

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, №4. С. 4-11.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 4-11

Научная статья
УДК: 618.33:618.5
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-4-11

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Валентина Федоровна Долгушина¹, Наталья Константиновна Вереина²,
Юлия Вадимовна Фартунина³, Татьяна Владимировна Надвикова⁴

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия

¹ dolgushinavf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

² vereinanata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0678-4224>

³ _fluffy13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0125-8578>

⁴ tanuanad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

Аннотация

Введение. Важной проблемой современного акушерства является разработка и усовершенствование методов прогнозирования задержки роста плода (ЗРП), а также исходов беременности при данной патологии, так как средства с доказанной эффективностью для лечения ЗРП отсутствуют. **Цель исследования** — разработка критериев прогнозирования гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного перинатального исхода у беременных с ЗРП. **Материалы и методы.** Проведено исследование по типу «случай-контроль» на базе когортного, включавшее 155 беременных с ЗРП, которые после родов были разделены на две группы: группа 1 — 90 пациенток с гипотрофией новорожденного, группа 2 — 65 пациенток без гипотрофии новорожденного. Выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов. ЗРП определяли на основании результатов ультразвуковой фетометрии. **Результаты.** Факторами, ассоциированными с гипотрофией новорожденного и неблагоприятным перинатальным исходом, оказались нарушение кровотока в маточных артериях и/или артерии пуповины, ранняя преэклампсия и маловодие. Протективными факторами являлись проведение антибактериальной терапии внутриматочной инфекции, назначение низкомолекулярных гепаринов в первом триместре и ацетилсалициловой кислоты со стартом от 12-й до 16-й недели гестации. **Заключение.** Наиболее перспективными мероприятиями в профилактике ЗРП и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии могут являться своевременное назначение антитромботической коррекции и лечение генитальных инфекций.

Ключевые слова: задержка роста плода, маловесный для гестационного возраста плод, гипотрофия новорожденного, неблагоприятные перинатальные исходы, прогнозирование.

Для цитирования: Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с задержкой роста плода / В. Ф. Долгушина, Н. К. Вереина, Ю. В. Фартунина, Т. В. Надвикова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 4-11. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-4-11>.

@ Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., 2021

PREDICTION OF PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION

Valentina F. Dolgushina¹, Natal'ja K. Vereina², Julija V. Fartunina³, Tat'jana V. Nadvikova⁴

¹⁻⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ dolgushinavf@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

² vereinanata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0678-4224>

³ _fluffy13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0125-8578>

⁴ tanuanad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

Abstracts

Introduction. An important problem of modern obstetrics is the development and improvement of methods for predicting fetal growth retardation (FGR) and pregnancy outcomes in this pathology, since there are no proven effective treatments for FGR. **Purpose of the study** — to develop prediction criteria for newborn hypotrophy and cumulative adverse perinatal outcome in pregnant women with FGR. **Objective.** To identify key predictive factors for adverse perinatal outcomes in pregnancy complicated by FGR. **Material and methods.** A case-control, cohort-based study was conducted that included 155 pregnant women with FGR, who were divided into two groups after delivery: Group 1 included 90 patients with neonatal hypotrophy and Group 2 included 65 patients without neonatal hypotrophy. A comprehensive analysis of clinical and anamnestic, laboratory and instrumental data, peculiarities of the course of pregnancy and perinatal outcomes was performed. FGR was determined on the basis of ultrasound fetometry. **Results.** Factors associated with neonatal hypotrophy and unfavorable perinatal outcome were: impaired blood flow in the uterine arteries and/or umbilical artery, early preeclampsia and scarcity of water. Protective factors were antibacterial therapy for intrauterine infection, administration of low-molecular-weight heparin in the first trimester, and acetylsalicylic acid starting from the 12th to 16th weeks of gestation. **Conclusion.** The most promising measures in the prevention of FGR and adverse perinatal outcomes in this pathology may be timely prescription of antithrombotic correction and treatment of genital infections.

Keywords: fetal growth retardation, low-weight fetus for gestational age, newborn hypotrophy, adverse perinatal outcomes, prognosis.

For citation: Prediction of perinatal outcomes in pregnant women with fetal growth retardation / V. F. Dolgushina, N. K. Vereina, Yu. V. Fartunina, T. V. Nadvikova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4) / – P. 4-11. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-4-11>.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) — актуальная проблема современного акушерства и перинатологии, занимающая одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Распространенность ЗРП варьирует в зависимости от страны, населения, расы. Частота ЗРП в развитых странах составляет от 5% до 10% [1-3], в развивающихся странах достигает 20-23% [4]. В России ЗРП осложняет 5-18% беременностей [5, 6].

Частота гипотрофии новорожденного в разных странах мира колеблется от 3% до 30% [7, 8]. В 2018 году в РФ с диагнозом «замедленный рост и недостаточность питания» родилось 98262 ребенка (62,2 на 1000 родившихся живыми); это состояние стало вторым (после неонатальной желтухи) в структуре заболеваемости новорожденных с массой тела 1000 г и более [9].

Гипотрофия обуславливает высокую детскую заболеваемость, а у взрослых, родившихся с низкой массой тела, увеличен риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета [10].

Хотя проблема ЗРП активно изучается в мировой акушерской и педиатрической практике уже более сорока лет, многие аспекты этиологии, патогенеза остаются открытыми. Известно, что ЗРП входит в группу «больших акушерских синдро-

мов», в основе которых преимущественно лежит нарушение плацентации [2, 11]. Выявление данных дефектов в ранние сроки беременности с поиском лабораторных и инструментальных маркеров по-прежнему остается сложной и актуальной задачей. Одно из последствий патологии формирования фетоплацентарного комплекса, ЗРП, в настоящее время диагностируется только во второй половине беременности, когда уже нет возможности и времени для проведения профилактических мероприятий.

Кроме того, несмотря на совершенствование и повышение точности ультразвуковых методов диагностики ЗРП, создание различных нормограмм роста, существует проблема дифференциальной диагностики плодов с задержкой роста и конституционально маловесных, физиологически развивающихся. Из-за отсутствия методов лечения ЗРП только родоразрешение, нередко досрочное, предупреждает антенатальную гибель плода. Очевидно, что конституционально маловесные дети подвержены риску преждевременного родоразрешения с ятрогенной недоношенностью, влекущей за собой множественные кардиопульмональные, неврологические и гастроинтестинальные осложнения [12], и необходимость пребывания в реанимационном отделении.

Таким образом, для снижения частоты ЗРП, и, вместе с тем, необоснованных досрочных родоразрешений, необходимы внедрение алгоритмов

прогнозирования данного состояния, а также разработка ранних профилактических мер по предупреждению неблагоприятных перинатальных исходов.

Цель исследования — разработка критериев прогноза гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного перинатального исхода (СНПИ) у беременных с ЗРП на основании комплексного изучения клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование по типу «случай-контроль» на базе когортного, которое включало 155 беременных с ЗРП. После родов пациентки были разделены на две группы: в группу 1 вошли 90 женщин с гипотрофией новорожденного, в группу 2 — 65 пациенток с детьми, чьи ростовесовые показатели соответствовали гестационному сроку. Выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов.

Критерии исключения: многоплодная беременность, онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, соматическая патология в стадии декомпенсации с функциональной недостаточностью второй и выше стадий, психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания.

ЗРП определяли на основании результатов ультразвуковой фетометрии при предполагаемой массе плода менее десятого перцентиля [7, 13]; предполагаемая масса плода рассчитывалась по формуле F. Hadlock [14]. Гемодинамические изменения в системе «мать-плацента-плод» регистрировались в маточных артериях (МА) и артерии пуповины (АП) [15]. Для оценки показателей кровотока в данных сосудах применялся пульсационный индекс (ПИ); для МА использовались референсные интервалы среднего ПИ по Gómez et al. [16], для АП — референсные интервалы для ПИ, предложенные Фондом Медицины Плода [17].

Постнатально диагноз «задержка внутриутробного развития» (гипотрофия) устанавливали на основании сопоставления параметров физического развития ребенка при рождении с должными параметрами после клинического осмотра неонатолога [8]. Для оценки антропометрических показателей детей (массы, длины тела) использовали центильные графики I.R. Fenton [18].

Совокупный неблагоприятный перинатальный исход определялся как преждевременные роды и/или рождение ребенка с гипотрофией, и/или оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, и/или нахождение новорожденного в условиях отделения реанимации.

Оценка риска венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности проводилась согласно клиническим рекомендациям «Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве» [19].

Диагноз субклинической внутриматочной инфекции (ВМИ) ставился на основании шкалы, предложенной Курносенко И.В. (2016) [20]. Критерии ВМИ оценивались в баллах: стойкая угроза прерывания беременности — 1 балл; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (хронический эндометрит, неразвивающаяся бе-

ременность, искусственные аборты, спонтанные выкидыши, преждевременные роды) — 1 балл; цервицит — 1 балл; изменения фетоплацентарного комплекса по данным УЗИ (структурные изменения в плаценте, многоводие, маловодие) — 1 балл; нарушение маточно-плодового кровотока — 1 балл. При сумме 4–5 баллов риск наличия ВМИ расценивался как высокий.

Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS 23.0 (IBM, USA). Количественные данные представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении; медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$) — при распределении, отличном от нормального. Качественные характеристики описаны абсолютными и относительными частотами. Разработку прогностической модели вероятности гипотрофии новорожденного и совокупного неблагоприятного исхода проводили с использованием метода множественной логистической регрессии. Для оценки связи прогнозируемого показателя и признаков, включенных в модель, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных пациенток в группе 1 составил $28,97 \pm 0,59$ года, в группе 2 — $29,71 \pm 0,71$ года ($p = 0,524$). При анализе поведенческих факторов важно отметить, что табакокурение во время беременности в два раза чаще продолжали женщины группы 1 (группа 1 — 13 (14,4%); группа 2 — 4 (6,2%); $p = 0,12$).

В структуре экстрагенитальной патологии у всех обследованных пациенток преобладали заболевания органов пищеварения (группа 1 — 22 (25%); группа 2 — 16 (24,6%); $p = 0,894$), в меньшем проценте случаев встречались хроническая артериальная гипертензия (группа 1 — 14 (15,9%); группа 2 — 12 (18,5%); $p = 0,771$), болезни мочевыделительной системы (группа 1 — 10 (11,4%); группа 2 — 12 (18,5%); $p = 0,196$), и ожирение (группа 1 — 10 (11,1%); группа 2 — 9 (13,8%); $p = 0,608$). Только в группе 1 было зафиксировано 2 случая венозных тромбозмболических осложнений (2,2% vs 0; $p = 0,987$).

Из гинекологической патологии преимущественно выявлены воспалительные заболевания органов малого таза (группа 1 — 19 (21,1%); группа 2 — 11 (16,9%); $p = 0,515$), миома матки (группа 1 — 10 (11,1%); группа 2 — 8 (12,3%); $p = 0,8$) и бесплодие (группа 1 — 10 (11,1%); группа 2 — 6 (9,2%); $p = 0,704$). При анализе паритета беременностей и родов установлено, что большинство пациенток из каждой группы являлись повторнородящими (группа 1 — 40 (44,4%); группа 2 — 33 (50,8%); $p = 0,436$), первобеременные составляли в группе 1 35 (38,9%) человек, в группе 2 — 25 (38,4%); $p = 0,957$). По доле повторнородящих группы были также сопоставимы (группа 1 — 15 (16,7%); группа 2 — 7 (10,8%); $p = 0,299$). «Большие акушерские синдромы» в предыдущую беременность, включающие преэклампсию (ПЭ), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, антенатальную гибель плода и преждевременные роды, в два раза чаще наблюдались в группе 2 (группа 1 — 8 (8,9%); группа 2 — 12 (18,5%); $p = 0,436$).

Из осложнений настоящей беременности преобладали угроза прерывания (группа 1 — 30

(33,3%); группа 2 — 22 (33,8%); $p = 0,947$), внутри-маточная (группа 1 — 21 (23,3%); группа 2 — 19 (29,2%); $p = 0,408$), цервиковагинальные инфекции (группа 1 — 52 (57,8%); группа 2 — 40 (61,5%); $p = 0,638$), гестационный сахарный диабет (группа 1 — 16 (17,8%); группа 2 — 16 (24,6%); $p = 0,299$), ПЭ (группа 1 — 32 (35,6%); группа 2 — 18 (27,7%); $p = 0,301$) и маловодие (группа 1 — 47 (52,2%); группа 2 — 16 (24,6%); $p = 0,001$).

Гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» встречались у большинства беременных группы 1 (группа 1 — 69 (76,7%); группа 2 — 31 (47,7%); $p < 0,001$), причем их появление наблюдалось у 61,1% пациенток уже во втором триместре (в группе 2 — у 27,7%; $p < 0,001$). Нарушение маточного кровотока (НМК) диагностировалось в равном проценте случаев в обеих группах (группа 1 — 35 (38,9%); группа 2 — 25 (38,5%); $p = 0,957$), нарушение пуповинного кровотока (НПК) в четыре раза чаще регистрировалось в группе 1 (группа 1 — 34 (37,8%); группа 2 — 6 (9,2%); $p < 0,001$).

Средний срок гестации на момент родов составил в группе 1 37 [32-38] недель, в группе 2 — 38 [37-39] недель ($p < 0,001$). Преждевременными родами закончилась беременность у 42 (46,7%) женщин группы 1 и у 13 (20%; $p = 0,001$) группы 2. Ростовесовые показатели и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения детей группы 1 были статистически значимо меньше аналогичных показателей детей из группы 2 (таблица 1).

Таблица 1
Антропометрические показатели новорожденных и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте; Ме [Q1-Q3]

Показатель	Группа 1 n=90	Группа 2 n=65	Значимость
Масса, г	2115 [1300-2505]	2850 [2580-2960]	$p < 0,001$
Рост, см	45 [38-48]	49 [48-50]	$p < 0,001$
Апгар на 1-й мин, балл	6,0 [3,0-7,0]	8,0 [7,0-8,0]	$p < 0,001$
Апгар на 5-й мин, балл	7,0 [4,0-8,0]	8,0 [8,0-9,0]	$p < 0,001$

Наблюдение и лечение в условиях реанимации потребовалось 42 (47,7%) новорожденным с гипотрофией и 12 (18,5%; $p < 0,001$) новорожденным без гипотрофии.

Перинатальная смертность составила в группе 1 9 (100%) случаев, из них два случая — антенатальной гибели плода и семь — ранней неонатальной смертности; в группе 2 — три (46%) случая ранней неонатальной смертности ($p < 0,001$).

Нами также был выполнен анализ проводимой антитромботической коррекции во время беременности. Препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) со стартом от 12 до 16 недель гестации были назначены четырем женщинам (4,4%) группы 1 и 14 (24,6%; $p < 0,001$) — группы 2 (основным показанием являлась профилактика ПЭ, использовались низкие дозы АСК 75-150 мг с 12-й до 37-й недели беременности [21]. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) в первом триместре были назначены двум (2,2%) женщинам группы 1 и 7 (10,8%; $p = 0,025$) — группы 2. При анализе показаний для назначения НМГ установлено, что все пациентки имели не менее 3-х баллов по шкале оценки риска ВТЭО [19] в сочетании «большими акушерскими

синдромами» в анамнезе. Во всех случаях назначение НМГ проводилось с момента положительного теста на ХГЧ. Применялись профилактические дозы с кратностью введения один раз в сутки.

После оценки изучаемых клинических, лабораторных и инструментальных характеристик беременных для построения прогностических моделей гипотрофии новорожденного и СНПИ был применен многофакторный анализ. С помощью метода множественной логистической регрессии выявлены показатели, имеющие значимую связь с наличием или отсутствием гипотрофии новорожденного и СНПИ. Включение предикторных переменных в модель проводилось путем отбора наиболее информативных признаков, которые имели статистически значимые связи с зависимым показателем.

В первой модели в качестве зависимой переменной был взят факт рождения ребенка с гипотрофией (1 — да, 0 — нет), применялся пошаговый способ.

Тестирование было остановлено на пятом шаге, когда коэффициент детерминации (R^2) равнялся 0,603. Это означало, что 60,3% рождений детей с гипотрофией можно объяснить предикторными переменными, включенными в модель. Уровень статистической значимости χ^2 -модели на последнем шаге составил $< 0,001$. Значимость показателя Хосмера-Лемешев $> 0,05$ (0,147) свидетельствует о том, что построенная модель адекватно отражает фактические данные.

Согласно классификационной таблице, показывающей сравнение прогнозируемого распределения зависимой переменной (рождение ребенка с гипотрофией) между двумя категориями (1/0), оказалось, что 85,5% значений было рассчитано правильно, при этом чувствительность модели составила 81,5%, а специфичность — 71,1%. Признаки, включенные в модель по прогнозированию гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП, представлены в таблице 2.

Таблица 2
Факторы, независимо ассоциированные с гипотрофией новорожденного у женщин с антенатально установленной ЗРП. Модель множественной логистической регрессии (зависимая переменная — гипотрофия новорожденного)

Фактор	Коэффициент В	Значимость	ОШ [95% ДИ]
Нарушение пуповинного кровотока	1,744	$p = 0,001$	5,72 [1,96-16,74]
Маловодие	1,525	$p < 0,001$	4,59 [1,98-10,64]
Преэклампсия во II триместре	2,863	$p = 0,021$	17,52 [1,54-199,42]
Антибактериальная терапия внутриматочной инфекции	- 1,798	$p = 0,015$	0,17 [0,04-0,7]
АСК со стартом от 12 до 16 недели гестации	- 2,445	$p = 0,001$	0,09 [0,02-0,37]
Константа	- 0,312	$p = 0,246$	

Таким образом, по данным регрессионного анализа факторами, повышающими вероятность гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП, были нарушение пуповинного кровотока, маловодие, ПЭ с манифестацией во втором триместре; а

снижающими вероятность — антибактериальная терапия ВМИ и прием АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации.

Для построения модели прогнозирования СНПИ, определяемого как преждевременные роды и/или рождение ребенка с гипотрофией, и/или оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, и/или нахождение новорожденного в условиях отделения реанимации (1 — да, 0 — нет) также был применен метод множественной логистической регрессии. СНПИ в группе 1 имелся у всех беременных, в группе 2 — у 14 (21,5%; $p < 0,001$).

Тестирование было остановлено на шестом шаге, коэффициент детерминации (R^2) при этом равнялся 0,394. Уровень статистической значимости χ^2 -модели на последнем шаге — $< 0,001$. Значимость показателя Хосмера-Лемешева $> 0,05$ (0,27).

Согласно классификационной таблице, 78,7% значений было рассчитано правильно, при этом чувствительность модели составила 84,6%, а специфичность — 66,7%. Признаки, включенные в модель по прогнозированию неблагоприятного перинатального исхода, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Факторы, независимо ассоциированные с совокупным неблагоприятным перинатальным исходом у женщин с антенатально установленной ЗРП. Модель множественной логистической регрессии (зависимая переменная — совокупный неблагоприятный перинатальный исход)

Фактор	Коэффициент В	Значимость	ОШ [95% ДИ]
Курение во время беременности	1,675	0,018	5,34 [1,34-21,34]
Нарушение кровотока в МА* и/или АП** во II триместре	2,044	$< 0,001$	7,72 [2,9-20,55]
Ранняя преэклампсия	1,443	0,027	4,23 [1,18-15,16]
Маловодие	1,141	0,012	3,13 [1,29-7,59]
Антибактериальная терапия внутриматочной инфекции	- 1,668	0,023	0,19 [0,05-0,8]
НМГ*** в I триместре	- 1,842	0,03	0,16 [0,03-0,84]
Константа	- 0,581	0,055	

Примечание: *МА — маточные артерии; **АП — артерия пуповины; ***НМГ — низкомолекулярные гепарины.

Таким образом, факторами, оказывающими негативное влияние, оказались курение во время беременности, нарушение кровотока в МА и/или АП во втором триместре, ПЭ, маловодие. Протективными факторами являлись антибактериальная терапия ВМИ, назначение НМГ в первом триместре гестации.

Для валидации разработанных прогностических моделей проведено поперечное исследование (сплошная слепая выборка) на выборке из 35 женщин с антенатально установленной ЗРП, не включенных в исследование. Для модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного правильный прогноз определен в 29 случаях (82,9%), чувствительность составила 85,2%, специфичность — 75%. Для модели по прогнозированию СНПИ правильный прогноз определен в 27 случаях (62,9%), чувствительность составила 81,5%, специфичность — 62,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая близость изучаемых клинических исходов, ряд факторов, включенных в модели, оказались общими: нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», ПЭ и маловодие.

Известно, что одним из ведущих звеньев в патогенезе ЗРП является нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, проявляющееся повышением ПИ в данных сосудах. По результатам исследования P.F. Chien [22], ОР рождения ребенка с гипотрофией для детерминанты «НМК» для женщин из группы низкого риска составлял 3,6 [95% ДИ 3,2-4], высокого риска — 2,7 [95% ДИ, 2,1-3,4]. В то же время нормальный результат снижал риск на 30% (ОР — 0,7 [95% ДИ 0,6-0,9]). Изменение кровотока в АП, как правило, носит вторичный характер и говорит о более выраженном страдании плода. В работе О.В. Трохановой с соавт. [23] было показано, что ЗРП выявляли у 73,9% беременных с критическими показателями кровотока в АП («нулевой» и/или реверсный диастолический

кровоток) и у 43,8% с умеренными нарушениями кровотока в АП (выше 95 перцентиля, но без «нулевого» и/или реверсного диастолического кровотока), а также было установлено, что нарушение фетоплацентарного кровотока является важным прогностическим фактором неблагоприятных перинатальных исходов: малой массы тела при рождении, низкой оценки по шкале Апгар, низкой величины рН, применения вспомогательной вентиляции. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где в модель по прогнозированию гипотрофии новорожденного в качестве негативного фактора вошло только НПК с количественной оценкой силы связи в виде ОШ, которое составило 5,72 [95% ДИ 1,96-16,74]. В прогностической модели для СНПИ самостоятельную независимую ассоциацию с исходом имело нарушение кровотока как в МА, так и в АП, выявляемое во втором триместре беременности (ОШ — 7,72 [95% ДИ 2,9-20,55]).

Связь между развитием ЗРП и ПЭ установлена ранее и обусловлена сходными патогенетическими механизмами, прежде всего, нарушениями на этапе формирования фетоплацентарного комплекса [2, 11]. По данным литературы, 50-60% случаев ЗРП сочетается с ранней тяжелой ПЭ [24-26]. Согласно рекомендациям Королевского Колледжа Акушеров-Гинекологов Великобритании [13], ОР рождения ребенка с массой менее 10-го перцентиля при ПЭ равняется 2,26 [95% ДИ 1,22-4,18].

По данным Австралийского общества акушеров и гинекологов [27], ОР рождения ребенка с массой менее 3-го перцентиля при ПЭ равняется 7,3 [95% ДИ 3,1-17,3]. В нашем исследовании в группе высокого риска среди женщин с антенатально установленной ЗРП ПЭ встречалась в 17,5 раза чаще (ОШ 17,52 [95% ДИ 1,54-199,42]). Эта сила связи была максимальной среди значений ОШ для других негативных факторов; для СНПИ ОШ для ПЭ составило 4,23 [95% ДИ 1,18-15,16].

В каждую из моделей в качестве негативного фактора вошло наличие маловодия, выявленного при ультразвуковом исследовании. Для модели с зависимой переменной «гипотрофия новорожденного» ОШ составило 4,59 [95% ДИ 1,98-10,64]; СНИ — 3,13 [95% ДИ 1,29-7,59]. Наши данные согласуются с результатами исследования Locatelli A. et al. [28], в котором была показана взаимосвязь между амниотическим индексом ≤ 5 см и низкой массой тела при рождении (ОР = 2,2; 95% ДИ [1,5-3,2]).

В модели по прогнозированию СНИ еще одним отрицательным фактором стало курение во время беременности, ОШ — 5,34 [95% ДИ 1,34-21,34]. Необходимо отметить, что среднее количество выкуриваемых сигарет в сутки в нашей выборке составило 10 сигарет. Согласно данным Королевского Колледжа Акушеров-Гинекологов Великобритании [13], при выкуривании от 1 до 10 сигарет в день ОР рождения ребенка с массой менее 10-го перцентиля равняется 1,54 [95% ДИ 1,39-1,7], более 10 сигарет в день — 2,21 [95% ДИ 2,03-2,4]. У женщин, выкуривающих до 15 сигарет в день в течение всего срока беременности, особенно в III триместре, риск рождения ребенка с гипотрофией увеличивается до 16% [29].

Характеристикой, значимо снижающей риск гипотрофии новорожденного и улучшающей перинатальные исходы, вошедшей в обе модели, стало проведение антибактериальной терапии при наличии признаков ВМИ. Это можно объяснить тем, что на фоне инфекции происходит нарушение второй волны инвазии цитотрофобласта, в результате чего не формируется низкорезистентный кровоток, необходимый для роста и развития плода [30]. Согласно данным литературы [20, 31], латентная ВМИ лежит в основе развития синдрома плацентарной недостаточности с расстройством маточно-плацентарного кровообращения. В нашем исследовании при назначении антибактериальной терапии по поводу ВМИ ОШ гипотрофии новорожденного составило 0,17 [95% ДИ 0,04-0,7]; СНИ — 0,19 [95% ДИ 0,05-0,8].

С учетом морфологических изменений, обнаруживаемых в плаценте при ЗРП (ишемия, инфаркты, тромбозы в сосудах маточно-плацентарного бассейна) [32], назначение антитромботических препаратов с мультифакториальным действием на фетоплацентарный комплекс на стадии его формирования, ранняя коррекция протромботических сдвигов представляются патогенетически обоснованными. Вместе с тем, применение НМГ с целью профилактики и лечения плацентарно-ассоциированных осложнений беременности остается предметом широких дискуссий. В мета-анализе S. Mastrolia et al. [33] показано, что назначение НМГ в сравнении с плацебо привело к значительному снижению риска ЗРП (ОР — 0,4 [95% ДИ, 0,2-0,9]). В мета-анализе E. Mazarico et al. [34] установлено, что у женщин с очень высоким риском плацентарной недостаточности НМГ могут ускорить рост плода и пролонгировать беременность в среднем на одну неделю (0,8 недели [95% ДИ 0,4-1,3]). Кроме того, было отмечено, что у детей была выше масса при рождении (в среднем на 365 г [95% ДИ 236-494]). В нашем исследовании назначение НМГ в первом триместре также было ассоциировано с достоверным улучшением СНИ, ОШ для данного показателя составило 0,16 [95% ДИ 0,03-0,84].

Целесообразность антитромботической коррекции подтверждается при изучении силы связи назначения АСК со стартом в интервале от 12 до 16 недель не только с ПЭ, но и с гипотрофией новорожденного. Имеются данные, что АСК может снижать вероятность развития каждого из данных гестационных осложнений [35]. Согласно проекту российских клинических рекомендаций «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» [36], назначение АСК показано беременным с риском ЗРП. A.D. Stanescu et al. [37] провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включающее 150 пациенток с высоким риском ПЭ, и обнаружили значительное снижение ЗРП в группе, где назначалась АСК. В мета-анализе E. Bujold et al. [38] установлено, что начало приема АСК до 16-й недели беременности или ранее было связано со значительным снижением частоты возникновения ЗРП (ОР — 0,4 [95% ДИ 0,3-0,7]). В нашей выборке, в которую были включены только женщины с антенатально установленной ЗРП, при назначении АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации ОШ гипотрофии новорожденного оказалось выше и составило 0,1 [95% ДИ 0,02-0,37].

Учитывая прогностическую информативность полученных моделей, а также результаты их внешней валидации, модификация ряда предикторов (мотивирование отказа от курения, активное выявление и лечение заболеваний, являющихся факторами риска ПЭ; генитальных инфекций) для профилактики гипотрофии новорожденного необходима с прегравидарного этапа. При наступлении беременности прогностические показатели, вошедшие в модели и имеющие отрицательное влияние, могут быть использованы с момента их выявления. Перспективной тактикой также представляется применение НМГ со стартом в ранние сроки формирования фетоплацентарного комплекса с переходом на поддерживающую терапию малыми дозами АСК с 12 недель до 37 недель в группах женщин, имеющих в анамнезе ВТЭО и «большие акушерские синдромы».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общими факторами, ассоциированными с гипотрофией новорожденного и совокупным неблагоприятным перинатальным исходом у беременных с задержкой роста плода, оказались преэклампсия, нарушение кровотока в маточных артериях и/или артерии пуповины, маловодие.

Наиболее перспективными мероприятиями в профилактике ЗРП и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии могут являться активная мотивация отказа женщины от табакокурения, своевременное лечение генитальной и внутриматочной инфекций, применение АСК со стартом с 12 до 16 недель гестации. Эффективность применения НМГ в первом триместре, полученная в нашей работе, требует дальнейшего подтверждения с организацией рандомизированных клинических исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach / E. Priante, G. Verlato, G. Giordano [et al.] // *Metabolites*. – 2019. – Vol. 9 (11). – P. 267. – Doi: 10.3390/metabo9110267.
2. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2017. – Vol. 295 (5). – P. 1061-1077. – Doi: 10.1007/s00404-017-4341-9.
3. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction / L. Tang, G. He, X. Liu, W. Xu // *Reproduction*. – 2017. – Vol. 153 (6). – P. R227-R240. – Doi: 10.1530/REP-16-0287.
4. Intrauterine growth restriction - part 1 / D. Sharma, S. Shastri, N. Farahbakhsh, P. Sharma // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 29 (24). – P. 3977-87. – Doi: 10.3109/14767058.2016.1152249.
5. Ведение беременности при задержке роста плода / М. Б. Ганичкина, Д. А. Мантрова, Н. Е. Кан [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 10. – С. 5-11. – <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.10.5-11>.
6. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А. Н. Стрижаков, М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 7. – С. 34-44. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.34-44>
7. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (2). – P. e97-109.
8. Володин, Н. Н. Неонатология : национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 127-133.
9. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. – М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. – 169 с. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> (дата обращения: 30.04.2021).
10. Hales, C. N. The thrifty phenotype hypothesis / C. N. Hales, D. J. Barker // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 60. – P. 5-20. – Doi: 10.1093/bmb/60.1.5.
11. Clinical utility of thrombophilia, anticoagulant treatment, and maternal variables as predictors of placenta-mediated pregnancy complications: an extensive analysis / O. Lafalla, L. M. Esteban, A. C. Lou [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2019. – P. 1-11. – Doi:10.1080/14767058.2019.1611764.
12. Natarajan, G. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants / G. Natarajan, S. Shankaran // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33 (3). – P. 305-17. – doi:10.1055/s-0035-1571150.
13. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus // *Green-top Guideline*. – 2nd ed. – 2013. – № 31.
14. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study / F. P. Hadlock, R. B. Harrist, R. S. Sharman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 151 (3). – P. 333-7. – doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4.
15. Допплерометрическое исследование во время беременности. Клинические протоколы / О. Н. Вихарева, С. М. Воеводин, В. Н. Демидов [и др.]. – М. : Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2015. – 8 с.
16. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 32 (2). – P. 128-32. – <https://dx.doi.org/10.1002/uog.5315>.
17. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio / A. Ciobanu, A. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 53 (4). – P. 465-72. – <https://dx.doi.org/10.1002/uog.20157>.
18. Fenton 2013 Electronic Growth Chart. – Режим доступа: <https://peditools.org/growthchart2013/index.php> (дата обращения: 30.04.2021).
19. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозмболических осложнений в акушерстве : Клинические рекомендации (Протокол лечения). – Москва, 2018. – 47 с.
20. Курносенко, И. В. Внутриматочная инфекция у беременных женщин. Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогноз осложнений : дис. ... д-ра мед.наук / И. В. Курносенко. – Челябинск, 2017. – 268 с.
21. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : Клинические рекомендации : протокол лечения. – Москва, 2016. – 40 с.
22. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview / P. F. Chien, N. Arnott, A. Gordon [et al.] // *BJOG*. – 2000. – Vol. 107 (2). – P. 196-208. – Doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11690.x.
23. Неонатальные и постнеонатальные исходы при различных нарушениях фетоплацентарного кровотока / О. В. Троханова, Д. Л. Гурьев, Д. Д. Гурьева [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2018. – № 10 (154). – С. 10-17. – Doi: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-10-17.
24. Maternal Hypertension and Mortality in Small for Gestational Age 22- to 29-Week Infants / C. A. McBride, I. M. Bernstein, G. J. Badger, R. F. Soll // *Reprod Sci*. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 276-280. – Doi: 10.1177/1933719117711260.
25. Wilkerson, R. G. Hypertensive Disorders of Pregnancy / R. G. Wilkerson, A. C. Ogunbodede // *Emerg Med Clin North Am*. – 2019. – Vol. 37 (2). – P. 301-316. – Doi: 10.1016/j.emc.2019.01.008.
26. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: An update // *J Reprod Immunol*. – 2019. – Vol. 134-135. – P. 1-10. – Doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
27. Queensland Clinical Guideline: Term small for gestational age baby. – 2016. – Режим доступа: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0034/139939/g-sga.pdf (дата обращения: 30.04.2021).
28. Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies / A. Locatelli, P. Vergani, L. Toso [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2004. – Vol. 269 (2). – P. 130-3. – Doi: 10.1007/s00404-003-0525-6.
29. Горюнова, А. Г. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты / А. Г. Горюнова, М. С. Симонова, А. В. Мурашко // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2016. – № 3 (2). – С. 76-80.
30. Радзинский, В. Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмуралова. – М. : Status Praesens, 2018. – 800 с.
31. Маринкин, И. О. Клинико-патоморфологическое исследование плацентарной недостаточности при латентной микст-инфекции / И. О. Маринкин, И. О. Айдагулова, Т. М. Жорник // *Мед. и фармацевтические науки*. – 2012. – № 4. – С. 24-25.
32. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction / A. Spinillo, B. Gardella, L. Adamo [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2019. – Vol. 98 (12). – P. 1585-1594. – Doi: 10.1111/aogs.13699.
33. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis / S. A. Mastrolia, L. Novack, J. Thachil [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2016. – Vol. 116 (5). – P. 868-878. – Doi: 10.1160/TH16-02-0169.
34. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis / E. Mazarico, C. Molinet-Coll, R. J. Martinez-Portilla, F. Figueras // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2020. – Vol. 99 (2). – P. 167-174. – Doi: 10.1111/aogs.13730.

35. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 218 (2S). – P. S745-S761. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
36. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) : Клинические рекомендации (проект). – 2021. – Режим доступа: <https://disk.yandex.ru/d/o-PAWiESRUVifQ> (дата обращения: 30.04.2021).
37. Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction: a randomised trial / A. D. Stanescu, R. Banica, R. M. Sima, L. Ples // J Perinat Med. – 2018. – Vol. 46 (7). – P. 776-779. – Doi: 10.1515/jpm-2017-0184.
38. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse [et al.] // Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 116 (2 Pt 1). – P. 402-414. – Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.

Сведения об авторах

В. Ф. Долгушина — доктор медицинских наук, профессор
Н. К. Вереина — доктор медицинских наук
Ю. В. Фартунина
Т. В. Надвикова — кандидат медицинских наук

Information about the authors

V. F. Dolgushina — Doctor of Science (Medicine), Professor
N. K. Vereina — Doctor of Science (Medicine)
Yu. V. Fartunina
T.V. Nadvikova — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 14.05.2021; одобрена после рецензирования 09.08.2021; принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 14.05.2021; approved after reviewing 09.08.2021; accepted for publication 24.09.2021.