На правах рукописи

Черепанова Наталия Александровна

Клинико-метаболические и функциональные нарушения в 1–2 триместрах беременности у женщин как предикторы расстройства маточно-плацентарного кровообращения

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

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

Москва – 2024 г.

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор **Замалеева Розалия Семеновна**

Официальные оппоненты:
Долгушина Валентина Федоровна – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Баев Олег Радомирович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий 1-м родильным отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Тезиков Юрий Владимирович – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института клинической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а)

Автореферат разослан «_____» _____2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Щукина Наталья Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Физиологическое течение беременности обусловлено множеством факторов, важнейшим из которых является эффективность функционирования плаценты как основного провизорного органа, объединяющего и разъединяющего мать и ребенка, осуществляющего обеспечение возрастающих потребностей плода (Боташева Т.Л. и соавт., 2019; Кулида Л.В. и соавт., 2020, Longtine M.S., Nelson D.M., 2011; Reijnders F. et al., 2018).

Сформировавшаяся в последнее десятилетие плацентология как научное направление на основе результатов мультицентровых исследований и метаанализов объективизировала знания структурно-функциональных характеристик фетоплацентарного комплекса, динамики физиологической и осложненной беременности и преобразовалась в конкретные практические антенатальные программы (Тезиков Ю.В. и соавт., 2019; Пестрикова Т.Ю. и соавт., 2020, Kadyrov M. et al., 2013).

Один из важных постулатов, сформулированный на XIV конгрессе Европейской ассоциации акушеров–гинекологов (2018), заключается в том, что не следует ожидать эффективности от лечебных мероприятий при диагностике фетоплацентарной недостаточности в периоде развернутой клинической картины. Только внимательное отношение к ранним стадиям развития плацентации будет способствовать рациональным методам обследования, точному прогнозированию и применению патогенетических подходов к профилактике осложнений, связанных с морфофункциональными отклонениями в работе плаценты (Мельников А.П., Казанцева В.Д., 2021; Fabjan–Vodusek V. et al., 2019).

Первая волна инвазии трофобласта, приходящаяся на 5–6 неделю развития эмбриона и заканчивающаяся формированием якорных ворсин, зачастую ускользает от внимания акушеров-гинекологов в силу отсутствия пристального наблюдения за пациентками на столь малых сроках гестации (Милованов А.П., 2019; Погорелова Т.Н., Михельсон А.А., 2021). Однако патология процессов инвазии находит отражение в данных обследования пациенток, что дает возможность сформировать группы риска акушерских осложнений задолго до их манифестации (Зазерская И.Е. и соавт., 2019; Benirschke K. et al., 2006).

Обеспечение низкорезистентного кровотока и усиления кровоснабжения матки для интенсивного роста и развития плода происходит во вторую волну инвазии с 14 до 24 недели гестации, нарушение качества которой приводит к формированию клинического понятия ишемической болезни плаценты, лежащей в основе таких акушерских синдромов, как преэклампсия, отслойка плаценты, задержка роста плода, антенатальная гипоксия, иногда – его гибель (Волочаева

М.В., Баев О.Р., 2021; Brosens I. et al., 2011; MacDonald T.M. et al., 2019). Предположение о том, что профилактические мероприятия, проводимые в периоде продолжающейся второй волны инвазии трофобласта в группах риска, позволят улучшить перинатальные исходы, послужило основанием для данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Научные взгляды на причинно-следственную взаимосвязь нарушений функции плаценты и акушерских осложнений претерпевают смену парадигмы в современном акушерстве. Зародившись с 1973 г. понятие плацентарной недостаточности (ПН) трактовалось как следствие и показатель тяжести акушерских осложнений (Савельева, 1991; Бодяжина В.И., 1983; Мериакри В.С., 1998). Современный уровень развития медицины, использующий многочисленные технические ресурсы, позволяет рассматривать нарушение морфо-функциональных характеристик плаценты и расстройство маточно-плацентарного кровообращения как основу развития таких акушерских осложнений, как преэклампсия, задержка роста плода, ГАГ, преждевременная отслойка плаценты (Драндров Г.Л., 2007; Панина О.Б., 2018; Стрижаков А.Н., 2018; Тезиков Ю.В. и соавт., 2021; Сидельникова М.Д., 2021; Brosens I., 2011; Lean S.C., 2017; Skeith L. et al., 2020). Понимание отсутствия должной эффективности от лечебных мероприятий на стадии клинической манифестации плацента-ассоциированной патологии отражено в нарастающем количестве исследований, касающихся ее прогнозирования и профилактики. Поисковый запрос по ключевым словам «плацентарная недостаточность», placental insufficiency, «дисфункция плаценты» по интернет-ресурсам Pubmed, Google Scholar, eLibrary.ru, Cochrane и по фондам ФИПС насчитывает более 140.000 публикаций, по ключевым словам «прогнозирование или профилактика перинатальной патологии / плацентарной недостаточности / дисфункции плаценты / ЗРП / преэклампсии», prediction or prevension placental insufficiency, Placenta-Mediated, intrauterine growth restriction, preeclampsia обнаружил порядка 40.000 публикаций. Отсутствие окончательного решения проблемы нарушения плацентарного кровотока служит поводом для продолжения научного поиска в этой области.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

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

6. Разработать медикаментозный комплекс для профилактики плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности в зависимости от выявленных метаболических нарушений в различных группах риска и оценить его эффективность.

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

Научная новизна исследования

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

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

Обосновано и апробировано использование сердечно-сосудистого индекса (ССИ) как скринингового маркера нарушений плацентарного кровообращения

при наблюдении за беременными групп риска плацентарной недостаточности. Стабильные значения ССИ на протяжении беременности менее 1,3 характеризуют адекватный маточно-плацентарный кровоток без тенденций к нарушению.

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Состоит в установлении степени риска фетоплацентарной недостаточности на основании доступных результатов обследования и параметров течения первого триместра настоящей беременности и данных анамнеза. Практически удобным является использование электронного онлайн-калькулятора, с помощью которого вычисляется группа риска ПН и предлагается тактика медикаментозного воздействия и кратности наблюдения в разные сроки беременности. Показано, что при применении комплексной ранней профилактики в выявленных группах риска в сочетании с предложенным алгоритмом мониторинга состояния матери и плода частота мертворождений снизилась в 2 раза, ЗРП – в 1,57 раза, преэклампсии – в 2,8 раз, ГАГ – в 2,32 раза, асфиксии новорожденных – в 2,3 раза, заболеваемости – в 1,82 раз. Практически значимым является определение кратности наблюдения и обследования пациенток группы риска во втором и третьем триместрах в зависимости от результатов самоконтроля беременными сердечно-сосудистого индекса, в том числе при выявлении у них сомнительных вариантов КТГ.

Методология и методы исследования

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

Для ответов на эти вопросы исследование проведено в два этапа. На первом этапе для определения предполагаемых предикторов поздних нарушений МПК в I триместре настоящей беременности проведено проспективное наблюдение за 1627 беременными, начиная с 1 триместра. Из них после стандартизации отобраны для анализа 264 пациентки, соответствующие критериям включения: 102 беременные с неоднократно зафиксированным нарушением МПК в III триместре по данным УЗ-доплерометрии составили основную группу, 162 женщины с нормальными параметрами МПК на протяжении III триместра вошли в группу сравнения. Кроме того, на первом этапе выделены особенности содержания регуляторных аутоантител, определены параметры КТГ в 16–18 и 20–22 недели у беременных с последующим нарушением и без нарушений МПК. Апробированы значения сердечно-сосудистого индекса как маркера контроля объема микроциркуляции и плацентарного кровообращения. По дизайну первый этап исследования являлся одноцентровым, открытым, по принципу случай–контроль, проспективно-наблюдательным; распределение пациенток по группам проведено в III триместре в зависимости от результатов доплерометрии маточных артерий. Анализ анамнеза пациенток, течения и данных обследования в 1 триместре позволил выделить ранние предикторы развития нарушения ПК. Первоначально в качестве показателя риска для каждого фактора вычислялось отношения шансов (OR) одновременно с расчетом статистической значимости (p) с последующим проведением предиктивного моделирования. Результатом первого этапа стало формирование балльной шкалы риска нарушений МПК и онлайн-калькулятора (https://obstetricsru.shinyapps.io/pregnancyRisk/), в соответствии с которым выделяется низкий, средний и высокий риск развития нарушений МПК, а также разработка комплекса их профилактики.

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

специфичности модели в отношении фетоплацентарной недостаточности и ассоциированных с ней гестационных осложнений. Далее в рамках проспективного профилактического сравнительного исследования произведена оценка эффективности предложенного курса профилактики у 299 пациенток, подобранных по принципу копий-пар к контролю (экспериментальная группа).

Работа одобрена комитетом по этике ГБОУ ДПО «Казанской государственной медицинской академии» Минздрава России (протокол № 5/10 от 28.10.2021). Наблюдение за всеми пациентками в динамике гестации проводилось с использованием общепринятых методов обследования беременных в соответствии с приказами МЗ РФ от 01.11.2012 №572н и №1130н от 20.10.2020, включающих общие анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, коагулограмму, анализ крови на PAPP-A, ХГЧ (MoM) в рамках скрининга I триместра. Кроме того, исследованы анализы крови на PLGF (Placental growth factor – плацентарный фактор роста); естественные регуляторные аутоантитела к суммарным фосфолипидам, коллагену, ассоциированному с беременностью плазменному белку А, инсулину с помощью твердофазного иммуноферментного метода ЭЛИ-Тест; витамин Д, прогестерон – методом иммуноферментного анализа, гомоцистеин – с использованием поляризационного флуоресцентного иммуноанализатора, Омега-3 индекс – методом масс-спектрометрии.

Ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате SONOACE R7 (Medison, Корея) с частотой датчика 3,5 МГц. Оценка ПИ маточных артерий в рамках пренатального скрининга 1 триместра в республиканском ПЦ на аппаратах Samsung WS 80, Samsung Medison Accuvix XG. Сроки УЗИ совместно с измерением ПИ маточных артерий: в 11–13, 20–22, 31–33, а в группах риска – дополнительно в 26–28 недель и по показаниям. Основными фетометрическими показателями, используемыми для диагностики задержки роста плода, являлись замедление показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) <10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии либо значения ПМП и/или ОЖ <3-го перцентиля. Для оценки особенностей маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения проводилась доплерометрия. Регистрировались амплитуда, частота, скорость кровотока в маточных артериях, сосудах пуповины, средней мозговой артерии плода с последующим расчетом диагностических показателей: систолодиастолического отношения, пульсационного индекса, индекса резистентности. При отклонении в значениях ПИ и/или ИР минимум в 2-х исследованиях в третьем триместре пациентка была отнесена в основную группу. При нормальных параметрах ПИ и ИР на протяжении третьего триместра – в группу сравнения.

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

Кардиотокография. Во втором триместре – на 1 этапе КТГ осуществлялась для определения параметров, ассоциированных с последующим нарушением МПК на сроках 16–18 и 20–22 недель, на 2 этапе – для промежуточной оценки эффективности профилактики. Для снятия КТГ использовались наружные ультразвуковые датчики с частотой ультразвука 1,0 МГц, 1,5 МГц, 2,0 МГц, не имеющие противопоказаний для использования при беременности. Анализ кардиотахограмм, полученных с использованием КТГ во втором триместре беременности, проводили на основании оценки кратковременной вариабельности ритма (STV – short-term variation), долговременной вариабельности (LTV – long-term variation), эпизодов низкой и высокой вариабельности, децелераций. В процессе анализа кардиотокограмм у пациенток 1 этапа определены критерии отнесения записей к нормальным и прогностически неблагоприятным в отношении нарушений МПК. В третьем триместре беременным без факторов риска КТГ проводилась согласно приказу 572н, с 2020 – 1130н. С наличием факторов риска – не реже 1 раза в 2–7 дней в зависимости от оценки предыдущей КТГ и значений сердечно-сосудистого индекса

Балльная оценка факторов риска проводилась по следующим шкалам:

1. Оценка риска перинатальных осложнений при взятии на учет – всем пациенткам по анамнестическим данным по действующей шкале (Радзинский В.Е. и соавт., 2009). 2. Оценка риска преэклампсии и ЗРП на сроке 11–14 недель проведена в соответствии с калькулятором сайта FMF или программой ASTRAIA. 3. Оценка риска поздних нарушений МПК – на сроке 12–14 недель в соответствии с вновь созданной шкалой. 4. Балльная оценка клинического дефицита магния – по шкале ЮНЕСКО. 5. Оценка риска ВТЭО – при взятии на учет, при каждой госпитализации, перед родами и в послеродовом периоде.

Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений для качественных переменных и среднего стандартного отклонения – для

количественных. Рассчитывали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические критерии (Колмогорова–Смирнова, W-критерий Шапиро–Уилка, U-критерий Манна–Уитни, критерий $\chi 2$ Пирсона). Данные представляли при нормальном распределении средней арифметической (M) и стандартным отклонением (SD), при отклонении от нормального распределения – медианой (Me). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для анализа ассоциации нарушений МПК с возможными предикторами в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов с соответствующими 95 % ДИ. Для переменных, в отношении которых была обнаружена статистически значимая ассоциация с основным изучаемым исходом (нарушение МПК), была проведена оценка их диагностических характеристик (AUC). Для формирования прогностической модели проведено предиктивное моделирование с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 с использованием дополнительных пакетов MASS, car, ggeffects и rpart.r, s 5.1-4, car 3.0-5, epitools 0.5-10 и pROC 1.16.2. Для отбора предикторов в логистическую регрессионную модель и оценки размера эффектов использовался метод LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator, гиперпараметр $\alpha=0,95$). На основе полученных LASSO – оценок регрессионных коэффициентов – была разработана балльная шкала прогноза нарушений МПК, в которой рассчитывалась сумма баллов для каждой пациентки. Для оценки качества полученных моделей (для всех изучаемых исходов) использовались информационный критерий Акаике (AIC), C-индекс и ^{R2} Найджелкерке. Также в рамках ROC-анализа производилась оценка AUC (с соответствующими 95% доверительными интервалами) и парциальных AUC (pAUC) в областях максимальной (90% – 100%) чувствительности и специфичности.

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

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

5. Коррекция метаболических нарушений с использованием комплекса медикаментозной профилактики нарушений МПК с начала второго триместра у беременных среднего и высокого риска с применением препаратов: витамина Д, Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, магния, прогестерона позволяет снизить частоту нарушения МПК в 2,23 раза, задержки роста плода – в 1,57 раз, преэклампсии – в 2,8 раз, ГАГ – в 2,32 асфиксии новорожденного – в 2,3 раза, заболеваемости новорожденных – в 1,82 раза.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов определяется значительным объемом выборки (262 беременных на первом и 598 на втором этапе), продолжительностью наблюдения (7 лет), достаточным объемом фактического материала, подвергнутого системному и статистическому анализу с применением современных методов обработки информации, наличием всех первичных документов, оформленных в установленном порядке. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018, 2019, 2020), Казанские чтения (2020), всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2017, 2018, 2019,2020), обществе акушеров-гинекологов (Йошкар-Ола, 2019, 2020, 2022) и коллегии Минздрава Республики Марий Эл (Йошкар-Ола, 2020). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол №1/12.05.2022).

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем работы

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ данных литературы убедительно показал, что нарушения маточно-плацентарного кровообращения у беременных лежат в основе таких осложнений как преэклампсия (ПЭ), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), внутриутробная гипоксия и задержка роста плода (ЗРП). Вместе с тем существует определенный информационный вакуум в вопросе, касающемся критериев интерпретации измененных показателей МПК, выявляемых с помощью УЗ-доплерометрии. Специалисты УЗИ, оценивающие показатели кровотока в маточных артериях, не всегда отражают в протоколах изменения всех индексов, останавливаясь либо на ПИ, либо на ИР, либо на суммарном ПИ, в то же время врачи акушеры-гинекологи не имеют четкой тактики при выявлении этих отклонений. В отличие от регистрации нарушения кровотока в артерии пуповины, который подразумевает точный алгоритм наблюдения за беременной. Известно, что изменение кривых скоростей кровотока в маточных артериях позволяет судить о состоянии спиральных артерий, патологические изменения которых являются основными в патогенезе ПН и формируются задолго до ее клинической манифестации. Предположение о том, что процессы нарушенной инвазии трофобласта будут иметь свои клинико-лабораторные маркеры с ранних сроков беременности, когда еще возможна эффективная профилактика поздних осложнений, связанных с нарушением функции плаценты, позволило сформировать цели и задачи, определить дизайн нашего исследования.

Исследование проведено в 2 этапа и охватило 862 беременных. Первый этап включал 264 женщины, второй – 598 пациенток (рисунок 1).

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первый этап. Осуществлено изучение течения и исходов беременности у 102 пациенток со стойкими поздними нарушениями МПК (основная группа) и 162 женщин с нормальными параметрами кровотока на протяжении третьего триместра (группа сравнения).

Критерием для включения в основную группу было наличие повышения ИР и/или ПИ маточных артерий с одной или двух сторон, зарегистрированное в третьем триместре по результатам доплерометрии как минимум в 2-х исследованиях. Изменения СДО не учитывали, так как не было обнаружено изолированного отклонения этого параметра при нормальных значениях ПИ или ИР среди наших пациенток.

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

Сравнение частоты экстрагенитальной патологии у пациенток обследуемых групп позволило установить, что у беременных с нарушением МПК значимо чаще встречались заболевания ЖКТ ($p=0,021$), мочевых путей ($p=0,04$), хроническая артериальная гипертензия ($p<0,001$), варикозная болезнь нижних конечностей ($p=0,012$), избыточная масса тела ($p=0,023$). А также значимо чаще

диагностирована никотиновая зависимость (p<0,001). Очевидно, отягощение акушерского и соматического анамнеза является отражением генетических и эпигенетических особенностей здоровья пациентки и служит фоном для нарушения процессов инвазии трофобласта.

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

Интересным, на наш взгляд, оказалось сравнение характера ноктурии в группах, показавшее что у пациенток основной группы ночные мочеиспускания были выявлены в 95,0%, что значимо чаще, чем в группе сравнения (67,0%) (p<0,001). Отсутствие ноктурии – один из критериев здорового человека. Это определяется наличием ночного пика антидиуретического гормона, нормальным уровнем половых стероидов (рецепторы, к которым имеются в мочевых путях), отсутствием мочевой инфекции и дыхательного апноэ сна. Нарушение каждого из этих процессов также может быть причиной для ишемии плаценты и развития ПН. Патофизиологической основой ноктурии является гормонозависимая эндотелиальная дисфункция, поражающая терминальные нервно-мышечные элементы урогенитального тракта гораздо раньше, чем появляются традиционные эндотелий-опосредованные симптомы. При беременности большинство женщин начинают отмечать эпизоды ночных мочеиспусканий. Это связано с усилением почечного кровотока, расширением и удлинением мочеточников, чашечек и лоханок, а также снижением уровня антидиуретического гормона, являющегося аргинин-зависимым. У беременных вследствие повышенного расхода аргинина, в том числе для процессов инвазии трофобласта, ночной пик антидиуретического гормона менее выражен.

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

Анализ данных рутинного обследования пациенток в первом триместре также выявил ряд статистически значимых различий между группами. Встречаемость пациенток с гемоглобином от 100 до 115 г/л (p=0,02) и менее 100

г/л (p=0,011), содержанием сахара в крови более 5,1 ммоль/л (p=0,012) и фибриногена выше 4 г/л (p<0,001), значениями ТТГ в диапазоне от 2,5 до 4,3 мкМЕ/мл (p<0,001) и более 4,3 мкМЕ/мл (p=0,005) в основной группе была значимо чаще, чем в группе сравнения.

Изучение параметров первого скрининга выявило статистически значимые различия между группами. Содержание обоих биохимических маркеров (PAPP-A и ХГЧ) находилось в нормальном диапазоне (от 0,5 до 2 МоМ) у 66,0% пациенток: у 31,0% пациенток основной и 79,0% группы сравнения (p<0,05). Повышение уровней PAPP-A более 2 МоМ наблюдалось у 21,0% женщин с последующим нарушением МПК и 7,0% группы сравнения (p=0,02), повышение ХГЧ – у 22,0% и 8,0% соответственно (p=0,002). В основной группе установлена тенденция к снижению менее 0,7 МоМ содержания PPAP-A у 41,0% (p=0,042), и ХГЧ – у 30,0% (p=0,021). В группе сравнения аналогичные значения были обнаружены у 5,0% и 6,0% пациенток (p<0,001). Таким образом, у 53,0% пациенток с последующим развитием нарушений МПК, на сроках 11–13 недель установлена тенденция к снижению содержания обоих или одного из биохимических маркеров менее 0,7 МоМ, у беременных с нормальными параметрами кровотока (группы сравнения) подобное снижение отмечено лишь в 9,0% случаев (p<0,001).

При изучении значений пульсационного индекса маточных артерий в 11–13 недель оказалось, что ПИ более 2,5 встречалось у 52,0% пациенток основной группы, что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (у 16,0%) (p<0,001). Очевидно, повышение резистентности маточных артерий на ранних сроках беременности, так же как тенденция к понижению PPAP-A и ХГЧ менее 0,7 МоМ или повышению более 2 МоМ, могут трактоваться как предикторы нарушений МПК. Результаты наших исследований согласуются с многочисленными данными литературы об использовании значений PPAP-A, ХГЧ и ПИ маточных артерий для расчета риска осложнений беременности. Однако учет большего количества параметров, включающих в качестве предикторов также данные течения и обследования первого триместра, позволит точнее прогнозировать осложнения беременности, ассоциированные с нарушением плацентарного кровотока.

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

Анализ уровней регуляторных аутоантител к PAPP-A, инсулину, коллагену и суммарным фосфолипидам (СФЛ) в 11–13 недель беременности у 264 пациенток 1-го этапа показал, что патологическое содержание каждого из аутоантител статистически значимо чаще выявлено в основной группе (p<0,001). Встречаемость отклонений в содержании только одного аутоантитела была

сопоставима в группах (p=0,88). Отклонения в содержании 2-х, 3-х и 4-х аутоантител значимо чаще диагностированы в основной группе (p<0,05).

У пациенток с нарушением МПК статистически значимо чаще диагностированы разнонаправленные (p<0,001) значения аутоантител с преобладанием пониженных уровней (p=0,037), тогда как у беременных без нарушения МПК чаще определялись нормальное или повышенное содержание исследуемых аутоантител (p<0,001). Для женщин с последующим нарушением МПК было характерно повышение или понижение аутоантител к PAPP-A в 56,0% и 23,0% соответственно в сочетании с понижением аутоантител к инсулину в 52,0% и повышением аутоантител к коллагену в 26,0%, СФЛ в 15,0%.

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

Таким образом, анализ данных анамнеза, течения и обследования в первом триместре позволил выделить особенности, характерные для пациенток с последующим развитием нарушений МПК.

Очевидно, что риск возникновения нарушений МПК у женщины будет увеличиваться с нарастанием количества предикторов. С учетом того, что влияние факторов риска взаимозависимо, не всегда достаточно их простого суммирования. Поэтому с целью определения величины вклада каждого фактора в реализацию ПН проведено предиктивное моделирование с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3. Для отбора предикторов в логистическую регрессионную модель и оценки размера эффектов использовался метод LASSO с контролем мультиколлинеарности предикторов. На основе полученных LASSO-оценок регрессионных коэффициентов после перевода их в баллы была

разработана балльная шкала прогноза нарушений МПК (таблица 1), где в качестве предиктора использовалась сумма баллов.

Таблица 1. – Балльная шкала риска нарушений МПК

	Факторы риска	**Балл**
	Данные течения и обследования в первом триместре	
1	Повышение ПИ с любой стороны более 2,5	12
2	Повышение PAPP-A более 2 МоМ	4
3	Повышение ХГЧ более 2 МоМ	2
4	Понижение PAPP-A менее 0,7МоМ	10
5	Понижение ХГЧ менее 0,7 МоМ	6
6	Гемоглобин 110–115 г/л	1
	Менее 115 г/л	3
7	ТТГ от 2, 5 до 4,3 мкМЕ/мл	4
	Повышение ТТГ более 4,3 мкМЕ/мл	6
8	Сахар более 5,1 г/л	1
9	Фибриноген более 4 г/л	3
10	Количество ночных мочеиспусканий >1	5
11	Ранний токсикоз средней и тяжелой степени	5
12	Угрожающий выкидыш	3
13	Острая инфекция (ОРВИ, пиелонефрит, кольпит)	3
	Максимум по первому триместру	**57**
	Акушерский анамнез	
14	Преэклампсия	14
15	ЗРП	6
16	Преждевременные роды	2
17	Антенатальная гибель плода	6
18	Неразвивающиеся беременности или выкидыши	2
19	Вес женщины при рождении менее 3000 г	5
20	Первая беременность	2
	Максимум по акушерскому анамнезу	**31**
	Соматический анамнез	
21	Хроническая артериальная, сахарных диабет, варикозная болезнь, пиелонефрит, патология ЖКТ	1 (каждое заболевание)
22	Курение	2
23	ИМТ более 25	2
24	ИМТ более 30	4
	Максимум по соматическому анамнезу	**13**

Проведена оценка вероятности развития нарушений МПК в зависимости от суммы баллов. При сумме баллов от 0 до 16 риск развития нарушения МПК составляет от 0 до 5,0% и расценивается как низкий; от 17 до 27 балов соответственно составляет от 5,0 до 25,0% – средний риск; при сумме баллов 28 и более – риск развития нарушении МПК превышает 25,0% – высокий (рисунок 2).

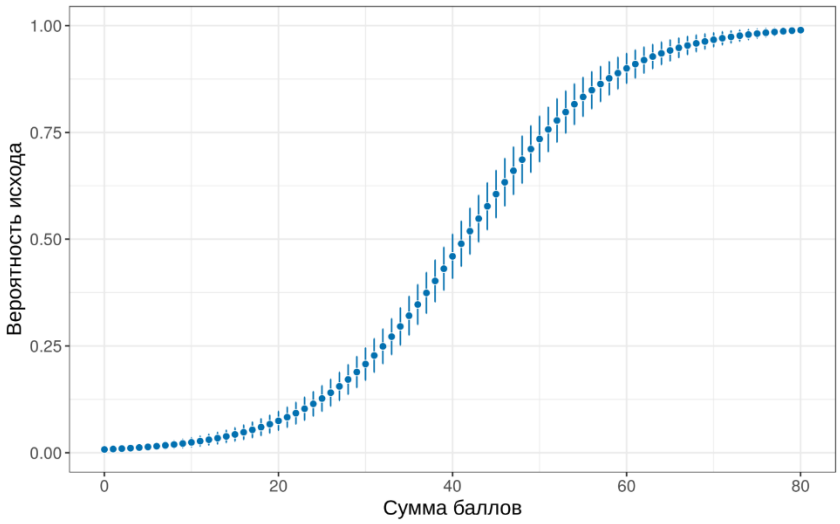


Рисунок 2 – Оценки вероятностей развития нарушений маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре беременности в зависимости от суммы баллов.

Добавление в качестве дополнительных предикторов антител к PAPP, инсулину, СФЛ и к коллагену и значений PlGF не приводило к значимому улучшению качества модели при учете количества предикторов (AIC=47,8; C=0,997; R^2=0,91). В связи с чем, данные показатели не были включены в шкалу.

Кроме прогнозирования нарушения МПК была изучена предсказательная способность шкалы в отношении риска развития ПЭ, ЗРП, ГАГ, заболеваемости новорожденного и антенатальной гибели плода. На женщин 1 этапа результаты ROC-анализа и парциальных значений AUC продемонстрировали чувствительность 98,0% и специфичность 96,0% при МПК, 83,0% и 68,0% – при ПЭ, 92,0% и 69,0% – в отношении ЗРП, 84,0% и 56,0% – в отношении ГАГ, 40,0% и 97,0% – заболеваемости новорожденного, 6,0% и 97,0% – антенатальной гибели.

Нарастание количества баллов по предлагаемой шкале было ассоциировано. не только с увеличением частоты нарушений МПК, но и с ростом ПЭ ГАГ, ЗРП и заболеваемости новорожденного. В отношении вероятности антенатальной гибели плода предложенная модель характеризовалась низкой чувствительностью (6,0%), но высокой специфичностью (97,0%). Это может быть связано с тем, что антенатальная гибель плода была обусловлена не только нарушением МПК и являлась редким осложнением беременности среди наших пациенток.

Проведен сравнительный анализ дальнейшего течения беременности пациенток. После 22 недель у женщин основной группы статистически значимо чаще диагностированы истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (p<0,001), угрожающие ПР (p=0,04), железодефицитная анемия (p=0,04. Наличие у пациенток с поздними нарушения МПК большей частоты ИЦН и угрожающих преждевременных родов позволило предположить наличие у них недостатка прогестерона и необходимости его коррекции с ранних сроков.

Доплерометрия, проведенная в 19–21 неделю, не выявила значимых различий в частоте нарушений МПК между женщинами основной (у 25 (25,0%) и группы сравнения и 24 (15,0%) (p=0,103), так же как и по встречаемости одно- и двухсторонних отклонений показателей кровотока и преобладанию повышения ИР или ПИ. У всех 24 пациенток группы сравнения в дальнейшем произошла нормализация индексов кровотока, у 12 из 25 (48,0%) пациенток основной группы нарушение МПК сохранялось на протяжении беременности. У 13 (52,0%) пациенток основной группы отмечена нормализация МПК в 26–28 недель, на более поздних сроках вновь диагностировано его нарушение.

Таким образом, изолированное обнаружение нарушений МПК на сроках 19–21 неделя без учета данных анамнеза и обследования не имело прогностической ценности в плане реализации гестационных осложнений у обследованных нами пациенток. Тогда как сочетание повышения показателей кровотока в маточных артериях с факторами риска являлось предиктором тяжелой патологии беременности, ассоциированной с ПН. Наши данные согласуются с результатами рандомизированного исследования B. García, E. Llurba и др. (2016) и R. Napolitano, S. Santo (2010), показавшими, что у трети пациенток с нормально протекающей беременностью, завершение морфологических изменений спиральных артерий и окончательное формирование низкорезистентного кровотока в маточных артериях происходит не к 16, а к 25-ти и даже 28-ти неделям беременности. Тем не менее в части наблюдений выявление повышения показателей кровотока во время второго УЗ скрининга, было ассоциировано с развитием серьезных акушерских осложнений, что не позволяет игнорировать регистрацию нарушения МПК в эти сроки и служит показанием для динамического контроля, особенно у беременных с факторами риска.

Доплерометрия в третьем триместре беременности показала, что у пациенток основной группы изолированное повышение ИР с одной стороны наблюдалось у 22,0%, с двух сторон – у 10,0%, повышение ПИ с одной стороны – у 15,0%, с двух сторон – у 17,0%, одновременное увеличение ИР и ПИ с одной стороны – у 30,0%, с обеих сторон – у 6,0% женщин. В группе сравнения, с учетом условий выборки групп, нарушения кровотока не установлены. Таким образом, наиболее часто нарушения МПК в третьем триместре выражались в

сочетанном повышении ИР и ПИ с одной стороны, наиболее редко – повышением всех индексов резистентности с обеих сторон (p<0,05). При ПЭ, ГАГ и сочетании их с ЗРП в 42,0% диагностировано одновременное повышение ИР и ПИ с одной или двух сторон, в 16% – одностороннее, в 10,0% – двухстороннее повышение только ИР, в 13,0% – повышение только ПИ с одной, в 19,0% – с двух сторон. У 64,0% женщин с ЗРП без ПЭ и ГАГ и 88,0% пациенток с изолированным нарушением МПК выявлены повышения ИР или ПИ с одной стороны. Встречаемость одно- и двухстороннего повышения ПИ преобладала у пациенток с тяжелыми гестационными осложнениями по сравнению с ИР. Это предполагает его большую диагностическую ценность. Но в части наблюдений единственным отклонением в параметрах кровотока при ПЭ, ГАГ и ЗРП было одностороннее повышение ИР, что указывает на необходимость регистрации обоих этих индексов и клиническую настороженность при выявлении отклонений в любом из данных параметров.

Проанализированы осложнения беременности в обеих группах. При отсутствии нарушений МПК в третьем триместре физиологическое течение беременности наблюдалось в 91,0% случаев. В 9,0% диагностированы: ЗРП – у 6,5% пациенток, ГАГ – у 2,5%, их сочетание – у 1,0% женщин (рисунок 3).

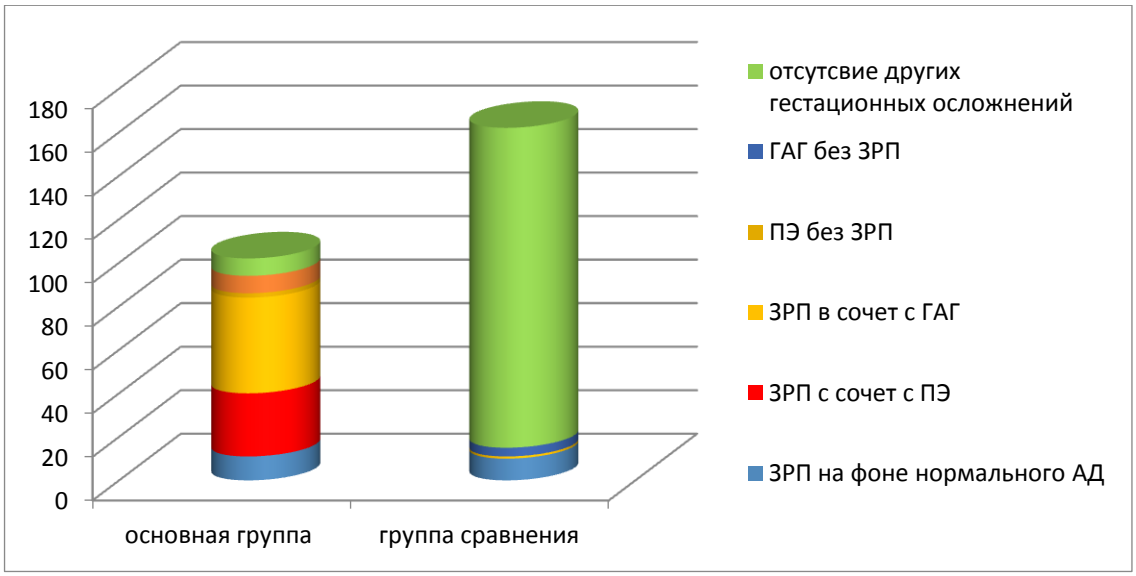


Рисунок 3 – Осложнения беременности у пациенток с нарушением и без нарушения МПК.

При наличии нарушения МПК в 92,0% (p<0,001) выявлены: ЗРП – в 11,0% случаев, ГАГ – в 8,0%, ПЭ – в 2,0%, сочетание ЗРП и ГАГ – в 44,0%, ЗРП и ПЭ – в 29,0%. У 8,0% пациенток с нарушением МПК других акушерских осложнений не диагностировано (p<0,05). Данное наблюдение подтверждает предположение о том, что нарушение маточно-плацентарного кровообращения является морфо-функциональной основой для различных осложнений беременности и, очевидно,

предшествует появлению ЗРП, ПЭ И ГГ. Наши данные согласуются с исследованиями А.Н. Стрижакова (2018), О.Б. Паниной (2018), Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова (2021), I. Brosens (2011), S.C. Lean (2017), подтвердившими первичность нарушений МПК в патогенезе большинства акушерских осложнений.

Анализ исходов беременности показал, что частота оперативного родоразрешения у пациенток основной группы составила 40,0% и была значимо больше, чем в группе сравнения – 12,0% ($p<0,001$), где основными показаниями были рубец на матке, плодово-тазовые диспропорции, неправильные положения плода. Увеличение частоты кесарева сечения у пациенток основной группы было связано с нарастанием тяжести ПЭ, ГАГ, внутриутробной гипоксией плода. Снижение частоты нарушений МПК при проведении своевременных профилактических мероприятий в группах риска может стать резервом уменьшения случаев оперативного родоразрешения.

Срочные роды произошли у 86 (84,0%) беременных основной и у 159 (98,0%) женщин группы сравнения, преждевременные – у 16 (16,0%) и 3 (2,0%) соответственно ($p<0,001$). Большинство (81,0%) преждевременных родов (ПР) у пациенток с нарушением МПК были индуцированными – в связи с ухудшением состояния матери или плода. У пациенток без нарушения МПК роды в 147 (90,7%) случаях начались спонтанно. В 9,3% потребовалась преиндукции и индукции родов в связи перенашиванием беременности или преждевременным излитием околоплодных вод. Таким образом, при наличии нарушений МПК значимо увеличивается частота ПР, в первую очередь, за счет необходимости родоразрешения как способа лечения акушерских осложнений.

При сравнении состояния новорожденных по шкале Апгар при рождении оказалось, что в основной группе оценка 8 и более баллов на 1 минуте установлена у 84% детей, что значимо реже, чем в группе сравнения – 98,0% ($p<0,001$). Оценка менее 7 баллов ($p<0,001$) и антенатальная гибель плода ($p=0,002$) статистически значимо чаще отмечена у беременных с нарушением МПК, чем у пациенток с нормальными параметрами плацентарного кровотока. Анализ заболеваемости новорожденных выявил, что гипотрофия, морфофункциональная незрелость, транзиторная неврологическая дисфункция, постгипоксическая энцефалопатия значимо чаще диагностированы в основной группе ($p<0,05$). Группы были сопоставимы по встречаемости конъюгационной желтухи, ВУИ и ГБН. Данное наблюдение демонстрирует, что в диагностике состояния плода и новорожденного, а также выборе тактики ведения беременности и способа и срока родоразрешения необходимо учитывать не только показатели фетоплацентарного, но и маточно-плацентарного кровотока, при изменении параметров которого значимо чаще наблюдается снижение оценки по Апгар и заболеваемость детей ($p<0,05$). Очевидно, процессы, лежащие в основе

нарушений МПК, оказывают влияние непосредственно на течение и исходы беременности, выражающиеся в большей частоте ПЭ, ЗРП, ГАГ, преждевременных и оперативных родов, так и опосредованно на состояние внутриутробного плода и новорожденного.

Сравнение макроскопических особенностей последов показало, что у пациенток с нарушениями МПК вес последа и плацентарно-плодовый коэффициент были значимо меньше, чем у беременных с нормальными параметрами кровотока в третьем триместре ($p<0,05$). Анализ гистологического обследования последов показал, что патологические изменения в плаценте в виде компенсаторно-приспособительных изменений, нарушения ее созревания, признаки воспаления и обширные тромбозы в основной группе встречались в 85,0% ($p<0,001$). В группе сравнения у 34,0% пациенток даже при благоприятном течении беременности обнаружены патологические признаки морфологии плаценты. Но встречались они на небольших площадях и значимо реже, чем у беременных с нарушением плацентарного кровотока ($p<0,001$), что подтверждает, что нарушение МПК в третьем триместре имеет морфологическую основу.

Мы предположили, что нарушение МПК и морфофункциональная неполноценность плаценты могут иметь свои проявления с ранних сроков беременности, что, вероятно, должно отразиться на параметрах сердечного ритма плода начиная со второго триместра беременности. Проведен сравнительный анализ 528 кардиотокограмм во втором триместре беременности (в 16–18 и 20–22 недели) у 102 женщин основной и 162 женщин группы сравнения. Исследовались следующие параметры КТГ: БЧСС, STV, LTV, эпизоды высокой и низкой вариабельности, акцелерации, децелерации, амплитуда и частота осцилляций. Аппарат КТГ при регистрации сердечных тонов автоматически определяет все параметры независимо от срока. Формула исчисления каждого показателя различна. Оказалось, что часть параметров вариабельности имела значимые различия между группами.

В 16–18 недель статистически значимые различия обнаружены для кратковременной вариабельности сердечного ритма (STV), средние значения которой в основной группе составили 3,2 (0,4), в группе сравнения – 4,45 (0,41) миллисекунд ($p=0,042$), долговременной вариабельности (LTV) – 27,1(4,1) и 39,1(3,6) миллисекунд соответственно ($p=0,033$), средней продолжительности эпизодов высокой вариабельности (ЭВВ) – 1,84 (1,6) и 7,33 (2,1) минут ($p=0,038$) и эпизодов низкой вариабельности (ЭНВ) – 7,98 (2,4) и 2,1 (1,71) соответственно ($p=0,046$). У 83 (82,0%) женщин основной группы в 16–18 недель было диагностировано снижение STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс ($p<0,05$). У 50 (49,0%) из них также наблюдалось снижение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут. У 131 (81,0%) беременной группы

сравнения характерными параметрами КТГ являлись: STV – более 3,2 миллисекунд, LTV – более 37 миллисекунд, ЭВВ – более 4 минут, ЭНВ – менее 3 минут.

В 20–22 недели статистически значимые различия обнаружены для STV, средние значения которой в основной группе составили 4,01 (0,4) в группе сравнения – 5,73 (0,68) миллисекунд (p=0,03), LTV – 34,30 (6,03) и 51,5 (6,31) миллисекунд соответственно (p=0,048), для средней продолжительности ЭВВ – 4,55 (3,3) и 9,67 (4,62) минут (p=0,046) и ЭНВ – 6,36 (2,1) и 1,50 (1,20) соответственно (p=0,045). Показатели БЧСС, амплитуды и частоты осцилляций, встречаемость акцелераций и децелераций были сопоставимы в обеих группах (p>0,05). Для 83 (82,0%) беременных с последующим нарушением МПК на сроках 20–22 недели были свойственны следующие параметры: STV – от 4 до 2,8 миллисекунд; LTV – ниже 45 миллисекунд; продолжительность эпизодов низкой вариабельности – более 4 минут, преобладание ЭНВ над ЭВВ. У 133 (82,0%) беременных группы сравнения STV было более 4 миллисекунд, LTV – более 45 миллисекунд, эпизоды высокой вариабельности – более 4, эпизоды низкой вариабельности – менее 2 минут или преобладание ЭВВ на ЭНВ (таблица 2).

Таблица 2. – Параметры кардиотокограмм у беременных основной и группы сравнения в 16–18 и 20–22 недели

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

Параметры вариабельности определяются деятельностью вегетативной нервной системы, которая начинает созревать к 26 неделям беременности. Известно, что сердце иннервируется блуждающим нервом из бульбарного и симпатическими нервами из тораколюмбального вегетативных центров. У человека деятельность желудочков сердца находится в основном под контролем симпатических, а предсердий и синусового узла – симпатических и парасимпатических нервов. Вариабельность сердечного ритма – определяется нелинейностью симпатической, парасимпатической и гуморальной регуляции. Вероятно, на ранних сроках влияние на вариабельность оказывают либо особенности парасимпатической иннервации, определяемые прорастающими веточками блуждающего нерва, либо факторы гуморальной регуляции в виде синтеза плацентой биологически активных веществ (серотонина, норадреналина и гистамина), концентрация которых различна при нормальной работе плаценты и ее ишемии. Что и определило значимую разницу в части показателей вариабельности между группами.

Выявленные особенности параметров КТГ во втором триместре беременности у женщин основной группы не означали наличие у плода критического состояния на момент исследования, но являлись прогностически неблагоприятными предикторами развития поздних нарушений МПК и ПН.

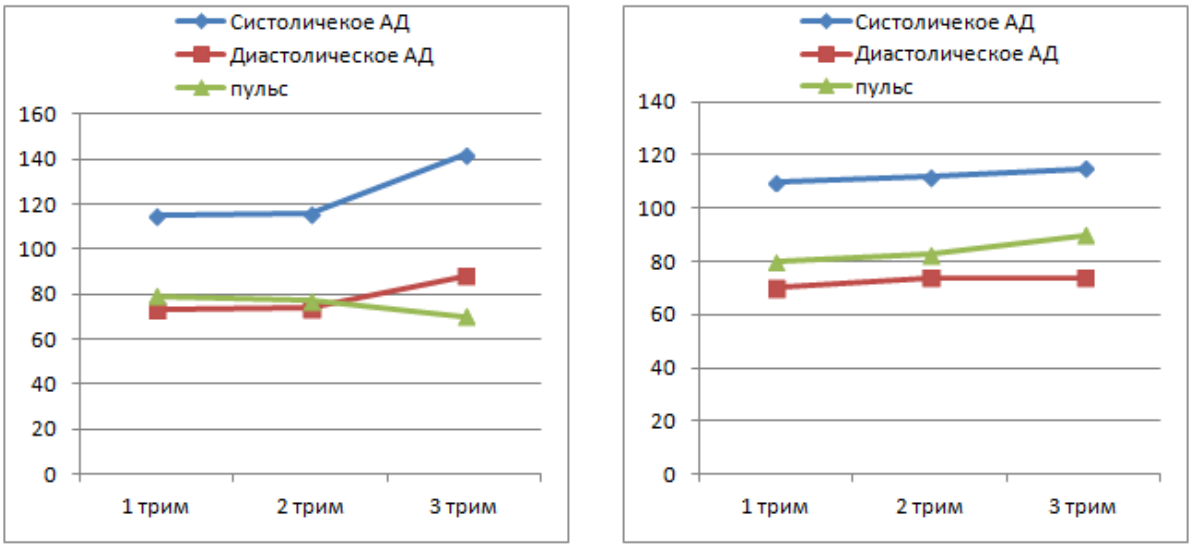
Актуальным является также поиск инструментов мониторинга состояния беременной, особенно в части контроля объема микроциркуляции, снижение которого часто сопровождает акушерские осложнения, развивающиеся на фоне нарушения функции плаценты. Наиболее доступными параметрами для оценки жизненно важных функций организма являются артериальное давление и пульс. На практике данные показатели чаще определяются разрозненно. Тогда как использование их соотношения позволит получить новые характеристики и извлечь дополнительную информацию из данных показателей.

Проведен анализ значений максимального систолического и диастолического АД, пульса и их соотношения с расчетом среднего АД и сердечно-сосудистого индекса – ССИ (отношения АД среднего к пульсу) в каждом триместре беременности у 264 обследованных пациенток. Выбор ССИ в качестве критерия оценки качества микроциркуляции определялся использованием в нем пульса и АД среднего – как показателя эффективного давления. Уровень только АД не позволяет судить об объемной скорости кровотока в сосудах, так как при неизменном АД организм может оперативно регулировать ОПСС и объем периферического кровообращения с помощью артериального пульса. В связи с этим, использование соотношения АД среднего и пульса, на наш взгляд, позволяет более эффективно оценивать ОМЦ и состояние периферического и плацентарного кровотока у беременных.

Сравнение параметров гемодинамики между пациентками исследуемых групп, установило, что в первом и втором триместрах значения систолического, диастолического, среднего АД и пульса были сопоставимы в группах (p>0,05), тогда как в третьем триместре значения систолического (p=0,034), диастолического, (p=0,041) и среднего (p=0,048) АД в основной группе были значимо выше, пульс реже (p=0,046), чем в группе сравнения.

При сопоставлении АД и пульса по триместрам у пациенток с поздними нарушениями МПК выявлен значимый рост систолического (p=0,045), диастолического АД (p=0,044) и среднего АД (p=0,048) в третьем триместре по сравнению с первым, наряду с тенденцией к снижению частоты пульса (p=0,66). У беременных группы сравнения диагностирован незначимый рост систолического и среднего АД (p>0,05), стабильное диастолическое АД и статистически значимое увеличение пульса (p=0,048) (рисунок 4).

При изучении показателей сердечно-сосудистого индекса в первом–втором триместрах беременности оказалось, что из 264 беременных у 260 он находился в пределах нормальных значений – от 0,8 до 1,2. У 4 женщин отмечалось его повышение от 1,3 до 1,5. В третьем триместре ССИ в диапазоне 0,8–1,2 диагностирован у 166 (63,0%) беременных. Повышение данного показателя от 1,3 до 1,9 выявлено у 98 (37,0%) пациенток. Из них от 1,3 до 1,5 – у 85 (87,0%), от 1,3 до 1,7 – у 7 (7,0%), выше 1,7 – у 6 (6,0%) беременных. У 6 (6,0%) дебют повышения ССИ зафиксирован с 27–32 недель, у 42 (43,0%) – с 33–34 недель, у 50 (51,0%) – после 35 недель.



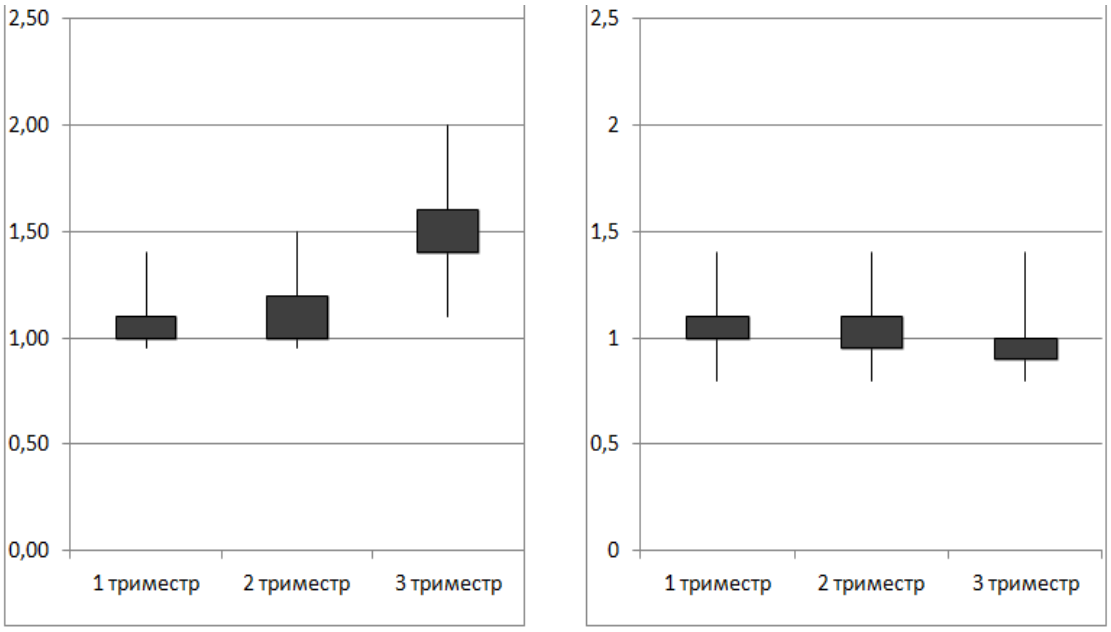
Основная группа **Группа сравнения**

Рисунок 4 – Изменение значений АД и пульса в первом, втором и третьем триместрах у пациенток основной и группы сравнения

Были проанализированы исходы беременности у пациенток с нормальным и повышенным ССИ в третьем триместре. При повышении ССИ выше 1,3 статистически значимо чаще встречались нарушение МПК, ЗРП, ГАГ и ПЭ (p<0,05).

Изучение значений ССИ у женщин с различными осложнениями беременности показало, что средние значения ССИ у пациенток с умеренной ПЭ составили 1,51 (0,13) **(**p=0,004**),** с тяжелой – 1,67 (0,11**) (**p=0,00004**),** с ГАГ 1,41 (0,16) (p=0,045**),** с ЗРП – 1,39 (0,15) **(**p=0,047**),** с нарушением МПК – 1,38 (0,09 (p=0,011**).** Максимальные значения ССИ зафиксированы у пациенток с тяжелой ПЭ. У беременных без гестационных осложнений значения ССИ были равны 1,02 (0,11), что значимо меньше, чем при вышеперечисленной патологии (p<0,05).

При сопоставлении значений сердечно-сосудистого индекса на протяжении беременности в основной группе не выявлено значимых различий между первым и вторым триместром (p>0,05), тогда как в третьем триместре установлен статистически значимый рост показателя ССИ по сравнению с первым (p=0,047). В группе сравнения параметры ССИ были сопоставимы во всех триместрах (p>0,05), наблюдалось незначимое снижение ССИ в третьем триместре по сравнению с первым, что было связано с нарастанием пульса (рисунок 5).



Основная группа **Группа сравнения**

Рисунок 5 – Динамика изменения ССИ по триместрам у пациенток основной и группы сравнения

Интересным является тот факт, что повышение ССИ зафиксировано за 1–2 недели до диагностики нарушения МПК у 59,0% пациенток, у 19,0% беременных

регистрация нарушений МПК предшествовала повышению ССИ, у 22,0% женщин рост ССИ и нарушения МПК выявлены одновременно.

Таким образом, регулярный контроль АД, пульса с расчетом ССИ дает возможность своевременно зафиксировать его нарастание, заподозрить дебют или прогрессирование нарушений МПК и принять решение о госпитализации и дальнейшей тактике ведения. Считаем, что ССИ является доступным скрининговым методом мониторинга объема периферического и плацентарного кровотока у беременных и маркером тяжести нарушений МПК.

Наблюдение за пациентками с последующими нарушениями МПК показало, что у них имелись характерные предикторы данного состояния с ранних сроков беременности. Это послужило основанием для их дополнительного обследования с целью выявления особенностей в их метаболическом статусе и определения возможностей профилактики. Выбор исследуемых показателей основывался на анализе литературы и данных многолетнего наблюдения за беременными с гестационными осложнениями. Было определено содержание в крови прогестерона, витамина Д3, гомоцистеина и Омега-3 индекса. Произведен подсчет суммы баллов дефицита магния в соответствии с опросником ЮНЕСКО.

Нормальное содержание витамина Д диагностировано у 2,0% женщин основной группы и 12,0% группы сравнения (p=0,005), недостаток – у 23,0% и 81,0% (p<0,001), дефицит – у 76,0% и 7,0% соответственно (p<0,001). Таким образом, у большинства пациенток основной группы диагностирован дефицит витамина Д, в группе сравнения преобладала его недостаточность или нормальные значения. Содержание витамина Д3 в основной группе составило в среднем 11,61 (4,47) нг/мл и было значимо ниже, чем в группе сравнения – 28,34 (5,09) нг/мл (p=0,043).

Уровень прогестерона в границах нормы находился у 72,0% женщин основной группы и 97,0% группы сравнения (p<0,001), сниженные уровни диагностированы у 28,0%, и у 1,0% беременных (p<0,001), повышение отмечалось у 2,0% пациенток только группы сравнения. Среднее содержание прогестерона в 11–13 недель в основной группе составило 80,46 (5,21) ннмоль/л и было значимо меньше, чем в группе сравнения – 98,14 (7,21) ннмоль/л (p=0,047).

Уровень гомоцистеина определен у 44 беременных основной группы и 42 женщин группы сравнения. Среднее содержание гомоцистеина в основной группе – 8,83 (1,64) мкмоль/л и было значимо выше, чем в группе сравнения – 4,40 (0,57) мкмоль/л (p=0,011). Гипергомоцистеинемия выше 12,4 мкмоль/л диагностирована у 12,0% и 3,0% женщин соответственно (p<0,001).

Исследование Омега-3 индекса было проведено у 21 беременной основной и 17 группы сравнения. Средние значения в основной группе составили 6,73 (0,81) и были значимо ниже, чем в группе сравнения – 8,86 (0,68) (p=0,045).

Анализ дефицита магния, проведенный в соответствии с опросником ЮНЕСКО, выявил признаки нормального содержания магния у 4,0% беременных основной и 42,0% группы сравнения (p<0,001), дефицит – у 76,0% и 58,0% (p<0,001) пациенток соответственно, выраженный дефицит – у 20,0% женщин только основной группы (p<0,001).

После создания новой шкалы ретроспективно произведен перерасчет факторов риска всем 264 обследованным пациенткам. Установлены особенности метаболического статуса в зависимости от групп риска.

Оказалось, что у пациенток группы высокого риска на сроке 11–13 недель наблюдалось значимо меньшие значения витамина Д3 **(p=0,02)**, прогестерона (p=0,044), Омега-3 индекса (p=0,038), магния (p=0,002) и значимо более высокое содержание гомоцистеина (p=0,039) (таблица 3).

Таблица 3 – Данные дополнительного обследования пациенток высокого, среднего и низкого риска нарушений МПК

Средние значения параметров	Группа риска нарушений МПК		
	низкий (n=158)	средний (n=46)	высокий (n=58)
Витамин Д3 нг/мл (SD)	28,24 (5,1)	13,56 (5,08)*	11,51 (5,07)*
Прогестерон нмоль /мл (SD)	97,89(7,37)	82,84 (5,14)	78,86 (5,8)*
Гомоцистеин мкмоль/л (SD)	4,73 (0,61)	8,15 (1,17)*	9,29 (2,11)*
Омега-3 индекс (SD)	8,44 (0,86)	7,7 (0,88)	6,02 (0,78)*
Сумма баллов по дефициту магния (SD)	9,35 (3,38)	23,3 (5,54)*	29,8 (5,86)*
Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой низкого риска.			

У беременных среднего риска обнаружено значимо меньшее содержание витамина Д и магния и более высокое содержание гомоцистеина, чем у пациенток низкого риска (p<0,05), имелась тенденция к понижению уровня прогестерона (p=0,09) и Омега-3 индекса (p=0,54) без статистически значимых различий. Беременные среднего и высокого риска были сопоставимы по значениям всех исследуемых параметров (p>0,05).

Таким образом, сравнительный анализ особенностей содержания части микро-, макронутриентов и прогестерона позволил установить наличие у пациенток с последующим развитием нарушения МПК статистически значимо меньших значений витамина Д3, прогестерона, магния и Омега-3 индекса, значимо больших уровней гомоцистеина по сравнению с беременными без нарушений МПК.

Уровни витамина Д находились в границах дефицита у большинства – 76%, а магния – у 96% женщин с поздними нарушениями МПК. Данное наблюдение не оставляет сомнений в необходимости их восполнения с использованием лечебных дозировок, разрешенных при беременности.

В отношении содержания прогестерона, гомоцистеина и Омега-3 индекса обследование показало, что у большинства женщин эти показатели находились в рамках референсных значений. Однако статистически значимая разница в средних уровнях их содержания между пациентками с поздними нарушениями кровотока и без таковых предполагает, что необходима переоценка норм содержания этих показателей с точки зрения не только сохранения беременности, но и ее качественного течения, в первую очередь, адекватной инвазии трофобласта.

Методика формирования референсных значений охватывает широкий круг лиц разного возраста с отсутствием функциональных нарушений на момент обследования, принимая их за норму. Однако профилактическая медицина сегодня оперирует не столько понятиями нормы, сколько целевыми и оптимальными значениями показателей для определенных групп, которые обеспечивают резервы функционирования организма не только в настоящее время, но и в ближайшей и отдаленной перспективе. Особенно это актуально при беременности с учетом возрастающей нагрузки на все органы и системы, справиться с которой организм может, только имея некоторый запас прочности.

Мы предположили, что коррекция выявленных нутритивно-метаболических нарушений с начала второго триместра, в периоде продолжающейся инвазии трофобласта, будет способствовать профилактике поздних нарушений МПК. Кроме того, в соответствии с концепцией «первых 1000 дней жизни», поступление нутриентов особенно важно в течение 270 дней внутриутробного существования плода для его последующего нейрофизиологического развития и формирования нормального иммунного статуса.

Оптимальной стратегией для этого была бы коррекция пищевого поведения беременных. Но изучение нутритивной плотности современных продуктов, анализ рациона пациенток, низкая приверженность их к здоровому питанию определили необходимость медикаментозной дотации микро- и макроэлементов. Подбор препаратов, доз и продолжительности профилактики определялся с учетом инструкций к препаратам, клинических рекомендаций и Методических рекомендаций МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (2021). Назначение медикаментов проводилось с учетом требований приказа Минздрава России от 14 января 2019 г. №4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на

лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

В выборе доз витамина Д мы руководствовались данными литературы, «Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых» (2016), и «Междисциплинарным руководством по профилактике и лечению витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и родов» (2020), где есть разделы, касающийся максимально разрешенных доз и продолжительности приема, в том числе без лабораторного подтверждения, а также формулы расчета необходимой суточной и курсовой дозы. Учитывая преобладание у пациенток высокого риска дефицита витамина Д, для получения насыщающей дозы (420.000 МЕ) прием 4000 МЕ рекомендован в течение 14–15 недель. При среднем риске в связи с недостаточностью витамина Д, для получения насыщающей дозы 210.000 МЕ, прием 4000 МЕ – в течение 7–8 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 1200–2000 МЕ.

Через 8 недель приема витамина Д в дозе 4000 МЕ/сутки, определен его уровень у 58 женщин среднего и 30 – высокого риска экспериментальной группы. Значения выше 30 нг/мл определялись только у 12 (13,6%) беременных. Показателей выше 40 нг/мл не установлено ни у одной пациентки. Среди беременных среднего риска средние значения составили 28,4 (6,4) нг/мл, высокого – 22,2 (6,03) нг/мл. Что подтверждает безопасность назначаемых дозировок и предполагает более длительную коррекцию в группах высокого риска.

У беременных среднего и высокого риска по развитию нарушения МПК выявлены значимо более высокие уровни гомоцистеина. Эта серосодержащая аминокислота, находящаяся в последние десятилетия на пике научного интереса, признана важной причиной эндотелиальной дисфункции, микротромбообразования, фактором риска атеросклероза, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и осложнений беременности при превышении содержания. В качестве нормативных стандартов в одних источниках указан показатель 10–11 мкмоль/л, многие коммерческие лаборатории используют значения 5–15 мкмоль/л. При этом следует учесть, что концентрация ГЦ в крови повышается с возрастом и снижается на ранних сроках беременности на 30%, поэтому такой разброс значений нельзя признать общепринятым. Большинство исследователей, включая Centers for Disease Control and Prevention (CDC), рекомендует у женщин моложе 60 лет считать нормой, обеспечивающей минимальные сосудистые риски значения 4,5–8,1 мкмоль/л. В нашем исследовании у беременных без гестационных осложнений уровень гомоцистеина составил 4,40 (0,57) мкмоль/л и находился в нижней трети диапазона, тогда как у

большинства пациенток с развитием поздних нарушений МПК находился ближе к верхней границе нормы для беременных или превышал уровни 12 мкмоль/л, составив в среднем 8,83 (1,64). Это предполагает дефицит витаминов группы В, в первую очередь, фолатов и метильных групп у этих женщин и диктует необходимость назначения метафолина в рекомендованной суточной дозе 400 мкг в составе витаминно-минеральных комплексов.

Первоначальным показанием для назначения прогестерона был анализ механизма действия этого стероидного гормона, обеспечивающего в числе прочего и изменения стенок сосудов для нормального формирования плаценты, а также данные Доброхотовой Ю.Э и Дальски В. (2019), подтвердившие формирование патологической внутриплацентарной сосудистой сети на фоне дефицита прогестерона, результаты исследования Диваковой Т.С. (2014), Тортладзе М.Л. (2014), Репиной М.А. (2016), Журавлевой Е.В, Бицадзе В.О, Макацария А.Д. (2016), Mizutani, S (2015), демонстрирующие улучшение качества инвазии трофобласта и снижение частоты ФПН и ПЭ на фоне приема препаратов прогестерона с ранних сроков. Кроме того, мы обратили внимание на большую частоту ИЦН и клиники угрожающих ПР у обследованных нами пациенток с последующим нарушением МПК, что является одним из проявлений недостатка прогестерона и профилактируется назначением его препаратов в группах риска. Нами были выявлены статистически значимо меньшие уровни прогестерона в первом триместре у пациенток с последующим развитием нарушений МПК. Это само по себе не является показанием для дополнительной дотации прогестерона, но наводит на умозаключение, что умеренное снижение содержания прогестерона, даже нахождение его на нижней границе референса, будет достаточным для сохранения беременности, но не адекватным для качественной инвазии трофобласта на ранних сроках, что и повлечет за собой поздние осложнения беременности. Дозировки были выбраны согласно инструкции к препарату. При высоком риске нарушений МПК, когда были выявлены значимо меньшие уровни прогестерона, было рекомендовано 200 мг/сут. в 2 приема вагинально до 34 недель. При среднем риске в связи с имеющейся тенденцией к понижению уровня прогестерона ($p=0,09$) в 11–14 недель, он был назначен в дозе 200 мг в сутки до 22 недель, в группах низкого риска препараты прогестерона не применяли.

При выборе дозы Омега-3 ПНЖК учитывалось значимое снижение Омега-3 индекса у беременных высокого риска и тенденция к его снижению у женщин среднего риска по сравнению с пациентками группы сравнения. Омега-3 индекс – суммарный процент ЭПК и ДГК от количества жирных кислот в эритроцитарных мембранах, отражающий статус потребления и усвоения Омега-3 ПНЖК. Интерпретация значений индекса выражается в определении сердечно-

сосудистого риска, который расценивается как высокий при уровне Омега-3 индекса менее 4, как низкий – более 8. Среди пациенток основной группы значения Омега-3 индекса составили 6,73 (0,81) и были значимо ниже, чем в группе сравнения – 8,86 (0,68) (p=0,045), что предполагает значительно меньшую их обеспеченность Омега-3 ПНЖК и большие риски. Физиологическая необходимость потребления Омега-3 составляет 800–1200 мг/сут, среднее содержание в рационе – 400–1000 мг, что трактует необходимость использования препаратов Омега-3 ПНЖК на протяжении гестации в минимальной дозе 200 мг даже в группах низкого риска. У беременных высокого риска Омега-3 ПНЖК назначалось в дозе 600 мг на протяжении 10 недель с последующим переходом на поддерживающую дозу 300 мг, среднего риска – 300 мг на протяжении беременности.

Текущая физиологическая суточная потребность в магнии для беременных составляет 10 мг на 1 кг веса в сутки, с установленным дефицитом – до 15 мг на 1 кг веса в сутки. Учитывая, что у беременных высокого риска выявлен его выраженный дефицит, был назначен пероральный прием 400 мг магния в виде цитрата или глицината в течение месяца с последующим переходом на поддерживающую дозу 200 мг на протяжении всей беременности. У пациенток среднего риска нарушений МПК в большинстве случаев диагностирован дефицит магния, в связи с чем они получали 400 мг магния в течение месяца с переходом на поддерживающую дозу 100 мг.

Таким образом, анализ содержания нутриентов и гормонов у обследованных пациенток, сопоставление их со степенью риска возникновения нарушений МПК позволили сформировать медикаментозный профилактический комплекс в зависимости от группы риска.

Беременным высокого риска с 14 недель было назначено: микронизированный прогестерон 100 мг вагинально 2 раза до 34 недель, витамин Д 4000 МЕ в течение 15 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрат или глицинат 400 мг в сутки 1 месяц, далее 200 мг, Омега-3 ПНЖК 600 мг до 24 недель, далее 300 мг, базовый витаминный комплекс с метафолином до конца беременности.

При выявлении среднего риска пациентки получали: микронизированный прогестерон 100 мг – вагинально 2 раза в день до 22 недель, витамин Д в дозе 4000 МЕ с на протяжении 8 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрат или глицинат 400 мг в сутки 1 месяц, далее 100 мг, Омега-3 ПНЖК 300 мг и базовый витаминный комплекс с метафолином на протяжении беременности.

При наличии низкого риска нарушений МПК беременным назначали профилактический поливитаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200 МЕ.

Второй этап. Для объективной оценки предсказательной способности шкалы была проведена ее валидация с использованием независимой выборки, состоящей из 299 беременных (контрольная группа), из которых 188 пациенток имели низкий (0–16 баллов), 75 – умеренный (17–27) и 36 – высокий риск (28 и более баллов) нарушений МПК в соответствии с предлагаемой шкалой.

Частота поздних нарушений МПК среди пациенток низкого риска составила 3,8% и была значимо ниже, чем при среднем (51,0%) и высоком риске (80,0%) ($p<0,001$). Чувствительность предложенной шкалы в отношении нарушений МПК при оценке выше 27 баллов составила 83,0%, специфичность – 96,0%, точность – 93,0%, при оценке 17–27 баллов – 86,0%, 81,0% и 82,0% соответственно.

ЗРП у пациенток низкого риска диагностирована с частотой 3,2%, у женщин среднего – 44,0%, высокого – 72,0% ($p<0,001$), ГАГ 1,6%, 60,0% и 47,0% ($p<0,001$), ПЭ – 0%, 7,0% и 30,0% соответственно.

Чувствительность шкалы в отношении ЗРП при оценке 28 и более баллов составила 84,0%, специфичность – 95,0%, точность – 93,0%, в отношении ГАГ – 83,0%, 90,0% и 90,0%, преэклампсии – 92,0%, 89,0% и 88,0% соответственно.

При оценке 17–27 баллов чувствительность в прогнозировании ЗРП оказалась 86,0%, специфичность – 81,0%, точность – 81,0%, в прогнозировании ГАГ – 87,0%, 78,0% и 77,0%, преэклампсии – 85,0%, 73,0% и 73,0% соответственно.

При оценке диагностических характеристик предиктивной модели с использованием новой независимой выборки с помощью ROC-анализа была выявлена устойчивая дискриминирующая способность для прогнозирования нарушений МПК – 0,90 (95% ДИ: 0,87–0,94) против 0,93 (95% ДИ: 0,89–0,96), задержки развития плода – 0,86 (95% ДИ: 0,82–0,91) против 0,99 (95% ДИ: 0,99–1,00), ГАГ – 0,83 (95% ДИ: 0,78–0,89) против 0,84 (95% ДИ: 0,80–0,89), ПЭ – 0,90 (95% ДИ: 0,94–0,99) против 0,97 (95% ДИ: 0,86–0,95) соответственно. При этом сохранялась высокая чувствительность с использованием рассматриваемых пороговых значений суммы баллов 17 и 28 в качестве отсечки. Таким образом, использование шкалы на независимой выборке женщин продемонстрировало ее высокое качество в отношении нарушений МПК, а также ПЭ, ГАГ и ЗРП. Применение предлагаемых пороговых значений суммы баллов характеризовалось высокой (>83,0%) чувствительностью для всех клинических исходов.

Для оценки эффективности предложенного курса профилактики нарушений МПК к пациенткам контрольной группы были подобранны 299 беременных (экспериментальная группа) по принципу копий-пар, исходя из суммы баллов по шкале риска нарушений МПК. Из них, так же как в контрольной группе, 188 женщин имели низкий риск, 75 – умеренный и 36 – высокий риск. Этим пациенткам в рамках проспективного наблюдения назначена комплексная

медикаментозная профилактики нарушений МПК с начала второго триместра с учетом степени риска. Проведено сравнение течения и исходов беременности у пациенток контрольной и экспериментальной групп (рисунок 6).

Рисунок 6 – Структура пациенток 2 этапа

В экспериментальной группе с 13–14 недель 188 женщинам, отнесенным к низкому риску, был назначен профилактический поливитаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200 МЕ. 75 беременных среднего риска и 36 беременных высокого с начала второго триместра получали разработанный профилактический медикаментозный комплекс в соответствии со степенью риска. Кроме того, 3 (4,0%) женщины из группы среднего риска и 9 (25%) беременных высокого принимали 150 мг ацетилсалициловой кислоты с 12 до 36 недель в связи с ПЭ в анамнезе, 2 (2,6%) и 5 (14,0%) пациентки соответственно – НМГ для профилактики ВТЭО, 14 (18,0%) и 9 (25,0%) – прогестерон и в первом триместре, 4 (5,0%) и 6 (16,6%) беременных принимали метилдопу, 5 (6,6%) и 6 (16,6%) – препараты железа с первого триместра. Беременные контрольной группы не получали предлагаемого курса профилактики со второго триместра по разным причинам. Пациентки соответствующего риска обеих групп были сопоставимы по частоте приема препаратов прогестерона в первом триместре, ацетилсалициловой кислоты, гипотензивных, антианемических, антибактериальных препаратов и НМГ на протяжении беременности ($p>0,05$).

Дополнительно, во втором триместре всем беременным экспериментальной группы и 78 (26,0%) пациенткам контрольной была проведена КТГ на сроках 16–18 и 20–22, с 30–й недели 1 раз в 1–2 недели. Осуществлялся регулярный мониторинг ССИ.

Пациентки контрольной и экспериментальной групп были сопоставимы по отягощению акушерского и соматического анамнеза, наличию осложнений и

отклонений данных обследования в первом триместре беременности (p>0,05). После разделения пациенток обеих групп на низкий, умеренный и высокий риск нарушений МПК, значимых различий в анамнезе, осложнениях настоящей беременности и результатах обследования между подгруппами не обнаружено.

Проведено сравнение предсказательной способности возникновения осложнений беременности с помощью вновь предложенной и действующих шкал. В соответствии с анамнестическими факторами действующей шкалы, основанной на данных анамнеза, лишь 20,0% беременных контрольной и 17,0% экспериментальной группы в первом триместре имели риск вероятности развития перинатальной патологи. Из пациенток с реализованными впоследствии нарушениями МПК риск перинатальной патологии определялся только у 36%.

Шкала не предназначена для выявления риска именно нарушений МПК в первом триместре. Но нарушение МПК является одним из видов перинатальной патологии, нуждающейся в предикции. При перерасчете риска в соответствии с данной шкалой на сроке 28 недель большинство (89,0%) пациенток с реализованными осложнениями будут отнесены к умеренному и высокому риску перинатальных осложнений. Однако, на этом сроке возможности улучшения исходов беременности ограничены. Соответственно, для повышения прогностической способности шкалы возникает необходимость перерасчета риска не в 28, а в 13–14 недель с учетом факторов настоящей беременности.

Для этого в регионах с 2020 г. используется программный расчет рисков ПЭ и ЗРП с использованием программы ASTRAIA. Возможно провести данный расчет с помощью доступных калькуляторов сайта FMF с учетом данных анамнеза, ПИ маточных артерий, содержания PAPPA или PlGF (Placental Growth Factor). Анализ этих данных показал, что у беременных низкого риска обеих групп вероятность возникновения только ПЭ составила 1,6% – 2,0%, ЗРП – 5,0% – 7,0%, одновременно и ЗРП и ПЭ – 1,0% – 1,6%, в группах среднего риска – 7,0% – 9,0%, 32,0% – 38,0%, и 34,0% – 37,0%, в группах высокого – 14,0%, 25,0% – 22,0% и 42,0% – 45,0% соответственно. То есть 73,0% – 82,0% пациенток среднего и 78,0% – 85,0% высокого риска нарушений МПК имели вероятность развития ЗРП и/или преэклампсии, что еще раз подтверждает возможность совместного прогнозирования данных осложнений. Калькулятор FMF (или программа ASTRAIA) позволяет с высокой чувствительностью прогнозировать ЗРП (86,0%) и ПЭ (72,0%) при специфичности 83,0% и 85,0%. Но в отношении прогноза нарушения МПК и ГАГ его использование не предусмотрено и малоэффективно – чувствительность составила 37,0% – 54,0%, специфичность – 61,0% – 74,0%. Использование предлагаемой шкалы, учитывающей в числе прочего и факторы настоящей беременности, позволяет выявить от 83,0% до 94,0% женщин с последующим развитием основных осложнений беременности со

специфичностью 84,0% – 97,0% на сроках 11–14 недель, когда еще существует возможность проведения профилактических мероприятий.

Анализ течения второго триместра показал, что в контрольной группе у пациенток низкого риска по сравнению с женщинами среднего и высокого этот период беременности статистически значимо реже осложнился ИЦН ($p<0,001$), угрозой прерывания ($p=0,04$ и $p=0,018$), анемией ($p=0,04$ и $p=0,039$). В экспериментальной группе между беременными низкого и среднего риска не наблюдалось значимой разницы по частоте встречаемости ИЦН, угрозы прерывания беременности, инфекции мочевых путей, ЖДА и кольпита. У пациенток высокого риска частота ИНЦ и угрозы прерывания беременности была значимо выше, чем при низком риске ($p<0,05$).

Это подтверждает предположение, что беременные среднего и высокого риска поздних нарушений МПК имели клинические признаки дефицита прогестерона в первом и втором триместрах, коррекция которых с 13–14 недель приводила к снижению частоты ИЦН в группах среднего риска. При высокой степени риска у женщин, получавших курс медикаментозной профилактики, частота ИЦН и угрозы прерывания беременности имела тенденцию к снижению, но значимо не различались с пациентками без профилактики. Это предполагает необходимость назначения более высоких доз препаратов прогестерона и более длительной коррекции.

КТГ во втором триместре. КТГ на сроках 16 и 20 недель была проведена всем пациенткам экспериментальной и 78 - контрольной группы, из них: 28 отнесенных к низкому, 33 – умеренному и 17 – высокому риску нарушений МПК. Критерии отнесения кардиотокограмм к нормальным и прогностически неблагоприятным вариантам были разработаны на первом этапе исследования.

Анализ кардиотокограмм в 16 недель показал, что у беременных низкого риска обеих групп частота выявления прогностически неблагоприятных вариантов была значимо ниже, чем у пациенток высокого риска ($p>0,05$).При парном сравнении кардиотокограмм у пациенток разного риска контрольной и экспериментальной групп в 16 недель не отмечено значимой разницы в частоте прогностически неблагоприятных вариантов КТГ между пациентками ($p>0,05$).В 20–22 недели в экспериментальной группе патологические варианты КТГ отмечены у 11,0% беременных и встречались статистически значимо реже, чем в контрольной – у 22,0 % ($p<0,001$) (таблица 4). Выявленные на первом этапе критерии КТГ, являющейся прогностически неблагоприятной в отношении ПН, нашли подтверждение на новой выборке женщин контрольной группы.

Таблица 4 – Частота прогностически неблагоприятных вариантов КТГ во втором триместре у пациенток исследуемых групп

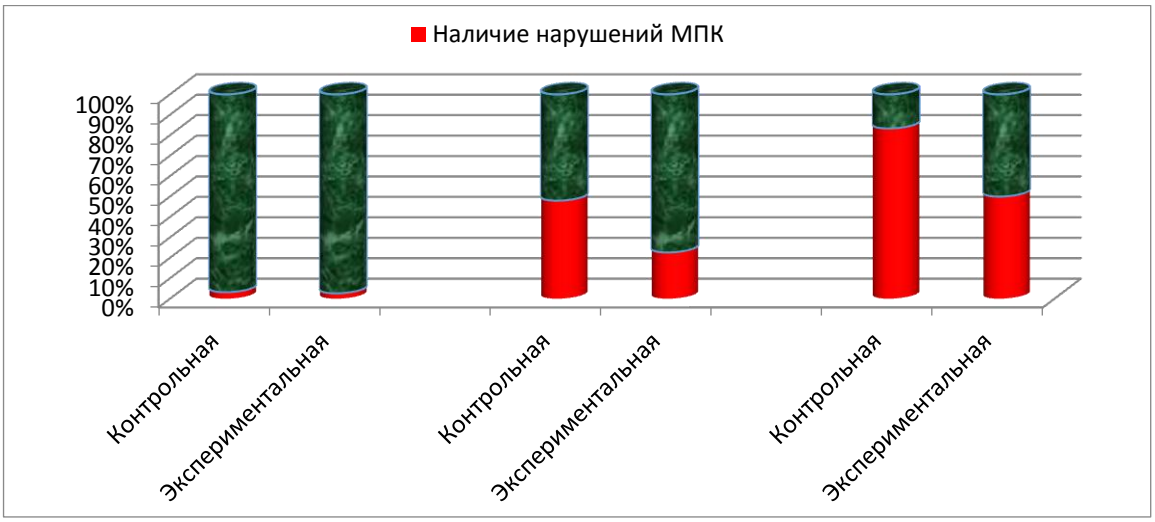
Прогностически неблагоприятные варианты КТГ (срок)	Беременные								
	низкого риска			среднего риска			высокого риска		
	Группа			группа			группа		
	контрольная n=28 (%)	экспериментальная n=188 (%)	p	контрольная n=33 (%)	экспериментальная n=75 (%)	p	контрольная n=17 (%)	экспериментальная n=36 (%)	p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

Пациентки с неблагоприятными вариантами КТГ демонстрировали значимо более высокую частоту нарушений МПК в последующем, особенно среди женщин среднего и высокого риска. Кроме того, показано, что проведение комплекса медикаментозной профилактики во втором триместре позволило значимо увеличить число женщин с нормальными параметрами КТГ у пациенток среднего (p=0,007) и высокого (p=0,009) риска экспериментальной группы в 20 недель по сравнению с 16. У женщин низкого риска статистически значимой разницы в параметрах КТГ не выявлено. Это позволяет рекомендовать проведение динамической КТГ во втором триместре в группах среднего и высокого риска не только как дополнительный уточняющий предиктор, но и как маркер эффективности профилактики.

Течение третьего триместра и исходы беременности. Проведено сравнение частоты нарушений МПК, ЗРП, ГАГ, ПЭ, ПР, антенатальной гибели плода, асфиксии и заболеваемости новорожденных у беременных контрольной и экспериментальной групп в зависимости от степени риска. Диагноз нарушений МПК был установлен по данным доплерометрии маточных артерий в третьем триместре. Частота регистрации нарушений МПК в третьем триместре в экспериментальной группе была в 2,23 раза (p=0,002) меньше, чем в контрольной. Нарушения МПК при высоком риске в экспериментальной группе диагностированы в 1,67 раз (p=0,036), при среднем – в 2,11 (p=0,002) раз реже, чем в контроле, при низком – значимых различий в группах не выявлено (рисунок 7).

Встречаемость ЗРП у женщин в экспериментальной группе диагностирована в 1,57 раз (p=0,013) реже, преимущественно за счет снижения ее частоты у пациенток среднего риска в 1,3 раз (p=0,01). Среди пациенток высокого риска экспериментальной группы имелась тенденция к снижению частоты ЗРП в 1,88 раза, без значимых различий (p=0,089), вероятно, ввиду малой численности групп пациенток высокого риска. Частота ЗРП у женщин низкого риска была сопоставима в группах.

ГАГ в экспериментальной группе встречалась у в 2,32 раза реже (p=0,015), чем в контрольной, за счет снижения ее частоты у пациенток среднего риска в 2,1 раз (p=0,027), высокого – в 2,14 раз (p=0,041). Частота ГГ у женщин низкого риска, так же как ЗРП и нарушений МПК, была сопоставима в группах.



низкий риск **средний риск** **высокий риск**

Рисунок 7 – Частота встречаемости нарушения МПК у пациенток низкого среднего и высокого риска в контрольной и экспериментальной группах.

Преэклампсия в экспериментальной группе диагностирована 2,8 раз (p=0,03) реже, преимущественно за счет снижения частоты ее возникновения у пациенток высокого риска в 2,7 раз (p=0,043). У пациенток среднего риска имелась тенденция к снижению частоты ПЭ в 2,7 раза, без статистически значимой разницы (p=0,14).

Преждевременные роды в экспериментальной группе диагностированы в 3,3 раза реже (p=0,044), чем в контрольной: у 10 (3,3%) и 3 (1,0%) соответственно: при низком риске реализации нарушений МПК – у 1 (0,5%) только в контрольной группе (p=0,31), при среднем – у 4 (5,0%) и 1 (1,2%) (p=0,096), при – высоком у 5 (14,0%), и 2 (5,0%) (p=0,23) соответственно. При парном сравнении встречаемости ПР у пациенток различного риска в обеих группах установлена тенденция к снижению их частоты у беременных среднего риска в 5 раз, высокого риска – в 2,5 раза (p>0,05) без статистически значимых различий. Отсутствие

статистически значимых различий у пациенток среднего и высокого риска, вероятно, связано с недостаточной мощностью выборки для малой частотой их встречаемости.

Через естественные родовые пути родоразрешены 232 (78,0%) женщины в контрольной группе и 251 (84,0%) в экспериментальной. Операцией кесарево сечение беременность завершилась у 67 (22,0%) пациенток контрольной и 47 (16,0%) экспериментальной группы (p=0,038). Частота кесарева сечения у пациенток экспериментальной группы была статистически значимо ниже в 1,43 раза, чем в контрольной (p=0,038).

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

Анализ структуры показаний к кесареву сечению показал, что такие показания как несостоятельный рубец на матке, тазово-плодовые диспропорции и неправильные положения плода (p>0,05) были сопоставимы в группах, тогда как оперативное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести ПЭ или ГАГ (p=0,014) значимо чаще отмечено в контрольной группе. Гипоксия плода являлась показанием для оперативного родоразрешения в 3 раза чаще в контрольной группе (p=0,074). Таким образом, проведение ранней профилактики ПН позволяет снизить частоту оперативных родов в группах среднего риска за счет таких показаний, как гипоксия плода и нарастание тяжести ПЭ.

Изучение состояния детей при рождении показало, что у беременных экспериментальной группы асфиксия новорожденных диагностирована у 10 (3,3%), что значимо реже, чем в контрольной – 23 (7,6%) (p=0,02), прежде всего, за счет снижения ее частоты у пациенток высокого риска в 2,7 раза (p=0,043). У женщин среднего риска экспериментальной группы частота асфиксии новорожденных была в 2 раза ниже, чем в контрольной, без значимых различий (p=0,21), у пациенток низкого риска ее частота составила 1,1% – 1,6% и была сопоставима в группах. Антенатальная гибель зарегистрирована у 1 пациентки только контрольной группы (p=0,19). Заболеваемость новорожденных в экспериментальной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной в 1,82 раза (p=0,013), за счет ее снижения у детей от пациенток среднего (p=0,032) и высокого (p=0,04) риска.

Уменьшение количества женщин с нарушениями МПК в экспериментальной группе повлекло за собой снижение частоты заболеваемости и асфиксии новорожденных (p<0,05).

Масса новорожденных была сопоставима в группах. У пациенток среднего риска экспериментальной группы масса детей была больше на 296 г, высокого – на 360 г, чем у беременных в контрольной группе без статистически значимой разницы (p>0,05). В контрольной группе массой тела менее 3000 г родилось 45 (25,0%) детей, что в 1,5 раза больше, чем в экспериментальной – 30 (15,0%) новорожденных (p=0,003).

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

У пациенток среднего риска по развитию нарушений МПК, соблюдение алгоритма профилактики с начала второго триместра позволило статистически значимо снизить частоту нарушения МПК в 2,1 раза, ЗРП – в 1,3 раз, ГАГ – в 2,1 раза, заболеваемости новорожденных – в 2,25 раза (p<0,05). Наблюдалась также тенденция к снижению ПЭ в 2,7 раза, ПР и асфиксии новорожденных без статистически значимых различий (p>0,05).

Среди пациенток высокого риска по развитию нарушений МПК, получивших курс медикаментозной профилактики, статистически значимо реже диагностированы нарушения МПК в 1,67 раз, ПЭ – в 2,7 раз, асфиксия – в 2,7 раз и заболеваемость новорожденных – в 1,9 раза (p<0,05). Наблюдалась тенденция к снижению частоты ГАГ в 2,1 раза, ЗРП – в 1,8 раза, ПР – в 2,5 раза антенатальной смертности в 2 раза, без значимых различий (p>0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что окно профилактических возможностей не ограничивается прегравидарной подготовкой и первым триместром, а распространяется и на начало второго триместра беременности. Вероятно, коррекция имеющихся дефицитов нутриентов и гормонов в периоде продолжающейся второй волны инвазии трофобласта, способствует улучшению протекания необходимых биохимических реакций и имеет положительное воздействие на трофику и кровоснабжение плаценты.

Конечно, предлагаемая шкала прогнозирования, схема медикаментозной профилактики нарушений МПК и применение ССИ в качестве маркера снижения ОМЦ и плацентарного кровотока не снимает вопрос плацентарной недостаточности с повестки дня. Но четкое выделение тех пациенток, которым можно и нужно помочь, вселяет надежду на значительное улучшение перинатальных исходов.

ВЫВОДЫ

1. В качестве предикторов поздних нарушений МПК установлены следующие осложнения первого триместра, данные анамнеза и обследования при беременности: ранний токсикоз, угрожающий выкидыш, ОРЗ, кольпит, инфекции мочевых путей, ноктурия; снижение содержания PAPP-A и ХГЧ менее 0,7 МоМ, гемоглобина менее 115 г/л, повышение сахара более 5,1 г/л, ТТГ более 2,5 мМе/мл, фибриногена более 4 г/л, увеличение ПИ маточных артерий более 2, наличие в анамнезе ПЭ, ЗРП, невынашивания беременности, вес при рождении самой беременной менее 3 кг. Определение величины вклада каждого предиктора позволило сформировать новую шкалу с выявлением низкого, среднего и высокого риска плацентарной недостаточности в зависимости от суммы баллов.

2. Прогностически значимым в отношении развития нарушений маточно-плацентарного кровотока является понижение в первом триместре беременности значений аутоантител инсулину в 55,0% и повышение к PAPP-A в 79,0%, коллагену – в 41,0%, СФЛ – в 20,0%, что предполагает наличие инсулинорезистентности, нарушения выработки плазменного протеина А, воспалительных и патологических сосудистых реакций.

3. Снижение STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, уменьшение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут в 16–18 недель и снижение STV менее 4 мс, LTV менее 45 мс, преобладание ЭНВ над ЭВВ в 20–22 недели, вероятно, являются прогностически неблагоприятными в отношении поздних нарушений МПК.

4. Прогностическое и диагностическое использование сердечно-сосудистого индекса как скринингового маркера нарушений плацентарного кровообращения целесообразно со второй половины беременности. У пациенток с нарушением МПК отмечается значимый рост ССИ в третьем триместре по сравнению с первым выше 1,3, тогда как для беременных без нарушения МПК характерны стабильные значения данного показателя менее 1,3 на протяжении гестации.

5. Характерными метаболическими особенностями пациенток с нарушением МПК в третьем триместре являются недостаточность обеспеченности витамином Д – 11,61 (4,47) против 28,3 (5,09) нг/мл в группе сравнения, снижение Омега-3 индекса до 6,73 (0,81) против 8,86 (0,68), повышение гомоцистеина – 8,83 (1,64) против 4,4 (0,57) мкмоль/л, снижение значений прогестерона до 81,78 (5,22) против 101,1 ннмоль/л, повышение балльной оценки по дефициту магния до 28,53 (6,05) против 13,05 (4,47) у беременных, не имеющих нарушений МПК.

6. Для пациенток различных групп риска с нарушениями МПК разработан профилактический комплекс, включающий назначение с 12–14 недели

микронизированного прогестерона; витамина Д3, магния цитрата или глицината и метафолина в составе поливитаминного комплекса. Его применение позволило значимо снизить у беременных среднего и высокого риска частоту нарушения МПК в третьем триместре в 2,11 и 1,67 раз, заболеваемости новорожденных – в 2,25 и 1,89 раза; при среднем риске – частоту ЗРП в 1,88, ГАГ – в 2,11 раза; у женщин высокого риска–встречаемость ПЭ и асфиксии новорожденного в 2,7 раз.

7. Создан и внедрен онлайн-калькулятор (https://obstetricsru.shinyapps.io/-pregnancyRisk/), с помощью которого после внесения данных анамнеза, параметров течения и обследования в первом триместре беременности производится автоматический расчет группы риска плацентарной недостаточности с рекомендациями по медикаментозной профилактике в зависимости от степени риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех беременных женщин в 11–14 недель следует провести оценку степени риска развития нарушений МПК. При сумме баллов, определяемой по предлагаемой шкале, от 0 до 16 прогнозируется низкий риск, от 17 до 27 баллов – средний, 28 и более баллов – высокий риск нарушений МПК.

2. Расчет сердечно-сосудистого индекса как отношения среднего АД к пульсу является доступным скрининговым методом мониторинга снижения объема микроциркуляции и плацентарного кровотока у беременных для своевременной маршрутизации, оценки эффективности лечебных мероприятий и родоразрешения. При нарастании ССИ выше 1,3 вероятность нарушений МПК составляет 87,0%.

3. При выявлении среднего и высокого риска нарушений МПК целесообразно обследование беременных на содержание уровня прогестерона, витамина Д, гомоцистеина, Омега-3 индекса и проведение балльной оценки дефицита магния с последующей коррекцией выявленных нарушений.

4. Пациенткам с установленным низким риском нарушений МПК профилактически следует рекомендовать поливитаминный комплекс для беременных и витамин Д в дозе 1200 МЕ.

5. При выявлении средней степени риска нарушений МПК необходимо назначение микронизированного прогестерона 100 мг вагинально 2 раза в день до 22 недель, витамина Д в дозе 4000 МЕ на протяжении 8 недель, далее 2000 МЕ, магния цитрата или глицината 400 мг в сутки 1 месяц, далее 100 мг, Омега-3 ПНЖК 300 мг, поливитаминный комплекс с метафолином на протяжении беременности.

6. Определение высокого риска нарушений МПК предполагает назначение микронизированного прогестерона 100 мг вагинально 2 раза в день до 34 недель, витамина Д 4000 МЕ в течение 14 недель, далее 2000 МЕ, магния

цитрата или глицината 400 мг в сутки 1 месяц, далее 200 мг, Омега-3 ПНЖК 600 мг до 24 недель, далее 300 мг, поливитаминный комплекс с метафолином до конца беременности.

7. Проведение динамической КТГ во втором триместре целесообразно у беременных групп среднего и высокого риска нарушений МПК. Обнаружение в 16–18 недель сочетания снижения STV менее 3,2 мс, LTV менее 37 мс, уменьшение продолжительности ЭВВ менее 3 минут и повышение ЭНВ более 5 минут; а в 20 недель – снижение STV менее 4 мс, LTV менее 45 мс, преобладание ЭНВ над ЭВВ позволяет отнести кардиотокограмму к прогностически неблагоприятной в отношении развития нарушений МПК и предполагает необходимость длительной профилактики ФПН и регулярного мониторинга.

8. Использование калькулятора возможно с любого мобильного устройства по ссылке https://obstetricsru.shinyapps.io/pregnancyRisk/.

На сроке 13–14 недель в ячейки вводятся запрашиваемые программой данные соматического и акушерского анамнеза, параметры артериального давления, пульса, массы тела и роста; течения первого триместра и результаты обследования при настоящей беременности, а именно значения ПИ маточных артерий по данным первого УЗ-скрининга, значения анализов крови при данной беременности на PPAP-A, ХГЧ, ТТГ, гемоглобин, сахар, фибриноген. Калькулятор определяет степень риска плацентарной недостаточности, а также вычисляет значения сердечно-сосудистого индекса и индекс массы тела. В зависимости от степени риска предлагается алгоритм профилактики, варианты дообследования и кратность наблюдения

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, входящие в международные реферативные базы данных

1. Zamaleeva, R.S. The nature of regulatory autoantibody changes among pregnant women with intrauterine growth restriction / R.S. Zamaleeva, **N.A. Cherepanova**, A.V. Frizina, N.Y. Chistiakova // **BioNanoScience.** – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 373–375 (3/0,75 с.; ИФ –2,3).

2. Zamaleeva, R.S. The possibilities given by first trimester prenatal screening data, uterine arteries pulsation index, and regulatory autoantibodies in predicting intrauterine growth restriction in females / R.S. Zamaleeva, **N.A. Cherepanova**, D.V. Frizin, A.R. Abachev, S.V. Bukatina // **BioNanoScience.** – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 360–362 (3/0,6 с.; ИФ –2,3).

3. Замалеева, Р.С. Новые возможности кардиотокографии – оценка функционального состояния плода во втором триместре беременности / Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, Т.П. Зефирова // **Акушерство и гинекология**. – 2018. – № 12. – С. 29–34 (6/1,2 с.; ИФ – 0,868).

4. Черепанова, Н.А. Возможности прогнозирования состояния плода при сомнительных вариантах ктг с использованием сердечно–сосудистого индекса / Н.А. Черепанова, Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, А.В. Фризина // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 88–94 (8/1,6 с.; ИФ – 1,08).

5. Замалеева, Р.С. Возможности прогнозирования плацента–ассоциированной патологии во втором триместре беременности с помощью шкалы балльной оценки риска и К./Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, Е.Ю. Юпатов, Д.В. Фризин // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 36–43 (8/1,6 с.; ИФ – 1,08).

6. Черепанова, Н.А. Профилактика плацента–ассоциированной патологии во 2 триместре у беременных группы риска / Н.А. Черепанова, Р.С. Замалеева, А.В. Фризина, Е.Ю. Юпатов. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 76–84 (9/1,8 с.; ИФ – 1,08).

7. Замалеева, Р.С. Фармакотерапия при беременности / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, С.В. Букатина, Н.Е. Домрачева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021.–Т. 20, № 3.–С. 146–154 (9/2,25 с.; ИФ – 1,08).

Статьи в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ

8. Замалеева, Р.С. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, **Н.А. Черепанова**, С.В. Букатина, М.А. Нюхнин // **Практическая медицина.** – 2009. – № 2 (34). – С. 68–71 (4/0,8 с.; ИФ – 0,467).

9. Замалеева, Р.С. Регуляторные аутоантитела при патологии беременности / Р.С. Замалеева, С.В. Букатина, **Н.А. Черепанова** // **Медицинский альманах**. – 2009. – № 4 (9). – С. 66–68 (3/1,0 с.; ИФ – 0,474).

10. Замалеева, Р.С. Новое в оценке риска развития кровотечений в родах / Р.С. Замалеева, С.В. Букатина**, Н.А. Черепанова** // **Практическая медицина**. – 2010. – № 4 (43). – С. 79–82 (4/1,3 с.; ИФ – 0,467).

11. Замалеева, Р.С. Новые подходы к оценке риска развития кровотечений в родах / Р.С. Замалеева, С.В. Букатина, **Н.А. Черепанова** // **Медицинский альманах.** – 2010. – № 4 (13). – С. 121–125 (5/1,66 с.; ИФ – 0,474).

12. Замалеева, Р.С. Особенности сывороточного содержания регуляторных аутоантител у беременных группы риска по развитию массивных акушерских кровотечений / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, С.В. Букатина, // **Практическая медицина**. – 2011. – № 6 (54). – С. 50–52 (3/0,75 с.; ИФ – 0,467).

13. Букатина, С.В. Особенности содержания регуляторных аутоантител у женщин с урогенитальной инфекцией при осложненной беременности / С.В. Букатина, Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, В.В. Фризин, Т.В. Павлова // **Практическая медицина**. – 2011. – № 3–1 (50). – С. 169–171 (3/0,6 с.; ИФ – 0,467).

14. Букатина, С.В. Возможности исследования регуляторных аутоантител для прогнозирования акушерских кровотечений / С.В., Букатина Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, В.В. Фризин, В.К. Лазарева // **Казанский медицинский журнал**. – 2011. – Т. 92, № 2. – С. 224–227 (4/0,8 с.; ИФ – 0,379).

15. Замалеева, Р.С. Особенности содержания регуляторных аутоантител при задержке внутриутробного развития плода / Р.О. Замалеева, Б.К. Лазарева, **Н.А. Черепанова**, И.Б. Жуков // **Практическая медицина.** – 2012. – № 9 (65). – С. 69–72 (4/1,0 с.; ИФ – 0,467).

16. Замалеева, Р.С. Современные представления о влиянии регуляторных аутоантител на развитие гестационного процесса / Р.С. Замалеева, В.К. Лазарева, **И.А. Черепанова**, А.В. Фризина, М.Е. Железова // **Практическая медицина**. – 2013. – № 7 (76). – С. 63–66 (4/0,8с.; ИФ – 0,467).

17. Замалеева, Р.С. Клиническое значение динамики регуляторных аутоантител у женщин с задержкой внутриутробного развития плода / Р.С. Замалеева, В.К. Лазарева, **Н.А. Черепанова**, Д.В. Фризин, // **Тромбоз, гемостаз и реология.** – 2013. – № 4 (56). – С. 36–39 (4/0,8 с.; ИФ – 0,288).

18. Лазарева, В.К. Клиническое значение определения содержания регуляторных аутоантител у беременных с задержкой развития плода / В.К. Лазарева, Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова** // **Казанский медицинский журнал**. – 2014. – Т. 95. – № 6. – С. 836–840 (5/1,66 с.; ИФ – 0,379).

19. Poletaev, A. Adaptive maternal immune deviations as a ground for autism spectrum disorders development in the child / A. Poletaev, A. Poletaeva, A. Pukhalenko, R. Zamaleeva, **N. Cherepanova**, D. Frizin // **Folia Medica**. – 2014. – Vol. 56. – P. 73 (1/1,66 с.; ИФ – 0,89).

20. Лазарева, В.К. Клиническое значение оценки уровня регуляторных аутоантител–маркеров у беременных женщин группы риска по формированию задержки роста плода / В.К. Лазарева, Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, Е.А.

Гафарова, Т.П. Зефирова, М.Е. Железова, Ф.А. Фаттахова // **Практическая медицина**. – 2015. – № 1 (86). – С. 63–68 (6/0,86 с.; ИФ – 0,467).

21. Полетаев, А.Б. Адаптивные иммунные реакции матери и формирование расстройств аутистического спектра у ребенка / А.Б. Полетаев, А.А. Полетаева, А.И. Пухаленко, Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, Д.В. Фризин // **Вестник Санкт–Петербургского университета. Медицина**. – 2015. – № 4. – С. 99–113 (15/2,5 с.; ИФ –0,122).

22. Замалеева, Р.С. Роль регуляторных аутоантител в прогнозировании риска задержки роста плода / Р.С. Замалеева, В.К. Лазарева, **Н.А. Черепанова**, М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, Е.Ю. Юпатов // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 30–34 (5/0,83 с.; ИФ – 1,08).

23. Черепанова, Н.А. Новые возможности прогнозировании задержки развития плода у женщин / Н.А. Черепанова, Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, А.В. Фризина, В.К. Лазарева, Т.П. Зефирова, М.Е. Железова // **Практическая медицина**. – 2016. – № 1 (93). – С. 63–67 (5/0,71 с.; ИФ – 0,467).

24. Замалеева, Р.С. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода / Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, В.К. Лазарева, Е.Ю. Юпатов, Я.Э. Коган, Ф.А. Фаттахова // **Практическая медицина**. – 2016. – № 1 (93). – С. 41–44 (4/0,5 с.; ИФ – 0,467).

25. Замалеева, Р.С. использование показателей биохимического скрининга I триместра у беременных, пульсационного импульса маточных артерий для формирования группы риска по задержке развития плода / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, Д.В. Фризин, А.В. Фризина // **Медицинский совет.** – 2017. – № 2. – С. 52–56 (5/1,25 с.; ИФ – 0,445).

26. Замалеева, Р.С. Изменение содержания различных естественных аутоантител при гестационных осложнениях / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, С.В. Букатина, Д.В. Фризин // **Казанский медицинский журнал**. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 591–596 (6/1,2 с.; ИФ – 0,379).

27. Фризина, А.В. Использование антенатальной картиотокографии для диагностики гипоксии плода / А.В. Фризина, Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова** // **Практическая медицина**. – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 56–60 (1/6,5 с.; ИФ – 0,467).

28. Черепанова, Н.А. Противоречия сомнительных вариантов ктг при оценке функционального состояния плода в третьем триместре беременности / Н.А. Черепанова, Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, А.В. Фризина // **Практическая медицина**. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 37–42 (6/1,5 с.; ИФ – 0,467).

29. Замалеева, Р.С. Возможности формирования группы риска по задержке развития плода с использованием показателей биохимического скрининга первого триместра, пульсационного индекса маточных артерий / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, Е.Ю. Юпатов, Т.П. Зефирова // **Вятский медицинский вестник**. – 2020. – № 2 (66). – С. 62–65 (8/1,6 с.; ИФ – 0,169).

Другие публикации

30. Замалеева, Р.С. Современные представления о лечении, профилактике, диагностике и прогнозировании задержки развития плода / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, Е.А. Гафарова // Ремедиум Приволжье. – 2018. – № 2 (162) – С. 18−21 (4/1,3 с.).

Сведения об имеющихся патентах, программах ЭВМ

1. Расчет риска развития нарушений маточно–плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности при беременности в 12–14 недель: программа для ЭВМ. Свидетельство № 2022610999 от 18.01.2022, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности / **Н.А. Черепанова**, Р.С. Замалеева, Е.Ю. Юпатов, А.В. Фризина. – Москва, 2022.

2. Модель для оценки вероятности задержки роста плода: программа для ЭВМ. Свидетельство № 2022611060 от 19.01.2022, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности / Р.С. Замалеева, А.В. Фризина, Е.Ю. Юпатов, **Н.А. Черепанова**. – Москва, 2022.

3. Способ оценки функционального состояния плода во втором триместре беременности методом кардиотокографии: патент на изобретение / С.В. Волгин, Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, **Н.А. Черепанова** // Свидетельство № 2628240 С1 от 15.08.2017, выдано Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Опубл. Бюлл. – 15.08.2017. – № 23. – 21 с. – Москва, 2017.

4. Способ диагностики гипоксии плода при сомнительных вариантах кардиотокограмм: патент / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, О.В. Волгина, Д.В. Фризин // Свидетельство № 2671584 С1 от 02.11.2018, выдан Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Опубл. Бюлл. – 02.11.2018. – №31 – 8 с. – Москва, 2018.

5. Способ оценки функционального состояния плода во втором триместре беременности методом кардиотокографии: патент / С.В. Волгин, О.В. Волгина, Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, Л.И. Мальцева // Евразийский патент № 03367 от 31.10.2019, выдан Евразийским патентным ведомством.

6. Способ профилактики хронической гипоксии и задержки развития плода: патент на изобретение / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, Л.И. Мальцева, Д.В. Фризин // Свидетельство № 2699559 С2 от 06.09.2019, выдан Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Опубл. Бюлл. – 06.09.2019. – № 25. – 10 с. – Москва, 2019.

7. Способ раннего прогнозирования фетоплацентарной недостаточности в начале второго триместра беременности: патент на изобретение / Р.С. Замалеева, **Н.А. Черепанова**, А.В. Фризина, Е.Ю. Юпатов, Д.В. Фризин // Свидетельство № 2749107 С2 от 04.06.2021, выдан Федеральной службой по интеллектуальной собственности. – Опубл. Бюлл. – 04.06.2021. – №16. – 11 с. – Москва, 2021.