития тяжёлых форм ПН [Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., 2011; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014] - таблица 1.

Таблица 1 - Прогностическая шкала факторов для оценки риска декомпенсации плацентарной недостаточности

1	2	3
№ п/п	Факторы риска	Диагностический коэффициент
I. Акушерский анамнез		
1	3 и более самопроизвольных аборта	+2
2	4 и более медицинских аборта	+1
3	Мёртворождения в анамнезе	+2
4	Первая беременность	-1
II. Гинекологические заболевания		
5	Хронический эндометрит	+1
6	Бесплодие	+2
7	Эндометриоз тела матки	+1
8	Отсутствие гинекологических заболеваний	-1
III. Экстрагенитальная патология		
9	Гипертоническая болезнь	+2
10	Хронический обструктивный бронхит с обострениями 4 раза и более в год	+2
11	Пиелонефрит с ежегодными обострениями	+2
12	Хронический гнойный гайморит	+1
13	Хронический тонзиллит с частыми обострениями	+1
14	Сахарный диабет	+3
15	Гипотиреоз (некомпенсированный)	+2
16	Гипоталамический синдром	+2
17	Наследственные гомозиготные тромбофилии в сочетание с антифосфолипидным синдромом	+3
18	Коллагенозы	+2
19	Отсутствие ЭГП	-1
IV. Инфекционные заболевания		
20	Хронический вирусный гепатит В	+2
21	Частые ОРВИ, грипп	+2
22	Заражение вирусными, бактериальными инфекциями в течение 6 месяцев, предшествующих беременности	+3

1	2	3
V. Социальные факторы		
23	Возраст старше 35 лет	+1
24	Возраст 20–25 лет	-1
25	Наркомания	+3
26	Приём алкоголя	+2
27	Табакокурение	+2
28	Отсутствие вредных привычек	-1
29	Отсутствие обследования в женской консультации	+5
30	Обследована не полностью	+2
31	Обследована полностью	-1
32	Срок обращения в женскую консультацию во II — III триместрах беременности	+2
33	Срок обращения в женскую консультацию в I триместре беременности	-1
34	В женскую консультацию не обращалась	+5
35	Нерегулярное посещение женской консультации	+2
36	Регулярное посещение женской консультации	-2
VI. Условия труда		
37	Наличие профессиональных вредностей	+3
38	Неблагоприятные условия труда	+1
39	Отсутствие данных факторов	-1

Данная шкала включает в себя факторы риска декомпенсации ПН с учётом акушерского анамнеза, гинекологических, экстрагенитальных и инфекционных заболеваний, социальных факторов и условий труда. Суммарное значение диагностических коэффициентов соответствующих факторов риска, равное или превышающее пороговое число – 7, позволяет отнести беременную в группу высокого риска по развитию тяжёлых форм ХПН.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность; наличие полного перечня анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных данных в медицинской документации; информированное добровольное согласие на исследование; значение диагностического коэффициента 7 и более согласно прогностической шкале факторов риска. Критерии исключения: беременность в результате вспомогательных

репродуктивных технологий; тяжёлая экстрагенитальная и гинекологическая патология; генитальная инфекция; наследственные заболевания матери; врождённая патология плода. Беременные с ПОНРП и женщины, чья беременность завершилась преждевременно (самопроизвольный аборт, очень ранние и ранние преждевременные роды), - были исключены из исследования.

На *втором этапе* исследования, обозначенные когорты беременных обследованы в сроки 10-14 нед., 18-24 нед. и 28-38 нед. гестации. Срок гестации определялся по дате последней менструации и данным УЗИ. Комплексное обследование в динамике беременности проводилось согласно Приказу МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Особо важное внимание отводилось данным первого пренатального скрининга – плазматическому протеину А, ассоциированного с беременностью - PAPP-A (Приказ МЗ РФ от 28 декабря 2000 г. № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей»), рассматриваемого как маркер гестационной иммуномодуляции, и УЗДГ кривых скоростей кровотока (S/D, RI, PI) в МАР в 11-14 нед. гестации [Медведев М.В., Алтынник Н.А., 2011]. Дополнительно в периферической венозной крови беременных были определены маркеры: эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и плацентарного ангиогенеза – сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР – фактор сосудистой проницаемости, индуктор ангиогенеза) и фактор роста плаценты (ФРП – гликопротеин подсемейства СЭФР, фактор, контролирующий рост плаценты), общий IgE (IgE – фактор регуляции сосудисто-эндотелиальной проницаемости и универсальный эффектор иммунного ответа) и фибронектин (ФН – универсальный маркер гемостаза и функционального состояния эндотелия); запрограммированной клеточной гибели - субпопуляция лимфоцитов по кластеру дифференцировки CD95+ (Л CD95+ - маркер апоптоза, мембранный рецептор Fas/APO-1/CD95 индукции запрограммированной гибели клетки); воспалительного ответа - фактор некроза опухоли альфа (ФНО α -

стимулятор Fas-экспрессии, «лиганд смерти» и многофункциональный провоспалительный регулятор-цитокин); децидуализации стромальных клеток - плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ - секреторный белок децидуальной части плаценты, модулятор биологической активности инсулиноподобного фактора роста) и плацентарного энергообеспечения - плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ - органоспецифический фермент плаценты, метаболический маркер энергообеспечения клетки по типу фосфорилирование–дефосфорилирование). Параллельно определяли уровень фетального гемоглобина (HbF – маркер альтерации и проницаемости плацентарной мембраны) и неконъюгированный эстриол (НЭ - маркер фетального стресса (адаптации) и эндокринной функции ФПК).

Диагностика ХПН и степени её тяжести осуществлялась с применением клинической классификации, в основу которой положена комплексная балльная шкала оценки степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя (таблица 2). Согласно клинической классификации степеней тяжести ХПН, рассматриваемой с позиции состояния плода, выделяют: I степень – дисфункция плаценты (значение итогового показателя от 1 до 3 баллов); II степень – ДПН (значение итогового показателя от 4 до 9 баллов): ПА - ДПН с преимущественным нарушением трофической функции плаценты, ПБ - ДПН с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты, ПВ - ДПН с сочетанным нарушением функций; III степень – прогрессирующая ДПН (значение итогового показателя от 10 до 13 баллов); IV степень – критическая ПН (значение итогового показателя от 14 баллов и более). Под тяжёлыми формами мы понимали те степени тяжести ХПН, которые проявляются выраженными нарушениями функции плаценты в отношении состояния плода, не обеспечивают его нормальное развитие и реализуются в ЗРП и/или ХГП.

Таблица 2 - Комплексная балльная шкала оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности

Параметры	Баллы			
	0	1	2	3
Несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода (нед.)	нет	на 1-2	на 3	на 4 и более
Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах)	5 – 4,6	4,5 – 3,6	3, 5 – 2, 1	2, 0 - 0
Степень нарушения кровотоков	нет	IA, IB	II	III
ИПСР	менее 1	1 – 2	2 - 3	3 и более
РСССР (в баллах)	5	4-3	2	1 - 0

Для диагностики ЗРП во время беременности применялись данные наружного акушерского обследования с определением окружности живота, высоты стояния дна матки беременной; данные фетометрических показателей при использовании стандартного протокола УЗИ во II и III триместрах беременности [Блинов А.Ю., Медведев М.В., 2012]. На основании отставания показателей от нормативных данных выделяли: I степень тяжести ЗРП – отставание составляет 2 недели включительно; II степень – 3-4 недели; III степени – свыше 4 недель. При диагностике ЗРП учитывался и гемодинамический вариант её развития [Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Ярыгина Т.В., Данькова И.В., Репалова Е.Ю., 2014]: IA степень гемодинамических нарушений – изолированное нарушение МПК; IB степень – изолированное нарушение ППК; II степень – одновременное нарушение МПК и ППК; III степень – централизация ППК с нарушением маточного кровотока (S/D в СМА ниже 2,8; повышение S/D в аорте плода выше 8); IV степень – критические нарушения ППК (отсутствие или отрицательные значения диастолического компонента в артерии пуповины).

Оценка по диагностической шкале ПН (в баллах) осуществлялась по семи ультразвуковым параметрам (размер, сердечная деятельность, дыхательные движения, двигательная активность и тонус плода, состояние плаценты, объём околоплодных вод) и лабораторным показателям (IgE, ПАМГ, Л CD95+, ФНОα,

ФРП) [Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р., 2000; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012]. Оценка по диагностической шкале ПН в баллах является среднеарифметическим значением суммы баллов по каждому определяемому параметру.

Регистрацию ИПСП и мониторинг определение РСССП осуществляли антенатально методами автоматического и визуального анализа не прямой КТГ [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009]. Ретроспективно ХПН и степени её тяжести подтверждались морфологическим исследованием плацент с учётом рекомендаций А.П. Милованова (2009).

Антенатальная гипоксия диагностировалась при наличии не менее двух из перечисленных критериев: 1) РСССП – 3 и менее балла, ИПСП – 2 и более; 2) оценка по диагностической шкале степени тяжести ХПН – менее 3,5 балла; 3) степень нарушения кровотоков в маточно-плацентарно-плодовом комплексе – ІВ степень и более [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012; Мочалова М.Н. и соавт., 2015].

После рождения плода, определяли содержание в пуповинной крови про- и антиапоптотических факторов при различных клинических проявлениях ПН.

На *третьем этапе* исследования проведены оценка клинического течения беременности, родов, послеродового периода и перинатальных исходов; оценка частоты сочетания ХГП с ЗРП и нормальным ростом плода; оценка лабораторно-инструментального мониторинга течения беременности с определением информационной ценности отдельных параметров и выделением оптимального диагностического комплекса; разработаны ПИ и комплексная программа этапного прогнозирования патологии плода в I, II триместрах и оценки фетальной адаптации в III триместре гестации для выбора акушерской тактики.

2.2. Медико-социальная характеристика обследованных женщин.

Клиническое течение беременности, родов и послеродового периода

Выделение беременных высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН осуществлялось с применением прогностической шкалы значимых факторов риска декомпенсации ПН [Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., 2011; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014]. Данное обстоятельство объясняет статистически значимые отличия основной и сравниваемой групп по социально-биологическим и медицинским характеристикам.

Распределение беременных женщин по возрастным группам и паритету представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение беременных женщин по возрастному составу и паритету

Возрастная группа	Паритет							
	I группа (n = 150)				II группа (n=30)			
	Перво- рождающие		Повторно- рождающие		Перво- рождающие		Повторно- рождающие	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20 лет	5	3,3	1	0,7	0	0	0	0
От 21 до 29 лет	10	6,6	12	8	7	23,3	13	43,3
От 30 до 34 лет	4	2,7	25	16,7	4	13,4	6	20
От 35 лет и старше	4	2,7	89	59,3	0	0	0	0
Всего	23	15,3	127	84,7	11	36,7	19	63,3

Средний возраст обследованных женщин в I группе составил $37,9 \pm 3,2$ лет, с персональными колебаниями от 18 до 43 лет. Закономерное преобладание женщин - 62,0% (93/150), старше 35 лет объяснимо, поскольку именно этот биологический фактор является существенным в шкале оценки риска

декомпенсации плацентарных нарушений. Средний возраст обследованных женщин во II группе - $25,8 \pm 4,2$ лет. Анализ паритета двух групп сравнения выявил следующие закономерности. В основной группе – 15,3% беременных (23/150) – первородящие; 84,7% (127/150) – повторнородящие. В группе сравнения количество повторнородящих так же преобладало над первородящими – 63,3% (19/30) и 36,7% (11/30) соответственно.

Анализ сведений, полученных в ходе сбора данных, по условиям труда и профессиональной принадлежности у беременных женщин двух сравниваемых групп (таблица 4) выявил, что профессиональную деятельность вели 79,4% женщин основной группы (119/150) и 43,3% женщин группы сравнения (13/30). Именно в группе высокого риска развития декомпенсированных форм ХПН преобладало количество беременных, физический труд которых осуществлялся в условиях статического или динамического напряжения (ручной, механизированный и автоматизированный труд), что и обусловило отбор данного контингента женщин в основную клиническую группу. Неработающих выявлено 20,6% (31/150) и 56,7% (17/30) женщин, из них учащихся - 14,7% (22/150) и 23,2% (7/30) женщин соответственно в основной и сравниваемой группах.

Таблица 4 - Распределение беременных женщин по профессиональной принадлежности

Профессиональная принадлежность	Группы беременных			
	I группа (n=150)		II группа (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Неработающие				
Учащиеся	22	14,7	7	23,2
Домохозяйки	9	5,9	10	33,5
Всего	31	20,6	17	56,7
Работающие				
Умственный труд	18	12,0	9	30,0
Физический труд	94	62,7	4	13,3
Смешанные формы труда	7	4,7	0	0
Всего	119	79,4	13	43,3

При оценке семейного положения и вредных привычек выявлено, что беременные женщины I группы менее благополучны в сравнении со II группой. В I и II группах соответственно: в гражданском браке состояли 38,7% (58/150) и 73,3% женщин (22/30); в незарегистрированном браке – 42,0% (63/150) и 20,0% женщин (6/30); одиноких выявлено 19,3% (29/150) и 6,7% женщин (2/30). Основная группа обследованных статистически значимо чаще злоупотребляла вредными привычками - курение 24,6% женщин (37/150) и прием алкогольных напитков - 12,7% женщин (19/150). В группе сравнения вредные привычки отсутствовали как до, так и после наступления беременности.

Данные акушерского анамнеза представлены в таблице 5. На каждую женщину из I группы (основной) приходилось в среднем 1,44 факторов, представленных в прогностической шкале в разделе отягощенного акушерского анамнеза. У данной группы беременных такие факторы риска как «3 и более самопроизвольных аборта», «4 и более медицинских аборта», «мертворождение в анамнезе», «неразвивающаяся беременность», предрасполагающие к реализации ПН, с патологией плода в виде ЗРП и ХГП, представлены в 66% (99/150).

Таблица 5 - Частота осложнённого течения предшествующих беременностей в группах сравнения

Данные акушерского анамнеза		Группы беременных			
		I группа (n=150)		II группа (n=30)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Аборты в анамнезе	1-2 самопроизвольных	26	17,3	0	0
	3 и более самопроизвольных	18	12,0	0	0
	1-3 медицинские	70	46,7	0	0
	4 и более медицинских	45	30,0	0	0
Мертворождение в анамнезе		16	10,7	0	0
Неразвивающаяся беременность в анамнезе		20	13,3	0	0
Преждевременные роды в анамнезе		21	14,0	0	0
ВСЕГО		216	144,0	0	0

При оценке менструальной функции учитывался средний возраст менархе, регулярность и продолжительность менструального цикла. Однако анализ полученных данных, не выявил статистически значимых отличий по изучаемым показателям. Средний возраст менархе составил $13,5 \pm 0,7$ года и $13,2 \pm 0,8$ года соответственно для I и II групп. Среди беременных высокого риска развития декомпенсированных форм ХПН регулярный менструальный цикл был у 79,2% женщин с нормопонирующим и постпонирующим ритмом, с продолжительностью менструаций 5 - 7 дней. В группе сравнения - у 82,3% обследованных менструальный цикл был регулярный с нормопонирующей и постпонирующей вариативностью по длительности и продолжительностью менструации от 3 до 6 дней. При исследовании гинекологической заболеваемости, именно наличие эндометриоза тела матки (N80.0) и эндометриоза яичников (N80.1), хронического эндомиометрита (N71.1), первичного и вторичного бесплодия (N97) в анамнезе, являющихся факторами риска тяжёлых форм ПН, определило отбор беременных в основную клиническую группу. Частота указанных патологических состояний до беременности составила 54,8%.

Анализ ЭГП беременных высокого риска декомпенсации ХПН выявил, что соматически отягощенными оказались 98,7% женщин (148 наблюдений). Обращает на себя внимание сочетание заболеваний, при этом на одну беременную приходилось в среднем 2,3 ЭГП. Заболевания органов дыхательной системы диагностированы у 53,0% беременных, гипохромная анемия – у 50,6%, заболевания органов мочевыделительной системы – у 41,3%, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 35,4%, заболевания органов эндокринной системы – у 25,7%, заболевания органов пищеварения – у 18,0%, инфекционная патология - у 7,3%. При изучении показателей ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) выявлено, что избыток массы тела и ожирение ($\text{ИМТ} > 25,0$) встречались только у женщин высокого риска развития ДПН, подчеркивая весомый вклад дискоординации метаболизма на течение беременности, а в дальнейшем и на перинатальные исходы. Средняя прибавка массы тела в основной группе беременных составила $14,4 \pm 0,79$ кг, в сравниваемой группе – $9,2 \pm 0,54$ кг. Частота экстрагенитальных

заболеваний у беременных основной группы представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Частота экстрагенитальной патологии у беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН

Шифр МКБ-10	Экстрагенитальная патология		I группа (n=150)	
			Абс. число	%
I10 - I15, F45.3, I83.9	<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы:</i>			
	Гипертоническая болезнь		10	6,7
	Нейроциркуляторная дистония	по гипертоническому типу	19	12,7
		по смешанному типу	17	11,3
	Варикозное расширение вен		7	4,7
J40 – J47, J35.0	<i>Заболевания органов дыхательной системы:</i>			
	Хронический обструктивный бронхит с частыми обострениями		20	13,7
	Хронический бронхит		23	15,3
	Хронический тонзиллит с частыми обострениями		21	14,0
	Хронический тонзиллит		15	10,0
N10 - N16, N20 – N23, N30	<i>Заболевания органов мочевыделительной системы:</i>			
	Хронический пиелонефрит с частыми обострениями		23	15,3
	Хронический пиелонефрит		20	13,3
	Мочекаменная болезнь		7	4,7
	Цистит		12	8,0
E66, E00 – E03	<i>Заболевания органов эндокринной системы:</i>			
	Нарушения жирового обмена		18	11,7
	Гипотиреоз		21	14,0
D50	<i>Гематологические заболевания:</i>			
	Железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести		76	50,6
K29	<i>Заболевания органов пищеварения:</i>			
	Хронический гастрит, гастродуоденит		27	18,0
B18	<i>Инфекционные заболевания:</i>			
	Хронический гепатит В		11	7,3
ВСЕГО			347	231,3

ЭГП, согласно прогностической шкале факторов риска декомпенсации ПН, у беременных основной группы в виде хронического обструктивного бронхита с частыми обострениями, хронического тонзиллита с частыми обострениями, гипертонической болезни, хронического пиелонефрита с частыми обострениями,

гипотиреоза, хронического гепатита В, представлена в 71,0% наблюдений. У 20% женщин (30/150) в прекоцепционном периоде выявлен грипп и ОРВИ. Согласно начальным условиям планирования клинического исследования у женщин II (сравнения) группы ЭГП не было.

Течение гестации осложнилось у 100% беременных I (основной) группы, на каждую беременную пришлось в среднем 2,9 осложнений. Анализ частоты акушерской патологии в основной группе (таблица 7) показал, - наиболее часто диагностированы ХПН (100,0%), ранний токсикоз различной степени тяжести (59,3%), угроза прерывания беременности и преждевременных родов (56,7%, причем у 1/3 женщин угроза прерывания отмечалась с I триместра), преэклампсия (35,3%), маловодие (20,7%).

Таблица 7 – Частота гестационных осложнений у женщин группы высокого риска декомпенсации ХПН

Шифр по МКБ-10	Осложнения	I группа (n=150)	
		Абс. число	%
O21.0	Ранний токсикоз	89	59,3
O20.0	Угроза прерывания беременности	58	38,7
O47.0	Угроза преждевременных родов	27	18,0
O60	Преждевременные роды	19	12,7
O14.0	Преэклампсия умеренная	48	32,0
O14.1	Преэклампсия тяжелая	5	3,3
O44	Предлежание плаценты	6	4,0
O41	Маловодие	31	20,7
O43	ХПН различной степени тяжести:	150	100,0
	➤ I степень (дисфункция плаценты)	41	27,3
	➤ II степень (декомпенсированная ПН):	100	66,7
	- II А степень	6	4,0
	- II Б степень	23	15,3
	- II В степень	71	47,3
	➤ III степень (прогрессирующая декомпенсированная ПН)	9	6,0
	➤ IV степень тяжести (критическая ПН)	0	0
ВСЕГО		433	288,7

Анализ течения беременностей у 150 женщин высокого риска развития декомпенсации ПН показал, что реализация ХПН различной степени тяжести имела место в 100% наблюдений, что подтверждает прогностическую значимость шкалы для выявления беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН.

Дисфункция плаценты (I ст. тяжести) диагностирована в 27,3% (41/150), при этом, исходя из сущностного понятия данной степени тяжести ПН, патология плода отсутствовала. В остальных 72,7% (109/150) реализовались тяжёлые формы ПН – II ст. тяжести (ДПН) и III ст. тяжести (прогрессирующая ДПН). IV ст. тяжести (критическая ПН) не была реализована ни в одном из наблюдений. ХПН была диагностирована у беременных из I (основной) группы как изолировано, так и в сочетании с умеренной и тяжёлой преэклампсией (ПЭ), выявленная только у беременных с тяжёлыми формами ПН.

Анализ методов родоразрешения (таблица 8), показал, что роды «per vias naturales» имели место в 22,7% (34/150), абдоминальное родоразрешение - в 77,3% (116/150), из них плановое оперативное родоразрешение – в 46,0%, экстренное кесарево сечение – в 31,3%.

Таблица 8 - Методы родоразрешения беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН

Шифр по МКБ-10	Методы родоразрешения	I группа (n=150)		II группа (n=30)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
O80	<i>Роды «per vias naturales»:</i>	34	22,7	30	100,0
	Самопроизвольные	29	19,3	30	100,0
	Индукцированные	5	3,3	0	0
O82	<i>Абдоминальное родоразрешение:</i>	116	77,3	0	0
	Плановое	69	46,0	0	0
	Экстренное	47	31,3	0	0

Показаниями к операции кесарева сечения явились: ХГП, сочетание ЗРП и ХГП, предлежание плаценты, косое и поперечное положение плода, нарастание тяжести ПЭ, рубец на матке, тазовое предлежание плода, резистентные к лечению (неустраняемые) аномалии родовой деятельности, а также сочетанные показания.

У беременных группы сравнения (n=30) роды протекали через естественные родовые пути без осложнений, что явилось следствием физиологического течения беременности у соматически здоровых женщин.

Изучение течения родов «per vias naturales» беременных высокого риска декомпенсации ХПН (n=34) позволило выявить ряд неблагоприятных интранатальных факторов (таблица 9). Течение родов осложнилось в 100%, причем на каждую беременную приходилось 2,6 интранатальных осложнений.

Таблица 9 - Осложнения в родах и раннем послеродовом периоде у обследованных беременных женщин

№ п/п	Осложнения	I группа (n=34)		II группа (n=30)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
1	<i>Несвоевременное излитие околоплодных вод:</i>				
	Преждевременное излитие околоплодных вод	9	26,5	0	0
	Раннее излитие околоплодных вод	7	20,6	2	6,7
2	<i>Аномалии родовой деятельности:</i>				
	Патологический прелиминарный период	12	35,3	0	0
	Первичная слабость родовой деятельности	8	23,5	0	0
	Вторичная слабость родовой деятельности	1	2,9	1	3,3
	Дискоординированная родовая деятельность	2	5,9	0	0
	Чрезмерно сильная родовая деятельность	1	2,9	0	0
3	<i>Гипотония матки</i>	3	8,8	0	0
4	<i>Родовой травматизм матери</i>	22	64,7	5	16,7
5	<i>Аномалии отделения плаценты по типу плотного прикрепления (placenta adhaerens)</i>	4	11,8	0	0
6	<i>Хирургические вмешательства:</i>				
	Амниотомия	10	29,4	0	0
	Вакуум-экстракция	2	5,9	0	0
	Акушерские щипцы	1	2,9	0	0
	Ручное обследование полости матки	7	20,6	0	0
ВСЕГО		89	261,7	8	26,7

Проведённый анализ течения пуэрперального периода обследованной когорты женщин показал, что беременные группы высокого риска декомпенсации ХПН, чаще имели осложнения, относительно группы сравнения ($p < 0,05$). Кроме того, имело место сочетание осложнений у 11 женщин основной группы (пациентки с субинволюцией матки, гипогалактией), чего не отмечалось в группе сравнения. Наглядно количественные данные отражены в таблице 10. На наш взгляд, именно общность морфогенеза плаценты, маммогенеза и лактогенеза обуславливают нарушение становления лактации у женщин с плацентарными нарушениями.

Таблица 10 - Пуэрперальные осложнения у беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН

Шифр по МКБ-10	Осложнения	I группа (n=150)		II группа (n=30)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
N 85.3	Субинволюция матки	24	16	0	0
N 85.7	Гематометра	7	4,7	0	0
N 71	Послеродовый эндомиометрит	4	2,7	0	0
O 92.4	Гипогалактия	92	61,3	2	6,7
Сочетанные осложнения		11	7,3	0	0
ВСЕГО		138	92,0	2	6,7

Следовательно, анализ медико-социальных характеристик выявил, что на 1 беременную основной группы, согласно прогностической шкале значимых факторов риска декомпенсации ПН, приходилось в среднем: действующих факторов риска - 4,9, значение суммарного диагностического коэффициента - 8,8. Беременные основной группы в 100% имели неблагоприятные социально-бытовые факторы и условия труда, предусмотренные прогностической шкалой факторов риска. Акушерский анамнез был отягощен у 100% женщин, при этом прогностические факторы декомпенсации ХПН выявлены у 66%. Прогностически значимые гинекологические заболевания встречались в 54,8% наблюдений. Экстрагенитальные заболевания наблюдались у 98,7% беременных, при этом ЭГП как фактор риска тяжёлых форм ХПН согласно прогностической шкале, - у 71%. Течение гестации и послеродовой период были осложнены в 100% наблюдений.

По нашему мнению, именно дезорганизация, срыв взаимодействий в единой, динамичной и функциональной СМПП на протяжении от начала беременности до родоразрешения обуславливают высокую частоту реализации патологии плода, ассоциированной с ХПН, осложнений родов и пуэрперия у женщин, угрожаемых по развитию декомпенсации ПН.

2.3. Инструментальные и лабораторные методы исследования фетоплацентарного комплекса

Динамическое наблюдение и обследование женщин во время гестации проводилось комплексно. Согласно стандартам ведения беременности использованы общеклинические, лабораторно-диагностические, неинвазивные инструментальные и морфологические методы исследования. Дополнительно диагностика ПН и степени её тяжести осуществлялась путём динамического контроля показателей состояния ФПК, включая методы иммуноферментного, иммунофлуоресцентного и биохимического анализов.

Инструментальные методы исследования. Для расширенного антенатального мониторинга состояния ФПК использован фетальный монитор «Corometrics-259» GE Healthcare (Индия), автоматизированный компьютерный кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия), ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия) с конвексными датчиками частотой 3–7 МГц по трансабдоминальной методике.

Определение *РСССП* осуществлялось антенатально методом визуального анализа не прямой КТГ с учётом пятибалльной оценочной шкалы, рекомендованной И.С. Сидоровой и соавт. (2009). При регистрации диагностического *ИПСП* применялась антенатальная программа автоматизированного кардиотокографа по четырём балльной системе. ИПСП в диапазоне от 0 до 1,0 свидетельствовал о здоровом состоянии плода. ИПСП больше 1,0 соответствовал нарушенному состоянию плода. Трансабдоминальное

УЗИ проводилось с целью диагностики степени тяжести ХПН и состояния плода (сердечной деятельности, дыхательных движений, двигательной активности, тонуса), его фетометрии, состояния матки, плаценты (место прикрепления, структура и оценка степени зрелости согласно классификации Р.А. Grannum) и околоплодных вод (с определением индекса амниотической жидкости). *Исследование гемодинамики в СМПП* проводилось путём оценки кровотоков в МАР, артериях пуповины, СМА и аорте плода. Кровотоки в МАР, располагающихся под острым углом к бифуркации общей подвздошной артерии над суправагинальной частью шейки матки, изучались с двух сторон с применением дуплексного режима и режима ЦДК. Оценка кровотоков в артериях пуповины выполнялась в области её средней части в состоянии покоя плода при угле инсонации не превышающем 60^0 . Мозговая гемодинамика плода изучалась путём визуализации сосудов виллизиева круга – СМА с применением режима ЦДК в строго аксиальной плоскости головки с углом инсонации максимально приближенным к 0^0 . Определение численных параметров уголнезависимых показателей сосудистой резистентности (S/D, RI, PI) выполнялось в автоматизированном и ручном режимах ультразвуковой системы в сопоставлении с нормограммами для конкретного срока гестации.

Лабораторно-диагностические методы исследования осуществлялись с помощью метода флуоресцирующих антител (МФА) и иммуноферментного анализа (ИФА) согласно методикам производителя. Забор сывороток крови проводили после кубитальной венопункции по стандартной методике натошак в стерильные одноразовые пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой [Карпищенко А.И., 2014].

Для идентификации субпопуляции лимфоцитов по кластеру дифференцировки CD95+ (*Л* CD95+) и CD25+ (*Л* CD25+) использовали МФА с использованием моноклональных антител к CD95+ и к CD25+ - поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS fragment antigen binding (Fab фрагментами) антимышиных иммуноглобулинов производства НПЦ «МедБиоСпектор» (Россия). Иммунофенотипирование лимфоцитов

осуществлялось методом лазерной проточной цитометрии. Количество субпопуляции лимфоцитов определялось с помощью полностью интегрированного многоканального проточного цитофлуориметра FACSCALIBUR (BD Biosciences, США). Уровень $\Phi\text{НО}\alpha$ определяли методом ИФА с применением наборов моноклональных антител с антигенной специфичностью к $\Phi\text{НО}\alpha$, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (Россия). Уровни ангиогенных факторов определяли методом ИФА с применением готовых иммуноферментных наборов реагентов для количественного определения $\Phi\text{РП}$ и СЭФР фирмы «P&D SYSTEMS» (Великобритания). Для иммуноферментного определения концентрации *общего* IgE использовали набор тест-систем производства Beckmen Coulter и автоматический иммунохимический анализатор «Access 2» Beckmen Coulter (США). Уровень ПАМГ определяли методом ИФА с применением наборов реагентов ПАМГ Фертитест, выпускаемых ООО «Диатех-ЭМ» (Россия). ПЩФ определялась с использованием биохимического анализатора "ULTRA" и реагентов, выпускаемых фирмой «Коhe» (Финляндия). Концентрацию HЭ определяли с помощью диагностической тест-системы EIA-1612 «DRG Free Estriol ELISA» (Германия) методом твердофазного ИФА. Детекция ΦH проводилась в плазме крови при помощи твердофазного ИФА с помощью коммерческих диагностических тест-систем производства ЗАО «НВО Иммунотех» (Россия). Определение уровня фракции фетального гемоглобина (HbF) проводилось на автоматическом анализаторе ABL 800 FLEX «RADIOMETER MEDICAL» (Дания). Ассоциированный с беременностью плазменный белок А плацентарного происхождения (PAPP-A) определяли при помощи автоматического иммунохимического анализатора «KRYPTOR Compact PLUS» с технологией TRACE и наборов реагентов BRAHMS PAPP K-CAL фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Германия).

Обследование новорождённых осуществлялось сразу после рождения при адекватном температурном режиме на специальном столике под нагревательной лампой при участии неонатологов и неонатологов-реаниматологов. Для оценки состояния новорождённого использовалась шкала V. Apgar на первой и пятой

минутах жизни. Состояние новорождённого считалось удовлетворительным при суммарной оценке 8-10 баллов. Легкая степень гипоксии диагностировалась при оценке в 6-7 баллов, средняя степень - при оценке в 4-5 баллов, тяжелая - при оценке в 1-3 балла. ХГП также подтверждалась после рождения при комплексном анализе данных прямых показателей гипоксии: кислотно-основного состояния (концентрация свободных водородных ионов (водородный показатель) - pH), и газового статуса крови плода (показатели парциального давления кислорода - pO_2 , и углекислого газа - pCO_2), являющиеся наиболее информативными для диагностики расстройств гипоксического генеза [Лашина Н.Б., 2012; Proietti F. et al., 2016]. Материалом для исследования служила проба крови из артерии и вены пуповины плода после рождения. Кровь получали до первого вдоха новорождённого путем пункции сосудов срединного участка пуповины иглой, подсоединенной к гепаринизированному капилляру без воздушных прослоек. Заявленные диагностические маркеры определялись согласно методике производителя на газовом анализаторе ABL 800 FLEX «RADIOMETER MEDICAL» (Дания). Нормативными показателями кислотно-основного состояния и газового состава крови плода при рождении считали: в вене пуповины – pH = 7,35; pO_2 = 36,0 мм рт.ст.; pCO_2 = 40,0 мм рт.ст.; в артерии пуповины - pH=7,25; pO_2 = 25,0 мм рт.ст.; pCO_2 = 45,0 мм рт.ст. Критерием корректного забора являлась вено-артериальная разница значений кислотно-основного состояния проб пуповинной крови более 0,02 [Луканская Е.Н. и соавт., 2014]. ХГП подтверждалась при pH в крови артерии пуповины $\leq 7,2$; $pCO_2 > 45$ мм рт.ст. [Луканская Е.Н., 2014].

При определении содержания в пуповинной крови про- и антиапоптотических факторов кровь получали из вены пуповины до отделения плаценты. Оценивали функциональную активность лимфоцитов по кластеру дифференцировки CD95+ и CD25+, провоспалительного цитокина – ФНО α . Полученную пуповинную кровь хранили в темном месте при $t=22-23^0$ С и подвергали анализу не позднее 15 часов после забора.

Параметры физического развития новорождённых оценивали сразу после

рождения по нормативным перцентильным таблицам с учётом гестационного возраста [Дементьева Г.М., 2000], массо-ростовым соотношениям: индексу Кетле I для новорождённых (массо-ростовой коэффициент) [масса тела (г)/длина (см)]; пондераловому индексу [масса тела (г) x 100]/длина (см)³]. ЗРП подтверждалась после рождения при отклонении фетометрических постнатальных показателей новорождённых менее 10-го перцентиля в соответствии с номограммами или на 2 и более сигмальных отклонения от должных для данного срока гестации; значениях массо-ростового коэффициента менее 60 (индекс Кетле I от 55 включительно до 60 интерпретировался как гипотрофия I степени, от 50 включительно до 55 – гипотрофия II степени, менее 50 – гипотрофия III степени) и пондералового индекса менее 2,37 [Володин Н.Н., 2013]. При оценке состояния новорождённых учитывалось течение раннего неонатального периода.

Морфологическое исследование плацент проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (заведующий отделением - А.А. Громилин). Дополнительно микропрепараты плацент консультировались заведующей патологоанатомическим отделением ГБУЗ СО «СГДКБ № 1 им. Н.Н. Ивановой», к. м. н. В.А. Плоховой. При морфологическом исследовании учитывались рекомендации А.П. Милованова (2009). Макроскопическая характеристика последа состояла из оценки его массы, объёма, площади маточной поверхности, дольчатости, консистенции, длины пупочного канатика, оценки оболочек. Микроскопию плацент проводили после окрашивания серийных срезов гематоксилином и эозином, фуксином и пикриновой кислотой по Ван Гизону. Предварительно препараты плаценты фиксировались в водном растворе формальдегида, стабилизированного гидроксидом метила. При гистологии оценивалось соответствие плаценты гестационному сроку, нарушение созревания и ветвления ворсин, неспецифические изменения (инволютивно-дистрофические изменения, компенсаторные реакции, расстройства кровообращения) и морфо-функциональное состояние последа. В работе использован стереоскопический световой микроскоп «МИКРОМЕД МС-2-ZOOM вар. 2CR» (Китай) с видеоокуляр.

2.4. Методология исследования суточного биоритмостаза плода

При разработке способа ранней диагностики ХГП организация биоритмологического исследования и группировка периодов ритмов по диапазонам соответствовала принципам и положениям Международного общества хронобиологов [Комаров Ф.И. Рапопорт С.И., 2000; Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г., 2012; Rivkees S.A., Nao H., 2010]. Все обследованные беременные в хронобиологическом отношении были синхронизированы по отношению к ритмам внешней среды.

При планировании временного ряда, в зависимости от организации наблюдений, различают продольные, поперечные и гибридные временные обследования [Чибисов С.М., Катинас Г.С., Рагульская М.В., 2013]. В нашем исследовании беременным женщинам для выявления биоритмологических особенностей в СМПП проводилось динамическое продольное обследование функционального состояния плода путём неинвазивного ритмометрического мониторинга показателей КТГ, УЗДГ кривых скоростей кровотоков в МАр, артерии пуповины, аорте и СМА плода с подсчётом S/D, определение типа синхронизации материнского и плодового кровотоков. При таком варианте исследования ряд формировался из наблюдений за одной беременной и её плодом, у которых исследуемый показатель измерялся последовательно во времени один раз на временную точку. Исследования проводились в течение 36 часов. Интервалы во времени между измерениями составляли 4 часа, начиная с 8 часов утра.

Исследование церебральной гемодинамики (СМА плода) с подсчётом индексов периферического сопротивления кривых скоростей кровотока (S/D, RI, PI) проводилось синхронно с проведением пробы с задержкой дыхания беременной [Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю., 2012; Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013], - до и после максимальной задержки дыхания беременной на глубоком вдохе; дополнительно данное обследование проводили с учётом биоритмостаза в 12.00 и 20.00 часов, когда выявляются диагностически значимые

минимальные и максимальные значения индексов сосудистого сопротивления в СМА. При повышении S/D, RI, PI в СМА плода после задержки дыхания по сравнению с исходными, до задержки дыхания, значениями показателей УЗДГ, проводимой в 12.00 и 20.00 часов, диагностировалась ХГП.

Для определения типов синхронизации в маточно-плацентарно-плодовом комплексе рассчитывали коэффициент синхронизации (Sf). При оценке межфункциональных связей выделяли 3 типа синхронизации: гиперсинхронный - $Sf > 3,5$; синхронный - $3,0 \leq Sf \leq 3,5$; асинхронный - $Sf < 3,0$. Гипоксия плода подтверждалась после рождения - оценкой состояния новорождённого по шкале Апгар и путём определения показателей кислотно-основного состояния и газового статуса пуповинной крови плода. Информативность предлагаемого способа диагностики ХГП подтверждалась путём расчета тестов клинической эпидемиологии.

2.5. Статистическая и математическая обработка полученных данных

Статистическая и математическая обработка числовых результатов исследования осуществлялась на персональном компьютере AMD Athlon II в среде Windows XP с использованием лицензионного пакета программ «Microsoft Office Word-2010», «Microsoft Office Excel-2010» и специализированного статистического лицензированного программного обеспечения SPSS Statistics версия 21 (лицензия № 20130626-3). В работе использованы методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа (в параметрическом и непараметрическом вариантах), логистической регрессии, ROC-анализа и дискриминации [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012; Петри А., Сэбин К., 2015]. Различия между сравниваемыми величинами, независимо от способа анализа данных, считались статистически значимыми, при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ количественных признаков начинали с исследования закона

распределения с применением графических и аналитических методов - гистограммы распределения, критериев согласия Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса, показателей асимметрии и эксцесса. Наличие отклонений от нормального распределения некоторых количественных показателей обусловило логарифмическое их преобразование, а также применение непараметрических методов статистического анализа данных. При нормальном (гауссовском) распределении для каждого изучаемого количественного параметра проводилось вычисление средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (σ). Сравнения нескольких групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим применением критерия Тьюки для попарного сравнения групп или поправки на множественные сравнения Бонферрони. Для сравнения двух независимых выборок и связанных совокупностей рассчитывались статистические различия между показателями (p) с учётом критерия Стьюдента-Фишера (t). При отклонении от нормального закона распределения в качестве дескриптивных статистик проводили вычисление медианы (Me) – квартиль 50%, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей [$Q1$ - $Q3$]. Для сравнения непараметрических показателей использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса.

Для проверки статистической значимости различий категориальных переменных оценивался критерий согласия χ^2 Пирсона (хи-квадрат). В ряде наблюдений (для сравнения малых выборок, для таблиц сопряжения размерностью 2×2) дополнительно использовали χ^2 с поправкой на непрерывность (Йейтс χ^2 - тест), а так же критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие и точный критерий Фишера (критерий Фишера-Ирвина). Для выявления степени взаимосвязи между показателями применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена (r).

Для выявления характера ритмов при проведении хрономедицинских исследований применяли теорему Котельникова–Шенона с последующим использованием метода быстрого преобразования Фурье. Анализ хронограмм (спектра временного ряда) осуществлялся путём оценки показателей, характерных

для любого цикла колебаний: мезор (M_z), амплитуда (A_m), акрофаза (A_k) и батифаза (B_t). M_z – среднее значение параметра за цикл, около которого происходят ритмические колебания; A_m – отклонение максимума значения параметра от M_z (т.е. разница между максимальным значением параметра и его средним уровнем); фаза – момент цикла (время), когда регистрируется конкретная величина параметра. A_k — фаза цикла, когда значение параметра максимально (т.е. время наступления максимального значения показателя). B_t – фаза цикла, когда значение параметра минимально (т.е. время наступления минимального значения показателя). Для определения типа синхронизации МПК и ППК рассчитывали коэффициент синхронизации (S_f), представляющий собой величину, обратно пропорциональную коэффициенту вариабельности модулирующих частот в спектрах, регистрируемых функциональных показателей матери и плода: $S_f = 1/V$, где V – коэффициент вариабельности отношения модулирующих частот T_1/T_2 , где T – длина наибольшего периода в спектре.

Для прогнозирования нарушенного состояния плод, ассоциированного с ХПН, с применением одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность отдельных показателей. Для расчёта вероятности развития патологии плода у беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН построены модели логистической регрессии с помощью многомерного анализа данных, который выбирает несколько наилучших параметров из предложенного набора (компьютерный алгоритм пошагового включения или исключения). Модели логистической регрессии в общем виде имеют вид:

$$\ln \frac{p}{1-p} = b_1 X_1 + \dots + b_k X_k + b_0$$

где: $b_1 \dots b_k$ - коэффициенты регрессии, рассчитанные с помощью бинарной логистической регрессии; $X_1, X_2 \dots X_k$ – значения независимых переменных (лабораторных параметров); b_0 - константа регрессионного уравнения.

Если логистически преобразованный шанс исхода обозначить Z , алгоритм расчета имеет вид:

$$Z = b_1 X_1 + \dots + b_k X_k + b_0$$

Вероятность развития патологии плода можно вычислить:

$$p = \exp(z)/(1+\exp(z)) \text{ или } p = \frac{e^z}{1+e^z} = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

где: $e = 2,72$ – основание натуральных логарифмов; Z – промежуточная величина.

Для подтверждения информационной ценности (качества) отдельных параметров и моделей логистической регрессии использовали ROC-анализ с построением ROC-кривой и определением площади под ней (AUC - area under the curve). При значении AUC=0,9-1,0 – качество отличное; AUC=0,8-0,9 – очень хорошее; AUC=0,7-0,8 – хорошее; AUC=0,6-0,7 – среднее; AUC=0,5-0,6 – неудовлетворительное. Анализ характеристических кривых позволяет выбрать оптимальные пороговые значения (точки разделения - CutOff) изучаемых показателей, или пороговую вероятность (P) с наиболее приемлемыми показателями чувствительности и специфичности. С целью оценки влияния показателей на формирование патологии плода, ассоциированной с ХПН, вычисляли отношение шансов (ОШ) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ).

Для решения задач классификации использован дискриминантный анализ, основанный на построении дискриминантных функций в виде линейных комбинаций переменных, обеспечивающих наилучшее разделение групп, при этом применяли пошаговый отбор параметров, основанный на уменьшении лямбды Уилкса. Принадлежность наблюдения к той или иной группе осуществляли с помощью линейных классификационных функций Фишера (D_k), вычисляемых как линейные комбинации найденных статистическим пакетом коэффициентов (b_{ik}) и значений признака, по которому ведут классификацию:

$$D_k = \sum_{i=0}^n b_{ik} X_i$$

где: X_i - значение признака, по которому ведут классификацию; k - число классифицируемых состояний; b_{ik} - коэффициент линейной классификационной функции Фишера; n - число признаков, по которым ведут классификацию. Для какого класса получали наибольшее значение классификационной функции Фишера, к той группе и относили наблюдение.

Прогностическая и диагностическая значимость рассчитывалась с применением тестов клинической эпидемиологии в соответствии с рекомендациями Г.П. Котельникова и А.С. Шпигеля (2012). Были определены важнейшие операционные характеристики – Se и Sp; а так же вспомогательные критерии информативности – +PV, -PV и P. Для вычисления указанных показателей использовали способ построения четырехпольной таблицы сопряженности (латинский квадрат):

Четырехпольная таблица

		Осложнения беременности, нарушение состояния плода		
		Присутствует	отсутствует	
тест	положительный	a	b	ab
	отрицательный	c	d	cd
		ac	bd	

Чувствительность (Se) – доля истинноположительных результатов среди беременных с нарушенным состоянием плода: $Se = a / (a + c)$. Специфичность (Sp) – доля истинноотрицательных результатов среди беременных без нарушенного состояния плода: $Sp = d / (b + d)$. Предсказательная вероятность положительного результата (+PV) – доля истинноположительных результатов среди всех положительных результатов: $+PV = a / (a + b)$. Предсказательная вероятность отрицательного результата (-PV) - доля истинноотрицательных результатов среди всех отрицательных результатов: $-PV = d / (c + d)$. Диагностическая точность метода (P) – доля истинных результатов среди всех результатов: $P = (a + d) / (a + b + c + d)$.

3. Результаты собственных исследований

3.1. Реализация задержки роста и хронической гипоксии плода у беременных группы высокого риска по тяжёлым формам хронической плацентарной недостаточности

Основными клиническими проявлениями и исходами ХПН являются ХГП и ЗРП различной степени тяжести, которые оказывают значимое влияние на состояние и онтогенетическое развитие новорождённого. Координированная работа биологического маточно-плацентарно-плодового комплекса, сложный динамический процесс роста и развития плода обеспечивается адекватной и достаточной кислородной перфузией, а внутриутробная гипоксия является универсальным повреждающим фактором в функциональной СМПП [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Луканская Е.Н., 2014; Савельева Г.М. и соавт., 2015; Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N., 2012; Gardosi J. et al., 2013]. В доступной литературе мы не встретили исследований по изучению частоты сочетания хронической гипоксии у плодов с задержкой их роста при ХПН. Поэтому была поставлена задача, провести оценку наличия и частоты ХГП при задержке и нормальном росте плода у женщин с ПН, а так же ретроспективно сопоставить перинатальные исходы с данными антенатальной диагностики степени тяжести ПН и патологии плода во время беременности.

Проанализированы клинические, лабораторно-инструментальные данные обследования 150 беременных высокого риска развития тяжёлых форм ХПН (I (основная) группа) в сроке 28-38 нед. гестации и их плодов на предмет наличия у них задержки роста и внутриутробной гипоксии. II группу (сравнения) составили 30 женщин с физиологическим течением гестации, нормальным состоянием плода и благоприятными перинатальными исходами. Результаты обследования беременных основной группы с применением комплексной балльной шкалы диагностики степени тяжести ХПН с расчетом итогового показателя показали, что

реализация ХПН различной степени тяжести имела место в 100%. После родоразрешения все наблюдения ХПН подтверждены гистологическим исследованием плацент (ХПН I ст. выявлена в 21,8% наблюдений, II ст. – в 69,6%, III ст. – в 8,6%). ХПН диагностирована у беременных, как изолировано, так и в сочетании с ПЭ. Это позволило ретроспективно выделить две подгруппы: I подгруппу составили 97 беременных с изолированной ХПН (64,7%); II подгруппу составили 53 женщины с ХПН в сочетании с ПЭ различной тяжести (35,3%). У всех женщин ФПК обследован в динамике гестации в соответствии с пятью диагностическими критериями комплексной балльной шкалы диагностики степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя (несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода, оценочная диагностическая шкала ПН, степень нарушения МППК, ИПСП, РСССП).

Отставание данных УЗ-фетометрии различной степени тяжести в антенатальном периоде выявлено у 57,3% беременных (86/150) с гемодинамическими нарушениями и без таковых. ЗРП I ст. тяжести диагностирована в 24,7% (37/150), ЗРП II ст. – в 27,3% (41/150), ЗРП III ст. – в 5,3% (8/150). Отсутствие отставания данных УЗ-фетометрии имело место у 42,7% беременных (64/150). Частота несоответствия УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода в обозначенных подгруппах представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Частота несоответствия данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода в основной группе беременных

Степень несоответствия (нед.)	I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отставание данных УЗ-фетометрии на 1-2 нед.	26	26,8	11	20,8	37	24,7
Отставание данных УЗ-фетометрии на 3-4 нед.	21	21,6*	20	37,7	41	27,3
Отставание данных УЗ-фетометрии более 4 нед.	5	5,2	3	5,7	8	5,3

* – разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=4,465$, $p<0,05$).

Данные обследования с применением оценочной диагностической шкалы степени тяжести ПН с ультразвуковым компонентом (по 7 параметрам: размеры плода, сердечная деятельность плода, дыхательные движения плода, двигательная активность плода, тонус плода, состояние плаценты, объём околоплодных вод) и лабораторной составляющей (уровни МЭД, МА, ПАМГ, ФРП), отражающие структурно-функциональные изменения ФПК, представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Частота структурно-функциональных нарушений ФПК согласно балльной оценке диагностической шкалы степени тяжести ХПН

Балльная оценка по диагностической шкале степени тяжести ХПН	I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
5 - 4,6 баллов	0	0	0	0	0	0
4,5 - 3,6 баллов	31	31,9*	4	7,5	35	23,4
3,5 - 2,1	62	64,0**	42	79,3	104	69,3
2,0 - 0 баллов	4	4,1	7	13,2	11	7,3

* – разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=11,417$; $p<0,01$); ** - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=3,934$; $p<0,05$);

Согласно полученным данным, у 23,3% беременных женщин основной группы (35/150) выявлены изменения лабораторно-инструментальных данных, свойственных компенсаторным реакциям - 4,5-3,6 балла согласно оценочной диагностической шкале ПН; у остальных 76,7% (115/150) структурно-функциональные изменения в ФПК были значительно выражены - 3,5 балла и менее согласно оценочной диагностической шкале ПН, что соответствовало тенденции к декомпенсации ПН, ДПН и прогрессирующей ДПН. Анализ балльной оценки в I и II подгруппах показал более выраженные изменения лабораторно-инструментальных показателей во II подгруппе.

Анализ гемодинамических нарушений в МПК и ППК показал, что их реализация наблюдалась у 62,0% беременных высокого риска декомпенсации ХПН (93/150). IА ст. гемодинамических нарушений была выявлена у 8,7% беременных (13/150); IБ ст. – в 12,6% (19/150); II ст. – в 24,0% (36/150); III ст. – в

16,7% (25/150); IV ст. – не выявлена. Данные по частоте нарушения кровотоков при ЗРП свидетельствуют о том, что они имели место у 91,9% женщин с ЗРП (79/86). Гемодинамические изменения диагностированы у 83,8% беременных с ЗРП I степени (31/37) и у 97,9% беременных с ЗРП II и III степени (48/49). Нарушений гемоциркуляции в МПК и ППК не выявлено в 38,0% (57/150) среди беременных основной группы. Среди беременных с ЗРП у 8,1% женщин (7/86) не диагностировано гемодинамических изменений, что соотносилось с ЗРП I степени в 6 наблюдениях и с ЗРП II степени в 1 наблюдении. Данные по частоте реализации гемодинамических нарушений в МПК и ППК в обследованных подгруппах представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Частота гемодинамических нарушений в ФПК основной группы беременных

Степень нарушения кровотоков	I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
IA степень	10	10,3	3	5,7	13	8,7
IB степень	8	8,2*	11	20,7	19	12,6
II степень	24	24,7	12	22,7	36	24,0
III степень	12	12,3	13	24,5	25	16,7
IV степень	0	0	0	0	0	0
Всего нарушений кровотоков	54	55,7**	39	73,6	93	62,0

* - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=4,622$, $p<0,05$); ** - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=4,669$, $p<0,05$).

Частота реализации нарушений состояния плода, по данным антенатальной КТГ с оценкой ИПСП, среди обследованных подгрупп беременных основной группы представлена в таблице 14. Среди беременных группы высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН у 31,3% (47/150) выявлялся ИПСП от 0 до 1,0, что свидетельствовало о наличии у них «здорового плода». У остальных 68,7% (103/150) ИПСП был больше 1,0, что свидетельствовало о «нарушенном состоянии плода». «Начальные нарушения состояния плода» (ИПСП от 1,0 до 2,0) диагностированы у 19,4% беременных (29/150), «выраженные нарушения

состояния плода» (ИПСП от 2,1 до 3,0) – у 49,3% (74/150). «Резко выраженных нарушений состояния плода» (ИПСП от 3,1 до 4,0) не диагностировано.

Таблица 14 - Интегральный показатель состояния плода (по данным КТГ) у беременных основной группы

ИПСП	I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
0 < ИПСП < 1,0	34	35,1	13	24,5	47	31,3
ИПСП > 1,0:	63	64,9	40	75,5	103	68,7
1,0 ≤ ИПСП < 2,0	21	21,6	8	15,1	29	19,4
2,0 ≤ ИПСП < 3,0	42	43,3*	32	60,4	74	49,3
3,0 ≤ ИПСП < 4,0	0	0	0	0	0	0

* - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=3,999$, $p<0,05$).

Результаты кардиотокографического обследования плодов у беременных основной группы, проводимой согласно комплексной балльной шкале диагностики степени тяжести ПН с расчётом итогового показателя, представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Результаты балльной оценки РСССП у беременных основной группы

Балльная оценка РСССП	I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
5-4 баллов	39	40,2*	8	15,1	47	31,3
3 балла	54	55,7	38	71,7	92	61,4
2 балла	4	4,1	7	13,2	11	7,3
1-0 баллов	0	0	0	0	0	0

* - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=8,912$, $p<0,05$).

Данные по РСССП свидетельствовали о преобладании балльной оценки «3 балла и менее», которая имела место у 68,7% (103/150), что соответствует: 3 балла

– умеренному нарушению реактивности, 2 балла – выраженному нарушению реактивности [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009]. Оценка РСССП (3 балла и менее) как один из критериев диагностики антенатальной гипоксии использована в сочетании с ИПСП (2 и более). По данному диагностическому критерию ХГП выявлена у 49,3% беременных (74/150).

В основной группе беременных (n=150) ЗРП выявлена в 57,3% (86/150), не выявлена в 42,7% (64/150); ХГП была выявлена в 68,7% (103/150), не выявлена – в 31,3% (47/150).

При анализе перинатальных исходов у беременных I (основной) группы все наблюдения ЗРП подтверждены после рождения - 57,3% (86/150): из них ЗРП (гипотрофия) I степени тяжести выявлена в 39,5% (34), ЗРП II степени – в 52,3% (45), ЗРП III степени – в 8,2% (7). Структура степени тяжести внутриутробной задержки роста у новорождённых от матерей основной группы представлена на рисунке 2.

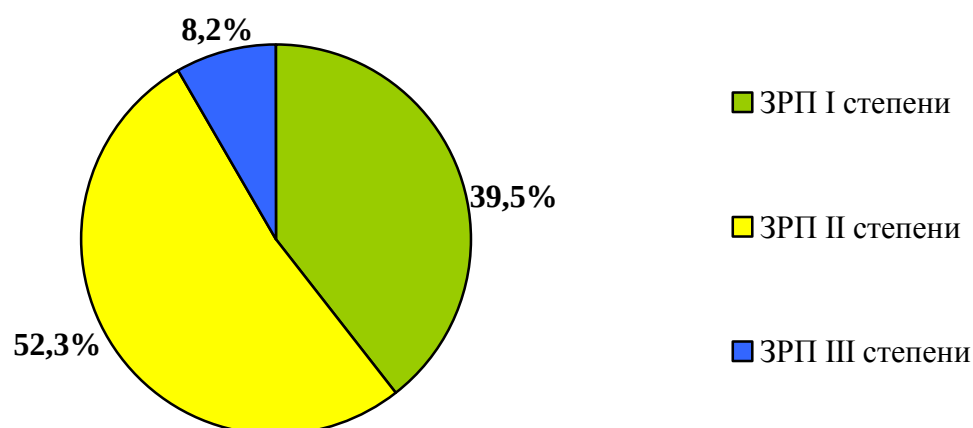


Рисунок 2 - Структура степени тяжести внутриутробной задержки роста у новорождённых от матерей основной группы.

По данным обследования новорождённых частота реализации нарушений трофической функции плаценты (ЗРП) у беременных I и II подгрупп представлены в таблице 16. Внутригрупповой анализ данных по I и II подгруппам показал наличие статистически значимой разницы по частоте реализации ЗРП II степени. В подгруппе беременных с изолированной ПН, по отношению к

подгруппе с сочетанием ПН и ПЭ, ЗРП II степени встречалась достоверно реже (23,7% и 41,5%, $p < 0,05$). Достоверных отличий по частоте реализации ЗРП I степени (25,8% и 17,0%, $p > 0,05$) и ЗРП III степени (4,1% и 5,7%, $p > 0,05$) не выявлено.

Таблица 16 - Частота реализации нарушения трофической функции плаценты у беременных основной группы

Патология плода		I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Задержка роста плода:	I степени	25	25,8	9	17,0	34	22,7
	II степени	23	23,7*	22	41,5	45	30,0
	III степени	4	4,1	3	5,7	7	4,7
	Всего:	52	53,6	34	64,2	86	57,3

* - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=5,170$, $p < 0,05$).

При анализе перинатальных исходов у беременных основной группы выявлено, что ХГП подтвердилась у 83,3% новорождённых (125/150): из них асфиксия лёгкой степени диагностирована у 39,2% (49), средней степени тяжести – у 52,0% (65), тяжёлой степени – у 8,8% (11). Асфиксия имела место изолировано (без ЗРП) у 30% новорождённых (45/150): из них лёгкой степени – у 53,3% (24), средней степени – у 46,7% (21). Асфиксия в сочетании с антенатальной задержкой роста диагностировалась у 53,3% новорождённых (80/150): из них асфиксия лёгкой степени зафиксирована в 31,3% (25), средней степени – в 55,0% (44), тяжёлой степени – в 13,7% (11). Клинические данные и результаты морфологического исследования последов позволили исключить патологию, приводящую к острой асфиксии (ПОНРП, нодулярный инфаркт и некроз плаценты, тромбоз сосудов пуповины, разрыв сосудов пуповины, истинный узел пуповины, выпадение петель пуповины и др.). Это позволило нам связать все наблюдения ХГП у беременных группы высокого риска по тяжёлым формам ПН с нарушением газообменной функцией плаценты при ХПН.

Отдельно проанализировано состояние 25 новорождённых (16,7%) без

внутриутробной хронической гипоксии: в 12,7% (19/150) патология плода отсутствовала; в 4,0% (6/150) имело место изолированное нарушение трофической функции плаценты в виде ЗРП I степени.

Отметим, - все наблюдения ХГП, выявленные антенатально, подтвердились после рождения, что доказывает правильность выбранных критериев антенатальной диагностики ХГП. Однако не все наблюдения ХГП, подтверждённые постнатально, были диагностированы на антенатальном этапе. Выявлено, что среди женщин с подтверждённой нарушенной газообменной функцией плаценты только у 82,4% (103/125) ХГП была диагностирована в период гестации. В остальных 17,6% случаев (22/125) ХГП не была выявлена во время беременности, несмотря на выбранные достаточно «жесткие» критерии, что составило 14,7% от всех беременных основной группы. Следовательно, выбранные критерии антенатальной диагностики имеют достаточно высокую чувствительность (82,4%).

Полученные данные подтверждают и актуализируют необходимость поиска более чувствительного и специфичного способа своевременной диагностики ХГП в антенатальном периоде, что позволит оптимизировать акушерскую тактику и снизить частоту гипоксически-ишемического ППЦНС плода и новорождённого.

Частота реализации нарушений трофической (ЗРП) и газообменной (ХГП) функций плаценты у беременных высокого риска по тяжёлым формам ХПН в I и II подгруппах сравнения представлена в таблице 17.

Анализ реализации нарушений трофической и газообменной функций плаценты у беременных высокого риска декомпенсации ХПН показал, что в основной группе патология плода, обусловленная ХПН, имело место в 87,3% (131/150). В I подгруппе (n=97) беременных, с изолированной ХПН, патология плода отсутствовала в 19,6% (что соответствовало всем 19 наблюдениям без патологии плода (100%) в I основной группе). У остальных 80,4% беременных (78/97) патология плода реализовалась в виде ЗРП и/или ХГП. Во II подгруппе (n=53) беременных, с ХПН в сочетании с ПЭ, патология плода реализовалась в 100% наблюдений.

Таблица 17 - Частота реализации нарушений трофической и газообменной функций плаценты у беременных основной группы

Патология плода		I подгруппа (n=97)		II подгруппа (n=53)		Всего (n=150)	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Задержка роста плода без хронической гипоксии		6	6,2	0	0	6	4,0
Задержка роста плода:	I степени	25	25,8	9	17,0	34	22,7
	II степени	23	23,7*	22	41,5	45	30,0
	III степени	4	4,1	3	5,7	7	4,7
	Всего:	52	53,6	34	64,2	86	57,3
Хроническая гипоксия плода		72	74,2***	53	100,0	125	83,3
Хроническая гипоксия плода без задержки роста		26	26,8	19	35,8	45	30,0
Сочетание задержки роста и хронической гипоксии плода:	ЗРП I степени и ХГП	19	19,6	9	17,0	28	18,7
	ЗРП II степени и ХГП	23	23,7*	22	41,5	45	30,0
	ЗРП III степени и ХГП	4	4,1	3	5,7	7	4,7
	Всего:	46	47,4**	34	64,2	80	53,3
ВСЕГО		78	80,4	53	100,0	131	87,3

*-разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=5,170$; $p<0,05$); ** - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=3,853$, $p<0,05$); *** - разница статистически значима по сравнению со II подгруппой ($\chi^2=16,392$, $p<0,05$).

ЗРП различной степени тяжести во II подгруппе диагностировалась в 1,2 раза чаще, чем в I подгруппе. При этом I ст. тяжести ЗРП встречалась в 1,5 раза чаще среди беременных с изолированной ПН (I подгруппа), нежели среди беременных с сочетанием ПН и ПЭ (II подгруппа). ЗРП II ст. и III ст. тяжести диагностировалась в 1,7 раз чаще во II подгруппе, что закономерно (данные статистически значимы только для ЗРП II степени, $p<0,05$). ХГП различной степени тяжести во II подгруппе реализовалась в 1,3 раза чаще, чем в I подгруппе. ХГП без ЗРП встречалась в 1,3 раза чаще во II подгруппе. Однако ЗРП без ХГП имела место только у беременных I подгруппы – 6 беременных, что соответствует

4,0% наблюдений среди беременных основной группы, 6,2% наблюдений среди беременных I подгруппы, 6,9% от всех ЗРП и 17,6% от всех ЗРП I ст. тяжести. Сочетание ЗРП и ХГП во II подгруппе диагностировалось в 1,4 раза чаще, по сравнению с I подгруппой беременных, причем в основном за счет ЗРП II ст. тяжести ($p < 0,05$). Сочетание ЗРП I ст. тяжести с ХГП все же наблюдалось чаще в I подгруппе, но данные статистически не значимы ($p > 0,05$). Полученные данные вполне объяснимы, поскольку сочетание ПН и ПЭ, как наиболее серьёзных клинических вариантов осложнённого течения гестации, обуславливает большую частоту реализации нарушенного состояния плода в виде ЗРП и/или ХГП не только за счет структурно-функциональных изменений в плацентарном комплексе (ХПН), но и системных нарушений (ПЭ), действующих на плод опосредованно. Структура вариантов патологии плода у беременных высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН представлена на рисунке 3.

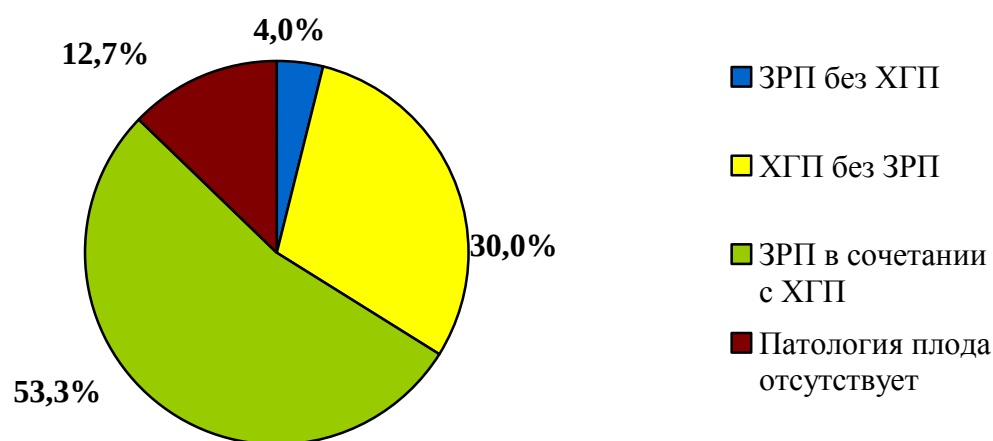


Рисунок 3 - Структура патологии плода у беременных высокого риска по тяжёлым формам ХПН.

Ретроспективный анализ сочетания ЗРП и ХГП показал, что хроническая гипоксия в 100% наблюдений выявлена при ЗРП II ст. и III ст. тяжести (52/52) и в 82,4% при ЗРП I ст. (28/34). Общая частота ХГП при ЗРП составила 93,1% (80/86) – таблица 18. Полученные данные доказывают сильную ассоциативную связь ХГП и ЗРП ($r=0,91$, $p < 0,05$).

Таблица 18 – Частота реализации нарушений газообменной функции плаценты у беременных с задержкой роста плода

Патология плода	Беременные с ЗРП (n=86)	
	Абс. чисто	%
Общее сочетание ЗРП и ХГП:	80	93,1
Сочетание ЗРП I степени и ХГП	28	82,4
Сочетание ЗРП II степени и ХГП	45	100,0
Сочетание ЗРП III степени и ХГП	7	100,0
ЗРП без ХГП	6	6,9

Из общего количества наблюдений ЗРП (n=86) ХГП не диагностирована в 7,0% (6/86), что соответствовало ЗРП I ст. тяжести. ХГП у беременных высокого риска по тяжёлым формам ХПН без ЗРП имела место в 30,0% (45/150). Наблюдения с не выявленной гипоксией плода при задержке его роста I ст. можно объяснить компенсаторно-защитными фетальными реакциями, а так же клинически незначимой гипоксией ФПК, в отношении которой у существующих методов диагностики ХГП высокий порог чувствительности. Полученные данные по сочетанию ХГП и ЗРП вполне объяснимы, так как оба патологических состояния при ХПН неразрывно патогенетически тесно связаны.

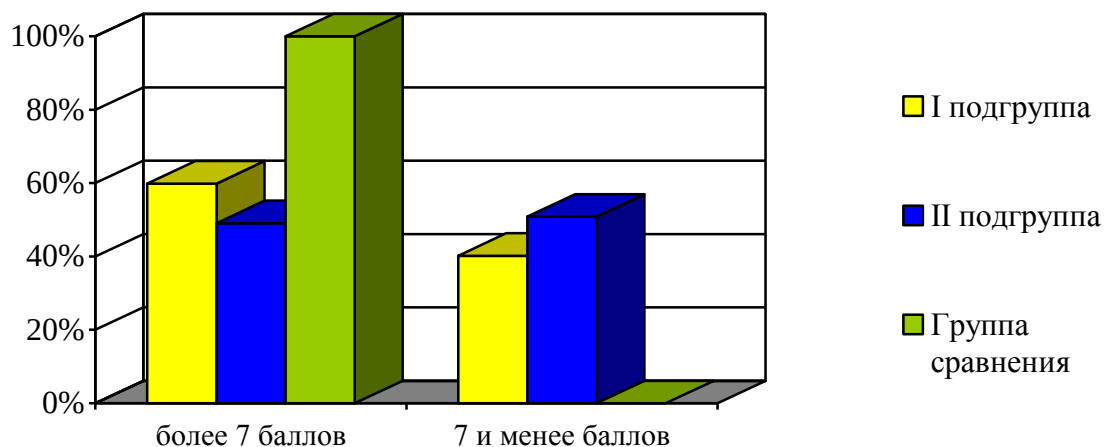
Все 150 женщин основной группы родили живых детей. ХГП подтверждалась при рождении, в ходе комплексного анализа данных, путём объективной оценки состояния гомеостаза новорождённого, с помощью определения кислотно-основного состояния и газового состава пуповинной крови, а также клинической оценкой согласно шкале Апгар. При оценке по шкале Апгар признаки асфиксии отсутствовали у 56,0% новорождённых детей (84/150). Асфиксия различной степени тяжести отмечена у 44,0% новорождённых (66/150): из них у 57,6% (38) - асфиксия лёгкой степени тяжести, у 28,8% (19) - асфиксия средней степени тяжести, у 13,6% (9) - асфиксия тяжёлой степени. Частота оценки по шкале Апгар у новорождённых на 1-й минуте представлено в таблице 19.

Таблица 19 – Частота оценки по шкале Апгар на 1-й минуте у новорождённых

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	Основная группа (n=150)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
более 7	84	56,0*	30	100
6-7	38	25,3*	0	0
4-5	19	12,7*	0	0
3 и менее	9	6,0*	0	0

* - разница статистически значима по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

Дихотомическое распределение оценок по шкале Апгар на 1-й минуте у новорождённых исследуемых групп представлено на рисунке 4.

**Рисунок 4 - Распределение оценок по шкале Апгар на 1-й минуте у новорождённых.**

Усредненная оценка по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах у новорождённых в сравниваемых группах представлена в таблице 20.

Таблица 20 - Оценка по шкале Апгар у новорождённых (M(σ), баллы)

Минуты оценки	Основная группа (n=150)	Группа сравнения (n=30)
1-ая минута	6,4* (0,4)	8,3 (0,3)
5-ая минута	7,3* (0,3)	8,8 (0,2)

* – разница статистически значима по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

Согласно современным представлениям, балльная оценка клинических симптомов после рождения не может быть единственным критерием оценки новорождённого в силу фактора субъективности, связанного не только с

адаптационными особенностями «внутриутробного пациента», но и с опытом работы и квалификацией врача. Поэтому дифференцировка тяжести ХГП основывалась на прямых показателях гипоксии: pH , pO_2 , pCO_2 пуповинной крови, являющихся объективными критериями состояния гомеостаза организма, отражением последствий кислородной недостаточности (тяжести гипоксии) и метаболических нарушений в первые минуты жизни [Лашина Н.Б., 2012; Румянцев С.А., Румянцев А.Г., 2012; Proietti F. et al., 2016].

При оценке кислотно-основного равновесия и газового состава пуповинной крови признаки асфиксии отсутствовали у 24,7% детей (37/150). Асфиксия различной степени тяжести отмечена у 75,3% новорожденных (113/150). Средние значения pH , pO_2 , pCO_2 в пуповинной крови основной группы ($n=150$) статистически значимо отличались от средних значений указанных показателей группы сравнения ($p<0,05$). Показатели кислотно-основного равновесия и газового состава пуповинной крови группы сравнения согласуются с нормативными значениями [Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., 2008; Луканская Е.Н. и соавт., 2013; Луканская Е.Н., 2014]. Результаты обследования представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Показатели кислотно-основного состояния и газового статуса пуповинной крови в обследованных группах ($M(\sigma)$)

Показатель	Основная группа ($n=150$)		Группа сравнения ($n=30$)	
	Артерия пуповины	Вена пуповины	Артерия пуповины	Вена пуповины
pH	7,16* (0,02)	7,24* (0,02)	7,27 (0,02)	7,34 (0,01)
pO_2 (мм.рт.ст.)	16,3 (1,2)	27,1* (1,4)	21,4 (1,4)	34,1 (2,1)
pCO_2 (мм.рт.ст.)	54,4* (4,1)	47,3* (2,1)	45,1 (3,1)	38,9 (1,6)

*— разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем группы сравнения ($p<0,05$).

При сопоставлении результатов оценки состояния новорождённого, согласно шкале Апгар и показателей pH , pO_2 , pCO_2 пуповинной крови, выявлены следующие данные. Диагноз асфиксии был поставлен у 9,6% новорождённых (12/125) на основании данных шкалы Апгар; у 47,2% новорождённых (59/125) на

основании показателей кислотно-основного баланса и газового состава пуповинной крови и у 43,2% новорождённых (54/125) на основании сочетания данных. Ассоциация между параметрами кислотно-основного равновесия пуповиной крови и оценкой состояния новорождённых на основании клинических ориентиров шкалы Апгар выявлена не во всех наблюдениях, что подтверждает необходимость дополнительного определения pH , pCO_2 , pO_2 для диагностики асфиксии при рождении.

Антропометрические показатели и массо-ростовые соотношения новорождённых в исследуемых группах представлены в таблице 22.

Таблице 22 - Антропометрические показатели новорождённых (М(σ))

Показатель	Основная группа (n=150)		Группа сравнения (n=30)
	I подгруппа (n=97)	II подгруппа (n=53)	
Масса тела (г)	2380,4* (236,3)	2270,1* (252,2)	3420,6 (237,0)
Длина тела (см)	48,2* (2,9)	46,7* (2,1)	52,8 (3,8)
Окружность головы (см)	32,1* (1,1)	32,7* (1,6)	34,1 (1,8)
Окружность груди (см)	31,7* (1,0)	32,1* (1,2)	33,4 (1,5)
Массо-ростовой коэффициент	54,8* (4,5)	53,9* (4,1)	64,9 (4,8)
Пондераловый индекс	2,1* (0,18)	2,2* (0,16)	2,4 (0,15)

* – разница статистически значима по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

При изучении средних значений всех антропометрических показателей новорождённых в основной группе выявлены статистически значимые отличия от показателей в группе сравнения (вероятность ошибки менее 5%), статистически значимых отличий между показателями в I и II подгруппах не было ($p > 0,05$).

Анализ перинатальных исходов у беременных основной группы, кроме пренатальной гипотрофии и асфиксии различных степеней тяжести, выявил и другие патологические синдромы, нарушенное течение адаптации у новорождённых в раннем неонатальном периоде. Среди детей, рожденных от матерей, входящих в основную группу исследования, ППЦНС гипоксически-ишемического характера были диагностированы у 14,7% новорождённых (22/150), что составило 1/3 обследованных (ППЦНС средней и тяжёлой степени

составили 5,3% - 8/150). ППЦНС травматического характера выявлены у 2,7% детей (4/150), именно у них родоразрешение осуществлялось через естественные родовые пути с осложнённым течением родов и применением хирургических операций (вакуум, щипцы). Нарушение адаптации в раннем неонатальном периоде и другие патологические синдромы (неонатальная желтуха, респираторные нарушения, патологическая убыль массы тела, геморрагический синдром) выявлены у 75,3% (113/150) новорождённых от матерей группы высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН и перинатальной патологии. Течение раннего неонатального периода у 31,3% новорождённых (47/150) характеризовалось переводом на второй этап лечения в отделение патологии новорождённых, в 10 из 47 наблюдений (21,3%) была оказана квалифицированная помощь в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Все дети данной категории - результат беременности с декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной степенью тяжести ХПН, согласно клинической классификации данного осложнения гестации, основанной на комплексной балльной шкале с расчетом итогового показателя. Перинатальные исходы в основной группе представлены на рисунке 5.

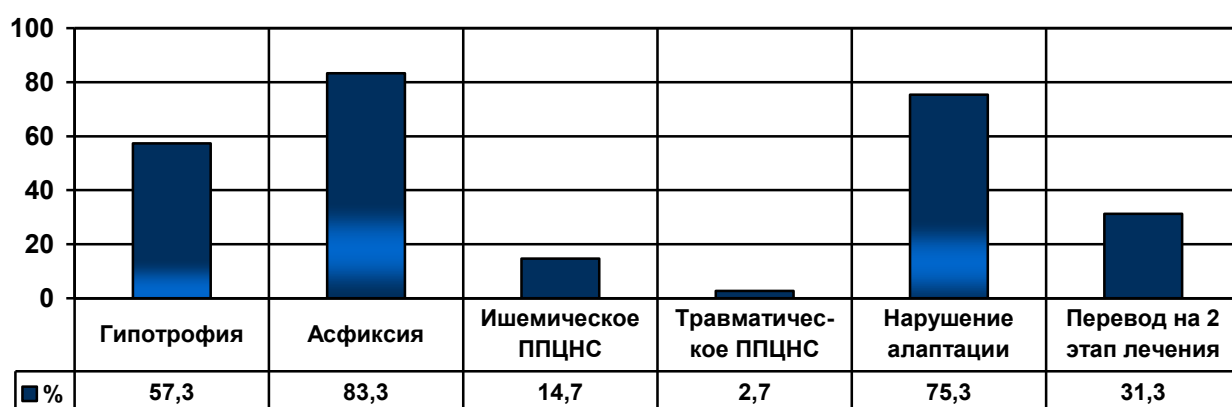


Рисунок 5 - Перинатальные исходы у беременных группы высокого риска по тяжёлым формам ХПН.

Изучение перинатальных исходов, проведённое у 150 беременных высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН, показало, что, скорее всего, именно дезорганизация функционирования СМПП является ведущим патогенетическим

механизмом нарушенного состояния плода и во многом определяет состояние новорождённых, их заболеваемость и течение периода адаптации в раннем неонатальном периоде. Новорождённые от беременных II группы (сравнения) исследования (n=30) родились в удовлетворительном состоянии, с морфо-функциональными характеристиками, соответствующими родоразрешению в срок, выписаны под патронаж участкового педиатра.

Таким образом, гипоксия, будучи регуляторным фактором первой половины беременности («относительная гипоксия» - по сравнению с организмом человека в постнатальном периоде жизни), может стать как ведущим патогенетическим фактором реализации тяжёлых гестационных осложнений второй половины беременности, таких как ПН и ассоциированная с ней ЗРП, так и самостоятельным повреждающим фактором (фактором физиологического повреждения). В группе беременных высокого риска по тяжёлым формам ПН ХГП диагностирована в 83,3% наблюдений, ЗРП - в 57,3% наблюдений, сочетание ЗРП и ХГП – в 53,3%. При этом, у беременных с задержкой роста «внутриутробного пациента», сочетание ХГП и ЗРП II и III степени тяжести отмечено в 100% наблюдений, сочетание ХГП и ЗРП I степени тяжести диагностировано в 82,4%, в целом, сочетание ХГП и ЗРП составило 93,1%. Частота изолированной ХГП у беременных высокого перинатального риска, обусловленного ХПН, составило 30,0%. Полученные данные доказывают патогенетическую связь ХГП и ЗРП как *единого клинико-патогенетического варианта нарушенного развития плода при ХПН*. Данный концептуальный подход к оценке онтогенетического развития в антенатальном периоде при ХПН с ведущей патогенетической ролью гипоксического фактора, при реализации ЗРП или её отсутствии, определяет приоритетное направление врачебной тактики по снижению перинатальной заболеваемости и смертности. Проведённое исследование обосновывает необходимость поиска новых более чувствительных и специфичных способов диагностики, направленных на своевременное выявление хронической внутриутробной гипоксии – ведущего фактора альтерации ФПК, и включение их в комплекс обследования беременных.

3.2. Оптимизация диагностики хронической гипоксии плода на основе особенностей фетального биоритмостаза

Необходимость динамического наблюдения для получения более полного и целостного представления о функционировании СМПП как при физиологическом, так и при осложнённом течении беременности признаётся многими учёными [Тезиков Ю.В. и соавт., 2008; Рогозин О.Н., Бочкарев М.В., 2011; Черноситов А.В. и соавт., 2013; Hermida R.C., Ayala D.E., 2007; Seron-Ferre M., Mendez N., Abarzua-Catalan L. et al., 2012]. На наш взгляд, устоявшиеся подходы, основанные на оценке единичных замеров функциональных показателей, мало приемлемы, поскольку витальные показатели гомеостаза женского и детского организма непостоянны. Кроме того, работы, посвященные ритмометрической оценке основных показателей фетальной гемодинамики у беременных группы высокого риска по перинатальной патологии, единичные, поэтому динамический хрономедицинский контроль является высокоперспективным и может служить методологической основой, направленной на улучшение пренатальной диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Ранняя диагностика ХГП – необходимое условие для успешного оказания медицинской помощи беременным и их новорождённым, поскольку именно ишемическое ППЦНС плода в структуре причин перинатальной смертности составляет 60-70% и в 40-80% является причиной детской инвалидности и заболеваемости раннего детского возраста [Давыдкин Н.Ф., Денисова О.И., Давыдкина Ю.В., 2011; Тупикова С.А., Захарова Л.И., Кольцова Н.С., 2014; Мазур Л.И., Жирнов В.А., Дмитриева М.В., 2016; Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M. et al., 2015].

Одной из задач исследования стала разработка способа ранней диагностики ХГП на основе особенностей фетального биоритмостаза. В основу способа легли данные анализа суточных колебаний показателей мозговой гемодинамики плода – УЗДГ кривых скоростей кровотока в СМА.

Для реализации поставленной задачи обследованы 70 беременных высокого

риска по тяжёлым формам ХПН и 30 беременных с физиологическим течением гестации в III триместре. Ретроспективно, с учётом перинатального исхода, из 70 беременных высокого риска по тяжёлым формам ПН выделено 59 беременных (I группа) с ХГП, подтверждённой оценкой кислотно-основного и газового статуса пуповинной крови, по шкале Апгар. Родоразрешение всех обследованных беременных данной группы проведено путём операции кесарева сечения в интересах состояния плода и по сочетанным показаниям в сроке 37-40 нед. Клинические данные и результаты морфологического исследования последов исключили беременных с патологией, приводящей к острой асфиксии. II группу (сравнения) составили 30 женщин с физиологической беременностью, закончившейся рождением здорового ребенка в сроке 38-40 нед. гестации. Родоразрешение всех обследованных беременных данной группы проведено «per vias naturales». Биоритмологические особенности в СМПП выявлялись при проведении ритмометрического мониторинга данных КТГ матери и плода и УЗДГ маточной и фетальной гемодинамики. Показатели биоритмов диагностически значимых показателей КТГ исследования в группах сравнения представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Показатели биоритмов диагностически значимых показателей КТГ в I и II группах (М(σ))

Показатель КТГ		I группа (n=59)	II группа (n=30)
Мезор базального ритма (уд/мин)		153 [*] (4,8)	134(3,6)
Акцелерации	Мезор (уд/мин)	2,8 [*] (0,4)	8,9(0,4)
	Амплитуда (уд/мин)	0,4(0,03)	0,4(0,05)
	Длительность (сек)	13,4 [*] (0,7)	21,8(0,4)
	Акрофаза (час)	12:00	20:00
	Батифаза (час)	20:00	12:00
Двигательная активность (за 10 мин)	Мезор	1,9 [*] (0,4)	4,2(0,4)
	Амплитуда	0,4 (0,04)	0,4(0,07)
	Акрофаза (час)	12:00	20:00

* - разница статистически значима по сравнению со II группой (p<0,05).

При физиологически протекающей беременности величина Мз базального ритма ЧСС составила 134±3,6 уд/мин. При ПН с ХГП Мз базального ритма ЧСС у

плодов максимальный и составил $153 \pm 4,8$ уд/мин. Максимальное значение Мз акцелераций отмечено у плодов без патологии ФПК – $8,9 \pm 0,4$ уд/мин. При ПН с ХГП Мз акцелераций составил $2,8 \pm 0,4$ уд/мин, что статистически значимо ниже показателей II группы ($p < 0,05$). Ам акцелераций в I и II группах составила $0,4 \pm 0,03$ уд/мин и $0,3 \pm 0,05$ уд/мин соответственно (разница статистически незначима, $p > 0,05$). Длительность акцелераций при нормальном развитии ФПК и ХГП составила $21,8 \pm 0,4$ сек. и $13,4 \pm 0,7$ сек. соответственно ($p < 0,05$). Ак акцелераций при физиологической гестации приходится на 20:00 час., Бт – на 12:00 час., а при ПН с ХГП Ак акцелераций - на 12:00 час., Бт - на 20:00 час. Следует отметить совпадение Ак и Бт показателей КТГ и двигательной активности плода в I и II клинических группах. Суточные колебания показателей КТГ в клинических группах сравнения представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Суточные колебания показателей КТГ в I и II группах (М(σ))

Показатель КТГ	I группа (n=59)		II группа (n=30)	
	12 ⁰⁰	20 ⁰⁰	12 ⁰⁰	20 ⁰⁰
базальный ритм (уд/мин)	158 [*] (4,4)	148 [*] (2,7)	130(3,3)	137(4,2)
акцелерации (уд/мин)	3,2 [*] (0,3)	2,4 [*] (0,4)	8,6(0,2)	9,2(0,3)
длительность акцелерации (сек)	13,6 [*] (0,9)	13,2 [*] (1,1)	20,3(0,4)	23,4(0,5)
двигательная активность плода (за 10 мин)	2,1 [*] (0,4)	1,7 [*] (0,3)	4,0(0,5)	4,4(0,4)
ИПСП	1,38 [*] (0,21)	1,26 [*] (0,16)	0,53(0,04)	0,75(0,05)

* - разница статистически значима по сравнению с аналогичными показателями II группы ($p < 0,05$).

Анализ базального ритма, акцелераций и их длительности, двигательной активности плода, ИПСП в клинических группах показал различные закономерности изменений в динамике суточного ритма. При физиологической гестации отмечается нарастание показателей КТГ к 20:00 (Ак). При беременности с ХГП наблюдается обратная закономерность изменений, при этом нарастание всех показателей приходится на 12:00 (Ак). Данные, полученные в I группе, имеют статистически значимые отличия по сравнению с аналогичными показателями II группы ($p < 0,05$).

Анализ суточных колебаний уголнезависимого показателя сосудистой резистентности S/D маточного и фетального сосудистых регионов в III триместре выявил преобладание циркадного ритма у всех беременных. При физиологической гестации Ак хронограмм маточного и фетального кровотоков приходятся на вечернее часы (20:00 час) – «вечерний» тип суточного ритма. Мз суточного биоритма в МАр у женщин II группы составил $1,66 \pm 0,13$ в правой МАр и $1,48 \pm 0,12$ в левой МАр, то есть отмечается асимметрия показателей маточного кровотока и снижение («сглаженность») их суточного ритма слева; Ам суточного ритма в правой МАр и левой МАр составили $0,28 \pm 0,09$ и $0,27 \pm 0,06$, что при сравнении ниже, чем в группе беременных с ХГП - $0,32 \pm 0,10$ и $0,33 \pm 0,11$ соответственно, однако разница статистически незначима ($p=0,069$ и $p=0,067$ соответственно). Данные представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Ритмометрические характеристики маточной и фетальной гемодинамики в I и II группах (М(σ))

Индекс	I группа (n=59)			II группа (n=30)		
	Мз	Ам	Ак	Мз	Ам	Ак
S/D в правой МАр	$2,2^*(0,14)$	$0,32(0,10)$	12^{00}	$1,66(0,13)$	$0,28(0,09)$	20^{00}
S/D в левой МАр	$2,3^*(0,14)$	$0,33(0,11)$	12^{00}	$1,48(0,12)$	$0,27(0,06)$	20^{00}
S/D в артерии пуповины	$2,8^*(0,13)$	$0,7(0,3)$	12^{00}	$2,0(0,14)$	$0,5(0,1)$	20^{00}
S/D в аорте плода	$5,32^*(0,39)$	$1,25^*(0,14)$	12^{00}	$4,4(0,38)$	$0,8(0,1)$	20^{00}
S/D в СМА	$3,82(0,36)$	$0,12(0,03)$	12^{00}	$3,76(0,35)$	$0,11(0,02)$	20^{00}

* - разница статистически значима по сравнению со II группой ($p<0,05$).

При анализе циркадианных ритмов показателей гемодинамики у беременных женщин с ХГП Ак колебаний S/D кривых скоростей кровотока в правой и левой МАр, артерии пуповины, СМА и аорте плода регистрировались в дневные часы (12:00 час) – «дневной» тип суточного ритма. Статистически значимых отличий Мз в правой МАр ($2,2 \pm 0,14$) и левой МАр ($2,3 \pm 0,14$) при ХГП не обнаружено, то есть имела место симметрия показателей кровотока в правой и левой МАр с более высокими средними значениями скоростей кровотока по сравнению с физиологической беременностью ($p<0,05$).

Хроноструктура биоритма кровотока в артерии пуповины обнаружила статистически значимое повышение Мз суточного ритма S/D пуповинного кровотока при ХГП – $2,8 \pm 0,13$ против $2,0 \pm 0,14$ у здоровых беременных ($p < 0,05$). При анализе кровотоков в аорте плода при ХГП выявлено статистически значимое повышение Мз и Ам суточного ритма фетальных кровотоков - $5,32 \pm 0,39$ и $1,25 \pm 0,14$; против аналогичных показателей при физиологической беременности - $4,4 \pm 0,38$ и $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). При анализе кровотоков в СМА плода при ХГП не выявлено статистически значимых различий Мз и Ам суточного ритма фетальных кровотоков - $3,82 \pm 0,36$ и $0,12 \pm 0,03$; против аналогичных показателей при физиологической беременности - $3,76 \pm 0,35$ и $0,11 \pm 0,02$ ($p = 0,451$ и $p = 0,103$ соответственно). Корреляционный анализ между показателями КТГ и плодового кровотока показал наличие сильной положительной корреляционной связи (r от 0,72 до 0,93 при $p < 0,05$) у женщин II группы, и положительной умеренной корреляционной связи у беременных I группы (r от 0,41 до 0,72 при $p < 0,05$).

При оценке межфункциональных связей в МППК по показателям гемодинамики материнского и плодового кровотоков получены следующие данные. Коэффициент синхронизации (Sf) при физиологическом течении беременности до 37 нед. гестации соответствовал $3,44 \pm 0,12$, в этом сроке у всех обследованных беременных отмечен синхронный тип связи материнского и плодового кровотоков ($3,0 \leq Sf \leq 3,5$). После 37 нед. гестации Sf соответствовал $4,12 \pm 0,22$, отмечался гиперсинхронный тип межфункциональных связей ($Sf > 3,5$). При ХГП в III триместре гестации независимо от срока гестации выявлялся асинхронный тип связи в МППК ($Sf < 3,0$). Коэффициент синхронизации до 37 нед. гестации составил $2,29 \pm 0,20$, после 37 нед. гестации - $2,75 \pm 0,19$.

Следовательно, результаты, полученные в ходе исследований, как при физиологической беременности, так и при ХГП, показали, что проведение мониторинга КТГ и УЗДГ наиболее информативно в дневное время (12:00 час) и вечернее время (20:00 час). В эти часы регистрируются максимальные (Ак) и минимальные (Бт) значения диагностически значимых показателей, что дает возможность зафиксировать наибольшие отклонения в состоянии плода.

Данные биоритмологических исследований, как по физиологической беременности, так и по ХГП, легли в основу разработки нового способа ранней диагностики ХГП.

Среди многочисленных способов антенатальной оценки «внутриутробного пациента» известны различные нагрузочные функциональные пробы, среди которых нами была рассмотрена функциональная проба-тест с апноэ беременной и реакцией СМА плода, имеющая прогностическую значимость в отношении хронической внутриутробной гипоксии плода и гипоксического поражения его мозга [Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю., 2012; Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013]. При физиологическом течении гестации индуцированная гипоксия приводит к универсальной и адаптационно-компенсаторной защитной реакции плода, направленной на сохранение жизненно важных систем, в том числе головного мозга плода [Протопопова Н.В., Одареева Е.В., Бондаренко Н.Н., 2012]. При достаточных резервах плода, после максимально возможного апноэ беременной (кратковременная гиперкапния), наблюдается дилатация СМА плода, что проявляется снижением индексов сосудистого сопротивления - элективная централизация кровообращения с перераспределением кровотока – адекватная реакция. Увеличение показателей индексов сосудистого сопротивления в СМА плода после задержки дыхания беременной свидетельствует о реакции СМА плода в виде спазма в силу истощения резервных возможностей плода и наличия ХГП – парадоксальная реакция [Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013; Линде В.А. и соавт., 2013]. Однако пониженная точность диагностики ХГП вследствие недостаточной информативности единичных, без учёта временных колебаний суточного ритмостаза, замеров функциональных показателей диктует необходимость поиска более информативного способа.

Результат разработанного способа заключается в повышении точности диагностики ХГП по сравнению с применением однократных замеров показателей. Указанный результат достигается тем, что в способе *ранней* диагностики ХГП «внутриутробного пациента» обследуют путём проведения УЗДГ кровотока в СМА плода до и после максимально возможного апноэ

беременной на глубоком вдохе и дополнительно данное обследование проводят с учётом суточного ритмостаза в 12:00 часов и 20:00 часов, когда выявляются диагностически значимые минимальные и максимальные значения индексов сопротивления кривых скоростей кровотока в СМА. При повышении индексов периферического сопротивления (S/D, RI, PI) кривых скоростей кровотока в СМА плода после задержки дыхания беременной по сравнению с исходными, до апноэ, значениями показателей УЗДГ, проводимой в 12:00 и 20:00 часов, диагностируют нарушенное состояние плода – хроническую внутриутробную гипоксию.

Способ диагностики ХГП осуществляют следующим образом. Беременную и плод обследуют с учётом выявленного для физиологического и осложнённого гипоксией плода течения беременности суточного ритмостаза индексов периферического сопротивления кривых скоростей кровотока в СМА плода: в 12:00 часов и 20:00 часов проводят УЗДГ кровотока в СМА плода с количественной оценкой S/D, RI, PI до и после максимального апноэ беременной на глубоком вдохе. Значения индексов сосудистого сопротивления в СМА плода при проведении пробы с апноэ беременной представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Индексы сосудистой резистентности в СМА плода с учётом суточного биоритмостаза при проведении пробы с апноэ беременной в III триместре гестации (M(σ))

Время обследования		S/D		RI		PI	
		I группа (n=59)	II группа (n=30)	I группа (n=59)	II группа (n=30)	I группа (n=59)	II группа (n=30)
12:00	до апноэ	3,92 (0,32)	3,65 (0,34)	0,80 (0,19)	0,72 (0,22)	1,84 (0,25)	1,76 (0,28)
	после апноэ	4,74* (0,39)	3,39 (0,35)	0,91* (0,24)	0,61 (0,18)	1,97* (0,28)	1,61 (0,25)
20:00	до апноэ	3,71 (0,35)	3,86 (0,36)	0,69 (0,16)	0,77 (0,22)	1,78 (0,24)	1,82 (0,23)
	после апноэ	4,56* (0,38)	3,45 (0,37)	0,87* (0,24)	0,63 (0,15)	1,92* (0,29)	1,73 (0,24)

* - разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем II группы ($p < 0,05$).

На рисунках 6 и 7 наглядно представлена сравнительная оценка значений

уголнезависимых показателей сосудистой резистентности в СМА плода у беременных групп сравнения в 12.00 и 20.00 часов.

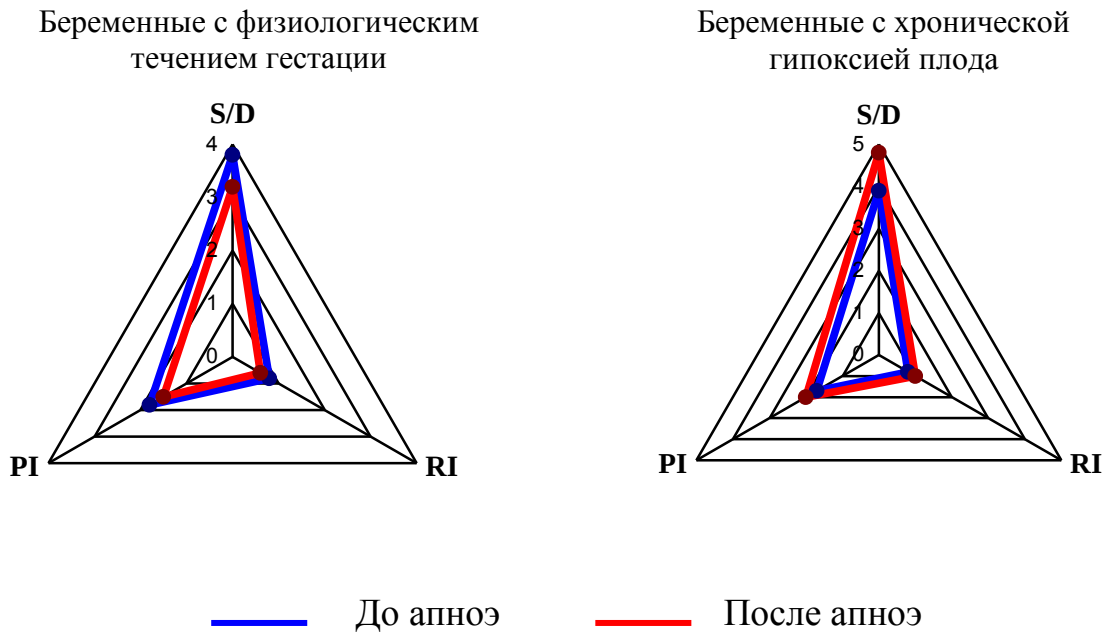


Рисунок 6 - Индексы сосудистого сопротивления в СМА плода у беременных групп сравнения в 12.00 часов до и после апноэ.

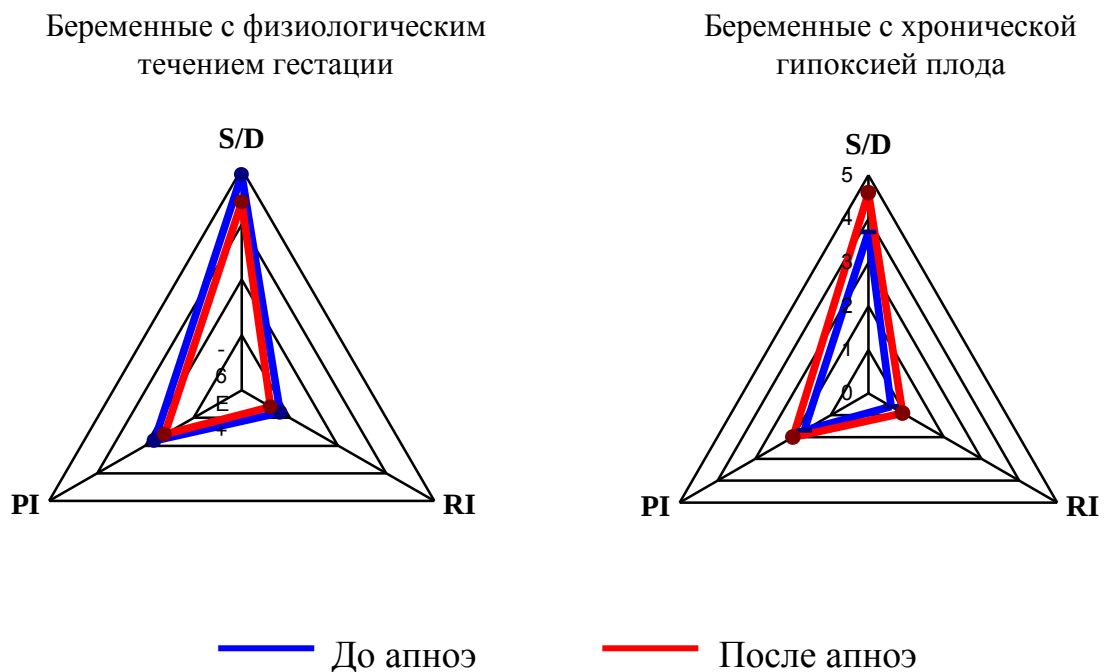


Рисунок 7 - Индексы сосудистого сопротивления в СМА плода у беременных групп сравнения в 20.00 часов до и после апноэ.

У женщин с физиологическим течением гестации и нормальным состоянием плода в Ак (20.00) и Бт (12.00) до и после максимального апноэ беременной

наблюдается следующая закономерность изменения церебральной гемодинамики у плода: значения индексов сосудистого сопротивления в СМА (S/D, RI, PI) снижаются после апноэ по сравнению с исходным значением, определяемым до задержки дыхания. У беременных с ХГП наблюдается обратная закономерность, выражающаяся в повышении значений индексов сосудистого сопротивления в СМА плода после апноэ беременной по сравнению с исходными (до апноэ).

Значения уголнезависимых показателей сосудистой резистентности (S/D, RI, PI) в СМА плода после максимального апноэ беременной в группах с физиологической гестацией и ХГП на 12:00 и 20:00 часов представлены на рисунке 8.

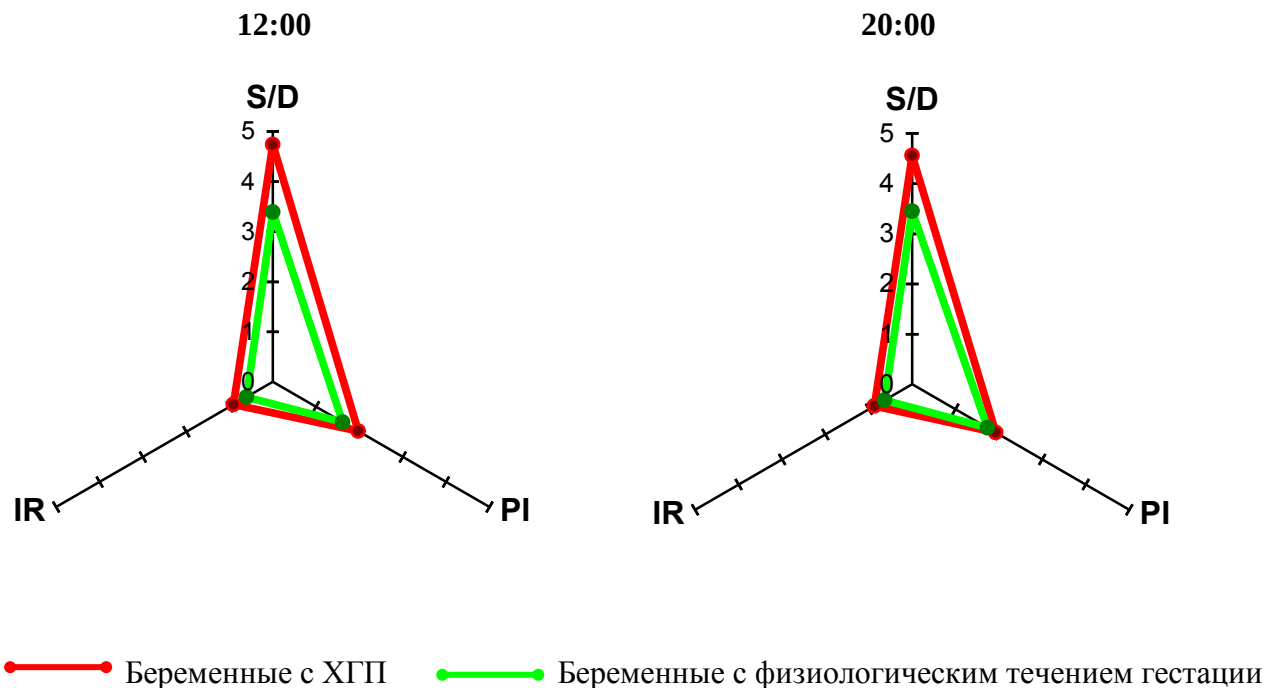


Рисунок 8 - Значения показателей сосудистой резистентности в СМА плода в группах сравнения после апноэ беременной, полученные в 12:00 и 20:00.

Использование способа диагностики ХГП на основе особенностей фетального биоритмостаза демонстрируется нами на клиническом примере.

Клинический пример №1. Беременная Р., 36 лет, находилась на дородовой госпитализации в отделении патологии беременности ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина с диагнозом: «Беременность I, 38 недель. Головное предлежание. Первородящая старшего возраста. Хроническая плацентарная

недостаточность, I степень. Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии. «Недостаточно зрелая» шейка матки». Из анамнеза: перенесённые в детстве заболевания – краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа. ОРВИ – ежегодно. Хронический пиелонефрит с 25 лет с частыми обострениями и стационарным лечением. Менструальная функция без особенностей. Гинекологические заболевания: кандидозный кольпит (пролечен), эктопия шейки матки в 32 года (криодиструкция без осложнений). Муж здоров. На учёт в женскую консультацию по беременности встала при сроке 8-9 недель. В женской консультации наблюдалась регулярно. Первая половина беременности – без особенностей. Вторая половина беременности – в 36 недель гестации, на основании оценочной диагностической шкалы степени тяжести ХПН, выставлен диагноз «Хроническая плацентарная недостаточность, I степень». Данные результатов обследования в 36 недель: КТГ – без особенностей, УЗДГ – маточно-плацентарные и плодово-плацентарные кровотоки в норме. Назначено лечение диосмином по 1200 мг/сут в течение 2-х недель.

В отделении патологии беременности проведено комплексное обследование для выработки акушерской тактики по сроку и методу родоразрешения. Результаты обследования: УЗИ ФПК – без особенностей; данные КТГ – без особенностей, дистресса плода нет; УЗДГ - маточно-плацентарные и плодово-плацентарные кровотоки в норме. Результаты единичного, без учёта суточного биоритмостаза, УЗДГ исследования кровотока в СМА плода с количественной оценкой S/D, RI, PI до и после максимального апноэ беременной на глубоком вдохе: S/D=3,84 (до задержки дыхания), S/D=3,48 (после задержки дыхания); RI=0,79 (до задержки дыхания), RI=0,66 (после задержки дыхания); PI=1,84(до задержки дыхания), PI=1,75 (после задержки дыхания). Заключение: отклонений от нормативов, характерных для физиологической беременности, не выявлено. Учитывая, что беременная входит в группу высокого риска по нарушенному состоянию плода, решено провести УЗДГ кровотока в СМА плода с количественной оценкой S/D, RI, PI до и после максимального апноэ беременной на глубоком вдохе, с учётом суточного биоритмостаза плода. Результаты

обследования: 12:00 час – $S/D=3,95$ (до задержки дыхания), $S/D=4,81$ (после задержки дыхания); $RI=0,82$ (до задержки дыхания), $RI=0,94$ (после задержки дыхания); $PI=1,87$ (до задержки дыхания), $PI=1,98$ (после задержки дыхания); 20:00 час – $S/D=3,73$ (до задержки дыхания), $S/D=4,59$ (после задержки дыхания); $RI=0,71$ (до задержки дыхания), $RI=0,90$ (после задержки дыхания); $PI=1,81$ (до задержки дыхания), $PI=1,94$ (после задержки дыхания).

Анализ результатов обследования по разработанному способу диагностики ХГП показал повышение всех трёх индексов сопротивления кривых скоростей кровотока в СМА плода после апноэ при обследовании как в 12:00 час – время максимальных суточных значений данных показателей, так и в 20:00 час - время минимальных суточных значений данных показателей.

На основании результатов обследования был выставлен диагноз «Хроническая гипоксия плода». Учитывая, что беременная Р., 36 лет, является первородящей старшего возраста с экстрагенитальной патологией и относится к группе высокого риска по перинатальной патологии, был выбран бережный метод родоразрешения путём операции кесарево сечение. Операция прошла без особенностей. Родилась доношенная девочка с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 6 баллов, на 5 минуте – 7 баллов (асфиксия лёгкой степени), массой тела 2900 грамм (ЗРП I степени), длиной тела – 52 см. Определение газового и кислотно-основного состояния пуповинной крови подтвердило состояние асфиксии лёгкой степени тяжести (кровь забирали до первого вдоха). В период ранней адаптации отмечались проявления конъюгационной желтухи. Послеродовый период протекал без осложнений. Родильница и новорождённый выписаны домой на 6 сутки после родов в удовлетворительном состоянии под патронаж участкового педиатра. Результаты гистологического исследования последа: плацентарная недостаточность II степени.

Заключение по данному клиническому примеру: данный клинический пример демонстрирует диагностические возможности предлагаемого способа диагностики ХГП. При обследовании беременной Р. группы высокого риска по нарушению состояния плода с применением единичных замеров показателей

(УЗИ, КТГ, УЗДГ), характеризующих состояние ФПК, не было выявлено изменений функционального состояния плода. Обследование, согласно данному способу диагностики ХГП во время беременности, с применением УЗДГ кровотока в СМА плода при проведении пробы с задержкой дыхания с учётом суточного ритмостаза в 12:00 час и в 20:00 час, когда выявляются диагностически значимые минимальные и максимальные значения индексов сопротивления кривых скоростей кровотока в СМА плода, позволило выявить ХГП и бережно родоразрешить женщину с благоприятным перинатальным исходом.

Анализ эффективности разработанного способа диагностики ХГП проведён в ходе обследования 150 беременных женщин группы высокого риска по тяжёлым формам ХПН (основная группа). У 80 диагностика ХГП осуществлялась согласно выбранным трём критериям, которые получали путём единичных замеров РСССП, ИПСП, показателей оценочной диагностической шкалы степени тяжести ХПН, параметров УЗДГ МПК и ППК (подглава 2.1). У 70 женщин апробирован новый способ диагностики ХГП с учётом выявленных особенностей церебральной гемодинамики плода (показатели УЗДГ кривых скоростей кровотока в СМА плода до, и после апноэ беременной в 12:00 и 20:00 час). Из 80 беременных высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН у 54 женщин (67,5%) в III триместре гестации диагностирована ХГП, согласно выбранным критериям, путем единичных замеров. Из 70 беременных высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН, которым диагностика внутриутробной гипоксии осуществлялась с учётом выявленных циркадианных особенностей мозговой гемодинамики плода, диагноз ХГП был поставлен в 56 наблюдениях (80,0%). Результаты диагностики ХГП во время беременности с учётом единичных замеров и суточного ритмостаза представлены на рисунке 9. Ретроспективно, после оценки новорождённых по шкале Апгар, данных кислотно-основного состояния и газового статуса пуповинной крови, в группе, где диагностика ХГП осуществлялась путём единичных замеров показателей (n=80), диагноз ХГП был подтверждён в 66 наблюдениях (82,5%), в группе с биоритмологической оценкой состояния плода (n=70) – в 59 наблюдениях (84,3%). Для оценки эффективности

диагностики ХГП в III триместре гестации использовали способ построения четырехпольной таблицы сопряженности, представленный в таблицах 27 и 28.

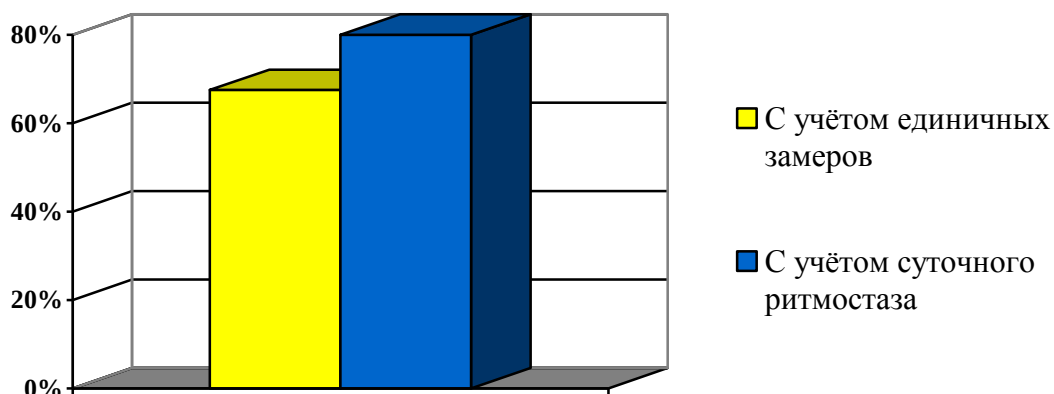


Рисунок 9 - Результаты диагностики ХГП во время беременности с учётом единичных замеров и особенностей фетального суточного ритмостаза.

Таблица 27 – Четырёхпольная таблица сопряжённости для диагностики ХГП с применением единичных замеров показателей

Метод диагностики с применением единичных замеров		Группы беременных	Группа беременных с ХГП (n=66)	Группа беременных без ХГП (n=30)	Всего
Тест	положительный		54	7	61
	отрицательный		12	23	35
	Всего		66	30	96

Таблица 28 – Четырёхпольная таблица сопряжённости для диагностики ХГП с учётом выявленных циркадианных особенностей церебральной гемодинамики плода

Метод диагностики с учётом суточного ритмостаза плода		Группы беременных	Группа беременных с ХГП (n=59)	Группа беременных без ХГП (n=30)	Всего
Тест	положительный		56	2	58
	отрицательный		3	28	31
	Всего		59	30	89

По исходам для плода с позиций доказательной медицины, определены важнейшие операционные характеристики способов диагностики ХГП – Se и Sp; и вспомогательные критерии информативности - +PV, -PV, P. Диагностическая значимость способов диагностики ХГП, по результатам верификации диагноза ХГП, подтверждённого газовым составом крови и клинической оценкой новорождённых в периоде ранней адаптации, представлена в таблице 29.

Таблица 29 - Диагностическая значимость методов диагностики хронической гипоксии плода

Показатель Метод диагностики	Se (%)	Sp (%)	+PV (%)	-PV (%)	P (%)
Метод диагностики с применением единичных замеров	81,8	76,6	88,5	65,7	80,2
Метод диагностики с учётом суточного ритмостаза плода	94,9	93,3	96,5	90,3	94,4

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой информативности и достоверности предлагаемого способа ранней диагностики ХГП. Использование для диагностики ХГП доплерографической оценки кривых скоростей кровотока в СМА плода с учётом его суточного ритмостаза значительно расширяет диагностические возможности метода, позволяет своевременно выявлять отклонения от физиологического состояния плода и разрабатывать оптимальную акушерскую тактику. Ритмометрия значений индексов сопротивления кривых скоростей кровотока в СМА плода даёт своевременную возможность суждения о внутриутробном состоянии плода, наличии или отсутствии ХГП, может быть использована для контроля эффективности её лечения, прогнозирования устойчивости плода к гипоксии в родах и возможного исхода. Положительный эффект предлагаемого способа заключается в принципиально новой возможности своевременной диагностики ХГП, благодаря оценке неиспользуемых ранее параметров. Способ неинвазивен, прост, безопасен для здоровья беременной и плода, широко доступен для современных учреждений родовспоможения.

3.3. Динамика эндотелиально-гемостазиологических, иммунологических и метаболических маркеров у беременных с физиологическим и осложнённым плацентарной недостаточностью течением гестации. Прогнозирование патологии плода, ассоциированной с плацентарной недостаточностью

Концепция ведения беременности на современном этапе развития медицины должна базироваться на выраженном перинатальном аспекте, быть направлена на своевременное прогнозирование и раннюю диагностику осложнённого течения гестации, что является неотъемлемым на пути рождения здорового ребёнка [Гамзаева С.Э., 2013; Айламазян Э.К. и соавт., 2014; Каращук Е.В., Стрельцова В.Л., 2015; Стрижаков А.Н. и соавт., 2016; Nickolaides К.Н., 2011]. В последние годы, несмотря на активную разработку высокотехнологичных методов оценки состояния беременных высокого перинатального риска и «внутриутробного пациента», продолжает отмечаться тенденция к увеличению числа новорождённых с перинатальными поражениями и задержкой внутриутробного развития [Блинов Д.В., Терентьев С.С., 2013; Клименко Т.М., Тарасовы И.В., Касян С.Н., 2013; Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В., 2014; Доскин В.А., 2015]. Кроме того, с точки зрения клинической эпидемиологии, при оценке прогностической и диагностической значимости существующих методов выявляются низкие показатели важнейших операционных характеристик, что затрудняет выбор оптимальной диагностической комбинации для получения более полной информации о внутриутробном благополучии. Именно оптимизация прогнозирования и диагностики нарушенного состояния плода у беременных с ХПН явилась целью настоящего исследования.

Для разработки критериев прогнозирования и ранней диагностики нарушенного состояния плода у беременных проведено комплексное исследование ФПК, анализ лабораторно-инструментальных данных течения гестации у женщин групп сравнения. В отношении нарушенного состояния плода оценены критерии прогностической и диагностической значимости МЭГД и МПА

(СЭФР, ФРП, IgE, ФН), МА (Л CD95+ и ФНО α), МД (ПАМГ), маркеров энергообмена (ПЩФ), фетальной адаптации (НЭ) и модуляции иммунного ответа (РАРР-А), а также альтерации и проницаемости плацентарной мембраны (HbF). Динамика состояния основных биологических систем, участвующих в формировании осложнённого течения гестации, объективизирована путем мониторинга указанных маркеров в 10-14 нед., 18-24 нед. и 28-38 нед. гестации у 180 беременных. Выделение групп сравнения проведено ретроспективно, при этом учитывались клиническое течение беременности, состояние плода и исход родов. I (основную) группу составили 150 беременных женщин высокого риска развития тяжёлых форм ХПН, которые были разделены на подгруппы: 1 подгруппу составили 19 женщин с ПН без нарушенного состояния плода; 2 подгруппу составили 131 женщина с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП (2А подгруппа - 78 беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП; 2Б подгруппа - 53 беременные с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП в сочетании с умеренной или тяжёлой ПЭ). У беременных 1 подгруппы имела место I степень тяжести ПН (дисфункция плаценты); у женщин 2 подгруппы диагностирована II степень тяжести ПН (декомпенсированная ПН) и III степень тяжести ПН (прогрессирующая декомпенсированная ПН) - согласно комплексной балльной шкале оценки степени тяжести ХПН (Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012, 2014). II группу (сравнения) составили 30 здоровых беременных с физиологическим течением гестации и благоприятным перинатальным исходом. ХПН и степени её тяжести подтверждены во всех случаях морфологическим исследованием плацент [Милованов А.П., 2009; Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010]. Результаты лабораторных тестов - маркеров гестационной дезадаптации в динамике беременности в сравниваемых группах представлены в таблице 30.

Таблица 30 - Содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологических, проангиогенных, иммунологических и метаболических нарушений в динамике беременности в сравниваемых группах (Me[Q₁-Q₃])

Срок гестации	I (основная) группа (n=150)			II группа (сравнения) (n=30)
	1 подгруппа (n=19)	2А подгруппа (n=78)	2Б подгруппа (n=53)	
Общий IgE (нг/мл)				
10-14 нед.	229 [202-251]	237 [210-262]	240 [218-267]	219 [195-238]
18-24 нед.	264 [228-292]	305* [278-322]	332*,** [317-344]	247 [213-276]
28-38 нед.	354 [337-364]	368* [345-377]	404*,** [368-416]	321 [287-342]
ФН (мкг/мл)				
10-14 нед.	312 [289-323]	334* [319-346]	358*,** [337-376]	289 [262-307]
18-24 нед.	324 [302-342]	373*,** [354-382]	387*,** [362-403]	312 [284-332]
28-38 нед.	356 [336-362]	417*,** [394-431]	502*,**,* [481-519]	348 [327-358]
ФРП (пг/мл)				
10-14 нед.	224 [210-242]	96*,** [72-101]	88*,** [67-98]	246 [227-266]
18-24 нед.	298 [254-331]	113*,** [78-147]	106*,** [62-121]	329 [292-358]
28-38 нед.	234* [229-262]	131*,** [102-154]	121*,** [98-139]	298 [268-318]
СЭФР (пг/мл)				
10-14 нед.	60 [57-66]	97*,** [87-109]	99*,** [82-112]	54 [49-58]
18-24 нед.	108* [94-112]	168*,** [144-182]	138*,**,* [122-142]	74 [62-80]
28-38 нед.	246* [227-264]	196*,** [180-202]	152*,**,* [144-172]	118 [102-124]
Л CD95+ (%)				
10-14 нед.	29,8[27-31,7]	37,8*,** [36-39]	38,2*,** [36,2-41,0]	23,7 [18,1-26,6]
18-24 нед.	20,4[18,2-22,4]	47,7*,** [45,4-50]	49,2*,** [47,3-51,4]	18,4 [16,8-19,2]
28-38 нед.	33 [30,2-34,5]	58*,** [55,9-59,8]	68,4*,**,* [65-71]	21,3 [18,7-23,5]
ФНОα (пг/мл)				
10-14 нед.	19 [11-27]	33 [24-38]	35[28-41]	21[16-25]
18-24 нед.	84* [72-93]	133*,** [121-148]	168*,**,* [154-182]	38 [25-44]
28-38 нед.	217* [205-227]	414*,** [388-436]	520*,**,* [481-552]	74 [66-81]
ПАМГ (нг/мл)				
10-14 нед.	10,9[8,4-13,2]	17,2* [14,3-20,2]	18,4* [14,7-22,0]	7,2 [5,2-9,3]
18-24 нед.	38* [33,7-42,2]	65*,** [57,7-73,4]	74,1*,** [62,7-83,6]	15,3 [11,2-18,2]
28-38 нед.	70* [60,8-72,9]	150*,** [129-168]	161*,** [140-179,4]	25,8 [23,5-29,7]
ПЩФ (Ед/л)				
10-14 нед.	68 [59-78]	54 [42-65]	57 [42-68]	42 [31-57]
18-24 нед.	127* [116-139]	136* [123-147]	142* [122-162]	82 [62-94]
28-38 нед.	217* [205-233]	89*,** [71-104]	72*,** [56-86]	138 [123-147]

* - разница статистически значима по сравнению со II группой в соответствующий срок гестации (p<0,05); ** - разница статистически значима по сравнению с 1 подгруппой (p<0,05); *** - разница статистически значима по сравнению со 2А подгруппой (p<0,05).

Данные по содержанию *общего IgE* в крови женщин, как маркера эндотелиальной альтерации, в сравниваемых группах в динамике беременности представлены на рисунке 10.

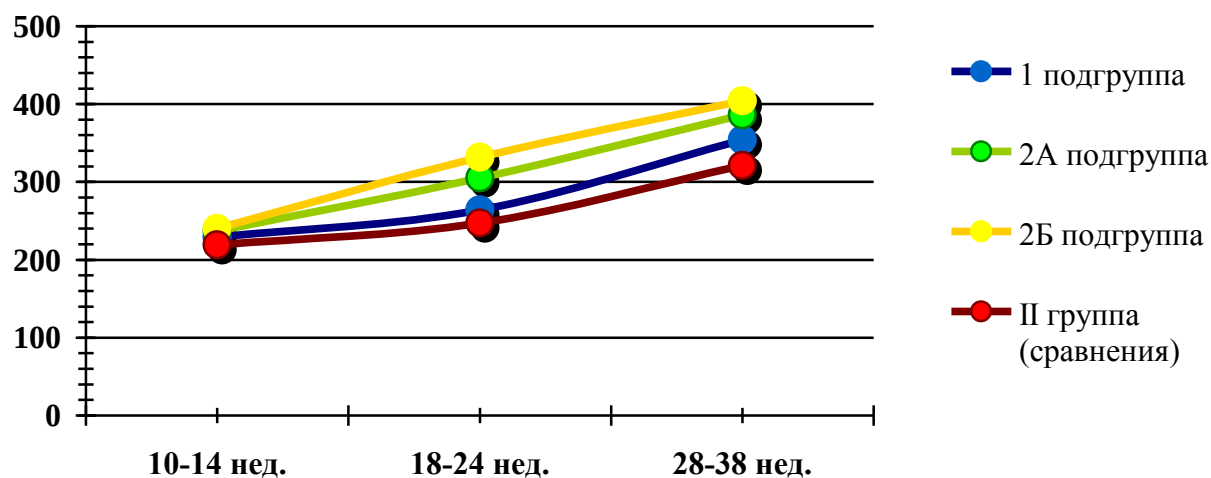


Рисунок 10 - Содержание общего IgE (нг/мл) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Анализ уровней общего IgE в крови обследованных показал, что уже с ранних сроков беременности наблюдается незначительный рост данного маркера, более выраженный в подгруппах с нарушенным состоянием плода (2А и 2Б подгруппы), по сравнению с группой сравнения ($p=0,388$ и $p=0,314$ соответственно). В середине II и в III триместре гестации содержание общего IgE в крови женщин 2А и 2Б подгрупп статистически значимо выше по сравнению со II группой сравнения ($p<0,05$). Статистически значимые отличия также зафиксированы между содержанием данного МЭГД во 2Б группе, по сравнению с 1 подгруппой, как в 18-24 нед., так и в 28-38 нед. гестации. Полученные данные подтверждают более выраженную эндотелиальную дисфункцию к концу завершающей волны цитотрофобластической инвазии и в III триместре у беременных с последующим развитием ХПН, ЗРП и/или ХГП в сочетании с ПЭ. Данное обстоятельство не позволяет применять общий IgE для прогнозирования и ранней диагностики клинических проявлений ПН, поскольку изменение указанного показателя в крови позволяет оценить лишь степень эндотелиальной дисфункции и неспецифично для патологии плода.

В качестве раннего МЭГД у беременных определяли биологически активный белок – плазменный *фибронектин (ФН)*. Являясь универсальным регулятором системы гемостаза, а также матриксом эндотелия, - увеличение концентрации ФН свидетельствует о повреждении последнего и активации коагуляционного потенциала крови в ответ на гиперактивацию эндотелия вследствие формирования гемохориального типа плацентации [Агаркова И.А., 2013; Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., 2015; Maurer L.M., Tomasini-Johansson B.R., Mosher D.F., 2010].

Данные содержания плазменного ФН в крови женщин в сравниваемых группах в динамике беременности представлены на рисунке 11.

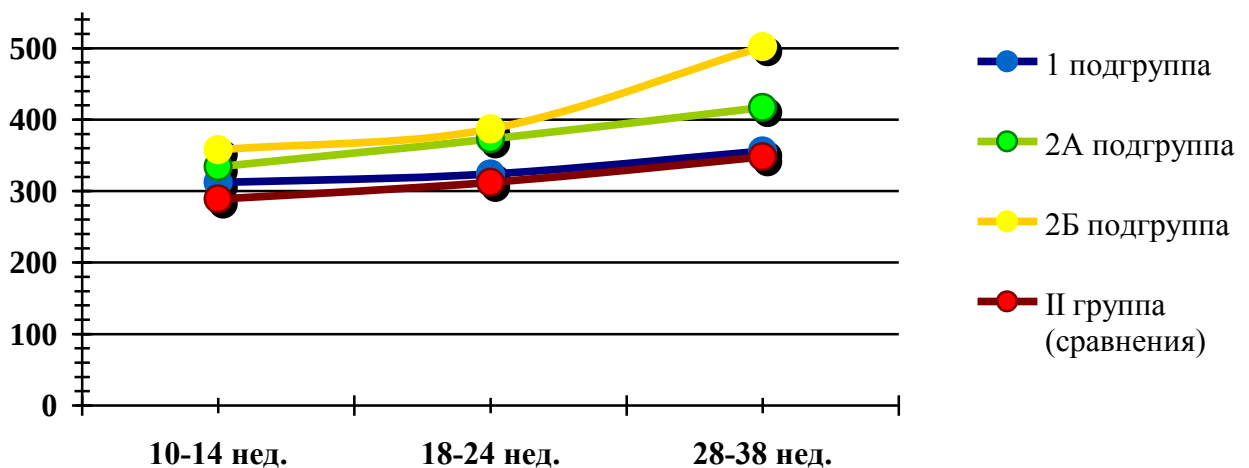


Рисунок 11 - Содержание ФН плазмы (мкг/мл) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Анализ содержания ФН плазмы беременных показал, что уже в ранние сроки гестации коагуляционный потенциал крови у беременных высокого риска по декомпенсации ПН умеренно активирован. Данный факт подтверждается тем, что в 10-14 нед. гестации уровень плазменного ФН во 2А и 2Б подгруппах был статистически значимо выше по сравнению со II группой ($p=0,039$ и $p=0,001$ соответственно). В 1 подгруппе в 10-14 нед. гестации уровень ФН был также выше, чем во II группе (сравнения), однако данные статистически незначимы ($p=0,317$). У беременных 2Б подгруппы изменения ФН более выражены по сравнению с беременными, у которых диагностирована дисфункция плаценты

($p=0,042$). Однако не обнаружены статистически значимые отличия между 1 и 2А подгруппами ($p=0,393$), что ограничивает применения ФН для прогнозирования нарушенного состояния плода с I триместра. Межгрупповой разницы изучаемого показателя во 2А и 2Б подгруппах не зафиксировано ($p=0,175$). В середине II триместра гестации, содержание ФН плазмы у беременных с клиническими проявлениями ПН в виде ЗРП и/или ХГП, как изолировано (2А подгруппа), так и в сочетании с ПЭ (2Б подгруппа), было статистически значимо выше в сравнении и со II группой ($p<0,05$), и с 1 подгруппой - в 1,2 раза в обеих подгруппах ($p<0,05$). Межгрупповой разницы между 2А и 2Б подгруппами не было ($p=0,599$), что позволяет рассматривать ФН в качестве доклинического маркера нарушенного состояния плода у беременных высокого перинатального риска.

Повышение содержания ФН в плазме крови является дополнительным фактором, способствующим повышению коагулирующих свойств крови за счёт фибринообразования, что отрицательно воздействует не только на микроциркуляцию в ФПК, но и на гемодинамику в целом, а также процессы адаптации во время гестации и инвазию трофобласта [Maurer L.M., Tomasini-Johansson B.R., Mosher D.F., 2010]. Именно нарушение микрогемодинамики (предтромботическое состояние) в плацентарном комплексе, фиксируемое путём изменения ФН, во 2А и 2Б подгруппах, совпадающее с I и II волнами инвазии трофобласта, на наш взгляд, является индикатором неблагоприятных последствий для состояния плода и патогенетически обосновывает необходимость определения данного теста у беременных категории высокого перинатального риска для выделения в последующем «группы внимания».

Полученные данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологических изменений в формировании нарушенного состояния «внутриутробного пациента» в виде ЗРП и ХГП. При этом, для ранней диагностики основных клинических проявлений ПН с середины II триместра (18-24 нед. гестации) применение ФН обоснованно. Применение же общего IgE для прогнозирования и диагностики клинических проявлений ПН не информативно, поскольку неспецифично для беременных с осложнённым течением гестации, и

позволяет оценить лишь степень эндотелиальной дисфункции.

Архитектоника ворсинчатого дерева, окончательная геометрия ворсин плаценты определяется сбалансированностью взаимодействий сосудистых факторов пролиферации, которые учувствуют в организации полноценной гемодинамической системы при беременности, и предопределяют будущие особенности развития плаценты [Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Бурлев В.А., 2013; Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013; Ларина Е.Б. и соавт., 2013; Макаров О.В. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., 2015; Лысенко А.А. и соавт., 2015; Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., 2015; Ali K.Z. et al., 2010; Hannan N.J. et al., 2011; Amirchaghmaghi E. et al., 2015]. В связи с этим мы изучили динамику содержания в периферической крови ключевых факторов, контролирующих рост плаценты с ангиогенными свойствам – МПА: ФРП и СЭФР.

При исследовании содержания в периферической крови *ФРП*, у беременных высокого риска развития декомпенсированных форм ПН, отмечается сниженная его продукция в динамике всей гестации. Содержание ФРП в крови обследованных беременных представлено на рисунке 12.

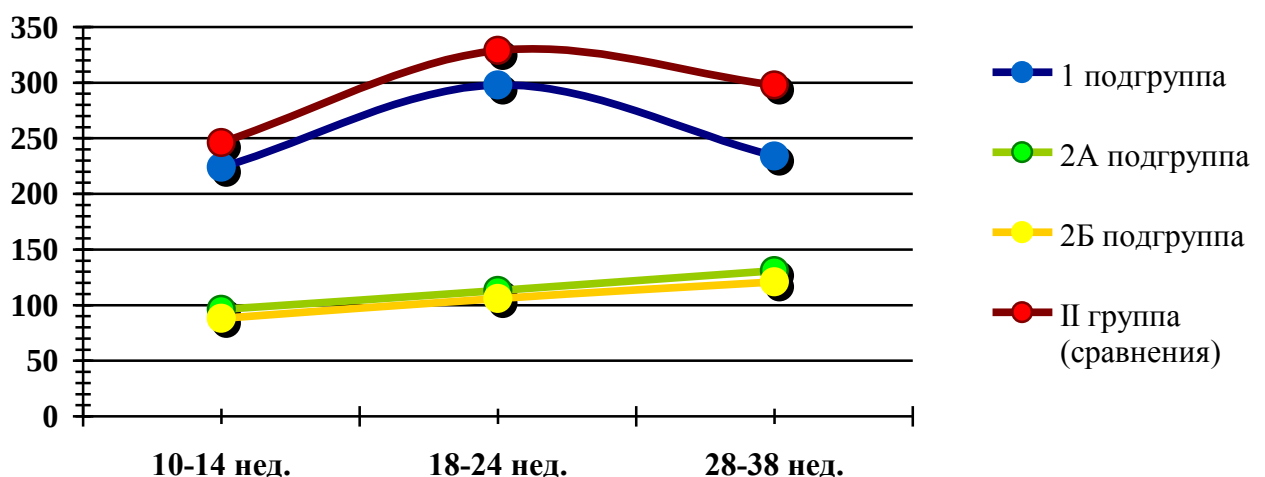


Рисунок 12 - Концентрация ФРП (пг/мл) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Значение рассматриваемого показателя в крови беременных с I триместра и до конца II триместра гестации увеличивается во всех группах, однако динамика и

прогрессия нарастания во 2А и 2Б подгруппах ниже, чем в группе с физиологическим течением гестации и подгруппе с дисфункцией плаценты ($p < 0,01$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, проводимых российскими и зарубежными учёными [Тарабрина Т.В., 2010; Тезиков Ю.В., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2014; Romero R. et al., 2010; Okada H. et al., 2014]. В 10-14 нед. гестации уровень ФРП у беременных 2А и 2Б подгрупп оказался статистически значимо ниже уровня, как во II группе (сравнения), так и в 1 подгруппе ($p < 0,01$). Разница данного показателя, при сравнении 1 подгруппы и II группы (сравнения) в I триместре гестации не выявила статистически значимых отличий ($p = 0,395$). Учитывая полученные данные, ФРП можно рассматривать в качестве прогностического маркера развития тяжёлых форм ПН и нарушенного состояния плода с I триместра, что важно при составлении индивидуальной программы превентивных мероприятий. В середине II триместра гестации выявлены ещё более значимые отличия в содержании ФРП в подгруппах с ХГП и/или ЗРП относительно II группы (сравнения) и подгруппы женщин с дисфункцией плаценты, при этом сравнение 1 подгруппы и II группы не выявило статистически значимых отличий ($p = 0,349$). Кроме того, межгрупповой разницы в показателях 2А и 2Б подгрупп не зафиксировано ни в I-м, ни во II-м, ни в III-м триместрах ($p = 0,778$, $p = 0,852$ и $p = 0,730$ соответственно). Полученные данные обосновывают использование ФРП в программе раннего диагностического поиска ассоциированной с ПН патологией плода у беременных высокого перинатального риска, а также подтверждают правильность и значимость определения ФРП на доклиническом этапе. При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость (сильная положительная ассоциативная связь) между концентрацией ФРП в крови беременной и массой новорождённых, а также массо-ростовым коэффициентом ($r = 0,81$ и $r = 0,84$ соответственно, при $p < 0,05$).

При анализе содержания *СЭФР* у всех обследованных женщин выявлено, что на протяжении всей гестации его продукция изменяется однопланово в нарастающих концентрациях. Однако динамика нарастания была различной в

группах с высоким риском развития декомпенсированных форм ПН и во II группе (сравнения). Данные представлены на рисунке 13.

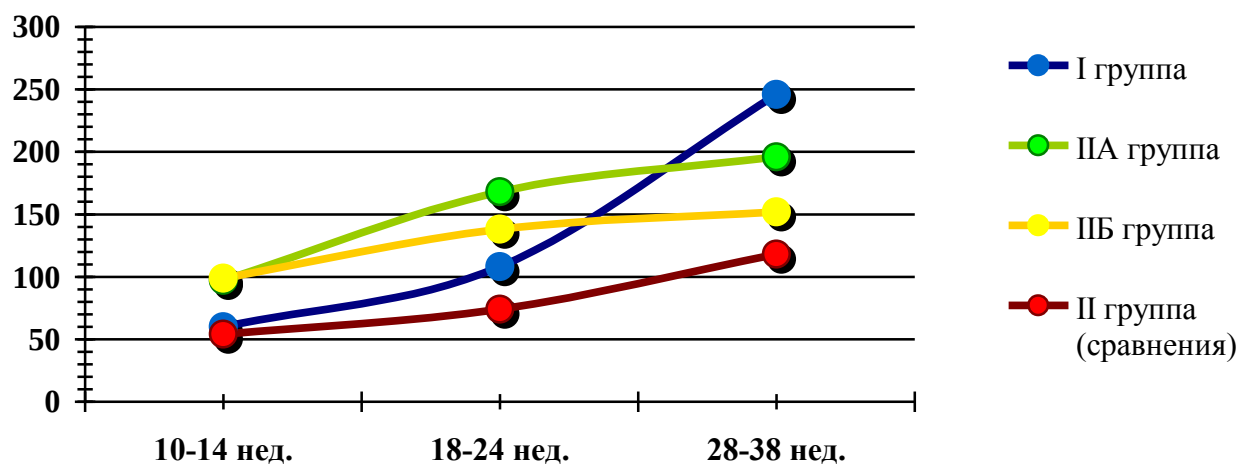


Рисунок 13 - Концентрация СЭФР (пг/мл) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

С I триместра гестации наблюдается отчётливое повышение концентрации СЭФР в крови женщин, беременность которых в последующем осложнилась ЗРП и/или ХГП (2А и 2Б подгруппы). СЭФР является стрессиндуцированным и кислородрегулируемым медиатором неоангиогенеза, поэтому значимое повышение данного лабораторного теста, которое мы зафиксировали, свидетельствует об ишемии в эмбрио(фето)плацентарном комплексе, что является действующим повреждающим фактором риска реализации тяжёлых гестационных осложнений второй половины беременности и нарушенного состояния плода. В 10-14 нед. гестации концентрация СЭФР во 2А подгруппе составила 97 пг/мл, во 2Б подгруппе - 99 пг/мл; при этом разница данных между собой статистически незначима ($p=0,904$). Однако результаты обследования по 2А и 2Б подгруппам статистически значимо различаются в сравнении со II группой ($Me=54$ пг/мл) и подгруппой беременных с дисфункцией плаценты ($Me=60$ пг/мл) в соответствующий срок гестации ($p<0,05$). Данное обстоятельство обосновывает применение с I триместра данного маркера в качестве предиктора развития декомпенсированных форм ПН, гипоксического состояния плода и задержки его роста. В 18-24 нед. гестации, у беременных 2А и 2Б подгрупп, концентрация

сывороточного СЭФР превышала таковые в среднем в 2 раза по сравнению с беременными с физиологическим течением гестации и нормальным развитием плода (II группа (сравнения)). Также обнаружены статистически значимые различия СЭФР в 1 подгруппе по сравнению со II группой (сравнения) ($p=0,02$), что свидетельствует о специфичности данного показателя в отношении ПН. Нарастание концентрации СЭФР в середине II триместра гестации относительно значений данного показателя, полученных при физиологической гестации, свидетельствует о высоком риске реализации дисфункциональных плацентарных нарушений. В 28-38 нед. гестации темп нарастания концентрации СЭФР во 2А и 2Б подгруппах значительно снижен, и значение показателей превышает таковые в среднем в 1,5 раза по сравнению с беременными из II группы ($p<0,05$). Снижение уровня СЭФР во 2А и 2Б группах по сравнению с 1 клинической подгруппой мы объясняем истощением компенсаторных реакций в ФПК, что приводит к неадекватной перфузии плаценты, нарушению ее газообменной и трофической функций. Значимые различия показателей во 2А и 2Б подгруппах в 18-24 нед. ($p=0,044$) и в 28-38 нед. гестации ($p=0,017$) указывают на связь повышения СЭФР как с ПН, ЗРП и/или ХГП, так и с ПЭ. В связи с этим, определение СЭФР во II и III триместрах гестации, в качестве раннего диагностического маркера патологии плода при ПН, - неинформативно, поскольку его концентрация во многом зависит от компенсаторных возможностей ФПК, реализации и степени тяжести ПЭ.

Исследование маркеров индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибели иммуноцитов, выражающейся в изменении регуляторов иммунного гомеостаза - субпопуляции Л CD95+ и цитокина ФНО α , показало, что у беременных с ПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП происходит более выраженная активация защитных свойств провизорного органа от иммунопатологических реакций, чем при формировании ПН без нарушенного состояния плода. Уже в I триместре беременности, осложнившейся в дальнейшем ЗРП и/или ХГП, наблюдалась устойчивая тенденция к повышению уровня *субпопуляции лимфоцитов по кластеру дифференцировки CD95+*, что демонстрирует готовность

иммунокомпетентных клеток к апоптозу. В 10-14 нед. и 18-24 нед. гестации не выявлено значимых отличий в концентрации Л CD95+ у беременных 2А и 2Б подгрупп ($p=0,912$ и $p=0,737$), но имелась статистическая разница со II группой ($p<0,05$), а также с 1 подгруппой сравнения ($p<0,05$). Отсутствие статистически значимых отличий в показателях во 2А и 2Б сравниваемых подгрупп указывает на связь повышения Л CD95+ с ПН с ЗРП и/или ХГП, а не с другой патологией. Разница в содержании Л CD95+ у беременных с дисфункцией плаценты (1 подгруппа) и беременными с декомпенсированными формами ПН и нарушенным состоянием плода (2 подгруппа) указывает на связь изменения данного показателя с патологией плода за счёт более выраженной активации защитных свойств ФПК, обусловленной структурно-функциональными изменениями провизорного органа. Полученные сведения позволяют использовать данный маркер для прогнозирования ПН и её клинических проявлений, начиная уже с ранних сроков гестации. В III триместре гестации статистически значимые различия уровней Л CD95+ в 2А и 2Б подгруппах ($p<0,05$) связаны с нарастанием системно-воспалительного ответа, характерного для ПЭ. Мониторинг содержания Л CD95+ в крови женщин с физиологической и осложнённой ПН беременностью представлен на рисунке 14.

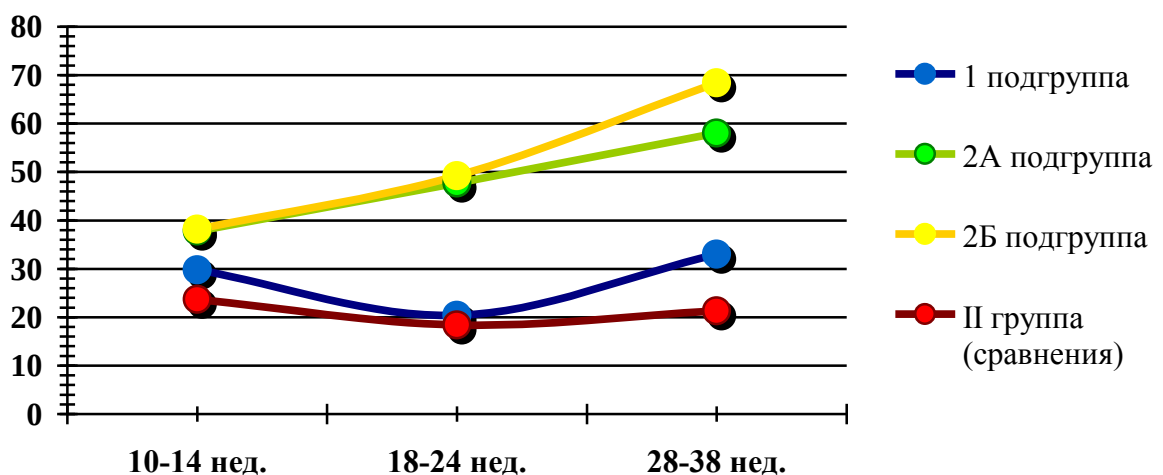


Рисунок 14 - Содержание Л CD95+ (%) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Уровень $\Phi\text{НО}\alpha$ в конце I триместра гестации во всех подгруппах беременных высокого риска нарушенного формирования ФПК был выше, но не имел статистически значимых отличий от группы беременных с физиологической гестацией (р от 0,147 до 0,867). Данные представлены на рисунок 15.

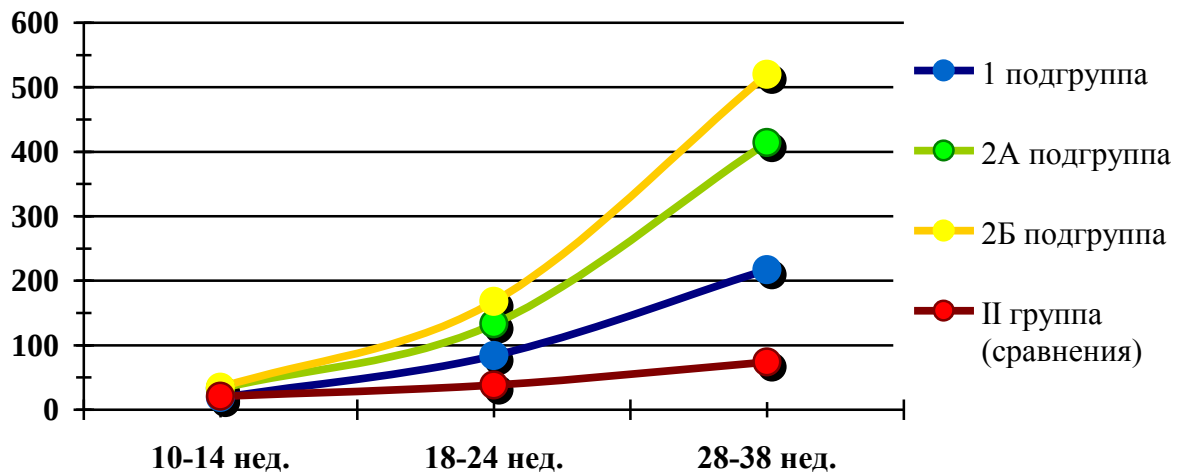


Рисунок 15 - Концентрация $\Phi\text{НО}\alpha$ (пг/мл) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Несмотря на то, что полифункциональный цитокин — $\Phi\text{НО}\alpha$ является провоспалительным, проапоптотическим, проангиогенным фактором, полученные нами данные показали, что для прогнозирования нарушенного состояния плода, начиная с I триместра гестации, оценка уровня $\Phi\text{НО}\alpha$ не приемлема. Определение данного показателя имеет диагностическую значимость и может применяться лишь в комбинации с другими диагностическими тестами, начиная с середины II триместра гестации, поскольку отражает как структурно-функциональные нарушения на уровне ФПК, так и системные изменения, связанные с ПЭ.

На наш взгляд, высокую диагностическую ценность в отношении ЗРП и ХГП, представляет секреторный белок PP_{12} децидуальной составляющей плаценты - *плацентарный α -1-микроглобулин (ПАМГ)*. Синтезируясь на ранних сроках гестации эпителием маточных желез, а после завершения имплантации и плацентации - децидуальными клетками, ПАМГ не только отражает функции материнской части плаценты, но и является белком, связывающим сигнальную систему инсулиноподобных факторов роста [Liang D.K., Qi H.B., Luo X. et al.,

2014]. Динамика изменений ПАМГ в группах представлена на рисунке 16.

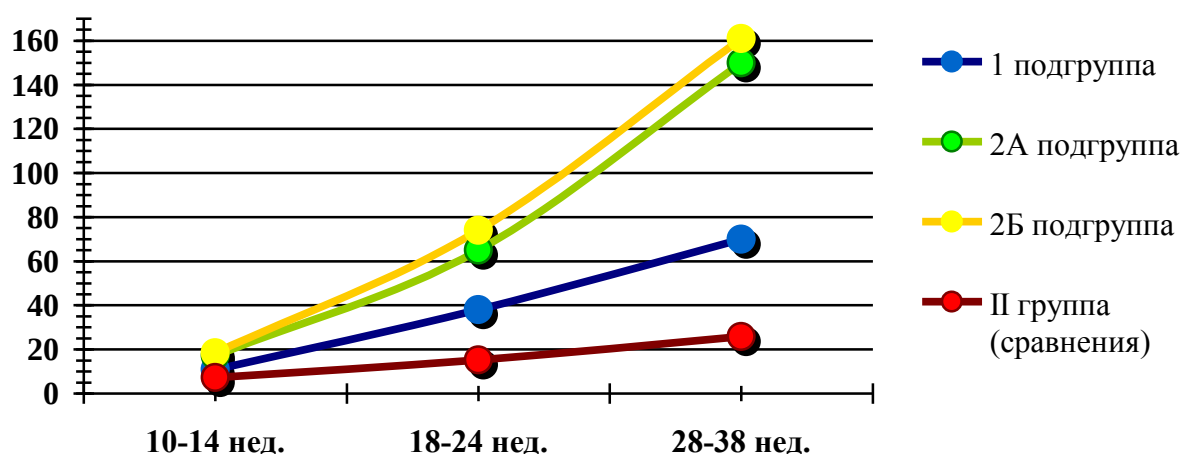


Рисунок 16 - Содержание ПАМГ (нг/мл) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Концентрация ПАМГ на протяжении гестации в обследованных группах изменяется однопланово, однако динамика нарастания различна. В I триместре гестации, у женщин, беременность которых в последствии завершилась рождением плода с гипоксией и/или задержкой роста, определялись более высокие концентрации ПАМГ, по сравнению со II группой ($p < 0,05$), при этом данные статистически не отличались от 1 подгруппы ($p > 0,05$). Кроме того, не обнаружено статистически значимых отличий в 10-14 нед. гестации в показателях ПАМГ в 1 подгруппе и во II группе ($p = 0,355$). Данное обстоятельство ставит под сомнение использование ПАМГ в качестве прогностического маркера ЗРП и ХГП с I триместра гестации. В середине II и в III триместре беременности уровень ПАМГ в подгруппе с дисфункцией плаценты превышал значения II группы (сравнения) в среднем в 3 раза. В подгруппах с ПН и нарушенным состоянием плода изолированно и в сочетании с ПЭ увеличение значений данного показателя, относительно группы беременных с физиологическим течением гестации и нормальным развитием плода, было наиболее выражено: в середине II триместра — в 4,2 и 4,8 раза соответственно, а в III триместре — в 6,3 и 6,8 раза соответственно ($p < 0,05$). При этом отсутствуют значимые различия между 2А и 2Б подгруппами ($p > 0,05$), что указывает на специфичность данного маркера в

отношении нарушенного состояния плода при ПН. Полученные данные мы обосновываем следующим образом. Обладая модулирующими свойствами в отношении инсулиноподобных факторов роста, участвующих в углеводном обмене, пролиферации и дифференцировке клеток, высокие значения ПАМГ в крови беременных снижают биологическую активность последних, что в определённой степени способствует реализации гипоксии и гипотрофии «внутриутробного пациента». Проведенный корреляционный анализ между уровнем ПАМГ у беременных и массой тела их новорождённых выявил сильную обратную линейную связь; при этом высокий уровень ПАМГ коррелирует с низкой массой тела при рождении ($r=-0,83$ для 2А подгруппы, $p<0,05$; $r=-0,86$ для 2Б подгруппы, $p<0,05$). Полученные результаты обосновывают определение сывороточного ПАМГ для прогнозирования ЗРП и ХГП с 18 нед. гестации.

Метаболические процессы в эмбриональном «провизорном» органе и тканях плода - энергозависимы [Сухарев А.Е., Булах Н.А., Ахушкова Л.М., 2011]. В этой связи, в качестве активного ключевого фермента плацентарного энергообеспечения, исследован органоспецифичный энзим плаценты - *плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)*. Динамика содержания ПЩФ у беременных представлена на рисунке 17.

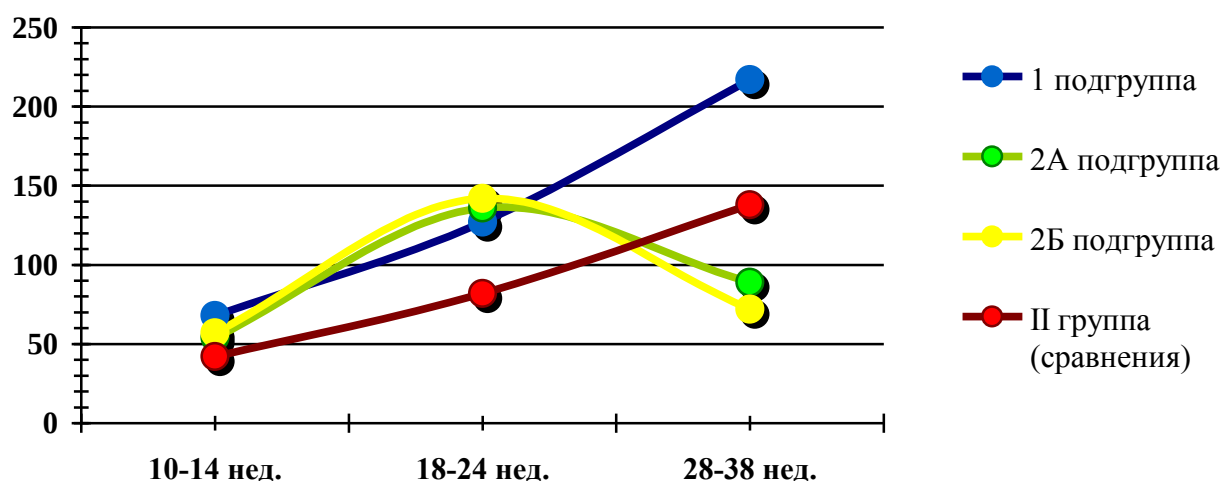


Рисунок 17 - Уровень ПЩФ (Ед/л) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Выявлено, что в динамике физиологической гестации (II группа) и у

беременных с дисфункцией плаценты (1 подгруппа), - концентрация ПЩФ постепенно увеличивается, достигая максимальных значений к III триместру гестации. Однако динамика нарастания ПЩФ у женщин с начальными признаками нарушения в ФПК (дисфункция плаценты) была значимо больше выражена, чем во II группе ($p < 0,05$). У беременных с последующим развитием нарушенного состояния плода (2А и 2Б подгруппы) максимальный уровень ПЩФ выявлен в середине II триместра гестации. В 18-24 нед. гестации увеличение концентрации составило в 1,6 раза для 2А подгруппы и в 1,7 раза для 2Б подгруппы, относительно II группы (сравнения) ($p = 0,014$ и $p = 0,010$). Повышенный уровень ПЩФ мы объясняем гиперферментемией адаптационного характера вследствие нарастающего синтеза органоспецифичного энзима в плацентарном синцитиотрофобласте. В III триместре наблюдалось резкое уменьшение концентрации ПЩФ, относительно II группы (сравнения), как в 2А, так и в 2Б подгруппах - в 1,5 и 1,9 раза соответственно. Понижение фермента явно свидетельствует об истощении биосинтетических процессов в плаценте и является неблагоприятным прогностическим признаком для развития плода и новорождённого. Полученные данные патогенетически обосновывают возможность включения ПЩФ в программу диагностического комплекса нарушенного состояния плода во II-III триместрах гестации.

При анализе результатов обследования беременных высокого риска декомпенсации ПН отметим, что МА, МПА, МЭГД, МД и плацентарного энергообмена показали единый тренд в течении гестации как у женщин с ПН и ЗРП и/или ХГП, так и у женщин при сочетании ПН, ЗРП и/или ХГП с ПЭ, что свидетельствует о патогенетической связи нарушения формирования ФПК с указанными осложнениями. Схожие выводы были сделаны по результатам исследования Н.А. Фроловой (2015).

В качестве маркера альтерации и проницаемости плацентарной мембраны определялся уровень *фетального гемоглобина* – *HbF* [Anderson U.D., Gram M., Ranstam J. et al., 2016]. Содержание плодного типа гемоглобина в динамике беременности при нарушениях внутриутробного состояния плода малоизучено и

является перспективным. Данные представлены в таблице 31 и на рисунке 18.

Таблица 31 - Содержание фетального гемоглобина в динамике беременности в сравниваемых группах (Me[Q₁-Q₃], %)

Группы беременных	Срок гестации		
	10-14 нед.	18-24 нед.	28-38 нед.
1 подгруппа (n=19)	0,9 [0,6-1,1]	1,3 [1,2-1,6]	1,1 [0,8-1,5]
2А подгруппа (n=78)	2,2 ^{*,**} [1,9-2,6]	4,5 ^{*,**} [4,1-4,8]	5,4 ^{*,**} [5,1-5,8]
2Б подгруппа (n=53)	2,4 ^{*,**} [2,2-2,8]	4,8 ^{*,**} [4,5-4,9]	5,2 ^{*,**} [4,9-5,4]
II группа (сравнения) (n=30)	1,2 [0,8-1,4]	0,8 [0,6-1,1]	0,9 [0,7-1,2]

* - разница статистически значима по сравнению со II группой (сравнения) в соответствующий срок гестации ($p<0,05$); ** - разница статистически значима по сравнению с 1 подгруппой в соответствующий срок гестации ($p<0,05$).

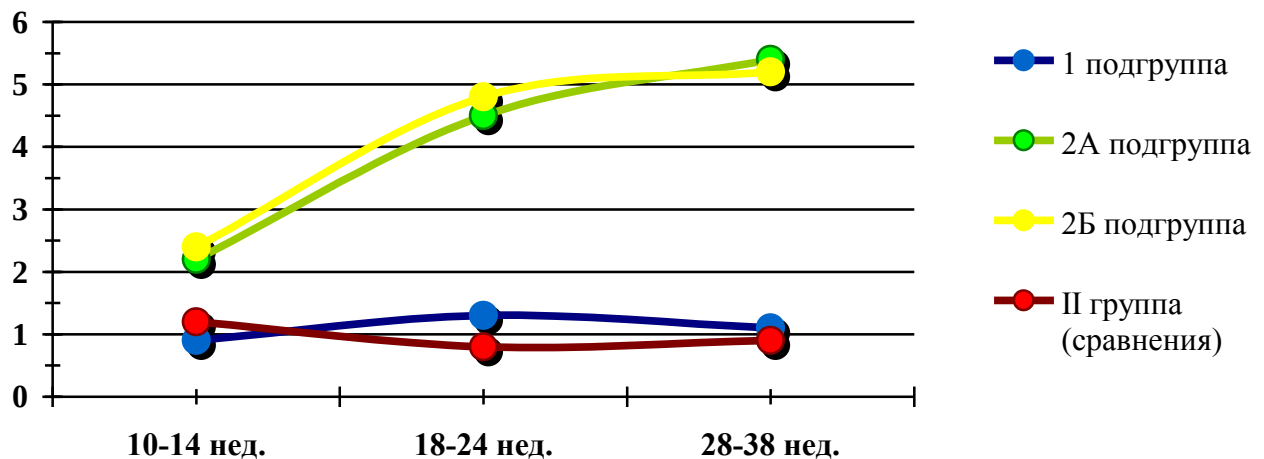


Рисунок 18 - Уровень HbF (%) в крови женщин в группах сравнения в динамике гестации.

Выявлено, что уже в I триместре у беременных с нарушенным состоянием «внутриутробного пациента» (2А и 2Б подгруппы) фракция плодного типа гемоглобина определяется в повышенных концентрациях, что статистически значимо при сравнении со II группой (сравнения) и беременными 1 подгруппы ($p<0,05$). Во 2А и 2Б подгруппах, начиная с 18 нед. гестации, отмечается максимальное увеличение концентрации HbF в крови женщин, что более чем в 3 раза превышает допустимые нормы (верхняя граница допустимой норма содержания HbF в крови – 1,5%). Показатели HbF у беременных с дисфункцией плаценты (без нарушенного состояния плода) определяются в рамках

референсных значений или несколько выше, но статистически значимо не отличаются от показателей у беременных II группы (сравнения) в 10-14 нед. ($p=0,262$), 18-24 нед. ($p=0,521$) и 28-38 нед. ($p=0,505$) гестации.

Полученные данные по содержанию HbF в динамике физиологической и осложнённой гестации, на наш взгляд, характеризуют патофизиологические изменения, происходящие уже в ранние сроки у беременных с последующим развитием нарушенного состояния плода. Повышенное образования HbF в крови беременной, вероятно, обусловлено компенсаторными реакциями, вследствие соматической патологии, вызывающей состояние гипоксемии [Порядин Г.В., 2014]. Дальнейшее нарастание концентрации HbF обусловлено нарастающей фето-материнской гемотрансфузией, что дополнительно способствует снижению данного показателя в крови «внутриутробного пациента», тем самым обуславливая нарастающую его внутриутробную гипоксию. Именно повышение HbF в крови матери, на наш взгляд, характеризует альтерацию и повышенную проницаемость плацентарной мембраны (эритроцит плода – эндотелиальная клетка капилляра терминальной ворсинки – базальная мембрана – цито- и синцитиотрофобласт), и должно быть представлено в качестве критерия для прогнозирования нарушенного состояния плода при ПН, начиная с I триместра.

Плацента является источником большого разнообразия специфических белков. В качестве высокочувствительного маркера, модулирующего иммунный ответ матери и процесс инвазии трофобласта, мы рассматривали *плазматический протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А)*. Кроме того, РАРР-А повышает биологическую активность инсулиноподобных факторов роста, имеет немаловажное значение в регуляции процессов пролиферации клеток, обеспечивая полноценный их рост, и в развитии ФПК путём влияния на транспорт глюкозы и аминокислот в хорион [Макаров И.О. и соавт., 2011; Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., Баранов В.С., 2012; Липатов И.С. и соавт., 2015; Vamfo J.E., Odibo A.O., 2011]. Содержание РАРР-А в динамике гестации женщин групп сравнения представлено в таблице 32 и на рисунке 19.

Таблица 32 - Содержание РАРР-А в динамике беременности в сравниваемых группах (Me[Q₁-Q₃], мг/л)

Группы беременных	Срок беременности		
	10-14 нед.	18-24 нед.	28-38 нед.
1 подгруппа (n=19)	13,9 [11,4-16,1]	31,2 [28,2-34,1]	46,8 [43,2-50,2]
2А подгруппа (n=78)	7,4 ^{*,**} [5,7-8,6]	26,4 [*] [23,6-28,9]	42,2 [38,2-46,1]
2Б подгруппа (n=53)	6,5 ^{*,**} [4,8-8,0]	26,2 [*] [23,2-29,0]	44,9 [40,6-48,7]
II группа (сравнения)(n=30)	19,2[17,4-21,2]	36,4 [32,2-40,6]	48,2 [44,7-52,2]

^{*} - разница статистически значима по сравнению со II группой (сравнения) в соответствующий срок гестации ($p < 0,05$); ^{**} - разница статистически значима по сравнению с I подгруппой в соответствующий срок гестации ($p < 0,05$).

При анализе содержания РАРР-А в крови беременных 2А и 2Б подгрупп в 10-14 нед. гестации выявлено статистически значимое его снижение относительно II группы (сравнения) ($p < 0,05$), а также I подгруппы ($p < 0,05$), что подтверждает его специфичность и информативность в отношении ЗРП и ХГП в указанные сроки. Во II триместре беременности уровень РАРР-А во 2А и 2Б подгруппах статистически значимо различался только со II группой ($p < 0,05$), и не имел статистических отличий с I подгруппой ($p > 0,3$). В III триместре гестации маркер гестационной иммуномодуляции не имел статистически значимых отличий в сравниваемых группах (вероятность ошибки более 5%), поэтому не может рассматриваться как диагностический маркер на данном сроке гестации.

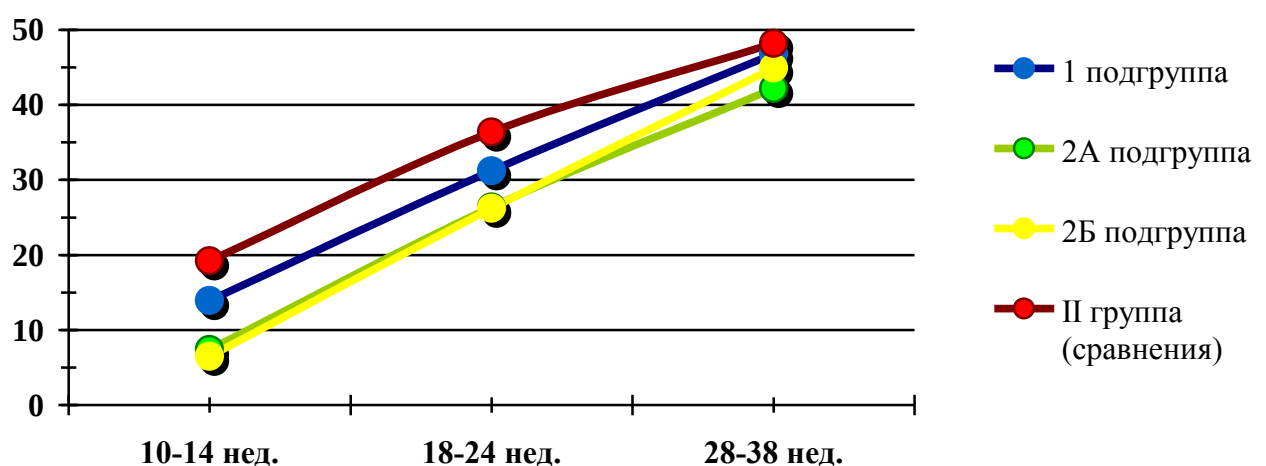


Рисунок 19 - Динамика содержания РАРР-А (мг/л) в крови женщин групп сравнения в динамике гестации.

Проведенное исследование патогенетически обосновывает включение PAPP-A в качестве скринингового прогностического маркера развития нарушенного состояния плода в виде ЗРП и/или ХГП у беременных высокого перинатального риска - в I триместре. Исследованный маркер клинически доступен, и пригоден для выделения группы беременных, требующих мониторинга в динамике гестации и проведения превентивной терапии до начала клинической манифестации нарушенного состояния плода.

Параллельное использование инструментальных методов диагностики, наряду с лабораторной составляющей, расширяет диагностическую базу для своевременного выявления нарушений в ФПК [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015; Сарусси R. et al., 2011]. Поскольку вся патология, проявляющая себя на поздних сроках гестации, закладывается в I триместре, нами для комплексной оценки ранних изменений были изучены гемодинамические параметры маточно-плацентарной системы, а именно, особенности кривых скоростей кровотока в МАР в 11-14 нед. гестации с подсчётом уголнезависимых показателей сосудистой резистентности (S/D, RI, PI). Согласно данным литературы, высокие индексы резистентности в МАР, начиная с 10 нед. гестации, позволяют прогнозировать исход беременности [Медведев Б.И. и соавт., 2014; Costa F.S. et al., 2011; Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., 2012; Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F., 2016]. У беременных высокого риска развития декомпенсированных форм ПН с нарушенным состоянием плода уже в ранние сроки гестации были выявлены повышенные значения индексов сосудистого сопротивления в МАР, а также фиксировалась ранняя диастолическая выемка волны, свидетельствующая о сниженном кровотоке в диастолу. Полученные данные отражают сниженную степень инвазии трофобласта в спиральные артерии (первая волна). Показатели ультразвуковой доплерометрии в МАР в 11-14 нед. гестации в обследованных группах представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Показатели доплерометрии в маточных артериях у беременных групп сравнения в 11-14 нед. гестации (М(σ))

Показатель Группы беременных	Индексы сосудистой резистентности					
	PI		RI		S/D	
	Правая МАр	Левая МАр	Правая МАр	Левая МАр	Правая МАр	Левая МАр
1 подгруппа (n=19)	1,48 (0,21)	1,42 (0,22)	0,58 (0,20)	0,54 (0,22)	2,18 (0,29)	2,25 (0,32)
2А подгруппа (n=78)	1,72 ^{*,**} (0,26)	1,76 ^{*,**} (0,24)	0,96 ^{*,**} (0,16)	0,86 ^{*,**} (0,11)	3,06 ^{*,**} (0,34)	3,02 ^{*,**} (0,32)
2Б подгруппа (n=53)	1,82 ^{*,**} (0,21)	1,87 ^{*,**} (0,26)	0,89 ^{*,**} (0,24)	0,96 ^{*,**} (0,32)	3,18 ^{*,**} (0,38)	3,16 ^{*,**} (0,38)
II группа (сравнения)(n=30)	1,45 (0,22)	1,48 (0,24)	0,52 (0,18)	0,56 (0,16)	2,20 (0,31)	2,17 (0,27)

* - разница статистически значима по сравнению со II группой (сравнения) ($p < 0,05$); ** - разница статистически значима по сравнению с 1 подгруппой ($p < 0,05$).

При определении прогностической ценности показателей доплерометрии в отношении ЗРП и/или ХГП в 11-14 нед. гестации наибольшую чувствительность и специфичность из всех индексов сосудистого сопротивления показал PI в МАр ($Se=75,3\%$), что обосновывает именно его использование для прогнозирования нарушенного состояния плода, связанного с нарушением плацентации, у беременных высокого перинатального риска. Корреляционный анализ между показателями PI в МАр в сроке 10-14 нед. гестации и частотой нарушения кровотоков в СМПП во II и III триместрах гестации, а также с частотой гипотрофии и асфиксии новорождённых выявил наличие умеренной положительной корреляционной связи ($r=0,41-0,51$, при $p < 0,05$).

Следовательно, проведенный анализ результатов лабораторно-инструментального мониторинга в сроке 10-14 нед. гестации у женщин 2А подгруппы (n=78), у которых в период беременности имела место клиническая реализация патологии плода в виде ЗРП и/или ХГП (при этом исключено влияние на показатели ПЭ), показал статистически значимые изменения МПА (снижение ФРП и повышение СЭФР), МА (повышение Л CD95+), гестационной иммуномодуляции (снижение PAPP-A), проницаемости плацентарной мембраны

(повышение HbF) и показателей сопротивления в маточном сосудистом регионе (увеличение PI в MAr). В 18-24 нед. гестации зафиксированы статистические значимые изменения МЭГД (повышение ФН), МПА (снижение ФРП), МА (повышение LI CD95+), альтерации и проницаемости плацентарной мембраны (повышение HbF) и МД (повышение ПАМГ).

С применением одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность выделенных показателей. В качестве конечного результата учитывался перинатальный исход – состояние новорождённого. Показатели информационной ценности отдельных маркеров нарушенного состояния плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I триместре гестации суммированы в таблице 34.

Таблица 34 - Показатели информационной ценности маркеров нарушенного состояния плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I триместре гестации

Показатель	AUC	Точка разделения	Направление изменения	ОШ (95%ДИ)	p	Se (%)	Sp (%)
HbF (%)	0,789	1,55	Увеличение - плохо	4,63 (2,02-10,61)	<0,001	73	78,9
РАРР-А (мг/л)	0,703	8,74	Снижение - плохо	0,82 (0,72-0,94)	0,004	76,6	63,2
PI в MAr	0,707	1,56	Увеличение - плохо	1,36* (1,09-1,69)	0,007	75,3	58,2
ФРП (пг/мл)	0,714	122,6	Снижение - плохо	0,87** (0,80-0,94)	<0,001	77,9	63,4
СЭФР (пг/мл)	0,691	82,35	Увеличение - плохо	1,03 (1,01-1,06)	0,012	67,5	73,7
LI CD95+ (%)	0,596	34,95	Увеличение - плохо	1,08 (0,97-1,20)	0,147	67,5	52,3

* - показано ОШ при увеличении признака на 0,1; ** - показано ОШ при увеличении признака на 10.

При прогнозировании патологии плода в I триместре у беременных высокого риска декомпенсации ХПН наибольший уровень информативности был отмечен при определении HbF и ФРП (AUC=0,789, ОШ=4,63 (95% ДИ: 2,02-10,61), p<0,001; AUC=0,714, ОШ=0,87 (95% ДИ: 0,80-0,94), p<0,001 -

соответственно), а также PAPP-A и PI в MAr ($AUC=0,703$, $OШ=0,82$ (95% ДИ: 0,72-0,94), $p=0,004$; $AUC=0,707$, $OШ=21,05$ (95% ДИ: 2,27-194,76), $p=0,007$ - соответственно).

По результатам лабораторного мониторинга в I триместре гестации при значении фракции HbF в крови беременных выше 1,55% - вероятность положительного результата (развитие в последующем ХГП и/или ЗРП) составляет 73%. Уровень PAPP-A в сыворотке беременных в I триместре менее 8,74 мг/л интерпретируется как ранний тест для выявления ЗРП и/или ХГП в последующем – вероятность положительного результата более 75%. При проведении УЗДГ в конце I триместра гестации и значении PI в MAr равное или больше 1,56 – вероятность развития в последующем патологии плода составляет 75,3%. Полученные результаты согласуются с данными ряда исследователей, по мнению которых изолированная чувствительность повышения PI в MAr в 10-14 нед. гестации для прогнозирования ЗРП широко варьируема и составляет от 50% до 80%. Более высокие значения показателя чувствительности отмечаются при оценке индекса сосудистого сопротивления в MAr и уровней других маркеров, ассоциированных с функциональным состоянием плаценты [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Сидорова И.С., 2015]. При значении ФРП в 10-14 нед. гестации равном или меньше 122,6 пг/мл - вероятность развития в последующем ХГП и/или ЗРП составляет 77,9%.

На рисунке 20 представлены ROC-кривые для оценки прогностической ценности отдельных маркеров в конце I триместра беременности для прогнозирования патологии плода, ассоциированной с ХПН.

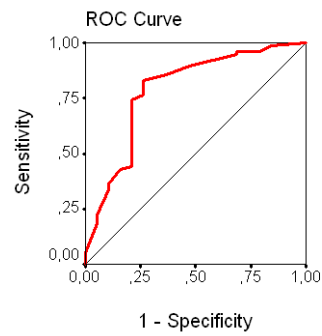
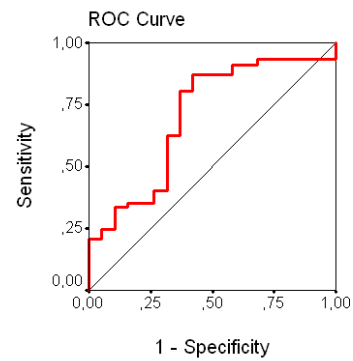
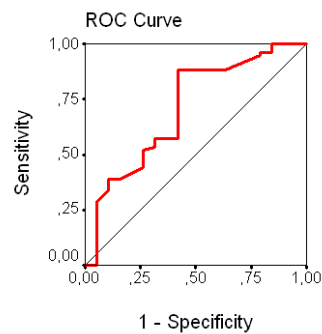
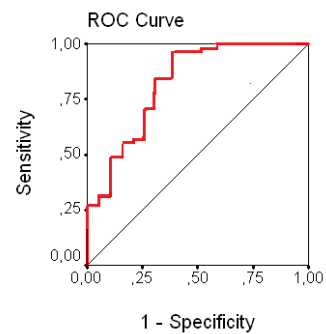
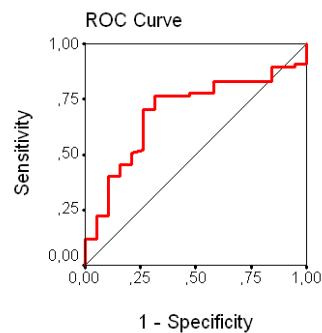
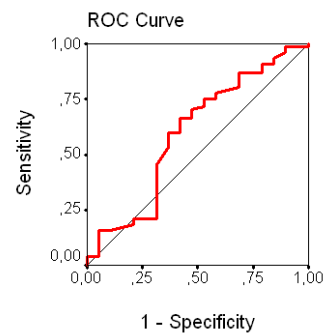
**HbF(%)****PAPP-A (мг/л)****PI в МАр****ФРП (пг/мл)****СЭФР (пг/мл)****Л CD95+ (%)**

Рисунок 20 - ROC-кривые предикторов патологии плода в I триместре гестации у беременных высокого риска декомпенсации ХПН.

Показатели информационной ценности отдельных лабораторных маркеров нарушенного состояния плода у беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН во II триместре беременности суммированы в таблице 35.

Таблица 35 - Показатели информационной ценности лабораторных маркеров нарушенного состояния плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН во II триместре гестации

Показатель	AUC	Точка разделения	Направление изменения	ОШ (95%ДИ)	P	Se (%)	Sp (%)
НбF (%)	0,813	1,75	Увеличение - плохо	2,35 (1,50–3,69)	<0,001	77,9	73,7
ПАМГ (нг/мл)	0,729	45,8	Увеличение - плохо	1,05 (1,02–1,08)	0,001	75,3	78,9
Л CD95+ (%)	0,763	25,9	Увеличение - плохо	1,09 (1,04–1,15)	0,001	67,5	79
ФРП (пг/мл)	0,693	177	Снижение - плохо	0,89 ^{**} (0,84–0,95)	<0,001	80,5	63,5
ФН (мкг/мл)	0,547	347	Увеличение - плохо	1,00 (0,99–1,02)	0,678	62,7	58

^{**} - показано ОШ при увеличении признака на 10.

При прогнозировании патологии плода во II триместре у беременных высокого риска декомпенсации ХПН наибольший уровень информативности был отмечен при определении НбF и ФРП (AUC=0,813, ОШ=2,35 (95% ДИ: 1,50–3,69), $p<0,001$; AUC=0,693, ОШ=0,99 (95% ДИ: 0,98-0,99), $p<0,001$ - соответственно), а также ПАМГ и Л CD95+ (AUC=0,729, ОШ=1,05 (95% ДИ:1,02–1,08), $p=0,001$; AUC=0,763, ОШ=1,09 (95% ДИ:1,04–1,15), $p=0,001$ - соответственно). Расчёт критериев прогнозирования ЗРП и/или ХГП для отдельных маркеров в сроки 18-24 нед. гестации по результатам статистического анализа данных показал: в случае, если значение ФРП равно или ниже, а значения НбF, Л CD95+, ФН, ПАМГ равны или превышают точку разделения (пороговое значение), то это указывает на высокую вероятность развития или наличия ЗРП и/или ХГП.

На рисунке 21 представлены ROC-кривые для оценки прогностической ценности отдельных маркеров во II триместре беременности для прогнозирования патологии плода, ассоциированной с ХПН.

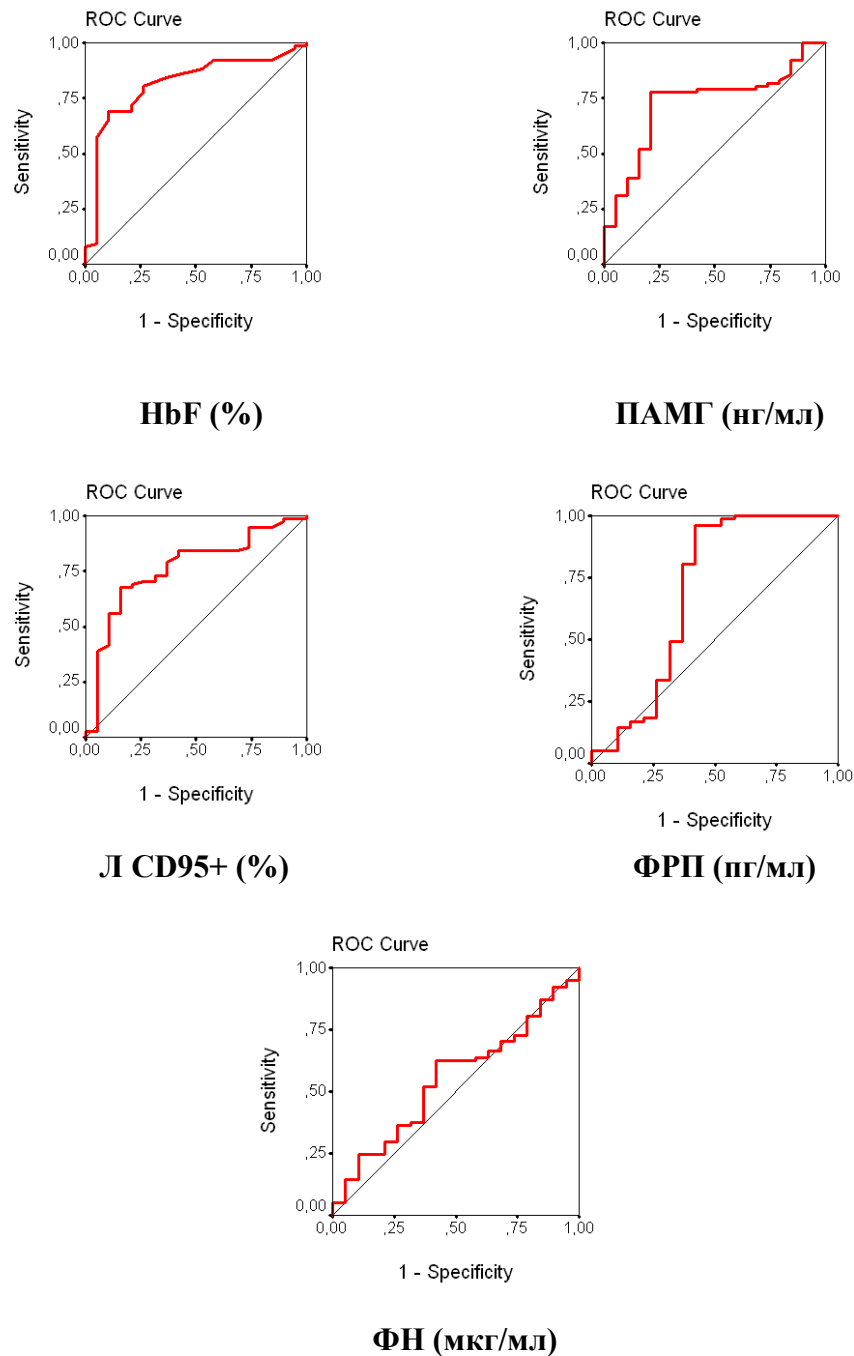


Рисунок 21 - ROC-кривые предикторов патологии плода во II триместре гестации у беременных высокого риска декомпенсации ХПН.

Кроме того, осуществлён анализ данных прогностической ценности УЗИ и УЗДГ, вошедших в акушерскую практику как неотъемлемые методы исследования ФПК. При прогнозировании патологии плода во II триместре у беременных высокого риска декомпенсации ХПН при изолированном применении данных УЗИ: Se=40%, Sp=63% (AUC=0,680, ОШ=6,72 (95% ДИ: 1,45–31,12), p=0,015); для УЗДГ: Se=47%, Sp=69% (AUC=0,650, ОШ=3,32 (95%

ДИ: 1,40–27,29), $p=0,026$). При одновременном применении УЗИ и УЗДГ Se повышается до 63%, Sp – до 71%.

Изолированное применение отдельных показателей для прогнозирования нарушенного состояния плода, с точки зрения клинической эпидемиологии, характеризуется недостаточной информативностью и не дает полной информации о внутриутробном благополучии, поскольку не учитывают все патогенетические звенья формирования фетальной патологии [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Тезиков Ю.В., 2013; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015; Poop L.C. et al., 2010]. Поэтому, для прогнозирования патологии плода и расчёта вероятности её развития у беременных высокого риска декомпенсации ХПН построены модели множественной бинарной логистической регрессии с помощью многомерного анализа, включающие несколько показателей функционирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса и характеризующие различные патогенетические звенья ХПН.

Из рассмотренных вариантов в I триместре наиболее показательными оказались три модели схожего качества. Алгоритм расчета моделей в I триместре (4, 5, 6) имеет вид:

$$Z_1 = 1,53 \times \text{HbF} - 0,18 \times \text{PAPP-A} + 0,68 \quad (4)$$

$$Z_2 = 1,56 \times \text{HbF} + 2,78 \times \text{PI в МА} - 5,73 \quad (5)$$

$$Z_3 = 1,10 \times \text{HbF} - 0,16 \times \text{PAPP-A} + 2,81 \times \text{PI в МА} - 0,01 \times \text{ФРП} - 2,01 \quad (6)$$

Далее, исходя из значения Z , осуществляется расчёт вероятности развития патологии плода ($P=1/1+e^{-Z}$, где $e=\text{const}=2,72$). Трактовать полученные результаты необходимо следующим образом: если значение $P < 0,70$ (CutOff – точка отсечения), то делается вывод о том, что патология плода в виде ХГП и/или ЗРП не реализуется; если же значение $P \geq 0,70$ (CutOff), то делается вывод о том, что патология плода реализуется с высокой долей вероятности.

Характеристические параметры моделей в I триместре суммированы в таблице 36.

Таблица 36 – Характеристические параметры моделей для оценки риска развития патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН в I триместре гестации

Модель	Лабораторный маркер	Параметры модели			Классификационная способность		
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95% ДИ)	P	CutOff	Se (%)	Sp (%)
1	HbF (%)	1,53	4,62 (1,88–11,37)	0,001	0,70	86	81
	PAPP-A (мг/л)	-0,18	0,84 (0,72–0,97)	0,016			
	Константа (b_0)	0,68	–	–			
2	HbF (%)	1,56	4,74 (1,91–11,79)	0,001	0,70	84	78
	PI в MAr	2,78	1,32* (1,04–1,68)	0,024			
	Константа (b_0)	-5,73	–	–			
3	HbF (%)	1,10	2,99 (1,06–8,45)	0,038	0,70	89	84
	PAPP-A (мг/л)	-0,16	0,86 (0,73–1,00)	0,043			
	PI в MAr	2,81	1,32* (1,00–1,75)	0,048			
	ФРП (пг/мл)	-0,01	0,90** (0,81–0,99)	0,048			
	Константа (b_0)	-2,01	–	–			

* - показано ОШ при увеличении признака на 0,1; ** - показано ОШ при увеличении признака на 10.

Наибольшие значения важнейших операционных характеристик показала «модель-3» из четырёх показателей - HbF, PAPP-A, ФРП, PI в MAr ($AUC_3=0,846$, $Se=89\%$, $Sp=84\%$). Однако по рассчитанным стандартам клинической эпидемиологии «модель-1» (HbF, PAPP-A) и «модель-2» (HbF, PI в MAr), состоящие из двух показателей, мало уступают расширенному прогностическому комплексу ($AUC_1=0,824$, $Se=86\%$, $Sp=81\%$; $AUC_2=0,812$, $Se=84\%$, $Sp=78\%$).

Информативность отдельных предикторов и модели для I триместра представлена на рисунке 22.

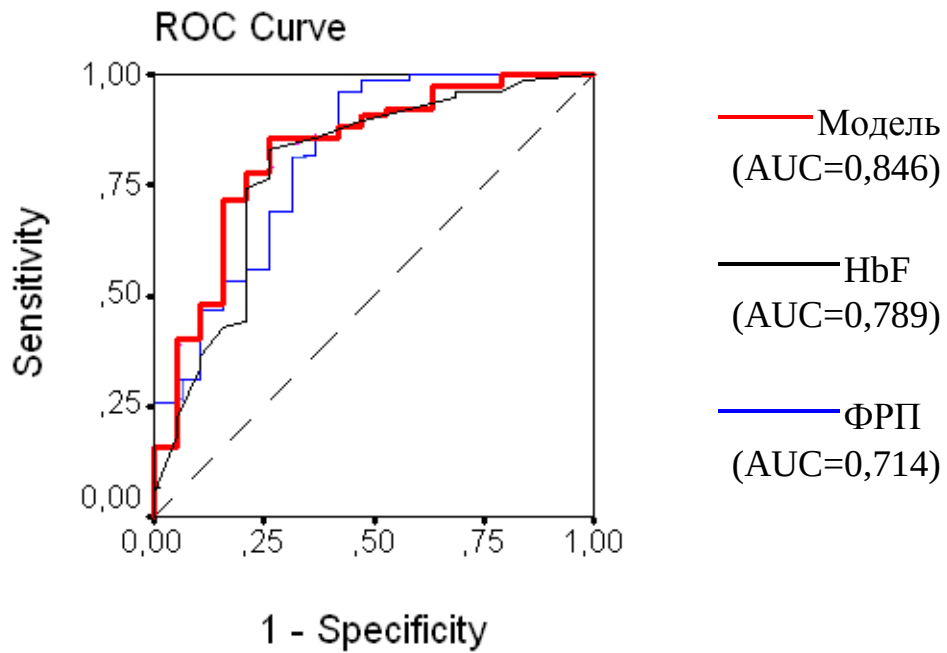


Рисунок 22 - ROC-кривые для прогнозирования патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН с применением моделей логистической регрессии и отдельных предикторов в I триместре гестации.

Алгоритм расчета модели во II триместре (7) имеет вид:

$$Z = 0,96 \times \text{HbF} + 0,05 \times \text{ПАМГ} + 0,10 \times \text{Л CD95+} - 0,01 \times \text{ФРП} - 4,46 \quad (7)$$

Далее, исходя из значения Z , осуществляется расчёт вероятности развития патологии плода (P), аналогичный расчёту представленному выше.

Характеристические параметры прогностической модели во II триместре гестации суммированы в таблице 37.

На рисунке 23 представлена ROC-кривая модели и отдельных предикторов для прогнозирования патологии плода, ассоциированной с ХПН, во II триместре беременности.

Таблица 37 – Характеристические параметры модели для оценки риска развития патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН во II триместре гестации

Модель	Лабораторный маркер	Параметры модели			Классификационная способность		
		Коэффициент регрессии, $b_1 \dots b_k$	ОШ (95% ДИ)	p	CutOff	Se (%)	Sp (%)
1	HbF (%)	0,96	2,62 (1,41–4,84)	0,002	0,70	93,5	86,4
	ПАМГ (нг/мл)	0,05	1,05 (1,01–1,09)	0,033			
	Л CD95+ (%)	0,10	1,10 (1,03–1,18)	0,005			
	ФРП (пг/мл)	-0,01	0,89 ^{**} (0,81–0,97)	0,009			
	Константа	-4,46	—	—			

^{**} - показано ОШ при увеличении признака на 10.

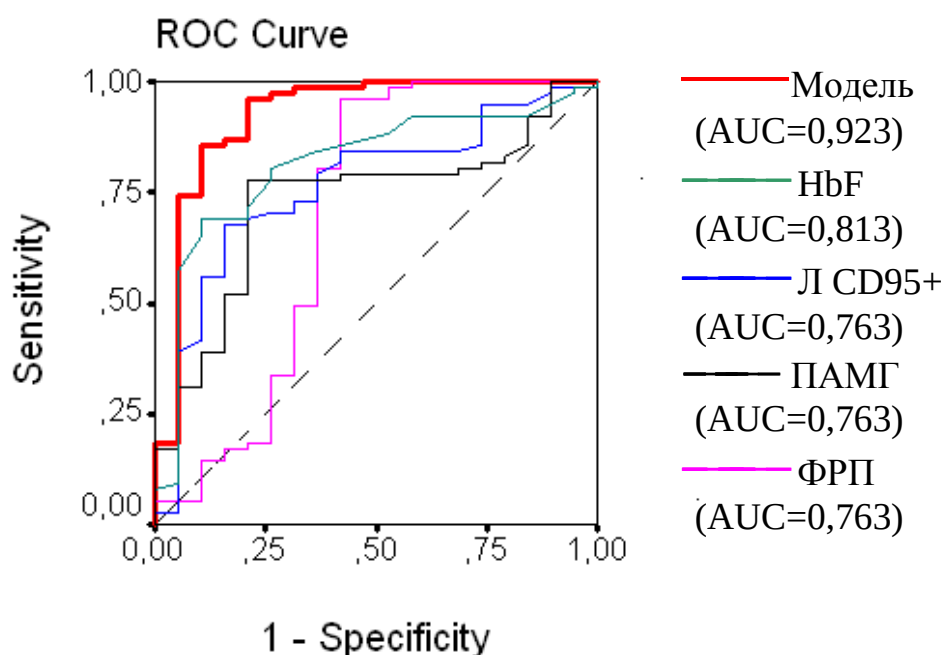


Рисунок 23 - ROC-кривые для прогнозирования патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН с применением модели логистической регрессии и отдельных предикторов во II триместре гестации.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют рекомендовать дополнять существующие инструментальные методы (УЗИ и УЗДГ) комплексом лабораторных тестов (HbF, ФРП, ПАМГ и Л CD95+), с расчётом вероятности развития патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН при помощи разработанной модели. Данная рекомендация обоснована её высокой прогностической значимостью ($AUC=0,923$, $Se=93,5\%$, $Sp=86,4\%$), легкой воспроизводимостью и доступностью для практического применения. Именно комплексное лабораторно-инструментальное обследование беременных высокого перинатального риска повышает точность прогноза нарушенного состояния «внутриутробного пациента», что обусловлено разнонаправленностью изменений нескольких маркеров, возможностью преобладания одного из патогенетических звеньев развития нарушенного состояния плода или их сочетанным действием.

Проведённый лабораторно-инструментальный мониторинг беременных в сроке 28-38 нед. гестации зафиксировал статистически значимые изменения МПА (снижение ФРП), МД (повышение ПАМГ), маркеров альтерации и проницаемости плацентарной мембраны (повышение HbF) и плацентарного энергообмена (снижение ПЩФ). Именно комплекс этих диагностических маркеров, при параллельном применении инструментального обследования ФПК (КТГ, УЗИ, УЗДГ), и учёте данных ритмометрической оценки церебральной гемодинамики плода при проведении УЗДГ с подсчетом индексов сосудистого сопротивления в СМА до и после апноэ беременной (подглава 3.2.), позволяет своевременно диагностировать ХГП и ЗРП. По результатам статистического анализа данных (ROC-анализ) произведен расчёт дополнительных критериев диагностики в 28-38 нед. гестации ЗРП и/или ХГП по результатам обследования 2А подгруппы беременных ($n=78$). Значения лабораторных показателей: $ФРП \leq 184$ пг/мл, $ПЩФ < 109$ Ед/л, $HbF > 3,1\%$, $ПАМГ > 97$ нг/мл - указывают на высокую вероятность наличия ХГП и/или ЗРП у беременной.

В исследованиях А.Н.Стрижакова, И.С. Липатова, Ю.В. Тезикова (2014) показана перспективность использования предикторных индексов (ПИ), отражающих состояние основных систем, участвующих в формировании ФПК.

Определение ПИ своевременно позволяет выделять беременных с дисфункцией плодовой и материнской частей плаценты на начальной доклинической стадии ПН – когда исследуемые абсолютные показатели находятся в диапазоне «нормы беременности» и клинические проявления отсутствуют. Однако информативность предложенных ПИ в отношении прогнозирования нарушенного состояния плода с должной оценкой их прогностической значимости на основе стандартов доказательной медицины в литературе не представлена. На наш взгляд, только применение ПИ, объединяющих интегральные характеристики основных биологических систем, а не отдельных маркеров того или иного патогенетического звена, позволит грамотно и своевременно спрогнозировать осложнённое течение гестации, что и определило направление нашего поиска. Уникальная отличительная особенность системы индексов позволяет понять существующие тенденции (тренд) при динамических непрерывных процессах, к которым относится беременность [Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2011].

За счёт систематизации результатов динамической оценки ведущих патогенетических механизмов нарушенного состояния плода при ПН, разработан ПИ, как коэффициент отношения $HbF/ФРП \times 100$. Предложенный индекс объединяет разнонаправлено изменяющиеся при ПН показатели, отражает совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны и ангиогенеза в материнской и плодовой частях плаценты. Значения ПИ в сравниваемых группах в I, II и III триместрах гестации представлены в таблице 38.

Таблица 38 - Количественные значения предикторного индекса в динамике беременности в сравниваемых группах (Me [Q₁-Q₃])

Срок гестации	2А подгруппа (n=78)	II группа (сравнения) (n=30)
10-14 нед.	2,29* [1,78-3,49]	0,49 [0,17-0,92]
18-24 нед.	4,02* [3,02-5,73]	0,24 [0,11-0,52]
28-38 нед.	4,22* [3,42-5,96]	0,30 [0,13-0,63]

* - разница статистически значима по сравнению со II группой (сравнения) ($p < 0,05$).

При применении данного ПИ для прогноза нарушенного состояния плода следует учитывать значения $ПИ \geq 1,78$ в I триместре и $ПИ \geq 3,02$ во II триместре беременности. При применении ПИ в III триместре гестации учитывают значение $ПИ \geq 3,42$. Тестами доказательной медицины показана высокая прогностическая значимость ПИ (в I триместре гестации - $Se=80,2\%$, $Sp=77,6\%$, $+PV=90,5\%$, $-PV=59,4\%$, $P=79,4\%$; во II триместре - $Se=83,2\%$, $Sp=79,6\%$, $+PV=91,6\%$, $-PV=60,0\%$, $P=82,2\%$; в III триместре - $Se=85,5\%$, $Sp=87,8\%$, $+PV=94,9\%$, $-PV=69,4\%$, $P=86,1\%$). Полученные данные обосновывают необходимость дополнительного включения предложенного ПИ в программу прогнозирования нарушенного состояния плода при ПН в I и II триместрах и ранней диагностики в III триместре гестации.

Отдельно, в сроки 18-24 и 28-38 нед. гестации, проанализированы данные по интегральному показателю с доказанной патогенетической ролью в отношении патологии плода при ХПН – *неконъюгированному эстриолу* (НЭ). Преимущественно НЭ образуется фетоплацентарной единицей из дегидроэпиандростерона-сульфата, синтезируемого фетальными надпочечниками и печенью, и в настоящее время рассматривается как маркер фетального стресса, нарушенного состояния плода (хронической внутриутробной гипоксии) и эндокринной функциональной состоятельности ФПК [Тезиков Ю.В. и соавт., 2008; Тришкин А.Г., 2011; Алексеева Л.Л., Протопопова Н.В., 2012; Маркина Л.Д. и соавт., 2015]. Ретроспективно уровень НЭ сопоставлялся с различными вариантами нарушенного состояния плода, в связи с чем, из 2 подгруппы женщин ($n=131$) сформированы три группы сравнения: 1 группу составили 6 беременных с изолированной ЗРП, 2 группу – 45 беременных с изолированной ХГП, 3 группу – 80 беременных с сочетанием ХГП и ЗРП. Результаты исследования представлены в таблице 39.

По мнению некоторых авторов, концентрация НЭ зависит от фетальных компенсаторных возможностей, при этом диагностическая информативность определения НЭ в отношении внутриутробного неблагополучия специфична для более поздних сроков гестации [Игитова М.Б., Абзалова Н.А., 2013].

Таблица 39 - Содержание неконъюгированного эстриола в группах сравнения во II и III триместрах беременности (Me [Q₁-Q₃], нг/мл)

Группы беременных		Сроки гестации	
		18-24 нед.	28-38 нед.
Беременные с дисфункцией плаценты (n=19)		6,7 [5,6-7,7]	18,4 [15,2-20,3]
Беременные с ЗРП и/или ХГП (n=131)	1 группа (n=6)	8,9* [7,6-10,2]	12,7*,** [9,5-13,4]
	2 группа (n=45)	9,3* [8,1-10,9]	10,2*,** [7,2-13,1]
	3 группа (n=80)	12,8*,** [9,9-15,4]	7,9*,** [5,3-10,6]
Здоровые беременные (n=30)		5,2 [4,4-6,8]	19,4 [17,6-21,7]

* - разница статистически значима по сравнению со здоровыми беременными в соответствующий срок гестации ($p < 0,05$); ** - разница статистически значима по сравнению с беременными с дисфункцией плаценты в соответствующий срок гестации ($p < 0,05$).

Полученное в результате исследования статистически значимое повышение уровня НЭ в 18-24 нед. гестации у беременных 2 подгруппы (беременные с ЗРП и/или ХГП, n=131), вероятно, свидетельствует об *адаптивной стадии* (фаза напряжения) развития ПН и предшествует нарушенному состоянию плода. В целом, эти изменения направлены на улучшение МППК. Нарастание ХПН и появление её клинических признаков в виде ХГП, ЗРП или их сочетания влечёт за собой *истощение компенсаторных возможностей* ФПК и значительное снижение фетоплацентарной продукции уровня НЭ, по сравнению с группами, где состояние «внутриутробного пациента» не страдало (беременные с дисфункцией плаценты и здоровые беременные). Проведенный мониторинг фетоплацентарной продукции НЭ доказывает патогенетическое единство двух клинических проявлений (ХГП и ЗРП), поскольку, как при ЗРП, так и при ХГП, и при их сочетании - уровни НЭ изменяются однонаправленно как во II, так и в III триместрах гестации, а значение показателя статистически значимо не отличается во всех трёх группах ($p > 0,05$). При этом более выраженные изменения показателя выявлены у беременных с ХГП, а также сочетанием ХГП и ЗРП, что доказывает ведущую патогенетическую роль внутриутробной гипоксии в альтерации ФПК.

Дополнительно результаты динамического комплексного лабораторного обследования беременных были проанализированы во 2 подгруппе (n=131), в

зависимости от варианта нарушенного состояния плода (рисунок 24). В динамике гестации значения показателей изменяются однонаправленно и статистически значимо не отличались друг от друга при изолированной патологии (ХГП, ЗРП) и при её сочетании (ХГП и ЗРП). Выявленная закономерность характерна как для стадии клинической реализации, так и для доклинической (адаптивной) стадии развития изучаемой патологии. Кроме того, указанные показатели наиболее выражено изменялись при ХГП, а также при сочетании ХГП и ЗРП, что укладывается в концепцию ведущей патогенетической роли внутриутробной гипоксии в развитии фетальной патологии, ассоциированной с ХПН.

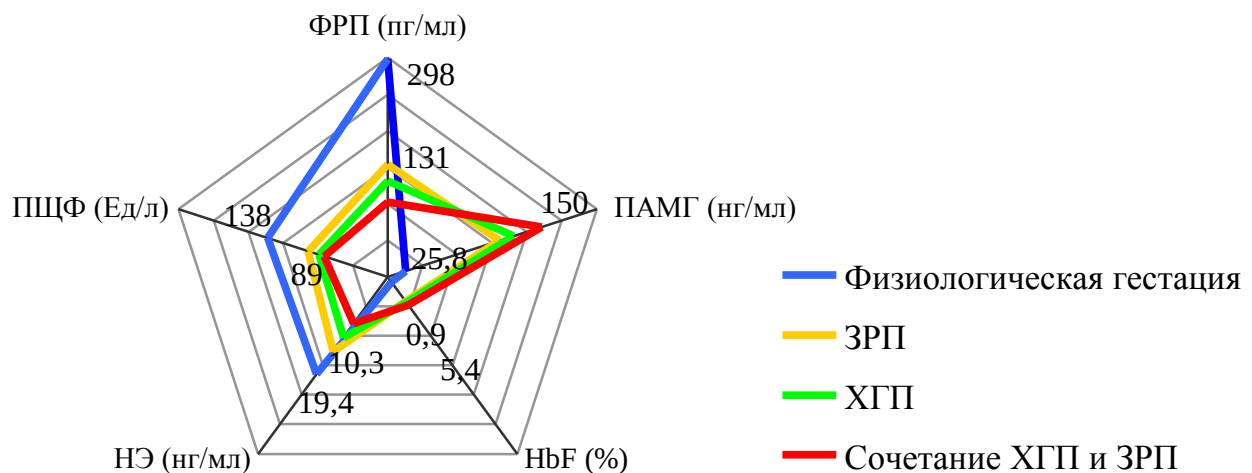


Рисунок 24 - Направленность изменений показателей, характеризующих механизмы формирования патологии плода при ХПН в III триместре.

Таким образом, динамическое лабораторно-инструментальное тестирование беременных группы высокого риска по тяжёлым формам ПН в отношении прогнозирования и своевременной диагностики патологии плода, в виде ЗРП и ХГП, подтверждает выдвинутое научное заключение о том, что при ХПН патология плода в виде сочетания ХГП и ЗРП формируется как *единый клинико-патогенетический вариант* развития нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Данное положение доказывают, наряду с подтверждённой высокой частотой сочетания ХГП и ЗРП (в 93,1% наблюдений среди беременных с ЗРП), результаты исследования МЭГД и МПА (ФН, общий IgE, СЭФР, ФРП), МА (Л CD95+, ФНО α), МД (ПАМГ), маркеров альтерации и нарушения проницаемости

плацентарной мембраны (HbF), иммуномодуляции (РАРР-А), фетального стресса (НЭ) и плацентарного энергообмена (ПЩФ). Количественные значения исследованных показателей изменяются однонаправленно, имеют схожую закономерность в динамике гестации и достоверно не различаются при изолированной патологии (ХГП, ЗРП) и её сочетании (ХГП и ЗРП), как на доклинической (адаптивной) стадии развития изучаемой патологии, так и на стадии её клинической реализации.

Полученные результаты в ходе проведённого исследования позволяют дифференцированно подходить к выбору патогенетически обоснованного прогностического и диагностического комплекса для оценки состояния плода у беременных высокого перинатального риска, что, безусловно, совершенствует алгоритм ведения таких женщин и оптимизирует акушерскую тактику. Предлагаемые тесты клинически доступны, пригодны для выделения беременных высокого риска, требующих дальнейшего мониторинга и проведения превентивной терапии, что является важным на пути модернизации лечебно-профилактической помощи беременным из категории высокого перинатального риска и их новорождённым.

Для прогнозирования ЗРП и ХГП, начиная с 10-14 нед. гестации, у беременных высокого риска развития тяжёлых форм ПН следует применять комплекс, включающий стандартное обследование беременной - УЗДГ маточного сосудистого региона с подсчётом PI в МАр и определение РАРР-А (Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», Приказ МЗ РФ от 28 декабря 2000г. №457«О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей») с дополнительным определением в крови уровня HbF. При возможности и необходимости прогностический комплекс дополнительно может быть расширен за счёт определения ФРП, с подсчётом ПИ, представляющего собой коэффициент отношения $HbF/ФРП \times 100$. Для прогнозирования ЗРП и/или ХГП в 18-24 нед.

беременности следует применять диагностический комплекс, состоящий из инструментальных (УЗИ, УЗДГ) и лабораторных методов (HbF, ФРП, ПАМГ, Л CD95+), проводить расчёт $ПИ = HbF / ФРП \times 100$. Для расчёта вероятности развития патологии плода в I и II триместрах необходимо применять разработанные модели логистической регрессии, показавшие свою высокую информативность. Для ранней диагностики ЗРП и/или ХГП в III триместре (28-38 нед. гестации), следует дополнять диагностический комплекс, состоящий из УЗИ, УЗДГ, КТГ, определением HbF, ПАМГ, ПЩФ, ФРП, НЭ и проводить расчёт $ПИ = HbF / ФРП \times 100$. Раннюю диагностику ХГП следует осуществлять с применением оценки церебральной гемодинамики при проведении пробы с апноэ беременной с учётом фетального биоритмостаза. Именно высокорезультативный ранний прогноз и своевременная диагностика нарушений функциональной СМПП позволят выделять из общего потока беременных группу высокого риска с ранних сроков и предпринимать меры по профилактике, что, несомненно, предопределит благоприятный перинатальный исход.

3.4. Содержание проапоптотических и антиапоптотических факторов в пуповинной крови при нормальном развитии, задержке роста и хронической гипоксии плода

Развитие плода и состояние новорождённых в раннем неонатальном периоде обусловлено совокупностью факторов - наличием экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у женщины, течением беременности, условиями эмбрионального развития, состоянием плаценты, наследственными и средовыми факторами [Трухина С.И. и соавт., 2014; Карашук Е.В., Стрельцова В.Л., 2015; Marcotelles P., 2013]. Кроме перечисленных факторов, определяющим является и пуповинная кровь с большим множеством ростовых факторов и цитокинов. Пуповинная кровь, полученная сразу после рождения плода, значительно отличается от показателей крови новорождённого; является уникальной средой,

клеточный состав которой, в определенной степени, является отражением процессов, протекающих во время гестации [Румянцев С.А., Румянцев А.Г., 2012].

В биологической СМПП функционирует сбалансированная система контроля гестационных процессов. Именно иммунные маркеры играют ведущую роль в реакциях межклеточного взаимодействия, запуске провоспалительных и прокоагулянтных реакций и нарушениях процессов микроциркуляции [Линде В.А., Левкович М.А., Плахотя Т.Г., Буторина Ж.С., 2013]. Процессы спонтанной запрограммированной клеточной гибели, обуславливающие элиминацию клеток с определённой специфичностью рецепторов, и пролиферативный потенциал - разнонаправлены, взаимообусловлены и иммуноопосредованы, что способствует поддержанию стабильного клеточного состава и играет ведущую роль в гармоничном функционировании биологических систем [Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011]. Именно поэтому их изучение актуально и перспективно на современном этапе развития акушерства и перинатологии.

Из различных воздействий на плод особое внимание заслуживает ПН с нарушением газообменной и трофической функций плаценты. Изменение соотношения и функциональной активности иммунокомпетентных клеток в пуповинной крови при ПН могут свидетельствовать об иммунологической их неготовности к ответу на постнатальную антигенную нагрузку. Кроме того, подобные нарушения могут способствовать срыву адаптационно-компенсаторных механизмов плода, иметь прогностическое значение в отношении нарушенной адаптации в постнатальном периоде жизни и являться фактором потенцирования хронической патологии у детей на последующих этапах жизни [Ремизова И.И. и соавт., 2016].

Одной из задач настоящего исследования стала оценка функциональной активности иммунокомпетентных клеток пуповинной крови при нормальном развитии, ЗРП и ХГП, обусловленных ХПН. Определено содержание проапоптотических и антиапоптотических факторов в пуповинной крови у 99 плодов, которых разделили на группы в зависимости от степени тяжести ПН у матерей во время беременности, согласно комплексной балльной шкале оценки

данного осложнения гестации. В основу деления заложена способность плаценты обеспечивать нормальное состояние и развитие плода, степень её компенсаторно-приспособительных процессов. 1 группу (n=19) составили плоды без признаков задержки роста и/или хронической гипоксии, рождённые от женщин с дисфункцией плаценты. 2 группу (n=50) составили плоды с задержкой роста и/или хронической гипоксией, рождённые от женщин с декомпенсированными формами ПН. В группу сравнения (n=30) вошли плоды с нормальным развитием, рождённые от женщин с физиологическим течением гестации. Материалом для исследования служила проба пуповинной крови, полученная сразу после рождения плода. Кровь получали до пересечения пуповины, путем пункции вены её срединного участка иглой, подсоединенной к гепаринизированному капилляру. Содержание про- и антиапоптотических факторов в пуповинной крови в обследованных группах представлено в таблице 40.

Таблица 40 - Содержание про- и антиапоптотических факторов в пуповинной крови при различных степенях тяжести ПН (Me[Q₁-Q₃])

Показатель		1 группа (n=19)	2 группа (n=50)	Группа сравнения (n=30)	Статистическая значимость, p
Л CD95+	абс. число ^x 10 ⁹ /л	0,35 [0,23-0,38]	0,44 [0,40-0,53]	0,30 [0,20-0,36]	$p_1-p_2=0,000$ $p_1-p_3=0,063$ $p_2-p_3=0,000$
	%	6,8 [4,0-9,2]	12,9 [9,6-16,8]	5,4 [3,1-7,5]	
Л CD25+	абс. число ^x 10 ⁹ /л	0,29 [0,23-0,36]	0,17 [0,12-0,20]	0,32 [0,28-0,38]	$p_1-p_2=0,000$ $p_1-p_3=0,179$ $p_2-p_3=0,000$
	%	7,2 [4,0-10,6]	2,8 [2,1-3,8]	8,3 [5,6-10,9]	
ФНОα (пг/мл)		11,2 [8,4-15,2]	94,9 [70,1-119,7]	20,7 [16,8-26,7]	$p_1-p_2=0,000$ $p_1-p_3=0,000$ $p_2-p_3=0,000$

Выявлено, что во 2 группе в пуповинной крови лейкоциты представлены зрелыми активированными фенотипами с высокой готовностью к апоптозу и низкой пролиферативной активностью. Уровень субпопуляции лимфоцитов по кластеру дифференцировки CD95+, свидетельствующий о готовности клеток к

запрограммированной клеточной гибели, в пуповинной крови у плодов с задержкой роста и/или хронической гипоксией был статистически значимо выше относительно группы сравнения и 1 клинической группы.

Уровень лимфоцитов с фенотипом CD25+, являющийся антиапоптотическим фактором, также различался в обследуемых группах. Статистически значимое снижение Л CD25+ фиксировалось во 2 группе, по сравнению, как с группой сравнения, так и с 1 группой, при этом отсутствовали межгрупповые различия в группе сравнения и в группе плодов от женщин с дисфункцией плаценты ($p=0,179$). В пуповинной крови во 2 группе (с нарушенным состоянием плода) уровень провоспалительного медиатора межклеточного взаимодействия с проапоптотической активностью - ФНО α в 4,6 раза превышал показатель, полученный в группе с физиологической гестацией, и в 7,8 раза превышал показатель, полученный в группе с дисфункцией плаценты. При этом зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия в показателях 1 группы и группы сравнения (вероятность отсутствия статистической ошибки 99%). На наш взгляд, повышенный уровень провоспалительного цитокина в пуповинной крови у плодов с нормальным развитием, рождённых от женщин с физиологическим течением гестации, свидетельствует о возможной физиологической адаптивной реакции иммунокомпетентных клеток, направленной на противомикробную защиту в условиях повышенной антигенной нагрузки. При дисфункции плаценты (1 группа) данный механизм, по видимому, не срабатывает, что ставит новорождённых от матерей с ПН I степени тяжести в изначально неблагоприятное положение, по сравнению с новорождёнными от женщин с неосложнённым течением гестации. Внутригрупповой анализ данных во 2 группе, в зависимости от вида патологии плода – ХГП, ЗРП и их сочетание, выявил схожий тренд в изменении изучаемых показателей. Данные представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Содержание проапоптотических и антиапоптотических факторов в пуповинной крови при различных вариантах патологии плода при ПН (Me[Q₁-Q₃])

Показатель	ЗРП (n=6)	ХГП (n=19)	Сочетание ЗРП и ХГП (n=25)	Группа сравнения (n=30)	Статистическая значимость, p
Л CD95+ (%)	10,2 [7,8-12,8]	12,1 [8,2-17,3]	14,2 [9,4-19,9]	5,4 [3,1-7,5]	$p_1-p_2=0,434$ $p_1-p_3=0,101$ $p_1-p_4=0,001$ $p_2-p_3=0,185$ $p_2-p_4=0,000$ $p_3-p_4=0,000$
Л CD25+ (%)	3,5 [3,2-4,2]	2,9 [2,2-3,8]	2,5 [2,0-3,6]	8,3 [5,6-10,9]	$p_1-p_2=0,384$ $p_1-p_3=0,108$ $p_1-p_4=0,001$ $p_2-p_3=0,257$ $p_2-p_4=0,000$ $p_3-p_4=0,000$
ФНО α (пг/мл)	64,3 [38,4-89,9]	92,6 [59,8-125,7]	103,2 [68,4-136,8]	20,7 [16,8-26,7]	$p_1-p_2=0,062$ $p_1-p_3=0,067$ $p_1-p_4=0,000$ $p_2-p_3=0,295$ $p_2-p_4=0,000$ $p_3-p_4=0,000$

Вне зависимости от вида фетальной патологии, не обнаружено статистически значимой разницы в изучаемых показателях, что также доказывает клинко-патогенетическое единство формирования ХГП и ЗРП в антенатальном периоде жизни. Указанные показатели наиболее выражено изменялись (увеличение уровня Л CD95+, ФНО α и снижение уровня Л CD25+) у плодов с хронической гипоксией, а так же при её сочетании с задержкой внутриутробного роста, по сравнению с группой сравнения. Полученные данные укладываются в концепцию ведущей патогенетической роли внутриутробной гипоксии в развитии фетальной патологии, ассоциированной с ПН.

Уровни про- и антиапоптотических факторов в пуповинной крови коррелировали с частотой нарушенного течения адаптации у новорождённых в раннем неонатальном периоде (для Л CD95+ $r=0,53-0,79$, для Л CD25+ $r=0,56-$

0,81, для ФНО α $r=0,63-0,94$ при $p<0,05$). Представленные данные согласуются с мнениями многих учёных [Ремизова И.И. и соавт., 2016], исследования которых показали, что увеличение количества клеток, обнаруживающих готовность к апоптозу, может приводить к неэффективности специфического иммунного ответа на поступление аллогенных агентов в период ранней постнатальной адаптации новорождённых и способствовать формированию иммунодефицитных состояний. Повышенный уровень ФНО α дополнительно усиливает постишемическое повреждение мозга и других жизненно важных органов плода, оказывает провоспалительное и прокоагулянтное действие с ожидаемыми последствиями [Линде В.А. и соавт., 2013].

Дополнительно мы сравнили уровни Л CD95+ и Л CD25+ в пуповинной крови у плодов 2 группы (плоды с ЗРП и/или ХГП от женщин с декомпенсированными формами ПН) в зависимости от способа родоразрешения: первую группу составили 15 наблюдений, когда родоразрешение осуществлялось «per vias naturales»; вторую группу составили 35 наблюдений, когда методом родоразрешения была операция кесарево сечение в плановом порядке. Группу сравнения составили 30 плодов с нормальным развитием от женщин с физиологическим течением гестации, родоразрешение которых осуществлялось «per vias naturales». Данные представлены на рисунке 25.

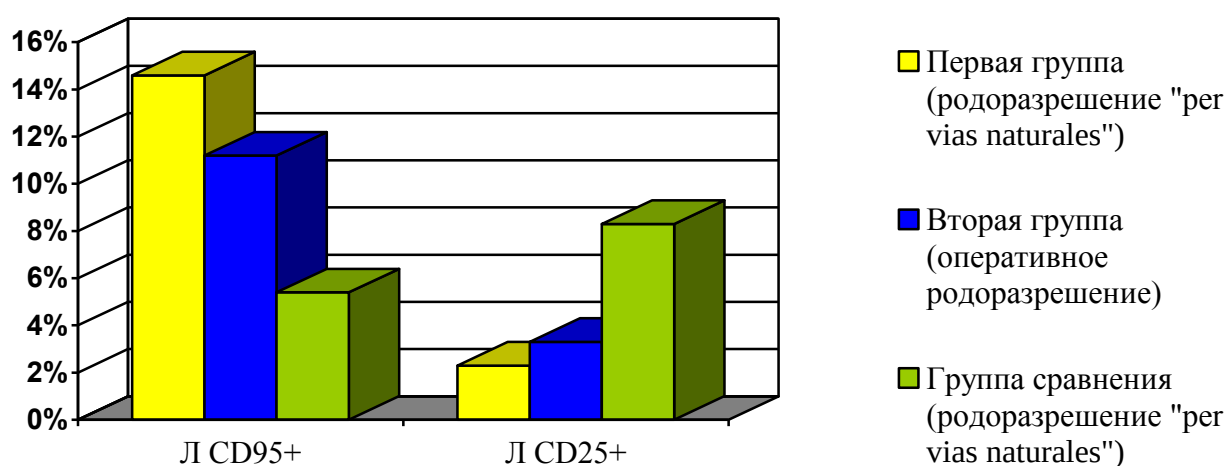


Рисунок 25 - Содержание проапоптотических и антиапоптотических факторов в пуповинной крови плодов с нарушенным внутриутробным развитием вследствие ПН в зависимости от способа родоразрешения.

При оценке уровня активированных лимфоцитов с проапоптотическим Fas-рецептором – CD95 (Fas/APO1) получены следующие результаты: в пуповинной крови в первой группе экспрессию CD95-рецептора фиксировали в 14,6%; во второй группе – в 11,2%. При оценке экспрессии антиапоптотического фактора в пуповинной крови – Л CD25+ получены следующие результаты: в первой группе экспрессия CD25-рецептора зарегистрирована в 2,3%; во второй группе – 3,3%.

Наблюдаемое повышение показателя запрограммированной клеточной гибели (Л CD95+) и снижение показателя клеточной пролиферации (Л CD25+) в пуповинной крови плодов от матерей с ПН во время беременности, родоразрешение которых осуществлялось через естественные родовые пути, может быть результатом цитокиновой мобилизации вследствие мощного стрессового фактора - гипоксии, сходной с мобилизацией периферической крови взрослых в ответ на стресс (Агаджанян Н.А., Смирнов В.М., 2012). По видимому, именно рождение «per vias naturales» для плода при ПН является более сильным стрессовым фактором по сравнению с оперативными родами.

Таким образом, в момент рождения у плодов, от матерей с тяжёлыми формами ХПН, выявлено нарушение экспрессии маркеров, сигнализирующих о дисбалансе в пуповинной крови анти- и проапоптотических факторов (Л CD25+, Л CD95+, ФНО α), что подтверждает нарушенное антенатальное развитие и характеризует неблагоприятное состояние в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути. Роды «per vias naturales» являются дополнительным мощным стрессовым фактором для плода с нарушенным состоянием, усиливают проапоптотическую и провоспалительную направленность изменений показателей, уменьшают экспрессию антиапоптотического фактора на иммунocyтах пуповинной крови, что, дестабилизирует адаптационно-компенсаторные механизмы новорождённого, и снижает его защитные функции в постнатальном периоде. Полученные данные обосновывают необходимость бережного родоразрешения беременных с патологией плода, обусловленной тяжёлыми формами ХПН. Однонаправленность изменений показателей при различных видах патологии плода, как результата

альтерации ФПК в антенатальном периоде, отсутствие статистически значимых различий в группах с ХГП, ЗРП и их сочетании подтверждают ведущую роль внутриутробной гипоксии в развитии фетальной патологии и доказывают единство формирования ХГП и ЗРП в антенатальном периоде.

3.5. Оценка уровня фетальных адаптационно-компенсаторных возможностей для выбора акушерской тактики методом математического моделирования

В настоящее время беременность представляет собой перманентный компенсаторно-приспособительный процесс, в связи с этим понимание основополагающих механизмов, определяющих уровень адаптационно-компенсаторных возможностей СМПП важен и актуален [Липатов И.С. и соавт., 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2016]. Акушерская тактика при осложнённом течении гестации вызывает много споров и противоречий [Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013]. Часто родоразрешение через естественные родовые пути при недооценке состояния плода заканчивается инвалидизацией детей [Савельева Г.М. и соавт., 2015; Сидорова И.С., 2015; Тезиков Ю.В. и соавт., 2015]. Диагностика тяжести ХГП, с учётом её роли в формировании ЗРП, должна стать определяющим в выборе метода и срока родоразрешения. Кесарево сечение является операцией предпочтения при различных состояниях беременной и плода, однако данный выбор должен быть обоснован и правомочен.

Лабораторно-инструментальный мониторинг 150 беременных основной группы и 30 беременных с физиологическим течением гестации в 28-38 нед. позволил выявить статистически значимые изменения показателей, характерных для реализации ХГП и/или ЗРП, - плацентарного ангиогенеза (снижение ФРП), альтерации и проницаемости плацентарной мембраны (повышение HbF), децидуализации (повышение ПАМГ), плацентарного энергообмена (снижение ПЩФ), фетального стресса и эндокринной функции ФПК (снижение НЭ).

Выделенные лабораторные показатели, при параллельном применении инструментального обследования ФПК (КТГ, УЗИ, УЗДГ) и учёте данных ритмометрической оценки церебральной гемодинамики плода при проведении УЗДГ с подсчётом индексов сосудистого сопротивления в СМА до и после апноэ беременной, позволяют своевременно диагностировать ХГП и ЗРП. Все разработанные диагностические критерии, отражают адаптационно-компенсаторные возможности СМПП, определяя прогноз для «внутриутробного пациента». Поэтому анализ лабораторно-инструментальных параметров также проведён с позиции оценки фетальных адаптационно-компенсаторных возможностей для выбора рациональной акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения. Для реализации поставленной задачи использована теория дискриминации, позволяющая объективизировать закономерности и применяемая для решения задач классификации (отнесение к одному из групп на основании значений независимых переменных). Данный анализ основан на построении дискриминантных функций в виде линейных комбинаций переменных, обеспечивающих наилучшее разделение групп, при этом применяли пошаговый отбор параметров, основанный на уменьшении лямбды Уилкса (Петри А., Сэбин К., 2015). Разделение групп осуществлялось с учётом перинатального исхода и способа родоразрешения (роды через естественные родовые пути, родоразрешение путём операции кесарева сечения в плановом порядке, родоразрешение путём операции кесарева сечения в экстренном порядке). С позиции системогенеза конкретных клинических наблюдений, мы выделяли три группы с различными уровнями фетальных адаптационно-компенсаторных возможностей: 1 группа – уровень адаптационных возможностей «сохранён»; 2 группа - уровень адаптационных возможностей «снижен»; 3 группа – уровень адаптационных возможностей «резко снижен». На рисунке 26 представлен график разброса наблюдений в координатах канонических осей (скаттерограмма).

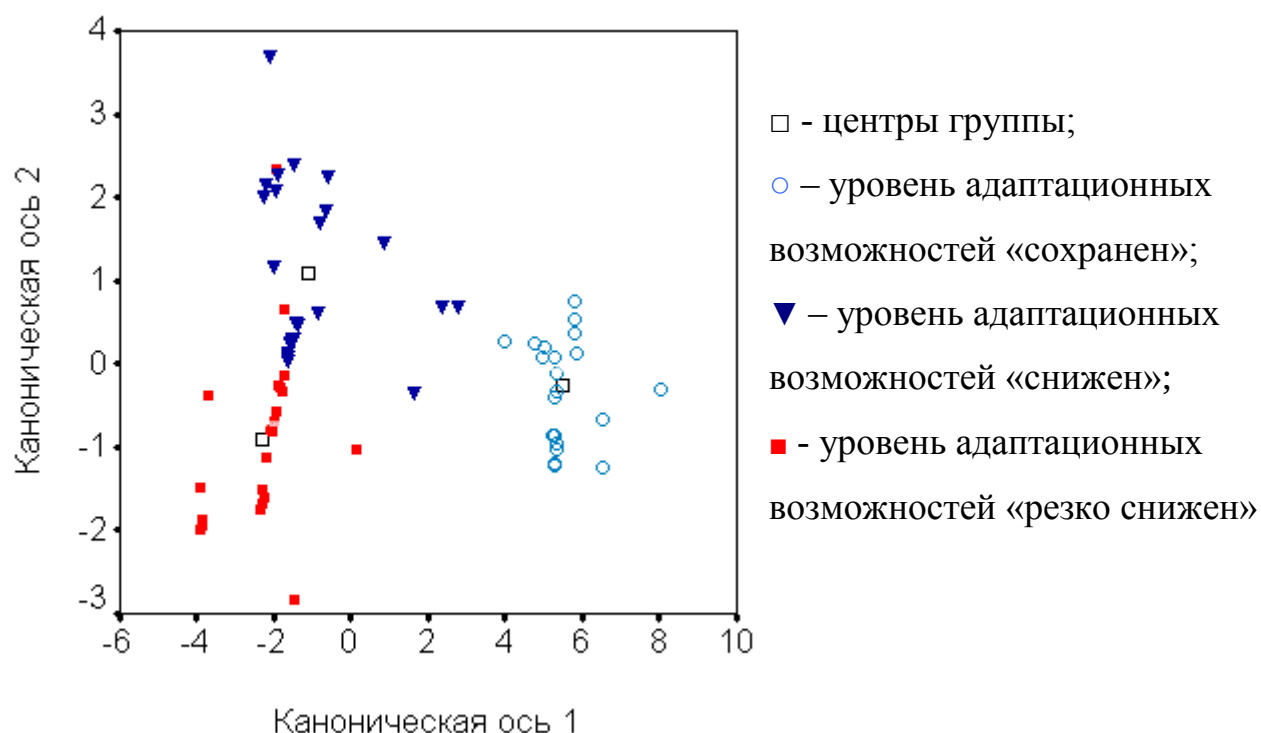


Рисунок 26 - Положение объектов групп в координатах первой и второй канонических осей.

Каноническая ось 1 отделяет плоды с сохранёнными адаптационно-компенсаторными возможностями - все точки в правой части графика, со значениями по оси свыше 3. Каноническая ось 2 позволяет дифференцировать группы со сниженными и резко сниженными фетальными адаптационно-компенсаторными возможностями - значения выше и ниже нуля по данной оси, соответственно. Центры групп в координатах канонических осей различаются статистически значимо ($p < 0,001$) – таблица 42.

Таблица 42 - Статистическая значимость канонических осей

Каноническая ось	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Статистическая значимость, p
1 ось	0,05	267,45	$< 0,001$
2 ось	0,55	53,03	$< 0,001$

Характеристика состава значимых лабораторно-инструментальных показателей состояния ФПК, вошедших в дискриминантные функции, и их вклад в первую и вторую канонические оси представлены в таблице 43.

Таблица 43 - Характеристика состава показателей состояния ФПК и их вклад в первую и вторую канонические оси

Показатели	Структурные коэффициенты канонических осей		Нестандартизованные коэффициенты канонических осей	
	1 ось	2 ось	1 ось	2 ось
УЗДГ изменения	-0,67*	0,10	-4,424	3,640
КТГ (баллы)	0,49*	0,17	1,282	-0,638
ПЩФ (Ед/л)	0,48*	0,08	0,016	-0,007
ХГП	-0,44*	0,04	1,175	-1,686
ПАМГ (нг/мл)	-0,38*	-0,28	0,001	0,005
УЗИ (баллы)	0,38	0,60*	0,323	1,407
ЗРП	-0,21	-0,52*	0,860	-1,800
НЭ (нг/мл)	0,33	0,49*	0,013	0,190
Константа	—	—	-5,913	-5,144

* - признаки, которые внесли преимущественный вклад в данную ось.

Анализ структурных коэффициентов, трактуемых как коэффициенты корреляции между параметрами и каноническими осями, показывает, что основной вклад в ось 1 внесли нарушения МППК по УЗДГ, оценка РСССП по КТГ (баллы), уровень ПЩФ, наличие ХГП и уровень ПАМГ. В таблице признаки приведены в порядке уменьшения силы их влияния. Именно эти показатели, как мы отметили выше при анализе скаттерограммы, позволяют выделить группу с сохраненными фетальными адаптационно-компенсаторными возможностями. Ось 2 преимущественно определяется данными обследования ФПК с помощью ультразвуковой оценочной шкалы (баллы), наличием ЗРП и уровнем НЭ. Определить значения 1 и 2 канонических осей из исходных величин диагностических критериев можно по нестандартизованным коэффициентам. Расчёт коэффициента в каждом наблюдении позволяет выявить близость координаты к центрам групп, имеющих следующие координаты: фетальные адаптационные возможности сохранены (5,47; -0,25), фетальные адаптационные возможности снижены (-1,14; 1,10), фетальные адаптационные возможности резко снижены (-2,29; -0,91), - что определяет его отношение к той или иной группе.

Необходимо отметить, что если канонические функции хорошо пригодны

для содержательной интерпретации дискриминационного процесса, то определять на практике принадлежность наблюдения к той или иной группе удобнее с помощью линейных классификационных функций Фишера (таблица 44, 45).

Таблица 44 – Статистическая значимость показателей состояния ФПК для разработки дискриминантных функций

Показатели	Лямбда Уилкса	F-статистика	Статистическая значимость, p
ПАМГ (нг/мл)	0,40	68,80	<0,001
НЭ (нг/мл)	0,44	60,35	<0,001
ПЩФ (Ед/л)	0,30	106,67	<0,001
УЗИ (баллы)	0,37	80,19	<0,001
КТГ (баллы)	0,29	113,39	<0,001
ЗРП	0,60	31,05	<0,001
ХГП	0,34	89,28	<0,001
УЗДГ изменения	0,18	207,30	<0,001

Таблица 45 — Коэффициенты линейных классификационных функций Фишера для групп, характеризующих различную фетальную адаптацию

Параметры	I группа, b_{i1}	II группа, b_{i2}	III группа, b_{i3}
ПАМГ (нг/мл)	0,72	0,72	0,71
НЭ (нг/мл)	3,76	3,93	3,54
ПЩФ (Ед/л)	0,25	0,14	0,13
УЗИ (баллы)	12,61	12,37	9,18
КТГ (баллы)	36,35	27,03	26,83
ЗРП	17,83	9,72	12,34
ХГП	7,37	-2,67	-0,65
УЗДГ изменения	-8,17	25,96	23,76
Константа	-206,99	-160,72	-145,36

Линейные классификационные функции Фишера (D_k) вычислялись для трёх групп как линейные комбинации, найденных статистическим пакетом коэффициентов (b_{ik}) и значений лабораторно-инструментальных показателей у каждой беременной. Принадлежность к одной из групп вычисляли по значению результирующей (D) дискриминационной функции (1, 2, 3):

$$D_1 = 0,72 \times \text{ПАМГ}^* + 3,76 \times \text{НЭ}^* + 0,25 \times \text{ПЩФ}^* + 12,61 \times \text{УЗИ}^\square + 36,35 \times \text{КТГ}^\blacksquare + 17,83 \times \text{ЗРП}^\diamond + 7,37 \times \text{ХГП}^\diamond - 8,17 \times \text{УЗДГ}^\diamond - 206,99; \quad (1)$$

$$D_2 = 0,72 \times \text{ПАМГ}^* + 3,93 \times \text{НЭ}^* + 0,14 \times \text{ПЩФ}^* + 12,37 \times \text{УЗИ}^\blacksquare + 27,03 \times \text{КТГ}^\blacksquare + 9,72 \times \text{ЗРП}^\diamond - 2,67 \times \text{ХГП}^\diamond + 25,96 \times \text{УЗДГ}^\diamond - 160,72; \quad (2)$$

$$D_3 = 0,71 \times \text{ПАМГ}^* + 3,54 \times \text{НЭ}^* + 0,13 \times \text{ПЩФ}^* + 9,18 \times \text{УЗИ}^\blacksquare + 26,83 \times \text{КТГ}^\blacksquare + 12,34 \times \text{ЗРП}^\diamond - 0,65 \times \text{ХГП}^\diamond + 23,76 \times \text{УЗДГ}^\diamond - 145,36, \quad (3)$$

где: * - абсолютные значения показателей; $\diamond$ - показатели, оцененные в дихотомической шкале (ЗРП: 0 - нет, 1 - да; ХГП: 0 - нет, 1 - да; УЗДГ (нарушение МППК): 0 - нет, 1 - да); $\blacksquare$ - балльная оценка показателей.

Для какой группы получено наибольшее значение классификационной функции Фишера, к той и относили наблюдение.

Вошедшие в дискриминационную функцию показатели, безусловно, характеризуют механизмы гестационной устойчивости и адаптационные возможности СМПП. ПАМГ - секреторный белок PP_{12} децидуальной составляющей плаценты, отражает функции материнской части плаценты и характеризует внутриутробное состояние плода [Liang D.K., Qi H.B., Luo X. et al., 2014]. НЭ - как маркер фетального стресса, нарушенного состояния плода и эндокринной функциональной состоятельности ФПК [Тезиков Ю.В. и соавт., 2008; Тришкин А.Г., 2011; Алексеева Л.Л., Протопопова Н.В., 2012; Маркина Л.Д. и соавт., 2015]. Снижение фетоплацентарной продукции НЭ свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей ФПК и дестабилизации состояния плода. ПЩФ является активным ключевым ферментом плацентарного энергообеспечения, участвует в метаболических процессах, происходящих в «провизорном» органе и тканях плода [Сухарев А.Е., Булах Н.А., Ахушкова Л.М., 2011]. Понижение уровня ПЩФ свидетельствует об истощении биосинтетических процессов в плаценте и является неблагоприятным прогностическим признаком для развития плода и новорождённого. Балльная оценка УЗИ по семи параметрам представляет комплексную систему оценки плода и плаценты. Балльная оценка РСССП по КТГ отражает вегетативную регуляцию сердечной деятельности «внутриутробного пациента» и возможности адаптации к родовому стрессу. Наличие ЗРП, ХГП и нарушения в МППК по данным УЗДГ, с учётом результатов

комплексного обследования, позволяют судить о дестабилизации адаптационно-компенсаторных механизмов в СМПП.

Оценка фетальных адаптационно-компенсаторных возможностей, по данным клинико-лабораторных исследований в III триместре, с учётом интегративной результирующей, комплексно характеризующей данные обследования беременных группы перинатального риска, является дополнительным критерием к традиционному подходу при выборе акушерской тактики. При сохранённых фетальных адаптационных возможностях родоразрешение целесообразно проводить «per vias naturales»; при сниженных и резко сниженных фетальных адаптационных возможностях – выбор акушерской тактики осуществляется в пользу бережного родоразрешения (операция кесарева сечения в плановом и экстренном порядке соответственно). Эффективность предлагаемого подхода к выработке акушерской тактики обусловлена комплексностью обработки результатов клинического, лабораторно-инструментального обследования, взаимосвязанностью, разнонаправленностью и потенцированным влиянием друг на друга вошедших в дискриминационные функции параметров; при этом предлагаемый подход является дополнительным инструментом для принятия решения в каждой конкретной клинической ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждение полученных результатов

Важным элементом стратегического развития медицинской науки в России в рамках научной платформы «репродуктивное здоровье» является разработка и внедрение новых научно обоснованных подходов к поиску предикторов и ранней диагностике нарушенного течения гестационного процесса, являющихся единственным резервом для снижения показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Карашук Е.В., Стрельцова В.Л., 2015; Линева О.И., Романова Е.Ю., Михальченко С.В. и соавт., 2016; Gascoin G., Flamant C., 2013]. По данным официальных отчётов Федеральной службы государственной статистики на конец 2015 года заболеваемость новорождённых в России составила 33,0% от числа родившихся живыми, среди них в 44,7% заболеваемость связана с нарушениями в перинатальном периоде. Кроме того, несмотря на тенденцию к снижению уровня младенческой смертности в первом полугодии 2016 года, уровень которой составил 6,1%, значительного сокращения смертности от состояний, возникших в перинатальном периоде (31,7 умерших на 10000 родившихся живыми), - не наблюдается. Одной из основных причин перинатальной патологии является ХПН, имеющая мультифакторную природу [Айламазян Э.К. и соавт., 2014; Игнатко И.В. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Сидорова И.С., 2015; Wikstrom A-K. et al., 2011; Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N., 2012; Barker D.J., Thornburg K.L., 2013; Giussani D.A. et al., 2014; Levine T.A. et al., 2015]. Основными клиническими проявлениями ХПН являются ХГП и/или ЗРП различной степени тяжести, которые обуславливают снижение сопротивляемости, нарушенное течение постнатальной адаптации [Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., 2012; Каганова Т.И., Логинова А.А., 2013; Мазур Л.И., Жирнов В.А., Дмитриева М.В., 2016; Gardosi J. et al., 2013; Gascoin G., Cipierre C., 2015] и откладывают отпечаток на последующее онтогенетическое развитие

новорождённых [Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., 2014; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2015; Barker D.J., Thornburg K.L., 2013; Hanson M., 2015]. На сегодняшний момент, исследователи акцентированы на прогнозировании указанных состояний «внутриутробного пациента» с I триместра гестации, что обоснованно ключевыми событиями, успешность которых, безусловно, определяет течение гестации и её исходы, - развитие маточно-хориально-эмбрионального кровообращения, начало формирования основополагающих процессов плацентации, формирование и закладка органов и систем плода [Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Smith C.J. et al., 2016]. Именно целенаправленные прогнозирование и ранняя диагностика нарушений в функциональной СМПП позволят выделять беременных высокого перинатального риска в максимально ранние сроки и своевременно предпринимать превентивно-лечебные мероприятия, что является залогом успешного исхода беременности [Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В., 2014; Савельева Г.М. и соавт., 2015; Замалеева Р.С. и соавт., 2016; Devisme L. et al., 2013].

Целью настоящего исследования явилась оптимизация прогнозирования и ранней диагностики патологии плода, обусловленной ХПН, для выбора адекватной акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

В основу работы положен многокомпонентный патогенетически обоснованный подход к прогнозированию и диагностике нарушенного состояния плода (ХГП и ЗРП) у беременных женщин высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН, основанный на сочетанном применении неинвазивных методов инструментального (УЗИ, УЗДГ, КТГ) и комплексного лабораторно-диагностического мониторинга (показатели гестационной дезадаптации и функционирования ФПК), в том числе с учётом биоритмологических особенностей функциональной СМПП.

На первом этапе исследования сформирована I группа (основная) беременных высокого риска развития декомпенсированных форм ПН (n=150) с применением прогностической оценочной шкалы риска декомпенсации ХПН

(диагностический коэффициент 7 и более) [Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., 2011; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012]. В данной группе, согласно шкале, имела место следующая характеристика факторов риска: акушерский анамнез отягощён у 66% женщин («4 медицинских аборта и более», «3 самопроизвольных аборта и более», неразвивающаяся беременность, мертворождение); гинекологические заболевания выявлены у 55% (эндометриоз, хронический эндометрит, бесплодие); экстрагенитальная патология - у 71% (гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит с ежегодными обострениями, обструктивный бронхит с обострениями 4 раза и более в год, тонзиллит с частыми обострениями, гипотиреоз, хронический вирусный гепатит В, частые ОРВИ, грипп); факторы социального статуса - возраст старше 35 лет у 62%, вредные привычки у 37%; неблагоприятные условия труда - у 60%. Выделенная группа, учитывая изначально структурно-функциональные нарушения эмбрио(фето)плацентарного комплекса и высокую частоту манифестации перинатальной патологии вследствие ХПН, адекватна для реализации цели и решения задач исследования. II группу (сравнения) составили 30 практически здоровых беременных с неосложнённым акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, физиологическим течением гестации и благоприятным перинатальным исходом. ХПН и степени её тяжести подтверждены во всех наблюдениях морфологическим исследованием плацент [Милованов А.П., 2009; Милованов А.П., Кириченко А.К., 2010]. *На втором этапе исследования* клинические когорты беременных и их плоды лабораторно-инструментально обследованы в динамике гестации, в том числе с учётом биоритмологических особенностей. *На третьем этапе исследования* проводился ретроспективный анализ данных в рамках реализации поставленных задач.

На наш взгляд, гипоксии, как ведущего фактора альтерации ФПК, в развитии нарушенного течения гестации отводится недостаточное внимание. В практическом акушерстве пристального внимания к выявлению хронической гипоксии при диагностике ЗРП не прослеживается, и часто, определяясь с акушерской тактикой у беременных с ЗРП, вкладу гипоксического фактора

отводится незначительная роль; хотя, это должно стать определяющим в выборе конкретной акушерской тактики, метода и срока родоразрешения. Анализ результатов проведённого исследования подтвердил и доказал научное заключение о том, что ХГП и ЗРП - единый клиническо-патогенетический вариант нарушенного развития «внутриутробного пациента» при ХПН.

Первостепенно, нам было важно с клинических позиций оценить частоту сочетания патологии плода (ХГП и ЗРП), ассоциированной с ХПН, у беременных высокого риска развития тяжёлых форм ПН. В доступной литературе мы не встретили эпидемиологических исследований по оценке наличия ХГП при задержке и нормальном росте плода. У всех беременных ФПК обследован в динамике III триместра гестации, в соответствии с пятью диагностическими критериями комплексной балльной шкалы диагностики степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя (несоответствие данных УЗ-фетометрии гестационному возрасту плода, оценочная диагностическая шкала ПН, степень нарушения кровотоков, ИПСП, РСССП). На данной шкале диагностики ХПН основана клиническая классификация степени тяжести ХПН: I ст. – дисфункция плаценты; II ст. – ДПН (IIА - ДПН с преимущественным нарушением трофической функции плаценты, IIБ - ДПН с преимущественным нарушением газообменной функции плаценты, IIВ - ДПН с сочетанным нарушением функций); III ст. – прогрессирующая ДПН; IV ст. – критическая ПН [Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012]. Результаты обследования беременных женщин основной группы (n=150) показали, что реализация ХПН различной степени тяжести имела место в 100% (150/150), при этом дисфункция плаценты – в 27,3% (41/150), ДПН – в 66,7% (100/150), прогрессирующая ДПН – в 6,0% (9/150). После родоразрешения все наблюдения ХПН верифицированы гистологическим исследованием плацент (ХПН I ст. выявлена в 21,8%, II ст. – в 69,6%, III ст. – в 8,6%). По нашим данным основные операционные характеристики для комплексной балльной шкалы с расчётом итогового показателя в отношении тяжёлых форм ПН составили Se=86,6%, Sp=79,2%.

Среди беременных высокого риска декомпенсации ХПН (n=150) отставание

данных УЗ-фетометрии различной степени тяжести в антенатальном периоде выявлено у 57,3% (86/150): из них ЗРП I ст. тяжести диагностирована в 43,0% (37), ЗРП II ст. – в 47,7% (41), ЗРП III ст. – в 9,3% (8). Данные обследования с применением оценочной диагностической шкалы степени тяжести ПН [Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р., 2000; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014] показали, что у 23,3% беременных женщин основной группы (35/150) выявлены изменения лабораторно-инструментальных данных, свойственных компенсаторным реакциям (4,5-3,6 балла согласно оценочной диагностической шкале ПН); у остальных 76,7% (115/150) структурно-функциональные изменения в ФПК были значительно выражены (3,5 балла и менее согласно оценочной диагностической шкале ПН), что соответствовало тенденции к ДПН, ДПН и прогрессирующей ДПН. Реализация гемодинамических нарушений в МПК и ППК наблюдалась у 62,0% беременных (93/150): из них IA ст. - у 8,7% (13); IB ст. – в 12,6% (19); II ст. – в 24,0% (36); III ст. – в 16,7% (25); IV ст. – не выявлена. Нарушения кровотоков имели место у 91,9% женщин с ЗРП (79/86). Гемодинамические изменения диагностированы у 83,8% беременных с ЗРП I ст. (31/37) и у 97,9% беременных с ЗРП II и III ст. (48/49). Полученные данные укладываются в концепцию существования форм (стадий) ЗРП с гемодинамическими изменениями и без таковых [Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Ярыгина Т.В., Данькова И.В., Репалова Е.Ю., 2014]. В развитии гемодинамических нарушений ведущую регуляторную роль играет ХГП. Именно, гипоксемия и тканевая гипоксия ведут к перераспределению органного кровотока, что следует учитывать в диагностике ЗРП различной степени тяжести. Данного мнения придерживаются ряд исследователей [Тимохина Е.В., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014].

Среди I (основной) группы у 68,7% беременных (103/150) ИПСП>1,0, а оценка РСССП соответствовала «3 баллам и менее», что свидетельствовало о «нарушенном состоянии плода» и соответствовало умеренному и выраженному нарушению реактивности. Согласно данным И.С. Сидоровой и соавт. (2009), изолированное использование РСССП для постановки диагноза ХГП

неприемлемо; данный диагностический критерий может использоваться в комплексе с другими методами и клинической симптоматикой. Именно данное обстоятельство учитывалось при выборе критериев антенатальной гипоксии, которая диагностировалась при наличии двух критериев из трёх: 1) РСССП – 3 и менее балла, ИПСП – 2 и более; 2) оценка по диагностической шкале степени тяжести ХПН – менее 3,5 балла; 3) степень нарушения в МППК – IB ст. и более. Совокупность данных диагностических критериев считается высокоинформативной в отношении ХГП [Сидорова И.С., Макаров И.О., 2009; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2012; Мочалова М.Н. и соавт., 2015].

Следовательно, в I группе (n=150) ХГП была диагностирована в 68,7% (103/150), ЗРП - в 57,3% (86/150). При сопоставлении перинатальных исходов у беременных указанной группы с данными антенатальной диагностики степени тяжести ПН и патологии плода во время беременности, выявлено, что все наблюдения ЗРП подтверждены после рождения - 57,3% (86/150): из них ЗРП (гипотрофия) I ст. тяжести выявлена в 39,5% (34), ЗРП II ст. – в 52,3% (45), ЗРП III ст. – в 8,2% (7). ХГП подтвердилась при рождении (на основании определения кислотно-основного состояния и газового статуса пуповинной крови (pH в крови артерии пуповины $\leq 7,2$; $pCO_2 > 45,0$ мм рт.ст), клинической оценки по шкале Апгар) - у 83,3% новорождённых (125/150): из них асфиксия лёгкой степени диагностирована у 39,2% (49), средней степени тяжести – у 52,0% (65), тяжёлой степени – у 8,8% (11). Асфиксия диагностирована в сочетании с антенатальной задержкой роста – у 53,3% новорождённых (80/150), и изолированно – у 30,0% новорождённых (45/150). Клинические данные и результаты морфологического исследования последов исключили патологию, приводящую к острой асфиксии (ПОНРП, нодулярный инфаркт и некроз плаценты, тромбоз сосудов пуповины, разрыв сосудов пуповины, истинный узел пуповины, выпадение петель пуповины и др.), что позволило нам связать все наблюдения ХГП с нарушением газообменной функции плаценты, обусловленным ХПН. Анализ состояния 16,7% новорождённых (25/150) без внутриутробной хронической гипоксии показал: в

12,7% (19/150) патология плода отсутствовала; в 4,0% (6/150) имело место изолированное нарушение трофической функции плаценты в виде ЗРП I ст. Ассоциация между параметрами кислотно-основного равновесия пуповинной крови и оценкой состояния новорождённых на основании клинических ориентиров шкалы Апгар выявлена не во всех наблюдениях, что подтверждает необходимость дополнительного определения pH , pCO_2 , pO_2 для диагностики асфиксии при рождении. Полученные данные не противоречат мнению других исследователей, утверждающих, что именно прямые показатели гипоксии являются объективными критериями состояния гомеостаза, отражают последствия кислородной недостаточности и метаболические нарушения в первые минуты жизни новорождённого [Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., 2008; Лашина Н.Б., 2012; Румянцев С.А., Румянцев А.Г., 2012; Луканская Е.Н., 2014; Proietti F. et al., 2016]. Все наблюдения ХГП, выявленные антенатально, подтвердились после рождения, что подтверждает правильность выбранных критериев антенатальной диагностики ХГП. Однако не все наблюдения ХГП, подтверждённые постнатально, были диагностированы на антенатальном этапе. Среди женщин с подтверждённой нарушенной газообменной функцией плаценты только у 82,4% (103/125) ХГП была диагностирована в период гестации ($Se=82,4\%$, $Sr=80,0\%$). Полученные данные актуализируют необходимость поиска информативного способа своевременной диагностики ХГП в антенатальном периоде, что позволит оптимизировать акушерскую тактику и улучшить перинатальный исход.

Анализ реализации нарушений трофической и газообменной функций плаценты у беременных основной группы показал, что частота патологии плода, ассоциированной с ХПН, имела место в 87,3% (131/150): частота ХГП составила 83,3% (125/150), частота ЗРП - 57,3% (86/150), частота сочетания - ЗРП и ХГП - 53,3% (80/150). Анализ сочетания ЗРП и ХГП убедительно доказал, что хроническая гипоксия в 100% выявлена при ЗРП II, III степени (52/52) и в 82,4% при ЗРП I степени (28/34). Общая частота ХГП при ЗРП составила 93,1% (80/86). Полученные данные доказывают сильную ассоциативную связь ХГП и ЗРП

($r=0,91$, $p<0,05$). Из общего количества наблюдений ЗРП ($n=86$), ХГП не диагностирована в 7,0% (6/86). Однако мы считаем, что в данных наблюдениях гипоксия имеет место в субклинической форме, как регуляторный и повреждающий фактор ФПК. При этом существующие методы диагностики ХГП имеют высокий порог чувствительности.

Результаты динамического комплексного обследования беременных в сроки 10-14 нед., 18-24 нед. и 28-38 нед. гестации, включающего анализ данных УЗИ, УЗДГ, КТГ, лабораторных МЭГД и МПА (СЭФР, ФРП, IgE, ФН), МА (Л CD95+, ФНО α), МД (ПАМГ), маркеров плацентарного энергообмена (ПЩФ), гестационной иммуномодуляции (РАРР-А), повреждения и проницаемости плацентарной мембраны (HbF), фетального стресса (адаптации) и эндокринной функции ФПК (НЭ), - показали, что количественные значения исследованных показателей изменяются однонаправлено в динамике гестации и статистически значимо не различаются, как при изолированной патологии (ХГП, ЗРП), так и при её сочетании. При этом данная закономерность характерна как для доклинической (адаптивной) стадии развития изучаемой патологии, так и для стадии её клинической реализации. Кроме того, указанные показатели наиболее выражено изменялись при ХГП, а так же при сочетании ХГП и ЗРП, что укладывается в концепцию ведущей патогенетической роли внутриутробной гипоксии в развитии фетальной патологии, ассоциированной с ПН. Полученные данные лабораторно-инструментального мониторинга, наряду с подтверждённой высокой частотой сочетания ХГП и ЗРП (в 93,1% наблюдений среди беременных с ЗРП), высокой частотой гемодинамических нарушений при ЗРП (91,6%), связанных с действием гипоксии на ФПК, а также однонаправленностью изменений, без статистически значимых различий при ХГП, ЗРП и их сочетании проапоптотических, провоспалительных (Л CD95+, ФНО α) и антиапоптотических (Л CD25+) факторов в пуповинной крови, полученной после рождения, - подтверждают выдвинутое научное заключение о том, что при ХПН патология плода в виде ХГП и ЗРП формируется как единый клинико-патогенетический вариант развития нарушенного состояния «внутриутробного пациента». Данный концептуальный

подход к оценке онтогенетического развития в антенатальном периоде при ХПН с ведущей патогенетической ролью гипоксического фактора, при реализации ЗРП или её отсутствии, определяет приоритетное направление врачебной тактики по снижению перинатальной заболеваемости и смертности, и обосновывает необходимость поиска новых способов диагностики, направленных на своевременное выявление ХГП.

Одной из задач, решаемых в исследовании, стала разработка способа диагностики ХГП, как ведущего фактора альтерации ФПК и патологии ЦНС новорождённого. Устоявшиеся подходы, основанные на оценке единичных замеров функциональных параметров, мало приемлемы, с одной стороны, в силу непостоянства витальных показателей гомеостаза матери и плода, с другой - вследствие их значимых изменений при уже выраженном патологическом процессе. Поэтому для решения данной задачи использован биоритмологический подход. Согласно принципам Международного общества хронобиологов [Комаров Ф.И. Рапопорт С.И., 2000; Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г., 2012; Rivkees S.A., Нао Н., 2010] проводился динамический анализ данных КТГ и УЗДГ кривых скоростей кровотоков с подсчётом S/D в МАр, артерии пуповины, аорте и СМА плода. У беременных с физиологическим течением гестации (n=30) и беременных с ХПН и ХГП (n=59), выявлены различные закономерности и хронобиоритмологические особенности состояния системы «мать-плод».

При проведении ритмометрического неинвазивного мониторинга показателей КТГ у женщин с физиологическим течением гестации отмечалось их нарастание к 20:00 час (Ак). При беременности с ХПН и ХГП наблюдалась обратная закономерность изменений - нарастание всех показателей приходилось на 12:00 час (Ак). Наибольшие значения Мз базального ритма и наименьшие значения Мз акцелераций и их длительности, а также Мз двигательной активности плодов выявлены у беременных с ХПН и ХГП. Анализ суточных колебаний S/D маточного и фетального сосудистых регионов в III триместре выявил, что при физиологической гестации Ак хронограмм маточного и фетального кровотоков приходятся на вечернее часы (20:00 час) – «вечерний» тип

суточного ритма. При анализе циркадианных ритмов показателей гемодинамики у беременных женщин с ХПН и ХГП Ак хронограмм МППК регистрировались в дневные часы (12:00 час) – «дневной» тип суточного ритма; при этом хроноструктура биоритма обнаружила повышение Мз и Ам суточного ритма в материнских и фетальных бассейнах против аналогичных показателей при физиологической беременности. Выявленная закономерность является свидетельством нарастающего вазоспазма в МППК при ХПН и ХГП, и вазодилатации при физиологически протекающей беременности. При оценке межфункциональных связей МПК и ППК при физиологическом течении беременности отмечен синхронный ($3,0 \leq Sf \leq 3,5$) и гиперсинхронный ($Sf > 3,5$) тип; при ХПН и ХГП - асинхронный тип ($Sf < 3,0$) межфункциональных связей.

Полученные результаты показали, что при физиологической беременности, и при ХПН и ХГП, проведение КТГ и УЗДГ наиболее информативно в дневное время (12:00) и вечернее время (20:00), когда регистрируются максимальные (Ак) и минимальные (Бт) значения диагностически значимых показателей, что позволяет зафиксировать наибольшие отклонения в состоянии плода. Данные биоритмологических исследований легли в основу разработки нового способа ранней диагностики ХГП. Повышенная точность диагностики ХГП (по сравнению с применением однократных, без учёта временных колебаний замеров показателей) достигается тем, что «внутриутробного пациента» обследуют путём проведения УЗДГ кровотока в СМА до и после апноэ беременной на глубоком вдохе [Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю., 2012; Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013] в 12:00 часов и 20:00 часов, когда фиксируются диагностически значимые минимальные и максимальные значения индексов сопротивления кривых скоростей кровотока в СМА плода. При повышении S/D, RI, PI в СМА плода после апноэ беременной по сравнению с исходными, до апноэ, значениями показателей УЗДГ, - диагностируют ХГП.

У женщин с физиологическим течением гестации и нормальным состоянием плода в Ак (20.00) и Бт (12.00) до и после максимальной задержки дыхания беременной значения индексов сосудистого сопротивления в СМА (S/D, RI, PI)

снижаются после апноэ, по сравнению с исходным значением, определяемым до задержки дыхания (12:00: S/D до апноэ = $3,65 \pm 0,34$, S/D после апноэ = $3,39 \pm 0,35$; RI до апноэ = $0,72 \pm 0,22$, RI после апноэ = $0,61 \pm 0,18$; PI до апноэ = $1,76 \pm 0,28$, PI после апноэ = $1,61 \pm 0,25$; 20:00: S/D до апноэ = $3,86 \pm 0,36$, S/D после апноэ = $3,45 \pm 0,37$; RI до апноэ = $0,77 \pm 0,22$, RI после апноэ = $0,63 \pm 0,15$; PI до апноэ = $1,82 \pm 0,23$, PI после апноэ = $1,73 \pm 0,24$). Индуцированная гипоксия приводит к адекватной адаптационно-компенсаторной реакции плода - элективной централизации кровообращения с перераспределением кровотока, направленной на сохранение жизненно важных систем [Протопопова Н.В., Одареева Е.В., Бондаренко Н.Н., 2012]. У беременных с ХГП наблюдается обратная закономерность, выражающаяся в повышении значений всех трёх индексов в СМА плода после апноэ беременной, по сравнению с исходными (до апноэ) (12:00: S/D до апноэ = $3,92 \pm 0,32$, S/D после апноэ = $4,74 \pm 0,39$; RI до апноэ = $0,80 \pm 0,19$, RI после апноэ = $0,91 \pm 0,24$; PI до апноэ = $1,84 \pm 0,25$, PI после апноэ = $1,97 \pm 0,28$; 20:00: S/D до апноэ = $3,71 \pm 0,35$, S/D после апноэ = $4,56 \pm 0,38$; RI до апноэ = $0,69 \pm 0,16$, RI после апноэ = $0,87 \pm 0,24$; PI до апноэ = $1,78 \pm 0,24$, PI после апноэ = $1,92 \pm 0,29$), что свидетельствует о реакции СМА плода в виде спазма в силу истощения резервных возможностей плода и наличия ХГП – парадоксальная реакция [Линде В.А., Левкович М.А., Плахотя Т.Г., Буторина Ж.С., 2013]. Высокая диагностическая значимость разработанного способа подтверждена важнейшими операционными характеристиками доказательной медицины: Se=94,9%, Sp=93,3%; и вспомогательными критериями информативности: +PV=96,5%, -PV=90,3%, P=94,4%.

Результаты мониторинга рассмотренных показателей при физиологической гестации могут служить «хронобиологической нормой беременности» при оценке функционального состояния ФПК. Ритмометрическая УЗДГ в СМА плода расширяет диагностические возможности метода, даёт своевременную возможность суждения о внутриутробном состоянии плода, наличии или отсутствии ХГП, может быть использована для контроля эффективности лечения, прогнозирования устойчивости плода к гипоксии в родах и возможного исхода,

что позволит разрабатывать оптимальную акушерскую тактику.

Анализ перинатальных исходов у 150 беременных группы высокого риска реализации тяжёлых форм ХПН, кроме пренатальной гипотрофии и асфиксии различных степеней тяжести (87,3% - 131/150), выявил и другие патологические синдромы и состояния, нарушенное течение адаптации у новорождённых в раннем неонатальном периоде. ППЦНС гипоксически-ишемического характера диагностированы у 14,7% новорождённых (22/150), что составило 1/3 обследованных (ППЦНС средней и тяжёлой степени составили 5,3% - 8/150). Неонатальная желтуха, респираторные нарушения, патологическая убыль массы тела и геморрагический синдром выявлены у 75,3% новорождённых (113/150). Течение раннего неонатального периода у 31,3% новорождённых (47/150) характеризовалось переводом на второй этап лечения в отделение патологии, при этом в 21,3% (10/47) была оказана квалифицированная помощь в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Все дети данной категории - результат беременности с декомпенсированной и прогрессирующей декомпенсированной степенью тяжести ХПН. Полученные данные подтвердили, что именно дезорганизация функционирования СМПП является ведущим патогенетическим механизмом нарушенного состояния плода и во многом определяет состояние новорождённых, их заболеваемость и течение периода адаптации в раннем неонатальном периоде [Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С., 2014; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Санталова Г.В. и соавт., 2015; Hanson M., 2015; Gascoin G., Cipierre C., 2015; Smith C.J. et al., 2016].

Для разработки критериев прогнозирования и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента», проведен ретроспективный анализ данных комплексного обследования клинической когорты беременных в динамике гестации. Разделение I группы (основной) на подгруппы обусловлено исключением влияния на анализируемые показатели ПЭ (группы сравнения выделялись ретроспективно с учётом клинического течения беременности, состояния плода и исхода родов). 1 подгруппу составили 19 беременных женщин с ПН без нарушенного состояния плода. 2 подгруппу составили 131 беременная

женщина с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП: 2А подгруппа - 78 беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП; 2Б подгруппа - 53 беременные с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП в сочетании с умеренной или тяжёлой ПЭ.

Результаты лабораторно-инструментального мониторинга в 10-14 нед. гестации беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП выявили статистически значимое снижение ФРП и РАРР-А, повышение HbF, СЭФР, Л CD95+, а также изменение показателей сопротивления в маточном сосудистом регионе - увеличение PI в MAr. По результатам статистического анализа данных (ROC-анализ) рассчитаны пороговые значения указанных показателей: HbF>1,55%, РАРР-А<8,74 мг/л, ФРП<122,6 пг/мл, PI в MAr $\geq$ 1,56, указывающие на высокую вероятность развития ХГП и/или ЗРП.

Полученные закономерности изменений сосудистых факторов, показателей апоптоза и проницаемости плацентарной мембраны, участвующих в организации гемодинамической системы при гестации и предопределяющих развитие плаценты и «внутриутробного пациента», согласуются со многими научными школами [Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В., 2012; Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013; Ларина Е.Б. и соавт., 2013; Макаров О.В. и соавт., 2014; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Лысенко А.А. и соавт., 2015; Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., 2015; Замалеева Р.С. и соавт., 2016; Ali K.Z. et al., 2010; Hannan N.J. et al., 2011; Amirchaghmaghi E. et al., 2015]. Корреляционный анализ выявил положительную ассоциативную связь между уровнем ФРП в крови беременной в конце I триместра и массо-ростовыми показателями новорождённых ($r=0,81-0,84$, $p<0,05$). Данные при изучении СЭФР в научных сообществах противоречивы. Нами выявлено, что его продукция изменяется однопланово в нарастающих концентрациях во всех группах, при этом динамика роста различна. Статистически значимое повышение СЭФР в I триместре в крови беременных с ХГП и ЗРП обусловлено, на наш взгляд тем, что данный фактор роста является стрессиндуцированным и кислородрегулируемым индуктором неоангиогенеза. Увеличение СЭФР свидетельствует об ишемии в

эмбрио(фето)плацентарном комплексе, является действующим повреждающим фактором риска реализации тяжёлых гестационных осложнений второй половины беременности и нарушенного состояния плода [Тарабрина Т.В., 2010; Тимохина Е.В., 2012; Тезиков Ю.В., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Лысенко А.А. и соавт., 2015; Romero R. et al., 2010; Okada H. et al., 2014]. Однако повышение СЭФР в I триместре осложнённой гестации признаётся не всеми учёными, которыми показано, что развитие ХПН и ЗРП ассоциировано со снижением уровня СЭФР в крови беременной и ростом концентрации растворимого тирозинкиназного рецептора СЭФР (sFlt-1) [Калиматова Д.М., Шатунова Е.П., 2015; Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., 2016; Husse S. et al., 2014; Amirchaghmaghi E. et al., 2015].

Результатами проведенного исследования показана перспективность проведения УЗДГ МАр (PI) и определения PAPP-A в крови беременных в 10-14 нед. гестации. Снижение PAPP-A в крови беременных, у которых в последующем реализовались ХГП и/или ЗРП, объясняется тем, что данный специфичный белок является модулятором иммунного ответа матери и процессов инвазии трофобласта, биологическим активатором инсулиноподобных факторов роста, играет немаловажное значение в регуляции процессов пролиферации клеток, обеспечивая полноценный их рост, развитие ФПК путём влияния на транспорт глюкозы и аминокислот в хорион [Макаров И.О. и соавт., 2011; Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., Баранов В.С., 2012; Липатов И.С. и соавт., 2015; Игнатко И.В., Мирющенко М.М., 2016; Cowans N.J., Spencer K., 2007; Goetzinger K.R. et al., 2009; Vamfo J.E., Odibo A.O., 2011]. У беременных с нарушенным состоянием плода уже в ранние сроки гестации выявлены повышенные значения S/D, RI, PI в МАр, ранняя диастолическая выемка волны. При определении прогностической ценности показателей УЗДГ в отношении ЗРП и/или ХГП в 11-14 нед. гестации наибольшую чувствительность показал PI в МАр ($Se=75,3\%$). Корреляционный анализ между показателями PI в МАр в сроке 10-14 нед. гестации и частотой нарушения кровотоков в СМПП во II и III триместрах гестации, а также с частотой гипотрофии и асфиксии новорождённых выявил наличие умеренной

положительной корреляционной связи ($r=0,41-0,51$, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными исследователей, по мнению которых, высокие индексы резистентности в МАР, начиная с 10 нед. гестации, позволяют прогнозировать исход беременности [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Медведев Б.И. и соавт., 2014; Costa F.S. et al., 2011; Herraiz I., Escribano D., Gomez-Arriaga P.I., 2012; Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F., 2016].

В качестве маркера альтерации и проницаемости плацентарной мембраны нами определялся белок фетального происхождения - HbF [Семичастнов А.Н., 2005; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2014; Anderson U.D., Gram M., Ranstam J. et al., 2016]. Содержание плодного типа гемоглобина в динамике беременности при нарушениях внутриутробного состояния плода малоизучено, но, на наш взгляд, является перспективным. Зафиксированное статистически значимое повышение HbF в крови беременной с последующим развитием нарушенного состояния плода, вероятно, обусловлено нарастающей фето-материнской гемотрансфузией и характеризует альтерацию и повышенную проницаемость хориальной (плацентарной) мембраны (эритроцит плода – эндотелиальная клетка капилляра терминальной ворсинки – базальная мембрана – цито- и синцитиотрофобласт), и должно быть представлено в качестве критерия для прогнозирования нарушенного состояния плода при ХПН, начиная с I триместра гестации.

С применением одномерного анализа рассчитана прогностическая ценность выделенных показателей. При прогнозировании патологии плода в I триместре у беременных высокого риска декомпенсации ХПН наибольший уровень информативности был отмечен при определении HbF и ФРП ($AUC=0,789$, $ОШ=4,63$ (95% ДИ: 2,02-10,61), $p<0,001$; $AUC=0,714$, $ОШ=0,87$ (95% ДИ: 0,80-0,94), $p<0,001$ - соответственно), а также PAPP-A и PI в МАР ($AUC=0,703$, $ОШ=0,82$ (95% ДИ: 0,72-0,94), $p=0,004$; $AUC=0,707$, $ОШ=1,36$ (95% ДИ: 1,09-1,69), $p=0,007$ - соответственно).

В 18-24 нед. гестации у беременных с ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП зафиксированы статистически значимое повышение уровней HbF, ФН, ПАМГ, Л CD95+ и снижение ФРП. По результатам

статистического анализа данных (ROC-анализ) рассчитаны пороговые значения указанных показателей: ФРП<177 пг/мл, HbF>1,75%, Л CD95+>25,9%, ФН>347 мкг/мл, ПАМГ>45,8 нг/мл, свидетельствующие о высокой вероятности развития ХГП и/или ЗРП у беременной. Полученные данные укладываются в концепцию о значимости эндотелиально-гемостазиологических изменений в формировании ХПН и нарушенного состояния «внутриутробного пациента» в виде ЗРП и ХГП и свидетельствуют об эндотелиальной альтерации и активации коагуляционного потенциала крови в ответ на гиперактивацию эндотелия вследствие формирования гемохориального типа плацентации, что влечёт за собой нарушение микрогемодинамики (предтромботическое состояние) в плацентарном комплексе [Агаркова И.А., 2013; Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Мельников А.П., 2013; Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., 2015; Макацария А.Д., 2016; Панова И.А. и соавт., 2016; Maurer L.M., Tomasini-Johansson B.R., Mosher D.F., 2010; Mirzaei F., Farzad-Mahajeri Z., 2013]. Корреляционный анализ между сывороточным уровнем ПАМГ у беременных и массой новорождённых выявил сильную отрицательную связь ($r=-0,85$, $p<0,05$). Поскольку ПАМГ не только отражает функции материнской части плаценты, но и является белком, связывающим сигнальную систему инсулиноподобных факторов роста, участвующих в углеводном обмене, пролиферации и дифференцировке клеток [Liang D.K., Qi H.B., Luo X. et al., 2014]; высокие значения его в крови беременных, в определённой степени, способствуют реализации гипоксии и гипотрофии «внутриутробного пациента». Зафиксированные во II триместре изменения уровня регулятора иммунного гомеостаза – субпопуляции лимфоцитов по кластеру дифференцировки CD95+, влияющие на изменение биосинхрологии процессов регуляции при ПН с ЗРП и дифференцировку трофобласта, согласуются с результатами исследований других учёных [Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2011; Сотникова Н.Ю., 2012; Тимохина Е.В., 2012; Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Фролова Н.И., 2013; Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., 2014; Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., 2015; Bekmukhambetov Y., Mamyrbayev A., Dzharkenov T. et al., 2016]. На наш

взгляд, именно нарушения апоптоза клеток трофобласта, выражающиеся в повышении уровня Л CD95+, а также провоспалительная направленность иммунного ответа (повышение ФНО α), способствуют нарушению формирования ФПК, проявлению эмбриотоксических эффектов и лежат в основе патогенетических механизмов формирования патологии плода.

При прогнозировании патологии плода во II триместре у беременных группы высокого риска декомпенсации ХПН наибольший уровень информативности был отмечен при определении HbF и ФРП (AUC=0,813, ОШ=2,35 (95% ДИ: 1,50–3,69), $p<0,001$; AUC=0,693, ОШ=0,89 (95% ДИ: 0,84–0,95), $p<0,001$ - соответственно), а также ПАМГ и Л CD95+ (AUC=0,729, ОШ=1,05 (95% ДИ:1,02–1,08), $p=0,001$; AUC=0,763, ОШ=1,09 (95% ДИ:1,04–1,15), $p=0,001$ - соответственно).

Изолированное применение отдельных показателей при прогнозировании, с точки зрения клинической эпидемиологии, недостаточно информативно, поскольку не учитываются все патогенетические звенья формирования гестационных нарушений [Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., 2013; Тезиков Ю.В., 2013; Сидорова И.С., 2015; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015; Замалеева Р.С. и соавт., 2016; Poon L.C., Stratieva V., Piras S. et al., 2010]. Поэтому, для прогнозирования фетальной патологии и расчёта вероятности её развития у беременных высокого риска декомпенсации ХПН разработаны модели логистической регрессии с помощью многомерного анализа данных в I и II триместрах, включающие показатели функционирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса и характеризующие различные патогенетические звенья ХПН. Результаты моделирования в I триместре позволили выделить модель, включающую HbF, PAPP-A, ФРП, PI в MAr (AUC=0,846, Se=89%, Sp=84%). Результаты моделирования во II триместре позволяют дополнять существующие инструментальные методы - УЗИ и УЗДГ (AUC=0,690, Se=63%, Sp=71%) комплексом лабораторных тестов, вошедших в модель - HbF, ФРП, ПАМГ и Л CD95+ (AUC=0,923, Se=93,5%, Sp=86%).

Проведенный лабораторно-инструментальный мониторинг у беременных с

ХПН и нарушенным состоянием плода в виде ЗРП и/или ХГП в сроке 28-38 нед. гестации показал статистически значимое снижение ФРП, ПЩФ и НЭ, повышение HbF и ПАМГ. По результатам ROC-анализа, значения лабораторных показателей: $\text{ФРП} \leq 184$ пг/мл, $\text{ПЩФ} < 109$ Ед/л, $\text{НЭ} < 14,6$ нг/мл, $\text{HbF} > 3,1$ %, $\text{ПАМГ} > 97$ нг/мл - указывают на высокую вероятность наличия ХГП и/или ЗРП у беременной. Именно комплекс этих дополнительных диагностических маркеров ($\text{AUC} = 0,947$, $\text{Se} = 94\%$, $\text{Sp} = 89,5\%$), при параллельном применении инструментального обследования ФПК (КТГ, УЗИ, УЗДГ), учёте данных ритмометрической оценки церебральной гемодинамики плода при проведении УЗДГ с подсчётом индексов сосудистого сопротивления в СМА до и после апноэ беременной, позволяет своевременно диагностировать ХГП и/или ЗРП.

Акушерская тактика при осложнённом течении гестации вызывает много споров и противоречий [Гугушвили Н.А., Сичинава Л.Г., Ганковская Л.В., 2013]. Часто родоразрешение через естественные родовые пути при недооценке состояния плода заканчивается инвалидизацией детей и перинатальными потерями [Липатов И.С. и соавт., 2015; Савельева Г.М. и соавт., 2015; Сидорова И.С., 2015; Тезиков Ю.В. и соавт., 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2016;]. В связи с этим, оценка уровня адаптационно-компенсаторных возможностей СМПП является важным для обоснованного выбора рациональной акушерской тактики. Некоторыми исследователями предпринимались попытки ante- и интранатальной оценки устойчивости плода к родовому стрессу с применением отдельных параметров [Краснопольский В.И., Логутова С.Л., Петрухин В.А. и соавт., 2008; Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю., 2012; Кулакова В.А., Орлов А.В., Некрасова М.Г., 2013]. Нами, с учётом значения интегративной результирующей (D), комплексно характеризующей данные клинико-лабораторного обследования беременной группы перинатального риска в III триместре, и рассчитываемой с помощью классификационной функции Фишера, осуществлена оценка уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода в качестве дополнительного критерия стандартизации результатов обследования при выборе акушерской тактики. При «сохранённом» уровне фетальных адаптационных возможностей

(значение D наибольшее для первой классификационной функции Фишера), родоразрешение целесообразно проводить «per vias naturales»; при «сниженном» уровне (значение D наибольшее для второй классификационной функции Фишера) и «резко сниженном» уровне (значение D наибольшее для третьей классификационной функции Фишера) фетальных адаптационных возможностей – выбор акушерской тактики осуществляется в пользу бережного родоразрешения (операция кесарева сечения в плановом и экстренном порядке соответственно). Расчёт стандартов эффективности метода оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода проводили ретроспективно с учётом перинатального исхода при выбранной акушерской тактике. Высокая результативность метода обусловлена комплексностью обработки результатов клинического, лабораторно-инструментального обследования, взаимосвязанностью, разнонаправленностью и потенцированным влиянием друг на друга вошедших в интегративную результирующую параметров; при этом предлагаемый нами подход является дополнительным инструментом для принятия решения в каждой конкретной клинической ситуации.

В исследованиях А.Н.Стрижакова, И.С. Липатова, Ю.В. Тезикова (2014) показана перспективность использования ПИ, отражающих состояние основных систем, участвующих в формировании ФПК. За счёт систематизации результатов динамической оценки ведущих патогенетических механизмов нарушенного состояния плода при ПН, был разработан новый ПИ, как коэффициент отношения $HbF/ФРП \times 100$, отражающий совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны и ангиогенеза в материнской и плодовой частях плаценты. Для прогноза и ранней диагностики нарушенного состояния плода следует учитывать значения $ПИ \geq 1,78$ в I триместре, $ПИ \geq 3,02$ во II триместре, $ПИ \geq 3,42$ в III триместре гестации. Тестами клинической эпидемиологии показана высокая прогностическая значимость ПИ ($Se=80,2\%$, $Sp=77,6\%$; $Se=83,2\%$, $Sp=79,6\%$; $Se=85,5\%$, $Sp=87,8\%$ - соответственно I, II, III триместрам). Полученные данные обосновывают необходимость включения разработанного ПИ в программу прогнозирования ХГП и/или ЗРП при ПН в I и II

триместрах и ранней диагностики в III триместре гестации.

Оценка содержания проапоптотических, провоспалительных (Л CD95+, ФНО α) и антиапоптотических (Л CD25+) факторов в пуповинной крови сразу после рождении плода показала, что роды «per vias naturales» при антенатальном страдании плода значительно усиливают проапоптотическую и провоспалительную направленность изменений показателей, уменьшают экспрессию антиапоптотического фактора на иммунocyтах пуповинной крови, что, безусловно, дестабилизирует адаптационно-компенсаторные механизмы организма новорождённого и снижает его защитные функции в постнатальном периоде в результате нарушенной иммунорегуляции. Уровни про- и антиапоптотических факторов в пуповинной крови коррелировали с частотой нарушенного течения адаптации у новорождённых в раннем неонатальном периоде (для Л CD95+ $r=0,53-0,79$, $p<0,05$; для Л CD25+ $r=0,56-0,81$, $p<0,05$; для ФНО α $r=0,63-0,94$, $p<0,05$). Полученные данные коррелируют с нарушенным антенатальным развитием, усугубляющимся в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути, что свидетельствует в пользу более бережного родоразрешения беременных с патологией плода, обусловленной тяжёлыми формами ХПН. Результаты по дисбалансу факторов запрограммированной клеточной гибели и пролиферации позволяют выделять новорождённых высокого риска по нарушенному течению периода ранней адаптации. Увеличение клеток, обнаруживающих готовность к апоптозу, способствует неэффективности специфического иммунного ответа на поступление аллогенных агентов в период постнатальной адаптации, формирует иммунодефицитные состояния у новорождённых; повышенный уровень ФНО α усиливает ППЦНС плода, оказывает провоспалительное, прокоагулянтное действия с ожидаемыми последствиями [Линде В.А. и соавт., 2013; Ремизова И.И. и соавт., 2016].

По итогу исследования сформирована «Комплексная программа этапного ведения беременных группы высокого перинатального риска, ассоциированного с ХПН» (рисунок 27).

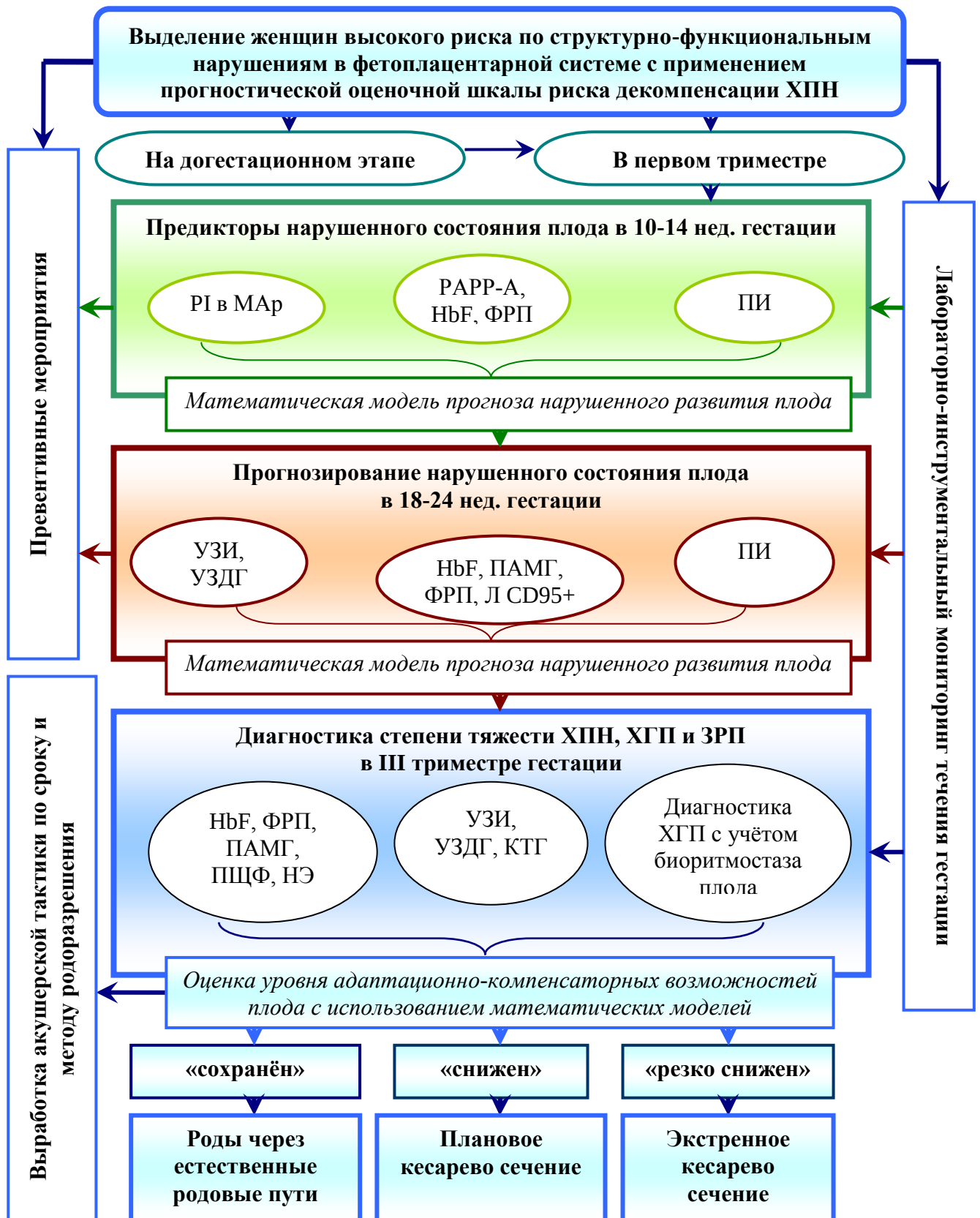


Рисунок 27 - Комплексная программа этапного ведения беременных группы высокого перинатального риска, ассоциированного с хронической плацентарной недостаточностью.

Для прогнозирования ЗРП и/или ХГП, начиная с 10-14 нед. гестации, у беременных высокого риска развития тяжёлых форм ПН, следует применять комплекс, включающий УЗДГ маточного сосудистого региона с подсчётом PI в МАР, определение PAPP-A, HbF. При возможности прогностический комплекс может быть расширен за счёт определения ФРП, с подсчётом ПИ, представляющего собой коэффициент отношения $HbF/ФРП \times 100$. Для прогнозирования ЗРП и/или ХГП в 18-24 нед. гестации следует применять комплекс, состоящий из инструментальных (УЗИ, УЗДГ), лабораторных (HbF, ФРП, ПАМГ, Л CD95+) показателей с расчётом ПИ. Для оценки вероятности развития фетальной патологии, ассоциированной с ХПН, в I, II триместрах необходимо применять разработанные модели логистической регрессии. Для диагностики ЗРП и/или ХГП в 28-38 нед. гестации, следует применять комплекс, состоящий из инструментальных (УЗИ, УЗДГ, КТГ) и лабораторных (HbF, ПАМГ, ПЩФ, ФРП, НЭ) методов, рассчитывать ПИ, применять способ ранней диагностики ХГП, основанный на оценке церебральной гемодинамики плода с учётом фетального биоритмостаза при проведении пробы с апноэ беременной. Для оценки уровня адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре гестации при ХПН, в качестве дополнительного критерия стандартизации результатов обследования при выборе акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения необходимо учитывать значение интегративной результирующей (D), комплексно характеризующей данные обследования беременных высокого перинатального риска и являющейся дополнительным критерием к традиционному подходу при выборе акушерской тактики.

Таким образом, формирование патологии плода при ХПН, как единого клиничко-патогенетического варианта обуславливает высокую частоту клинической реализации сочетания задержки роста и хронической гипоксии плода. Повышения точности прогноза и ранней диагностики нарушенного состояния «внутриутробного пациента» можно добиться путём этапного комплексного лабораторно-инструментального обследования беременных высокого перинатального риска, что обусловлено разнонаправленностью

изменений диагностических параметров, возможностью преобладания одного из патогенетических звеньев развития нарушенного состояния плода или их сочетанным действием. Полученные результаты, в зависимости от триместра беременности, определяют дифференцированный подход к выбору патогенетически обоснованного прогностического и диагностического комплекса для оценки состояния плода, что, безусловно, позволяет стратифицировать беременных высокого перинатального риска с ранних сроков, совершенствует алгоритм ведения таких женщин и оптимизирует акушерскую тактику, что, несомненно, предопределяет благоприятный перинатальный исход.

Итоги выполненного исследования (выводы):

1. Клинические проявления ХПН в виде задержки роста и хронической гипоксии плода сочетаются в 93,1% наблюдений (при ЗРП II-III ст. – в 100%; при ЗРП I ст. – в 82,4%), характеризуются сильной ассоциативной связью и имеют общие механизмы развития, выражающиеся в изменении маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и плацентарного ангиогенеза (ФРП, СЭФР, IgE, ФН), апоптоза и провоспалительного статуса (Л CD95+, ФНО α), децидуализации (ПАМГ), плацентарного энергообеспечения и эндокринной функции (ПЩФ, НЭ), гестационной иммуномодуляции и проницаемости плацентарной мембраны (РАРР-А, НbF), что определяет формирование фетальной патологии как единого клинико-патогенетического варианта с ведущей ролью внутриутробной гипоксии в качестве фактора альтерации ФПК.
2. При антенатальной диагностике хронической гипоксии с учётом суточного биоритмостаза плода диагностически значимыми являются показатели индексов сосудистого сопротивления S/D, RI, PI в СМА плода в Ак (12:00) и Бт (20:00) при проведении пробы с апноэ беременной: повышение индексов после максимального апноэ беременной, по сравнению с исходными значениями до апноэ, свидетельствует о парадоксальной реакции СМА в виде спазма на индуцированную гипоксемию и с высокой точностью указывает на наличие

внутриутробной гипоксии ($Se=94,9\%$, $Sp=93,3\%$).

3. При прогнозировании патологии плода, ассоциированной с ХПН, высокую прогностическую значимость в 10-14 нед. гестации имеет лабораторно-инструментальный комплекс, состоящий из HbF, PAPP-A, ФРП, PI маточных артерий, стандартизация которого реализована в прогностической модели расчёта вероятности развития фетальной патологии ($AUC=0,846$, $Se=89\%$, $Sp=84\%$); в 18-24 нед. гестации - ультразвуковые методы обследования (УЗИ, УЗДГ) необходимо дополнять лабораторными показателями HbF, ФРП, ПАМГ, Л CD95+ с комплексной оценкой в прогностической модели расчёта вероятности развития фетальной патологии ($AUC=0,923$, $Se=93,5\%$, $Sp=86,4\%$). Прогнозирование патологии плода возможно с применением предикторного индекса ($HbF/ФРП \times 100$), отражающего совокупность процессов альтерации, повышенной проницаемости плацентарной мембраны, ангиогенеза в материнской и плодовой частях плаценты (для I триместра - $Se=80,2\%$, $Sp=77,6\%$; для II триместра - $Se=83,2\%$, $Sp=79,6\%$). Разработанные модели логистической регрессии и ПИ статистически значимо повышают прогностическую ценность, по сравнению с применением отдельных параметров, что позволяет осуществлять стратификацию беременных, начиная с I триместра гестации.

4. Дисбаланс про- и антиапоптотических факторов, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в пуповинной крови закономерно отражают патофизиологические изменения при нарушенном антенатальном развитии плода, усугубляющиеся в интранатальном периоде при родоразрешении через естественные родовые пути, и ассоциируются с неблагоприятным течением периода ранней адаптации новорождённых (для Л CD95+ $r=0,53-0,79$, для Л CD25+ $r=0,56-0,81$, для ФНОα $r=0,63-0,94$ при $p<0,05$).

5. Уровень адаптационно-компенсаторных возможностей плода определяет выбор рациональной акушерской тактики у беременных высокого перинатального риска. Оценка фетальной адаптации путём определения интегративной результирующей дискриминационной модели, комплексно характеризующей результаты обследования беременных с ХПН в III триместре гестации (УЗИ,

УЗДГ, КТГ, ПАМГ, ПЩФ, НЭ), является дополнительным критерием при выборе акушерской тактики по методу и сроку родоразрешения, оптимизирует перинатальные исходы.

6. Разработанная комплексная программа включает в себя этапное ведение беременных группы высокого перинатального риска, ассоциированного с хронической плацентарной недостаточностью, по триместрам гестации и позволяет определять стратегию врачебной тактики путём дифференцированного персонального решения на каждом этапе.

Практические рекомендации:

1. Для диагностики и оценки степени тяжести нарушенного состояния плода следует применять комплексную балльную шкалу степени тяжести ХПН с расчётом итогового показателя и диагностические критерии клинической классификации ХПН, как наиболее информативные, по сравнению с отдельными методами диагностики состояния ФПК. При диагностике патологии плода следует учитывать клинико-патогенетическое единство задержки роста и хронической гипоксии, что обосновывает, в случае выявления ЗРП, особенно II-III степени тяжести, целенаправленное включение в диагностический комплекс методов выявления внутриутробной гипоксии.
2. Для ранней диагностики хронической гипоксии плода рекомендуется применять способ, основанный на проведении УЗДГ в СМА плода с количественной оценкой S/D, RI, PI до и после максимального апноэ беременной на глубоком вдохе, с учётом суточного фетального биоритмостаза, в 12:00 часов и 20:00 часов. При повышении значений индексов сосудистого сопротивления диагностируют дистресс плода.
3. Для этапного прогнозирования патологии плода у беременных высокого риска декомпенсации ХПН следует учитывать пороговые значения высокоинформативных лабораторно-инструментальных показателей: в I триместре - HbF>1,55%, ФРП<122,6 пг/мл, PAPP-A<8,74 мг/л, PI в MAr $\geq$ 1,56; во II триместре - HbF>1,75%, ФРП<177 пг/мл, LI CD95+>25,9%, ФН>347 мкг/мл,

ПАМГ>45,8 нг/мл, оценка по ультразвуковой диагностической шкале 4 балла и менее, указывающие на высокую вероятность развития хронической гипоксии и/или задержки роста плода.

4. Прогнозирование патологии плода у беременных высокого риска тяжёлых форм ХПН можно осуществлять с применением предикторного индекса, как коэффициента отношения $\text{HbF}/\text{ФРП} \times 100$. Критическими следует считать значения предикторного индекса в I триместре - $\text{ПИ} \geq 1,78$, во II триместре - $\text{ПИ} \geq 3,02$, в III триместре - $\text{ПИ} \geq 3,42$.

5. Для оценки адаптационно-компенсаторных возможностей плода в III триместре гестации при ХПН необходимо учитывать значение интегративной результирующей по разработанной модели: при «сохранённом» уровне адаптационных возможностей плода родоразрешение целесообразно проводить «per vias naturales»; при «сниженном» уровне адаптационно-компенсаторных процессов выбор акушерской тактики следует осуществлять в пользу бережного родоразрешения путём операции кесарева сечения в плановом порядке; при «резко сниженном» уровне – родоразрешение следует проводить путём экстренной операции кесарева сечения. Разработанная оценка уровня фетальной адаптации при ХПН стандартизирует результаты обследования беременной и рекомендуется в качестве дополнительного критерия при выборе акушерской тактики.

6. Систематизацию результатов обследования согласно комплексной программе этапного ведения беременных высокого перинатального риска, ассоциированного с ХПН, следует осуществлять с применением разработанной программы для ЭВМ, позволяющей определять приоритетное направление врачебной тактики.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В качестве дальнейших перспектив разработки темы, на наш взгляд, актуализированным является продолжение изучения и выявление ведущих патогенетических механизмов формирования патологии плода при ХПН, поиск молекулярно-генетических предикторов ЗРП и ХГП, разработка мероприятий профилактической программы у беременных высокого перинатального риска, начиная с предгравидарного этапа. Проблема разработки лечебных мероприятий при ЗРП и ХГП, также до конца не решена, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Ак** – акрофаза (время наступления максимального значения показателя)
- Ам** – амплитуда (отклонение значения параметра от среднего)
- Бт** – батифаза (время наступления минимального значения показателя)
- ДПН** – декомпенсированная плацентарная недостаточность
- ЗРП** – задержка роста плода
- ИПСП** – интегральный показатель состояния плода
- ИФА** – иммуноферментный анализ
- КТГ** – кардиотокография
- Л CD25+** - лимфоциты с фенотипом CD25+
- Л CD95+** - лимфоциты с фенотипом CD95+
- МА** – маркер апоптоза
- МАр** – маточная артерия
- МД** – маркер децидуализации
- Мз** – мезор (среднее значение параметра за цикл)
- МПА** – маркер плацентарного ангиогенеза
- МПК** – маточно-плацентарный кровоток
- МППК** – маточно-плацентарно-плодовый кровоток
- МЭГД** – маркер эндотелиально-гемостазиологической дисфункции
- НЭ** – неконъюгированный эстриол
- ОШ** – отношение шансов
- ПАМГ** – плацентарный альфа-1-микроглобулин
- ПИ** – предикторный индекс
- ПН** – плацентарная недостаточность
- ПОНРП** – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ППК** – плодово-плацентарный кровоток
- ППЦНС** - перинатальное поражение центральной нервной системы
- ПЩФ** – плацентарная щелочная фосфатаза
- ПЭ** - преэклампсия
- РСССП** – реакция сердечно-сосудистой системы плода

СМА – средняя мозговая артерия

СМПП – система «мать-плацента-плод»

СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО α - фактор некроза опухоли альфа

ФПК – фетоплацентарный комплекс

ФРП - фактор роста плаценты

ХГП – хроническая гипоксия плода

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭГП – экстрагенитальная патология

ЭД - эндотелиальная дисфункция

НбF – фетальный гемоглобин

MTNFR- метилентетрагидрофолатредуктаза

P - диагностическая точность метода

PAPP-A - плазматический протеин А, ассоциированный с беременностью

+PV - предсказательная вероятность положительного результата

-PV - предсказательная вероятность отрицательного результата

PI - пульсационный индекс

RI – индекс резистентности

S/D - систоло-диастолическое отношение

Se – чувствительность

Sf – коэффициент синхронизации

Sp – специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, И.А. Профилактика потери беременности ранних сроков у женщин с неразвивающейся беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Агаркова Ирина Анатольевна. – Самара, 2013. – 27 с.
2. Айламазян, Э.К. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с.
3. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33-39.
4. Алексеева, Л.Л. Состояние плацентарной системы и гормональная функция плаценты у беременных с артериальной гипертензией / Л.Л. Алексеева, Н.В. Протопопова // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 52-54.
5. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия: учеб. пособие / под ред. В.А. Доскина. – 2-е изд. – М.: «МИА», 2015. – 376 с.
6. Антенатальная диагностика и постнатальная оценка состояния здоровья детей при плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.В. Санталова [и др.] / Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье: материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина. - Самара, 2015. – С. 384-388.
7. Антенатальное метаболическое программирование при беременности высокого риска / И. В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, И.М. Богомазова [и др.] // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2014. - С. 70-71.
8. Антифосфолипидные антитела, их протеолитическое и диагностическое значение при акушерской патологии / В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Н.А. Макацария [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция.- 2014.-№2.-С.39-60.
9. Асфиксия доношенных новорождённых. Комплексная терапия с использованием краниоцеребральной гипотермии / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, А.А. Смирнова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 4. - С. 9-24.

10. Башмакова, Н.В. Овариальный резерв у девочек-подростков, родившихся с задержкой внутриутробного роста / Н.В. Башмакова, С.В. Гончарова, И.В. Данькова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 36-41.
11. Белокриницкая, Т.Е. Цитокины в системе мать – плод при синдроме задержки развития плода / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Акушерство и гинекология. - 2004. - № 5. - С. 15-27.
12. Биоритмологический подход к оценке состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.М. Дремлюга [и др.] // Уральский медицинский журнал. Перинатология. - 2008. - № 12(52). - С. 152-159.
13. Биохимический скрининг для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, № 2. - С. 62-67.
14. Блинов, А.Ю. Основы ультразвуковой фетометрии: практ. пособие / А.Ю. Блинов, М.В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2012. – 136 с.
15. Блинов, Д.В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д.В. Блинов, С.С. Терентьев // Нейрохимия. – 2013. – № 30(1). – С. 22-28.
16. Бондаренко, К.Р. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности / К.Р. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, Л.А. Озолина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 4. - С. 3-9.
17. Бурлев, В.А. Инверсия ангиогенеза у беременных / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. - 2013. - № 3. - С. 55-62.
18. Буштырева, И.О. Маточно-плацентарный кровоток в период первой волны инвазии цитотрофобласта при патологическом течении беременности / И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, М.В. Левченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11. - № 6. - С. 30-33.
19. Виноградова, М.А. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности / М.А. Виноградова, Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский //

Акушерство и гинекология. – 2015. – №7. – С. 78-82.

20. Влияние плацентарной недостаточности матери на развитие детей / С.И. Трухина [и др.] // Медицинский альманах – 2014. – №5(35). – С. 59-63.

21. Влияние эндотелий - опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях [Электронный ресурс] / В.Е. Радзинский, Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25145>. - Загл. с экрана. - (дата обращения: 27.09.2016).

22. Газиева, И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.03.09 / Газиева Ирина Александровна.- Челябинск, 2014. - 46 с.

23. Газиева, И.А. Препредикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в первом триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 14-23.

24. Гамзаева, С.Э. Влияние артериальной гипертензии на механизмы формирования маточно-плацентарно-плодового кровотока [Электронный ресурс] / С.Э. Гамзаева // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 9-1. - С. 14-18. - URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32168>. - Загл. с экрана. - (дата обращения: 20.06.2016).

25. Гугушвили, Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование досрочного родоразрешения при задержке роста плода / Н.А. Гугушвили, Л.Г. Сичинава, Л.В. Ганковская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - Т. 12, № 2. - С. 22-28.

26. Давыдкин, Н.Ф. Препредикторы формирования внутриутробной гипоксии плода как основной причины церебральной ишемии у детей первых месяцев жизни / Н.Ф. Давыдкин, О.И. Денисова, Ю.В. Давыдкина // Фундаментальные

исследования – 2011. – № 10-3. – С. 488-491.

27. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей / Г.М. Дементьева; под общ. ред. А.Д. Царегородцева, Е.С. Кешишяна; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии. – М., 2000. – 25 с.

28. Десинхроз циркадианного ритма функции кровообращения при сменном режиме работы [Электронный ресурс] / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Дементьев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4971>. – Загл. с экрана. – (дата обращения: 13.08.2015).

29. Зайналова, С.А. Плацентарная недостаточность - вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15-23.

30. Захарова, Л.И. Амбулаторная неонатология. Формирование здоровья ребенка первого года жизни: практическое руководство для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения, врачей общей практики, семейных врачей / Л.И. Захарова, Д.В. Печкуров, Н.С. Кольцова. – Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России, 2014. – 254 с.

31. Игитова, М.Б. Доклиническая диагностика плацентарной недостаточности / М.Б. Игитова, Н.А. Абзалова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С. 42-46.

32. Игнатко, И.В. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода / И.В. Игнатко, М.М. Мирющенко // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т.18, № 1. – С.1-4.

33. Инфекционная патология гениталий у женщин с плацентарной недостаточностью / В.Ф. Долгушина И.В. Курносенко, А.П. Сипок [и др.] // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2013. – Т.13, № 2. – С. 89-91.

34. Каганова, Т.И. Факторы риска пролонгированного течения неонатальной желтухи у детей первых месяцев жизни / Т.И. Каганова, А.А. Логинова // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 74-79.

35. Казакова, А.В. Профилактика гестационных осложнений в I триместре

беременности / А.В. Казакова, Л.Д. Соловова, О.И. Линева // Кремлевская медицина. – 2012. – № 1. – С. 166-168.

36. Казанцева, Е.В. Современные аспекты патогенеза, диагностики и тактики ведения беременных с синдромом задержки развития плода / Е.В. Казанцева, Н.В. Долгушина // Забайкальский медицинский вестник – 2012. – № 2. – С. 170-177.

37. Калиматова, Д.М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных вирусных заболеваниях / Д.М. Калиматова, Е.П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1(86). – С. 21-25.

38. Кандидозный кольпит у пациенток с угрозой прерывания беременности во 2 триместре: клинико-анамнестические особенности и современные возможности локальной антимикотической терапии /Л.С. Целкович, М.Е. Шляпников, Р.Б. Балтер [и др.] //Тольяттинский медицинский консилиум. - 2012. - №5-6. - С. 46-48.

39. Карашук, Е.В. К вопросу о перинатальной заболеваемости и смертности и путях их снижения в условиях акушерского стационара и женской консультации / Е.В. Карашук, В.Л. Стрельцова // Тихоокеанский медицинский журнал – 2015. – № 1. – С. 74-76.

40. Клименко, Т.М. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему / Т.М. Клименко, И.В. Тарасова, С.Н. Касян // Вопросы практической педиатрии.- 2013. - №8(4).-С.40-45.

41. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак, А.Д. Макацария, Д.В. Блинов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - Т.8, № 2. - С. 69-78.

42. Клиническое значение оценки уровня регуляторных аутоантител-маркеров у беременных женщин группы риска по формированию задержки роста плода / В.К. Лазарева, Р.Р. Замалеева, Н.А. Черепанова [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 1(86). – С. 63-68.

43. Кокрановское руководство: беременность и роды / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфирович [и др.] / под общ. ред. Г.Т. Сухих; пер. с англ. В.И.

Кандрора, О.В. Ереминой. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.

44. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.

45. Комилова, М.С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М.С. Комилова, Ж.Е. Пахомова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 1. – С. 18-23.

46. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – изд. 2-е перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.

47. Котлова, Е.В. Некоторые причины гипоксии плода при эклампсии [Электронный ресурс] / Е.В. Котлова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12922>. – Загл. с экрана. – (дата обращения: 12.10.2016).

48. Краснопольский, В. И. Ведение беременных с тромбофилией / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, А.П. Мельников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 4. – С. 79-81.

49. Кузнецов, М.И. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода / М.И. Кузнецов, В.Ф. Ордынский, А.Р. Васильев // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С. 113-122.

50. Кулакова, В.А. Современные методы оценки гипоксически-ишемических поражений головного мозга плода и новорожденного / В.А. Кулакова, А.В. Орлов, М. Г. Некрасова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 1. – С. 28-30.

51. Лазарева, Н.В. Мониторинг и прогноз акушерской ситуации на основе интранатального расчета предикторов осложнений беременности / Н.В. Лазарева // Медицинский альманах. – 2014. – № 5(35). – С. 34-37.

52. Лашина, Н.Б. Кислотно-основное состояние и газовый состав пуповинной крови (обзор литературы) / Н.Б. Лашина // Медицинская панорама. – 2012. – № 1.

– С. 45-48.

53. Липатов, И.С. Новые аспекты взаимосвязи формирования эмбрио(фето)плацентарной дисфункции и преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Н.В. Мартынова, Н.А. Фролова // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье: материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей. – Самара, 2015. – С. 179-184.

54. Липатов, И.С. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Липатов Игорь Станиславович. – М., 1996. – 44 с.

55. Липатов, И.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации [Текст] / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журн. – 2011. – Т. 7, №1. – С. 52-59.

56. Луканская, Е.Н. Параметры кислотно-основного состава и концентрации глюкозы крови в сосудах пуповины при хронической гипоксии плода после оперативного родоразрешения / Е.Н. Луканская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – №4. – С. 67-71.

57. Мазур, Л.И. Мониторинг показателей физического развития и заболеваемости детей первого года жизни [Электронный ресурс] / Л.И. Мазур, В.А. Жирнов, М.В. Дмитриева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24>. – Загл. с экрана. – (дата обращения: 08.06.2016).

58. Макаров, И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика: учеб. пособие / И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 56 с.

59. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, Г.Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. -

2016. - Т.61. - № 10. - С. 692-696.

60. Медведев, М.В. Основы ультразвукового скрининга в 11-14 недель беременности: практ. пособие / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник. – 3-е изд., доп. – М.: Реал Тайм, 2011. – 112 с.

61. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: рук. для врачей / ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 696 с.

62. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: рук. для врачей / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 2009. – 448 с.

63. Милованов, А.П. Морфологическая характеристика второй волны цитотрофобластической инвазии / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Архив патологии. – 2010. – № 1. – С. 3-6.

64. Набережнев, Ю.И. Диагностика задержки внутриутробного развития плода / Ю.И. Набережнев, В.Д. Луценко / Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация – 2012. – № 2. – С. 227-232.

65. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ.; под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

66. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. – Т. 2. / Д. Нельсон, М. Кокс. – М.: БИНOM, 2014. – 636 с.

67. Неонатология: национальное руководство: краткое изд. / ред. акад. Н.Н. Володин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.

68. Нестерцова, Н.С. Фетальное программирование: взгляд с позиции акушерства / Н.С. Нестерцова, Л.Г. Назаренко // Таврический медико-биологический вестник – 2013. – Т.16, № 2, Ч. 1(62). – С. 160-163.

69. Николаева, Ю.А. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорождённого / Ю.А. Николаева, Т.К. Кашеева, В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 3. – С. 94-103.

70. Оксидативный стресс и гипергомоцистеинемия: профилактика гестационных

осложнений / О.И. Линева, Е.Ю. Романова, С.В. Михальченко [и др.] // Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» Сборник тезисов. - М., 2016. - С. 86-87.

71. Особенности маточно-плацентарного кровообращения в ранние сроки беременности, осложнившейся при дальнейшем течении преэклампсией / Б.И. Медведев, Е.Г. Сюндюкова, С.А. Сашенков [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т.1, № 2. – С. 52-56.

72. Особенности нарушений регуляции функции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, Г.Н. Кузьменко [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». - 2016. - Т. 18. - № 2. - С. 189-192.

73. Особенности сезонных биоритмов различных звеньев системы «мать-плацента-плод» в зависимости от ее стереофункциональной организации при физиологической и осложненной беременности / А.В. Черноситов, Н.А. Рогова, Т.Л. Боташева [и др.] // Медицинский вестник Юга России. - 2013. - №3. - С.51-57.

74. Особенности суточного цикла «сон-бодрствование» при физиологической и осложненной беременности / Е.Б. Гудзь, Т.Л. Боташева, И.В. Радыш [и др.] // Экология человека. – 2012. – № 1. – С. 33-38.

75. Особенности фенотипического состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток пуповинной крови в зависимости от гестационного возраста / И.И. Ремизова, Г.И. Чистякова, В.А. Ляпунов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2016. – № 18(3). – С. 291-298.

76. Параметры КОС крови пуповины после родов через естественные родовые пути / Е.Н. Луканская, Т.А. Сержан, М.В. Артюшевская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 43-46.

77. Первичная артериальная гипертензия подростков как фактор риска гестационных осложнений [Электронный ресурс] / Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, А.Ю. Сизова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24251>. – Загл. с экрана. – (дата

обращения: 02.11.2016).

78. Пискунова, Л.В. Диагностическое и прогностическое значение анализа вариабельности сердечного ритма беременной в оценке выраженности гипоксии плода / Л.В. Пискунова, М.Л. Чехонацкая, Н.Ю. Аренина // Саратовский научно-медицинский журнал – 2010. – № 3(6). – С. 540-543.
79. Порядин, Г.В. Патофизиология: курс лекций: учеб. пособие / Г.В. Порядин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 592 с.
80. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, А.И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13. № 4. – С. 5-11.
81. Протопопова, Н.В. Состояние фетальной гемодинамики и закономерности ее изменений в условиях антенатальной гипоксии и внутриутробной задержки развития плода / Н.В. Протопопова, Е.В. Одареева, Н.Н. Бондаренко // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т.114, № 7. – С. 39- 44.
82. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2012. – 670 с.
83. Рогозин, О.Н. Клинические аспекты хрономедицины / О.Н. Рогозин, М.В. Бочкарев. – Ханты-Мансийск: Полиграфист, 2011. – 170 с.
84. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 64-70.
85. Роль мелатонина и факторов роста в формировании плацентарной недостаточности и задержки роста плода [Электронный ресурс] / А.А. Лысенко, В.А. Линде, Ж.А. Эльжорукаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18>. – Загл. с экрана. – (дата обращения: 16.08.2016).
86. Румянцев, С.А. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода / С.А. Румянцев, А.Г. Румянцев // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №3. – С. 43-52.
87. Савельева, Г.М. Прогностическая значимость нарушения маточно-плацентарного кровообращения в I триместре беременности у пациенток с

отягощенным акушерским анамнезом / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т.68, № 7. – С. 4-8. – URL: <http://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/160/99>. – Загл. с экрана. – (дата обращения: 16.08.2016).

88. Савельева, И.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития гестационных осложнений беременных с метаболическим синдромом / И.В. Савельева, С.В. Баринев, Е.В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 16-19.

89. Свободная эмбриональная ДНК в прогнозировании исхода беременности при акушерской патологии / Н.Г. Парсаданян, Е.С. Шубина, Д.Ю. Трофимов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 10-13.

90. Семичастнов, А.Н. Уровень фетального гемоглобина и состояние фетоплацентарной системы у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Семичастнов Александр Николаевич. – Смоленск, 2005. – 22 с.

91. Серов, В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.

92. Серов, В.Н. Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией / В.Н. Серов, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 5-10.

93. Сидорова, И.С. Предиктивный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 14(5). – С. 44-49.

94. Сидорова, И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России / И.С. Сидорова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №15(2). – С. 4-9.

95. Сидорова, И.С. Течение и ведение беременности по триместрам [Текст] / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: ООО «МИА», 2009. – 304 с.

96. Синдром задержки роста плода: клинико-морфологические аспекты / Е.Б.

Ларина, Н.Н. Мамедов, Н.А. Нефедова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т.12, № 1. – С. 22-27.

97. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А. Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 120 с.

98. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - № 5. - С. 87-95.

99. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария, Б. Бреннер, В.О. Бицадзе, [и др.]. – М.: ООО «МИА», 2016. – 1008 с.

100. Сичинава, Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности / Л.Г. Сичинава // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 131-138.

101. Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода / М.Н. Мочалова, Ю.Н. Пономарева, В.А. Мудров [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, № 3. - С.15-26.

102. Состояние здоровья детей от герпесинфицированных матерей, получавших противорецидивную терапию / М. А. Овчинникова, Г.В. Санталова, И.С. Липатов [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, № 2(2). – С. 351-356.

103. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода / Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, Н.А. Черепанова [и др.] // Практическая медицина. – 2016. - № 1(93). – С. 41-44.

104. Состояние цитокинового статуса и фетальной гемодинамики при плацентарной недостаточности / В.А. Линде, М.А. Левкович, Т.Г. Плахотя [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 4. – С. 36-38.

105. Сотникова, Н.Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта / Н.Ю. Сотникова // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т.6(14), №2(1). – С. 9-13.

106. Спиридонова, Н.В. Состояние плацент при преждевременных родах у пациенток с избыточной массой тела и ожирением [Электронный ресурс] / Н.В. Спиридонова, О.Б. Калинкина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10-2. – С. 315-317. – URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30638>. – Загл. с экрана. – (дата обращения : 08.06.2016).
107. Стрижаков, А.Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Акушерство и гинекология. – 2012. – №3. – С. 20-25.
108. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика: монография / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. - Самара: ООО «Офорт», 2014. - 239 с.
109. Стрижаков, А.Н. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М.А. Карданова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т.14, № 4. – С. 5-14.
110. Сухарев, А.Е. Плацентарная щелочная фосфатаза – маркер эмбриональных и малигнизированных тканей [Электронный ресурс] / А.Е. Сухарев, Н.А. Булах, Л.М. Ахушкова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 41-46. – URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=21150>. – Загл. с экрана. – (дата обращения : 08.05.2016).
111. Сухих, Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. - 2012. - №1. - С. 128-136.
112. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 64 с.
113. Табакокурение как фактор возникновения плацентарной недостаточности [Электронный ресурс] / Л.В. Дикарева, П.Х. Гаджиева, О.С. Полунина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 56-58. – URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35213>. – Загл. с экрана. – (дата

обращения: 22.08.2016).

114. Тарабрина, Т.В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тарабрина Татьяна Вячеславовна. – М., 2010. – 24 с.

115. Тезиков, Ю.В. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Медицинский альманах – 2011. – № 6(19). – С. 60-64.

116. Тезиков, Ю.В. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 372-375.

117. Тезиков, Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Тезиков Юрий Владимирович. – Самара, 2013. – 52 с.

118. Тимохина, Е.В. Патогенетические механизмы развития синдрома задержки роста плода и проблемы лечения / Е.В. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т.11, № 2. – С. 17-20.

119. Тришкин, А.Г. Информативность определения плацентарного лактогена и свободного эстриола для диагностики хронической плацентарной недостаточности / А.Г. Тришкин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.XL, № 2. – С. 63-67.

120. Тромбофилическое состояние, обусловленное мутацией генов (PAI-1, MTHFR) / А.С. Толеуова, Д.Ж. Тайжанова, З.К. Гусеинова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 7. – С. 23-26.

121. Тупикова, С.А. Современный патоморфоз перинатальных поражений ЦНС в раннем неонатальном периоде (по данным перинатального центра) / С.А. Тупикова, Л.И. Захарова, Н.С. Кольцова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVII Конгресса педиатров России с международным участием. – М., 2014. – С. 340.

122. Ульянина, Е.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе

сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода / Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. - 2015. - Т. 96, № 2. - С. 220-223.

123. Уракова, Н.А. Гипоксия плода: новые возможности диагностики / Н.А. Уракова, М.Ю. Гаускнехт // Status Praesens. – 2012. – № 3(9). – С. 70-73.

124. Уровень эстриола во время беременности с учетом адаптационного потенциала женщины [Электронный ресурс] / Л.Д. Маркина, В.Л. Стрельцова, М.М. Падруль [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20752>. – Загл. с экрана. – (дата обращения : 19.06.2016).

125. Фролова, Н.А. Обоснование патогенетической связи эмбрио(фето)плацентарной недостаточности с ранней и поздней преэклампсией / Н.А. Фролова / Аспирантский вестник Поволжья. - 2015. - № 1-2. - С. 44-53.

126. Хронобиология и хрономедицина: руководство / под. ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. – М.: ООО «МИА», 2012. – 480 с.

127. Чибисов, С.М. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей: монография / С.М. Чибисов, Г.С. Катинас, М.В. Рагульская. – М.: Капитал Принт, 2013. – 442 с.

128. Чурносков, М.И. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / М.И. Чурносков, О.С. Кокорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – №14(1). – С. 27-32.

129. Шалина, Р.И. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике / Р.И. Шалина, М.Р. Канзапетов // Гинекология. – 2013. – № 5. – С. 84-87.

130. Шаховская, И.Н. Региональные аспекты профилактики и лечения анемии у беременных / И.Н. Шаховская, С.В. Цуркан // Практическая медицина. – 2011. – № 5(53). – С. 129-131.

131. Ярыгина, Т.В. Формирование репродуктивного потенциала у девочек с задержкой внутриутробного развития при рождении / Т.В. Ярыгина, И.В. Данькова, Е.Ю. Репалова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 63-69.

132. A case-control study of CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms, pregnancy smoking and fetal growth restriction / A. Delpisheh, L. Brabin, J. Topping [et al.] // *Eur. J. of Obstetrics Gynecol. and Reprod. Biol.* - 2009. - Vol. 143, № 1. - P. 38-42.
133. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / L. Devisme, B. Merlot, A. Ego [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2013. - Vol. 120, № 2. – P. 165-168.
134. A rhythmic placenta? Circadian variation, clock genes and placental function / B.J. Waddell, M.D. Wharfe, R.C. Crew [et al.] // *Placenta.* - 2012. - Vol. 33(7). - P. 533-539.
135. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study / R. Romero, T. Chaiworapongsa, O. Erez [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* - 2010. - Vol.23, №12. - P.1384-1399.
136. Analysis of fertility – related soluble mediators in human uterine fluid identifies VEGF as a key regulator of embryo implantation / N.J. Hannan, P. Paiva, K.L. Meehan [et al.] // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152, № 12. – P. 4948-4956.
137. Bamfo, J.E. Diagnosis and management of fetal growth restriction / J.E. Bamfo, A.O. Odibo // *J. Pregnancy.* – 2011. – Vol. 92. – P. 640-715.
138. Barker, D.J. The obstetric origins of health for a lifetime / D.J. Barker, K.L. Thornburg // *Clin Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 511-519.
139. Benirschke, K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, G.J. Burton, R.N. Baergen. – New York: Springer, 2012. – 941 p.
140. Cakmak, H. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment / H. Cakmak, S. Taylor // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17. – P. 242-253.
141. Cetin, I. The role of the placenta in intrauterine growth restriction (IUGR) / I. Cetin, P. Antonazzo // *Z Geburtshilfe Neonatol.* – 2009. – Vol. 213, № 3. – P. 84-88.
142. Chernausek, S.D. Update: consequences of abnormal fetal growth / S.D. Chernausek // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 689-695.
143. Circadian rhythms in the fetus / M. Seron-Ferre, N. Mendez, L. Abarzua-Catalan [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 349 (1). – P. 68-75.
144. Claris, O. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth

/ O. Claris, J. Beltrand, C. Levy-Marchal // *Semin Perinatol.* – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 207-210.

145. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe preeclampsia and unexplained fetal growth restriction / H. Nishizawa, S. Ota, M. Suzuki [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2011. – № 17 (7). – P. 447-452.

146. Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial / D.K. Liang, H.B. Qi, X. Luo [et al.] // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – Vol. 40(6). – P. 1555-1560.

147. Concentrations of free vascular endothelial growth factor in the maternal and fetal circulations during pregnancy : a cross-sectional study / K.Z. Ali, G.J. Burton, M.E. Khalid [et al.] // *J. Matern-Fetal Neonatal Med.* - 2010. - Vol. 23, № 10. - P. 1244-1248.

148. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome / D.U. Stevens, S. Al-Nasiry, J. Bulten [et al.] // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, № 9. – P. 805-809.

149. Dessì, A. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics / A. Dessì, G. Ottonello, V. Fanos // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – № 5. – P. 13-18.

150. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? / G. Larciprete, F. Rossi, T. Deaibess [et al.] // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2010. – № 36 (5). – P. 996-1002.

151. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review / T.A. Levine, R.E. Grunau, F.M. Mcauliffe [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135 (1). – P. 126-141.

152. Early life programming and neurodevelopmental disorders / T.L. Bale, T.Z. Baram, A.S. Brown [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 68, № 4. – P. 314-319.

153. Escobar, J.C. The protein kinase a pathway regulates CYP17 expression and androgen production in the human placenta / J.C. Escobar, B.R. Carr // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 9. – P. 2869-2873.

154. Evaluation of the implantation site morphology in spontaneous abortion / M.M.

- Manolea, A.L. Dijmarescu, F.C. Popescu [et al.] // Rom J. Morfology Embryology. – 2015. – Vol. 56, №1. – P. 125-131.
155. Esteve-Valverde, E. Obstetric antiphospholipid syndrome / E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras, J. Alijotas-Reig // J. Rev Clin Esp. – 2016. – Vol. 216(3). – P. 135-145.
156. Fetal hemoglobin, α 1-microglobulin and hemopexin are potential predictive first trimester biomarkers for preeclampsia / U.D. Anderson [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2016. – Vol. 6(2). – P. 103-109.
157. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset preeclampsia / G. Vandenberghe, I. Mensink, J.W. Twisk [et al.] // Prenat. Diagn. – 2011. – Vol. 31, № 10. – P. 955-961.
158. Gascoin, G. Cardiovascular consequences of intrauterine growth restriction / G. Gascoin, C. Cipierre / Arch Pediatr. – 2015. – Vol. 22(5 Suppl. 1). – P. 133-134.
159. Gascoin, G. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns / G. Gascoin, C. Flamant // J. Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2013. – Vol. 42(8). – P. 911-920.
160. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion / E. Amirchaghmaghi, A. Rezaei, A. Moini [et al.] // Cell. J. – 2015. – Vol. 4, № 16. – P. 538-545.
161. Genetic, nongenetic and epigenetic risk determinants in developmental programming of type 2 diabetes / A. Vaag, C. Brons, L. Gillberg [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2014. – Vol. 93 (11). – P. 1099-1098.
162. Gokce, N. Clinical assessment of endothelial function : ready for prime time? / N. Gokce // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2011. – I. 4(4). – P. 348-350.
163. Hanson, M. The birth and future health of DOHaD / M. Hanson // J. Dev Orig Health Dis. – 2015. – Vol. 6 (5). – P. 434-437.
164. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress / D.A. Giussani, Y. Niu, E.A. Herrera [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2014. – Vol. 814. – P. 77-87.
165. Hermida, R.C. Differences in circadian blood pressure variability during gestation between healthy and complicated pregnancies / R.C. Hermida, D.E. Ayala // Am. J. Hypertens. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 200-208.

166. Herraiz, I. Predictive value of sequential models of the uterine artery Doppler in pregnancy at high risk for preeclampsia / I. Herraiz, D. Escribano, P.I. Gomez-Arriaga // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 40 (1). – P. 68-74.
167. Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential / R. Bukowski, T. Uchida, G.C. Smith [et al.] // *Obstet Gynaecol.* - 2008. - Vol.111, №5. -P. 1065-1076.
168. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // *Acad. Sci.* – 2011. – Vol.1221, №1. – P. 80-87.
169. Jansson, T. The role of trophoblast nutrient and ion transporters in the development of pregnancy complications and adult disease / T. Jansson, L. Myatt, T.L. Powell // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 521-533.
170. Jauniaux, E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy / E. Jauniaux, G.J. Burton // *J. Gynecol. Obstet. Biol Reprod.* – 2016. – Vol. 45(8). – P. 775-785.
171. Khong, Y. Defective deep placentation / Y. Khong // *Best Practice & Research Clinical Obstet. and Gynecol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 301-311.
172. Marcorelles, P. Placental features in intrauterine growth retardation / P. Marcorelles // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 42(8). – P. 996-1007.
173. Maternal and fetal risk factors for stillbirth : population based study / J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 24. – P. 346.
174. Maurer, L.M. Emerging roles of fibronectin in thrombosis / L.M. Maurer, B.R. Tomasini-Johansson, D.F. Mosher // *Thromb. Res.* – 2010. – № 125 (4). – P. 287-291.
175. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology / R.J. Reiter, D.X. Tan, A. Korkmaz, S.A. Rosales-Corral // *Hum. Reprod. Update.* - 2014. - Vol. 20(2). - P. 293-307.
176. Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders / L. Sagrillo-Fagundes, E.M. Assunção Salustiano, P.W. Yen [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2016. – Vol. 22(8). – P. 978-986.
177. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency / Y. Bekmukhambetov, A. Mamyrbayev, T. Dzharkenov [et al.] // *Am J. Reprod Immunol.* –

2016. – Vol. 76(4). – P. 299-306.

178. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2013. - Vol. 11, №3. - P. 185-188.

179. Mirzaei, F. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction / F. Mirzaei, Z. Farzad-Mahajeri // *Iran J. Reprod. Med.* - 2013. - Vol. 11(4). - P. 275-278.

180. Muresan, D. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature / D. Muresan, I.C. Rotar, F. Stamatian // *Med Ultrason.* – 2016. – Vol. 18(1). – P. 103-109.

181. Neonatal oxidative stress depends on oxygen blood pressure in umbilical artery / F. Proietti, G. De Bernardo, M. Longini [et al.] / *J. Biol Regul Homeost Agents.* – 2016. – Vol. 30(3). – P. 929-934.

182. Nickolaides, K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment / K.H. Nickolaides // *Prenatal Diagnosis.* - 2011. - Vol. 31. - P. 3-6.

183. Placental changes in pregnancy induced hypertension / L. Nahar, K. Nahar, M.I. Hossain [et al.] // *Mymensingh Med. J.* – 2013. – Vol. 22 № 4. – P. 684-693.

184. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period / S. Aversa, S. Pellegrino, I. Barberi [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25(3). – P. 207-221.

185. Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients / S. Husse, A. Gottschlich, S. Schrey [et al.] / *Z. Geburtshilfe Neonatol.* - 2014. - Vol. 218(1). - P. 34-41.

186. Rees, S. The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain / S. Rees, R. Harding, D. Walker // *Int J. Dev Neurosci.* - 2011. - Vol. 29(6). - P. 551-563.

187. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review / H. Okada, T. Tsuzuki, H. Shindoh [et al.] // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – Vol. 40, № 5. – P. 1180-1187.

188. Rivkees, S.A. Developing circadian rhythmicity / S.A. Rivkees, H. Hao // *Semin. Perinatol.* – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 232-242.

189. Role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia / A. Imran Siddiqui, A. Jaleel, W. Tamimi [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – № 282. – P. 469-474.
190. Scholl, T.O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate / T.O. Scholl // Nutr. Rev. – 2011. – Vol. 69. – P. 23-29.
191. Simonneaux, V. Multi-Oscillatory Circadian System Times Female Reproduction / V. Simonneaux, T.A. Bahougne // Front Endocrinol. – 2015. – Vol. 6. – P. 157.
192. Soto, E. Fetal Abnormal Growth Associated With Substance Abuse / E. Soto, R. Bahado-Singh // Clinical Obstet. & Gynecol. – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. 142-153.
193. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing / R.K. Morris, R. Say, S.C. Robson [et al.] // Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2012. – Vol. 165(2). – P. 141-155.
194. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193-201.
195. The association of thrombophilia with fetal growth restriction / A. Jamal, S. Hantoshzadeh, H. Hekmat [et al.] // Arch Iran Med. – 2010. – № 13(6). – P. 482-485.
196. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative / C.J. Smith, K.K. Ryckman, V.M. Barnabei [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. - 2016. - Vol. 26(3). - P. 239-245.
197. The impact of prenatal circadian rhythm disruption on pregnancy outcomes and long-term metabolic health of mice progeny / T.J. Varcoe, A. Voultsios, K.L. Gatford, D.J. Kennaway [et al.] // Chronobiol Int. – 2016. – Vol. 27. – P. 1-11.
198. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure / P.Y. Liang, L.H. Diao, C.Y. Huang [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2015. – Vol. 31(6). – P. 823-826.
199. The use of uterine artery doppler as a predictive tool for adverse gestational outcomes in pregnant patients with autoimmune and thrombophilic disease / R. Capucci, E. Pivato, S. Carboni [et al.] // J. Prenat. Med. - 2011. - Vol. 5, №2. - P. 54-58.
200. Zenclussen, A.C. Adaptive immune responses during pregnancy / A.C. Zenclussen // Am J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 291-303.