

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Долгова Надежда Сергеевна

**ПРЕДИКЦИЯ РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНОГО ПЛОДА
И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ
У НОВОРОЖДЕННЫХ**

3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Яворская Светлана Дмитриевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Михалев Евгений Викторович

Барнаул – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МАЛОВЕСНЫЙ ПЛОД: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, АНТЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПОСТНАТАЛЬНЫЕ РИСКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Вопросы эпидемиологии и классификации.....	13
1.2 Этиопатогенез формирования маловесного плода.....	17
1.3 Современные возможности прогнозирования и антенатальной диагностики рождения маловесного плода.....	21
1.4 Ближайшие и отдаленные последствия маловесности при рождении.....	29
1.5 Роль биомаркеров в ранней диагностике церебральных нарушений у новорожденных.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Этапы и дизайн исследования.....	39
2.2 Характеристика новорожденных и матерей, включенных в первый этап исследования.....	43
2.3 Методы обследования.....	46
2.3.1 Методы обследования беременных, новорожденных и детей первого года жизни.....	46
2.3.2 Методы определения биохимических маркеров.....	49
2.3.3 Гистологические методы исследования (морфофункциональная характеристика плацент)	50
2.4 Методы статистической обработки материала.....	50
ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА И ГРАВИДАРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНОГО ПЛОДА	53
3.1 Клинико-anamnestическая характеристика матерей групп сравнения (материнские факторы риска)	53

3.2 Особенности течения беременности и родов матерей, родивших маловесных доношенных новорожденных и с нормальной массой тела.	57
3.2.1 Клиническая характеристика течения беременности пациенток групп сравнения	57
3.2.2 Характеристика ультразвуковых и биохимических маркеров внутриутробного развития плодов групп сравнения	60
3.2.3. Особенности родоразрешения пациенток групп сравнения.....	63
3.2.4. Морфофункциональная и гистологическая характеристика плацент пациенток групп сравнения	63
3.3. Разработка математической модели прогнозирования рождения доношенного маловесного новорожденного	65
ГЛАВА 4. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУСЫ ДОНОШЕННЫХ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРИОД МЛАДЕНЧЕСТВА. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.	73
4.1 Характеристика антропометрических данных и психосоматического статуса доношенных маловесных новорожденных в период младенчества.....	73
4.2 Математическая модель ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных, создание программы ЭВМ.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Масса тела при рождении является одной из основных антропометрических характеристик новорожденных. Установлена прямая корреляционная связь между недостаточной (малой) массой тела при рождении и перинатальными осложнениями, включая показатели мертворождаемости, неонатальной заболеваемости и смертности с момента рождения и в течении всей последующей жизни человека [116].

По данным мировой научной литературы, маловесность при рождении имеет место примерно в 10% случаев от всех родов [72, 87, 104]. Частота данного акушерского осложнения зависит от социально-экономических особенностей и региона проживания будущих родителей [62, 164]. Установлено, что в экономически развитых странах доля маловесных к сроку гестации новорожденных составляет 3-10% от всех родов, в странах с низким и средним уровнем дохода – до 25% [72]. Существует мнение, что частота рождения маловесных новорожденных будет неуклонно расти в связи с ухудшением здоровья населения, расширением методов лечения бесплодия, наличием высокого уровня хронического стресса (физического и психического), несбалансированного питания (недостаток или избыток), табакокурения, недостатком или избытком нутриентов [4, 8].

Согласно современным дефинициям, под термином маловесный плод принято считать гетерогенную группу, включающую в себя задержку роста плода (ЗРП) и малый для гестационного возраста плод (МГВ) [21].

Новорожденные, малый вес при рождении которых обусловлен генетикой (40%), можно воспринимать как вариант нормы, они менее подвержены риску перинатальной заболеваемости и смертности, не требуют особого постнатального ухода [72]. Однако у большинства (60%) малых для гестационного возраста плодов, маловесность – это результат неблагоприятного влияния различных эпигенетических факторов, и такие новорожденные составляют группу

повышенного риска по перинатальной заболеваемости и смертности, неблагоприятным долгосрочным исходам в виде раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или задержке когнитивного развития [55, 97, 123].

По мнению многих ученых, несмотря на тщательно контролируемое ведение беременных в большинстве стран мира, предикция и антенатальная диагностика формирования и рождения маловесных плодов остается на достаточно низком уровне [47, 49, 111, 125]. В свою очередь, недооценка внутриутробного состояния таких плодов приводит к неадекватной акушерской и неонатологической тактике, способствует постнатальному прогрессированию церебральной дисфункции гипоксически-ишемического генеза и ухудшению психосоматического здоровья маловесных новорожденных в последующие годы жизни [43, 55, 123].

В связи с вышеизложенным актуальным является поиск новых, более точных методов предикции формирования и антенатальной диагностики рождения маловесного плода, что позволит выбрать оптимальный срок, место и способ родов, сократить число мертворождений в доношенном сроке беременности. В свою очередь, можно предположить, что ранняя (доклиническая) диагностика церебральной дисфункции гипоксически-ишемического генеза у данной группы новорожденных позволит улучшить перинатальные и долгосрочные исходы.

Степень разработанности темы исследования

Ко второму десятилетию XXI века накоплены многочисленные работы, посвященные многофакторности формирования маловесного плода, в том числе материнские, плацентарные, плодовые и генетические факторы, приводящие к снижению маточно-плацентарной перфузии и питания плода, а также фетальному эпигенетическому программированию заболеваний у детей, рожденных маловесными [33], однако весовой значимости каждого фактора в отдельности и их коморбидность не установлены.

В то же время, в современном акушерстве антенатальная предикция, клиническая и параклиническая диагностика маловесного плода, оценка его внутриутробного состояния остаются на достаточно низком уровне.

Для предикции последствий маловесности при рождении разработан ряд клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических методов диагностики [7]. Однако предлагаемые методы, как правило, имеют ряд ограничений использования в первые часы жизни новорожденного, нацелены на определение грубой патологии ЦНС, возникшей вследствие перенесенной хронической или острой гипоксии. Тест-систем (маркеров) ранних, субклинических, повреждений ЦНС у доношенных маловесных новорожденных, наличие которых могло бы оптимизировать постнатальный неонатологический уход в современной медицинской практике, отсутствуют.

Низкая частота предикции формирования и рождения маловесного плода, отсутствие методов ранней диагностики перинатальных нарушений гипоксически-ишемического генеза у данной группы новорожденных послужили основанием для проведения данной работы.

Цель исследования

Повысить эффективность предикции формирования и рождения маловесного плода, ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных новорожденных путем математического моделирования.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска и гравидарные предикторы формирования маловесного плода.
2. Оценить антропометрический и психосоматический статусы доношенных маловесных новорожденных в первый год жизни.
3. Установить значимость клинико-биохимических маркеров для ранней диагностики гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных маловесных новорожденных.
4. Создать математические модели антенатального прогнозирования формирования и рождения маловесного плода и риска развития гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы у новорожденных.

Научная новизна исследования

1. Установлены дополнительные факторы риска и предикторы формирования маловесного плода, разработана математическая модель прогнозирования формирования и рождения малого для гестационного возраста плода при доношенном сроке беременности.

2. Впервые показана диагностическая ценность и прогностическая информативность определения лактата в пуповинной крови для ранней диагностики гипоксически-ишемического поражения ЦНС у доношенных маловесных новорожденных (патент RU 2731537 C1 «Способ диагностики перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных с задержкой роста плода» 04.09.2020; заявка № 2020103439 от 27.01.2020 г.).

3. Разработана математическая модель прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных маловесных новорожденных с учетом комплексной оценки концентрации биохимических маркеров (лактат, нейронспецифическая энлаза, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа) (патент RU 2782800 C1, «Способ прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных новорожденных», 02.11.2022; заявка № 2022116779 от 21.06.2022 г.).

4. Создана программа для ЭВМ «Прогнозирование перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных новорожденных» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022681700, 16.11.2022. Заявка № 2022681221 от 08.11.2022 г.).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Дополнен спектр факторов риска и гравидарных (ультразвуковых) предикторов формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности, определена прогностическая значимость каждого фактора в отдельности и при их сочетании. Разработана математическая модель,

позволяющая с чувствительностью 90% и специфичностью 71% предсказать рождение маловесного плода при доношенном сроке беременности. Внедрение модели в практику позволит в группе риска оптимизировать тактику диспансерного наблюдения и выбора места и метода родоразрешения.

Установлено, что уровень концентрации лактата в пуповинной крови доношенных новорожденных выше 4,0 ммоль/л свидетельствует о клинически значимом остром/хроническом дистрессе плода. Определена прогностическая ценность совокупности таких биохимических маркеров, как лактат, нейронспецифическая энлаза, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа для ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных новорожденных, родившихся с малым весом к сроку гестации. На основании оценки уровня ряда биохимических маркеров (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энлаза) в пуповинной крови доношенных маловесных новорожденных разработана математическая модель (точность 71,8% и специфичность 87,1%), трансформированная в компьютерную программу, применение которой позволяет в первые часы жизни новорожденного прогнозировать риск наличия церебральной ишемии, своевременно поставить диагноз, оптимизировать постнатальный уход.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа проведена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор О. В. Ремнева). Период выполнения: 2016-2022 гг.

Для достижения поставленной цели сформулированы задачи, определен трехэтапный дизайн исследования: два ретроспективных и одно проспективное исследование.

Объектами исследования явились беременные женщины и их

новорожденные (380), из них доношенные маловесные новорожденные (280) и с нормальной массой тела (НМТ) (100); дети первого года жизни (100), родившиеся доношенными маловесными новорожденными (50) и с НМТ (50); биоматериал 62 доношенных новорожденных (венозная кровь из артерии пуповины). В работе были использованы клинические, функциональные, общеклинические, биохимические, иммуноферментные, энзиматические колориметрические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Математическая модель, включающая в себя коморбидность наиболее значимых факторов риска и гравидарных предикторов, позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать рождение маловесного плода при доношенном сроке беременности (чувствительность 90%, специфичность 71%).

2. Доношенные маловесные новорожденные в период младенчества составляют группу риска по задержке физического и психомоторного развития, заболеваниям органов дыхания.

3. Концентрация биохимических маркеров (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа и нейронспецифическая энолаза) может быть рассмотрена в качестве ранних маркеров церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных. Применение компьютерной программы, созданной на основе математического моделирования, позволяет оценить риск развития гипоксически-ишемических поражений ЦНС у новорожденных в первые часы жизни (чувствительность метода 71,8%, специфичность 87,1%).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций определены: объем единиц наблюдения, использованием методов математического анализа, обработка данных с помощью методов современной медицинской статистики. Статистический анализ реализован с помощью пакета прикладных программ SigmaPlot 12.5 (Systat Software, 2011).

Основные положения диссертационного исследования оформлены в виде практических рекомендаций, которые апробированы и внедрены в клиническую практику КГБУЗ «Родильный дом №2, г. Барнаул» (женская консультация №2 и стационар).

Основные положения диссертационного исследования включены в образовательные программы ординатуры, постдипломного образования кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XVIII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (2016, Барнаул); Всероссийской конференции с международным участием акушеров-гинекологов «60 лет на страже здоровья матери и ребенка», посвященной 60-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМУ (2017, Барнаул); XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (2018, Кемерово); IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (2018, Новосибирск); XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (2018, Сочи); Краевой научно-практической конференции «Современные проблемы акушерско-гинекологической практики и пути их решения» (2018, Барнаул); XX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (2018, г. Барнаул); V Всероссийской научно-практической конференции «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (2022, Барнаул); XXIV городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (2022, Барнаул); научно-практической конференции «День науки в АГМУ» (2023, Барнаул).

Апробация работы проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 3 от 07.02.2023 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень, рекомендованных ВАК российских рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 – в журнале базы SCOPUS; получено 2 свидетельства о регистрации базы данных «Оценка пренатальных и постнатальных маркеров формирования задержки роста плода и перинатальных поражений центральной нервной системы» (RU 2019621010, 07.06.2019. Заявка № 2019620899 от 28.05.2019.) и «Особенности физического и психического развития первого года жизни доношенных новорожденных с задержкой роста плода» (RU 2021623266, 28.12.2021. Заявка № 2021623252 от 21.12.2021); 2 патента на изобретение «Способ диагностики перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных с задержкой роста плода» (RU 2731537, 04.09.2020. Заявка № 2020103439 от 27.01.2020) и «Способ прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных новорожденных» (RU 2782800, 02.11.2022. Заявка № 2022116779 от 21.06.2022.); 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ «Прогнозирование перинатальных поражений центральной нервной системы у доношенных новорожденных» (RU 2022681700, 16.11.2022. Заявка № 2022681221 от 08.11.2022) (Приложение 1).

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад соискателя: личное участие в выполнении всех этапов исследовательской работы. Планирование диссертационного исследования, включая формулировку основной идеи и определение методологии исследования, проведено совместно с научным руководителем. Диссертантом лично проанализированы научные печатные работы, размещенные в отечественных и зарубежных гайдлайнах по изучаемой теме; проведен анализ медицинской

документации, сформированы базы данных, проведен их анализ и статистическая обработка. Диссертант принимал участие в введении родов у пациенток, включенных в исследование (через естественные родовые пути\ кесарево сечение), осуществлял забор пуповинной крови для определения уровня биомаркеров у маловесных новорожденных на проспективном этапе исследования. Совместно с научным руководителем осуществлена систематизация и интерпретация полученных результатов, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 3, 4, 6 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

Структура и объем диссертации

Диссертация оформлена по стандартной схеме. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемых сокращений, списка литературы, приложений. Работа изложена на 134 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 таблицами и 6 рисунками. Список литературы состоит из 186 источников, преимущественно изданных в последние 5 лет (39 отечественных и 147 зарубежных авторов).

ГЛАВА 1

МАЛОВЕСНЫЙ ПЛОД: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, АНТЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПОСТНАТАЛЬНЫЕ РИСКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Вопросы эпидемиологии и классификации

По данным современной мировой научной литературы, маловесность при рождении имеет место примерно в 10% случаев от всех родов [18, 72, 87, 104].

Частота рождения новорожденных с недостаточным для срока гестации массой тела зависит от многих факторов: этноса, социально-экономических особенностей жизни будущих родителей, региона их проживания [62, 164]. Установлено, что в экономически развитых странах доля маловесных к сроку гестации новорожденных составляет 3-10% от всех родов, в странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель достигает 25% [72]. Если мы посмотрим данный показатель с привязкой к конкретному региону проживания, то частота встречаемости маловесности при рождении в США составляет 10%, в странах Европы колеблется от 3,0% (Исландия) до 8,8% (Кипр). Примерно 30 миллионов младенцев в год рождаются маловесными в регионах с ограниченными экономическими ресурсами, при этом на страны Азии приходится до 75%, на страны Африки – 20%, Латинской Америки – 5% [116]. В ряде работ указано, что средняя частота маловесности при доношенном сроке гестации в России составляет 24%, а при недоношенности – 18-40% и в динамике не снижается [34, 39].

В настоящее время существует предположение, что частота рождения маловесных новорожденных будет неуклонно расти. Основные причины – ухудшение общего здоровья населения и высокий уровень хронического стресса (физического и психического); несбалансированное питание (недостаток или избыток), ассоциированное с дисбалансом витаминов и микронутриентов; увеличение числа людей с патологическими зависимостями; расширение методов

лечения бесплодного брака и внедрение в медицину методов, снижающих частоту реализации естественного отбора [4, 8].

Говоря о маловесности при рождении, следует отметить, что это достаточно гетерогенная группа новорожденных. Исторически сложилось значительное несоответствие в терминах и определении понятий для классификации новорожденных, которые внутриутробно не достигли своего внутреннего потенциала роста.

Первоначально, до того, как ультразвуковое исследование стало доступным и рутинным методом диагностики, для детей, рожденных с массой тела менее 2500 грамм, независимо от предполагаемого срока гестации, педиатрами использовался термин «недоношенность» [108, 118].

В 1961 г. впервые был описан процесс задержки внутриутробного развития, признав, что рост плода может быть затруднен внутриутробно, и что иногда дети рождаются с массой тела при рождении, намного меньшей, чем ожидаемая масса тела при рождении для их гестационного возраста. В акушерстве достаточно долгое время присутствовал термин «задержка внутриутробного развития плода». Однако поскольку «внутриутробный» относится к месту, а не к плоду, который страдает в матке матери, и тот факт, что «отставание в развитии» предполагает возможность наверстывания в будущем, стали считать, что более точным будет термин «задержка роста плода» [72].

С 2016 года этот термин получил широкое распространение и все чаще используется в научных исследованиях и в клинической практике. Однако следует отметить ещё ряд нюансов, касающихся терминологии. Так некоторое время два термина «задержка роста плода» (ЗРП) и «малый для гестационного возраста плод» являлись взаимозаменяемыми [73, 98, 104]. Позднее стало ясно, что эти термины не совсем однозначны.

Согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), когорта маловесных новорожденных объединена в группу «замедленный рост и недостаточность питания плода» (P05). Группа условно разделена на подгруппы: «маловесный» для гестационного возраста плод – масса тела ниже, а длина тела

выше 10 перцентиля для гестационного возраста (P05.0); малый размер плода для гестационного возраста (P05.1) – масса тела и длина тела ниже 10 перцентиля для гестационного возраста; недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста (P05.2) – новорожденный, у которого нет снижения массы тела, но присутствуют признаки недостаточности питания (сухость, шелушение кожи, отсутствие/снижение подкожной клетчатки); замедленный рост плода неуточненный (P05.9) [19].

Согласно действующему клиническому протоколу «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» рекомендуется дифференцировать всех маловесных плодов/новорожденных в две группы [21]:

Малый для гестационного возраста плод – плод, размеры которого ниже предопределенного порогового значения для соответствующего гестационного возраста, но низким риском перинатальных осложнений (плод со значения ПМП/ОЖ в интервале от 3-го до 9-го перцентиля в сочетании с нормальными показателями кровотока по данным УЗ-доплерографии и динамикой прироста ПМП и/или ОЖ).

Задержка роста плода (ЗРП) – акушерское осложнение, характеризуемое замедлением показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) <10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии или значения ПМП и/или ОЖ <3-го перцентиля.

Задержка роста плода (ЗРП) может быть классифицирована как ранняя или поздняя в зависимости от времени начала отставания внутриутробного роста плода.

Ранняя ЗРП (<32 недель) связана с существенными изменениями при имплантации хориона, часто связана с преэклампсией, аномальными результатами доплерографии пупочной артерии, высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью.

Поздняя ЗРП (≥ 32 недель) характеризуется небольшим дефицитом плацентации, что приводит к легкой гипоксии и требует незначительной адаптации

сердечно-сосудистой системы, и с меньшей вероятностью связана с преэклампсией и изменениями в доплеровском исследовании пупочной артерии, перинатальная заболеваемость и смертность ниже [54, 87, 164].

Зачем нужны выше представленные различия и четкое определение когорты пациентов?

На сегодняшний день установлено, что задержка роста плода ассоциирована с каждым вторым случаем антенатальной смерти, без наличия видимых причин, и это в 6 раз выше, чем вероятность мертворождения в доношенный срок гестации [56, 107]. По данным ряда авторов, мертворождение после 34 недель гестации в большинстве случаев связано с маточно-плацентарной дисфункцией, что также имеет место при ЗРП [87, 127, 179]. Неудивительно, что, по данным ряда авторов, страны-лидеры по абсолютным показателям внутриутробной и неонатальной смертности такие же, как и по ЗРП: Индия, Пакистан и Нигерия [48, 175]. Еще более высокий риск смертности новорожденных с ЗРП выходит за пределы неонатального периода. Данные из Швеции показывают, что отношение рисков смерти до 18 лет составляет 1,37 (95% ДИ 1,28-1,47), а для новорожденных, рожденных <3-го центиля увеличивается до 2,61 (95% ДИ 2,19-3,10) [171]. Кроме того, в метаанализе, посвященном оценке отдаленных последствий ЗРП, было показано снижение показателя здоровья этих детей не только в период новорожденности, но и во все остальные периоды жизни [97].

Накопленные знания о высокой антенатальной и постнатальной смертности при ЗРП, неблагоприятному постнатальному прогнозу определило современную акушерскую и неонатологическую тактику ведения беременных с ЗРП и их новорожденных: ранняя диагностика, досрочное родоразрешение, активный постнатальный уход [82, 164].

В свою очередь, отношение к группе маловесных к сроку гестации плодов до сих пор остается неопределенным и дискуссионным вопросом. Причина этого в том, что в данную когорту новорожденных входят как плоды, имеющие конституционально (генетически детерминированный) малый размер, так и плоды,

которые из-за различных причин не достигли своего потенциала роста и оптимальных антропометрических показателей к сроку родов [71, 126].

Ряд ученых высказывает мнение, что на долю генетически (конституционально) детерминированных маловесных плодов, приходится не более 40% от всех новорожденных, родившихся с малым весом относительно своего гестационного возраста. И только таких новорожденных можно воспринимать как вариант нормы, именно они менее подвержены высокому риску перинатальной заболеваемости и смертности и не требуют особого постнатального ухода [72, 122]. В тоже время большая часть маловесных к сроку гестации плодов является результатом неблагоприятного влияния ряда эпигенетических факторов, и новорожденные с малым весом при рождении могут иметь повышенный риск перинатальной заболеваемости и смертности, неблагоприятных долгосрочных исходов, таких как сердечно-сосудистые заболевания и/или когнитивные расстройства во взрослой жизни [55, 97, 123, 176, 177].

Решению данного вопроса возможно могло бы способствовать внедрение в неонатологическую практику определение генетического паспорта всех маловесных доношенных плодов, что позволило бы уже в первые часы после рождения определить маловесного новорожденного в ту или иную группу, составить постнатальный прогноз его развития и определить тактику постнатального ухода. Однако в настоящее время скрининга на выявление генетической маловесности в акушерской практике не существует, что требует от акушеров и неонатологов разработки и внедрения в практику иных технологий для выявления группы истинно маловесных плодов, которые во внутриутробном периоде развития из-за разных неблагоприятных факторов не смогли достичь своего потенциального роста и составляют группу риска по нарушениям физического и психомоторного развития в постнатальном периоде.

1.2 Этиопатогенез формирования маловесного плода

Известно, рост плода зависит от многих факторов: материнских (возраст, социально-экономическое положение, этническая принадлежность, соматическая

патология, дефицит фолиевой кислоты, вредные привычки и др.), плацентарных (инфаркт, аномалия развития, аномальная имплантация, инфекционный плацентит) и фетальных (конституциональные особенности, пол, хромосомные aberrации, врожденные аномалии, инфекции во время беременности) [8, 9, 62, 87].

Проект INTERGROWTH-21st (IG-21) предоставил доказательства того, что размер плода не связан с этнической принадлежностью, и в рамках этого проекта был разработан международный стандарт веса плода, основанный на проспективных сонографических измерениях, представлена новая формула расчета предполагаемого веса плода [41, 106, 107].

Напротив, такие эпигенетические факторы, как, например, соматическая патология матери, оказывающее повреждающее влияние на функцию эпителиальных клеток (артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания почек, системная красная волчанка и др.) или климатические условия проживания будущих родителей могут повысить риск формирования плацентарной дисфункции и формирования маловесного плода [87].

Однако систематизация факторов риска формирования маловесного плода в настоящее время отсутствует. Неизвестна частота встречаемости и вес каждого фактора в формировании данного патологического синдрома. Не разработаны региональные шкалы прогноза формирования и рождения маловесного плода [62, 72, 92, 100, 129, 133].

В оптимальных условиях плод растет в соответствии с собственным внутренним потенциалом роста, определяемым генетическими и эпигенетическими факторами. Плод может быть маленьким по сравнению с эталоном или стандартом для популяции, но соответствовать своему внутреннему потенциалу роста. Однако, чем значительнее отклонение от порога нормы, тем больше вероятность того, что в основе наблюдаемой маловесности лежит патологический процесс. Скорость роста плода определяется в течение заданного интервала времени и обычно представляется как отклонение от графиков линейной скорости роста [88, 115].

С точки зрения скорости роста плода и индивидуальных биометрических измерений, первичный пик роста плода (окружность живота, окружность головы, длина бедра) происходит в 13, 14, 15 и 16 недель гестации. Второй скачок – в период 19-22 и 27-31 недели внутриутробного роста соответственно. В целом нормальный рост плода при одноплодной беременности увеличивается примерно с 5 г/день в 14-15 недель беременности до 10 г/день в 20 недель, достигая пика в 32-34 недели (30 до 35 г/день), после чего темпы роста снижаются [89, 145].

Общим патофизиологическим механизмом аномального роста генетически полноценного плода является плацентарная дисфункция, возникающая из-за недостаточной трансформации спиральных артерий матки в ранние сроки гестации, что впоследствии привело к мальперфузии сосудов матери [179]. При наличии последних, из-за высокого сопротивления кровотоку в плодово-плацентарном сосудистом русле, уменьшенной поверхности ворсин (гипоплазия), вторичного повреждения и инфарктов плаценты, растущий плод в недостаточном количестве получает кислород и питательные вещества, что и приводит к формированию маловесного плода [60, 103].

Кроме мальперфузии сосудов матери, существует множество и других причин формирования плацентарной дисфункции [184]. Так, по данным научной литературы, в 20% случаев основной причиной плацентарной дисфункции и аномального роста плода является инфекционная патология [8, 12, 13, 14, 62].

Срок начала торможения роста плода обуславливает как различия клинических проявлений патологии со стороны матери, так и определяет краткосрочные и долгосрочные неонатальные исходы [84].

Оптимальный порог гестационного возраста, который дифференцирует раннюю и позднюю формы задержки роста плода и формирования маловесности, был установлен не сразу [87]. Savchev et al. попытались установить пороговое значение, используя неонатальный исход, и определили, что срок 32^{0/7} недель для постановки диагноза является наиболее оптимальным [46]. С ними согласны и другие авторы, считая, что именно 32 недели беременности – общепринятый порог

для определения поздней ЗРП. Данное пороговое значение подтверждено консенсусом, основанным на процедуре Delphi [68].

Однако для предикции постнатальных осложнений важно не только установить время начала замедления роста плода, но и определить вариант маловесности, что на сегодняшний день является весьма проблематичным.

Считается, что при торможении роста плода наблюдается уплощенная кривая роста, т. е. «пересечение центилей», плоды демонстрируют рост ниже 10-го перцентиля, т. е. они «небольшие для гестационного возраста». В то же время уплощенная кривая роста, характерная для ЗРП, может проявляться и у плодов с предполагаемой массой тела выше 10-го перцентиля, особенно в третьем триместре [75].

Если говорить о маловесных к сроку гестации плодах, то эти плоды растут линейно и, как правило, не проявляют других параметров дистресса. Однако следует отметить, что, чем ниже перцентиль, тем выше риск заболеваемости и смертности у малого для гестационного возраста плода, даже несмотря на постоянный процентильный рост в динамике [140].

Известно, что как раннее, так и позднее начало замедления роста плода обусловлено дисфункцией плаценты, но неизвестно, связаны ли эти два варианта развития событий с одним и тем же типом плацентарной патологии. Известно, что плацентарная недостаточность при раннем ЗРП связана с гистологическими признаками аномальной ранней имплантации [111]. Неясно, является ли позднее торможение роста плода легкой формой аномальной имплантации плаценты на ранних сроках беременности или обусловлена вторичным повреждением плаценты, возникающим уже во второй половине беременности. Уже существуют данные, подтверждающие, что плацентарная дисфункция при поздней форме задержки роста плода у большинства пациенток ассоциирована с аномальными данными доплерографии в третьем триместре беременности, тогда как ранее у них были нормальные показатели кровотока [54].

Роды – важный период для постнатальной жизни любого новорожденного. Установлено, что во время родов сокращения матки, в условиях плацентарной

дисфункции и внутриутробно страдающего плода, могут привести к развитию гипоксических инсультов и асфиксии, поскольку устойчивость маловесных плодов к родовому стрессу значительно ниже, чем у нормовесных [22, 72].

Таким образом, на данный момент времени отсутствует систематизация факторов риска формирования маловесного плода, неизвестна частота встречаемости и вклад каждого фактора в формировании данного акушерского феномена, четко не разработаны методы антенатальной предикции варианта развития задержки роста плода и формирования маловесности.

1.3 Современные возможности прогнозирования и антенатальной диагностики рождения маловесного плода

В настоящее время основной клинической стратегией определения роста внутриутробного плода является измерение высоты стояния дна матки (ВДМ) и ультразвуковое исследование для тех, у кого низкие размеры ВДМ по отношению к сроку гестации, или для тех, у кого есть факторы риска задержки роста плода [70, 72].

Измерение высоты стояния дна матки и её оценка со сроком гестации является наиболее устойчивой методикой классического акушерства, применяемой и в современной акушерской практике. В то же время, в ходе проведения крупномасштабных исследований, было установлено, что прогностическая ценность традиционного метода серийных измерений ВДМ для выявления группы беременных с малым для гестационного возраста плодом составляет не более 20-30% [96, 106, 165]. Однако следует сказать, что исследование ряда других авторов показало, что эффективность измерения ВДМ в прогнозировании рождения маловесных новорожденных увеличивается с гестационным сроком, но значимо не отличается от приемов Леопольда (RR1,32, 95% ДИ 0,92-1,90) [118].

Известно, что на чувствительность этого метода могут влиять различные факторы, такие как индекс массы тела беременной, паритет, объем мочевого пузыря матери и индекс амниотической жидкости [96, 112, 165]. С ростом

ожирения в мире чувствительность данного метода, вероятно, будет снижаться еще больше [96]. Однако, поскольку этот метод оценки экономичен и уже повсеместно является обязательным для обычного акушерского обследования, Кокрановские обзорщики советуют продолжать его использовать [175].

В 1958 году были опубликованы первые ультразвуковые изображения плода. Визуализация плода в утробе матери позволила антенатально обнаружить определенные его состояния, в том числе оценить динамику его внутриутробного роста. В 1971 г. был разработан первый график цефалометрии с 13 до 40 недель, который использовался для выявления плода с задержкой роста, показывая снижение роста бипариетального размера в третьем триместре беременности. Серийная цефалометрия на долгие годы стала стандартным методом оценки роста плода в развивающихся странах [72].

Спустя некоторое время была продемонстрирована ценность рутинного сканирования акушерской популяции для точного датирования срока гестации, что, в свою очередь, стало и ключом в оценке роста плода, поскольку вес плода неразрывно связан с гестационным возрастом [161].

С восьмидесятых годов прошлого столетия по настоящее время, стандартный биометрический анализ измерения плода включал: определение окружностей головы и живота, длины бедренной кости. Все показатели включены в формулу для предсказания веса и роста плода в соответствии с моделями Hadlock и коллег [114, 115].

В период 1995-2009 гг. два перинатальных центра на юге Швеции предлагали плановое ультразвуковое исследование на сроке 32-34 недели беременности 99 265 женщинам с одноплодной беременностью. Из них 59 452 прошли ультразвуковое исследование в плановом порядке, остальным 24 868 беременных ультразвуковое исследование проводилось только по показаниям. Из них 5792 (23%) прошли ультразвуковое исследование в сроке гестации 32-36 недель. В ходе исследования было показано, что плановый скрининг в третьем триместре, по прогностической способности расчетной массы плода для прогнозирования формирования

маловесного плода, достаточно высок: среди всех беременных – 34,3%, в группе риска 96,6% [58].

В это же время были разработаны сканеры, работающие в режиме реального времени, и они стали широко доступны для клиницистов. В течение одного-двух десятилетий было разработано большое количество эталонных карт.

Ряд исследователей установили, что примерно 85% маловесных новорожденных рождаются в срок гестации более 37 недель, прогностическая ценность рутинного УЗИ для рождения маловесного плода прогрессивно увеличивается со сроком беременности, так в 36 недель она значимо выше, чем в 32-33 недели гестации [153]. A. Ciobanu et al. (2019) показали, что в 35 и 36 недели беременности площадь под кривой (AUC) измерений расчетной массы плода составила 0,883, а за 2 недели до родов (AUC) достигла 0,933 [155, 156, 163].

Аntenатально для прогнозирования рождения маловесного новорожденного, согласно ультразвуковым данным рекомендуется произвести расчет массы плода [67, 139, 173, 178]. Большинство формул расчетной массы плода показывают сильную корреляцию между расчетной массой тела и фактической массой тела при рождении [67, 154]. Площадь под кривой (AUC) для прогнозов, основанных на измерениях предполагаемой массы во второй половине беременности составляет 0,69 ~ 0,72 [130, 154, 167].

По мнению ряда авторов, на сегодняшний день ультразвуковое измерение окружности живота и расчет веса плода являются лучшими взаимозаменяемыми предикторами рождения маловесного плода [41, 63, 67, 139]. Однако высказываются предположения, что из-за сложности вычисления, расчетная масса плода для диагностических целей вообще не нужна. Без значимого уменьшения точности предикции можно ограничиться только измерением окружности живота [63].

До сих пор усеченный метод предикции не получил широкого распространения из-за малого количества исследований по стандартизации параметров плода к определенному сроку гестации. Еще один спорный вопрос: является ли этническая принадлежность основным фактором, определяющим рост

плода? Если да, то клиницисты должны отдавать предпочтение стандартам, основанным на их собственной популяции [41, 63, 107, 149].

Существует мнение, что еще одним методом, который может улучшить прогноз рождения маловесного новорожденного и неблагоприятных перинатальных исходов, может быть динамическая оценка скорости роста плода. Первично, Karlsen et al. выполнили серийные ультразвуковые исследования 211 беременностей с подозрением на малый для гестационного возраста плод и сообщили, что скорость роста повысила прогностическую эффективность прогноза неблагоприятного перинатального исхода, основанного на поперечных измерениях биометрии плода [150]. Однако в дальнейшем ряд ученых показал ошибочность такого предположения [186].

Наряду с совершенствованием метода ультразвуковой фетометрии в акушерстве быстро развивалась методика ультразвуковой доплерографии. Многие сосуды, в том числе маточные, пупочные артерии и средняя мозговая артерия могут быть оценены на протяжении всей беременности [31, 50, 53, 76, 165]. Скорость кровотоков, в свою очередь, позволяет оценить фактическую функцию плаценты. Аномальные потоки можно использовать для выявления плода, недополучающего кислород и питательные вещества [119, 120, 121, 174].

Самое раннее доплеровское исследование маточных артерий показало, что частота прогнозирования маловесного плода составила 15,4%, тогда как частота прогнозирования ранней ЗРП была значимо выше и составила 39,2% [95]. Многие исследования демонстрируют взаимосвязь между маточно-плацентарной недостаточностью и последующим повышением импеданса в артериях пуповины. Пупочные артерии являются важным связующим звеном между системой крови матери и системой крови плода [168, 172, 185]. Ряд авторов показали, что медиана пульсационного индекса пупочной артерии линейно снижалась с гестационным возрастом от 20 до 42 недель, а аномально низкий пульсационный индекс пупочной артерии мог быть связан с неблагоприятными исходами беременности [90, 157, 162, 181]. Одним из самых ранних феноменов формирования задержки роста плода и

формирования маловесности являются аномальные волны скорости потока пупочной артерии [158].

Средняя мозговая артерия является источником кровоснабжения головного мозга, и изменения кровотока в ней объективно свидетельствуют о состоянии мозгового кровообращения плода. Сообщалось, что в нормальном состоянии плода значение индекса резистентности снижалось до 0,67 в третьем триместре, на 40-й неделе гестации среднее систолическо-диастолическое соотношение составляло 3,5 [128, 157].

Ранней реакцией на плацентарную дисфункцию является перераспределение кровотока в системе гемодинамики плода. Кровоток выборочно перенаправляется к наиболее важным органам, включая сердце, мозг и надпочечники. Это явление получило название «мозгосберегающий эффект» и может выражаться в виде аномального цереброплацентарного соотношения (соотношение между пульсационным индексом пупочных артерий и среднемозговой артерией плода). Низкое цереброплацентарное соотношение отражает перераспределение сердечного выброса в головной мозг. Другие органы могут выборочно лишаться кровотока, например, почечные артерии, что объясняет феномен маловодия [45, 158]. По сравнению с доплерографией средней мозговой артерии или артерии пуповины, определение цереброваскулярного соотношения значительно повышает точность прогнозирования неблагоприятного исхода, в виде прогрессирующей задержки роста плода, интранатального дистресса, послеродовых проблем с кровообращением и перинатальной смертностью у доношенных плодов [105].

Вышеуказанные технологические разработки привели к тому, что визуализация в режиме реального времени и цветная доплерография плодово-плацентарного кровотока были включены в рутинную акушерскую практику для оценки роста плода и его внутриутробного состояния. Полученные с помощью новых технологий результаты стали определять выбор тактики ведения беременности, срока и способа родоразрешения.

Однако, несмотря на ряд усовершенствований, представленные выше методики сами по себе для диагностики и предикции рождения маловесного плода остаются малочувствительными и низко специфичными [40, 44, 77, 148, 151, 152]. Доказано, что универсальный ультразвуковой скрининг предполагаемой массы плода имеет чувствительность 68-77% (масса тела при рождении ≤ 3 -го центиля) при частоте ложноположительных результатов 5-13%, селективный (в группе риска или при акушерских осложнениях) – обладает чувствительностью 29-32%, частота ложноположительных результатов составляет 3% [69, 165, 166].

В свою очередь, авторы Кокрейновского обзора, посвященному использованию доплеровского измерения в любой клинической ситуации, охватывающий немногим более 10 000 женщин, пришли к выводу, что ультразвук не может быть самостоятельным методом оценки роста плода [72].

Таким образом, поиск новых методов предикции формирования и рождения маловесного плода остается актуальной задачей научных исследований в акушерстве.

Еще один важный момент для обсуждения – это методы антенатальной дифференциальной диагностики задержки роста плода и маловесности.

В 2016 году эксперты в области антенатальной диагностики задержки роста плода с помощью процедуры Delphi установили набор диагностических тестов, которые, кроме биометрических измерений, включали и параметры плацентарной функции. Они определили, что включение в расчет показателей функционирования плаценты позволяет дифференцировать истинную ЗРП от маловесных плодов. Размер плода менее третьего перцентиля является изолированным критерием для определения ЗРП в любом гестационном возрасте. Также принимается во внимание, что маленькие плоды размером между 3-м и 10-м перцентилем могут быть здоровыми при отсутствии других показателей, указывающих на плацентарную дисфункцию [68, 72].

Ряд авторов предлагает использовать для оценки роста плода показатель отношения трансможечкового диаметра к окружности живота (TCD/AC). Их предложение основано на следующих фактах: мозжечок относительно устойчив к хронической гипоксии за счет централизации кровотока (мозгосберегающий

эффект), а задержка роста плода оказывает минимальное влияние на его размер; окружность живота, наоборот, отражает размеры печени и объем подкожной клетчатки, претерпевающих значимые изменения в условиях хронической гипоксии [80,86].

Новые методы оценки оксигенации плода *in vivo*, такие как эффект зависимости от уровня кислорода в крови с помощью магнитного резонанса, в настоящее время исследуются в рамках проекта «Плацента человека», спонсируемого Национальным институтом здравоохранения [72, 146].

Есть мнение, что диаметр пупочной вены, правой воротной вены и воротного синуса, определенные с помощью УЗИ во время рутинного исследования уже на 20-22-й неделе беременности, могут использоваться в качестве ранних, еще до возникновения задержки скорости роста окружности живота и расчетной массы плода, предикторов формирования и рождения маловесного новорожденного. Согласно результатам некоторых исследований, уменьшение диаметра пупочной вены менее 2,15 мм, выявленный на 20-22-й неделе беременности, позволяет прогнозировать формирование и рождение маловесного новорожденного с чувствительностью метода 91,8%, специфичностью 43,7% [83].

Вместе с тем исследование Simeonova et al. показало, что у малых для гестационного возраста плодов изменения диаметра пупочной вены могут возникать во втором триместре и исчезнуть в третьем триместре беременности [170].

По данным E. Fatihoglu et al. (2020), в третьем триместре беременности в качестве предикторов формирования маловесного плода можно использовать либо диаметр правой воротной вены: показатель менее 2,15 мм является предиктором формирования малого для гестационного возраста плода (чувствительность – 91,8%, специфичность – 43,7%) [78], либо диаметр воротного синуса: менее 2,05 мм прогнозирует формирование малого для гестационного возраста плода (чувствительность метода – 63,9%, специфичность – 65,6%) [83].

Высказывается предположение, что одним из подходов, направленных на улучшение прогностической эффективности ультразвукового сканирования для

предикции рождения маловесного новорожденного, необходимо сочетание расчета предполагаемой массы плода с демографическими данными и историей беременности будущей матери. Так, в исследованиях А. Ciobanu et al. (2019) сообщалось о том, что при добавлении материнских факторов риска прогноз рождения маловесного новорожденного повысился с 63% до 67% [155].

По мнению других современных ученых, дальнейшее улучшение прогноза и повышение его до 70% и выше может быть достигнуто при добавлении в формулу расчета значений уровней плацентарного фактора роста, индексов пульсации маточных и средней мозговой артерий плода [94, 153].

В настоящее время существует неоднозначное отношение к прогностической значимости формирования маловесного плода уровня таких биохимических маркеров, как β -ХГЧ и PAPP-A. Согласно ряду исследований, низкий или высокий уровень β -ХГЧ и PAPP-A ассоциируется с неблагоприятными перинатальными исходами [93, 124]. Другие ученые считают, что сочетание доплерометрии маточных артерий с определением в крови уровня PAPP-A в ранние сроки гестации для предикции формирования маловесности значимости не имеют [99,145].

Основным направлением акушерской тактики при диагностике маловесного плода является решение о сроке и способе родоразрешения. При ранней задержке роста плода тактика ведения («простой диагноз - сложное ведение») зависит от соотношения риска недоношенности и риска гипоксии плода; при поздней задержке роста плода («трудный диагноз - простое ведение») клинической задачей является дифференциальная диагностика плодов, испытывающих гипоксию (ЗРП) и маловесных плодов, развивающихся при достаточном поступлении кислорода и низким риском гипоксии [69, 75].

Известно, что при постановке диагноза ЗРП практикуется досрочное родоразрешение [54, 164]. С другой стороны, ненужные ятрогенные преждевременные роды у женщин с маловесными, но здоровыми младенцами связаны с низким абсолютным риском послеродовой заболеваемости, но могут приводить к значительным социальным последствиям. Исследование DIGITAT не показало различий в первичном исходе краткосрочной перинатальной

заболеваемости у новорожденных пациенток с подозрением на ЗРП, родоразрешенных в 37 недель гестации в сравнении с теми, кто выбрал выжидательную тактику, до срока спонтанных родов. Однако большее количество плодов в группе матерей, избравших выжидательную тактику ведения, при рождении имели самые низкие показатели массы тела, составляли группу повышенного риска по развитию поздних осложнений [79].

Широко обсуждается вопрос, где должны проходить такие роды. Понятно, чтобы обеспечить немедленную и постоянную помощь новорожденным, имеющих малый вес относительно своего гестационного возраста, с целью улучшения перинатальных исходов, роды должны проводиться в условиях перинатального центра с отделением интенсивной терапии новорожденных и опытной неонатологической бригадой [111], однако для этого необходима антенатальная диагностика.

Таким образом, предикция и своевременная антенатальная диагностика маловесных плодов позволяет рационально выбрать срок, место и способ родоразрешения, уменьшить период внутриутробного страдания, предотвратить смерть плода, улучшить перинатальные исходы. Однако показатель антенатальной предикции рождения маловесного новорожденного на сегодняшний день не превышает 21-50% [78], а используемые в современной акушерской практике методы предикции и диагностики маловесного плода не совершенны, обладают низкой чувствительностью и специфичностью.

1.4 Ближайшие и отдаленные последствия маловесности при рождении

Неблагоприятная внутриутробная среда является пусковым эпигенетическим механизмом формирования фетального программирования, которая предрасполагает маловесных новорожденных к формированию патологических состояний в перинатальном и раннем неонатальном периоде: респираторного дистресс-синдрома, легочного кровотечения или гипертензии, гипотермии, гипогликемии, полицитемии, сепсиса, перинатальной асфиксии, мекониальной

аспирации, некротизирующего энтероколита, мекониальной непроходимости, гематологических и метаболических нарушений [61,116].

Повреждение головного мозга у детей с малым весом при рождении является основным фактором, способствующим заболеваемости и смертности во всем мире. Неблагоприятные исходы варьируют от легких нейроповеденческих расстройств и проблем с обучением, до развития грубых нарушений со стороны нервно-психического статуса, включая развитие детского церебрального паралича и/или эпилепсии, прочих когнитивных и психических расстройств [55, 97, 108, 123, 134,143, 144].

Рост плода является энергозатратным процессом, и когда оксигенация мозга нарушается, процессы формирования мозговых структур плода могут быть изменены, включая нейрогенез, синаптогенез и миелинизацию [134].

В течение третьего триместра беременности, примерно с 28 недель гестации, нейрогенез завершается, а нейрональная сложность расширяется за счет роста аксонов и дендритов, их ветвления, образования миелина [74, 101, 109]. Есть данные, что рост плода и траектория роста головного мозга взаимосвязаны. Нарушение роста плода в период внутриутробного развития оказывает пагубное влияние на формирование общего объема и серого вещества головного мозга. В ряде исследований было показано, что объём серого вещества у доношенных маловесных новорожденных на 28% меньше, чем у нормовесных [134].

Снижение объема серого вещества головного мозга обусловлено преимущественно потерей клеток и уменьшением роста нейритов – выживших нейронов, нарушаются локальные сети между ячейками, изменяются левые и правые внутрислоушарные и межполушарные связи, что в дальнейшем может привести к нарушению формирования когнитивных и поведенческих реакций у ребенка [74]. В дальнейшем нарушение роста мозга, особенно в лобной доле, приводит к нейропсихологическим нарушениям, снижению IQ. Есть данные, что треть маловесных новорожденных во взрослой жизни имеют когнитивные нарушения [65]. При оценке IQ в школьном возрасте внутри пар монозиготных

близнецов, выявлено, что близнец, рожденный с более низкой массой тела, имеет более высокий риск развития когнитивной дисфункции [64].

Визуальные методики исследования показывают, что при отставании внутриутробного роста плода от гестационного возраста высока вероятность нарушения церебральной морфологии в виде снижения его объема и организации мозговых сетей, уменьшения связи цепей дальнего и ближнего действия [74]. Доказано, что у маловесных к сроку гестации плодов, вне зависимости от уровня кровотока в пупочной артерии, объём внутричерепных структур (в частности, лобной доли), измеренный с помощью метода трехмерной ультрасонографии, значительно меньше, чем у плодов, рост которых соответствует нормативным показателям. Сглаженность извилин, задержка развития коры головного мозга у маловесных новорожденных сохраняется с момента рождения и в период младенчества [102]. Степень тяжести патологии нервной системы напрямую зависит от срока антенатального торможения роста плода и гестационного срока рождения [65]. Korkalainen N. et al. (2022) предполагают, что размер окружности головы и объем головного мозга являются единственными значимыми прогностическими маркерами неблагоприятного неврологического исхода, а именно задержки психомоторной и когнитивной функций, двигательных и поведенческих нарушений, проблем с обучением и успеваемостью в школе [59].

Методом магнитно-резонансной спектроскопии были установлены также значительные метаболические различия в головном мозге у плодов с малым весом к сроку гестации и плодов с нормальной массой тела при рождении [61, 159].

Долгое время считалось, что во время хронической внутриутробной гипоксии централизация гемодинамики плода, в первую очередь направлена на защиту от повреждения головного мозга; максимальное поступление кислорода и питательных веществ в головной мозг длительно сохраняется даже при патологических показателях кровотока в пупочной артерии, не влияя на развитие нервной системы. Однако в одном из последних систематических обзоров было показано, что доношенные маловесные новорожденные имели стойкие нарушения в развитии нервной системы, даже без отсутствия нарушений показателей

доплерометрии во время беременности и перед родами [102]. Кроме того, есть данные, что постнатальное когнитивное развитие у маловесных доношенных плодов и у плодов с задержкой роста, без значимого различия в группах, существенно снижено по сравнению с новорожденными, масса которых при рождении соответствовала их гестационному возрасту [110]

В свою очередь F. Mone et al. (2016) демонстрируют, что при ЗРП с диагностируемой централизацией кровообращения, частота развития неврологической патологии выше, чем у новорожденных с ЗРП, но без антенатальной централизации кровообращения [91]. Это объясняется тем, что улучшение кровообращения в головном мозге распределяется неравномерно, в основном на уровне базальных ганглиев. При этом другие важные участки мозга, в том числе и лобная доля, претерпевают серьезные повреждения. В условиях патологической внутриутробной среды запускается каскад клеточных и биохимических изменений, участвующих в повреждении головного мозга, немедленной или отсроченной гибели клеток, воздействуя на незрелые нейроны и нейроглию: на фоне окислительного стресса, происходит нарушение энергетического метаболизма, что приводит к некротической и апоптической дегенерации, мисфолдингу белков, нейровоспалению. Одним из основных механизмов нарушения олигодендроглии является нейровоспаление [132, 182].

В исследовании Wixey J. A. et al. (2019), проведенном на животных, установлено, что при умеренной степени маловесности патологические изменения представлены как правило в виде временной гипомиелинизации, легкой активации микроглии и астроглиозом, а при тяжелой степени имеет место морфологическое повреждение белого вещества головного мозга, которое сохраняется и в зрелом возрасте животного [138]. В экспериментальном исследовании на животных M. Tolcos et al. (2018) и C. Schömig et al. (2022) определено, что при замедлении внутриутробного развития повреждения головного мозга представлены в виде уменьшения объема и количества нейронов в гиппокампе и мозжечке [101, 109].

Применительно к человеческой популяции, доказано, что морфологические изменения в гиппокампе могут в дальнейшем ассоциироваться с нарушением

памяти и трудностями в обучении. При патологических изменениях на уровне базальных ганглиев высок риск нарушений исполнительных функций, а если патологический процесс затрагивает кору лобной или теменной доли, путей белого мозгового вещества, соединяющих эти участки, это приводит к проблемам с когнитивными способностями более высокого уровня [110].

К долгосрочным проблемам со здоровьем у маловесных новорожденных, требующим тщательного мониторинга в разные периоды жизни, можно отнести: метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, патологию сердечно-сосудистой системы; преждевременное половое созревание, синдром поликистозных яичников у женщин [55].

Подводя итог, можно сказать, что маловесные новорожденные составляют группу риска по антенатальному нарушению формирования головного мозга и постнатальным неврологическим осложнениям, снижению качества и продолжительности жизни. Мы полагаем, что одной из важных задач современного акушерства является разработка методов прогнозирования формирования и рождения маловесного плода, гипоксически-ишемического повреждения центральной нервной системы у новорожденных.

1.5 Роль биомаркеров в ранней диагностике церебральных нарушений у новорожденных

Учитывая тот факт, что поражения головного мозга, особенно на субклиническом уровне, в перинатальный период могут быть установлены далеко не всегда, чтобы оказать адекватную неонатальную помощь новорожденному и снизить постнатальные риски, улучшить прогноз для здоровья и жизни в ближайшей и отсроченной перспективе. Для перинатальной службы важно иметь ранние неонатальные маркеры, которые позволят быстро и точно установить патологию, оценить степень её тяжести.

Ряд авторов предлагает для выявления долгосрочных последствий задержки роста плода использовать как клинические, так и нейровизуализационные и

нейрофизиологические методы диагностики. Однако предлагаемые методы, как правило, имеют ряд ограничений для использования в первые часы жизни новорожденного, чаще всего нацелены на определение грубой патологии ЦНС, возникшей из-за перенесенной хронической или острой гипоксии [132, 179]. Ряд исследователей считает, что для выявления ранних, субклинических осложнений недостаточности внутриутробного роста плода, влияющих на ЦНС новорожденного, особую прогностическую ценность могут иметь биомаркеры, определяющие наличие повреждения головного мозга [17, 66, 81, 147].

Нейроспецифическая энолаза (NSE) – высокоспецифичный маркер нейронного повреждения, локализующийся в цитозоле и дендритах нейронов и нейроэндокринных клеток. NSE отражает окончательный этап созревания нервной системы, нейронной дифференцировки. Человеческий NSE, являясь основным белком головного мозга, составляет от 0,4% до 2,2% от общего количества растворимого белка мозга, а в некоторых нейронах NSE может достигать 3-4% от общего количества растворимого белка [66, 113]. При повреждении головного мозга цитоплазматическая потеря NSE происходит во временной последовательности. В исследовании на моделях животных во время локальной или обширной ишемии ранний пик уровней NSE определяется в сыворотке крови до необратимого повреждения нейронов [52]. У взрослых людей с инсультом уровень NSE изначально повышается, но в течение последующих трех часов концентрация его в сыворотке крови снижается, затем следует вторичное увеличение уровня до пятого дня. При этом концентрация данного маркера через сутки отражает объем пораженных инфарктом областей мозга [113].

В исследовании Kelen D. определялся уровень NSE в сыворотке крови в разное время в первые дни жизни новорожденного. Это исследование показало, что уровень NSE в сыворотке крови относительно стабилен, пик наблюдается в первые 24 часа после рождения, а затем снижается [169]. В немногочисленных исследованиях оценивался уровень NSE у новорожденных с ЗПП. В исследовании M. Velipasaoglu установлена прямая корреляция между уровнем NSE и

неонатальной смертностью, некротическим энтероколитом и необходимостью интубации [137].

В других исследованиях наоборот, взаимосвязь между NSE, перинатальными и неонатальными осложнениями не установлена [136].

Известно, что в патогенезе ишемии головного мозга основную роль играет триада нейрохимических процессов, а именно: гипоксия, ацидоз и гипогликемия. Фундаментом оптимального метаболизма головного мозга по аэробному типу является энергетическая функция митохондрий за счет клеточных процессов окисления и производства АТФ [1].

Креатинкиназа (креатинфосфаткиназа, КК) – фермент, активный участник регуляции энергообеспечения клетки, обеспечивающий сохранение стабильного уровня АТФ и креатинфосфата. Триггером патологических изменений является повышенный уровень продукции окиси азота, сохраняющийся длительное время у новорожденных, перенесших хроническую гипоксию [35]. В связи с этим происходит нарушение тканевого дыхания, нарушение энергообеспечения, переход с аэробного на анаэробные метаболические пути со снижением уровня АТФ, так как он переходит в АДФ и АМФ, усиление окисления белков, повреждение кардиомиоцитов, запуску апоптоза. Поэтому сердечный изофермент креатинкиназы выступает в роли маркера поражения кардиомиоцитов при длительной гипоксии. В клинической практике в сыворотке крови определяют уровень общей активности КК, так и её изоферментов, специфичных для поражения различных органов и тканей, а именно для сердечной мышцы – КК-МВ, для головного мозга – КК-ВВ.

По данным литературы, у доношенных новорожденных с тяжелым поражением ЦНС в течение первых 5 дней жизни уровень NSE и КК в сыворотке крови выше в сравнении с уровнями последних при легких повреждениях ЦНС, и высокий уровень сохраняются вплоть до 15-45 дней жизни [17]. В доступной нам научной литературе не представлены данные об особенностях функционального состояния изоферментов КК в условиях длительной ишемии.

В одном из итальянских ретроспективных исследований была проведена оценка перинатальных исходов 906 новорожденных, которые были стратифицированы в 3 группы сравнения:

1 группа – 655 новорожденных, вес которых при рождении соответствовал их гестационному возрасту;

2 группа – 62 новорожденных, маловесных для гестационного возраста (с массой тела менее 10 перцентиль, не диагностированных до родов);

3 группа – 189 новорожденных с задержкой роста плода (классифицируется как ранняя и поздняя в соответствии с неделей беременности на момент постановки диагноза).

Средняя концентрация лактата в пупочной артерии у новорожденных 2 группы составила 4,4 [IQR 2,7-5,5] и была значимо выше, чем в других группах (1 группа – 3,7 [IQR 2,4-5,3], 3 группа – ранний ЗРП 3,0 [IQR 2,1-4,6], поздний ЗРП 3,5 [IQR 2,6-4,7], SGA 4,4 [IQR 2,7-5,5]; $p < 0,05$). В ходе исследования также было установлено, что маловесные новорожденные к сроку гестации имели более худшие параметры оксигенации (1 группа – 3,3 [IQR -5,4-1,1], 2 группа – 5,0 [IQR -7,1--2,8], 3 группа – ранняя ЗРП -2,8 [IQR -5,6-1], поздняя ЗРП -3,4 [IQR -5-2,5],) и кислотно-щелочного баланса в родах, но их первичные неонатальные исходы не отличались от таковых у новорожденных 1 группы. Интересен еще тот факт, что маловесные к сроку гестации новорожденные, по сравнению с нормовесными новорожденными имели более высокие значения лактата, но более низкие значения оснований. Авторы предположили, что данный феномен, вероятно связан с уменьшением адаптационных возможностей плодов данной группы к родовому стрессу [51].

РЕЗЮМЕ

Проведенный обзор современных научных публикаций показал, что проблема маловесности при рождении является актуальной, не до конца изученной и решенной. В настоящее время отсутствует систематизация факторов риска

формирования маловесного плода, неизвестна частота встречаемости и вес каждого фактора в формировании данного патологического синдрома; не установлены гравидарные предикторы формирования маловесности, не совершенны методы пренатальной диагностики маловесности и ранней диагностики церебральных нарушений у новорожденных, что в последующем неблагоприятно влияет на качество здоровья и продолжительность их жизни. Вышеперечисленные «пробелы» в обсуждаемой проблеме и послужили поводом для проведения данного диссертационного исследования.

Материалы данной главы представлены в публикациях:

1. ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ПРОГНОЗ НА БУДУЩЕЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) / Долгова Н.С., Яворская С.Д., Игитова М.Б. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – № 6. – С. 94-102.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное исследование проведено (2016-2022 гг.) на клинической базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.), КГБУЗ «Родильный дом № 2, г. Барнаула» (главный врач – Ананьина Л.П.) и на базе детской поликлиники КГБУЗ «Центральная городская больница, г. Заринск» (главный врач – Фискова Л.В.) совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, а также с сотрудниками кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики.

Проведение диссертационного исследования утверждено на заседании кафедры акушерства и гинекологии (протокол № 3 от 4.10. 2016 г.), экспертном совете вуза № 2 от 15.11.2016 г. и было включено в план научно-исследовательской деятельности университета (номер государственной регистрации – АААА-А17-117022850169-2).

Разработка проекта исследовательской работы проведена согласно положениям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправкой 2000 г). Текст информированного согласия и протокол исследования соответствовали основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 200н от 01.04.2016, приказ Росздравнадзора № 2325 – Пр/06 от 17.10.06 г.); Федеральному закону № 323 – ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ (Протокол № 14 от 18.11.2016 г.).

Принимая во внимание юридические аспекты проведения клинических исследований (отраслевой стандарт ОСТ 42– 511– 99 «Правила проведения

качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г.), все пациентки, принявшие участие в исследовании, первоначально подписали информированное согласие. В информированном согласии была отражена вся информация о возможных осложнениях для собственного здоровья и здоровья их детей, возникающих в результате проведения исследования.

2.1 Этапы и дизайн исследования

Для решения поставленных в научно-исследовательской работе задач и достижения искомой цели, работа спроектирована в три этапа: двух ретроспективных и одного проспективного. Цель каждого этапа и дизайн представлены на рисунке 1.

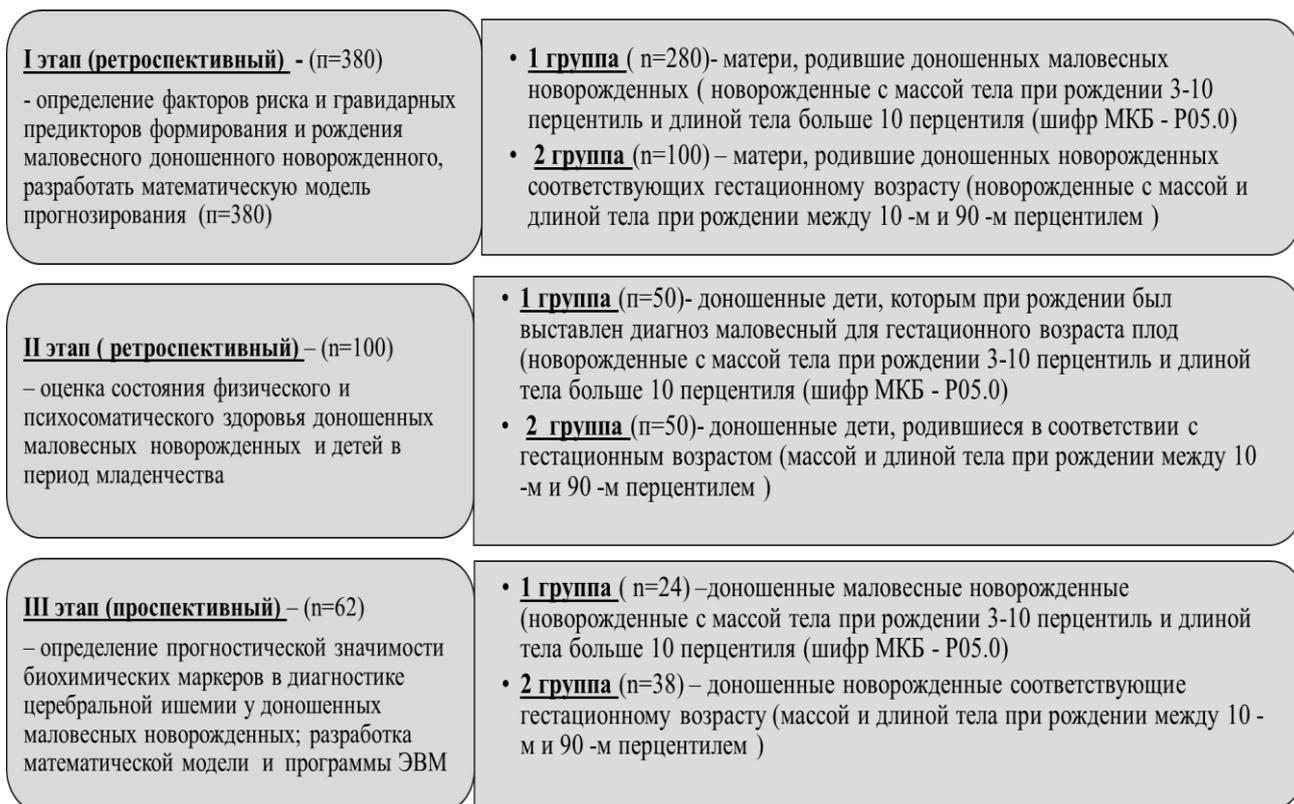


Рисунок 1 – Этапы и дизайн исследования

Суммарно в исследовании приняли участие 542 пары – «мать-новорождённый», которые на всех этапах исследования определены в две группы сравнения:

первую (основную) группу составили новорожденные, имеющие при рождении массу тела в интервале 3-10 перцентиль, длиной тела больше 10 перцентилей и отсутствием нарушения кровообращения в плодово-плацентарном комплексе в 3 триместре, перед родами (шифр МКБ – P05.0);

вторую группу (сравнения) – доношенные новорождённые, антропометрические данные которых при рождении соответствовали их гестационному сроку (масса, длина тела в интервале 10-90 перцентиль).

Критерии включения и исключения на всех этапах исследования были идентичны.

Критерии включения: родители европеоидной расы, срочные роды одним плодом, информированное согласие матерей, в том числе на забор биоматериала.

Критерии исключения: снижение ОЖ/ ПМП у плода < 3 перцентилей, тяжелая ЭГП и/или преэклампсия у матери, наличие пороков развития плода, многоплодие, нарушения плодово-плацентарного кровотока при 3-м скрининге УЗИ и/или накануне родов, срок беременности меньше 37 недель, доношенные новорожденные с травматическим, инфекционным и метаболическим поражением ЦНС; дети с генетической патологией, отсутствие информированного согласия матерей.

Характеристика первого этапа исследования (ретроспективный):

Ретроспективное исследование проведено по типу «случай» – «контроль». Цель – определение факторов риска и гравидарных предикторов формирования и рождения маловесного доношенного новорожденного.

Первоначально для формирования основной группы исследования было отобрано 350 карт доношенных новорожденных, которым при рождении был поставлен диагноз: маловесный для гестационного возраста плод (шифр МКБ – P05.0). У всех новорожденных масса тела при рождении была меньше 10 перцентилей, при длине тела больше 10 перцентилей. Однако при анализе истории

родов было установлено, что всех этих новорожденных можно разделить на 3 группы:

1 группа – 280 новорожденных, которые перед родами имели предполагаемую массу тела по данным УЗИ в диапазоне от 3-10 перцентилей, у них отсутствовали нарушения кровообращения в плодово-плацентарном комплексе в 3 триместре;

2 группа – 10 новорожденных, которые имели предполагаемую массу тела перед родами менее 3 перцентилей без нарушения кровообращения в плодово-плацентарном комплексе;

3 группа – 60 новорожденных, с предполагаемой массой тела перед родами менее 10 перцентилей в сочетании с нарушением кровообращения в плодово-плацентарном комплексе в 3 триместре. Антенатально, 2 и 3 группе новорожденных, накануне родов, согласно данным, полученным при ультразвуковом исследовании (УЗИ), был выставлен диагноз «поздняя задержка роста плода». При ультразвуковом исследовании проводилась оценка следующих параметров: бипариетальный диаметр, окружность головы и живота, длина диафиза бедра плода. В последующем по формуле Hadlock проведен расчет предполагаемого веса плода [114, 115].

Для чистоты исследования, новорожденные 2 и 3 группы из исследования были исключены.

В итоге нами был проведен сравнительный анализ данных 380 обменно-уведомительных карт беременных и родильниц, историй родов и карт новорожденных.

Первую (основную) группу составили 280 новорожденных, с массой тела при рождении в интервале 3-10 перцентиль, длиной тела больше 10 перцентилей и отсутствием нарушения кровообращения в плодово-плацентарном комплексе в 3 триместре (шифр МКБ – P05.0); вторую группу (сравнения) – 100 доношенных новорожденных, антропометрические данные которых соответствовали их гестационному сроку (масса/длина в интервале 10-90 перцентиль).

Сравнительная оценка антропометрических данных и психосоматического здоровья новорожденных групп сравнения при рождении и в период адаптации представлена в главе 2, подраздел 2.2.

Для оценки прегравидарных/гравидарных факторов риска и антенатальных предикторов формирования маловесных плодов была разработана авторская карта, включающая 260 факторов, условно разделенных на 7 разделов: социально-биологический, соматический, гинекологический, акушерский анамнезы, течение настоящей беременности, оценка гравидограммы и данных параклинических методов оценки внутриутробного состояния плода (УЗИ, доплерометрия, КТГ).

Конечные точки: определение наиболее значимых факторов риска и антенатальных предикторов; разработка математической модели прогнозирования риска рождения маловесного новорожденного при доношенном сроке беременности.

Характеристика второго этапа исследования (ретроспективный):

Исследование спланировано по типу «случай» – «контроль». Проведен сравнительный анализ данных 100 карт развития детей первого года жизни:

1 группа – дети, при рождении относящиеся к категории доношенных, маловесных (n=50; P05);

2 группа – дети, родившиеся доношенными с нормальной массой тела (n=50).

Цель – оценить физическое развитие и психосоматическое здоровье доношенных маловесных новорожденных в первый год жизни (период младенчества).

При анализе были учтены антропометрические данные (рост, вес, окружность головы и груди), частота и структура соматической патологии.

Контрольные точки сравнения: период новорожденности, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев жизни.

Характеристика третьего этапа исследования (проспективный):

Цель – определение прогностической значимости ряда биохимических маркеров в диагностике церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных; разработка математической модели и создание компьютерной

программы ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных.

Для исследования определены следующие биомаркеры: лактат, общая креатининкиназа, МВ-креатининкиназа и нейронспецифическая энолаза.

Первично, с целью ранней диагностики церебральной ишемии и возможных перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза в образце цельной крови из артерии пуповины энзиматическим колориметрическим методом определяли концентрацию лактата. В последующем проводилась комплексная оценка уровня ряда лабораторных маркеров (лактата, общей креатинкиназы, МВ-креатинкиназы, нейронспецифической энолазы) в пуповинной крови доношенных маловесных новорожденных в первые минуты жизни.

В ходе исследования были сформированы две группы сравнения (n=62):

1 группа (n=24) – доношенные маловесные новорожденные (шифр МКБ – P05.0), 2 группа (n=38) – доношенные новорожденные, соответствующие гестационному сроку.

Дополнительным, к вышеперечисленным критериям включения, было наличие информированного согласия роженицы на забор биоматериала.

Конечные точки: разработка математической модели и создание программы ЭВМ-прогнозирования риска церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных.

2.2 Характеристика новорожденных и матерей, включенных в первый этап исследования

Для проведения первого этапа исследования сплошным методом было отобрано 380 карт развития новорожденных, родившихся в доношенный срок гестации. Первая группа – 280 доношенных маловесных новорожденных (шифр МКБ 10 – P05.0), вторая – 100 доношенных новорожденных, антропометрические данные которых соответствовали гестационному сроку.

При оценке полового состава, установлено, что в первой группе преобладали новорожденные женского пола (женский – 61,4%, мужской –

38,7%), а во второй – мужского (женский – 46,0%, мужской – 54,0%) ($p=0,009$). Большая часть новорожденных групп сравнения родились с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов на 1 минуте (91,8% и 96,0%; $p=0,237$) и на 5 минуте (97,8% и 98,0%; $p=0,749$) жизни.

При оценке антропометрических данных, с учетом гестационного возраста новорожденных групп сравнения по таблицам сигмального типа (Дементьева Г.М., Короткова Е.В., 1981 г.) [29, 38] (Таблица 1) установлено, что не только масса тела, но и прочие антропометрические параметры (окружности головы, груди, живота) новорожденных 1 группы (маловесные) были значимо ниже нормативных значений (Приложение 2) и таковых у новорожденных 2 группы.

Таблица 1 – Антропометрические данные доношенных новорожденных групп сравнения в соответствии со сроком гестации

Гестационный возраст, недели		Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность груди, см
37	1 группа	1988±183,8	45,7±1,3	30,2±1,2	28,8±1,1
	2 группа	3375±251,1	53±0	33,5±3,0	33±2,0
	P	0,001	0,001	0,043	0,009
38	1 группа	2397,6±155,5	48,25±0,6	31,5±0,4	30,5±0,4
	2 группа	3383,3±88,3	51,9±0,6	33,8±0,6	33,4±0,6
	P	0,001	0,001	0,001	0,001
39	1 группа	2605,2±31,6	48,5±0,6	31,6±0,2	31±0,3
	2 группа	3421,7±65,9	52,4±0,5	34,3±0,3	33,8±0,3
	P	0,001	0,001	0,001	0,001
40	1 группа	2702,1±29,3	49±0,3	32,3±0,3	31,5±0,3
	2 группа	3522,3±67,4	53,4±0,6	34,3±0,4	33,9±0,4
	P	0,001	0,001	0,001	0,001

Учитывая то, что на сегодняшний день диагностика маловесного плода при рождении прежде всего проводится с помощью оценочных таблиц центильного типа [29], в которых антропометрические параметры имеют различия в зависимости от гестационного возраста и пола новорожденного, мы провели

оценку антропометрических данных с учетом не только гестационного возраста, но и пола новорожденных (Таблица 2).

Новорожденные 1 группы, вне зависимости от пола и срока гестации, имели все средние антропометрические показатели ниже 10 перцентиля (Приложение 1), что значимо отличало от таковых у новорожденных 2 группы.

Таблица 2 – Антропометрические показатели новорожденных групп сравнения в соответствии с полом и сроком гестации

Параметры	Срок, нед.	Пол	1 группа n=280	2 группа n=100	P	
Средний рост, см	37	М	44,5±3,0	49,0±0	0,015	
		Ж	46,2±1,3	53,0±0	0,001	
	38	М	47,8±0,9	52,0±0,9	0,001	
		Ж	48,5±0,7	51,8±0,9	0,001	
	39	М	48,3±1,3	52,3±0,7	0,001	
		Ж	48,7±0,4	52,4±0,7	0,001	
	40	М	49,4±0,5	53,5±0,8	0,001	
		Ж	48,8±0,4	53,3±0,8	0,001	
	Средний вес, г	37	М	1955±371,7	2940±180,8	0,021
			Ж	2004±245,6	3375±251,2	0,001
38		М	2338±79,7	3442±154,3	0,001	
		Ж	2401±63,2	3342±103,1	0,001	
39		М	2622±47,7	3408±94,3	0,001	
		Ж	2592±42,3	3435±94,0	0,001	
40		М	2731±50,6	3563±82,9	0,001	
		Ж	2685±35,4	3448±105,9	0,001	
Окружность головы, см		37	М	30,5±1,0	32,5±3,0	0,049
			Ж	29,0±1,8	33,5±3,0	0,049
	38	М	31,2±0,7	33,6±1,3	0,001	
		Ж	31,7±0,5	34,0±0,6	0,001	
	39	М	32,0±0,3	34,2±0,4	0,001	
		Ж	31,9±0,3	34,4±0,4	0,001	
	40	М	32,9±0,4	34,6±0,5	0,001	
		Ж	32,0±0,3	34,7±0,6	0,001	

В период адаптации (первые 3-е суток жизни) общая частота клинических симптомов гипоксических поражений ЦНС в группах сравнения значимо не различалась (31,4% и 23,0%; p=0,143). Однако такой маркер церебральной ишемии,

как нервно-рефлекторное возбуждение, чаще установлен в 1 группе новорожденных (маловесных) (8,9% и 2,0%; $p=0,037$). Частота выявления мышечной гипотонии (8,2% и 7,0%; $p=0,897$) и церебральной ишемии 2 степени (1,4% и 0%; $p=0,536$) в группах сравнения была идентичной. При проведении нейросоноскопии у новорожденных 1 группы кисты хориального сплетения диагностированы значительно чаще, чем во 2 группе (8,6% и 2,0%; $p=0,045$).

Респираторные нарушения (5,0% и 0%; $p=0,049$) в первые сутки жизни имели место только в 1 группе.

Кроме того, при равной доле новорожденных, имеющих диагноз перинатальных поражений ЦНС, в 1 группе сравнения в 1,9 раз реже, чем в 2 группе имело место совместное пребывание матери и ребенка (52,0% и 98,0%; $p<0,001$), как и исключительно грудное вскармливание (45,0% и 82,0%; $p<0,001$).

При первичном лабораторном обследовании новорожденных групп сравнения, установлено, что у новорожденных 1-й группы значительно чаще имело место тромбоцитопения легкой степени тяжести (17,2% и ,0%; $p<0,001$), полицитемия (14,6% и 0%; $p<0,001$) и гипогликемия (14,0% и 0%; $p<0,001$).

В целом, из-за различных осложнений периода адаптации новорожденные 1 группы в 2 раза чаще, чем новорожденные 2 группы были переведены из акушерского стационара на второй этап выхаживания (37,3% и 17,0%; $p<0,001$).

2.3 Методы обследования

2.3.1 Методы обследования беременных, новорожденных и детей первого года жизни

В процессе проведения исследования были использованы следующие методы:

1) оценка данных обменно-уведомительных карт (ф. № 113(у), историй родов (ф. № 096(у)), историй развития новорожденного (ф.097(у); карт развития детей (12/у) с последующим созданием электронной базы данных;

2) методы оценки (мониторинга) состояния плода: антенатальная и интранатальная кардиотокография, ультрасонометрия и доплерометрия – с целью оценки функционального состояния плода в скрининговые сроки и перед родами;

3) биохимические: общая креатинкиназа, МВ- креатинкиназа, лактат в 62 образцах сыворотки пуповинной крови доношенных новорожденных;

4) эзиматический колориметрический - определение концентрации лактата в 62 образцах цельной венозной крови из артерии пуповины доношенных новорожденных;

5) иммуноферментные: определение концентрации нейронспецифической эналазы в 62 образцах сыворотки пуповинной крови доношенных новорожденных.

Все беременные, включенные в исследование, состояли с ранних сроков гестации (до 12 недель) на диспансерном учете в женских консультациях г. Барнаула. Обследование беременных женщин проведено согласно приказу Минздрава РФ от 01.11.2012 N 572н – Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (утратил силу в настоящее время) [27].

При поступлении в отделения патологии больших и малых сроков беременности или в родильное отделение акушерского стационара, пациенткам проводилось общее клиническое и специальное акушерское обследование. Индивидуально, согласно показаниям, накануне и во время родов проводилась консультация смежных специалистов. Проведена оценка гравидограммы с 22 недель беременности; оценка состояния фетоплацентарного комплекса в скрининговые сроки (11-14, 18-21, 30-34 недели) и по показаниям, перед и во время родов с помощью методов функциональной диагностики: ультразвуковой метод исследование (УЗИ), доплерометрия (ДМ), фетальная эхокардиография (ЭХОКГ) в период 18-21 недели беременности, кардиография (КТГ) с оценкой нестрессового теста (НСТ), начиная с 34 недели беременности.

УЗИ выполнено на аппаратах: HD3 Philips (Корея), используя стандартные датчики 3,5-5 МГц.

Допплерометрия (ДМ) – оценка интенсивности маточно-плодово-плацентарного кровотока, кровотока в средней мозговой артерии плода и области брюшной аорты проведено на приборе HAWK (Дания), оснащенным блоком цветного доплеровского картирования, использовался конвексный датчик частотой 3,5-5 МГц.

Данные фето-, плаценто- и доплерометрии сравнивали с нормативными критериями для определенного срока гестации [21].

Кардиотокография (КТГ) и нестрессовый тест проведены на приборах МТ-325 (ТОИТУ, Япония) и Corometrics 120 Series (Канада). Антенатальная запись КТГ проводилась в 34-36 недель, перед родами, как и интранатальная, в течение 30-40 минут. Интерпретация результатов записи КТГ осуществлена согласно шкалам W.M. Fisher (1976) [16].

Обследование новорожденных и младенцев групп сравнения осуществлялась согласно стандартам неонатологами и педиатрами: приказ МЗ и социального развития от 15.11.2012 № 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю неонатология», приказ МЗ РФ от 10.08.2017 № 514Н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [25,28].

При сборе данных карт развития детей (учетная форма N 030-ПО/у-17) акцентировали внимание на наследственном и перинатальном анамнезе, антропометрических показателях (окружность головы и груди, вес, рост), частоте и структуре заболеваемости (заключения педиатра и узких специалистов).

Оценка физического развития новорожденных и младенцев проведена согласно нормативным данным оценочных таблиц сигмального и центильного типа [29,38] (Приложение1).

Оценка состояния психомоторного развития детей первого года жизни проведено по шкале Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [15]. В течение года ежемесячная количественная оценка проводилась на основе 7 нервно-психических показателей, оцениваемых по 4-балльной системе с учетом динамики нормального возрастного развития. Показатель 27-30 баллов – вариант возрастной нормы; 26-23 – безусловная группа риска; 22-13 – задержка развития; ниже 13 баллов – тяжелая задержка развития (наличие органического поражения головного мозга).

2.3.2 Методы определения уровня биохимических маркеров

Материалом для оценки уровня маркеров повреждения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энолаза) являлась пуповинная кровь новорожденных.

Образцы цельной венозной крови забирали из артерии пуповины из пуповинного остатка со стороны последа на 1 минуте после рождения до отделения последа посредством вакуумной системы без добавления антикоагулянта. После начала истечения крови подносят стерильную пробирку и производят забор 0,2-0,5 мл цельной венозной крови из артерии пуповины. Концентрацию лактата определяют в цельной венозной крови из артерии пуповины энзиматическим колориметрическим методом. Для комплексной оценки уровня маркеров повреждения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энолаза) используется сыворотка, которая образуется при центрифугировании в течение 15 минут. В образце сыворотки венозной крови из артерии пуповины определяли концентрацию нейронспецифической энолазы и лактата, активность общей креатинкиназы и МВ-креатинкиназы.

Определение концентрации лактата в образцах цельной венозной крови из артерии пуповины доношенных новорожденных проводилось с помощью отражательного фотометра «Accutrend Plus Cobas» (Roche, Швейцария), тест-полоски для определения концентрации лактата в крови «Accutrend BM-Lactate» (Roche Diagnostics GmbH, ФРГ), автоматического дозатора с диапазоном дозирования 10-200 мкл.

Определение концентрации нейронспецифической энолазы общей и МВ-креатинкиназы в образцах сыворотки пуповинной крови доношенных новорожденных, проводилось с использованием анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк-02 – «НПП-ТМ», с использованием иммуноферментного анализатора MultiSkan Ascent. Для подготовки образцов сыворотки пуповинной крови использована центрифуга настольная для

микропробирок типа Eppendorf МиниСпин и универсальный водный термостат BWT-U.

Забор материала проводился лично автором работы, определение концентрации биохимических маркеров проведено с использованием стандартных тест-систем фирмы «BRAHMS» (Германия) в лаборатории кафедры биохимической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета.

2.3.3 Гистологические методы исследования (морфофункциональная характеристика плацент)

Макро- и микроскопическое исследование последа проведено у 245 пациенток 1 группы и 30 – 2 группы, в патологоанатомическом отделении КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (гл. врач – Зайцев И.Ф.) согласно приказам Министерства здравоохранения РФ № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (06.06.2013 г.) и № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований» (24.03. 2016 г.) [24, 26]. Для микроскопии использованы бинокулярные световые микроскопы Leica DM 1000 LED и БИММ Р-11. Подготовка препаратов к микроскопии проведена по стандартной методике: фиксация в 10% формалине, промывание, спиртовая проводка и парафиновая заливка, с последующим окрашиванием срезов толщиной 4 мкм гематоксилин-эозином по методике, описанной Глуховец Б.И. (2002) [3].

2.4 Методы статистической обработки материала

Анализ баз данных и их статистическая обработка проведены с помощью программ Microsoft Office Excel, SigmaPlot 12.5 (Systat Software, 2011). ROC-анализ проведен с использованием статистического пакета обработки данных JMP7.

Все данные были разделены на качественные и количественные показатели. Качественные показатели были представлены в абсолютных значениях и в долях (процентах). Количественные показатели рассчитывались относительно нормальности распределения признака. Нормальность распределения показателей

оценивали с помощью W критерия Шапиро–Уилка. Проверка статистической гипотезы о равенстве средних в двух независимых группах при ненормальном распределении проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (Mann–Whitney U -test), рассчитывались медиана, а также квартильные значения – 25 перцентиль и 75 перцентиль. При нормальном распределении использовался критерий Стьюдента (t -test), рассчитывались среднее, среднее квадратичное отклонение, стандартная ошибка среднего, а также 95% доверительный интервал. Достоверность различий показателей была принята за $p < 0,05$.

Качественные показатели оценивали с помощью критерия хи–квадрат (Chi-square). Если число ожидаемого явления было меньше 10, хи–квадрат рассчитывался с поправкой Йейтса. Если число ожидаемого явления было меньше 5, то использовали точный критерий Фишера (Fisher exact). Кроме того, для всех качественных показателей рассчитывался 95% доверительный интервал, с использованием стандартной ошибки пропорции. Достоверность различий показателей была принята за $p < 0,05$.

Для оценки эффекта воздействия каждого качественного предиктора на риск рождения доношенного маловесного плода использовали признак отношения шансов (Odds ratio, ОШ). Для определения силы связи между признаками вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ. Данные представлены в формате: нижняя граница 95% ДИ, и верхняя граница 95% ДИ.

С целью выявления наиболее значимых факторов и предикторов для формирования маловесного плода, применен метод многомерного регрессионного анализа. Вклад отдельных факторов и предикторов отражался величиной статистики Вальда (Wald chi-square), а также величиной стандартизированного коэффициента регрессии (Estimate). Уровень значимости для статистических критериев принимался равным, менее 0,05 ($p < 0,05$). Кроме того, этот же метод использовался для расчета способа прогнозирования перинатальных поражений ЦНС у доношенных маловесных новорожденных (проспективная часть исследования).

Для определения пороговых концентраций метаболитов использовался метод ROC-анализа, где определялась площадь под кривой (AUC), по которой устанавливались чувствительность и специфичность теста, и непосредственный диагностический порог.

ГЛАВА 3

ФАКТОРЫ РИСКА И ГРАВИДАРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНОГО ПЛОДА

Существует мнение, что одним из основных направлений развития современного акушерства в аспекте улучшения перинатальных исходов является разработка и внедрение в практику методов прогнозирования того или иного неблагоприятного события [10]. Предикция патологии, по мнению ряда ученых, позволяет сформировать группы риска, целенаправленно проводить профилактические мероприятия, оптимизировать в данной группе пациенток антенатальный уход, повысить частоту раннего выявления патологии, своевременно провести адекватные акушерские и неонатологические вмешательства [6, 32]. Предикция, в свою очередь, основана на определении факторов риска и их значимости, оценке клинических и параклинических маркеров формирования акушерских осложнений [10].

Первый этап исследования – выявление значимых факторов риска и гравидарных предикторов формирования и рождения малого для гестационного возраста плода при доношенном сроке беременности, разработка математической модели прогнозирования.

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика матерей групп сравнения (материнские факторы риска)

Для достижения искомой цели первого этапа исследования нами проведен ретроспективный анализ данных матерей 380 доношенных новорожденных, которые постнатально были стратифицированы в 2 группы сравнения. Первую группу составили 280 доношенных маловесных новорожденных (шифр МКБ-10 – P05.0), вторую группу – 100 новорожденных, по своей массе и росту, соответствующих гестационному сроку. Характеристика новорожденных представлена в главе 2, подпункт 2.2.

Все пациентки, включенные в исследование, имели оптимальный для деторождения возраст, однако средний возраст матерей, родивших маловесных новорожденных при доношенном сроке беременности, был значимо ниже, чем у матерей, родивших новорожденных с нормативными антропометрическими параметрами ($27,4 \pm 0,62$ лет и $29,5 \pm 1,12$ лет; $p < 0,001$).

В 1 группе доля первобеременных была выше, чем во 2 группе (48,6% и 32,0%; $p = 0,006$), во 2 группе – повторнобеременных (51,4% и 68,0%; $p = 0,003$). Первые роды значимо чаще имели место у пациенток 1 группы (65,4% и 41,0%; $p < 0,001$), повторные – во 2 группе (34,6% и 59,0%; $p < 0,001$).

Если оценить возраст беременных двух групп сравнения, у которых предстоящие роды были первыми, то пациентки, родившие маловесных новорожденных ($25,4 \pm 0,57$ лет и $26,8 \pm 1,64$ лет; $p = 0,028$), были моложе, чем пациентки группы сравнения.

При оценке данных социально-экономического статуса установлено, что при равных долях учащих (5,4 % и 5,0%; $p = 0,902$), домохозяек (26,0 % и 19,0%; $p = 0,15$) и лиц рабочей профессии (14,6 % и 7,0%; $p = 0,072$), доля служащих была несколько выше в группе пациенток, родивших новорожденных с нормальными антропометрическими показателями (53,9% и 69,0%; $p = 0,012$).

На момент беременности матери, родившие маловесных новорожденных, значимо реже, чем матери, родившие детей с нормальной массой тела (2 группа), состояли в официальном браке (56,4% и 77,0%; $p < 0,001$). Остальные находились в статусе незарегистрированных отношений с партнером (27,9 % и 18,0%; $p = 0,07$), в 3 раза чаще зарегистрирована «внебрачная рождаемость» (15,7% и 5,0%; $p = 0,01$).

Матери 1 группы значимо чаще были табакозависимы, чем пациентки 2 группы (22,5% и 3,0%; $p < 0,001$).

При оценке семейного (наследственность) анамнеза на наличие тромботического события у пробандов 1 линии родства до 50 лет значимых различий в группах сравнения не установлено: артериальная гипертензия (13,2% и 17,0%; $p = 0,445$), инфаркт миокарда (12,1% и 5,0%; $p = 0,067$), инсульт (14,6% и 10,0%; $p = 0,318$).

При оценке антропометрических данных установлено, что средний параметр роста пациенток 1 группы, был значительно меньше, чем таковой у пациенток 2 группы ($162,2 \pm 0,79$ см и $165,8 \pm 1,09$ см; $p < 0,001$); пациентки 1 группы на старте беременности значимо чаще имели более низкую массу тела ($58,4 \pm 1,43$ кг и $63,9 \pm 2,32$ кг; $p < 0,001$), однако все антропометрические показатели входили в диапазон варианта нормы. Исходный дефицит веса значимо чаще имели матери новорожденных первой группы (19,6 % и 2,0%; $p < 0,001$), тогда как частота профицита массы тела в группах сравнения значимо не различалась (16,8 % и 19,0%; $p = 0,73$). Кроме отличий по основным антропометрическим данным (масса – рост) у матерей новорожденных 1 группы в 15 раз чаще перед родами зарегистрирован анатомически узкий таз (30,7 % и 2,0%; $p < 0,001$).

Пациентки 1 группы сравнения значимо чаще имели нарушения эндокринного статуса (33,6% и 8,0%; $p < 0,001$), а у пациенток группы сравнения чаще встречался остеопатический синдром (0,29% и 10,0%; $p < 0,001$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Соматический анамнез пациенток групп сравнения

Нозология соматических заболеваний	1 группа n=280 (%)	2 группа n=100 (%)	P
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10)	1,8	1,0	0,941
Болезни органов дыхания (I 40, J45)	5,0	1,0	0,143
Болезни эндокринной системы (E02,E01.0, E03.8, E03.0, E46)	33,6	8,0	<0,001
Болезни лор-органов (J31, J32,J35)	9,6	14,0	0,309
Болезни Желудочно-кишечного тракта (K29,K26,K80, K25,K21)	11,4	8,0	0,442
Болезни нервной системы (G90.8)	33,6	27,0	0,278
Болезни Мочевыделительной системы (N30,N20,N11)	25,4	16,0	0,076
Распространенный остеохондроз (M-42)	0,29	10,0	<0,001

В патогенезе плацентарной дисфункции, в том числе клинически проявляющейся в виде маловесного плода, отводится большая роль нарушениям структуры и тонуса сосудов, состоянию гемостаза [36]. Однако в нашем исследовании частота гипертензивного синдрома (1,8% и 1,0%; $p = 0,941$) и

носительство тромбогенных мутаций, в том числе таких значимых, как Лейден, гетерозиготный тип (1,0% и 2,0%; $p=0,851$) и протромбин F2, гетерозиготный тип (1,4 % и 1,0 %; $p=0,851$) в группах сравнения были практически идентичны.

При оценке гинекологического анамнеза выявлено: группы были сопоставимы по возрасту менархе ($13,3 \pm 0,14$ лет и $13,1 \pm 0,25$ лет; $p=0,155$) и полового дебюта ($17,6 \pm 0,19$ лет и $17,7 \pm 0,34$ лет; $p=0,348$), частоте гинекологической заболеваемости (Таблица 4). Единственным различием явилась частота фоновой патологии шейки матки, значимо чаще присутствующая в анамнезе матерей новорожденных 2 группы. Возможно, это связано с тем, что пациентки 2 группы чаще имели в анамнезе роды и аборты.

Таблица 4 – Гинекологические заболевания в анамнезе пациенток групп сравнения

Нозология гинекологических заболеваний	1 группа n=280 (%)	2 группа n=100 (%)	P
Нарушения менструального цикла N92	8,6	11,0	0,603
Инфекции передающиеся половым путем A56, A59, A63	3,2	4,0	0,96
Аномальные маточные кровотечения N93.8, N93.9	0,4	0	0,59
Апоплексия яичника N83.0	1,8	2,0	0,767
Гормонозависимые заболевания D25, N80.0	6,0	2,0	0,181
Воспалительные заболевания органов малого таза N73.8	8,6	13,0	0,278
Фоновая патология шейки матки N88.0, N88.1	36,8	51,0	0,018

При анализе репродуктивного поведения пациенток групп сравнения установлено, что пациентки двух групп сравнения наиболее часто с целью контрацепции использовали презерватив, особенно пациентки 1 группы (96,4% и 85,0%; $p < 0,001$). В то время, как высокоэффективные методы контрацепции, такие как прием комбинированных оральных контрацептивов несколько чаще имел место в группе 2 (1,5% и 9,0%; $p=0,001$). Применение в качестве контрацепции ВМС-системы в группах сравнения была идентичной (2,5% и 6,0%; $p=0,183$).

При оценке акушерского анамнеза установлена высокая доля пациенток, имеющих в прошлом аборты (29,6% и 20,0%; $p=0,083$). Факт преждевременных

родов (17,5 % и 2,0%; $p < 0,001$) чаще имел место среди повторнородящих 1 группы; рубец на матке после кесарева сечения значимо чаще встречался во 2 группе (13,8% и 50,0%; $p < 0,001$). Наиболее частая причина родов оперативным путем – антенатальный или интранатальный дистресс (кардиотокография и /или доплерометрии накануне или во время родов).

Ранее рожденные дети пациенток 1 группы – как от первых (3084,4 г. \pm 107,1 и 3461,8 \pm 87,7 г.; $p < 0,001$), так и от вторых родов (3135,8 \pm 178,2 г. и 3520,0 \pm 153,7 г.; $p = 0,004$) – также имели более низкую массу тела при рождении, чем новорожденные пациенток 2 группы, что наводит на мысль о наличии генетической составляющей формирования маловесного плода у определенной доли пациенток 1 группы или длительном влиянии негативных эпигенетических причин.

Интергестационный интервал у повторнородящих матерей 1 группы был значимо меньше, чем у повторнородящих 2 группы (2,8 \pm 0,6 лет и 5,5 \pm 0,8 лет; $p < 0,001$).

Таким образом, в группу риска по формированию и рождению маловесного доношенного новорожденного следует отнести: первобеременных (48,6% и 32,0%; $p = 0,006$) и первородящих пациенток (65,4% и 41,0%; $p < 0,001$), внебрачная рождаемость (43,6% и 23,0%; $p < 0,001$), с исходным дефицитом массы тела (19,6 % и 2,0%; $p < 0,001$) и эндокринопатиями (33,6% и 8,0%; $p < 0,001$), имеющих узкий таз (30,7 % и 2,0%; $p < 0,001$), страдающие никотиновой зависимостью (22,5% и 3,0%; $p < 0,001$), преждевременные роды в анамнезе (17,5 % и 2,0%; $p < 0,001$) и интергестационный интервал менее 3-х лет (83,2% и 57%; $p < 0,001$).

3.2 Особенности течения беременности и родов матерей, родивших маловесных доношенных новорожденных и с нормальной массой тела

3.2.1 Клиническая характеристика течения беременности пациенток групп сравнения

При анализе данных течения беременности определено, что у большинства родильниц групп сравнения с ранних сроков гестации беременность протекала осложненно.

Однако значимых по течению первого триместра беременности в группах сравнения не выявлено. В тоже время у каждой десятой пациентки зарегистрированы симптомы угрожающего самопроизвольного выкидыша (13,2% и 8,0%; $p=0,2$), ранний токсикоз, требующий стационарного лечения (12,9% и 11,0%; $p=0,7$); у каждой четвертой пациентки первой и каждой третьей-второй группы (26,8% и 29,0%; $p=0,7$) имел место факт острой респираторной вирусной инфекции; у каждой пятой пациентки двух групп сравнения (19,6% и 17,0%; $p=0,6$) – неспецифический вульвовагинит.

Второй триместр беременности: наиболее частым акушерским осложнением, в двух группах сравнения, был угрожающий поздний самопроизвольный выкидыш и/или угрожающие преждевременные роды, (24,6% и 17,0%; $p=0,15$); у пациенток 1 группы сравнения значимо чаще имели место анемия (7,1% и 1,0%; $p=0,04$), острые респираторно-вирусные заболевания (30,7% и 16,0%; $p=0,007$) и/или неспецифический вульвовагинит (29,3% и 12,0%; $p<0,001$).

В целом, у каждой второй пациентки 1 группы первая половина беременности протекала на фоне персистирующих вирусных и бактериальных инфекций (52,9% и 24,0%; $p<0,001$).

При втором пренатальном скрининге у каждой десятой пациентки 1 группы были выявлены гемодинамические нарушения в маточных артериях (1А) (32,5% и 15,0%; $p=0,001$), частота госпитализации в акушерский стационар в группах сравнения была сопоставима (6,8% и 2,0%; $p=0,123$).

В третьем триместре беременности частота акушерских осложнений в группах сравнения была идентичной: угрожающие преждевременные роды (10,0% и 11,0%; $p=0,92$), отеки, обусловленные беременностью (14,3% и 13,0%; $p=0,88$), артериальная гипертензия, обусловленная беременностью (5,4% и 3,0%; $p=0,49$), железодефицитная анемия (3,6% и 1%; $p=0,332$). Однако инфекционные заболевания (ОРВИ и/или вульвовагинит) значимо чаще имели место у пациенток 1 группы (34,6% и 23,0%; $p=0,043$).

Суммарно за весь период беременности большая часть пациенток групп сравнения перенесла хотя бы один эпизод острой вирусной и/или бактериальной инфекции (57,9% и

48,0%; $p = 0,113$), вульвовагиниты за весь период беременности значимо чаще были диагностированы у пациенток первой группы (48,6% и 30,0%; $p = 0,002$).

Пациентки, родившие доношенных маловесных новорожденных, имели нормальную, но более низкую общую прибавку в весе за весь период беременности ($10,8 \pm 0,52$ кг и $12,7 \pm 0,88$ кг; $p < 0,001$).

Частота антенатального прогнозирования рождения маловесного новорожденного при доношенной беременности на основании гравидограммы в третьем триместре выявлена менее чем у каждой пятой пациентки 1 группы (17,1% и 1,0%; $p < 0,001$). Из-за различных осложнений беременности госпитализация в акушерские стационары в 3-м триместре беременности значимо чаще была у пациенток 1 группы (15,4% и 1,0%; $p < 0,001$).

После проведения первичного сравнительного анализа нам удалось выявить ряд факторов, которые могут лежать в основе формирования и рождения доношенных маловесных плодов: 8 материнских и 3 антенатальных.

Материнские факторы: первобеременные (48,6% и 32,0%; $p = 0,006$), первородящие (65,4% и 41,0%; $p < 0,001$), внебрачная рождаемость (43,6% и 23,0%; $p < 0,001$), дефицит веса (19,6 % и 2,0%; $p < 0,001$), эндокринопатии (33,6% и 8,0%; $p < 0,001$), узкий таз (30,7% и 2,0%; $p < 0,001$), табакокурение (22,5% и 3,0%; $p < 0,001$), преждевременные роды в анамнезе (17,5 % и 2,0%; $p < 0,001$), интергестационный интервал менее 3 –х лет (83,2% и 57%; $p < 0,001$).

Антенатальные факторы: анемия со второго триместра беременности (7,1% и 1,0%; $p = 0,04$), наличие неспецифических вагинитов в гестационный период (48,6% и 30,0%; $p = 0,002$), недостаточный прирост высоты стояния дна матки по гравидограмме (17,1% и 1,0%; $p < 0,001$).

Многие факторы являются общеизвестными, часть из них отражены в действующем клиническом протоколе [21], но в рамках нашего исследования 5 факторов (внебрачная рождаемость (43,6% и 23,0%; $p < 0,001$), узкий таз (30,7% и 2,0%; $p < 0,001$), преждевременные роды в анамнезе (17,5 % и 2,0%; $p < 0,001$), анемия со второго триместра беременности (7,1% и 1,0%; $p = 0,04$), вульвовагиниты во время беременности (48,6% и 30,0%; $p = 0,002$) являются дополнительными.

3.2.2 Характеристика ультразвуковых и биохимических маркеров внутриутробного развития плодов групп сравнения

При первом ультразвуковом скрининге (11-13,6 недель) установлено, что аномалии предлежания хориона в виде краевой плацентации (39,6% и 29,0%; $p=0,076$) в группах сравнения встречались с одинаковой частотой, в виде центрального предлежания хориона – в 3 раза чаще у матерей 2 группы сравнения (11,1% и 32,0%; $p<0,001$). Отставание КТР на 5 дней и более при регулярном менструальном цикле имело место у каждой десятой матери (12,8%), родившей маловесного доношенного новорожденного (12,8% и 1,0%; $p=0,001$). В то же время при оценке веса плода по Nadlock различий в группах сравнения не отмечено (55 ± 8 г и 57 ± 6 г; $p = 0,6$). Частота нарушения кровообращения в маточных артериях в двух группах сравнения зарегистрирована в малом проценте случаев (3,2% и 1,0%; $p=0,41$).

По данным биохимического скрининга, в 1 триместре уровень PAPP-A (Рисунок 2) значимо чаще был ниже у матерей, родивших маловесных новорожденных ($2,076 \pm 0,2$ мМЕД/мл и $3,04 \pm 0,43$ мМЕД/мл; $p<0,001$) (Рисунок 3), тогда как уровень свободного В-ХГЧ статистически был идентичен ($50,5 \pm 3,65$ нг/мл и $52,5 \pm 6,74$ нг/мл; $p = 0,59$) (Рисунок 3).

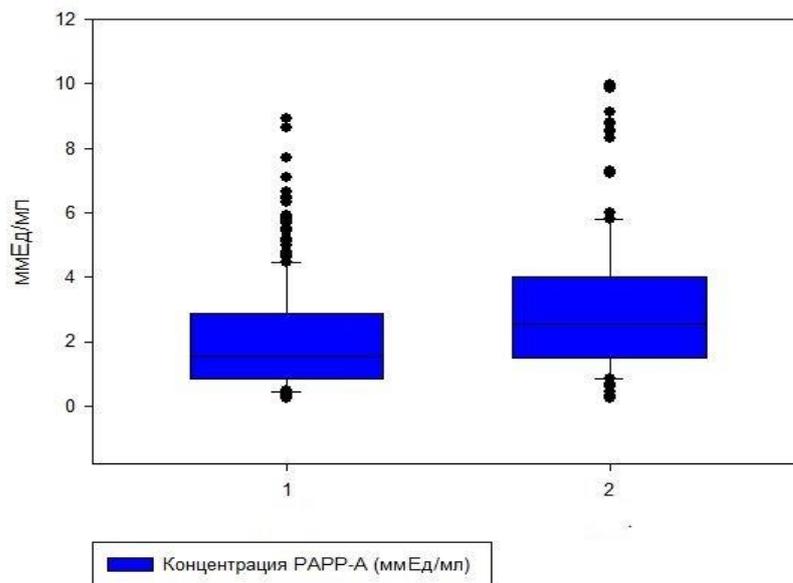


Рисунок 2 – Уровень PAPP-A у пациенток групп сравнения в конце 1 триместра беременности

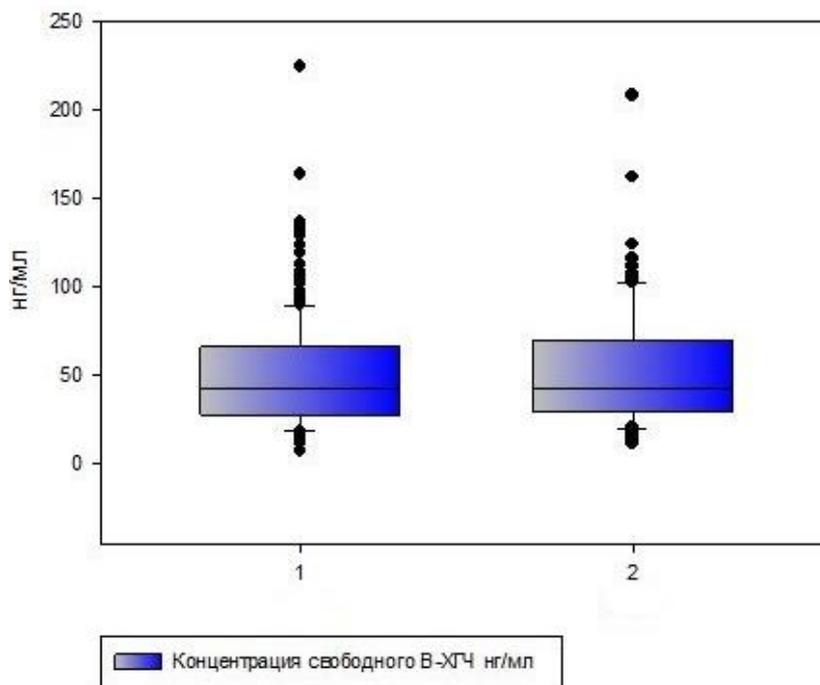


Рисунок 3 – Уровень свободного В –ХГЧ у пациенток групп сравнения в конце 1 триместра беременности

По данным второго пренатального скрининга (19-21 неделя), установлено, что аномалии предлежания плаценты в виде центрального предлежания в группах сравнения не зарегистрировано, но краевое предлежание (8,9% и 1,0%; $p=0,014$) значительно чаще сохранилось у пациенток 1 группы. По данным фетометрии, отклонений от нормативных гестационных критериев веса плода по Hadlock не установлено, но уже отмечена тенденция к маловесности ($408,3 \pm 7,81$ грамм и $572,1 \pm 35,4$ грамм; $p<0,001$). По данным доплерометрии, нарушения маточно-плацентарного кровообращения зарегистрировано в 2 раза чаще у матерей 1 группы (32,5% и 15,0%; $p<0,001$).

При проведении УЗИ в третьем триместре беременности (32-34 недели), по данным фетометрии, диагноз ЗРП у всех плодов групп сравнения не зарегистрирован, но тенденция к маловесности (окружность живота в интервале 25-10 %) значительно чаще зарегистрирована в 1 группе (27,9% и 1,0%; $p<0,001$).

Кроме того, в 1 группе в 5 раз чаще установлен факт аномального количества околоплодных вод в виде маловодия (16,4% и 2,0%; $p<0,001$). Признаки преждевременного созревания (старения) плаценты (8,6% и 2,0; $p=0,045$) и кальциноза

(40,7% и 18,0%; $p < 0,001$), значимо чаще имели место у беременных, родивших маловесных детей.

По данным доплерометрии, нарушения маточно-плацентарного кровотока в группах сравнения не зафиксировано.

При проведении УЗИ перед родами, по данным фетометрии, рождение маловесного плода предполагалось только в 3,6% случаев у пациенток 1 группы ($p = 0,121$), но все показатели фетометрии были выше 10 перцентиля, без нарушения кровотока в маточно-плацентарном комплексе, по данным доплерометрии.

Аномальное количество околоплодных вод в виде маловодия имело место в 10 раз чаще у пациенток 1 группы (10,0% и 1,0%; $p = 0,007$), а многоводие – в 14 раз чаще у пациенток 2 группы (0,36% и 5,0%; $p = 0,006$).

При визуализации плаценты повышенное количество кальцинатов значимо чаще выявлено у пациенток 1 группы (24,3% и 1,0%; $p = 0,001$).

По данным доплерометрии, накануне родов нарушения кровообращения в плодово-плацентарном комплексе у беременных 1 и 2 группы не зафиксировано.

Таким образом, **ультразвуковыми маркерами** формирования маловесного плода при доношенной беременности можно считать: различие между менструальным сроком беременности и данными КТР на 5 и более дней при регулярном менструальном цикле (12,6% и 1,0%; $p = 0,001$), сниженные показатели PAP-A (21,8% и 9,0%; $p = 0,007$) при первом пренатальном скрининге; при втором скрининге – краевая плацентация (8,9% и 1,0%; $p = 0,014$), нарушения кровообращения в маточных артериях (32,5% и 15,0%; $p < 0,001$; в третьем триместре беременности и накануне родов - маловодие (18,6% и 2,0%; $p < 0,001$) / (12,0% и 1,0%; $p = 0,002$), визуальные изменения в плаценте в виде признаков преждевременного созревания (старения) (8,6% и 2,0%; $p = 0,04$) и кальциноза (40,7% и 18,0%; $p < 0,001$) / (24,3% и 1,0%; $p = 0,001$).

Предсказательная способность гравидограмм (17,1% и 1,0%; $p < 0,001$) и ультразвуковой фетометрии в отношении рождения маловесного новорожденного при доношенном сроке беременности достаточно низка. Причем перед родами (3,6% и 0%; $p = 0,121$) чувствительность метода ультразвуковой фетометрии практически в 8 раз ниже, чем при проведении УЗИ в 32-34 недели беременности (27,9% и 1,0%; $p < 0,001$).

3.2.3 Особенности родоразрешения пациенток групп сравнения

Способ родов в группах сравнения имел значимые различия. Так, частота оперативных родов в 1,8 раз чаще имела место у пациенток 1 группы (38,6% и 22,0%; $p=0,004$), вагинальные роды – во 2 (61,4% и 78,0%; $p=0,004$). Частота экстренного кесарево сечения (79,8% и 63,6%; $p=0,171$) в группах сравнения была идентичной, однако такое показание, как острый дистресс плода (22,7% и 0%; $p=0,029$) имело место только в 1 группе. Дополнительными показаниями были: рубец на матке (13,8% и 50,0%; $p<0,001$), аномалии родовой деятельности (18,3% и 13,6%; $p=0,824$).

Если роды протекали через естественные родовые пути в 1 группе в 2 раза чаще, чем во 2 группе имели место быстрые роды (32,7% и 15,4%; $p=0,007$). Другие аномалии родовой деятельности диагностированы в малом проценте случаев без значимых различий в группах сравнения (2,3% и 6,4%; $p=0,219$).

Дородовое излитие околоплодных вод в 10 раз реже встречалось у матерей 1 группы (2,9% и 29,5%; $p<0,001$). Частота встречаемости околоплодных вод зеленого цвета, как возможный маркер гипоксии и/или инфекции, при вагинальных (15,8% и 8,9%; $p=0,21$) и абдоминальных родах (20,2% и 9,0%; $p=0,355$) у пациенток групп сравнения значимо не различалась.

Таким образом, матери, родившие доношенных маловесных новорожденных, составляют группу риска по аномалиям родовой деятельности в виде быстрых родов (32,7% и 15,4%; $p=0,007$), интранатальному дистрессу плода (22,7% и 0%; $p=0,029$).

3.2.4 Морфофункциональная и гистологическая характеристика плацент пациенток групп сравнения

Известно, что регуляция роста и развития плода представляет собой сложный механизм слаженного взаимодействия между материнским организмом, плацентой и плодом. Плацента – основной поставщик кислорода и питательных веществ развивающемуся эмбриону и плоду [60]. При анализе ультразвукового исследования в 3 триместре нами получены данные о повышенном количестве

кальцинатов (40,7% и 18,0%; $p < 0,001$) у беременных, родивших маловесных детей, что потребовало патоморфологического исследования последа.

При проведении патоморфологического исследования последа у 245 пациентки 1 группы и 30 2 группы, обращали внимание на частоту встречаемости гистологических признаков плацентарной дисфункции.

При макроскопии последа определено, что средняя масса ($408,3 \pm 7,81$ г. и $572,0 \pm 35,4$ г.; $p < 0,001$) и объём плацент ($422,9 \pm 12,01$ см³ и $683,9,0 \pm 66,7$ см³; $p < 0,001$) у пациенток 1 группы был значимо меньше, но показатели соответствовали нормативам для срока гестации. Диаметр плацент в группах сравнения был практически одинаков ($1,07 \pm 0,04$ см. и $1,13 \pm 35,4$ см.; $p = 0,152$). Аномалий развития плацент в группах сравнения не установлено. Частота аномалий прикрепления пуповины, в виде краевого (12,9 % и 6,7%; $p = 0,49$) и оболочечного прикрепления пуповины (2,02 % и 3,2%; $p = 0,825$) в группах сравнения значимо не различались.

При проведении микроскопии плацент у пациенток первой группы значимо чаще имели место: фиброз ворсин (7,1% и 1%; $p = 0,04$) и выраженный кальциноз (17,1% и 0%; $p = 0,028$). Все вышеперечисленные признаки являются признаками мальперфузии плаценты [60]. Частота таких морфологических изменений в плаценте как склероз стромы (5,3% и 3,3%; $p = 0,981$), наличие незрелых ворсин (36,3% и 23,3%; $p = 0,228$) и/или диссоциированный тип их развития (0,5% и 2,1%; $p = 0,948$), признаки децидуита (36,3% и 23,3%; $p = 0,228$), очаговые инфаркты (2,0% и 0%; $p = 0,948$), парез сосудов ворсин (33,3% и 21,2%; $p = 0,205$) в группах сравнения была идентична.

Таким образом, анализ результатов патоморфологического исследования последов матерей, родивших маловесных и нормовесных доношенных новорожденных, показал, что плаценты пациенток 1 группы значимо чаще имели более низкий вес ($408,3 \pm 37,8$ г. и $572,0 \pm 35,4$ г.; $p < 0,001$), и объём ($422,9 \pm 12,0$ см³ и $683,9 \pm 66,7$ см³; $p < 0,001$), но эти параметры соответствовали нормативам для срока гестации; в структуре плацент у них значимо чаще выявлены фиброз ворсин (7,1% и 1,0%; $p = 0,04$) и кальциноз (17,1% и 0%; $p = 0,028$). Патоморфологические признаки хронической компенсированной плацентарной недостаточности

присутствовали практически у каждой второй пациентки 1 группы (44,9% и 0%; $p < 0,001$). Полученные результаты позволяют предположить, что большинство маловесных плодов антенатально росли в условиях недиагностированной плацентарной дисфункции, что и обусловило их маловесность.

3.3 Разработка математической модели прогнозирования рождения доношенного маловесного новорожденного

После проведения сравнительного анализа из 260 изучаемых факторов был выделен ряд наиболее значимых факторов риска и антенатальных предикторов ($ОШ \geq 2$) (Таблицы 5 и 6) формирования и рождения маловесного доношенного новорожденного (шифр МКБ-10 – P05.0).

Условно все значимые факторы риска мы разделили на прегравидарные и гравидарные, управляемые и неуправляемые.

Таблица 5 – Прегравидарные и гравидарные факторы риска формирования и рождения маловесного плода

Факторы риска	ОШ	ДИ	Р
ПРЕГРАВИДАРНЫЕ			
Неуправляемые			
Первобеременные	2,0	1,24-3,24	0,006
Первые роды	2,75	1,69-4,33	<0,001
Преждевременные роды в анамнезе	10,4	2,48-43,59	<0,001
Внебрачное рождение	2,58	1,53-4,35	<0,001
Узкий таз	21,7	5,2-90,1	<0,001
Управляемые			
Интергестационный интервал менее 3-х лет	3,7	2,26-6,2	<0,001
Дефицит веса	11,97	2,86-50,087	<0,001
Наличие эндокринной патологии	5,8	2,71-12,47	<0,001
Табакокурение	9,39	2,87-30,63	<0,001
ГРАВИДАРНЫЕ			
Железодефицитная анемия во 2-м триместре	7,6	1,0-57,5	0,04
Вульвовагиниты в период гестации	2,2	1,35-3,6	0,002

Таблица 6 – Гравидарные ультразвуковые и биохимические предикторы формирования и рождения маловесного плода при доношенной беременности

Предикторы	ОШ	ДИ	P
1 триместр			
Различия между менструальным сроком и КТР на 5 и более дней	14,61	1,975-108,0	<0,001
Низкая концентрация PAPP-A	2,82	1,34-5,9	0,007
2 триместр			
н/к в маточных артериях	2,73	1,493-4,99	<0,001
Краевая плацентация	9,7	1,298-72,6	0,014
3 триместр			
Недостаточный прирост ВДМ по гравидограмме	20,4	2,7-150,5	<0,001
Маловодие по УЗИ	9,63	2,29-40,46	<0,001
Кальциноз плаценты по УЗИ в 32-34 недели	3,129	1,78-5,49	<0,001

Однако, когда был проведен многомерный регрессионный анализ (260 факторов), наибольшую значимость показали только 10 факторов и предикторов, сочетание (коморбидность) которых с высокой вероятностью позволяет прогнозировать рождение маловесного новорожденного при доношенном сроке беременности.

На основании полученных данных была составлена математическая модель прогнозирования риска рождения доношенного маловесного новорожденного. Для выявления риска рождения маловесного плода у беременной пациентки используются следующие расчеты:

Определяется безразмерный показатель (бета), который равен:

$$\text{Beta} = 1,509 - (0,0555 * X1) + (2,742 * X2) + (1,996 * X3) + (2,068 * X4) - (0,267 * X5) + (2,653 * X6) + (1,297 * X7) + (2,410 * X8) + (3,473 * X9) + (1,019 * X10)$$

Вклад отдельных факторов и предикторов отражается величиной статистики Вальда X^2 (Wald Chi-Square) (Таблица 7).

Таблица 7 – Прогностические признаки формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности

Предиктор	Параметры формулы	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standart Error)	Проверочная статистика Вальда (Wald Chi-Square)	P (Wald)
Константа		1,509	0,927	2,649	0,104
Возраст матери	X1	-0,0555	0,0298	3,466	0,063
Анатомически узкий таз	X2	2,742	0,762	12,942	<0,001
Дефицит веса	X3	1,996	0,805	6,151	<0,013
Табакокурение	X4	2,068	0,668	9,591	0,002
Уровень РАРР-А, мМЕД/мл	X5	- 0,267	0,0877	9,300	0,002
Различие между менструальным сроком и КТР на 5 и более дней при регулярном менструальном цикле	X6	2,653	1,087	5,953	0,015
н/к в маточных артериях (2 триместр)	X7	1,297	0,375	11,939	<0,001
Маловодие	X8	2,410	0,805	8,962	0,003
Кальциноз плаценты по УЗИ	X9	3,473	1,052	10,902	<0,001
Вульвовагиниты во время беременности	X10	1,019	0,370	7,572	<0,006

Качественные показатели: фактор присутствует – цифра 1, если фактора нет – 0. Для количественных показателей используется сам показатель. Для полученного значения (бета) вычисляется вероятность (р), которая равна:

$$p = \exp(\text{beta}) / (1 + \exp(\text{beta}))$$

При показателе больше или равным 0,5 – повышена вероятность рождения маловесного новорожденного, если меньше 0,5 – вероятность снижена.

Полученная регрессионная модель прошла клиническую апробацию. Из 280 пациенток, родивших доношенных маловесных новорожденных, была выявлена 251 пациентка (точность прогноза 90%). Из 100 пациенток, родивших доношенных новорожденных антропометрическикие характеристики которых соответствовали их гестационному возрасту, была выявлена 71 пациентка (точность прогноза 71%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Чувствительность и специфичность математической модели прогнозирования рождения маловесного доношенного новорожденного

Показатель	Предсказанные как НМТ	Предсказанные как малый для гестационного возраста плод	Всего	Правильность прогноза, %
НМТ	71 (ИО*)	29 (ЛП*)	100	71%
Маловесный плод	29 (ЛО*)	251 (ИП*)	280	90%

Примечание: ИП – истинно положительные, ЛО – ложноотрицательные, ЛП – ложноположительные, ИО – истинно отрицательные

Представленная модель показывает следующие аналитические показатели: специфичность $71 / (29+71) = 71\%$ и чувствительность $251 / (29+252) = 90\%$.

Для оценки качества алгоритма был проведен ROC-анализ, где рассчитывался показатель AUC (Таблица 9) и была построена ROC-кривая (Рисунок 4). Было выявлено, что $AUC = 0,805$, что является хорошим показателем качества полученной математической модели.

Таблица 9 – Результат ROC-анализа

Площадь под кривой (AUC)	0,805
Стандартная ошибка	0,0245
95% доверительный интервал	От 0,762 до 0,844
Уровень достоверной значимости (площадь=0,5)	<0,0001

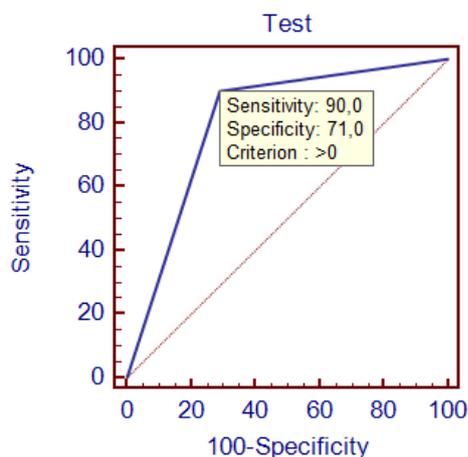


Рисунок 4 – ROC-кривая для анализа качества алгоритма

Для иллюстрации заявленного способа представляем следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Пациентка Т., 26 лет, поступила 23.04.2020 в отделение патологии беременных на дородовую госпитализацию с диагнозом: Беременность 38 недель 5 дней. Головное предлежание. Плацентарные нарушения без нарушения гемодинамики. Гестационный пиелонефрит. «Незрелая» шейка матки.

Рост женщины – 163 см, семейное положение – одинокая, первобеременная, некурящая. В анамнезе мочекаменная болезнь, при обследовании установлен гестационный пиелонефрит, при первом пренатальном скрининге уровень PAPP-A – 1,92 нг/мл и различие на 5 дней данных по менструации и КТР при регулярном менструальном цикле, неполное центральное предлежание хориона; при 2 скрининге УЗИ в 19 недель 4 дня – патологии не установлено; в сроке 33,4 недели по УЗИ признаки преждевременного старения (кальцинаты).

Рассчитали величины β – 4,41 и $p(\beta)$ – 0,98, что было расценено, как повышенный риск рождения маловесного плода, однако по данным ультразвуковой фетометрии все показатели были выше 10%.

Акушерский статус перед родами: ВДМ 32 см, ОЖ 96 см, продольное положение, головное предлежание, вторая позиция, задний вид. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 152 в минуту. Размеры таза: 25-28-31-21.

Через 10 дней, в срок 40 недель 1 день произошли самостоятельные роды. Родился плод женского пола, массой 2580 г., ростом 48 см., Апгар 7-8 баллов. Диагноз при рождении выставленный неонатологами: Доношенный новорожденный при сроке гестации 40 недель 1 день. Маловесный для гестационного возраста плод (P05.0).

Клинический пример 2

Пациентка В., 32 года, поступила 29.03.2020 с диагнозом: Беременность 39 недель. ОГА. Головное предлежание. Первый период родов.

Первородящая, с нормальными антропометрическими данными (рост 182 см, вес – 74 кг.) и отсутствием соматической патологии в анамнезе. Семейное положение – гражданский брак. В анамнезе – неразвивающаяся беременность в 7 недель. При первом пренатальном скрининге – концентрация PAPP-A – 4,52 нг/мл, различий менструального срока и данных КТР, патологии плацентации, признаков преждевременного старения плаценты по УЗИ в скрининговые сроки не установлено, острых инфекционных заболеваний в период гестации не наблюдалось.

Акушерский статус: ВДМ 36 см, ОЖ 103 см, продольное положение, головное предлежание, первая позиция, передний вид. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 146 в минуту. Размеры таза: 26-29-32-21. Рассчитали величины beta – - 3,27 и p(beta) – 0,03, что было расценено как низкий риск рождения маловесного плода.

Срочные роды 1, самостоятельные, в 39 недель. Родился плод мужского пола массой 3450 г., рост 52 см, Апгар 8-9 баллов.

Диагноз при рождении: Доношенный новорожденный 39 недель гестации.

Таким образом, в рамках первого этапа нашего исследования удалось установить 5 дополнительных факторов риска (внебрачная рождаемость, узкий таз, преждевременные роды в анамнезе, анемия со второго триместра беременности, вульвовагиниты во время беременности) и 5 гестационных предикторов (различие между менструальным сроком беременности и данными КТР на 5 и более дней при регулярном менструальном цикле; при втором скрининге – краевая плацентация,

нарушения кровообращения в маточных артериях; в третьем триместре беременности и накануне родов – маловодие и кальциноз по УЗИ).

Подтверждено, что предикция формирования и рождения маловесного доношенного новорожденного с помощью гравидограмм (17,1% и 1,0%; $p < 0,001$) и ультразвуковой фетометрии (3,6% и 0%; $p = 0,121$) достаточно низкая. Причем перед родами (3,6% и 0%; $p = 0,121$) чувствительность метода ультразвуковой фетометрии практически в 8 раз ниже, чем при проведении УЗИ в 30-34 недели гестации (27,9% и 1,0%; $p < 0,001$).

В то же время, матери, родившие маловесных плодов, составляют группу риска по аномалиям родовой деятельности в виде быстрых родов (32,7% и 15,4%; $p = 0,007$) и интранатальному дистрессу, что явилось показанием для экстренного оперативного родоразрешения (22,7% и 0%; $p = 0,029$). Кроме того, по результатам патоморфологического исследования последов матерей, родивших маловесных доношенных новорожденных, установлено более высокая частота признаков хронической компенсированной плацентарной недостаточности (44,9% и 0%; $p < 0,001$), что свидетельствует о неблагоприятном течении внутриутробного периода роста этих плодов, наличии хронической гипоксии, что и обусловило их маловесность. Разработанная нами математическая модель позволяет с чувствительностью 90% и специфичностью 71% прогнозировать формирование и рождение доношенного маловесного плода.

Материалы данной главы представлены в публикациях:

1. АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС У ДОНОШЕННЫХ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ / Долгова Н.С., Яворская С.Д., Ананьина Л.П., Поженко Е.В.// Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 4 (8). – С. 64-67.
2. ОЦЕНКА ПРЕНАТАЛЬНЫХ И ПОСТНАТАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ/ Долгова Н.С.,

Яворская С.Д.// Свидетельство о регистрации базы данных RU 2019621010, 07.06.2019. Заявка № 2019620899 от 28.05.2019.0

3. МАТЕРИНСКИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА/ Яворская С.Д., Долгова Н.С., Фадеева Н.И., Ананьина Л.П.// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 83-87.

ГЛАВА 4

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЙ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУСЫ ДОНОШЕННЫХ МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРИОД МЛАДЕНЧЕСТВА. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Отношение к доношенным маловесным новорожденным в научном мире не однозначно: кто-то считает это вариантом нормы, не требующим особого наблюдения и интервенционных мероприятий [122]. Другие исследователи, напротив, утверждают, что данная группа детей несет груз неблагоприятного внутриутробного детства все последующие годы жизни и они нуждаются в персонализированном уходе, заключающемся в ранней диагностике патологии и её адекватной коррекции [97].

4.1 Характеристика антропометрических данных и психосоматического статуса доношенных маловесных новорожденных в период младенчества

На втором этапе исследования проведен ретроспективный анализ историй развития 100 младенцев, рожденных в срок 37^{0/7}-40^{6/7} недель гестации, которые были стратифицированы в 2 группы сравнения: 1 группа – 50 младенцев, которым при рождении был поставлен диагноз маловесный для гестационного возраста плод (шифр МКБ – P05.0); 2 группа – 50 младенцев, родившихся доношенными с антропометрическими данными соответствующими гестационному сроку (подбор по принципу «копия-пара»).

Контрольные точки сравнения: период новорожденности, 1 месяц жизни, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев жизни. При анализе учитывались основные антропометрические показатели (рост, вес, окружность головы и груди), частота и структура заболеваемости.

Средний возраст (26,9±9,4 лет и 26,9±9,1лет; p=0,9), социальный статус (домохозяйки (42,0% и 38,0%; p=0,7); служащие (44,0% и 50,0%; p=0,5), рабочие (14,0% и 12,0%; p=0,7), соматический и акушерско-гинекологический анамнез, паритет

(первородящие – 60,0% и 52,0%; $p=0,4$; повторнородящие – 40,0% и 48,0%; $p=0,7$) матерей младенцев двух групп сравнения были идентичны.

Маловесные (1 группа), уже с первого месяца жизни и далее весь период наблюдения (до года жизни), вне зависимости от пола, по всем антропометрическим параметрам, отставали от нормативных показателей (Приложение 1), а также от своих сверстников из 2 группы сравнения (родившихся с нормальной массой и длиной тела) ($p<0,001$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Антропометрические данные новорожденных групп сравнения в течение первого года жизни

Параметры	Период жизни	Пол	1 группа n=280	2 группа n=100	P
1	2	3	4	5	6
Средний рост, см	Новорожденность	М	48,8±0,8	52,5±0,8	0,001
		Ж	48,7±0,7	51,8±0,5	0,001
	1 месяц	М	52,2±0,8	56,5±0,8	0,001
		Ж	52,6±1,1	55,0±0,6	0,001
	3 месяц	М	59,5±0,8	63,4±0,9	0,001
		Ж	58,9±0,9	61,6±0,8	0,001
	6 месяц	М	66,7±1,0	69,2±1,0	0,001
		Ж	65,0±0,9	68,0±0,9	0,001
12 месяц	М	74,5±1,3	76,6±1,0	0,014	
	Ж	72,8±1,0	76,3±1,0	0,001	
Средний вес, г	Новорожденность	М	2586,1±93,0	3500±104,3	0,021
		Ж	2636,3±86,0	3452,3±102,0	0,001
	1 месяц	М	3858,2±233,7	4871,7±195,2	0,001
		Ж	3814,9±149,9	4592,8±155,8	0,001
	3 месяц	М	5835,0±258,0	6680,7±244,9	0,001
		Ж	5515,3±298,8	6190±220,2	0,001
	6 месяц	М	7505,0±286,2	8417,4±372,0	0,001
		Ж	7146,7±366,5	8007,4±337,7	0,001
12 месяц	М	9319,3±392,7	10573,9±383,8	0,001	
	Ж	8912±455,6	10028,7±358,3	0,001	

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6
Окружность головы, см	Новорожденности	М	31,8±0,6	34,8±0,6	0,001
		Ж	32,1±0,4	34,1±0,4	0,049
	1 месяц	М	36,1±0,6	38,0±0,6	0,001
		Ж	35,8±0,4	37±0,5	0,001
	3 месяц	М	39,4±0,6	40,7±0,5	0,001
		Ж	38,4±0,5	39,7±0,6	0,001
	6 месяц	М	42,2±0,6	43,7±0,5	0,001
		Ж	40,6±0,7	42,4±0,4	0,001
	12 месяц	М	45,1±0,7	47,0±0,7	0,001
		Ж	44,3±0,4	46,2±0,8	0,001
Окружность груди, см	Новорожденности	М	30,8±0,6	34,2±0,6	0,001
		Ж	30,8±0,7	33,4±0,6	0,001
	1 месяц	М	34,3±0,8	37,3±0,7	0,001
		Ж	35,1±0,6	36,6±0,5	0,001
	3 месяц	М	38,9±0,8	40,9±0,6	0,001
		Ж	38,4±0,6	39,9±0,6	0,001
	6 месяц	М	42,8±0,9	44,5±0,7	0,001
		Ж	41,6±1,3	43,8±0,9	0,001
	12 месяц	М	46,3±0,9	47,8±0,7	0,001
		Ж	45,1±0,8	47,1±0,7	0,001

В интервале от 6 до 12 месяцев большая средняя прибавка в весе зарегистрирована у младенцев 2 группы (1793,1±206,7 г. и 2083,5±180,2 г.; $p < 0,001$), тогда как большинство детей 1 группы, уже к 6 месяцу жизни были переведены на искусственное вскармливание (76,0% и 52,0%; $p=0,03$).

При анализе частоты и структуры соматической заболеваемости младенцев групп сравнения определено, что на протяжении всего первого года жизни

маркеры перинатального поражения ЦНС значимо чаще клинически проявлялись у младенцев 1 группы. Через 6 месяцев после рождения церебральные нарушения, вероятно, полученные в перинатальном периоде, в 1 группе диагностированы в 2 раза чаще (40,0% и 20,0%; $p=0,04$), а в 12 месяцев – в 7 раз чаще (28,0% и 4,0%; $p=0,003$), чем в группе 2, при общей положительной динамике в группах за год наблюдения.

Наиболее частым клиническим проявлением гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей групп сравнения была мышечная гипотония, которая на протяжении всего первого года жизни чаще диагностирована в 1 группе: 1 месяц (30,0% и 12,0%; $p=0,04$), 6 месяцев (12,0% и 0%; $p=0,03$), 12 месяцев (10,0% и 0%; $p=0,06$).

С целью оценки психомоторного развития новорожденных групп сравнения в первый год жизни была использована оценочная шкала Л.Т. Журба и Е.М. Мастюковой [15]. Скрининг проведен так же, как и антропометрический, в 1, 3, 6, 12 месяцев жизни новорожденных групп сравнения (Таблица 11).

Таблица 11 – Балльная оценка психомоторного развития новорожденных групп сравнения в динамике от первого месяца жизни до одного года

Месяц жизни	1		3		6		12	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Средний балл (Me)	20 (19-22)	27 (26-28)	23 (20-25)	28 (25-30)	23 (22-25)	28 (26-30)	26 (22-26)	28 (26-29)
P	0,001							

При оценке психомоторного развития детей групп сравнения установлено: уже с первого месяца жизни группа маловесных новорожденных составили группу безусловного риска по задержке психомоторного развития, что требовало активного неврологического патронажа. Однако, несмотря на проведение специализированных реабилитационных мероприятий (медикаментозное, массаж),

при переоценке показателей нервно-психического развития в 3 и 6 месяцев жизни средний общий показатель в группе продолжал оставаться в когорте группы риска, задержка психомоторного развития (показатель ниже 23) зафиксирован в данной группе в 16,0% случаев, тогда как у всех младенцев 2 группы показатель соответствовал возрастной норме (16,0% и 0%; $p=0,01$). В конце первого года жизни (12 месяцев) согласно динамической оценке показателей психомоторного развития, средний общий балл в 1 и 2 группах увеличился, но тем не менее группа 1 по-прежнему относилась к безусловной группе риска по задержке психомоторного развития (26 баллов), диагноз «задержка психомоторного развития» выставлен 8,0 (16,0 %) младенцам. В группе 2 средний общий балл (28) соответствовал возрастной норме ($p=0,001$), но у 1 (2,0%) младенца из группы впервые была зафиксирована задержка психомоторного развития, но это в 8 раз реже чем в 1 группе (16,0% и 2,0%; $\chi^2=4,39$; $p=0,03$).

На наш взгляд, частота нарушений психомоторного развития у младенцев 1 группы в течение первого года жизни не увеличивалась, из-за того, что они изначально чаще получали реабилитационную терапию. В то же время, во 2 группе, в которой при скрининге в 6 месяцев не выявлено случаев задержки психомоторного развития, в год жизни у 2 детей (4,0%) появились клинические признаки нарушений, наиболее часто в виде задержки доречевого развития.

Одним из важных показателей психомоторного развития младенцев является показатель становления речевой деятельности, который, в свою очередь, так же указывает на состояние центральной нервной системы ребенка [65]. В 6 месяцев задержка доречевого развития установлена только в группе детей, родившихся маловесными к сроку гестации (14,0% и 0%; $p=0,02$), в год жизни в 1 группе детей задержка доречевого развития имела место в 8 раз чаще, чем в группе сравнения (16,0% и 2,0%; $\chi^2=4,39$; $p=0,03$).

Кроме выявления признаков нарушения психомоторного развития у детей групп сравнения, мы оценили частоту и структуру заболеваемости в группах сравнения. При анализе выявлено, что наиболее уязвимой была система органов дыхания. Младенцы, рожденные маловесными к сроку гестации, значимо чаще,

чем младенцы, рожденные с нормальными антропометрическими показателями, и в первое (34,0% и 10,0%; $p=0,01$), и во второе полугодие жизни (6-12 месяцев) (30,0% и 2,0%; $p<0,001$) имели острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей и/или пневмонию.

В целом за первые 12 месяцев жизни частота заболеваемости вирусно-бактериальной инфекцией зарегистрирована в 2,3 раза чаще в 1 группе, чем в группе 2 и составила 72,0% и 32,0%, соответственно ($p=0,0001$).

Таким образом, в периоде младенчества, вне зависимости от пола, новорожденные 1 группы (маловесные при рождении) демонстрировали более низкий темп прибавки массы тела и роста. К окончанию младенческого периода (12 месяцев) неврологические синдромы сохраняются в группе маловесных новорожденных в 7 раз чаще, чем у родившихся с нормальной массой тела при рождении (28,0% и 4,0%; $p=0,003$). Маловесные к сроку гестации новорожденные в период младенчества составляют группу риска по задержке психомоторного развития в виде задержки доречевого развития (16,0% и 2,0%; $\chi^2=4,39$; $p=0,037$) и острым вирусно-бактериальным заболеваниями органов дыхания (72,0% и 32,0%; $p=0,0001$).

4.2 Математическая модель ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных, создание программы ЭВМ

На третьем этапе работы с целью определения прогностической значимости ряда биохимических маркеров и разработки математической модели ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных, проведено проспективное исследование по типу «случай – контроль»

В ходе исследования сформированы 2 группы сравнения: 1 группа ($n=24$) – доношенные маловесные новорожденные (шифр МКБ – P05.0) и 2 группа ($n=38$) – доношенные новорожденные, антропометрические характеристики которых соответствовали их гестационному возрасту.

Для ранней диагностики перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза первично был выбран общеизвестный маркер гипоксии – лактат. Ранее было установлено, что частота перинатальных поражений гипоксически-ишемического генеза у доношенных новорождённых прямо пропорциональна уровню лактата [11].

В дальнейшем при помощи ROC-анализа мы установили пороговые значения концентрации лактата (4,0 ммоль/л) в цельной венозной крови из артерии пуповины в группе доношенных маловесных новорожденных и наличием клинических и параклинических признаков перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза (Рисунок 5).

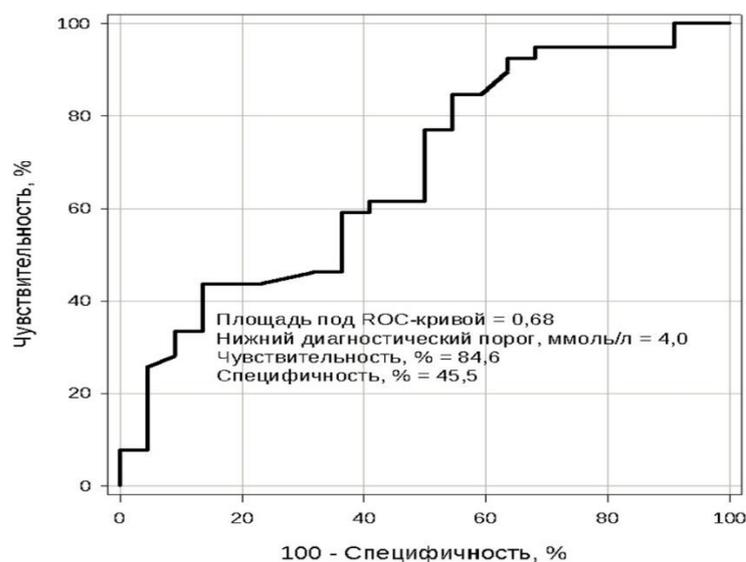


Рисунок 5 – ROC-анализ концентрации лактата в цельной пуповинной крови у маловесных новорожденных

Однако при достаточно высокой чувствительности теста 84,6%, его специфичность (45,5%) нас не удовлетворила. В связи с этим фактом мы дополнительно оценили диагностическую ценность маркеров поражения ЦНС – нейронспецифической энлазы, активности общей креатинкиназы и МВ-креатинкиназы. Полученные результаты пороговых концентраций, изучаемых

биохимических маркеров, были положены в создание математической модели комплексной биохимической оценки степени тяжести перенесенной гипоксии (лактат) и поражения ЦНС (НСЕ, общая КК, МВ-КК) новорожденного.

С целью оценки диагностической значимости каждого биохимического теста нами была оценена индивидуальная валидность каждого теста, все они по отдельности имели низкую прогностическую значимость (Таблица 12). Такой вариант развития событий отмечают и другие исследователи [52]. По мнению многих авторов, оптимальной схемой для диагностики любой патологии представляется использование комбинаций двух или более биомаркеров [2, 52, 87].

Таблица 12 – Характеристики биохимических тестов как диагностических маркеров для идентификации новорожденных с ППЦНС

Показатель	Истинно отрицательный результат, n	Истинно положительный результат, n	Ложноположительный, n	Ложноотрицательный, n
Нейронспецифическая эналаза, нг/мл	27	20	4	11
Лактат, ммоль/л	30	6	1	25
Общая креатинкиназа, Ед/л	27	11	4	20
МВ-креатинкиназа, Ед/л	30	7	1	24
Математическая модель, Logit P (Beta)	27	25	4	6

Наиболее информативным биохимическим показателем для идентификации новорожденных с ППЦНС, по данным ROC-анализа), была концентрация нейронспецифической энлазы (Таблица 13), однако комбинация ряда биохимических маркеров резко повысила диагностическую значимость теста за счет повышения чувствительности теста с 65% до 81%.

Таблица 13 – Результаты ROC-анализа биохимических тестов для прогнозирования перинатального поражения ЦНС

Показатель	Диагностический порог	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность %	Специфичность %
Нейронспецифическая энлаза, нг/мл	18,8	0,80	65	87
Лактат, ммоль/л	13,2	0,50	19	97
Общая креатинкиназа, Ед/л	107,3	0,55	35	87
МВ-креатинкиназа, Ед/л	92,8	0,47	23	97
Математическая модель, Logit P (Beta)	-0,27	0,89	81	87

Графическое отображение чувствительности и специфичности отдельных биохимических маркеров и их коморбидности представлено на рисунке 6.

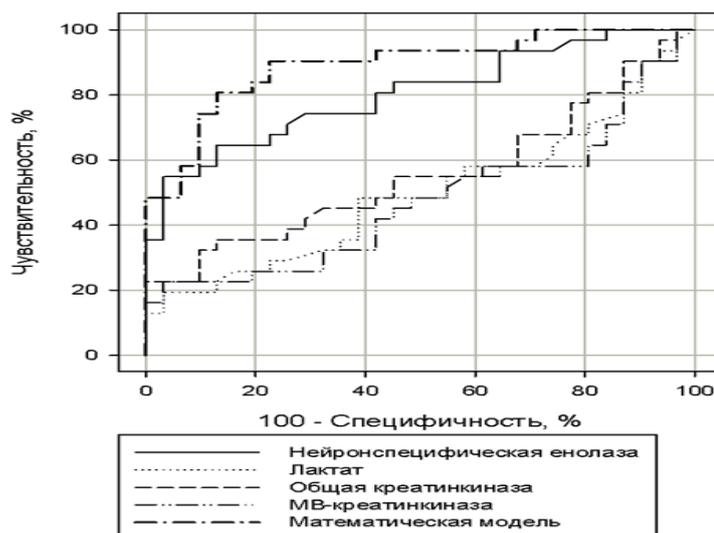


Рисунок 6 – ROC-кривые отдельных биохимических тестов и результата математического моделирования предикции развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных

Полученные в исследовании результаты легли в основу создания математической модели идентификации маловесных новорожденных, перенесших церебральную ишемию, и требующих особого постнатального наблюдения и ухода. Характеристика математической модели представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Признаки, влияющие на развитие церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных

№ п/п	Предиктор	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standard Error)	Проверочная статистика Вальда (Wald ChiSquare)	Значимость (Pr > ChiSq)	Отношение шансов (Standardized Estimate)
1	Маловесность при рождении (есть или нет)	0,796	0,912	0,763	0,382	2,217
2	Нейронспецифическая энолаза, нг/мл	0,123	0,0352	12,210	<0,001	1,131
3	Лактат, ммоль/л	0,132	0,0979	1,821	0,177	1,141
4	Общая креатинкиназа, ед/л	0,0158	0,0107	2,175	0,140	1,016
5	МВ-креатинкиназа, ед/л	-0,00594	0,0179	0,111	0,739	0,994

Сконструированная математическая модель ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных представлена ниже.

$\text{Logit } P = -4,344 + (0,796 * D (\text{вес})) + (0,123 * \text{нейронспецифическая эналаза, нг/мл}) + (0,132 * \text{лактат, ммоль/л}) + (0,0158 * \text{креатинкиназа, ед/л}) - (0,00594 * \text{МВ-креатинкиназа, ед/л})$. Для полученного значения (beta) вычисляется вероятность (p) по формуле расчета вероятности (beta)

$$p = \exp(\text{beta}) / (1 + \exp(\text{beta}))$$

При $p > 0,5$ у новорожденных имеется повышенная вероятность наличия церебральной ишемии, при $p < 0,5$ вероятность церебральной ишемии – низкая. Специфичность модели – 87,1%, чувствительность – 71,8%.

В раннем неонатальном периоде общая частота клинических симптомов церебральной ишемии 1 (4,5% и 2,6%; $p=0,706$) и 2 степени (4,3% и 0%; $p=0,798$) в группах сравнения значимо не различалась. Однако при одинаковой доле новорожденных, имеющих такие синдромы, как угнетение (4,3 % и 2,6%; $p=0,706$), вегето-висцеральный (4,3% и 0 %; $p=0,798$), гипертензионно-гидроцефальный (4,3% и 2,6%; $p=0,706$), синдром нервно-рефлекторного возбуждения в 8,3 раза чаще зафиксирован у новорожденных 1 группы сравнения (21,7% и 2,6 %; $p=0,047$).

При проведении нейросоноскопии кисты хориального сплетения (18,2% и 0%; $p=0,029$) и перивентрикулярные кисты (4,3 % и 0%; $p=0,798$) диагностированы только у новорожденных 1 группы.

В дальнейшем разработанная нами математическая модель была трансформирована в программу для ЭВМ. Представленный программный продукт обладает высокой точностью прогнозирования, экономичен, малотребователен к системным ресурсам компьютера и временным затратам. Применение программы ЭВМ на практике позволяет уже в первые часы после родов рассчитать вероятность наличия перинатальных поражений ЦНС у доношенных новорожденных, еще на

доклиническом этапе патологии, своевременно обеспечить новорожденному неврологический патронаж.

Для наглядной иллюстрации работы математической модели и возможности использования программы ЭВМ с целью ранней диагностики церебральной ишемии у маловесных новорожденных представляем следующие клинические примеры.

Клинический пример № 1

Пациентка В., 20 лет (история родов № 3556) поступила 14.10.2021 в отделение патологии беременных с диагнозом: Беременность 39 недель 2 дня. Головное предлежание. Плацентарные нарушения, без нарушения плодово-плацентарного кровообращения.

19.10.2021. Роды. Длительность родов по периодам: I – 15 ч 30 мин; II – 1 ч; III — 15 мин. Родился плод мужского пола, весом – 2525 г; ростом – 48 см, с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 8 баллов, на 5 минуте – 8 баллов.

В цельной венозной крови из артерии пуповины определили концентрацию нейронспецифической энлазы (23,4, нг/мл), концентрацию лактата (3,9 ммоль/л), общую активность креатинкиназы (243,5 ед/л), активность МВ-креатинкиназы (92,8 ед/л). Ввели показатели в программу ЭВМ. Рассчитали величины β – 3,14 и $p(\beta)$ — 0,96, что было расценено как наличие церебральной ишемии.

Предварительный диагноз. Маловесный для гестационного срока 40 недель плод (P05.0). Период адаптации. Высокий риск церебральной ишемии.

Клиническая неврологическая симптоматика в первые сутки жизни: ребенок возбужден, умеренно усилен мышечный тонус. Рефлексы новорожденного выполняет все.

Заключительный диагноз:

Основной. Перинатальное поражение центральной нервной системы, гипоксически-ишемического генеза. Синдром возбуждения, легкой степени, острый период.

Сопутствующий. Маловесный для гестационного срока 40,0 недель плод (P05.0). Период адаптации.

Переведен на 6 сутки на второй этап выхаживания.

Клинический пример № 2

Пациентка К., 22 лет (история родов № 3847) поступила 20.10.2021 в родильное отделение с диагнозом: Беременность 38 недель 4 дня. Головное предлежание. Плацентарные нарушения, без нарушения плодово-плацентарного кровообращения. Первый период родов.

15.01.2021. Срочные роды. Длительность родов по периодам: I – 10 ч 0 мин; II – 45 мин; III – 10 мин. Родился плод мужского пола, весом – 2265 г; рост – 47 см., с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 8 баллов, на 5 минуте – 8 баллов.

В цельной венозной крови из артерии пуповины определили нейронспецифической энлазы (7,8), концентрацию лактата (6,9), общую активность креатинкиназы (106,2), МВ-креатинкиназы (86,8). Ввели показатели в программу ЭВМ. Рассчитали величины beta – -1,3 и p(beta) – 0,21, что было расценено как низкий риск церебральной ишемии.

Предварительный диагноз. Маловесный для гестационного срока 38 недель 4 дня плод (P05.0). Период адаптации. Низкий риск церебральной ишемии.

Клиническая неврологическая симптоматика в первые сутки отсутствует.

Заключительный диагноз новорожденного: Период адаптации. Маловесный для гестационного срока 38 недель 4 дня плод (P05.0).

Выписан вместе с матерью на 4 сутки домой.

Клинический пример № 3

Пациентка В., 23 года (история родов № 3376) поступила 25.09.2021 в отделение патологии беременных с диагнозом: Беременность 37 недель 6 дней. Плацентарные нарушения, без нарушения плодово-плацентарного кровообращения.

26.09.2021. Роды. Длительность родов по периодам: I – 6 ч 20 мин; II – 30 мин; III – 10 мин. Родился плод женского пола, весом – 2210 г; ростом – 42 см., с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте – 6 баллов, на 5 минуте – 7 баллов.

В цельной венозной крови из артерии пуповины определили концентрацию нейронспецифической энлазы (15,5 нг/мл), концентрацию лактата (8,3 ммоль/л), общую активность креатинкиназы (288,1 ед/л), активность МВ-креатинкиназы (123,5 ед/л). Ввели показатели в программу ЭВМ. Рассчитали величины β – 3,27 и $p(\beta)$ – 0,96, что было расценено как высокий риск развития церебральной ишемии.

Предварительный диагноз. Маловесный для гестационного срока 38 недель 2 дня плод (P05.0). Период адаптации. Высокий риск церебральной ишемии.

Клиническое неврологическая симптоматика в первые сутки жизни: двигательная активность снижена, гипотония, гипорефлексия.

Заключительный диагноз:

Основной. Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Синдром угнетения, средней степени тяжести, острый период.

Сопутствующий. Маловесный для гестационного срока 38 недель 2 дня плод (P05.0). Период адаптации.

Переведен на 6 сутки на второй этап выхаживания.

Таким образом, проведение второго этапа исследования утвердило наше мнение о том, что в большем проценте случаев малый вес при рождении в доношенном сроке беременности - это не вариант нормы, а следствие длительного внутриутробного дистресса. В периоде младенчества, вне зависимости от пола, маловесные доношенные новорожденные демонстрируют более низкий темп прибавки массы тела и роста, чем их нормовесные сверстники; у них чаще имеет место и сохраняется к году жизни неврологическая симптоматика (28,0% и 4,0%; $p=0,003$), задержка психомоторного развития в виде доречевого развития (16,0% и 2,0%; $\chi^2=4,39$; $p=0,037$); они составляют группу часто болеющих детей, с превалированием острых инфекционных заболеваний органов дыхания (72,0% и 32,0%; $p=0,0001$). Основная задача третьего перспективного этапа исследования – разработать способы ранней предикции церебральной ишемии и диагностики перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза у маловесных

доношенных новорожденных. Нами установлен пороговый уровень концентрации лактата в пуповинной крови доношенных новорожденных (выше 4,0 ммоль/л), свидетельствующий о клинически значимом остром/хроническим дистрессе плода (чувствительностью 84,6% и специфичностью 45,5%); разработана математическая модель (комбинация клинических данных и ряда биохимических маркеров: лактат, нейронспецифическая энлаза, общая креатинкиназа и МВ-креатинкиназа) прогнозирования риска развития перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза, реализация модели в виде программы ЭВМ позволяет уже в первые часы жизни определить риск церебральной ишемии у новорожденного (чувствительность теста 71,8% и специфичность 87,1%), выбрать правильную тактику постнатального ухода.

Материалы данной главы представлены в публикациях:

1. ДОНОШЕННЫЙ НОВОРОЖДЕННЫЙ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА – ПРОБЛЕМЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА/ Долгова Н.С.// В сборнике: Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины. Материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов. Читинская государственная медицинская академия. – 2018. – С. 91-92.
2. ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ В ПЕРИОД МЛАДЕНЧЕСТВА/ Долгова Н.С., Яворская С.Д.// Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99. – № 3. – С. 397-401.
3. СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА/ Кореновский Ю.В., Яворская С.Д., Долгова Н.С., Жарикова Г.В., Сузопов Е.В.// Патент на изобретение 2731537, 04.09.2020. Заявка № 2020103439 от 27.01.2020.
4. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА/ Долгова Н. С., Яворская С.Д.// Свидетельство о

регистрации базы данных 2021623266, 28.12.2021. Заявка № 2021623252 от 21.12.2021.

5. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПУТЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ / Долгова Н.С., Яворская С.Д., Михалев Е.В., Кореновский Ю.В., Сузопов Е.В., Жарикова Г.В., Дмитриенко К.В. // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 4 (28). – С. 50-57.
6. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ / Кореновский Ю. В., Яворская С.Д., Долгова Н.С., Жарикова Г.В., Сузопов Е.В. // Патент на изобретение 2782800, 02.11.2022. Заявка № 2022116779 от 21.06.2022.
7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ / Сузопов Е.В., Долгова Н.С., Кореновский Ю.В., Яворская С.Д., Жарикова Г.В. // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022681700, 16.11.2022. Заявка № 2022681221 от 08.11.2022.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота рождения маловесных плодов в современном мире составляет 3-25% и не имеет тенденции к уменьшению [72, 85, 87, 104]; ассоциируется с четырехкратным повышением риска мертворождения, высокой частотой досрочного оперативного родоразрешения [72]. В России частота рождения маловесных детей составляет: у доношенных новорожденных – 10-24, у недоношенных – 18-40%; зависит от региона проживания, социо-экономического статуса и соматического здоровья матери [34, 39].

По данным ряда авторов, маловесность плода начинает формироваться с ранних сроков гестации, может быть диагностирована во второй половине беременности, значимо повышает риск развития острого дистресса и антенатальной гибели плода [72, 87, 143]. Новорожденных с недостаточной прибавкой массы тела к сроку гестации согласно современным дефинициям следует разделять на новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП) и истинно маловесных [21].

Кроме повышенного риска перинатальной заболеваемости и смертности, нарушение внутриутробного роста плода является важным предиктором здоровья во взрослой жизни, а также ожидаемой продолжительности жизни [97].

Согласно данным научной литературы, более чем 50% случаев предикция рождения новорожденных с недостаточной прибавкой массы тела к сроку гестации, даже в экономически развитых странах, отсутствует [70, 78, 129, 135]. Более чем в 70% случаев антенатальной гибели плода, малые к сроку гестации плоды до родов расценивались как плоды, соответствующие гестационному сроку [87, 160]. Разнообразие траекторий роста на протяжении всей беременности еще больше усложняет точную диагностику, подчеркивая ценность индивидуальных продольных оценок, однако, как показывает опыт ряда ученых, их применение не решает проблему в целом [88, 115, 180].

Поэтому можно считать, что прогнозирование и антенатальная диагностика формирования и рождения маловесного плода являются не решенной проблемой

акушерства. Отсутствие диагноза во время беременности приводит к недооценке внутриутробного состояния плода, нерациональной тактике по выбору срока, места и метода родоразрешения, отсутствию ранней диагностики церебральных нарушений в данной группе новорожденных и значимому ухудшению их психосоматического здоровья в последующие годы.

Известно, что рост и развитие плода тесно связаны с психосоматикой матери, способности ремодулирования материнского организма к запросам гестационного периода [7, 60, 111]. Не полноценная адаптация материнского организма во время беременности приводит к нарушению плацентарного ангиогенеза, развитию плацентарной дисфункции, вызывая метаболические нарушения у плода и новорожденного [54].

Есть мнение, что установление факторов риска и их коррекция на прегравидарном этапе и/или в ранние сроки беременности могут снизить частоту и степень тяжести различных акушерских осложнений, положительно повлиять на показатель перинатальной заболеваемости и смертности [10,12,30].

Определение факторов риска для оптимизации антенатального ухода, тактики родоразрешения является важной задачей акушерства. На сегодняшний день, выявлен ряд факторов, способствующих задержке роста плода во время беременности [21, 62]. Однако, четкого понятия, какие факторы риска и антенатальные предикторы, могут быть значимы для формирования малого к гестационному возрасту плоду, сегодня нет.

С целью определения факторов риска и гравидарных предикторов формирования и рождения маловесного доношенного новорожденного нами был проведен ретроспективный сравнительный анализ данных матерей 380 доношенных новорожденных, которые постнатально были стратифицированы в 2 группы сравнения. Первую группу составили 280 доношенных маловесных новорожденных (шифр МКБ -10 - P05.0), вторую группу – 100 новорожденных, по своей массе и росту, соответствующих гестационному сроку.

После проведения первичного сравнительного анализа из 260 изучаемых факторов риска удалось выявить 11, которые могут лежать в основе формирования

и рождения доношенных маловесных новорожденных: 8 материнских и 3 антенатальных.

Материнские факторы: первобеременные (48,6% и 32,0%; $p=0,006$), первородящие (65,4% и 41,0%; $p<0,001$), внебрачная рождаемость (43,6% и 23,0%; $p<0,001$), дефицит веса (19,6 % и 2,0%; $p<0,001$), эндокринопатии (33,6% и 8,0%; $p<0,001$), узкий таз (30,7% и 2,0%; $p<0,001$), табакокурение (22,5% и 3,0%; $p<0,001$), преждевременные роды в анамнезе (17,5 % и 2,0%; $p<0,001$), межгестационный интервал менее 3 –х лет (83,2% и 57%; $p<0,001$).

Антенатальные факторы: анемия со второго триместра беременности (7,1% и 1,0%; $p=0,04$), наличие неспецифических вагинитов в гестационный период (48,6% и 30,0%; $p=0,002$), недостаточный прирост ВДМ по гравидограмме (17,1% и 1,0%; $p<0,001$).

Многие факторы являются общеизвестными, отражены в литературе [62,72,87,108] и действующих протоколах [21], но 5 факторов: внебрачная рождаемость (43,6% и 23,0%; $p<0,001$), узкий таз (30,7% и 2,0%; $p<0,001$), преждевременные роды в анамнезе (17,5 % и 2,0%; $p<0,001$), анемия со второго триместра беременности (7,1% и 1,0%; $p=0,04$), вульвовагиниты в период гестации (48,6% и 30,0%; $p=0,002$) являются новыми, впервые установленными.

Можно предположить, что своевременное нивелирование управляемых факторов риска формирования и рождения малого для гестационного возраста плода: межгестационный интервал менее 3 лет (ОШ 3,74), дефицит веса (ОШ 11,97), наличие эндокринной патологии (ОШ 5,8), табакокурение (ОШ 9,39), железодефицитная анемия во 2 триместре беременности (ОШ 7,615) позволит уменьшить процент осложнений и/или улучшить перинатальные исходы в данной группе пациенток.

В ходе оценки данных ультразвуковых методов исследования, включая данные пренатальных скринингов, нами был установлен ряд гравидарных маркеров (предикторов) формирования маловесного плода: различия между менструальным сроком гестации и данными КТР на 5 и более дней (12,6% и 1,0%; $p=0,001$), сниженные показатели РАРР-А ($2,076 \pm 0,2$ мМЕД/мл и $3,04 \pm 0,43$

мМЕД/мл; $p < 0,001$) - при первом пренатальном скрининге; краевая плацентация (8,9% и 1,0%; $p = 0,014$), нарушения кровообращения в маточных артериях (32,5% и 15,0%; $p < 0,001$) – при втором пренатальном скрининге; в третьем триместре беременности и накануне родов – маловодие (18,6% и 2,0%; $p < 0,001$)/ (12,0% и 1,0%; $p = 0,002$), выраженный кальциноз плаценты (40,7% и 18%; $p < 0,001$)/ (24,3% и 1,0%; $p = 0,001$). Кроме низкой концентрации РАРА-А, другие предикторы в научной литературе ранее не указаны.

Аntenатальная предикция рождения маловесного к сроку гестации плода на сегодняшний день во всем мире остается на достаточно низком уровне [5, 78, 87]. На наш взгляд, самым интересным, новым предиктором формирования маловесного плода, имеющего большую прогностическую значимость (ОШ 14,61), явилось определение различий между менструальным сроком гестации и данными КТР на 5 и более дней (12,6% и 1,0%; $p = 0,001$). Принято считать, что именно определение КТР при первом УЗИ скрининге определяют срок гестации. Однако исследования индийских ученых установили тесную связь между длиной темени-крестца (КТР), отмеченной в ранние сроки беременности и массой тела новорожденного при рождении: при низком КТР риск формирования и рождения плода с низкой массой тела значительно повышен. Они считают, что правильно измеренный КТР может дать ценную информацию для прогнозирования потенциала роста и, следовательно, веса новорожденных при рождении [141].

В то же время, существующие сегодня методы диагностики (ВДМ, УЗИ) обеспечивают более эффективную диагностику раннего ЗРП с аномальными показателями доплерометрии, тогда как малые для гестационного возраста плоды чаще диагностируются только после рождения [143]. Результаты нашего исследования подтверждают данные других ученых: предсказательная эффективность гравидограммы (17,1% и 1,0%; $p < 0,001$) и ультразвуковой фетометрии перед родами (3,6% и 0%; $p = 0,121$) очень низкая. Причем чувствительность метода ультразвуковой фетометрии при проведении УЗИ в 30-34 недели беременности (27,9% и 1,0%; $p < 0,001$), которое сегодня по нормативным документам проводится только пациенткам групп риска [23], практически в 8 раз

выше, чем перед родами, что также согласуется с данными других исследователей [69,165,166].

Таким образом, своевременное формирование групп риска по рождению маловесного доношенного плода с учетом общеизвестных и установленных нами дополнительных факторов риска позволит у данной группы пациенток оптимизировать антенатальный уход с ранних сроков гестации, обеспечит более прицельное выявление гравидарных предикторов формирования маловесности, включение в план антенатального наблюдения УЗИ в 30-34 недели гестации, что, возможно, позволит повысить процент антенатальной диагностики малого для гестационного возраста плода. В свою очередь, антенатально правильно поставленный диагноз, позволит более корректно составить план родов, вовремя направить таких пациенток в стационар 3 группы, где есть возможности более широкого диагностического и лечебного арсенала для ранней диагностики и коррекции постнатальных нарушений здоровья у маловесных новорожденных.

Известно, что регуляция роста и развития плода представляет собой сложный механизм слаженного взаимодействия между материнским организмом, плацентой и плодом [54,61]. На протяжении всего периода беременности плацента является основным поставщиком кислорода и питательных веществ растущему плоду. При анализе ультразвукового исследования в 3 триместре нами получены данные о повышенном количестве кальцинатов (40,7% и 18,0%; $p < 0,001$) у беременных, родивших маловесных детей, что было подтверждено и при проведении гистологического исследования последа. Кроме того, при проведении патоморфологического исследования плацент у пациенток групп сравнения установлено что у женщин, родивших доношенных маловесных новорожденных, средняя масса ($408,3 \pm 37,8$ г. и $572,0 \pm 35,4$ г.; $p < 0,001$) и объем плаценты ($422,9 \pm 12,0$ см³ и $683,9,0 \pm 66,7$ см³; $p < 0,001$), хотя и соответствовали норме по сроку гестации, но были меньше, чем плаценты пациенток, родивших детей с нормальной массой тела к сроку гестации. Полученные результаты заставляют думать, что маловесность при доношенном сроке гестации, в большем проценте случаев, это

результат плацентарной дисфункции, формирование которой начинается с ранних сроков беременности.

Считается, что в патогенезе развития маловесного плода основным моментом является ранее нарушение процесса ремоделирования маточных спиральных артерий. В свою очередь мальперфузия, которая нарушает трофическую функцию плаценты, выступает в качестве триггера клеточного стресса, вызывая снижение синтеза белка и нарушение клеточной пролиферации с преобладанием инфарктов и отложением фибрина, что приводит к нарушению трофической функции плаценты, приводя к гипоксии и маловесности, гипоксически-ишемическим перинатальным поражениям ЦНС [54]. В ходе нашего исследования, по данным микроскопии, установлено, что такие признаки мальперфузии, как фиброз ворсин (7,1% и 1,0%; $p=0,04$) и кальциноз (17,1% и 0%; $p=0,028$) значительно чаще присутствовали в плацентах пациенток 1 группы.

В научной литературе остается дискуссионным вопрос в отношении значимости кальциноза последа. С одной стороны, метаболическое обызвествление – физиологический атрофический процесс, но в то же время это может быть и следствием воспалительного процесса на любом сроке гестации (дистрофическое обызвествление, некроз ворсин, фибринозный экссудат) [183]. Фактор гипоксии и гипогликемия – это старт для потока патологических реакций, приводящих к преждевременному или замедленному созреванию плаценты, что ассоциировано со снижением её компенсаторно-приспособительных реакций. При гистологическом исследовании плацент пациенток групп сравнения признаки хронической компенсированной плацентарной недостаточности имели место практически у каждой второй пациентки 1 группы и отсутствовали у пациенток 2 группы (44,9% и 0%; $p<0,001$). Полученные результаты подтверждают наше предположение о том, что большая частота маловесных плодов развивались в условиях не диагностированного антенатального дистресса, что и обусловило их малый вес при рождении.

Известно, что любой фактор риска сам по себе имеет малую прогностическую ценность, как правило для реализации любого события,

необходимо взаимодействие ряда факторов и чем сильнее их связь, тем выше прогностическая значимость реализации какого-либо события [37]. Данный постулат был взят за основу для построения математической модели прогнозирования риска формирования и рождения доношенного маловесного новорожденного. В ходе проведения многомерного регрессионного анализа мы отобрали 10 факторов и предикторов, сочетание (коморбидность) которых с высокой вероятностью позволила прогнозировать рождение маловесного новорожденного при доношенном сроке беременности. На основании полученных данных была составлена математическая модель прогнозирования риска рождения доношенного маловесного новорожденного. Чувствительность метода составила 90% и специфичностью 71%.

Немаловажное значение для постнатального здоровья и развития ребенка имеет способ родоразрешения [20]. В свою очередь, течение родового акта во многом определяется функцией фето-плацентарного комплекса. По данным ряда авторов, устойчивость маловесных плодов к гипоксическому стрессу в родах значительно ниже, чем у нормовесных [51]: вегетативные реакции вследствие гипоксии у маловесных новорожденных не нарушены и в некоторых отношениях усилены, но анаэробных резервов, таких как сердечный гликоген, недостаточно для поддержания адаптации сердечно-сосудистой системы [42]. При оценке родов у пациенток, родивших доношенных маловесных новорожденных, установлен больший процент аномалий родовой деятельности в виде быстрых родов (32,7% и 15,4%; $p=0,007$), интранатального дистресса плода (22,7% и 0%; $p=0,029$).

При рождении у доношенных маловесных новорожденных имели место респираторные нарушения (5,0% и 0%; $p=0,049$), значимо чаще установлены признаки перинатальных поражений ЦНС, как правило в виде нервно-рефлекторного возбуждения (8,9% и 2,0%; $p=0,037$), мышечной гипотонии (8,2% и 7,0%; $p=0,897$).

Многие ученые считают, что доношенные маловесные новорожденные в большинстве случаев составляют вариант нормы и не нуждаются в неврологическом патронаже [122]. Однако мы придерживаемся мнения ряда

других ученых (С. Fung, С., 2021; Damhuis, S. E., 2021), которые сообщают о том, что только 40% случаев маловесность при рождении является генетически детерминированной, в остальных случаях это результат плацентарной дисфункции и антенатальной гипоксии, и такие новорожденные нуждаются в особом постанатальном уходе [72, 97]. В нашем исследовании, из-за различных осложнений периода адаптации, доношенные маловесные новорожденные значительно чаще, чем новорожденные, масса тела которых соответствовала гестационному возрасту, нуждались в выхаживании на втором этапе (38,0% и 17,0%; $p < 0,001$).

Еще один вопрос для дискуссии: чувствительность и специфичность существующих методов диагностики перинатальных поражений гипоксически-ишемического генеза у новорожденных. Как правило, все диагностические тесты и прицельное постнатальное наблюдение проводится новорожденным с клиническими проявлениями церебральных нарушений, тогда как большая группа маловесных новорожденных имеет скрытые церебральные нарушения гипоксически-ишемического генеза и не входит в группу неврологического патронажа, что в последующем негативно отражается в их физическом и психосоматическом здоровье [116].

Наличие противоречий в научной литературе и полученные нами результаты послужили поводом для проведения второго этапа исследования, в ходе которого проведен сравнительный анализ 100 доношенных младенцев (роды в срок гестации 37^{0/7}-40^{0/7} недель), в первый год жизни: 1 группу составили – 50 младенцев, которым при рождении был поставлен диагноз «маловесный для гестационного возраста плод (шифр МКБ – P05.0)»; 2 группу – 50 младенцев, родившихся доношенными с антропометрическими данными, соответствующими гестационному сроку.

В научной литературе хорошо известен тот факт, что младенцы, рожденные маловесными для гестационного возраста, более подвержены риску постнатальной задержки физического развития. Считается, что в течение первых 6-12 месяцев жизни на спонтанный догоняющий рост влияют преимущественно длина и масса тела при рождении, гестационный возраст, тогда как генетическое влияние

среднего родительского роста начинает превалировать с 2-х лет жизни [57]. Примерно 10-15% маловесных новорожденных будут иметь более низкий рост (рост ≤ -2 SD) в детстве и во взрослой жизни [117].

Проведенное нами исследование показало, что новорожденные, имеющий малый вес к сроку гестации, уже с первого месяца жизни и далее весь период младенчества отставали по всем антропометрическим критериям от своих сверстников, родившихся с нормальной массой тела.

Маркеры гипоксического поражения ЦНС, начиная от рождения и в последующие месяцы жизни, чаще присутствовали у младенцев, родившихся маловесными, чем в группе детей, рожденных с антропометрическими данными, соответствующими сроку гестации. Перинатальные поражения ЦНС, несмотря на общее снижение частоты и выраженности симптоматики в двух группах сравнения за младенческий период, в 6 месяцев жизни в 2 раза чаще (40,0% и 20,0%; $p=0,049$), а в 12 месяцев в 7 раз чаще (28,0% и 4,0%; $p=0,003$) диагностированы в 1 группе. Отсутствие положительной динамики в течении первого года жизни, стойкое проявление клиники церебральной дисфункции, присутствующее практически у каждого третьего ребенка рожденного маловесным (1 группа), может быть следствием хронической, длительно текущей, внутриутробной гипоксии [87, 122].

Согласно нашим данным, наиболее частым клиническим проявлением перинатального поражения ЦНС в 1 месяц (30,0% и 12,0%; $p=0,049$), 6 месяцев (12,0% и 0%; $p=0,035$) и 12 месяцев жизни (10,0% и 0%; $p=0,063$) была мышечная гипотония.

По мнению ряда ученых, психомоторное развитие ребенка является интегральным отражением функциональной активности центральной нервной системы [45, 46, 49, 51, 52, 53]. Важным показателем состояния ЦНС является показатель становления речевой деятельности [59]. Факт задержки доречевого развития в 6 месяцев имел место только в группе маловесных (1 группа) (14,0% и 0%; $p=0,02$), в год жизни он у них зарегистрирован в 8 раз чаще, чем в группе сравнения (16% и 2%; $p=0,037$).

Кроме клинических маркеров состояния ЦНС у новорожденных групп сравнения, оценивалась частота и структура общей заболеваемости младенцев за

первый год жизни. Установлено, что в первый год жизни, наиболее уязвимой является система органов дыхания. Острые вирусные заболевания верхних дыхательных путей и/или пневмонию значительно чаще в первый год жизни имели младенцы 1 группы. Этот факт зарегистрирован в 3 раза чаще в первые 6 месяцев жизни (34,0% и 10,0%; $p=0,008$), в 15 раз чаще в год жизни младенцев (30,0% и 2,0%; $p<0,001$). Это согласуется с данными С. Lubrano et al. (2022) о том, что маловесные новорожденные являются группой риска по развитию бронхолегочной патологии [143]. Кроме того, следует учитывать и то, что из-за высокой частоты гипоксических поражений ЦНС различной степени выраженности большинство младенцев 1 группы уже к 6 месяцу жизни находилось на искусственном вскармливании (76,0% и 52,0%; $p=0,026$), что в свою очередь могло быть фоном для активации бактериальной и вирусной инфекции в условиях более низкого иммунного статуса.

Установлено, что новорожденный рождается с незрелой центральной нервной системой, её становление активно идет в первый год жизни, пассивно до 5 лет [51, 52, 75]. Бережный постнатальный уход, рано начатые реабилитационные мероприятия могут значительно улучшить прогноз для разрешения перинатальных поражений ЦНС [131]. Основная проблема в том, что в настоящее время в акушерской практике отсутствуют высокочувствительные экспресс-тесты для выявления доклинических маркеров перинатальных поражений ЦНС, наличие которых позволило бы выявить церебральную ишемию (дисфункцию) в первые часы жизни новорожденного и еще на этапе родильного дома начать реабилитацию.

Одним из перспективных направлений в разработке методов ранней диагностики церебральной ишемии перинатального генеза рассматриваются методы диагностики с использованием биохимических маркеров гипоксии и поражений ЦНС [17, 66, 147].

Третий – проспективный этап данной работы был посвящен разработке методов ранней диагностики перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза у доношенных новорожденных, родившихся с малым для

гестационного срока весом. Для оценки наличия или отсутствия гипоксически-ишемического повреждения ЦНС у новорожденных были использованы ряд биомаркеров (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энлаза). Сформированы 2 группы сравнения: 1 группа (n=24) – доношенные маловесные новорожденные с массой тела при рождении <10 перцентилей и >3 перцентилей с нормальной длиной тела (шифр P05.0); 2 группа (n=38) – доношенные новорожденные с нормальной массой и длиной тела.

Для ранней диагностики перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза первично был выбран общеизвестный маркер гипоксии – лактат. Ранее было установлено, что частота перинатальных осложнений гипоксически-ишемического генеза у доношенных новорожденных прямо пропорциональна уровню лактата. В одном из итальянских ретроспективных исследований было показано, что у маловесных к сроку гестации новорожденных, в сравнении с новорожденными других групп сравнения, имели более высокие значения лактата, при более низком значении оснований. Авторы предположили, что данный феномен, вероятно, связан с уменьшением адаптационных возможностей маловесных плодов к родовому стрессу [51].

С помощью ROC-анализа мы установили пороговое значение концентрации лактата (4,0 ммоль/л) в цельной венозной крови из артерии пуповины в группе доношенных маловесных новорожденных и наличием клинических и параклинических признаков перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза.

Однако при достаточно высокой чувствительности теста 84,6%, его специфичность (45,5%) нас не удовлетворила. Тогда мы дополнительно оценили диагностическую значимость ряда маркеров повреждения ЦНС: нейронспецифической энлазы, активности общей креатинкиназы и МВ-креатинкиназы. По данным научной литературы, одним из высоко специфических маркеров нейронного происхождения является нейронспецифическая энлаза, которая отражает окончательный этап созревания нервной системы, нейронной дифференцировки, при этом ранний пик уровней NSE в сыворотке крови определяется до необратимого повреждения нейронов [52, 66]. В многочисленных

научных исследованиях существует противоречивое мнение о взаимосвязи концентрации NSE с перинатальными и неонатальными осложнениями [113, 136, 137, 169]. Креатинкиназа (креатинфосфокиназа) – фермент, участвующий в регуляции энергообеспечения клетки, путем сохранения стабильного уровня АТФ и креатинфосфата. В клинической практике в сыворотке крови определяют, как уровень общей активности КК, так и ее изоферментов, специфичных для поражения скелетной мускулатуры (ММ-креатинкиназа) и сердца (МВ-креатинкиназа) [35]. В научной литературе мало данных об особенностях функционального состояния изоферментов КК в условиях длительной ишемии.

С целью оценки диагностической значимости каждого биохимического теста нами была оценена индивидуальная валидность каждого теста, все они по отдельности имели низкую прогностическую значимость. Такой вариант развития событий отмечают и Mazarico E (2019) [52]. По мнению многих исследователей, оптимальной схемой для диагностики любой патологии представляется использование комбинаций двух или более биомаркеров [2, 52, 87]. Полученные результаты пороговых концентраций изучаемых биохимических маркеров были положены в создание математической модели комплексной биохимической оценки степени тяжести перенесенной гипоксии (лактат) и поражения ЦНС (нейронспецифическая энлаза, общая КК, МВ-КК) новорожденного. Сконструированная математическая модель ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных (специфичность 87,1%, чувствительность 71,8%) легла в основу создания диагностической программы для ЭВМ. Применение компьютерной программы позволяет уже в первые часы жизни маловесного новорожденного диагностировать наличие риска развития перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза

Обобщая выше изложенное, можно сделать вывод, что в ходе проведенного исследования удалось установить ряд новых прегравидарных и гравидарных факторов риска формирования и рождения доношенного маловесного новорожденного, определить степень значимости каждого фактора в отдельности и при их коморбидности. Разработанная математическая модель прогнозирования

формирования малого для гестационного возраста плода позволяет своевременно сформировать группу риска, провести мероприятия по нивелированию управляемых факторов риска; в гравидарный период оптимизировать антенатальный уход (ранее выявление предикторов формирования маловесности, аргументированно включить в план диспансерного наблюдения проведения УЗИ в 30-34 недели гестации), рационально подойти к вопросу выбора места и способа родоразрешения.

Полученные данные о том, что доношенные маловесные новорожденные в течение всего периода младенчества отстают от своих сверстников, родившихся с нормальной массой тела как по физическому, так и по психосоматическому развитию являются группой часто болеющих детей, свидетельствует о высокой частоте у них скрытых перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза и низком уровне диагностики патологии. Проведение экспресс-теста на лактат (пороговое значение $>4,0$ ммоль/л) в первые минуты жизни доношенного маловесного новорожденного (чувствительность 45% и специфичность 70,1%) позволяет рано установить клинически значимые поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза, тогда как применение математической модели, трансформированной в программу для ЭВМ, включающей в себя оценку концентрации ряда биохимических маркеров в пуповинной крови (лактата, общей креатинкиназы, МВ-креатинкиназы, нейронспецифической энolahзы), позволяет уже в первые часы после рождения маловесного новорожденного определить риск развития у него церебральной ишемии (чувствительность 71,8% , специфичность теста 87,1%), позволяет с первого дня жизни новорожденных оптимизировать неонатальный уход и, возможно, улучшить их качество здоровья и жизни в дальнейшем.

ВЫВОДЫ

1. Дополнительными, к общеизвестным, факторами риска формирования и рождения маловесного плода при доношенном сроке беременности являются: внебрачная рождаемость (ОШ 2,58; 1,53 – 4,35), узкий таз (ОШ 21,7; 5,2 – 90,1), преждевременные роды в анамнезе (ОШ 10,4; 2,48 – 43,59), анемия со второго триместра беременности (ОШ 7,6; 1,0-57,5), вульвовагиниты в период гестации (ОШ 2,2; 1,35 – 3,6); гравидарными (ультразвуковыми) предикторами: различие между менструальным сроком и КТР на 5 и более дней (ОШ 14,6; 1,975-108,0) при первом скрининге, нарушение кровообращения в маточных артериях (ОШ 2,7; 1,493 – 4,99), краевая плацентация (ОШ-9,7; 1,298 – 72,6) при втором, маловодие (ОШ 9,6; 2,29 – 40,46) и кальциноз плаценты (ОШ 3,1; 1,78 – 5,49) по УЗИ в 30-34 недели гестации и/или перед родами.
2. Разработанная с учетом коморбидности факторов риска и предикторов математическая модель позволяет с высокой долей вероятности предсказать рождение маловесного плода при доношенном сроке беременности (чувствительность модели 90%, специфичность 71%).
3. Доношенные маловесные новорожденные в период младенчества составляют группу риска по задержке физического и психомоторного развития, в виде задержки доречевого развития (16,0% и 2,0%; $p=0,03$), острым вирусно-бактериальным заболеваниям органов дыхания (72,0% и 32,0%; $p=0,0001$).
4. Проведение экспресс-теста на лактат (пороговое значение $>4,0$ ммоль/л) в первые минуты жизни доношенного маловесного новорожденного позволяет установить у него клинически значимые поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (чувствительность теста 45% и специфичность 70,1%).
5. Программа для ЭВМ, созданная на основе математической модели, включающая в себя определение концентрации ряда биохимических маркеров (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энлаза) в пуповинной крови, позволяет оценить риск развития церебральной ишемии у новорожденных (чувствительность 71,8%, специфичность 87,1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных, имеющих такие факторы, как: внебрачная рождаемость, узкий таз, преждевременные роды в анамнезе, анемия со второго триместра, вульвовагиниты в период гестации; ультразвуковые предикторы: различия по менструальному сроку и данным КТР на 5 и более дней при регулярном менструальном цикле – при первом скрининге; краевая плацентация и нарушения кровообращения в маточных артериях - при втором; кальциноз плаценты, маловодие – по УЗИ в 30-34 недели беременности и/или накануне родов, следует отнести в группу риска по формированию и рождению маловесного плода при доношенной беременности.
2. Пациенткам, имеющим дополнительные факторы риска и гравидарные (ультразвуковые) предикторы, в план диспансерного наблюдения следует включить проведение УЗИ в 30-34 недели; накануне родов, с помощью математической модели, уточнить риск рождения маловесного доношенного плода; при высоком риске направить на роды в стационар 3 группы.
3. При рождении доношенного маловесного новорожденного необходимо с помощью экспресс-теста определить концентрацию лактата в пуповинной крови; концентрация лактата выше 4,0 ммоль/л свидетельствует о наличии клинически значимых поражениях ЦНС гипоксически-ишемического генеза; при концентрации лактата ниже 4,0 ммоль/л необходимо провести комплексную оценку концентрации биохимических маркеров (лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энолаза) и с помощью программы ЭВМ, основанной на математической модели, определить риск церебральной ишемии у новорожденных.
4. Полученные результаты биохимического скрининга следует довести до сведения неонатологов с целью определения персонализированной программы ведения маловесного новорожденного с раннего неонатального периода и в период младенчества.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

ВДМ – высота стояния дна матки

ВМС – внутриматочная система

ДМ – доплерометрия

ЗРП – задержка роста плода

КК – креатинкиназа

КТГ – кардиотокография

КТР – копчико-теменной размер

МГВ - малый для гестационного возраста плод

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НСТ – нестрессовый тест

ОЖ – окружность живота

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы

УЗ-доплерография – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЦНС – центральная нервная система

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЭХОКГ – фетальная эхокардиография

ВВ-КК – ВВ-креатинкиназа

DIGITAT – disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term

IG-21 – INTERGROWTH-21st

МВ-КК – МВ-креатинкиназа

NSE – нейроспецифическая энлаза

PAPP-A – ассоциированный с беременностью плазменный белок А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бонь, Е. И. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие ее молекулярные маркеры / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. 7, № 1(25). – С. 47-52.
2. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии / А. А. Зарубин, Н. И. Михеева, Е. С. Филиппов и др. // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 2 (114). – С. 95-101.
3. Глуховец, Б. И. Патология последа / Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – Санкт-Петербург, 2002. – 270 с.
4. Джобава, Э. М. Фетальное программирование / Э. М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С.10-15.
5. Дюсембинова, Ш. Д. Патогенетические подходы к пренатальной диагностике задержки созревания ЦНС у плодов, имеющих задержку роста: дис. ...канд. мед. наук: 3.1.4. / Дюсембинова Шулпан Дулатовна. – Санкт-Петербург, 2022. – 100 с.
6. Ершова, Е. Г. Акушерский риск. Критические моменты системы перинатального прогноза / Е. Г. Ершова, О. В. Ремнёва // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2. – С. 15-19.
7. Задворнов, А. А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 47-57.
8. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы / Г. М. Летифов, Д. В. Прометно, Н. А. Давыдов, Н. В. Рамазанова // Практика педиатра. – 2016. – № 1. – С.18-22.
9. Задержка роста плода в сроки доношенной беременности: факторы риска / Л. И. Анохова, Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова и др. // Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии: материалы науч.-практ. конф. акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всерос. участ. – Чита, 2019. – С. 21.

10. Игитова, М. Б. Беременность высокого риска (клинико-патогенетические аспекты) / М. Б. Игитова. – Барнаул, 2013. – 124 с.
11. Концентрация лактата в амниотической жидкости в родах при физиологически протекающей беременности / А. В. Поповцева, Т. В. Буркова, Е. В. Сузопов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 356-358.
12. Кравченко, Е. Н. Перинатальные исходы при внутриутробной инфекции и задержке роста плода / Е. Н. Кравченко, С. В. Николаев, Л. В. Куклина // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине: программа и научные материалы V международного конгресса. – Новосибирск, 2021. – С. 139-142.
13. Кравченко, Е. Н. Факторы риска формирования задержки роста плода / Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, Г. В. Кривчик // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 2(81). – С. 4-9.
14. Куклина, Л. В. Роль инфекционного фактора в формировании задержки роста плода и исходы гестации / Л. В. Куклина, Е. Н. Кравченко, Г. В. Кривчик // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 2(81). – С. 20-25.
15. Кустова, Т. В. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста: что должен знать врач-педиатр / Т. В. Кустова, Т. Е. Таранушенко, И. М. Демьянова // Медицинский совет. – 2018. – № 11. – С. 104-108.
16. Макаров, И. О. Кардиотокография при беременности и в родах : учебное пособие / И. О. Макаров, Е. В. Юдина. – Москва, 2016. – 112 с.
17. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 3(81). – С. 3.
18. МикроРНК регуляция в генезе задержки роста плода / Е. А. Забанова, Н. Б. Кузнецова, Т. П. Шкурят, Е. В. Бутенко // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 5-10.

- 19.МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра. – URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 31.01.2023).
- 20.Мудров, В. А. Аномалии родовой деятельности: прогнозирование, профилактика и оптимизация тактики ведения родов путем математического моделирования: дис. ...докт. мед. наук: 3.1.4. / Мудров Виктор Андреевич. – Новосибирск, 2022. – 297 с.
- 21.Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода): клинические рекомендации / З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков, Т. А. Ярыгина и др. – Москва, 2020. – 71 с.
- 22.Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы / Г. А. Каркашадзе, К. В. Савостьянов, С. Г. Макарова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 440-451.
- 23.Нормальная беременность: клинические рекомендации / Н. В. Долгушина, Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая и др. – Москва, 2020. – 80 с.
- 24.О порядке проведения патологоанатомических вскрытий: приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.06.2013 г. № 354н. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70443162/?ysclid=ldk3ek9218139656365> (дата обращения: 31.01.2023).
- 25.О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних: приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.08.2017 № 514н (с изменениями и дополнениями). – URL: <https://base.garant.ru/71748018/?ysclid=lexrmvz2nt904947369> (дата обращения: 07.03.2023).
- 26.О правилах проведения патологоанатомических исследований: приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.03.2016 г. № 179н. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71279748/?ysclid=ldk3h6treh338843625> (дата обращения: 31.01.2023).
- 27.Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования

- вспомогательных репродуктивных технологий): приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 г. № 572н. – URL: <https://base.garant.ru/70352632/?ysclid=ldl0yerx36961753656> (дата обращения: 01.02.2023).
28. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю неонатология: приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. № 921н. – URL: <https://base.garant.ru/70293290/?ysclid=lexri9nnp9220337403> (дата обращения: 07.03.2023).
29. Оценка гестационного возраста и физического развития новорождённых детей при рождении: методические рекомендации / Г. Н. Чумакова, А. А. Усынина, Л. Г. Киселева и др. – Архангельск, 2017. – 27 с.
30. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и задержка внутриутробного развития плода у работниц промышленных предприятий / О. Н. Гуляева, А. С. Казицкая, О. А. Загородникова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 415-420.
31. Прогностическая значимость критических нарушений фетоплацентарного кровотока у беременных с задержкой роста плода / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, Е. А. Забанова и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 59-64.
32. Родоразрешение женщин из групп высокого риска. Интранатальная оценка состояния плода: учебное пособие / О. В. Ремнева, О. А. Бельницкая, Е. С. Кравцова и др. – Москва, 2019. – 59 с.
33. Романенко, Т. Г. Большие акушерские синдромы – современные возможности профилактики / Т. Г. Романенко, О. Н. Сулименко // Здоровье женщины. – 2018. – № 5(132). – С. 67-72.
34. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / под ред. А. Н. Стрижакова, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохиной, Л. Д. Белоцерковцевой. – Москва, 2013. – 120 с.
35. Третьякова, О. С. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты / О. С. Третьякова, И. В. Заднипряный // Оперативная хирургия и

- клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 52-62.
36. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода / Э. А. Оруджова, Н. В. Самбурова, Е. В. Аничкова и др. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2021. – Т.15, № 2. – С. 189-200.
37. Трухачева, Н. В. Медицинская статистика: учебное пособие / Н. В. Трухачева. – Ростов н/Д., 2017. – 324 с.
38. Физическое развитие ребенка: учебно-методическое пособие / Р. А. Файзуллина, Е. А. Самороднова, А. М. Закирова, З. Я. Сулейманова. – Казань, 2011. – 65 с.
39. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода / Е. А. Дегтярева, О. А. Захарова, М. А. Куфа и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – № 6. – С. 37-45.
40. A prospective study on first trimester prediction of ischemic placental diseases / G. Nuriyeva, S. Kose, G. Tuna et al. // *Prenat. Diagn.* – 2017. – Vol. N 37, 4. – P. 341-349.
41. A prenatal standard for fetal weight improves the prenatal diagnosis of small for gestational age fetuses in pregnancies at increased risk / S. Visentin, A. P. Londero, I. Cataneo et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – Vol. 26, N 22(1). – P. 254.
42. Accelerated acidosis in response to variable fetal heart rate decelerations in chronically hypoxic ovine fetuses / K. E. Amaya, B. Matuszewski, L. D. Durosier et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, N 2. – P.270.
43. ACOG practice bulletin No. 204: fetal growth restriction / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and The Society for Maternal-Fetal Medicine // *Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 133, N 2. – e97-e109.
44. Adverse fetal outcome: is first trimester ultrasound and Doppler better predictor than biomarkers? / M. Kumar, S. Singh, K. Sharma et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30, N 12. – P.1410-1416.

45. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction / C. Monteith, K. Flood, R. Pinnamaneni et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – P. 273.
46. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome / F. Figueras, S. Savchev, S. Triunfo, F. Crovetto // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 279-285.
47. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study / A. Ego, I. Monier, K. Skaare et al. // *Ultra-sound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 613-620.
48. Anthropometric Indicators as Predictors of Mortality in Early Life Among Low Birthweight Indian Infants / T. S. Choudhary, M. Kumar, B. Sinha et al. // *Front Nutr.* – 2022. – Vol.12, N 9. – 884207.
49. Appropriateness Criteria Assessment of Fetal Well-Being / L. Simpson, N. J. Khati, S. P. Deshmukh et al. // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2016. – Vol. 13, N12. – P. 1483-1493.
50. Assessment of intracranial structure volumes in fetuses with growth restriction by 3-dimensional sonography using the extended imaging virtual organ computeraided analysis method / A. C. Caetano, A. C. Zamarian, E. Araujo Junior et al. // *J. Ultrasound Med.* – 2015. – Vol. 34. – P.1397-1405.
51. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Sacchi, C. Marino, C. Nosarti et al. // *JAMA. Pediatrics.* – 2020. – Vol.174, N 1. – P. 772-781.
52. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age / E. Mazarico, E. Llurba, L. Cabero et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32, N 19. – P. 3197-3203.
53. Authors' reply re: Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data / C. A. V. Heidweiller-Schreurs, I. R. van Osch, M. W. Heymans et al. // *BJOG.* – 2020. – Vol. 127, N 11. –P. 1439-1440.

54. Baschat, A. A. Planning management and delivery of the growthrestricted fetus / A. A. Baschat // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 49. – P.53-65.
55. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / L. Belbasis, M. D. Savvidou, C. Kanu et al. // *BMC Medicine.* – 2016. – Vol.14. – P.147.
56. Birthweight data completeness and quality in population based surveys: EN-INDEPTH study / G. A. Biks, H. Blencowe, V. P. Hardy et al. // *Popul. Health Metr.* – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 17.
57. Bone Maturation as a Predictive Factor of Catch-Up Growth During the First Year of Life in Born Small for Gestational Age Infants: A Prospective Study / G. Pepe, M. Calafiore, M. Valenzise et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. – Vol.11. – P.147.
58. Bonnevier, A. Detection and clinical outcome of small-for-gestational-age fetuses in the third trimester-A comparison between routine ultrasound examination and examination on indication / A. Bonnevier, K. Marsal, K. Källén // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2022. – Vol.101, N (1). – P.102-110.
59. Brain volumes and white matter microstructure in 8- to 10-year-old children born with fetal growth restriction / N. Korkalainen, T. Ilvesmäki, R. Parkkola et al. // *Pediatr. Radiol.* – 2022. – Vol. 52, N12. – P. 2388-2400.
60. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – P.745-761.
61. Chapple, S. J. Messing with metabolism: lessons from an IUGR fetus / S. J. Chapple, G. E. Mann // *J. Physiol.* – 2018. – Vol. 596, N 1. – C.15-16.
62. Chigladze, M. The Predictive Value of the Mother's Risk Factors in Formation of Fetal Developmental Delay / M. Chigladze // *Glob. Pediatr. Health.* – 2021. – Vol. 8. – 2333794X21999149.
63. Clinical validation of the intergrowth-21st standards of fetal abdominal circumference for the prediction of small-for-gestational-age neonates in Italy / F. Bellussi, I. Cataneo, S. Visentin et al. // *Fetal Diagn Ther.* – 2017. – Vol. 42. – P.198-203.

64. Cognitive outcome in childhood of birth weight discordant monozygotic twins: the long-term effects of fetal growth restriction / R. S. Swamy, H. McConachie, J. Ng et al. // *Arch Dis Child Fetal. Neonatal. Ed.* – 2018. – Vol.103, N 6. – P. 512-516.
65. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children / J. Allotey, J. Zamora, F. Cheong-See et al. // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125, N 1. – P.16-25.
66. Comparative Content of Neuron-Specific Enolase in Human Blood Serum and Seminal Plasma / D. Y. Sosnin, K. R. Gal'kovich, Y. B. Khovaeva, A. Z. Gil'manov // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2022. – Vol.173, N 3. – P.298-301.
67. Comparison of sonographic fetal weight estimation formulas in patients with preterm premature rupture of membranes / C. Warshafsky, S. Ronzoni, P. Quaglietta et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21. – P.149.
68. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S. Gordijn, I. Beune, B. Thilaganathan et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 333-339.
69. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction / S. Triunfo, F. Crovetto, E. Scuzzocchio et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47. – P. 81-88
70. Cost-Effectiveness of Routine Third Trimester Ultrasound Screening for Fetal Growth Restriction Compared to Care as Usual in Low-Risk Pregnancies: A Pragmatic Nationwide Stepped-Wedge Cluster-Randomized Trial in The Netherlands (the IRIS Study) / J. Henrichs, A. de Jonge, M. Westerneng et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2022. – Vol.19. – P. 3312.
71. Crovetto, F. Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction / F. Crovetto, S. Triunfo, F. Crispi et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 349-356.

72. Damhuis, S. E. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology / S. E. Damhuis, W. Ganzevoort, S. J. Gordijn // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2021. – Vol. 48, N 2. – P. 267-279.
73. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes / J. Unterscheider, S. Daly, M. P. Geary et al. // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 174. – P. 41-45.
74. Detection and assessment of brain injury in the growth restricted fetus and neonate / A. Malhotra, M. Ditchfield, M. C. Fahey et al. // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 82, N 2. – P.184-193.
75. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction / F. Figueras, J. Caradeux, F. Crispi et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, N 2. – P.790-802.
76. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis / J. Caradeux, R. J. Martinez-Portilla, A. Peguero et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 220. – P. 449-459.
77. Differential performance of first trimester screening in predicting small for gestational age neonates or fetal growth restriction / F. Crovetto, S. Triunfo, F. Crispi et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 349-356.
78. Effect of the Growth Assessment Protocol on the DEtection of Small for GestatioNal age fetus: process evaluation from the DESiGN cluster randomised trial / S. Relph, K. Coxon, M. C. Vieira et al. // *Implement Sci.* – 2022. – Vol.17, N 1. – P.60.
79. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial / L. van Wyk, K. E. Boers, J. A. van der Post et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, N 5. – P. 406.

80. Efficacy of Transcerebellar Diameter/Abdominal Circumference Versus Head Circumference/Abdominal Circumference in Predicting Asymmetric Intrauterine Growth Retardation / Bhimarao, R. M. Nagaraju, V. Bhat, P. V. Gowda // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2015. – Vol. 9, N 10. – P.5.
81. Early markers of perinatal cerebral ischemia in newborns / O. V. Remneva, N. I. Fadeeva, S. D. Yavorskaya et al. // *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 58-61.
82. Evaluation and Management of Suspected Fetal Growth Restriction / C. Bruin, S. Damhuis, S. Gordijn, W. Ganzevoort // *Obstet Gynecol. Clin. North Am.* – 2021. – Vol. 48, N 2. – P. 371-385.
83. Fatihoglu, E. Diagnosing Small for Gestational Age during second trimester routine screening: Early sonographic clues / E. Fatihoglu, S. Aydin // *Taiwan J. Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 59, N 2. – P. 287-292.
84. Fetal Growth Diagnosis and Management among Perinatal Medical Professionals: A Survey of Practice and Literature Review / A. Kajdy, D. Filipecka-Tyczka, K. Muzyka-Placzynska et al. // *Fetal Diagn Ther.* – 2021. – Vol. 48, N 5. – P. 342-352.
85. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses / V. J. King, L. Bennet, P. R. Stone et al. // *Front Physiol.* – 2022. – Vol.13. – 959750.
86. Fetal Growth Restriction: Comparison of Biometric Parameters / C. Marchand, J. Köppe, H. A. Köster et al. // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol.12, № 7. – P. 1125.
87. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardozza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 295, N 5. – P.1061-1077.
88. Fetal growth velocity standards from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project / E. O. Ohuma, J. Villar, Y. Feng et al. // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, N 2. – P. 208.
89. Fetal growth velocity: The NICHD fetal growth studies / K. L. Grantz, S. Kim, W. A. Grobman et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219. – P.1-36.

90. 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 in Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 53, N 4. – P. 465-472.
91. Fetal umbilical artery Doppler pulsatility index and childhood neurocognitive outcome at 12 years / F. Mone, B. McConnell, A. Thompson et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N 6. – e008916.
92. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction / N. Melamed, A. Baschat, Y. Yinon et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 52, N 1. – P. 3-57.
93. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction / N. Yu, H. Cui, X. Chen, Y. Chang // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 56, N 3. – P. 358-361.
94. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction / F. Crovetto, S. Triunfo, F. Crispi et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 340-348.
95. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women / L. Velauthar, M. N. Plana, M. Kalidindi et al. // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 43, N 5. – P. 500-507.
96. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? / T. N. Sparks, Y. W. Cheng, B. Mclaughlin et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol. 24, N 5. – P. 708-712.
97. Fung, C. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age / C. Fung, E. Zinkhan // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2021. – Vol. 48, N 2. – P. 311-323.
98. Gordijn, S. J. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies / S. J. Gordijn, I. M. Beune, W. Ganzevoort // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 117-126.

99. He, B. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies / B. He, C. Hu, Y. Zhou // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34, № 23. – P. 3857-3861.
100. Hirsch, L. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth / L. Hirsch, N. Melamed // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, N 2. – P. 700-711.
101. Hippocampal mTOR Dysregulation and Morphological Changes in Male Rats after Fetal Growth Restriction / C. Schömig, L. Oberholz, G. Fink et al. // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14, N 3. – P. 451.
102. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review / S. Meher, E. Hernandez-Andrade, S. N. Basheer, C. Lees // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46, N 4. – P. 398-404.
103. Increased apoptosis, altered oxygen signaling, and antioxidant defenses in first-trimester pregnancies with high-resistance uterine artery blood flow / K. Leslie, G.S. Whitley, F. Herse et al. // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol.185, N 10. – P. 2731-2741.
104. Individual risk assessment for prenatal counseling in early-onset growth-restricted and small-for-gestational-age fetuses / M. Mendoza, I. Hurtado, E. Bonacina et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol.100, N 3. – P. 504-512.
105. Infant outcome after active management of early-onset fetal growth restriction with absent or reverse umbilical artery blood flow / E. Morsing, J. Brodzki, A. Thuring et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 57, N 6. – P. 931-941.
106. INTERGROWTH-21 Identifies High Prevalence of Low Symphysis-Fundal Height in Indigenous Pregnant Women Experiencing Multiple Infections, Nutrient Deficiencies, and Inflammation: The Maternal Infections, Nutrient Deficiencies, and Inflammation (MINDI) Cohort / D. Gonzalez-Fernandez, E. Nemeth, E. D. C. Pons et al. // *Curr. Dev. Nutr.* – 2021. – Vol. 5, N 4. – nzab012.

107. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity / N. H. Anderson, L. C. Sadler, C. J. D. McKinlay, L. M. E. McCowan // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2016. – Vol. 214, N 4. – P. 509.
108. Intrauterine growth restriction - part 1 / D. Sharma, S. Shastri, N. Farahbakhsh, P. Sharma // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 24. – P. 3977-3987.
109. Intrauterine Growth Restriction Affects Cerebellar Granule Cells in the Developing Guinea Pig Brain / M. Tolcos, A. McDougall, A. Shields et al. // *Dev. Neurosci.* – 2018. – Vol. 40, N 2. – P.162-174.
110. Intrauterine growth restriction and development of the hippocampus: implications for learning and memory in children and adolescents / C. Gilchrist, A. Cumberland, D. Walker, M. Tolcos // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2018. – Vol. N 2, 10. – P.755-764.
111. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016) / S. Kehl, J. Dotsch, K. Hecher et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2017. – Vol. 77. – P.1157-1173.
112. Is the use of symphysis-fundal height measurement and ultrasound examination effective in detecting small or large fetuses? / K. Hargreaves, M. Cameron, H. Edwards et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 31, N 5. – P. 380-383.
113. Isgro, M. A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects / M. A. Isgro, P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 867. – P.125-143.
114. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / C. C. Lees, T. Stampalija, A. Baschat et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56, N 2. – P. 298-312.
115. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth / L. J. Salomon, Z. Alfirevic, F. Da Silva Costa et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53, N 6. – P. 715-723.

116. Kesavan, K. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / K. Kesavan, S. U. Devaskar // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 66, N 2. – P. 403-423.
117. Latin American consensus: children born small for gestational age / M. C. Boguszewski, V. Mericq, I. Bergada et al. // *BMC Pediatr.* – 2011. – Vol.11. – P. 66.
118. Leite, D. F. B. Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond / D. F. B. Leite, J. G. Cecatti // *Scientific World Journal.* – 2019. – Vol. 8. – 1519048.
119. Longitudinal change in cerebroplacental ratio in small-for-gestational-age fetuses and risk of stillbirth / E. Kalafat, E. Ozturk, J. Sivanathan // *Ultra-sound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54, № 4. – P. 492-499.
120. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses / D. Oros, F. Figueras, R. Cruz-Martinez et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 37, N 2. – P.191-195.
121. Longitudinal growth assessment for prediction of adverse perinatal outcome in fetuses suspected to be small-for-gestational age / J. Caradeux, E. Eixarch, E. Mazarico et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52. – P. 325- 331.
122. Long-Term Health Associated with Small and Large for Gestational Age Births among Young Thai Adults / A. Suhag, A. Rerkasem, K. Kulprachakarn et al. // *Children.* – 2022. – Vol. 25, N 9. – P.779.
123. Low birth weight as a predictor of adverse health outcomes during adulthood in twins: a systematic review and meta-analysis / S. Hassan, S. Ja-hanfar, J. Inungu et al. // *Syst. Rev.* – 2021. – Vol.10. – P.186.
124. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes / M. Kaijoomaa, L. Rahkonen, V. M. Ulander et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2017. – Vol.136, N 1. – P.76-82.
125. Madden, J. V. Term small-for-gestational-age infants from low risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes / J. V. Madden, C. J. Flatley, S. Kumar // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – P. 525.

126. Manapurath, R. Body Composition of Infants Born with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Manapurath, B. Gadapani, L. Pereira-da-Silva // *Nutrients*. – 2022. – Vol.14, N 5. – P.1085.
127. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams et al. // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P.108.
128. Maternal hemodynamics, fetal biometry and Doppler indices in pregnancies followed up for suspected fetal growth restriction / L. A. Roberts, H. Z. Ling, L. C. Poon et al. // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 52, N 4. – P. 507-514.
129. McCowan, L. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: Comparison, consensus, and controversy / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, N 2. – P.855-868.
130. Midtrimester Ultrasound Predictors of Small-for-Gestational-Age Neonates / V. Patel, K. Resnick, C. Liang et al. // *J. Ultrasound. Med.* – 2020. – Vol. 39. – P.2027-2031.
131. Murray, E. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: A systematic review / E. Murray, M. Fernandes, M. Fazel // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122, N 8. – P.1062-1072.
132. Natarajan, N. Challenges in neurologic prognostication after neonatal brain injury / N. Natarajan, A. C. Pardo // *Semin Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, N 2. – P.117-123.
133. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: A systematic analysis / H. Blencowe, J. Krasevec, M. de Onis et al. // *Lancet. Glob. Health*. – 2019. – Vol. 7, N 7. – e849-e860.
134. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction / M. Colella, A. Frerot, A. R. B. Novais, O. Baud // *Curr Pediatr Rev.* – 2018. – Vol. 14, N 4. – P. 212-218.

135. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: Pathophysiology and impact / A. Malhotra, B. J. Allison, M. Castillo-Melendez et al. // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol.10. – P. 55.
136. Neural injury markers in intrauterine growth restriction and their relation to perinatal outcomes / E. Mazarico, E. Llurba, R. Cumplido et al. // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 82, N 3. – P. 452-457.
137. Neural injury markers to predict neonatal complications in intrauterine growth restriction / M. Velipasaoglu, M. Yurdakok, O. Ozyuncu et al. // *J. Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 35. – P.555-560.
138. Neuropathology in intrauterine growth restricted newborn piglets is associated with glial activation and proinflammatory status in the brain / J. A. Wixey, K. M. Lee, S. M. Miller et al. // *J. Neuroinflammation.* – 2019. – Vol.16, N 1. – P. 5.
139. Observer Influence with Other Variables on the Accuracy of Ultrasound Estimation of Fetal Weight at Term / M. Sanchez-Fernandez, M. E. Corral, L. Aceituno et al. // *Medicina.* – 2021. – Vol. 7. – P. 216.
140. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multi-center prospective PORTO Study / J. Unterscheider, S. Daly, M. P. Geary et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 208, N 4. – P. 291-296.
141. Patel, S. A prospective Study on Correlation of First Trimester Crown-Rump Length With Birth Weight / S. Patel, A. Sarkar, K. A. Pushpalatha // *Cureus.* – 2022. – Vol.14, N 9. – e28781.
142. Perinatal Adverse Effects in Newborns with Estimated Loss of Weight Percentile between the Third Trimester Ultrasound and Delivery. The GROWIN Study / M. S. Galan Arevalo, I. Mahillo-Fernandez, L. M. Esteban et al. // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol.10, N 20. – P. 4643.
143. Perinatal and Neonatal Outcomes in Fetal Growth Restriction and Small for Gestational Age / C. Lubrano, E. Taricco, C. Coco et al. // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11, N 10. – P. 2729.

144. Perinatal outcome of appropriate-weight fetuses with decelerating growth / C. Chatzakis, G. K. Papaioannou, M. Eleftheriades et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34. – P. 3362-3369.
145. Personalized Model to Predict Small for Gestational Age at Delivery Using Fetal Biometrics, Maternal Characteristics, and Pregnancy Biomarkers: A Retrospective Cohort Study of Births Assisted at a Spanish Hospital / P. Dieste-Perez, R. Saviron-Cornudella, M. Tajada-Duaso et al. // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 8, № 12(5). – P. 762.
146. Placental MRI: developing accurate quantitative measures of oxygenation / E.A. Turk, J. N. Stout, C. Ha et al. // *Top Magn Reson Imaging.* – 2019. – Vol. 28, № 5. – 285-297.
147. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / A. N. Massaro, Y. W. Wu, T. K. Bammler et al. // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol.194. – P. 67-75.
148. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study / I. Monier, B. Blondel, A. Ego et al. // *Br. J. Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.122. – P.518- 527.
149. Population versus customized growth curves: prediction of composite neonatal morbidity / H. Mendez-Figueroa, S. P. Chauhan, T. Barrett et al. // *American Journal of Perinatology.* – 2019. – Vol. 36, N 8. – P. 818-827.
150. Prediction of adverse perinatal outcome of small-for-gestational-age pregnancy using size centiles and conditional growth centiles / H. O. Karlsen, S. L. Johnsen, S. Rasmussen, T. Kiserud // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 217-223.
151. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight versus a combined screening model at 32-36 weeks of gestation / J. Miranda, M. Rodriguez-Lopez, S. Triunfo et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50, N 5. – P. 603-611.

152. Prediction of late-onset fetal growth restriction using a combined first- and second-trimester screening model / Y. Feng, H. Zheng, D. Fang et al. // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2022. – Vol. 51, N 2. – P.102273.
153. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry and biomarkers at 35-37 weeks' gestation / A. Ciobanu, A. Rouvali, A. Syngelaki et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 220, N 5. – P. 486.
154. Prediction of small-for-gestational-age neonates at 33-39 weeks' gestation in China: logistic regression modeling of the contributions of second- and third-trimester ultrasound data and maternal factors / D. Xu, X. Shen, H. Guan et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 661.
155. Prediction of small-for-gestational-age neonates at 35-37 weeks' gestation: contribution of maternal factors and growth velocity between 32 and 36 weeks / A. Ciobanu, C. Anthoulakis, A. Syngelaki et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53, N 5. – P. 630-637.
156. Prediction of small-for-gestational-age neonates at 35-37 weeks' gestation: contribution of maternal factors and growth velocity between 20 and 36 weeks / A. Ciobanu, C. Formuso, A. Syngelaki et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53. – P. 488-495.
157. Prenatal Prediction of Fetal Growth Restriction and Postnatal Outcomes by Ultrasound Assessment of Fetal Myocardial Performance Index and Blood Flow Spectrum / Y. Ma, C. Li, Y. Wang, H. Zhang // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2022. – Vol. 5. – 4234137.
158. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / C. A. Schreurs, M. A. de Boer, M. W. Heymans et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, N 3. – P. 313-322.
159. Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of fetal brain metabolism in late-onset small for gestational age versus intrauterine growth restriction fetuses / M. Sanz-Cortes, R. V. Simoes, N. Bargallo et al. // *Fetal Diagn Ther.* 2015. – Vol. 37, N 2. – P.108-116.

160. Reduced fetal growth velocity precedes antepartum fetal death / P. Pacora, R. Romero, E. Jung et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 57. – P. 942–952.
161. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study / G. Rizzo, I. Mappa, V. Bitsadze et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55, N 6. – P.793-798.
162. Role of Doppler Waveforms in Pregnancy-Induced Hypertension and Its Correlation with Perinatal Outcome / R. Konwar, B. Basumatari, M. Dutta et al. // *Cureus.* – 2021. – Vol.13, N 10. – e18888.
163. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates / A. Ciobanu, N. Khan, A. Syngelaki et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53, N 6. – P.761-768.
164. Schlembach, D. Fetal Growth Restriction - Diagnostic Work-up, Management and Delivery / D. Schlembach // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2020. – Vol. 80, N10. – P.1016-1025.
165. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study / U. Sovio, I. R. White, A. Dacey et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P.2089-2097.
166. Screening for small-for-gestational-age fetuses / D. N. Hansen, H. S. Odgaard, N. Ulbjerg et al. // *Acta Obstet Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, N 4. – P. 503-509.
167. Second and third trimester fetal ultrasound population screening for risks of preterm birth and small-size and large-size for gestational age at birth: a population-based prospective cohort study / J. S. Erkamp, E. Voerman, E. A. P. Steegers et al. // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18. – P. 63.
168. Second- to third-trimester longitudinal growth assessment for prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction / J. Caradeux, E. Eixarch, E. Mazarico et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 219-224.

169. Serum copeptin and neuron specific enolase are markers of neonatal distress and long-term neurodevelopmental outcome / D. Kelen, C. Andorka, M. Szabo et al. // PLoS One. – 2017. – Vol.12, N 9. – e0184593.
170. Simeonova-Brachot, I. I. Prediction of SGA at Birth by Using the Right Portal Vein Diameter Measurement at the 30-35-Week Scan / I. I. Simeonova-Brachot // J. Obstet Gynaecol. Can. – 2019. – Vol. 41, № 3. – P. 316-326.
171. Small for gestational age and risk of childhood mortality: a Swedish population study / J. F. Ludvigsson, D. Lu, L. Hammarström et al. // PLOS Medicine. – 2018. – Vol. 15, N 12. – e1002717.
172. Smith, G. C. S. Universal screening for foetal growth restriction / G. C. S. Smith // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 49. – P.16-28.
173. Sovio, U. Comparison of estimated fetal weight percentiles near term for predicting extremes of birthweight percentile / U. Sovio, G. C. S. Smith // Am. J. Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 224, N 292. – P. 292.e1-292.e19.
174. Srirambhatla, A. Efficacy of Pulsatility Index of Fetal Vessels in Predicting Adverse Perinatal Outcomes in Fetuses with Growth Restriction - Differences in Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction / A. Srirambhatla, S. Mittal, H. Vedantham // Maedica. – 2022. – Vol.17, N 1. – P.107-115.
175. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth / J. Robert Peter, J. J. Ho, J. Valliapan et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 8, N 9. – CD008136.
176. The Cardiovascular Disease (CVD) Risk Continuum from Prenatal Life to Adulthood: A Literature Review / M. F. Faienza, F. Urbano, G. Lassandro et al. // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2022. – Vol. 7, N 19. – P. 8282.
177. The complexity of physicians' understanding and management of prognostic uncertainty in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / L. A. Rasmussen, M.A. Cascio, A. Ferrand et al. // J. Perinatol. – 2019. – Vol. 39, N 2. – P. 278-285.
178. The impact of individual sonographer variation on the detection of small for gestational age fetuses using a third trimester growth scan / B. Pro-cas-Ramon, C.

- Hierro-Espinosa, I. Salim et al. // *J. Clin. Ultrasound.* – 2021. – Vol. 49. – P. 442-550.
179. The placental basis of fetal growth restriction / R. L. Zur, J. C. Kingdom, W. T. Parks, S. R. Hobson // *Obstetrics & Gynecology Clinics of North America.* – 2020. – Vol. 47, N 1. – P. 81-98.
180. Third trimester growth diversity in small fetuses classified as appropriate-for-gestational age or small-for-gestational age at birth / R. L. Deter, W. Lee, P. Dicker et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 58, N 6. – P.882-891.
181. Tian, Y. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications / Y. Tian, X. Yang // *Front Med.* – 2022. – Vol. 9. – 813343.
182. Transcriptomic regulations in oligodendroglial and microglial cells related to brain damage following fetal growth restriction / B. N. A. Rideau, H. Pham, L.Y. Van de et al. // *Glia.* – 2016. – Vol. 64, N 12. – P.2306-2320.
183. Tsolaki, E. Pathological Mineralization: The Potential of Mineralomics / E. Tsolaki, S. Bertazzo // *Materials (Basel).* – 2019. – Vol.12, N 19. – P. 3126.
184. Ultrasound evaluation of the placenta in healthy and placental syndrome pregnancies: A systematic review / V. Schiffer, A. van Haren, L. De Cubber et al. // *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 262. – P. 45-56.
185. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): a Review / J. Aditya, V. Tat, A. Sawana et al. // *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine.* – 2016. – Vol. 9, N 2. – P. 117-126.
186. Using fetal abdominal circumference growth velocity in the prediction of adverse outcome in near-term small-for-gestational-age fetuses / A. Cavallaro, M. Veglia, E. Svirko et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52. – P. 494-500.

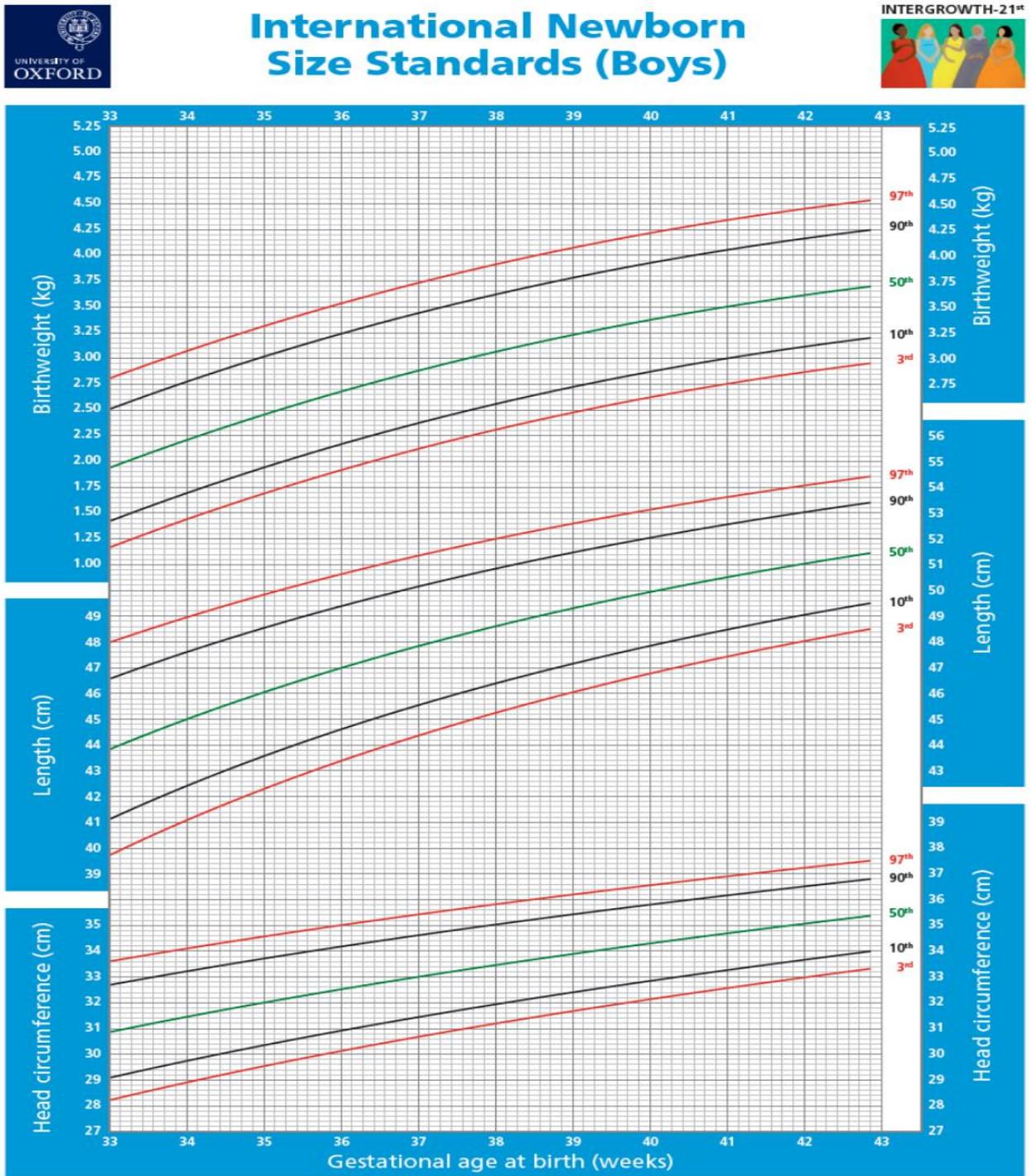
ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**ОЦЕНОЧНЫЕ ТАБЛИЦЫ И ШКАЛЫ СИГМАЛЬНОГО
И ЦЕНТИЛЬНОГО ТИПА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

Таблица 1 – Основные параметры физического развития детей при рождении с учетом гестационного возраста ($M \pm T$) (по Г.М. Дементьевой, Е.В. Коротковой, 1981)

Срок гестации, нед.	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность груди, см	Массо-ростовой коэффициент
28	1124±183	35,9±1,8	26,6±1,9	23,9±1,9	31,2±3,9
29	1381±172	37,9±2,0	28,0±1,5	25,7±1,7	36,3±3,3
30	1531±177	38,9±1,7	28,9±1,2	26,4±1,4	39,4±3,7
31	1696±212	40,4±1,6	29,5±1,5	26,7±1,6	41,9±4,3
32	1827±267	41,3±1,9	30,2±1,6	27,9±1,9	44,1±5,3
33	2018±241	42,7±1,8	30,6±1,2	28,4±1,7	46,4±4,6
34	2235±263	43,6±1,7	31,3±1,3	28,9±1,7	49,9±4,9
35	2324±206	44,4±1,5	31,9±1,3	29,6±1,6	51,7±4,6
36	2572±235	45,3±1,7	32,3±1,4	30,1±1,9	53,6±4,9
37	2771±418	47,6±2,3	33,7±1,5	31,7±1,7	57,9±6,6
38	3145±441	49,6±2,0	34,7±1,2	33,1±1,6	63,6±6,9
39	3403±415	50,8±1,6	35,5±0,9	34,3±1,2	66,9±6,6
40	3546±457	51,7±2,1	35,7±1,3	35,0±1,7	68,8±7,5

Шкала 1 – Масса, длина тела и окружность головы новорожденных мальчиков при рождении в соответствие со сроком гестации при одноплодной беременности



Шкала 2 – Масса, длина тела и окружность головы новорожденных девочек при рождении в соответствие со сроком гестации при одноплодной беременности



International Newborn Size Standards (Girls)

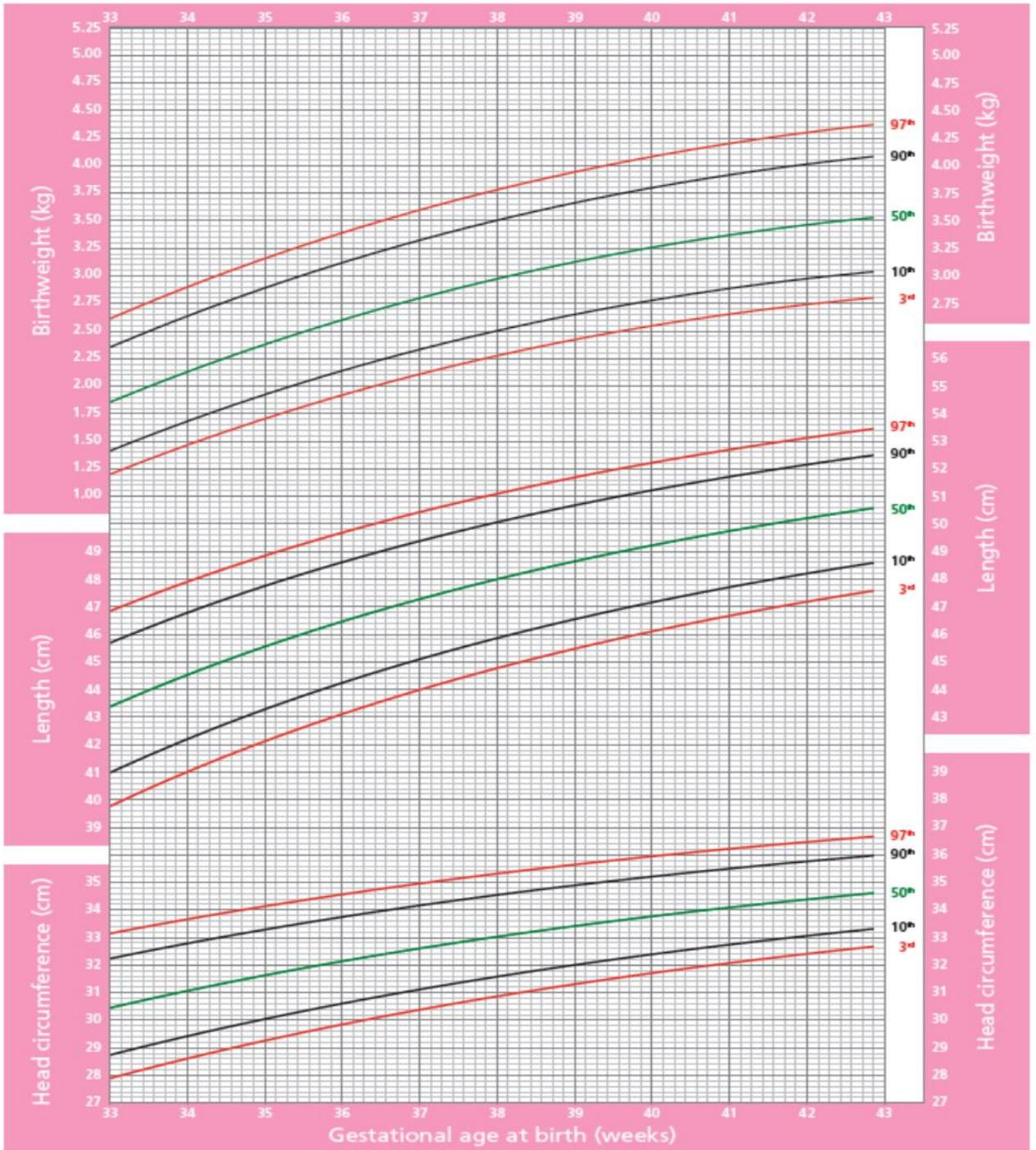


Таблица 2 – Эмпирические формулы для расчета антропометрических показателей детей первого года жизни

Определяемый признак	Способ расчета												
<p>Показатель длины тела – один из наиболее устойчивых показателей физического развития ребенка. Длина тела годовалого ребенка в среднем составляет 75 см. Допускается отклонение от средних показателей на $\pm 10\%$.</p>	<p>А) Ежемесячные прибавки в длине тела: I четверть – 3 см II четверть – 2,5 см III четверть – 1,5 см IV четверть – 1,0 см Б) Длина тела 6-месячного ребенка равна 66 см. На каждый недостающий месяц вычитается по 2,5 см. На каждый месяц свыше 6 прибавляется по 1,5 см</p>												
<p>Масса тела – изменчивый показатель, который варьирует под влиянием различных экзогенных (питание, режим) и эндогенных (конституциональные, нейроэндокринные и соматические нарушения) факторов. Средняя масса тела при рождении: у мальчиков – 3500 г у девочек – 3300 г. Масса годовалого ребенка в среднем составляет 10500 г. Допускается отклонение от средних показателей на $\pm 10\%$</p>	<p>А) Ежемесячные прибавки в массе тела:</p> <table data-bbox="863 853 1493 1249"> <tr> <td>1 мес. – 600 г</td> <td>7 мес. – 600 г</td> </tr> <tr> <td>2 мес. – 800 г</td> <td>8 мес. – 550 г</td> </tr> <tr> <td>3 мес. – 800 г</td> <td>9 мес. – 500 г</td> </tr> <tr> <td>4 мес. – 750 г</td> <td>10 мес. – 450 г</td> </tr> <tr> <td>5 мес. – 700 г</td> <td>11 мес. – 400 г</td> </tr> <tr> <td>6 мес. – 650 г</td> <td>12 мес. – 350 г</td> </tr> </table> <p>Б) Масса тела в 6 мес. равна 8200 г. На каждый месяц до 6 вычитается по 800 г. На каждый месяц свыше 6 прибавляется по 0,5 см.</p>	1 мес. – 600 г	7 мес. – 600 г	2 мес. – 800 г	8 мес. – 550 г	3 мес. – 800 г	9 мес. – 500 г	4 мес. – 750 г	10 мес. – 450 г	5 мес. – 700 г	11 мес. – 400 г	6 мес. – 650 г	12 мес. – 350 г
1 мес. – 600 г	7 мес. – 600 г												
2 мес. – 800 г	8 мес. – 550 г												
3 мес. – 800 г	9 мес. – 500 г												
4 мес. – 750 г	10 мес. – 450 г												
5 мес. – 700 г	11 мес. – 400 г												
6 мес. – 650 г	12 мес. – 350 г												
<p>Окружность груди – один из основных показателей для анализа изменений поперечных размеров тела. К моменту рождения окружность груди составляет 33-35 см.</p>	<p>Окружность груди в 6 мес. составляет 45 см. На каждый недостающий месяц вычитается по 2 см. На каждый месяц свыше 6 прибавляется по 0,5 см.</p>												
<p>Окружность головы отражает общие закономерности биологического развития ребенка и, прежде всего, развитие головного мозга. К моменту рождения окружность головы составляет 34-36 см. В норме к рождению окружность головы ребенка не превышает окружность грудной клетки более, чем на 2 см, а к 2-3 мес. жизни окружности головы и груди выравниваются.</p>	<p>Окружность головы в 6 мес. составляет 43 см. На каждый месяц до 6 вычитается по 1,5 см. На каждый месяц свыше 6 прибавляется по 0,5 см.</p>												

ПАТЕНТЫ И СВИДЕТЕЛЬСТВА

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2782800

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Кореновский Юрий Владимирович (RU), Яворская Светлана Дмитриевна (RU), Долгова Надежда Сергеевна (RU), Жарикова Ганна Викторовна (RU), Сузопов Егор Валерьевич (RU)*

Заявка № 2022116779

Приоритет изобретения 21 июня 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 02 ноября 2022 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 21 июня 2042 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2731537

Способ диагностики перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у доношенных новорожденных с задержкой роста плода

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2020103439

Приоритет изобретения 27 января 2020 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 04 сентября 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 27 января 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

Авторы: *Кореновский Юрий Владимирович (RU), Яворская Светлана Дмитриевна (RU), Долгова Надежда Сергеевна (RU), Жарикова Ганна Викторовна (RU), Сузопов Егор Валерьевич (RU)*

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2021623266

**«Особенности физического и психического развития
первого года жизни доношенных новорожденных с
задержкой роста плода»**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Долгова Надежда Сергеевна (RU), Яворская Светлана
Дмитриевна (RU)*

Заявка № 2021623252

Дата поступления 21 декабря 2021 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 28 декабря 2021 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019621010

«Оценка пренатальных и постнатальных маркеров формирования задержки роста плода и перинатальных поражений центральной нервной системы»

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Долгова Надежда Сергеевна (RU), Яворская Светлана Дмитриевна (RU)**

Заявка № **2019620899**

Дата поступления **28 мая 2019 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **07 июня 2019 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2022681700

**«Прогнозирование перинатальных поражений
центральной нервной системы у доношенных
новорожденных»**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Сузопов Егор Валерьевич (RU), Долгова Надежда
Сергеевна (RU), Кореновский Юрий Владимирович (RU),
Яворская Светлана Дмитриевна (RU), Жарикова Ганна
Викторовна (RU)**

Заявка № 2022681221

Дата поступления 08 ноября 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 16 ноября 2022 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов