

БИЧАГОВА Татьяна Вадимовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА
ПЛОДА С УЧЁТОМ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И
СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ И
ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Рокотянская Елена Аркадьевна

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкыновна – Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по научной работе, директор Института акушерства.

Капустин Роман Викторович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел акушерства и перинатологии, заведующий.

Ведущая организация – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01, созданного при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России, www.niimid.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность научного исследования

Задержка роста плода (ЗРП) во время беременности вызывает серьезные трудности в акушерской практике. Она встречается часто, ее сложно лечить эффективно, и она несет высокий риск негативных последствий для новорожденного ребенка (Гасымова Ш.Р. и соавт., 2024). В большинстве случаев ЗРП приводит к преждевременным родам, как единственному способу снизить возможные проблемы (Ярыгина Т.А. и соавт., 2020; Тараненко Т.С. и соавт., 2024). Причины ЗРП включают несколько факторов, среди которых главную роль играет первичная плацентарная недостаточность, а также вторичная, вызванная хроническими болезнями матери или инфекционными процессами (Липатов И.С. и соавт., 2021; Капустин Р.В. и соавт., 2023; Кан Н.Е. и соавт. 2025; Barwari S.S., 2024).

В России частота ЗРП колеблется между 5% и 23% от всех беременностей (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2022). Это связано с тем, что родители становятся старше, у них появляются вредные привычки и ухудшается общее состояние здоровья (Ярыгина Т.А. и соавт., 2020; Волков В.Г. и соавт., 2023). Многими исследованиями подтверждено, что ЗРП является одной из ключевых причин болезней и смертности среди новорожденных (Долгушина В.Ф. и соавт., 2019; Тараненко Т.С. и соавт., 2024).

Дети, появившиеся на свет от матерей с ЗРП, чаще страдают от неврологических проблем, включая повреждения мозга, изменения в поведении, трудности с обучением и концентрацией внимания. Позже у них повышается шанс развития диабета второго типа, лишнего веса, повышенного давления, сердечных заболеваний, нарушений липидного состава крови и устойчивости к инсулину (Липатов И.С. и соавт., 2021; Гасанбекова П.А. и соавт., 2023). Поэтому важен поиск новых предикторов перинатальной патологии у беременных с ЗРП для оптимизации акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время нет эффективного метода лечения ЗРП, поэтому во всем мире рекомендовано учитывать предикторы, которых известно более 100, и выделять группы высокого риска данного осложнения беременности для проведения профилактики (Ярыгина Т.А. и соавт., 2022, Кан Н.Е. и соавт. 2025). Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) считается эффективным способом изучения кровотока в мелких сосудах, помогающим обнаруживать нарушения в системе кровообращения у беременных (Субботина Т.И. и соавт., 2021; Баев Т.О., 2022). Анализ данных ЛДФ дает возможность быстро выявлять женщин с высоким риском плацентарной недостаточности, определять первые признаки нарушений в системе мать-плацента-плод и прогнозировать осложнения (Баев Т.О. и соавт., 2023). Патологические типы кровотока возникают из-за изменений в строении сосудов, таких как их перестройка и уменьшение плотности, а также из-за снижения тонуса сосудов в мелких кровеносных путях (Баев Т.О. и соавт., 2023). Исследования микроциркуляции методом ЛДФ у беременных с ранней и поздней формами ЗРП

ранее не проводились. Метаболизм клеток зависит от постоянного поступления кислорода через сосуды мелкого кровотока (Баев Т.О. и соавт., 2022).

Помимо повреждений мелких сосудов, в развитии нарушений кровотока при ЗРП важны изменения в эритроцитах и тромбоцитах, которые влияют на свойства крови (Rogers S. et al., 2020). Важно изучать эти особенности при ранней и поздней ЗРП, чтобы лучше понять механизм болезни. Установлено, что среднее значение ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) растет при ЗРП и преждевременных родах (Desai S.A. et al., 2019), а при ранней ЗРП - уменьшается количество тромбоцитов и увеличивается их средний объем, что говорит о повреждении эндотелия сосудов (Ciobanu A.M. et al., 2021). Информация о других показателях эритроцитов и тромбоцитов при ЗРП в научных источниках отсутствует.

Много работ подтверждают, что повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови беременных отмечен при ЗРП (Григушкина Е.В. и соавт., 2021; Liu C. et al., 2020; Gaiday A. et al., 2022), как и рост кортизола к концу беременности у женщин с метаболическим синдромом и ЗРП (Юкина М.Ю. и соавт., 2022). Газовые вещества, передающие сигналы, такие как оксид азота (NO) и сероводород (H₂S), участвуют в нарушениях функции эндотелия сосудов (Жабченко И.А. и соавт., 2022; Осипов Р.С. и соавт., 2023). Их снижение способствует развитию ЗРП (Осипов Р.С. и соавт., 2023). Данные о газовом составе в крови матери при ранней и поздней формах ЗРП отсутствуют.

Некоторые исследования показывают, что концентрация аполипопротеина в сыворотке крови у беременных с ЗРП снижается (Pécheux O. et al., 2023), но информации о его уровне при ранней и поздней формах недостаточно. Данные о уровне киссептина в крови при ЗРП противоречивы: в одних источниках говорится о его росте, в других — о снижении (Терещенко И.В., 2024; Abbara A. et al., 2022).

Все эти факты указывают на необходимость подробного изучения кровотока микроциркуляторного русла, его регуляции, а также концентраций пептидов и газотрансмиттеров в крови беременных с разными формами ЗРП. Это поможет улучшить понимание патогенеза ЗРП для прогнозирования перинатальных исходов.

Цель исследования

На основании изучения состояния микроциркуляции и содержания регуляторных пептидов и газотрансмиттеров в крови беременных с ранней и поздней задержкой роста плода разработать и патогенетически обосновать новые прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных для оптимизации акушерской тактики и улучшения перинатальных исходов.

Задачи научного исследования

1. Выявить клиничко-anamнестические факторы риска ранней и поздней задержки роста плода, оценить особенности течения беременности и перинатальные исходы, патоморфологические особенности плацент при данной патологии.
2. Исследовать состояние микроциркуляции и клеточного метаболизма у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода.

3. Оценить морфофункциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода.
4. Определить содержание регуляторных пептидов (апелина и кисспептина), газотрансмиттеров (оксида азота и сероводорода), гомоцистеина и кортизола в периферической крови у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода.
5. Выявить новые прогностические критерии внутриутробной гипоксии плода и перинатальной патологии с целью разработки алгоритма акушерской тактики у данной категории пациенток.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка состояния микроциркуляции и ее регуляции у беременных женщин с ранней и поздней задержкой роста плода.

Показано, что при задержке роста плода, независимо от срока возникновения, по данным лазерной доплеровской флоуметрии имеет место нарушение микроциркуляции и ее регуляции, проявляющееся снижением пассивных механизмов регуляции кровотока. При ранней задержке роста плода выявлено снижение активного эндотелиального компонента регуляции кровотока и уровня тканевой перфузии, уменьшение насыщения тканей кислородом в сочетании с ослаблением адаптивных механизмов и формирование спастико - атонического типа микроциркуляции. При поздней задержке роста плода усилены адаптивно-компенсаторные механизмы регуляции кровотока и чаще формируется застойно-стазический тип микроциркуляции. При ранней задержке роста плода амплитуда колебаний активных эндотелиальных факторов модуляции кровотока коррелирует с пульсационным индексом в левой маточной артерии.

Впервые установлена связь микроциркуляторно-метаболических нарушений и реологических свойств крови у беременных с различными формами задержки роста плода. При поздней задержке роста плода выявлено снижение показателя функционального потребления кислорода, при ранней форме - снижение амплитуды флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида, коррелирующей с количеством эритроцитов, средним объемом эритроцита и средней концентрацией гемоглобина в эритроцитах. При поздней задержке роста плода показатель шунтирования коррелирует со средней концентрацией компонентов тромбоцитов.

Впервые показано, что при ранней задержке роста плода в крови повышается концентрация гомоцистеина, а при поздней форме - концентрация апелина и кисспептина.

Впервые установлен прогностический потенциал ширины распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах и концентрации сероводорода в периферической венозной крови в сочетании с доплерометрическими показателями - церебро-плацентарно-маточным и церебро-плацентарным отношением в прогнозировании риска реализации внутриутробной гипоксии плода при задержке его роста, что может быть использовано для оптимизации способа родоразрешения (приоритетная справка № 2025117193 от 23.06.2025).

Впервые установлено, что концентрации апелина, гомоцистеина и кортизола, средний объем эритроцита и тромбокрит, определенные в периферической крови

женщины при поступлении в стационар, в совокупности являются прогностическими критериями церебральной ишемии у маловесных новорожденных (патент № 2839588, патент № 2024127838).

Теоретическая и практическая значимость

Уточнены клинико-anamnestические факторы риска развития ранней и поздней задержки роста плода, существенно дополнены и расширены представления о патогенезе ранней и поздней задержки роста плода.

Акушерско-гинекологической и неонатологической практике предложены:

- новый способ прогнозирования внутриутробной гипоксии плода, требующей предоставления медицинской помощи матери, при беременности, осложненной задержкой роста плода (приоритетная справка № 2025117193 от 23.06.2025 «Способ прогнозирования внутриутробной гипоксии плода у беременных женщин с задержкой роста плода»);
- новые способы прогнозирования церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у детей от матерей с задержкой роста плода (патент № 2840599 от 26.05.2025 г. «Способ прогнозирования церебральной ишемии у доношенных новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода» и патент № 2839588 от 06.05.2025 г. «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода»);

Для врача акушера-гинеколога предложен алгоритм акушерской тактики ведения пациенток при ранней и поздней задержке роста плода, включающий математические модели прогноза неблагоприятных перинатальных исходов при данном осложнении беременности.

Положения, выносимые на защиту

1. Состояние микроциркуляции у беременных с задержкой роста плода характеризуется изменениями активных и пассивных механизмов регуляции тканевой перфузии, наиболее выраженными при ранней форме, нарушением механизмов регуляции, увеличением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции.
2. Ранняя задержка роста плода ассоциируется с повышенным уровнем гомоцистеина, поздняя форма - с высокими концентрациями аполипопротеина и киссептина в крови.
3. Математическая модель, включающая ширину распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах, концентрацию сероводорода в крови и доплерометрические показатели, предлагается для прогнозирования гипоксии плода; концентрации аполипопротеина, гомоцистеина и кортизола, среднего объема эритроцита и тромбоцита в крови беременной с задержкой роста плода в совокупности являются прогностическими критериями церебральной ишемии у новорожденных.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным объемом клинических

наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил ведение и отбор пациенток для проведения анкетирования, клинического, лабораторного и инструментального обследования согласно параметрам включения и невключения в исследуемые группы, наблюдение за течением беременности, родоразрешением и состоянием здоровья новорожденных. Диссертант самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку, анализ и описание полученных результатов, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования указанной специальности, конкретно пунктам 2, 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на XVI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2023); Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети-будущее страны» (Санкт-Петербург, 2023); XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и пленуме правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2023); XVIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2024); X Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Научные основы охраны здоровья матери, женщины, плода и новорождённого» (Иваново, 2024); XIX Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2025); XXXI Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2025); XXXVIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии (Москва, 2025); Всероссийской научно-практической конференции «Современная педиатрия: достижения, проблемы и перспективы к 90-летию педиатрического факультета Ивановского ГМУ» (Иваново, 2025); XI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2025).

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода», «Способ прогнозирования церебральной ишемии у доношенных новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода» и «Способ прогнозирования внутриутробной гипоксии плода у беременных женщин с задержкой роста плода» прошли предрегистрационные испытания в акушерской клинике федерального

государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 251 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, шесть глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 297 источников, в том числе 172 отечественных и 125 иностранных. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 19 рисунками и 2 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе акушерской клиники ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор А. И. Малышкина). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России (зав. лабораторией – д.м.н. Г. Н. Кузьменко), патоморфологии и электронной микроскопии (зав. лабораторией – д.м.н. Е. В. Проценко). Функциональные обследования проводились в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения института (зав. отделением – О. В. Тихомирова).

Было обследовано 158 женщин со сроками беременности от 24 до 37 недель, основная группа - 88 беременных женщин с ЗРП, которые в зависимости от манифестации были поделены на 2 подгруппы: 1-я – 41 женщина с ранней формой ЗРП и 2-я – 48 женщин с поздней формой ЗРП. Контрольную группу составили 70 женщин с неосложненным течением беременности. После рождения ребенка производилась оценка массо-ростовых показателей согласно центильным кривым INTERGROWTH-21.

Критерии включения: наличие одноплодной беременности; отсутствие тяжелой соматической и акушерской патологии, различных генетических аномалий у плода; наличие ЗРП, согласно диагностическим критериям.

Критерии невключения: многоплодие, тяжелая соматическая патология, гипертензивные расстройства различного генеза, гестационный сахарный диабет, преждевременная отслойка плаценты, острые инфекционные заболевания, различные генетические аномалии у плода.

Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материалом для исследования служила периферическая венозная

кровь, взятая при поступлении в стационар и плацента, полученная после родоразрешения. У всех беременных, включенных в исследование, была изучена микроциркуляция методом ЛДФ на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва).

Клинические методы. Все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022 г.), «Нормальная беременность» (2023 г.).

Лабораторные методы. Анализ количественно-морфометрической характеристики эритроцитов и тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA); содержание суммарных нитритов и нитратов в сыворотке крови (мкмоль/л) - методом одновременного восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия; содержание H_2S в сыворотке крови определяли методом Qu K. et al. (2006) на спектрофотометре Solar PV 1251C (Беларусь); уровень ГЦ (мкмоль/л) определяли в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем фирмы Siemens (США); концентрация кортизола (мкг/мл) иммунохемилюминесцентным методом на приборе ACCESS 2 фирмы BECKMAN COULTER, с использованием набора реактивов той же фирмы согласно прилагаемой к тест-системе инструкции; содержание апелина (нг/мл) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом на анализаторе «EL-808» (США) с помощью набора ELISA для стандартного человеческого апелина; содержание кисспептина (пг/мл) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом на анализаторе «EL-808» (США) с помощью набора ELISA для стандартного человеческого кисспептина.

Морфологические методы. Проведена комплексная оценка структурных особенностей плацент: макроскопическое описание, органометрия и обзорная гистология.

Функциональные методы. Исследование состояния микрососудов в коже передней поверхности левого предплечья выполнялось методом ЛДФ с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока – ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва). Оценка состояния клеточного метаболизма проводилась методом лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока – ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва).

Математический анализ полученных данных проводился при помощи пакета прикладных программ: «Microsoft Office 2010», «Statistica for Windows 6.0.», «MedCalc 7.4.4.1». Применялись непараметрические методами исследования – U-критерий Манна-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (при $p < 0,05$ различия считались значимыми). Данные представлены в следующем виде: Me (Q25% – Q75%), где Me – медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения. Расчет факторов риска проводилось при помощи программы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношения шансов – ОШ, доверительного интервала – ДИ при

уровне значимости 95%). Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости полученных данных проводилась с использованием ROC-анализа. С целью выявления корреляционной связи между признаками использовался метод ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных. Для вычисления оптимальной предсказательной модели применялся метод бинарной логистической регрессии и дискриминантный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных женщин варьировал в пределах от 18 до 48 лет. Медиана возраста при поздней форме ЗРП (31,0 (27,0; 36,5) лет) была значимо выше по сравнению с группой контроля (27 (24,0; 33,0) лет) и подгруппы с ранней формой (27,0 (22,0; 33,0) лет) ($p < 0,05$ в обоих случаях). Полученные результаты согласуются с данными литературы, говорящими о том, что старший репродуктивный возраст приводит к развитию многих осложнений беременности, в том числе и к ЗРП (Волков В.Г. и соавт., 2023). Нами было выявлено, что возраст матери 27 лет и более чаще встречался в подгруппе с поздней формой (78,72%, ОШ=2,31 ДИ 1,01-5,59) по сравнению с группой контроля (61,43%) и подгруппой с ранней ЗРП (51,22%) ($p < 0,05$ в обоих случаях). Такой показатель, как возраст отца, не фигурирует в доступных литературных источниках, как фактор риска ЗРП, некоторыми иностранными учеными показано, что старший репродуктивный возраст мужчины может приводить к накоплению в сперматозоидах изменений, которые влияют на течение беременности и здоровье будущих детей (R. Sharma et al., 2015). По нашим данным в группе с ЗРП (67,05%, ОШ=1,91 ДИ 1,00-3,68), особенно в подгруппе с поздней формой (74,46%, ОШ=2,73 ДИ 1,23-6,29) по сравнению с группой контроля (51,43%) чаще встречались отцы старше 30 лет ($p < 0,05$ в обоих случаях). Согласно данным нашего исследования, у женщин основной группы значимо чаще отмечалось позднее начало менархе (55,68%, ОШ=2,25 ДИ 1,18-4,33), особенно при поздней форме ЗРП (68,08%, ОШ=3,79 ДИ 1,74-8,50) по сравнению с группой контроля (35,71%) и подгруппой с ранней формой ЗРП (41,46%) ($p < 0,05$ в обоих случаях), что не согласуется с данными одного зарубежного исследования, говорящего о том, что позднее начало менархе ассоциируется с низким риском развития ЗРП (N. Tamura et al., 2018). В отечественной литературе имеются данные, что наличие хронического аднексита приводит к развитию ранней формы ЗРП (Колесник Ю.И., 2017), что согласуется с данными нашего исследования: хронический аднексит преобладал у пациенток основной группы (11,36%, ОШ=4,33 ДИ 1,01-29,9), особенно в подгруппе с поздней формой (14,89%, ОШ=5,86 ДИ 1,24-42,89) по сравнению с группой контроля (2,86%) ($p < 0,05$ в обоих случаях). Репродуктивный анамнез у беременных с ранней формой ЗРП значимо чаще был отягощен наличием ЗРП в предыдущую беременность (12,19%, ОШ=4,65 ДИ 1,00-36,11) по сравнению с контрольной группой (2,86%; $p < 0,05$), что согласуется с данными литературы (Милеева П.Л., 2020; Ярыгина Т.А. и соавт., 2020; Кан Н.Е. и соавт., 2025).

По результатам анкетирования выявлено, что маловесность к гестационному возрасту (МГВ) матери при рождении чаще встречалась при ЗРП (29,55%, ОШ=6,85 ДИ 2,40-24,13), как при ранней (41,46%, ОШ=11,39 ДИ 3,65-42,95), так и при

поздней форме (19,14%, ОШ=3,86 ДИ 1,13-15,3), по сравнению с контролем (5,71%) ($p < 0,05$ во всех случаях), что подтверждается многими литературными источниками (Ярыгина Т.А. и соавт., 2020; Гуменюк Е.Г. и соавт., 2022). Интересно, что вес матери при рождении менее 3000 гр. в основной группе (42,05%, ОШ=1,94 ДИ 1,01-3,87) и подгруппе с ранней манифестацией (43,9%, ОШ=2,09 ДИ 1,01-4,76) встречался значительно чаще, по сравнению с группой контроля (27,14%) ($p < 0,05$ в обоих случаях). Табакокурение приводит к многочисленным изменениям в организме беременной женщины (повышению артериального давления, гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции в плазменном звене гемостаза и к появлению маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови), что в дальнейшем приводит к нарушению плацентарного кровообращения, хронической гипоксии плода и развитию ЗРП (Coenen H. et al., 2022). При ЗРП матери чаще страдали никотиновой зависимостью со стажем курения более 3х лет (32,95%, ОШ=3,78 ДИ 1,63-9,46 и 30,68%, ОШ=3,95 ДИ 1,64-10,44), как при ранней (39,02%, ОШ=4,88 ДИ 1,87-13,49 и 36,58%, ОШ=5,11 ДИ 1,89-14,84), так и при поздней форме (27,65%, ОШ=2,93 ДИ 1,11-8,15 и 25,53%, ОШ=3,05 ДИ 1,10-8,96) ($p < 0,05$ во всех случаях сравнения с контролем – 11,43% и 10,0%), что согласуется с данными литературы (Милеева П.Л., 2020; Ярыгина Т.А. и соавт., 2020). Известно, что употребление алкоголя во время беременности негативно влияет на плод. При беременности во всем организме происходит расширение сосудов и улучшение тока крови, а при употреблении алкоголя возникает спазм плацентарных артерий, ухудшается кровообращение в плаценте, развивается гипоксия плода и задержка его роста при беременности (Еремкина Е.П. и соавт., 2015). Женщины основной группы чаще употребляли алкогольные напитки при беременности (17,05%, ОШ=4,55 ДИ 1,35-20,44), особенно в подгруппе с поздней формой (21,27%, ОШ=5,94 ДИ 1,61-28,30) по сравнению с контролем (4,29%) ($p < 0,05$ в обоих случаях).

У пациенток основной группы отмечены более низкие прибавки массы тела за беременность (62,5%, ОШ=5,56 ДИ 2,77-11,51), как при ранней (65,85%, ОШ=6,38 ДИ 2,75-15,42), так и при поздней формах (59,57%, ОШ=4,89 ДИ 2,2-11,23) по сравнению с контролем (22,86%) ($p < 0,05$ во всех случаях), что подтверждается литературными данными (Буйлашев Т.С. и соавт., 2015). По данным биохимического скрининга 1 триместра в основной группе чаще отмечены значения $РАРР-А < 0,4$ МоМ (14,77%, ОШ=3,84 ДИ 1,12-17,48), особенно в подгруппе с поздней формой (17,02%, ОШ=4,52 ДИ 1,16-22,14) по сравнению с группой контроля (4,29%) ($p < 0,05$ в обоих случаях), что отражается во многих трудах отечественных и зарубежных авторов (Ярыгина Т.А. и соавт., 2020; Nawathe A. et al., 2018).

ЗРП при беременности увеличивает риск возникновения индуцированных, как своевременных, так и преждевременных родов (30,68%, ОШ=30,53 ДИ 5,49-649,5 и 23,86%, ОШ=21,65 ДИ 3,84-464,4), как при ранней (36,59%, ОШ=39,07 ДИ 6,49-868,8 и 34,14%, ОШ=35,16 ДИ 5,80-784,2), так и при поздней формах (25,53%, ОШ=23,43 ДИ 3,83-524,2 и 14,89%, ОШ=12,02 ДИ 1,77-281,7) по сравнению с контрольной группой (0%) ($p < 0,05$ во всех случаях), что согласуется с данными литературы (Калугина И.С. и соавт., 2023). ЗРП также увеличивает риск ранних своевременных родов (22,73% у женщин основной группы, ОШ=2,27 ДИ 1,00-5,82),

в подгруппе с ранней манифестацией ЗРП - 29,26% (ОШ=3,17 ДИ 1,16-8,99), в группе контроля - 11,43% ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Основным показанием к операции кесарево сечение у женщин с ЗРП является внутриутробная гипоксия плода, требующая предоставления медицинской помощи матери, проявившаяся декомпенсированной плацентарной недостаточностью при беременности и дистрессом плода в первом периоде родов с изменением частоты сердечных сокращений либо с выходом мекония в околоплодные воды (Афоница В.А. и соавт., 2019), что подтверждается и в нашем исследовании. В структуре показаний к операции кесарево сечение в основной группе превалирует внутриутробная гипоксия плода (29,55%, ОШ=28,93 ДИ 5,19-616,2), как при ранней (34,15%, ОШ=35,16 ДИ 5,80-784,2), так и при поздней форме (25,53%, ОШ=23,43 ДИ 3,83-524,2) по сравнению с контрольной группой (0%) ($p < 0,05$ во всех случаях).

Согласно данным литературы, дети от матерей с ЗРП при беременности чаще рождаются недоношенными и с асфиксией при рождении (Зиядинов А.А. и соавт., 2022; Гасанбекова А.П. и соавт., 2023), что подтверждается данными нашего исследования. Так, количество детей, рожденных от матерей с ЗРП, рожденных преждевременно и с асфиксией при рождении в основной группе составило 24,14% и 52,38% (ОШ=21,65 ДИ 3,84-464,4 и ОШ=71,08 ДИ 10,62-1688), при ранней ЗРП - 34,14% и 57,14% (ОШ=35,16 ДИ 5,80-784,2 и ОШ=82,55 ДИ 11,03-2103), при поздней ЗРП - 15,21% и 42,86% (ОШ=12,02 ДИ 1,77-281,7 и ОШ=45,15 ДИ 4,02-1391), в группе контроля 0% ($p < 0,05$ во всех случаях). Новорожденные от матерей с ЗРП при беременности, чаще требовали перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (35,63%, ОШ=40,06 ДИ 7,27-849,1), как при ранней (51,21%, ОШ=70,36 ДИ 11,9-1553,0), так и при поздней форме (21,73%, ОШ=21,48 ДИ 3,46-483,8), по сравнению с контролем (0%) ($p < 0,05$ во всех случаях), что согласуется с данными литературы о неблагоприятных перинатальных исходах у пациенток с плацентарной недостаточностью (Калугина И.С. и соавт., 2023).

В структуре перинатальной патологии в основной группе превалировало перинатальное поражение центральной нервной системы (34,48%, ОШ=17,64 ДИ 4,68-113,8); врожденная пневмония (17,24%, ОШ=14,21 ДИ 2,44-309,6), респираторный дистресс синдром недоношенных новорожденных (52,38%, ОШ=71,08 ДИ 10,62-1688), транзиторное тахипное доношенных новорожденных (10,61%, ОШ=8,20 ДИ 1,22-191,0), дыхательная недостаточность (52,87%, ОШ=75,69 ДИ 13,83-1600), инфекция, специфичная для перинатального периода (33,33%, ОШ=3,36 ДИ 1,49-8,09), некротизирующий энтероколит (10,34%, ОШ=7,99 ДИ 1,27-180,9). Новорожденные с ЗРП чаще нуждались в дальнейшем переводе на второй этап выхаживания (72,41%, ОШ=23,01 ДИ 9,59-61,41) ($p < 0,05$ во всех случаях сравнения с контролем), что согласуется с данными литературы о перинатальной патологии новорожденных от матерей с ЗРП при беременности (Алексеев М.Н. 2020; Шарипов Р.Х. и соавт., 2022; Кунешко Н.Ф. и соавт., 2023).

В плацентах от беременных с ЗРП чаще встречались снижение массы ($p = 0,00$) и плодово-плацентарного коэффициента ($p = 0,02$), аномалии формы (56,5%) с наличием ободка (60,8%). Плаценты при ранней форме ЗРП отличались наличием базального децидуита (81,82%), поствоспалительного фиброза и гиповаскуляризации (90,91%), большим количеством афункциональных зон

(72,73%), отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин (81,82%), слабо развитыми адаптационно-компенсаторными механизмами ($p < 0,05$ во всех случаях сравнения с контролем), что согласуется с данными литературы (Коваленко Т.В. и соавт., 2018; Клычева О.И. и соавт., 2019). Плаценты при поздней форме ЗРП отличаются умеренно развитыми процессами адаптации и компенсации за счет гиперплазии (91,67%) и полнокровия терминальных ворсин (100,0%) ($p < 0,05$ во всех случаях сравнения с контролем), что согласуется данными литературы (Низяева Н.В. и соавт., 2019).

Реологические свойства крови, обусловленные эритроцитарным и тромбоцитарным звеньями гемостаза, играют определенную роль в формировании расстройств микроциркуляции (МЦ) во время беременности, что может иметь значение в формировании ЗРП. Нами проведено исследование морфофункциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов. Выявлено, что медиана количества эритроцитов в основной группе была значимо ниже $4,01 (3,69; 4,33) \times 10^6/\text{мкл}$ по сравнению с контролем $4,31 (3,99; 4,63) \times 10^6/\text{мкл}$ ($p = 0,04$). Особенно низким этот показатель был при ранней ЗРП и составил $3,91 (3,6; 4,3) \times 10^6/\text{мкл}$ ($p = 0,02$ по сравнению с контролем). Медиана среднего объема эритроцита (MCV) при ЗРП ($82,85 (77,33; 86,93)$ фл) была значимо выше, чем в контроле ($78,15 (74,15; 83,28)$ фл; $p = 0,00$), при ранней ЗРП $84,3 (78,35; 86,3)$ фл ($p = 0,00$), при поздней - $81,95 (76,3; 87,03)$ фл ($p = 0,02$). Индийские ученые показали, что RDW увеличивается при наличии ЗРП и недоношенности (S.A. Desai и et al., 2019), что соответствует данным нашего исследования. Медиана RDW при ЗРП ($14,95 (13,7; 40,45)$ %), была значимо выше, чем в контроле ($14,5 (13,6; 16,3)$ %; $p = 0,00$), при ранней ЗРП $14,8 (13,8; 19,63)$ % ($p = 0,02$), при поздней - $15,25 (13,63; 41,18)$ % ($p = 0,00$). Медиана средней концентрации гемоглобина в одном эритроците была значимо выше при ЗРП ($35,7 (34,78; 36,93)$ г/дл; $p = 0,00$), особенно при поздней форме ($35,85 (34,88; 37,3)$ г/дл; $p = 0,01$), по сравнению с контролем ($35,1 (34,3; 36,1)$ г/дл). Медиана ширины распределения гемоглобина в эритроцитах (HDW) при ЗРП ($3,36 (3,10; 3,71)$ г/дл; $p = 0,01$) была значимо ниже по сравнению с контролем ($3,58 (3,33; 3,86)$ г/дл), наиболее низким этот показатель был у женщин с поздней ЗРП ($3,31 (3,08; 3,74)$ г/дл; $p = 0,01$). Медиана ширины распределения тромбоцитов при ЗРП ($42,30 (17,03; 48,0)$ %; $p = 0,00$) была значимо ниже в подгруппе с ранней ЗРП ($42,5 (36,55; 47,85)$ %; $p = 0,03$) по сравнению с группой контроля ($44,45 (40,58; 50,43)$ %), особенно низкий показатель был в подгруппе с поздней ЗРП ($40,2 (16,5; 48,0)$ %; $p = 0,01$). Медиана тромбокрит (PCT) при ЗРП ($0,3 (0,25; 0,4)$ %; $p = 0,00$) была значимо выше по сравнению с контролем ($0,3 (0,26; 0,35)$ %), при ранней ЗРП данный показатель составил $0,3 (0,26; 0,36)$ % ($p = 0,04$), а при поздней - $0,3 (0,24; 0,42)$ % ($p = 0,01$). Медиана средней концентрации компонентов тромбоцитов в подгруппе с поздней ЗРП была значимо выше по сравнению с контролем ($21,1 (19,9; 21,93)$ г/дл против $19,95 (18,38; 21,3)$ г/дл ($p = 0,04$)).

NO способствует вазодилатации и регулированию иммунного ответа, подавлению агрегации тромбоцитов и снижению адгезии клеток к эндотелию сосудов (Terroni V. et al., 2021). Многими авторами доказано, что при ЗРП происходит снижение содержания NO в крови, это приводит к сужению просвета сосудов и нарушению тока крови по ним (Жабченко И.А. и соавт., 2022; Осипов Р.С.

и соавт., 2023), что подтверждается данными нашего исследования. Установлено, что концентрация в крови суммарных нитритов и нитратов у женщин основной группы была значимо ниже по сравнению с женщинами, чья беременность протекала физиологически (41,0 (38,0; 45,3) мкмоль/л против 44,0 (39,0; 51,0) мкмоль/л; $p=0,04$), при ранней форме ЗРП - 41,0 (37,0; 46,0) мкмоль/л ($p=0,04$), при поздней - 41,0 (39,0; 45,0) мкмоль/л ($p=0,03$). H_2S , как и NO способствует вазодилатации, учеными доказано, что дефицит этого газа приводит к ухудшению реологических свойств крови (Жабченко И.А и соавт., 2022). В нашем исследовании концентрация сероводорода в крови беременных с ЗРП не имела статистически значимой разницы ($p>0,05$).

Повышенный уровень ГЦ в крови способен нарушать синтез NO , вызывая нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, что приводит к спазму сосудов (Медведев Д.В. и соавт., 2017), это подтверждается данными нашего исследования. Концентрация гомоцистеина в основной группе была статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (8,7 (6,0; 12,1) мкмоль/л против 7,36 (6,0; 9,17) мкмоль/л; $p=0,03$), причем наиболее высокий показатель отмечен только при ранней форме ЗРП - 9,43 (7,12; 14,4) мкмоль/л ($p=0,003$), при поздней ЗРП он составил 7,62 (5,81; 11,5) мкмоль/л ($p=0,04$ по сравнению с ранней формой ЗРП) и значимо не отличался от группы контроля. Кортизол важен для правильного развития плода, некоторыми авторами показано, что при ЗРП, высокие концентрации кортизола приводят к сужению сосудов и проблемам с кровотоком между матерью, плацентой и плодом (Радзинский В.Е. и соавт., 2016). В нашей работе не было обнаружено статистически значимых отличий в уровне кортизола в крови беременных женщин между группами и подгруппами ($p>0,05$ во всех случаях).

В ходе исследования была проведена оценка содержания в сыворотке крови у беременных с ЗРП регуляторных пептидов апелина и кисспептина. Апелин регулирует процессы формирования плаценты на ранних сроках, а во второй половине беременности модулирует ангиогенез плода и его энергетический гомеостаз, и изменяется при ЗРП (Боярский К.Ю. и соавт., 2021; Mlyczyńska E. et al., 2020). Высокие концентрации апелина приводят к повышенной выработке NO в крови, который препятствует спазму сосудов (Боярский К.Ю. и соавт., 2021; Mlyczyńska E. et al., 2020). Нами отмечено повышение концентрации апелина только при поздней форме ЗРП относительно пациенток с физиологическим течением беременности и с ранней формой ЗРП (9,51 (7,93; 20,1) нг/мл против 8,13 (5,71; 13,9) нг/мл и 7,28 (5,71; 9,51) нг/мл соответственно; $p<0,05$). Кисспептин участвует в регуляции зачатия, способствует прикреплению эмбриона к эндометрию, стимулирует образование децидуальных клеток, ослабляя чрезмерную миграцию и инвазию трофобласта, влияет на ангиогенез и моделирование спиральных артерий матки, секрецию инсулина у беременной и лактацию (Tsoutsouki J. et al., 2022; Hu K.L. et al., 2022; Nagy Z. et al., 2023). Нет точных данных о концентрации кисспептина у беременных с различными формами ЗРП. Уровень кисспептина в крови по нашим данным значимо повышался по сравнению с контрольной группой при беременности, осложненной ЗРП, причем только при ее поздней форме (250,0 (118,7; 291,6) пг/мл против 157,4 (87,9; 252,3) пг/мл и 263,7 (164,7; 334,3) пг/мл соответственно; $p<0,05$ в двух случаях). Не было обнаружено значимых

корреляционных взаимосвязей между уровнем аспертина, кисспептина и сроком беременности при взятии периферической крови у матери.

Конечным звеном в системе кровообращения считаются сосуды микроциркуляторного русла (МЦР), испытывающие максимальное сопротивление току крови, особенно в условиях артериальной гипертензии (Подзолков В.И. и соавт., 2018). Анализ параметров базального кровотока по данным ЛДФ (табл. 1) выявил, что показатель микроциркуляции (ПМ) в основной группе, особенно при ранней форме ЗРП, был значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во обоих случаях), подобные изменения могут быть связаны со спазмом микрососудов. Коэффициент вариации (K_v) в основной группе и подгруппе с поздней формой ЗРП был значимо выше, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ во обоих случаях), повышение K_v происходит за счет увеличения оксигенации и улучшения реологических свойств крови, наиболее выраженных при поздней форме ЗРП.

Таблица 1. Параметры базального кровотока в МЦР у беременных с различными формами ЗРП

Показатели	Группы женщин (Ме (Q25%–Q75%))			
	Контроль (n=70)	Основная группа (n=88)	Ранняя форма ЗРП (n=41)	Поздняя форма ЗРП (n=47)
ПМ, перф. ед.	3,18 (2,32; 10,93)	2,99 (2,16; 5,29) $p=0,03$	2,48 (1,95; 3,14) $p=0,001$	3,33 (2,72; 6,58)
СКО, перф. ед.	2,09 (1,39; 2,81)	1,89 (1,23; 2,81)	2,14 (1,29; 2,97)	1,66 (1,25; 2,50)
K_v , %	11,80 (7,19; 23,44)	12,51 (8,90; 32,27) $p=0,04$	11,47 (8,87; 24,72)	18,81 (9,03; 37,39) $p=0,04$

Примечание: p - уровень статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

При анализе амплитудно-частотного спектра (АЧС) колебаний (табл. 2) выявлено значимое снижение активных эндотелиальных (Аэ) колебаний у пациенток с ЗРП относительно группы контроля ($p=0,03$), зафиксированное только при ранней форме данного осложнения беременности ($p=0,04$), что позволяет говорить о повышении сосудистого тонуса за счет уменьшения метаболической активности эндотелия при ранней ЗРП.

При изучении пассивных механизмов модуляции кровотока у женщин с ЗРП выявлено значимое снижение дыхательных колебаний (Ад) относительно контрольной группы, как при ранней форме, так и при поздней ЗРП ($p=0,01$ во всех случаях). Показатель Ад должен компенсаторно повышаться при снижении ПМ (Крупаткин А.И. и др., 2016), зафиксированном нами у беременных с ЗРП, в результате адекватной регуляции кровотока в системе МЦ, препятствуя застою крови в венах, но этого не происходит, что может говорить о нарушениях пассивных механизмов модуляции кровотока МЦР при ранней и поздней форме ЗРП.

При оценке интегральных показателей гемодинамики было выявлено, что индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), отражающий насыщенность тканей кислородом (Бархатов И.В., 2014), при ЗРП, причем только с ранней формой,

был значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,04$), что может свидетельствовать о снижении насыщения тканей кислородом при ранней ЗРП.

Таблица 2. Параметры АЧС колебаний кровотока в МЦР у беременных с различными формами ЗРП

Показатели	Группы женщин (Ме (Q _{25%} –Q _{75%}))			
	Контроль (n=70)	Основная группа (n=88)	Ранняя форма ЗРП (n=41)	Поздняя форма ЗРП (n=47)
Аэ, перф. ед.	0,79 (0,38; 1,23)	0,37 (0,22; 0,88) $p=0,03$	0,32 (0,04; 0,84) $p=0,04$	0,45 (0,31; 0,95)
Ан, перф. ед.	0,88 (0,49; 1,25)	0,59 (0,33; 1,02)	0,59 (0,28; 0,96)	0,58 (0,44; 1,05)
Ам, перф. ед.	0,62 (0,34; 0,89)	0,46 (0,32; 0,72)	0,46 (0,27; 0,69)	0,46 (0,35; 0,75)
Ад, перф. ед.	0,27 (0,21; 0,39)	0,24 (0,22; 0,33) $p=0,01$	0,24 (0,21; 0,34) $p=0,01$	0,26 (0,22; 0,32) $p=0,01$
Ас, перф. ед.	0,91 (0,72; 1,20)	0,75 (0,56; 1,03)	0,72 (0,49; 0,84)	0,84 (0,63; 1,09)
Пш, перф. ед.	1,34 (1,12; 1,63)	1,29 (1,04; 1,57)	1,26 (1,05; 1,56)	1,32 (1,03; 1,57)
ИЭМ, перф. ед.	3,33 (1,43; 4,47)	2,48 (2,22; 3,35) $p=0,04$	2,33 (2,14; 3,11) $p=0,04$	2,67 (2,41; 3,4)

Примечание: p - уровень статистической значимости по сравнению с контрольной группой

На основании анализа данных базального кровотока и АЧС были выделены гемодинамические типы МЦ у обследованных женщин (рис. 1). У большинства беременных контрольной группы наблюдался нормоциркуляторный тип (85,7%). При ЗРП отмечалась высокая частота патологических типов МЦ. При ранней манифестации превалировал спастико-атонический (36,5%), а при поздней форме ЗРП застойно-стазический тип МЦ (25,5%) ($p<0,05$ по сравнению с контролем). Для данных типов МЦ характерны уменьшение притока и оттока крови в системе МЦ, спазм сосудов прекапиллярного звена, застой на уровне венул и нарушение реологии крови (Бархатов И.В., 2014).

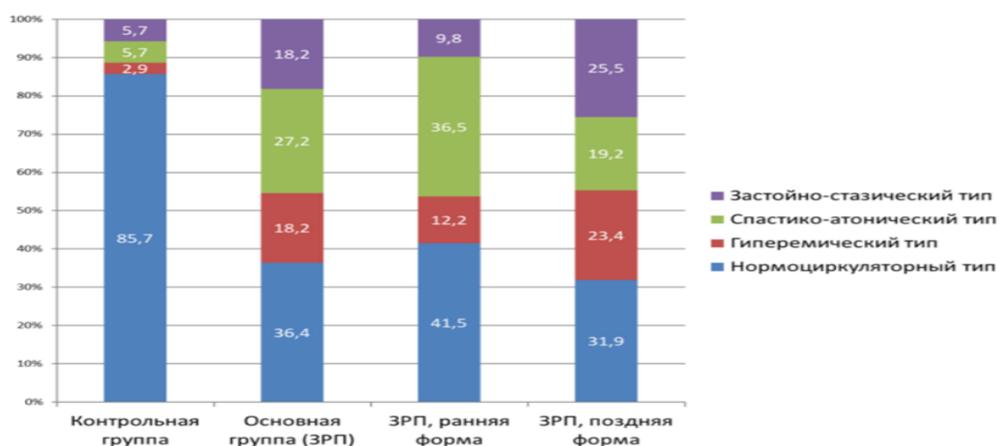


Рисунок 1. Частота встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода

МЦР является посредником в доставке кислорода к тканям, необходимого для энергообеспечения клеточного метаболизма (Баев Т.О. и соавт., 2022). При анализе клеточного метаболизма методом ЛФС было выявлено, что у женщин с ЗРП флюоресцентный показатель кислорода был значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,02$), причем значимое выраженное снижение показателя было отмечено только при позднем развитии данного осложнения беременности ($p=0,03$). Полученные нами данные подтверждаются данными литературы, спазм сосудов МЦР приводит к снижению тканевой перфузии, снижению притока крови в МЦР, и как следствие к снижению доставки кислорода к тканям. Этому так же способствует активация артериовенозных анастомозов, в результате которой основанная часть крови движется в обход большей части капиллярной сети, «обкрадывая» тем самым в метаболическом плане окружающие ткани (Баев Т.О. и соавт., 2022). Снижение потребности тканей в кислороде приводит к развитию гипоксии в данном микрорегионе, приводящей к активации процессов анаэробного гликолиза, и как следствие к перестройке в биоэнергетических механизмах клеток кожи (Баев Т.О. и соавт., 2022).

С помощью ROC-анализа были рассчитаны дополнительные диагностические критерии различных форм ЗРП (Табл. 3). Наибольшую диагностическую значимость имела концентрация апелина в крови беременной женщины. При значениях данного показателя более 8,6 нг/мл диагностируют позднюю форму ЗРП, при значении менее или равном 8,6 нг/мл – раннюю форму ЗРП. Наряду с концентрацией апелина, среднюю значимость в диагностике различных форм ЗРП продемонстрировал уровень кисспептина в крови беременной женщины. При значениях данного показателя более 282,5 пг/мл диагностируют позднюю форму ЗРП, при значении менее или равном 282,5 пг/мл – раннюю форму ЗРП. Наряду с концентрацией кисспептина, среднюю значимость в диагностике различных форм ЗРП продемонстрировал уровень ГЦ в крови беременной женщины. При значениях данного показателя менее или равном 9,9 мкмоль/л диагностируют позднюю форму ЗРП, при значении более 9,9 мкмоль/л – раннюю форму ЗРП.

Таблица 3. Показатели информационной ценности дополнительных диагностических критериев различных форм ЗРП у беременных женщин

Показатель	Нозологические формы		Чувствительность	Специфичность	AUC
	Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП			
Апелин	$\leq 8,6$ нг/мл	$> 8,6$ нг/мл	70,0%	69,6%	0,745
Кисспептин	$\leq 282,5$ пг/мл	$> 282,5$ пг/мл	45,0%	90,9%	0,661
Гомоцистеин	$> 9,9$ мкмоль/л	$\leq 9,9$ мкмоль/л	73,3%	50,0%	0,605

Учитывая высокий процент перинатальной патологии у новорожденных, на основании анализа полученных результатов были предложены новые способы прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов и перинатальной патологии при наличии ЗРП у женщин во время беременности.

«Способ прогнозирования внутриутробной гипоксии плода у беременных женщин с задержкой роста плода» (приоритетная справка № 2025117193 от 23.06.2025 г.). В периферической крови беременных определялись концентрации HDW и H2S, выполнялась доплерография маточно-плацентарного кровотока, затем рассчитывался прогностический индекс P по формуле: $P = 1/(1+e^{-z})$, где e-константа Эйлера=2,71828182845904; $z = -1,1158 \times X1 - 2,2302 \times X2 - 1,7230 \times X3 + 0,0285 \times X4 + 8,3170$; где X1 – церебро-плацентарно-маточное отношение (ЦПМО), единицы; X2 - церебро-плацентарное отношение (ЦПО), единицы; X3 – HDW, г/дл; X4 – H2S, мкмоль/л; 8,3170– CONSTANT. При $P > 0,5$ прогнозируют высокий риск развития внутриутробной гипоксии плода, требующей предоставления медицинской помощи матери, при $P \leq 0,5$ прогнозируют низкий риск развития внутриутробной гипоксии плода, требующей предоставления медицинской помощи матери, у беременных женщин с ЗРП (чувствительность 75,0%, специфичность 90,24%).

«Способ прогнозирования церебральной ишемии у доношенных новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода» (патент № 2840599 от 26.05.2025 г.), основанный на определении в крови беременных концентрации апелина. При значении равном или менее 20,9 нг/мл прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась ЗРП (чувствительность 95,83%, специфичность 72,73%).

«Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода» (патент № 2839588 от 06.05.2025 г.). В периферической крови беременных определялись концентрации апелина, ГЦ, кортизола, средний объем эритроцита (MCV), PCT, затем рассчитывался прогностический индекс D по формуле: $D = 10,474 + 0,104 \times A1 + 0,003 \times A2 - 0,092 \times A3 - 0,091 \times A4 - 3,066 \times A5$, где A1 – концентрация апелина, нг/мл; A2 – концентрация ГЦ, мкмоль/л; A3 – концентрация кортизола, мкг/мл; A4 – MCV, фл; A5 – PCT, %, 10,474– CONSTANT. При D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась ЗРП, при D более 0 прогнозируют отсутствие церебральной ишемии (чувствительность 86,66%, специфичность 81,82%). На базе программы «Excel» созданы калькуляторы для автоматического расчета формул.

На основании результатов проведенного исследования был усовершенствован алгоритм акушерской тактики при ранней и поздней ЗРП (Рис. 2). При установленном диагнозе «ЗРП» дополнительно к стандартному обследованию рекомендуется определять ряд показателей с дальнейшим расчетом математических моделей с использованием калькуляторов для прогнозирования гипоксии плода и церебральной ишемии у новорожденного. При высоком риске данных состояний рекомендован тщательный дополнительный мониторинг, профилактика РДС плода, при патологических данных инструментальных методов исследования показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в интересах плода, ребенку в первые сутки жизни – нейросонография.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска задержки роста плода являются: употребление матерью алкогольных напитков при беременности (ОШ=4,55), стаж курения матери более трех лет (ОШ=3,95), хронический аднексит в анамнезе (ОШ=4,33), позднее менархе (ОШ=2,25), возраст отца ребенка старше 30 лет (ОШ=1,91); дополнительно предиктором ранней задержки роста плода: наличие ЗРП в предыдущие беременности (ОШ=4,65); поздней задержки роста плода: возраст матери 27 лет и более (ОШ=2,31). Наличие задержки роста плода при беременности ассоциировано с преждевременными (ОШ=21,65), ранними своевременными (ОШ=2,27) и индуцированными родами (ОШ=30,53), внутриутробной гипоксией плода (ОШ=28,93), асфиксией ребенка при рождении (ОШ=16,79) и госпитализацией новорожденного в отделение детской реанимации и интенсивной терапии (ОШ=40,06).

2. Задержка роста плода увеличивает риск развития перинатальной патологии у детей независимо от гестационного срока (ОШ=160,4): перинатального поражения центральной нервной системы (ОШ=17,64), в том числе гипоксически-ишемического (ОШ=14,3) и гипоксически-геморрагического генеза (ОШ=15,8), врожденной пневмонии (ОШ=14,21), дыхательной недостаточности (ОШ=75,69), неонатальной желтухи (ОШ=26,61), некротизирующего энтероколита (ОШ=7,99), инфекций, специфичных для перинатального периода (ОШ=3,36).

3. При задержке роста плода независимо от срока возникновения имеет место снижение пассивного дыхательного механизма регуляции микрокровотока; при ранней задержке роста плода дополнительно – активного эндотелиального компонента регуляции тонуса сосудов. Состояние микроциркуляции у беременных с ранней задержкой роста плода характеризуется выраженной вазоконстрикцией, снижением уровня тканевой перфузии с уменьшением насыщения тканей кислородом в сочетании с ослаблением компенсаторных возможностей поддержания кровотока и преобладанием спастико-атонического типа микроциркуляции; при поздней манифестации – высоким уровнем адаптивно-компенсаторных механизмов регуляции кровотока и формированием застойно-стазического и гиперемического типов микроциркуляции. У беременных с ранней задержкой роста плода показатель активного эндотелиального компонента регуляции тонуса сосудов коррелирует с пульсационным индексом в левой маточной артерии.

4. При поздней задержке роста плода по данным лазерной флуоресцентной спектроскопии отмечено снижение флуоресцентного показателя функционального потребления кислорода, при ранней форме - снижение амплитуды флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида относительно группы контроля. У беременных с ранней задержкой роста плода показатель амплитуды флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида коррелирует с количеством эритроцитов в крови женщины, средним объемом эритроцита и средней концентрацией гемоглобина в эритроцитах.

4. Для всех пациенток с задержкой роста плода характерно повышение среднего объема эритроцита, ширины распределения эритроцитов по объему, концентрации тромбокрита и снижение ширины распределения тромбоцитов по объему относительно группы контроля. Только при ранней задержке роста плода уменьшается количество эритроцитов, при поздней - повышаются средние концентрации гемоглобина в эритроците и компонентов тромбоцитов и снижается ширина распределения гемоглобина относительно группы контроля. У беременных с поздней задержкой роста плода показатель средней концентрации компонентов тромбоцитов коррелирует с пульсационным индексом в правой маточной артерии и показателем шунтирования.

5. Задержка роста плода независимо от срока возникновения ассоциирована с пониженной концентрацией в крови суммарных нитритов и нитратов по сравнению с контрольной группой. При ранней задержке роста плода в крови матери отмечена высокая концентрация гомоцистеина относительно пациенток с неосложненной беременностью и с поздней задержкой роста плода. При поздней задержке роста плода в крови повышается концентрация аспертина и кисспептина относительно группы контроля. У беременных с ранней задержкой роста плода концентрация гомоцистеина коррелирует со средним объемом эритроцита. У пациенток с поздней задержкой роста плода концентрация аспертина коррелирует со средней концентрацией компонентов тромбоцитов, а кисспептина – с показателем микроциркуляции и средним объемом тромбоцитов.

6. Церебро-плацентарное и церебро-плацентарно-маточное отношение, определенные при доплерометрии, и ширина распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах в совокупности с концентрацией сероводорода в периферической крови позволяют прогнозировать внутриутробную гипоксию плода у беременных женщин с задержкой роста плода (чувствительность – 75,0%, специфичность – 90,24%).

7. Концентрация аспертина, определенная в периферической крови беременной женщины с задержкой роста плода, равная или менее 20,9 нг/мл, является прогностическим критерием церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных (чувствительность - 95,83%, специфичность – 72,73%). Определение концентраций аспертина, гомоцистеина и кортизола, среднего объема эритроцита и тромбокрита в периферической крови беременной женщины с задержкой роста плода в совокупности позволяет прогнозировать церебральную ишемию у новорожденных (чувствительность – 81,82%, чувствительность 86,66%).

8. Установлено, что гипоплазия плацент, сочетание краевого прикрепления пуповины, хронические нарушения материнского и плодового кровотока с центральной локализацией геморрагических инфарктов, пролиферативный виллузит промежуточных и терминальных ворсин с поствоспалительной гиповаскуляризацией и неполноценностью компенсаторных процессов составляют структурную основу плацентарной недостаточности и являются патоморфологическим субстратом для формирования задержки роста плода. При ранней форме задержки роста плода патоморфологические изменения носят выраженный характер с неадекватно сформированными адаптивными

процессами; при поздней форме имеются активные компенсаторно-приспособительные процессы и слабо выраженные нарушения в структуре плацент.

Практические рекомендации

1. Врачу акушер-гинекологу при постановке на учет по беременности рекомендуется провести анкетирование пациенток и тщательный сбор анамнеза для уточнения факторов риска задержки роста плода: употребление матерью алкогольных напитков, стаж курения матери более трех лет, хронический аднексит в анамнезе, позднее менархе, возраст отца ребенка старше 30 лет, возраст матери старше 27 лет для формирования группы высокого риска на развитие данного осложнения беременности.

2. Для прогнозирования внутриутробной гипоксии плода, требующей предоставления медицинской помощи матери (код по МКБ X O36.3), при беременности, осложненной задержкой роста плода, рекомендуется при поступлении беременной женщины в стационар определять ширину распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах и концентрацию сероводорода в периферической крови, а также при доплерометрии вычислять церебро-плацентарное и церебро-плацентарно-маточное отношение с дальнейшим автоматическим вычислением прогностического индекса P. При значении $P > 0,5$ прогнозируют высокий риск развития внутриутробной гипоксии плода у беременных женщин с задержкой роста плода (чувствительность – 75,0%, специфичность – 90,24%).

3. Для прогнозирования церебральной ишемии у доношенных детей от матерей с задержкой роста плода рекомендуется при поступлении беременной женщины в стационар определять концентрацию апелина в периферической крови, при значении которой равной или менее 20,9 нг/мл прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у доношенных маловесных новорожденных (чувствительность - 95,83%, специфичность – 72,73%).

4. Для прогнозирования церебральной ишемии рекомендуется при поступлении беременной женщины в стационар определять концентрации апелина, гомоцистеина и кортизола, среднего объема эритроцита и тромбокрита в периферической крови с дальнейшим автоматическим вычислением прогностического индекса D. При значении D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде у маловесных новорожденных (чувствительность – 81,82%, чувствительность 86,66%).

5. Врачу акушеру-гинекологу рекомендуется использование «Алгоритма оптимизации акушерской тактики при ранней и поздней задержке роста плода». При установленном диагнозе «задержка роста плода» дополнительно к стандартному обследованию рекомендуется определять ряд показателей с дальнейшим расчетом математических моделей для прогнозирования гипоксии плода и церебральной ишемии у новорожденного. При высоком риске рекомендован тщательный дополнительный мониторинг, профилактика РДС плода, при патологических данных инструментальных методов исследования показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в интересах плода, ребенку в первые сутки жизни - нейросонография.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Целесообразно внедрить алгоритм акушерской тактики при ранней и поздней ЗРП в работу родовспомогательных учреждений. Дальнейшие исследования могут быть направлены на его валидацию в клинической практике на больших выборках. Внедрение в практику данного алгоритма позволит обеспечить персонализированный подход к ведению пациенток с данным осложнением беременности, что улучшит перинатальные исходы.

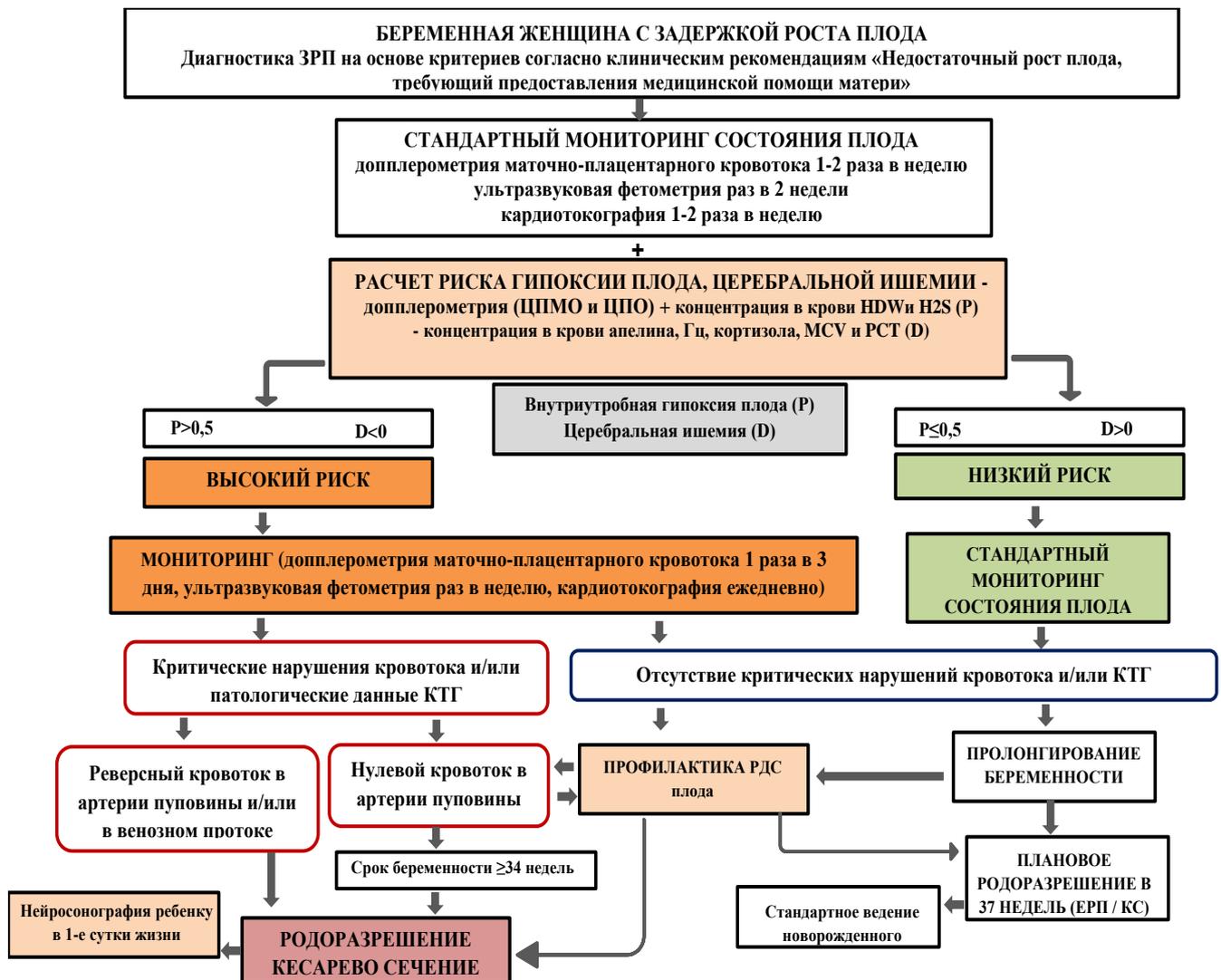


Рисунок 2. Алгоритм оптимизированной акушерской тактики при ранней и поздней задержке роста плода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов исследования

1. Факторы риска и перинатальные исходы при задержке роста плода / Рокотьянская Е. А., Бичагова Т. В., Шилова Н. А., Салахова Л. М. // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – Т. 64, №3. – С. 28-35.

2. Особенности микроциркуляции крови у беременных женщин с ранней и поздней задержкой роста плода / Рокотьянская Е. А., Кузьменко Г. Н., **Бичагова Т. В.** [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2025. – Т. 32, №1. – С. 61-66.
3. Пат. 2 839 588 Российская Федерация, МПК G01N 33/483. Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода / Рокотьянская Е. А., Кузьменко Г. Н., **Бичагова Т. В.**, Попова И. Г., Филимонова Ю. А., Малышкина А. И.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2024128015; заяв. 23.09.2024; Бюл. № 13. PDF.
4. Пат. 2 840 599 Российская Федерация, МПК G01N 33/68. Способ прогнозирования церебральной ишемии у доношенных новорожденных, родившихся от матерей, беременность которых осложнилась задержкой роста плода / Рокотьянская Е. А., Кузьменко Г. Н., **Бичагова Т. В.**, Попова И. Г., Малышкина А. И.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). № 2024127838; заяв. 20.09.2024; Бюл. № 15. PDF.
5. Новые возможности прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, малых и маловесных к сроку гестации / Рокотьянская Е. А., Кузьменко Г. Н., **Бичагова Т. В.** [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2025. – Т. 32, № 3. – С. 71-75.

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов:

1. **Бичагова, Т. В.** Задержка роста плода: патоморфологические аспекты / Бичагова Т. В., Кулида Л. В., Рокотьянская Е.А. // Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети-будущее страны». 15-16 июня. – Санкт-Петербург, 2023 года. – С. 337-338.
2. **Бичагова, Т. В.** Клинико-anamnestические особенности пациенток, беременность которых осложнилась недостаточным ростом плода / Бичагова Т. В., Рокотьянская Е. А. // XVI Региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» и пленум правления РОАГ. 28-30 июня. – Санкт-Петербург, 2023 года. – С. 25-26.
3. **Бичагова, Т. В.** Патоморфологические аспекты задержки роста плода / Бичагова Т. В., Кулида Л. В., Рокотьянская Е.А. // XVI Региональный научно-образовательный форум «Мать и дитя» и пленум правления РОАГ. 28-30 июня. – Санкт-Петербург, 2023 года. – С. 53-55.
4. Особенности показателей окислительного стресса и антиоксидантной активности при задержке роста плода на поздних сроках беременности / **Бичагова Т. В.**, Филимонова Ю.А., Кузьменко Г.Н., Рокотьянская Е.А. // XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. 16-19 января. – Москва, 2024 года. – С. 143-144.
5. **Бичагова, Т. В.** Клинико-anamnestические факторы риска задержки роста плода // Бичагова Т. В., Рокотьянская Е.А. // X Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых «Научные основы охраны здоровья матери, женщины, плода и новорождённого». 2 апреля. – Иваново, 2024 года. – С. 209-210.
6. **Бичагова, Т. В.** Особенности показателей лазерной флуоресцентной спектроскопии при ранней и поздней задержке роста плода // Бичагова Т. В., Рокотьянская Е. А. // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине. 21-24 января. – Москва, 2025 года. – С. 92-93.
7. **Бичагова, Т. В.** Факторы риска задержки роста плода / Бичагова Т. В., Рокотьянская Е. А. // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине. 21-24 января. – Москва, 2025 года. – С. 166-167.
8. **Бичагова, Т. В.** Особенности показателей ультразвуковой доплерографии и кардиотокографии при ранней и поздней задержке роста плода // Бичагова Т. В., Рокотьянская Е. А. // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине. 21-24 января, - Москва, 2025 года. – С. 167-169.
9. **Бичагова, Т. В.** Задержка роста плода при беременности, как фактор риска перинатальной патологии у новорожденных / Бичагова Т. В., Рокотьянская Е. А. // XXXI Всероссийский Конгресс

Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы. 04-06 марта. – Москва, 2025 года. – С. 35-36.

10. **Бичагова, Т. В.** Особенности эритроцитарного и тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с задержкой роста плода / Бичагова Т. В., Рокотянская Е. А., Кузьменко Г. Н. // XXXI Всероссийский Конгресс Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы. 04-06 марта. – Москва, 2025 года. – С. 37-38.

11. **Бичагова, Т. В.** Особенности микроциркуляции и содержание маркеров эндотелиальной дисфункции в крови у беременных с задержкой роста плода / Бичагова Т. В., Рокотянская Е. А., Кузьменко Г. Н. // XI Всероссийская научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». 08 апреля. – Иваново, 2025 года. – С. 189-191.

12. **Бичагова, Т. В.** Корреляционные взаимосвязи между показателями эритроцитарного и тромбоцитарного звеньев гемостаза при ранней и поздней задержке роста плода / Бичагова Т. В., Рокотянская Е. А., Кузьменко Г. Н. // XXXVIII Международный конгресс с курсом эндоскопии. 03-06 июня. – Москва, 2025 года. – С. 14-16.

13. **Бичагова, Т. В.** Корреляционный анализ между параметрами доплерографии, микроциркуляции, уровнем регуляторных пептидов и газотрансмиттеров при задержке роста плода / Бичагова Т. В., Рокотянская Е. А., Кузьменко Г. Н. // XXXVIII Международный конгресс с курсом эндоскопии. 03-06 июня, - Москва, 2025 года. – С. 16-17.

14. **Бичагова, Т. В.** Апельин, киспептин и гомоцистеин в качестве дополнительных критериев диагностики задержки роста плода / Бичагова Т. В., Рокотянская Е. А. // XXXVIII Международный конгресс с курсом эндоскопии. 03-06 июня. – Москва, 2025 года. – С. 57-58.

15. **Бичагова, Т. В.** Плацентарные факторы ранней и поздней задержки роста плода / Бичагова Т. В., Кулида Л. В., Рокотянская Е. А. // XVIII Региональный научно-практический форум «Мать и дитя – 2025» и пленум правления РОАГ. 02-04 июля. – Санкт-Петербург, 2025 года. – С. 11-13.

16. **Бичагова, Т. В.** Уровни апелина, гомоцистеина, кортизола, тромбокрит и средний объем эритроцита в крови при беременности, осложненной задержкой роста плода / Бичагова Т. В., Рокотянская Е. А., Кузьменко Г. Н. // XVIII Региональный научно-практический форум «Мать и дитя – 2025» и пленум правления РОАГ. 02-04 июля. – Санкт-Петербург, 2025 года. – С. 13-14.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗРП – задержка роста плода

МГВ – маловесность к гестационному возрасту

ГЦ – гомоцистеин

NO – оксид азота

H₂S – сероводород

RDW – распределение эритроцитов по объему

HDW – ширина распределения гемоглобина в эритроцитах

MCV – средний объем эритроцита

PCT - тромбокрит

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛФС – лазерная флуоресцентная спектроскопия

МЦР – микроциркуляторное русло

МЦ – микроциркуляция

ПМ – показатель микроциркуляции

Kv – коэффициент вариации

АЧС – амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии

Аэ – активные эндотелиальные колебания

Ад – активные дыхательные колебания

ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ЦПМО – церебро-плацентарно-маточное отношение