

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ
И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

Мантрова

Диана Алексеевна

**СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА: КЛИНИКО-
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Кан Н. Е.

кандидат биологических наук Зиганшина М. М.

Москва – 2020

Оглавление

Введение	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА (обзор литературы)	13
1.1. Определение и подходы к диагностике	13
1.2. Этиопатогенетические факторы формирования задержки роста плода	26
1.3. Роль антигликановых антител в развитии патологии	32
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Материал исследования	41
2.2. Методы исследования	46
2.2.1. Общеклинические методы исследования	47
2.2.2. Функциональные методы исследования	48
2.2.3. Специальные методы исследования	51
2.2.4. Изучение здоровья новорожденных	54
2.2.4. Обработка данных и статистический анализ	55
Глава 3. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ	57
3.1. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза основной группы и группы сравнения, вошедших в исследование	57
3.2. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ранней формой задержки роста плода	69
3.3. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с поздней формой задержки роста плода	74
3.4. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода	79
Глава 4. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	86

4.1. Течение и исходы беременности	86
4.2. Течение и исходы беременности у пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода	90
4.3. Анализ неонатального периода пациенток основной группы и группы сравнения	96
4.4. Анализ неонатального периода пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода	98
4.5. Изучение состава гликокаликса в структурах плаценты при физиологической беременности и осложненной развитием ЗРП	101
4.6. Характеристика профилей антител у пациенток исследуемых групп	112
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	121
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	141

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АгАт – антигликановые антитела

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БСА (branched-chain amino acids) – аминокислоты с разветвленными цепочками

ВДМ – высота дна матки

ВПЧ – вирус папилломы человека

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

ДЦП – детский центральный паралич

еАгАт – естественные антигликановые антитела

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – задержка роста плода

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индекс резистентности

ИФБ – изотонический фосфатный буфер

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КСК – кривая скоростей кровотока

КТГ – кардиотокография

МКБ – международная классификация болезней

МПК – маточно-плацентарное кровообращение

МСА – кровоток в среднемозговой артерии.

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОИФ – относительную интенсивность флуоресценции

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ПИ – пульсационный индекс

ПК – плацентарный коэффициент

ПН – плацентарная недостаточность

ПСП – показатель состояния плода

СДО – систоло-диастолическое соотношение

СЭФР (VEGF) – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФРП – фактор роста плаценты

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

eu-FEDS (eutherian feto-embryonic defence system) – фето-эмбриональная плацентарная защита

IBA (index of binding activity) – индекс активности связывания)

ИСС – оценка внутриклассового коэффициента корреляции

Ig – иммуноглобулин

IR – рецептор инсулина

IR – рецептор инсулина

MMP – матриксная металлопротеиназа

ОССС (overall concordance correlation coefficient) – обобщенный коэффициент согласованности

PVP и **PVN** – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов соответственно

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы все большее значение в формировании патологических состояний и заболеваний отводится синдрому задержки роста плода, который занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости во всем мире, а также оказывает отрицательное влияние на последующее развитие ребенка. По данным отечественных авторов задержка роста плода встречается у 5,0-17,6% беременных, причем частота задержки роста плода у недоношенных детей выше, и составляет 15,7-22% [17].

По сроку формирования принято выделять раннюю и позднюю задержку роста плода. Ранняя задержка роста плода обусловлена неполноценной инвазией трофобласта в миометральный сегмент спиральных артерий. При этом изменения маточно-плацентарного кровообращения (МПК), заключаются в отсутствии физиологических гестационных изменений спиральных артерий, их спазмом и поражением сосудистой стенки, как при аутоиммунных процессах. Это ведет к нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве, замедлению кровотока в спиральных артериях, нарушению микроциркуляции крови между матерью и плодом. Вследствие чего, могут развиваться ишемические инфаркты в плаценте. Ведущим патогенетическим механизмом поздней задержки роста плода является нарушение МПК, что проявляется в хронической гипоксии, перераспределении плодового кровотока, с преимущественной перфузией головного мозга плода.

Так как плацентарная ишемия развивается при обеих формах задержки роста плода (ранней и поздней), то изменение состава гликокаликса в структурах плаценты может быть причиной/следствием влияния стрессорных факторов на ткань плаценты при задержке роста плода. Такой эффект был установлен при преэклампсии при изучении гликокаликса в структурах плаценты методом лектиновой гистохимии в работах Tatsuzuki соавт [50;65]. Поэтому

изучение состава гликокаликса в ткани плаценты представляется перспективным направлением исследований, которое позволит объяснить молекулярные механизмы формирования патологии в фетоплацентарной системе.

Особый интерес представляет изучение спектра аутоантител к гликанам, который представляет собой пул иммуноглобулинов крови различной специфичности, взаимодействующих с углеводными молекулами. Спектр аутоантител к гликанам, включающий как естественные регуляторные аутоантитела, так и патогенетически значимые, используется в настоящее время для диагностики онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Поскольку гликаны являются важными партнерами межклеточных взаимодействий, а антитела к ним при беременности могут выполнять функции как ингибиторов межклеточных контактов при морфогенезе различных органов, так и функции регуляции активности клеток иммунной системы в лектин-углеводных взаимодействиях в иммунной системе, то идентификация значимых для данной патологии беременности аутоантител будет иметь важное теоретическое и практическое значение. В настоящее время диагностика задержки роста плода и его форм производится с помощью функциональных методов исследования (ультразвукового метода и доплерометрии). При этом на сегодняшний день не существует ни одного теста, обладающего достаточными характеристиками чувствительности и специфичности, который обеспечивал бы раннюю диагностику/выявление риска развития задержки роста плода. Поскольку гипоксические изменения, проявляющиеся вследствие нарушения МПК, могут выступать в качестве триггерных механизмов запускающих иммунологические нарушения, то актуальной задачей является поиск иммунологических маркеров для предикции и диагностики задержки роста плода.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время роль антигликановых антител имеет немаловажное значения в медицине. Ряд авторов утверждают, что изучение антигликановых антител в периферической крови беременной и углеводного профиля плаценты позволяют оптимизировать диагностику задержки роста плода.

Учитывая, что углеводный профиль плаценты проводится после родоразрешения, особый интерес представляет поиск предикторов задержки роста плода во время беременности.

Таким образом, актуальным является изучение углеводного профиля плаценты в сочетании с антигликановыми антителами, которые, как известно, играют важную роль, как в обеспечении иммунологической толерантности, так и запуска ряда патологических процессов. Это позволит не только уточнить механизмы формирования задержки роста плода, но и предложить новые неинвазивные предикторы данного осложнения беременности.

Цель исследования

Определить прогностические и диагностические критерии синдрома задержки роста плода на основании изучения клинико-иммунологических маркеров для снижения акушерских осложнений и улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Выделить клинико-anamnestические особенности пациенток с синдромом задержки роста плода.
2. Изучить особенности течения беременности, родов, состояния плода и новорожденного при синдроме задержки роста плода.
3. Определить уровень антигликановых антител у пациенток с синдромом задержки роста плода.

4. Выявить особенности гликокаликса в структурных элементах плаценты и установить их взаимосвязь с уровнем антигликановых антител в плазме крови.

5. Разработать алгоритм прогнозирования и диагностики синдрома задержки роста плода.

Научная новизна

На основании анализа клинико-anamнестической характеристики выделены факторы риска формирования задержки роста плода, в том числе ее различных форм. Проведено изучение и выделены особенности гликокаликса в структурных элементах плаценты при ранней и поздней задержки роста плода.

Впервые представлена характеристика антиуглеводных антител при задержке роста плода, а также выделен диагностический спектр аутоантител и рассчитана прогностическая значимость определения аутоантител к гликанам с учетом форм задержки роста плода.

Определен уровень антигликановых антител в крови и выявлена корреляционная зависимость между содержанием функциональных углеводных остатков в плаценте и уровнем антигликановых антител.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обосновано использование в качестве факторов риска формирования задержки роста плода хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы и органов дыхания, а также отягощенный акушерский (антенатальная гибель плода и неразвивающаяся беременность) и гинекологический (миома матки и бесплодие) анамнез, позволяющих выделить когорту беременных для динамического наблюдения.

Применение модели прогнозирования задержки роста плода позволяет выделить низкую, высокую и умеренную степень риска формирования дан-

ной патологии. Целесообразно использование в клинической практике глико-чипа для раннего прогнозирования задержки роста плода.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми факторами риска развития задержки роста плода являются хронические воспалительные заболевания мочевыделительной системы и органов дыхания, а также отягощенный акушерский (антенатальная гибель плода и неразвивающаяся беременность) и гинекологический (миома матки и бесплодие) анамнез. Разработанная модель, включающая клиничко-анамнестические показатели, позволяет прогнозировать формирование задержки роста плода с чувствительностью и специфичностью.

2. Задержка роста плода характеризуется измененным углеводным фенотипом плаценты. Наиболее выраженные количественные изменения терминальных гликанов выявлены в гликоме фетального эндотелия при ранней форме задержки роста плода. Для поздней формы задержки роста плода более характерны изменения субтерминальных структур гликанов в гликокаликсе синцитиотрофобласта и эндотелии терминальных ворсин плаценты. Полученные результаты свидетельствуют о разном механизме развития плацентарных нарушений при ранней и поздней задержке роста плода.

3. Установлены профили антигликановых антител ассоциированные с задержкой роста плода. При задержке роста плода, диагностируемой на поздних сроках, выявляется более широкий репертуар антигликановых антител, чем при ранней задержке роста плода. Использование комбинации диагностически значимых антител (сигнатур) позволяет выявить возможные молекулярные детерминанты развития заболевания, а также идентифицировать диагностическую сигнатуру и выявить группу риска по развитию ранней и поздней задержки роста плода.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническом обследовании и лечении пациенток, в сборе биологического материала. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта «акушерство и гинекология».

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межклинической конференции сотрудников акушерского отделения (22.06.2018 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный принцип ведения пациенток по предложенному алгоритму для снижения акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с задержкой роста плода внедрен в практику акушерского отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 работ - в рецензируемых научных журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах. Работа состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 31 рисунком. Библиографический указатель включает 175 работ цитируемых авторов, из них 23 на русском и 152 на иностранных языках.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА (обзор литературы)

1.1. Определение и подходы к диагностике

Задержка роста плода является основной проблемой общественного здравоохранения и современного акушерства, несмотря на достижения современной науки. Актуальность данной проблемы обусловлена ее взаимосвязью с гибелью плода, неонатальной смертностью, детскими и неонатальными заболеваниями и риском сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте. Своевременное выявление данного заболевания имеет важное значение для благоприятного исхода беременности [167].

Раннее выявление задержки внутриутробного роста имеет важное значение для здоровья матери и ребенка. Задержка внутриутробного роста плода в связи с патологическим процессом не в состоянии достичь нормального роста для гестационного срока, что приводит к увеличению риска для плода, таких как дистресс синдром или гибель плода во время беременности или родов. Недостаточный рост плода также связан с перинатальной заболеваемостью и повышенным риском хронических заболеваний в дальнейшей жизни. К ним относятся церебральная ДЦП, систолическая артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение [45].

Ограничение внутриутробного роста - это проблема, с которой сталкиваются акушеры-гинекологи практически ежедневно. Неонатальная смертность, как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных значительно возрастает с диагнозом «задержка роста плода» [33].

Задержка роста плода (ЗРП) устанавливается по мере роста плода меньше, чем к гестационному сроку младенца из-за генетических или экологических факторов. Диагноз ЗРП и маловестный для гестационного срока используются, чтобы описать одну и ту же проблему, хоть и имеются различия между ними. Маловестный для гестационного срока является вес при рождении который меньше 10% для этого конкретного гестационного возраста.

ЗРП - это клиническое определение и применяется для новорожденных клинические признаки гипотрофии. Во всем мире, ЗРП наблюдается у 24% новорожденных, около 30 миллионов детей страдают ЗРП каждый год. Задержка роста плода наблюдается главным образом в Азии, на которую приходится почти 75% всех новорожденных. В Африке и Латинской Америки так же наблюдается 20% и 5% случаев соответственно. В наших собственных наблюдениях, частота ЗРП с очень низким весом при рождении составляет 43% [124; 126].

Низкий вес при рождении, как упоминалось ранее, связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующей патологии, гипертонии, инсульта и диабета 2-го типа в зрелом возрасте. Низкий вес при рождении может быть из-за преждевременных родов, задержке роста плода, или комбинация обоих. Хотя их относительная важность неизвестна. Считается, что задержка внутриутробного роста плода является более важной проблемой, чем преждевременные роды в развитии последующих сосудистых заболеваний [49; 131; 163; 167].

В настоящее время отмечается некоторая несогласованность в постановке диагноза. Но на сегодняшний день чаще в практике встречается диагноз задержка роста плода или малый к сроку гестации. В то время как, малый к сроку гестации – термин, относящийся ко всем детям, родившимся с массой менее 2500 г. с благоприятным исходом. Однако, некоторые ученые выявили, что у новорожденных с диагнозом «малый к сроку гестации» не всегда благоприятные исходы и данных детей нужно наблюдать в катамнезе. Благодаря различному состоянию и статусу новорожденных, позволяет осознать, что самые неблагоприятные исходы у детей с диагнозом задержка роста плода.

Синдром задержки роста плода связан с повышенным риском мертворождения, смерти новорожденных и других неблагоприятных исходов. Задержка роста считается основным источником в перинатальной заболеваемо-

сти и смертности, что связано 50% со смертностью и 20% с недоношенностью. Кроме того, задержка роста связана с интранатальным дистрессом и метаболическим ацидозом, которые, в свою очередь, способствуют гипоксической энцефалопатии и ДЦП. Кроме того, появляются все больше доказательств, связи между задержкой роста плода и младенческой смертности и метаболическим синдромом в зрелом возрасте. Неспособность идентифицировать малый для гестационного возраста является одной из важных причин перинатальной заболеваемости, с четырехкратным риском неблагоприятных исходов беременности [56; 136].

Первоначально, в 1963 г L. Lubchenko и соавт. [40] предложили перцентильные таблицы для оценки морфометрии новорожденных, и определили детей с низкой массой тела для данного гестационного срока, если их масса при рождении была менее 25-й перцентили [4; 125]. Далее, в 1967 г изменили критерии оценки на 10-й перцентиль, основываясь на показателях перинатальной заболеваемости и смертности, при массе данного порогового значения.

Задержка роста плода рассмотрена Американской коллегией акушеров и гинекологов как «наиболее актуальной и сложной проблемой современного акушерства». Задержка роста плода – термин, применяемый к детям, предполагаемая масса плода которого составляет меньше <10-ого перцентиля для гестационного срока. При весе плода меньше <10-ого перцентиля для гестационного срока, риск гибели плода составляет примерно 1,5%, чем у здоровых детей. В то время как, риск смертности плода увеличен до 2,5% у плода, предполагаемая масса которого составляет меньше <5-ого перцентиля для гестационного срока [33].

Малый для гестационного срока – данный термин относится к младенцу, чей вес при рождении составил меньше <10-ого перцентиля. Авторы утверждают, что перцентили зависят и от материнских данных (рост, вес). А также, они разделяют данную патологию на легкую и тяжелую степень. В целях

определения степени тяжести, авторы используют предполагаемую массу плода или окружности живота. При легкой степени тяжести - меньше <10-ого перцентиля, а при тяжелой - меньше <3-ого перцентиля [95].

В то же время, Европейские перинатальные центры TRUFFLE ставят диагноз задержки роста плода при предполагаемой массе плода меньше <10-ого перцентиля по данным УЗИ и пульсационному индексу пупочной артерии больше >95-й перцентиля, согласно общепринятой точке зрения [135].

В настоящее время по данным литературных источников под синдромом задержки роста плода понимают отставание размеров плода от предполагаемых при данном сроке гестации. Наибольшее распространение получило определение синдрома задержки роста плода, как масса плода при рождении ниже десятого перцентиля для данного срока беременности. Но окончательный диагноз устанавливается согласно кривым Фентона после рождения [40]. В других же работах встречаются также определения, согласно которым ЗРП характеризуется снижением веса плода менее 5 перцентили для установленного срока гестации [62; 145].

Несмотря на интерес к этой проблеме и ее достаточную изученность, до сих пор отсутствует единая терминология, определяющая изменение массоростовых параметров плода по отношению к гестационному сроку. Во многих публикациях авторы используют различные определения: «задержка внутриутробного развития (или роста) плода», «синдром задержки роста плода», «внутриутробная гипотрофия», «синдром задержки внутриутробного развития плода», «маловесный к сроку гестации». Наибольшее распространение в нашей стране получило определение «задержка внутриутробного развития плода». Но в то же время, более корректным является термин «задержка внутриутробного роста плода» или, если быть стилистически точным, «задержка роста плода», так как о развитии плода (в том числе психомоторном) нельзя судить только на основании оценки массы и роста [13].

Важно подчеркнуть, что задержку внутриутробного роста плода часто путают с понятием будучи «малый к сроку гестации». Некоторые плоды конституционно малы, и они не имеют увеличенную перинатальную заболеваемость и смертность. Наша неспособность легко отличить малый, но здоровый плод и тех, кто не в состоянии реализовать свой потенциал роста затруднено попытки найти адекватное лечение для ограничения роста. Дети с диагнозом задержка внутриутробного роста плода, подвергаются повышенному риску смертности и серьезным заболеваниям, такие как внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, инфекции, легочные кровотечения, гипотермии и гипогликемии.

Синдром задержки роста плода является клиническим проявлением плацентарной недостаточности, причиной перинатальной заболеваемости и смертности, повышенного риска внезапной младенческой смертности во всех странах мира, представляя проблему для здравоохранения в целом [6; 174].

Важное значение данной патологии определяется большим удельным весом ее в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности, достигая 40% [19], а также неблагоприятным медико-биологическим и социальным прогнозам в будущем. Данное заболевание оказывает существенные проблемы в развитии ребенка, в следствии этого увеличивает затраты на комплексное лечение детей с ЗРП, причиняют значительный социальный и экономический ущерб. Поэтому стремление снизить перинатальную заболеваемость и смертность при синдроме задержки роста плода послужило поводом для поиска основных принципов ранней профилактики, своевременной диагностики и адекватной терапии данного осложнения беременности [19; 22].

В зависимости от массы и массо-ростового индекса предлагается классифицировать синдром задержки роста плода следующим образом:

Первый тип является классическим, характеризующийся практически нормальным ростом скелета и головы, но сниженным количеством подкож-

ного жира и снижением мышечной массы. Данный вариант так же описывается в литературе как синдром Клиффорда – диспропорциональная, асимметричная задержка роста, подростковый вариант ЗРП. В отечественной литературе нередко в качестве синонима используется термин «гипотрофический вариант» [2; 3].

Второй тип, называется хроническим, характеризуется одновременным нарушением процессов роста мягких тканей и скелета. Он именуется пропорциональным или симметричным. Отечественными авторами для характеристики данного варианта нарушения внутриутробного развития используется термин «гипопластический вариант» [2; 3].

Третий тип, диспластический, который несет на себе отпечаток первых двух вариантов и наличие микроаномалий развития и признается не всеми авторами [2; 3].

По характеру изменений фетометрических параметров выделяют симметричную и асимметричную формы ЗРП, а по сроку формирования – раннюю и позднюю. Симметричная форма составляет 25% от всех случаев ЗРП и формируется в ранние сроки беременности (до 22 недели). Характеризуется уменьшением размеров всех систем органов, включая размеры тела, головы и конечностей. В следствии того, что плод получает недостаточное количество питательных веществ для роста на ранних сроках беременности, может развиваться задержка роста всех органов плода [34].

Асимметричная форма составляет 75% от всех случаев ЗРП и чаще развивается в поздние сроки беременности [15]. Характеризуется диспропорциональным развитием плода, при котором окружность головы соответствует нормальным значениям для гестационного срока, а длина тела и вес – меньше нормы. Для асимметричной формы характерно развитие в конце II или в III триместре и происходит по причине снижения питания плода, в результате чего запасы гликогена и жира снижаются [34].

Наибольший интерес при постановке диагноза ЗРП представляет раздел МКБ-10 «Замедленный рост и недостаточность питания плода» (шифр P05), относящийся к классу XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (шифры P00–P96) и описывающий все состояния, связанные с нарушениями массы и роста плода:

P05.0 «Маловесный» для гестационного возраста плод (состояние, когда масса тела ниже, а длина тела выше 10-го перцентиля для гестационного возраста); синоним – «маловесный» для рассчитанного срока.

P05.1 Малый размер плода для гестационного возраста (состояние, когда масса и длина тела ниже 10-го перцентиля для гестационного возраста); синоним – маленький для рассчитанного срока плод.

P05.2 Недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для гестационного возраста (новорожденный, у которого нет снижения массы тела, но отмечаются признаки недостаточности питания: сухость, шелушение кожи и неполноценность подкожной клетчатки).

P05.9 Замедленный рост плода неуточненный.

Кроме того, некоторые авторы разделяют ЗРП на раннюю и позднюю. Ранняя ЗРП – проявляющаяся до 32-34 недель беременности. Поздняя ЗРП - развивается после 34 недель беременности. Такая классификация разделяет 2 разных фенотипа ЗРП, отличающихся по тяжести и причине развития [78].

На раннюю ЗРП приходится 20-30% всех случаев ЗРП. В 50% случаев ранняя ЗРП сопутствуется с ранней преклампсией [79]. Раннее начало ЗРП обуславливается с тяжелой плацентарной недостаточностью и хронической гипоксией плода. В следствии этого, при ранней ЗРП происходят отклонения в доплерометрии пупочной артерии [149]. При отсутствии лечения на данной стадии заболевания, ухудшается состояние плода с прогрессированием и декомпенсацией гипоксии и ацидоза, и данные в доплерометрии в значительной степени ухудшаются. Допплерометрические показатели существенно меняются в зависимости от степени ухудшения состояния плода, что поз-

воляет контролировать прогрессирование нарушений состояния плода и определить время и срок родоразрешения. Сложная задача для клиницистов состоит в выборе между пролонгированием беременности и сроке родоразрешения при ранней ЗРП. При пролонгировании беременности, повышается риск антенатальной гибели плода и перенатальных заболеваний, такие как, детский центральный паралич [46]. В то время как при родоразрешении, клиницисты сталкиваются с проблемами, связанные с недоношенностью.

Так же доказано, что при ранней ЗРП в плаценте происходят изменения связанные с гистологическими признаками нарушений ранней имплантации [139].

На позднюю ЗРП приходится 70-80% всех случаев ЗРП. Поздняя ЗРП в отличие от ранней редко сопутствуется с преэклампсией. Их соотношение составляет около примерно 10% [79]. Поздняя ЗРП обуславливается умеренной плацентарной недостаточностью, поэтому, показатели доплерометрии в пупочной артерии остаются в пределах нормы. Несмотря на нормальные показатели доплерометрии пупочной артерии отмечаются отклонения показателей церебро-плацентарного соотношения и среднемозговой артерии, что свидетельствует о возможной хронической гипоксии плода и встречается в 25% случаев поздней ЗРП [112]. При поздней ЗРП отмечается более мягкое течение заболевания, по сравнению с ранней ЗРП. Однако при поздней ЗРП возможно резкое ухудшение состояния плода до родов, что увеличивает частоту смертности в конце беременности, а также высокий риск ухудшения состояния плода в родах и ацидозом у новорожденного [113; 156]. Частые ошибки в диагностике поздней ЗРП ведут к повышению частоты антенатальной гибели плода на поздних сроках беременности [118].

Несмотря на различное течение ранней и поздней ЗРП, обе формы связаны с неблагоприятными исходами беременности и заболеваниями сердеч-

но-сосудистой системы, почечной системы и метаболическими нарушениями в дальнейшем у ребенка рожденного с диагнозом ЗРП [76; 163].

Диагностика ЗРП является одной из наиболее сложных в акушерстве. Несмотря на достаточно широкий спектр этиологических факторов, ретроспективный анализ свидетельствует, что почти в 50% случаев ЗРП фактор риска выявить не удастся. Следовательно, все беременные должны проходить тщательное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Эти методы решают разные задачи, но в комплексе дают максимальную информацию о состоянии плода.

Одним из важных, клинически значимым, шагом является различия "истинной" задержки роста плода, связанные с признаками нарушения фетоплацентарных функций вследствие плохого перинатального исхода, от малого для гестационного возраста, с нормальным перинатальным исходом. В настоящее время такое различие не должно быть основано исключительно на доплерометрии пупочной артерии, поскольку этот показатель определяет только раннее начало тяжелых форм. ЗРП следует диагностировать при наличии любого из факторов связано с более плохим перинатальным исходом. Среди плодов, чей предполагаемый вес был меньше 10 перцентили и у плодов с предполагаемым весом меньше 3 перцентили имеется больший риск неблагоприятных перинатальных исходов независимо от показателей церебро-плацентарного соотношения и доплерометрии в маточной артерии [78].

Современная диагностика ЗРП прежде всего основывается на эхографических данных. Измерение высоты стояния дна матки, длины окружности живота и сравнение этих данных с нормативами для конкретного срока беременности, по-прежнему применяется в практическом акушерстве, но является малоэффективным диагностическим методом [170].

Высота стояния дна матки, измерение во время беременности с 24 до 38 недель, была использована в дородовое наблюдение с многовековой истори-

ей, чтобы оценить высоту дна матки относительно лонного сочленения (значима разница в ВДМ и сроке гестации более 3 см) [63; 75; 123] тела матери менее 50 кг, парите. Это простой, удобный, безопасный, и дешевый метод. Ненормальной высота стояния дна матки (меньше или больше к гестационному возрасту) может свидетельствовать о ненормальной матки, рост плода, и развитие амниотической жидкости. Если высота стояния дна матки меньше для гестационного возраста, это может свидетельствовать о задержке внутриутробного роста, малый для гестационного возраста, или маловодие. Если высота стояния дна матки больше для гестационного возраста, это может говорить о крупном плоде для данного гестационного возраста, многоводие, двойня, или о патологии матки [102]. По данным Кокрановского обзора не хватает доказательств для оценки использования измерение высоты стояния дна матки во время беременности; с другой стороны, есть также недостаточно доказательств, чтобы определить, является ли высота стояния дна матки не эффективным. Чувствительность измерение высоты стояния дна матки при выявлении ЗРП варьируется от 17% до 86% [83]. Однако, при наличии у матери ожирения, миомы матки, многоплодной беременности, многоводия, данный метод диагностики считается неинформативным. На чувствительность данного метода влияет ИМТ матери, объем мочевого пузыря, паритет, расовая принадлежность [82; 155].

В то время как, многие исследования свидетельствуют о том, что показатель окружности живота является наиболее важным в постановке диагноза ЗРП [24; 133; 143; 153; 157; 171]. Параметр окружности живота более чувствителен при асимметричной форме ЗРП, а так же в более поздние сроки беременности [152].

Параметр окружности живота считается недостоверным при использовании при недоношенном сроке беременности и в случае ЗРП [25; 96; 151]. В связи с этим были внедрены дополнительные эхографические параметры.

Вследствии того, что ЗРП – это отставание массы и/или роста плода от предполагаемого срока беременности, одной из основных задач при физикальном исследовании и на этапе сбора анамнеза при оценке факторов риска рекомендовано УЗИ плода с фетометрией и оценкой состояния плаценты и объема околоплодных вод. При ультразвуковом исследовании оцениваются бипариетальный диаметр, окружность головы, окружность живота, длины бедра, предполагаемый вес плода [61; 115]. В случае, когда предполагаемая масса плода меньше 10 перцентили для гестационного возраста оценивается объем околоплодных вод [33]. Точность диагностики ЗРП повышается, если ультразвуковое исследование выполняется в динамике, что позволяет оценить темпы роста плода. Если темпы роста плода сохранены, а фетометрические показатели уменьшены по сравнению с нормативными для предполагаемого срока беременности, то следует еще раз попытаться оценить истинный срок беременности, так как возможно, что он на самом деле меньше [86].

Если вес плода и окружность живота плода – менее 10 перцентили, то клиницисты прибегают к расширенному УЗИ с точным определением анатомии плода, морфологии плаценты, доплерометрии сосудов матки и пупочной артерии [32; 58; 110; 172].

Эхографическое исследование позволяет не только исключить большинство структурных аномалий, но и судить о характере роста плода по соответствию фетометрических данных к сроку гестации. Самая малая доля от всех плодов с ЗРП приходится на случаи возникновения этого осложнения на фоне различных пороков развития и хромосомных аномалий. Именно для этой группы наибольшее значение имеет качественное ультразвуковое исследование, так как прогноз для жизни и здоровья будущего ребенка определяется не степенью отставания массо-ростовых показателей от нормативных значений, а характером врожденной патологии. Важное значение в оценке фетоплацентарной системы имеют данные о структуре и степени зрелости

плаценты, а также о количестве околоплодных вод. Объем околоплодных вод должен оцениваться на основании глубокого вертикального кармана [95; 144].

Так же, диагноз ЗРП тесно связан с доплерометрическими признаками, они отражают адаптацию плода к условиям недостаточности питания и гипоксии, гистологическими и биохимическими маркерами нарушения функции плаценты и предполагают выявить повышенный риск развития преэклампсии [78; 99]. Проводят оценку кровотока в артерии пуповины, аорте, средней мозговой артерии, венозном протоке плода. Наиболее часто при ЗРП диагностируются нарушения кровотока в артерии пуповины. Однако, эти методы недостаточны для установления точного диагноза.

Большинство случаев ранней стадии внутриутробного развития вызваны с плацентарной недостаточностью. В таких случаях, оценка плацентарной функции доплерографии в пупочной артерии является клиническим стандартом использования, различать маловесных для гестационного возраста и ЗРП. Однако, последние данные показали, что значительная часть плодов с диагнозом маловесный к сроку гестации с нормальными показателями доплерометрии в пупочной артерии, имеют истинный потенциал с началом поздней формы ЗРП, в следствии чего, повышается риск неблагоприятных перинатальных исходов, патологическое развитие нервной системы и субклинические и эхокардиографические признаки сердечной дисфункции в период неонатального и детского возраста [47; 125].

Допплерометрия пупочной артерии является одним из основных методов исследования при постановке диагноза, «маловесный к сроку гестации». Допплерометрия пупочной артерии позволяет заподозрить диагноз маловесный к сроку гестации, так как увеличение сопротивления в пупочной артерии свидетельствует о плацентарной недостаточности, лежащей в основе «маловесного к сроку гестации» [160]. Если показатели кровотока в пупочной артерии по данным доплерометрии в норме, целесообразно повторять допле-

рометрию каждые 14 дней. Более частое проведение доплерометрии целесообразно при постановке диагноза синдром задержки роста плода. Когда по данным доплерометрии показатели кровотока пупочной артерии патологичны и родоразрешение в ближайшее время не планируется при сохраненных конечно-диастолических кровотоках – показано проведение доплерометрии 2 раза в неделю, у плодов с нулевым/отрицательным конечно-диастолическим кровотоком – ежедневно. Нулевой и реверсный конечно-диастолический кровоток в пупочной артерии ассоциирован с повышенной частотой перинатальной смертности и влияет на принятие решения о времени родоразрешения. Допплерометрия других фетальных сосудов (среднемозговой артерии, прекардиальной венозной системы плода) не улучшают перинатальные исходы [33; 95; 142].

Для диагностики ЗРП и предотвращения плохих перинатальных исходов предлагают использовать 3 параметра: церебро-плацентарное соотношение (меньше 5 перцентили), пульсационный индекс в маточной артерии (больше 95 перцентили) и малый предполагаемый вес плода для срока гестации (меньше 3 перцентили) [78].

Наиболее часто используемый метод для оценки благополучия плода в группах высокого риска беременности включает кардиотокография плода [32].

С помощью кардиотокографии (КТГ) получают сведения о функциональном состоянии плода и его компенсаторных возможностях [114]. Комплексное использование современных методов исследования позволяет диагностировать ЗРП с чувствительностью 91% и специфичностью 95%, однако до 80% плодов, которым при ультразвуковом исследовании ставится диагноз ЗРП, после рождения оказываются маловесными, но нормально развитыми детьми, не требующими дополнительного наблюдения и лечения. В этих случаях малый вес при рождении объясняется генетической предрасположенностью и не является следствием каких бы то ни было патологических

процессов. Среди остальных 20% плодов с пренатально диагностированной ЗРП большая часть (75–80%) действительно отстает в росте и весе в связи с плацентарной недостаточностью различной этиологии [73; 108; 116; 170].

Так же для постановки диагноза ЗРП разработаны модифицированные кривые роста, где в качестве переменных используются индивидуальные параметры, такие как пол плода, паритет, раса, рост, вес, возраст матери [87].

1.2. Этиопатогенетические факторы формирования задержки роста плода

По данным зарубежных авторов в этиологии, среди материнских факторов основными являются: возраст женщины до 17 лет и старше 35 лет, семейное положение (беременность вне брака, близкородственные и множественные гражданские браки), эмоциональное перенапряжение, наличие стрессов [26], тяжелый физический труд, курение, алкоголизм, нарко- и токсикомания [77], масса тела матери менее 50 кг, паритет, низкий социально-экономический статус, уровень образования, экстрагенитальные заболевания (артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, эндокринные, гематологические заболевания, ожирение и метаболический синдром), хронические специфические и неспецифические инфекции (гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, тонзиллит, трахеобронхит, пневмония и др.), генитальный инфантилизм, нарушения менструальной функции, первичное бесплодие, гинекологические заболевания, аномалии развития матки, привычное невынашивание.

Среди медико-организационных факторов выделяют отсутствие прегравидарной подготовки, дефекты ведения беременных групп высокого риска. Гравидарными факторами являются индуцированная беременность, тяжелый токсикоз I половины беременности, клинически значимая угроза прерывания беременности в I и II триместрах, артериальная гипотония или гипертензия,

анемия, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, многоплодная беременность, изосерологическая несовместимость крови матери и плода, обострение хронических или острые инфекционные заболевания во время беременности [132].

К плацентарным факторам ЗРП некоторые авторы относят плацентарную недостаточность, преждевременную отслойку плаценты, гемангиому плаценты, единственную артерию пуповины, инфаркты плаценты, преждевременное старение или незрелость плаценты, аномальное впадение пуповины, тромбоз пупочных сосудов [23].

Среди плодовых факторов отмечаются анеуплоидии (трисомии 13, 18 и 21), пороки развития плода и врожденные инфекции (краснуха, цитомегаловирус, токсоплазмоз), дефекты метаболизма, многоплодие.

Одной из возможных причин ЗРП является воздействие тяжелых металлов; в том числе Кадмия, ртути, свинца, мышьяка и цинка. Эти металлы имеют большое влияние на репродуктивное здоровье матери и внутриутробное развитие плода из-за их способности проникновения от матери к ребенку через плаценту, вызывая высокую токсичность у плода. Поэтому в последнее время уделяется повышенное внимание оценке воздействия на плод вышеупомянутых тяжелых металлов и их влиянию на вес при рождении. Например, Lafuente и другие авторы показали, что воздействие кадмия влияет на выработку половых гормонов, которые играют важную роль в репродуктивном здоровье женщины и развитии плода. Кроме того, Kirpler M. обнаружил, что концентрация кадмия в плаценте была обратнопропорциональна связана с весом при рождении. При исследовании в Норвегии, было показано, что женщинам с высоким уровнем ртути был установлен диагноз задержка роста плода. Другие исследования показали, что, те элементы тяжелых металлов, которые легко проникают через плаценту, вызывают аборт, младенческую смерть и задержку роста плода. Однако сообщалось, что дефицит цинка по-

вышает показатели младенческой смертности, развития врожденных пороков и ЗРП, а так же является причиной бесплодия [97].

Прежде чем обсуждать патогенез синдрома задержки роста плода, следует вспомнить о механизмах, регулирующих процесс роста плода в норме. Рост плода прежде всего зависит от правильного взаимодействия компонентов системы «мать–плацента–плод».

Наличие нарушений доплерометрических показателей в системе «мать–плацента–плод» сочетается с нарушением созревания ворсинчатого дерева, дистрофией синцитиотрофобласта, снижением экспрессии сосудисто–эндотелиального фактора роста (СЭФР) и уменьшением компенсаторных возможностей плаценты. Е.Б. Ларина и соавт. [12] показали, что нарушение созревания ворсинчатого дерева по типу дефицита терминальных ворсин было в большей степени характерно для плацент пациенток с ЗРП и нарушением маточно-плацентарного кровотока – 55,6 и 72,7% соответственно (в группе пациенток с ЗРП и нарушением гемодинамики в пупочной артерии и группе пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в маточных артериях), тогда как в отсутствие нарушений гемодинамики данная особенность отмечалась только в 20% плацент. Авторы отмечают, что при ЗРП и сохранном маточно-плацентарном кровотоке были ярко выражены компенсаторные реакции плацентарной ткани: ангиоматоз ворсин, образование синцитиальных почек (изменения Tenney-Parker). В большинстве плацент выявлялось повышенное количество терминальных ворсин, объединение их в группы, сужение межворсинчатого пространства, выраженное ветвление капилляров, что соответствует картине, описанной при преобладании разветвляющего ангиогенеза. В группе пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в артерии пуповины отмечалось сужение просвета артериол ворсин вплоть до полной их облитерации, что сопровождалось дилатацией и полнокровием венул, благодаря чему отмечался наибольший удельный объем сосудистого русла ворсин в данной группе. В группе пациенток с ЗРП и нарушением кровотока в маточных арте-

риях были характерны снижение удельного объема сосудистого русла, значительный склероз стромы ворсин, сужение межворсинчатого пространства за счет отложения межворсинчатого фибриноида. Удельный объем ворсин в плацентах этой группы был наименьшим. Такой вариант патологических изменений соответствовал преобладанию не разветвляющего ангиогенеза [12; 80]. По мнению К.А. Павлова и соавт. [16] именно дисбаланс между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом в плацентарной ткани играет ведущую роль в развитии ЗРП. При преобладании разветвляющего (компенсаторного) ангиогенеза наблюдается формирование многочисленных мелких ворсин с большим количеством капилляров, что рассматривается как механизм адаптации к гипоксии. Напротив, при преобладании не разветвляющего ангиогенеза ворсинчатое дерево представлено длинными, нитеподобными ворсинами с плотной стромой и небольшим количеством сосудов. При такой структуре газообмен в плацентарной ткани значительно снижается, что приводит к выраженной гипоксии и страданию плода. Процесс ангиогенеза запускается и регулируется слаженной работой системы факторов роста. Ларина Е.Б. и соавт. [12] показали, что при ЗРП нарушения маточно-плацентарного кровотока сопровождаются снижением экспрессии СЭФР. В отсутствие нарушений гемодинамики во всех плацентах отмечалась выраженная экспрессия СЭФР, что сопровождалось компенсаторным ветвящимся ангиогенезом, преобладанием терминальных ворсин, наличием синусоидов. Полученные результаты исследования позволяют предположить, что в патогенезе ЗРП ведущую роль играют повреждение синцитиотрофобласта, снижение его функциональной активности, синтеза ангиогенных факторов роста, в том числе СЭФР [12]. В работах Э.Ю. Амирасланова [10] была показана взаимосвязь полиморфизма VEGFA: -634С и VEGFA: 936Т генов с задержкой роста плода, а так же были проведены работы по изучению формирования плацентарной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в работах И.В. Климанцева [9]. Было показа-

но, что в иммуногистохимическом исследовании были выявлены различия в уровнях экспрессии ММР-2 в виде повышения уровня экспрессии ММР-2 в клетках терминальных ворсин и базальной пластинки при плацентарной недостаточности и недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Уровень экспрессии ММР-9, напротив, был снижен в структурах плаценты при плацентарной недостаточности. Наиболее существенные отличия выявлены в гладкомышечных клетках сосудов стволовых ворсин. При изучении экспрессии VEGF в ткани плаценты наиболее выраженное повышение экспрессии установлено в плацентах I группы в синцитиотрофобласте и эндотелиоцитах капилляров терминальных ворсин. Полученные результаты показывают, что формирование плацентарной недостаточности при недифференцированной дисплазией соединительной ткани сопровождается развитием гипоксии ворсинчатого дерева, повышением уровня экспрессии VEGF в различных структурах плаценты на фоне изменения активности ферментов регулирующих деградацию белков ЭЦМ.

А.Н. Стрижаков и соавт. [22] отмечают повышение СЭФР в крови женщин с субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточностью (ПН), объясняя данный феномен тем, что эндотелиальная дисфункция, тканевая ишемия и гипоксия являются мощным стимулятором экспрессии СЭФР. В группе беременных с компенсированной ПН динамика концентрации СЭФР практически не отличается от физиологических показателей, полученных при неосложненной беременности, что подтверждает сохранность компенсаторных возможностей фето-плацентарной системы. При ЗРП III степени, критическом состоянии кровотока и выраженной гипоксии отмечается тенденция к снижению уровня СЭФР по сравнению с субкомпенсированной ПН, что, по-видимому, отражает истощение компенсаторных возможностей фетоплацентарной системы [22].

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что при тяжелой форме ЗРП отмечается снижение уровня фактора роста плаценты (ФРП) [100];

138]. А.Н. Стрижаков и соавт. [22] также отмечают высокую чувствительность растворимого рецептора СЭФР-Р1 в фетоплацентарной системе: его уровень повышается в несколько раз у беременных с последующим развитием ПН и ЗРП.

Имеются данные, согласно которым в организме матери отмечается снижение инсулиноподобного фактора роста -1(ИФР-1) при ЗРП [8; 88; 117].

Так же считается, что гипоксические изменения, проявляющиеся вследствие нарушения маточно-плацентарного кровотока, могут выступать в качестве триггерных механизмов запускающих иммунологические нарушения. Так как плацентарная ишемия развивается при обеих формах ЗРП (ранней и поздней), то изменение состава гликокаликса в структурах плаценты может быть причиной/следствием влияния стрессорных факторов на ткань плаценты при ЗРП. Такой эффект был установлен при преэклампсии при изучении гликокаликса в структурах плаценты методом лектиновой гистохимии в работах Tatsuzuki и Marini [50; 65]. Поэтому изучение состава гликокаликса в ткани плаценты представляется перспективным направлением исследований, которое позволит понять молекулярные механизмы формирования патологии в фетоплацентарной системе.

На сегодняшний день роль эндотелиальной дисфункции в формировании таких осложнений беременности, как гестоз и задержка роста плода, является общепризнанной [60].

Большое количество зарубежных исследований в этой сфере посвящены, главным образом, поиску предикторов развития синдрома задержки развития плода, тогда как отечественные ученые в последние десятилетия большое внимание уделяют не только прогнозированию ЗРП, но и плацентарной недостаточности. Считается, что плацентарная недостаточность играет ключевую роль в патогенезе синдрома задержки роста плода.

Исследование последних лет убедительно показывают, что изучение широкого спектра аутоантител к гликанам с целью разработки малоинвазив-

ной диагностики ЗРП и его форм играют не малую роль в патогенезе ЗРП. Аутоантитела к гликанам представляют собой пул иммуноглобулинов крови различной специфичности, взаимодействующих с углеводными молекулами. Спектр аутоантител к гликанам, включающий как естественные регуляторные аутоантитела, так и патогенетически значимые, используется в настоящее время для диагностики онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Поскольку гликаны являются важными партнерами межклеточных взаимодействий, а антитела к ним при беременности могут выполнять функции как ингибиторов межклеточных контактов при морфогенезе различных органов, так и функции регуляции активности клеток иммунной системы в лектин-углеводных взаимодействиях в иммунной системе, то идентификация значимых для данной патологии беременности аутоантител будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

Однако, до конца нет ясности в том, что является основным звеном в развитии задержки роста плода. И учитывая, что нарушение иммунологической толерантности может обуславливать развитие системного воспалительного ответа, и следовательно, предопределять развитие плаценты и в дальнейшем формирование и развитие плода, интерес представляет определение гликановых и антигликановых антител, которые, как известно, играют важную роль, как в обеспечении иммунологической толерантности, так и запуска ряда патологических процессов.

1.3. Роль антигликановых антител в развитии патологии

Имеющиеся на сегодняшний день данные о молекулярных мишенях в структурах фетоплацентарной системы при ЗРП не позволяют сформировать целостное представление о механизмах развития синдрома, поскольку изменения, которые ведут к нарушению инвазии трофобласта при ранней форме ЗРП, и причины нарушений созревания ворсинчатого дерева при поздней ЗРП недостаточно исследованы. Также остается актуальным вопрос поиска

маркеров для малоинвазивной диагностики и прогноза развития ЗРП, поскольку основным критерием диагноза в настоящее время являются фетометрические показатели, которые оцениваются на этапе уже сформированной патологии фетоплацентарной системы. В этой связи, особую актуальность приобретают исследования, нацеленные на изучение молекул, имеющих ключевое значение для межклеточных коммуникаций, дифференцировки клеток и регуляции активности иммунной системы – молекул, которые отражают патогенез синдрома и специфические для конкретной нозологии изменения. Наиболее перспективными молекулами с этой точки зрения являются гликаны – олиго- и полисахариды – широко представленные в составе гликокаликса клеток и внеклеточного матрикса. Исследования последних лет свидетельствуют, что гликаны и эндогенные лектины – молекулы, специфически взаимодействующие с гликанами, опосредуют межклеточные взаимодействия при воспалении и иммунном ответе, процессах инвазии и метастазирования опухоли, а также в репродукции при имплантации и плацентации (СС).

Изучение межвидового скрещивания и плацентации у млекопитающих показало, что клетки репродуктивных органов, гаметы и эмбрионы близкородственных видов млекопитающих имеют определенный паттерн (гликотип) гликозилирования [92; 104]. Возможность контакта (оплодотворения, имплантации и плацентации) определяется комплементарностью гликозилированных поверхностей контактирующих клеток, что позволяет предположить наличие на поверхности клеток гликокода, значение которого может быть решающим для успешной беременности [104]. Установлено, что при отсутствии комплементарных взаимодействий между терминальными остатками гликанов на материнских и фетальных клетках, которые составляют зону межклеточного контакта при плацентогенезе, у млекопитающих наступают потери беременности. Причины неудач объясняются не только реакцией иммунной системы матери на чужеродные антигены, но и отсутствием воз-

возможностей для адекватных иммунорегуляторных взаимодействий между клетками [104].

Более широкое понимание роли гликанов в биологических процессах обосновано в теории фето-эмбриональной защиты плацентарных - eutherian feto-embryonic defence system (eu-FEDS) [29]. Теория основана на доказательствах, свидетельствующих что гликаны принимают участие в процессах распознавания “свое”-“чужое”. Определенные терминальные группы гликанов, формируют толерогенный гликотип (фенотип) клетки, несущей аллоантигены, что обеспечивает маскирование аллоантигенов и активацию сигнальных путей, ингибирующих эффекторные механизмы иммунитета. Этот механизм способствует формированию толерантности к сперматозоидам и плоду, создавая, таким образом, защиту от надзора материнской иммунной системы [29; 52; 53; 159].

Большинство исследований в этой области выполнено у плацентарных млекопитающих; у человека – единичные исследования. С помощью иммуногистохимии и лектиновой гистохимии исследован гликотип клеток и структур нормальной плаценты. Выявлены особенности состава и распределения гликанов в цитоплазме и гликокаликсе синцитиотрофобласта, цитотрофобласта, стромы, клеток Хофбауэра и эндотелия капилляров терминальных ворсин зрелой плаценты при физиологической норме. Показано, что область базальной мембраны трофобласта и эндотелия ворсин идентичны по составу гликанов: максимальное окрашивание выявлено на остатки маннозы и галактозы. В строме ворсин преобладают маннозо-богатые гликаны и гликаны с терминальной сиаловой кислотой. Гликокаликс синцитиотрофобласта и цитоплазма цитотрофобласта и клеток Хофбауэра содержит гликаны с терминальными остатками N-ацетилглюкозамина. В эндотелиальном гликокаликсе капилляров терминальных ворсин плаценты преимущественно обнаруживаются сиалогликаны и фукозилированные гликаны [50]. Сиалогликаны также выявлялись в составе муцина MUC1, выделенного из зрелой плаценты

здоровых беременных [134]. Исследования гликанов, ассоциированных с трофобластами различных типов при нормальной беременности показали, что цито-, синцитио-трофобласт и эндovasкулярный трофобласт отличаются составом и строением N-цепей гликопротеинов. Предполагается, что N-гликаны различных типов трофобласта могут выступать в качестве функциональных групп, которые опосредуют процессы инвазии, миграции и ангиогенеза при развитии плаценты [69]. В частности, была предложена модель межклеточных коммуникаций, основанная на углевод-белковых взаимодействиях между эндотелиальными селектинами и гликаном Sialyl-Lewis X, экспрессируемым трофобластом. Эта модель позиционируется как альтернатива известной модели «эндотелиальной мимикрии» при плацентогенезе [106].

В ряде исследований установлено, что патофизиологические изменения гликотипа в структурах плаценты связаны с развитием акушерской патологии. Выявлены изменения в составе и структурах гликанов, формирующих гликокаликс эндотелия терминальных ворсин плаценты, синцитиотрофобласта и вневорсинчатого трофобласта при различных акушерских осложнениях: гипертензивных расстройствах во время беременности [65], сахарном диабете, метаболических нарушениях [66], преэклампсии и HELLP-синдроме [64; 65; 89; 140; 168]. Показаны значимые изменения экспрессии гликанов и гликан-связывающих белков во вневорсинчатом трофобласте: повышение галектина-1, галектина-3 и снижение гликана Sialyl-Lewis X при преэклампсии; увеличение гликана Томсена-Фриденрайха и снижение Sialyl-Lewis X при задержке развития плода [71; 72]. Возрастное изменение экспрессии гликана Lewis Y выявлено в цитотрофобласте и эндотелии ворсин при ЗРП [72]. У пациенток, которые имели критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствующий или реверсный диастолический кровоток) установлено значительные отклонения от нормы в количественном составе гликанов, образующих гликокаликс трофобласта, эндотелия капилляров ворсин и клеток Хофбауэра: сниженное содержание остатков маннозы, N-ацетилглюкозамина

и N-ацетилгалактозамина; частичное отсутствие сиалогликанов и фукозилированных гликанов. Предполагается, что выявленные изменения влияют на ограничение роста и развития плаценты и ведут к нарушению эффективности обменных процессов в фетоплацентарной системе [111].

Ограниченные, на сегодняшний день данные об углеводном фенотипе плаценты, тем не менее, позволяют говорить о постепенном смещении акцента исследований плацентогенеза в область гликобиологии межклеточных взаимодействий, поскольку увеличивается количество исследований, посвященных не только гликанам, но и их рецепторам – эндогенным лектинам, которые обнаружены в структурах плаценты и различных субпопуляциях иммунных клеток. Так, экспрессия лектина С-типа – маннозного рецептора (CD 206) обнаружена на плацентарных макрофагах и установлена ключевая роль его взаимодействия с гликанами муцина TAG-72 в ремоделировании децидуальной ткани при формировании плаценты [166]. В исследовании Agostinis С. И соавт. показано, что повышение маннозосвязывающего лектина в крови пациенток с преэклампсией свидетельствует об ингибировании этим лектином адгезии и миграции инвазивного трофобласта и его взаимодействий с децидуальными эндотелиальными клетками [119]. Механизм селективного рекрутинга субпопуляции CD16⁺ NK-клеток из крови в ткань эндометрия также основан на взаимодействии L-селектина с углеводными лигандами в составе молекул адресина MadCAM-1 и хондроитин сульфат протеогликана-2 CSPG2 [141]. В фетоплацентарной системе выявлена экспрессия галектинов – семейства β -галактозид-связывающих белков, которые связываются с гликоконъюгатами в составе гликокаликса и внеклеточного матрикса. Взаимодействие галектинов со специфичными гликанами регулирует процессы апоптоза, дифференцировки клеток, клеточных взаимодействий при плацентации [41; 70]. Установлена ключевая роль галектина-1 и галектина-3 в регуляции инвазии трофобласта при имплантации и плацентации, а также регуляции ответа материнской иммунной системы на аллоантигены

плода [48; 85; 173]. Выявлено, что при развитии патологии меняется сигнатура галектинов, экспрессируемых в фетоплацентарной системе. Данный факт установлен при преэклампсии [42] ЗРП и ряде других патологий [71; 74; 137].

Учитывая значение углеводов-белковых взаимодействий в регуляции процессов имплантации и плацентации в репродуктивной системе, а также их ключевую роль в регуляции активности иммунной системы, очевидно, что значение имеет не только углеводный фенотип клеток исследуемых клеток, т.е. так называемый правильный “углеводный код”, но и спектр растворимых молекул (лектинов, гликанов и антител к гликанам), которые могут быть участниками этих взаимодействий, усиливая, или напротив, блокируя их. Вследствие этого, большой интерес представляет исследование растворимых факторов крови, особенно антигликановых антител, которые могут сигнализировать не только об изменении антигенного состава клеток, но и выступать в качестве маркеров, отражающих развитие патологии.

Антигликановые антитела – (антитела к гликанам, антиуглеводные антитела, АгАт), значительная часть естественных и адаптивных иммуноглобулинов крови и других биологических жидкостей организма, специфически связывающихся с гликанами – моно и олигосахаридами. В крови в значительных количествах обнаруживаются естественные антигликановые антитела (еАгАт), происхождение которых, в настоящее время, остается предметом дискуссий, поскольку они генерируются без явной антигенной стимуляции, преимущественно относятся к М классу иммуноглобулинов, и их репертуар и содержание остаются стабильными на протяжении всей жизни [1]. Они выполняют функции, присущие всем естественным антителам: обеспечивают гомеостатический контроль за образованием трансформированных клеток, распознают и нейтрализуют патогены, осуществляют физиологический клиренс стареющих и мертвых клеток, поддерживают гомеостаз тканей и оказывают иммуномодулирующие эффекты [130]. Описаны также еАгАт, которые относятся к классу G иммуноглобулинов. Изучение широкого репертуара

eAgAt, содержащихся в препарате иммуноглобулинов для внутривенного введения, с помощью микрочипа, содержащего 377 гликана показало, что связывание eAgAt, относящихся к классу G иммуноглобулинов выявляется как с патоген-ассоциированными прокариотическими гликанами, так и с гликанами микроорганизмов, относящихся к нормальной микробиоте человека [101]. EAgAt можно разделить на три группы: 1) консервативные eAgAt – практически одинаковые по содержанию и эпитопной специфичности в крови у всех здоровых доноров; 2) аллоантитела – антитела направленные к группоспецифическим антигенам крови углеводной природы (ABO и др.); 3) пластичные eAgAt – антитела из 1 и 2 групп, уровень которых варьирует при развитии патологических состояний (воспалении, аутоиммунных заболеваниях, онкологии и др.), а также в период беременности [1]. EAgAt третьей группы являются перспективными маркерами для таких заболеваний как рак, болезнь Крона, рассеянный склероз, нейропатия, язвенная болезнь, сахарный диабет 1 типа и др [30; 35; 37; 43; 54; 161]. Для eAgAt более характерно снижение содержания в крови, особенно при онкотрансформациях, что подтверждает их надзорную функцию за появлением абберантно гликозилированных опухолевых клеток [1].

В отличие от eAgAt, патологические AgAt отсутствуют в норме и детектируются при различных заболеваниях. К подобным антителам относятся антитела к антигенам группы крови Льюис (Lewis, Le) и родственным им структурам, например анти- Le^X или анти- Le^Y антитела. Уровень антител к Le^A и Le^X , становится высоким при патологических состояниях: болезни Грейвса (Базедова болезнь), онкотрансформациях и нейропатиях [175]. У больных язвой желудка обнаруживаются анти- Le^X и анти- Le^Y ауто-антитела [14; 38]. Антитела к сиилированному производному Le^A антигена - Sialyl Le^A (CA 19.9) возрастают при онкотрансформациях и являются инструментом для диагностики и мониторинга различных опухолевых процессов [158]. При атеросклерозе повышен уровень анти- α Gal-антител [27], установлено, что

воздействие нейраминидазы на липопротеин (а) в *in vitro* условиях вызывает его взаимодействие с АГАт с образованием иммунных комплексов [154], что свидетельствует об повышенном риске развития сосудистых заболеваний при увеличении АГАт отдельных специфичностей, особенно у пациентов с диабетом и повышенной активностью нейраминидазы [154]. Также показано, что АГАт(IgG₂) со специфичностью к олигопептидному эпитопу маннана - фосфопептидоманнана имеют высокую диагностическую ценность при инвазивном кандидозе и тяжелой колонизации дрожжеподобными грибами рода *Candida* [98; 150].

Наиболее известные и изученные в клинике АГАт – антитела к АВН антигенам группы крови, антитела к ксеноантигену Галлили (α -Gal-) и опухолеассоциированным антигенам углеводной природы, например антигену Томсена-Фриденрайха [5]. В репродуктивной медицине данные об АГАт ограничены. Предполагается, что АГАт играют важную роль при бесплодии иммунного генеза, поскольку в *in vitro* исследованиях выявлено ингибирование взаимодействия бластоцисты с эндометрием у мышей моноклональными антителами против гликана Lewis Y (Le^y) [68]. Также высказываются предположения, что АГАт со специфичностью к фукозилированному двухантенному агалакто-N-гликану являются частью пула антиспермальных антител и имеют патогенетическое значение при идиопатическом бесплодии [51]. В исследовании Lang GA показано, что эпитопами для связывания моноклональных антител с гликопротеином α 2-HSG при эндометриозе является гликан, по строению похожий на антиген Томсена-Фриденрайха (Gal β 1-3GalNAc). АГАт с описанной специфичностью выявлены при эндометриозе и предполагается, что выявленное взаимодействие аутоантител с гликопротеином α 2-HSG является доказательством абберантного гликозилирования при эндометриозе [109], поскольку подобные структуры гликанов в нормальной клетке находятся в скрытом состоянии.

Изучение АГАт при акушерской патологии выявило высокий уровень анти-Gal α -антител в крови при преэклампсии и эклампсии. Предполагается, что АГАт со специфичностью к Gal α - способны ограничивать инвазию клеток трофобласта в спиральные артерии [84]. У пациентов с антифосфолипидным синдромом повышенный уровень АГАт (IgG) со специфичностью к моносахариду GalNAc β - ассоциирован с привычным выкидышем. В экспериментальных моделях *in vivo* введение очищенных анти- GalNAc β - антител беременным мышам, вызывало самопроизвольный выкидыш. Установлено, что анти- GalNAc β - антитела ограничивают инвазию клеток линии хориокарциномы человека в матрикеле и снижают секрецию матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9) клетками [36].

Исходя из вышеизложенного перспективным представляется изучение углеводного профиля плаценты в сочетании с антигикановыми антителами, что позволит не только уточнить механизмы формирования ЗРП, но и предложить новые неинвазивные предикторы данного осложнения беременности.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В период с 10 октября 2015г. по 01 августа 2017г. было проведено проспективное исследование, включившее в себя анализ различных историй болезни. В зависимости от особенностей течения беременности, различных исходов беременности, данных клинико-лабораторного обследования и критериев включения/исключения в дальнейшее исследование были включены 274 пар мать-новорожденный. Из них группу I (основную) составили 99 пациенток с ЗРП, группу II (сравнения) 175 беременных без ЗРП. Все пациенты наблюдались в научно-поликлиническом отделении и были родоразрешены в акушерских отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России.

Учитывая различное течение данной патологии, то есть раннюю и позднюю задержку роста плода, для более точного определения факторов риска, основная группа была разделена на две подгруппы: IA – 21 пар мать-новорожденный с ранним развитием ЗРП и IB – 78 пар мать-новорожденный с поздним развитием ЗРП. Также группа сравнения была представлена 2 подгруппами: IIА – 15 пар мать-новорожденный без развития ЗРП до 34 недель беременности и IIВ – 160 пар мать-новорожденный без развития ЗРП после 34 недель беременности.

Дизайн исследования

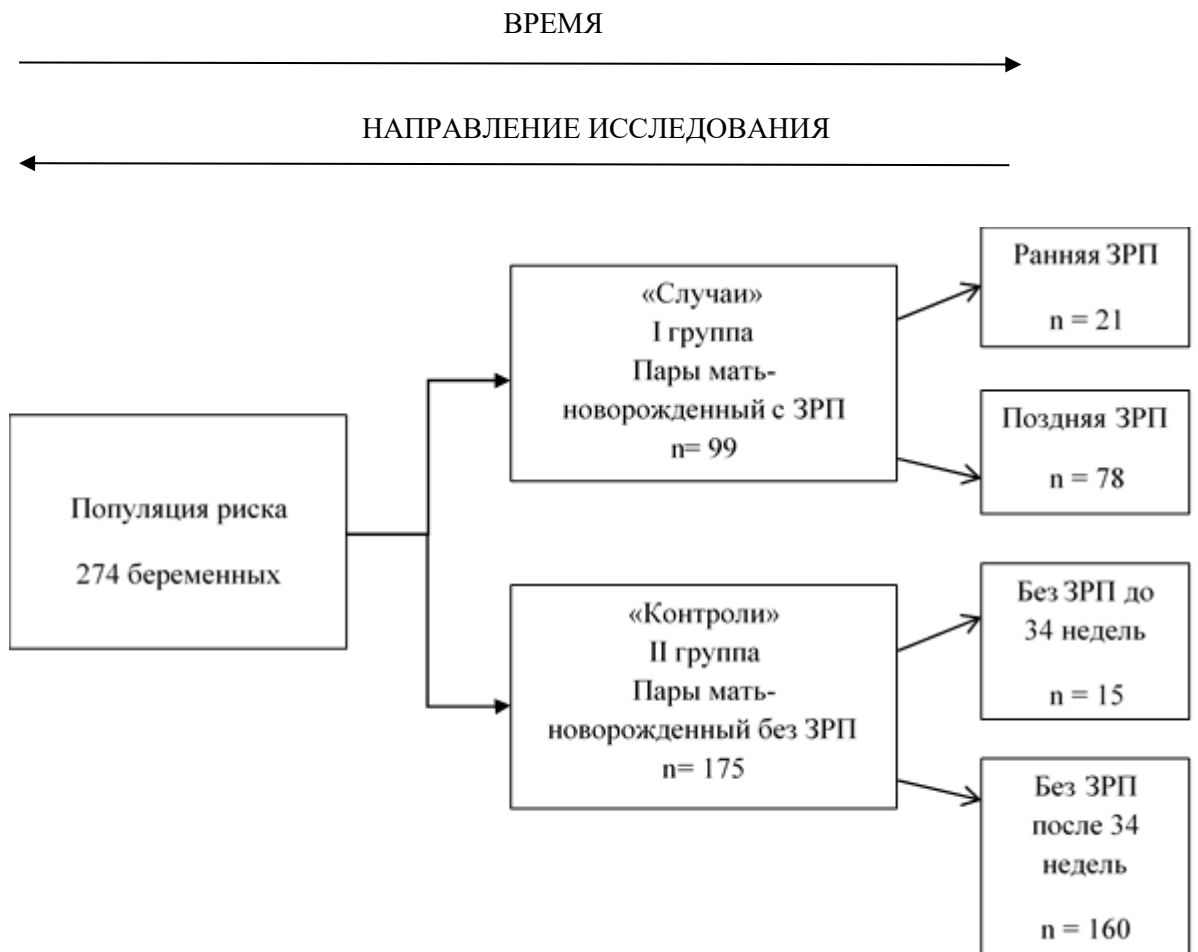


Рисунок 1. Дизайн исследования «случай-контроль»

У новорожденных диагностика ЗРП основывалась на разработанных в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова методических рекомендациях и протоколах, принятых ассоциацией перинатологов.

У всех беременных женщин исследовалась кровь, последы и пуповинная кровь их новорожденных.

В ходе работы применялись общеклинические, функциональные, иммунологические и статистические методы исследования, а так же лектиновая гистохимия.

Критерии включения беременных в группы исследования:

1. Беременные со сроком беременности от 26 - 38 недель;
2. Возраст беременных от 18 до 45 лет;

3. Одноплодная беременность, осложнившаяся ЗРП;
4. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Тяжелая экстрагенитальная патология;
2. Многоплодная беременность;
3. Пороки развития плода;
4. Генетические заболевания матери (сбалансированные хромосомные перестройки);
5. Острые инфекционные заболевания матери;
6. Аутоиммунные заболевания;
7. Онкологические заболевания;
8. Пациентки после трансплантации внутренних органов;
9. Прием ЛС, влияющих на выработку аутоиммунных антител.

Все женщины соответствовали критериям включения, им было объяснены этапы исследования, на которые они давали письменное добровольное информированное согласие для участия в данном исследовании.

Всем беременным, которые были включены в исследование, для решения поставленных в работе задач, был выполнен стандартный набор клинико-лабораторного обследования. Перечень лабораторных исследований и сроки забора материала для их проведения представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Лабораторные исследования и сроки забора материала для их проведения у обследованных пациенток

Данные/дата	До родов	После родов
	26-38 недель	1 ^{ые} сутки после родов
Клинический анализ крови	+	+
Гемостазиограмма	+	+
Биохимический анализ крови	+	+
RW, ВИЧ, гепатиты	+	
УЗИ плода	+	
КТГ плода	+	
Допплерометрия	+	
Определение анти-гликановых антител в сыворотке крови женщины	+	
Изучение состава гликокаликса в структурах плаценты		+
Патогистологическое исследование последа		+

А так же в работе использовали следующие материалы: аминоспейсерированные гликаны (Семиотик, Россия); О-полисахариды патогенных и условно патогенных бактерий (выделены и охарактеризованы в лаборатории химии углеводов ИОХ РАН); пептиды и гликопептиды, любезно предоставленные др. Р. Нагаппан (Школа Науки, Технологический университет Окленда, Окленд, Н. Зеландия) и проф. Х. Кунцом (Институт органической химии, Университет И. Гутенберга, Майнц, Германия). БСА, этаноламин, Tween 20, изотонический фосфатный буферный раствор (Sigma-Aldrich, США); фосфат натрия, фосфорная кислота, борная кислота (Химмед, Россия); антитела козы, узнающие человеческие иммуноглобулины G и M, меченные флуоресцентными метками Cy3 и Cy5, соответственно (Праймбиомед, Россия); 3D-эпоксид активированные стеклянные слайды (PolyAn, Германия).

Дизайн исследования:

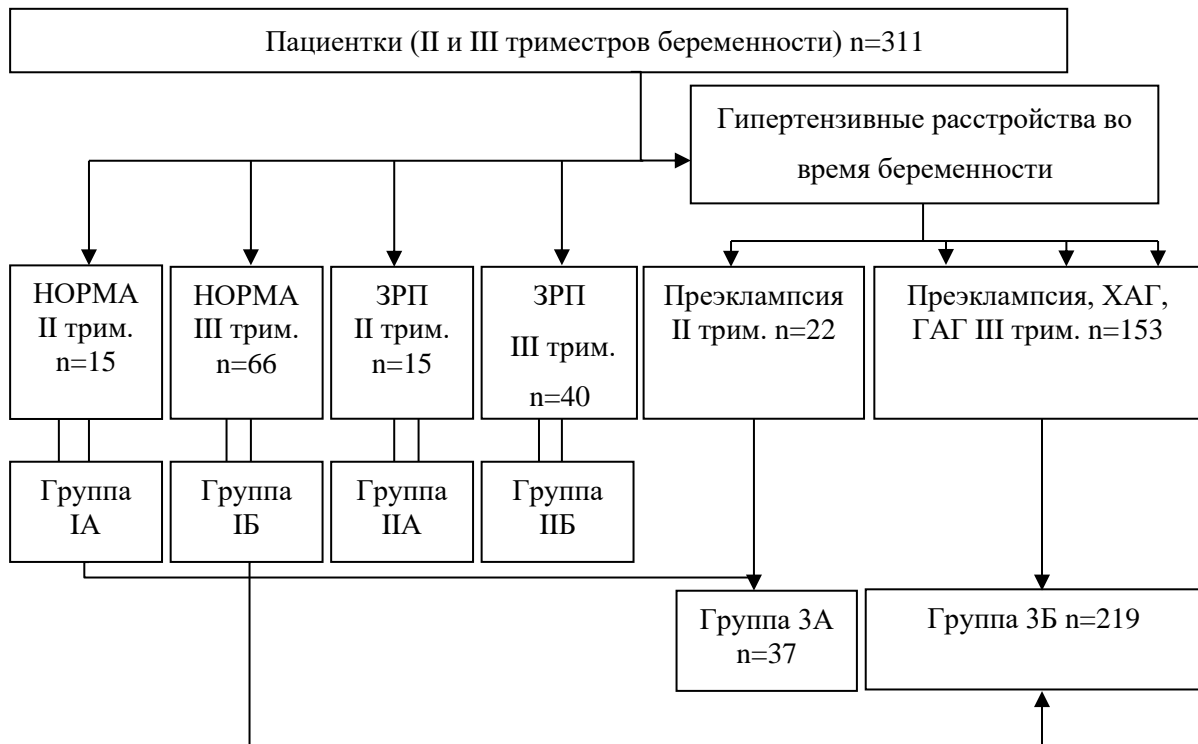


Рисунок 2. Дизайн исследования

Для изучения антигликановых антител и разработке чипа, проведено одномоментное исследование, в котором было включено 311 пациенток.

В одномоментное исследование были включены 311 пациенток II-го и III-го триместров беременности. Группу сравнения составили 81 условно здоровых беременных пациенток - 15 пациенток II-го (группа IA) и 66 пациенток III-го (группа IB) триместров. В основную группу вошли 55 пациенток с синдромом задержки развития плода (ЗРП) - 15 пациенток II-го триместра (группа IIA) и 40 пациенток III-го триместра (группа IIB). Для дифференциации диагноза ЗРП и выявления диагностической ценности теста дополнительно была сформирована группа пациенток, не имеющих диагноза ЗРП, которая включала объединенную когорту условно здоровых пациенток и пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности, включая

хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), гестационную артериальную гипертензию (ГАГ), преэклампсию умеренной и тяжелой степени (всего 175 пациенток из которых 22 пациенток II триместра и 153 пациентки III триместра). Таким образом, пациенты, не имеющие диагноза ЗРП во II триместре составили группу ША (37 пациенток) и пациенты, не имеющие диагноза ЗРП в III триместре, были включены в группу ШБ (219 пациенток). Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

2.2. Методы исследования

В данной работе использовались различные современные методы исследования, с применением реактивов и аппаратуры ведущих фирм-производителей лабораторного оборудования.

В ходе проводимого исследования главными принципами являлись следующие:

1. Сопоставление клинических особенностей течения беременности, родов, анализ послеродового периода, оценка состояния плода и новорожденного, морфологических особенностей последа у женщин с ЗРП и без ЗРП.
2. Применение функциональных и специальных методов исследования.
3. Использование различных методов статистической обработки для анализа результатов, полученных в ходе исследования.

В настоящей работе использовались следующие методы:

1. Общеклинические методы исследования.
2. Функциональные методы исследования:
 - Ультразвуковое исследование;
 - Допплерометрическое исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод»;
 - Антенатальная кардиотокография.
3. Специальные методы исследования:

- Изучение состава гликокаликса в структурах плаценты;
 - Определение анти-гликановых антител в сыворотке крови женщины;
 - Патогистологическое исследование последа.
4. Изучение здоровья новорожденных.
 5. Обработка данных и статистический анализ.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

У всех пациенток, участвующих в исследовании, проводился анализ данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Особое внимание уделялось течению предыдущих беременностей (присутствие в анамнезе неразвивающихся беременностей, самопроизвольных выкидышей и их количество, многоводия и маловодия, задержки внутриутробного развития плода, наличие преэклампсии, наличие перинатальных потерь).

Объективное обследование состояло из общего осмотра, в ходе которого оценивалось состояние нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и пищеварительной систем.

При наружном акушерском исследовании пальпаторно определялось положение плода, его предлежание и позицию, основываясь на наружных акушерских приемах (приемы Леопольда), измеряли окружность живота и высоту стояния дна матки. Данные сравнивали с нормативными значениями, принятыми для данного срока. А так же оценивалось характер двигательной активности, тонус матки, степень выраженности тонуса стенок матки, определяли частоту сердечных сокращений плода с помощью акушерского стетоскопа или Dopson. У беременных с доношенным сроком высчитывалась предполагаемая масса плода по определенным формулам (Жордания, Джонсона, Якубовой). Особое внимание уделялось сбору анамнеза, для выявления факторов риска возникновения задержки роста плода.

При оценке акушерского статуса оценивалась структура и строение шейки матки, характер выделений, наличие различных высыпаний или па-

пиллом на слизистой и кожных покровах половых губ, набухание паховых лимфатических узлов.

В ходе выполняемой данной работы всем беременным проводился стандартный набор исследований: определялась принадлежность группы крови и резус-фактора, клинический и биохимический анализ крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи.

2.2.2. Функциональные методы исследования

Ультразвуковое исследование осуществлялось на аппаратах экспертного класса с полностью цифровой обработкой ультразвукового сигнала «AcusonAntares» (Siemens), работающих в режиме реального времени, с использованием трансабдоминальные и трансвагинальные датчики. Ультразвуковая фетометрия плода включала в себя: определение бипариетального размера и окружности головки, окружности живота и длины бедренной кости. Диагноз задержки роста плода устанавливался при отставании фетометрических показателей плода от гестационного срока.

Степень выраженности ЗРП определялось на основании классификации А.Н.Стрижакова и соавт. (1990): 1-я степень – отставание фетометрических показателей на 2 недели; 2-я степень – на 3-4 недели; 3-я степень – на 4 недели и более [21]. Оценивалась форма ЗРП: симметричная и асимметричная. Симметричная форма ЗРП устанавливается на основании отставания всех фетометрических показателей от гестационного возраста. Данная форма развивается, как правило, на ранних сроках гестации и связывают ее, в большинстве случаев с перенесенными инфекциями в 1 или 2 триместре беременности или с хромосомными аномалиями.

При асимметричной форме ЗРП отмечается преимущественное отставание окружности живота плода, при этом окружность головы и длина бедра остается в пределах нормативных значений для данной срока. Данная форма развивается, как правило, во второй половине беременности и обуславлива-

ется различными заболеваниями матери и началом осложнения беременности, такие как плацентарная недостаточность.

Ультразвуковая плацентография включала в себя: определение локализации плаценты, измерение толщины, установление ее структурной зрелости и наличие дополнительных эхо-включений (кальцификаты, кисты). Для определения степени зрелости плаценты, использовали общепринятую классификацию P.Grannum и соавт. (1983), включающую в себя 4 степени [94].

Большое внимание уделялось оценке определения околоплодных вод и вычислению амниотического индекса. Определение количества амниотической жидкости по максимальной величине вертикального кармана.

Допплерометрическое исследование кровотока в системе «мать-плацента-плод» проводилась на современном ультразвуковом оборудовании сканеров «AlokaSSD-2200» «AlokaSSD-780» с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме непрерывной пульсовой доплеровской волны.

При сканировании кровотока в артерии пуповины определялся в непосредственной близости от пупочного кольца плода (по возможности). Также определялась кривая скоростей кровотока (КСК) в дуговых маточных артериях при различных плоскостях сканирования матки в зоне нижнего маточного сегмента, на границе средней трети и наружной зоны миометрия. На уровне перекреста зрительных путей и ножек мозга производилось определение кровотока в средней мозговой артерии плода при горизонтальном сканировании головки плода. Также в ходе оценки КСК определялось: систоло-диастолическое соотношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР). СДО определяется при отношении максимальной систолической скорости кровотока. ИР высчитывается если по данным доплерометрии выявлялись случаи нулевых и отрицательных значения кровотока. Расчет плацентарного коэффициента (ПК) высчитывается для синхронного ана-

лиза изменений кровотока в маточно-плодовом и плодово-плацентарном звеньях [57].

По классификации А.Н.Стрижакова и соавт. [21] определялась степень тяжести нарушения кровотока: 1А степень – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке; 1Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке; 2 степень – одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока с сохраненным конечно-диастолическим кровотоком; 3 степень – критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

Аntenатальная кардиотокография назначалась беременным женщинам со срока гестации 33 недель для оценки состояния плода в III триместре беременности, с применением неинвазивного ультразвукового зондирования, работающий по принципу основанный на эффекте Доплера при абдоминального расположения датчика [31; 73]. Данное исследование выполнялось с помощью аппаратов 8030А фирмы «HewlettPackard» (США), МТ-801 фирмы «Тоити» (Япония) и современного многофункционального монитора «Феталгарт-2000». Для анализа кардиотокограмм, датчик подключен к персональному компьютеру с наличием специальной математической программой. Скорость движения бумаги составляла 1 см в минуту. Запись осуществлялась в течение 30-60 минут в положении беременной лежа или на боку. При данном исследовании производился анализ кардиотокограммы, определялся характер variability базального ритма сердечных сокращений, наличие акцелераций, их количество и амплитуда, наличие децелераций, их количество и амплитуда, а также вычисляли интегрированный показатель состояния плода (ПСП), по формуле, предложенной В.Н. Демидовым (1991):

$$\text{ПСП} = 155 * 10^{-4} (E_{\text{tcp}}) + 87 * 10^{-7} * (E_{\text{hma}})^{-2} - 64 * 10^{-4} * (E_{\text{hma}}) + 0.33 / \text{Max}_{\text{hma/cp}} + 0.05,$$

где $E_{\text{ср}}$ - общая продолжительность стабильного ритма; E_{hma} - общая амплитуда медленных акцелераций; $\text{Max}_{\text{hma/ср}}$ - отношение амплитуды максимальных акцелераций к максимальному времени стабильного ритма.

Оценивая данные ПСП отталкивались от того, что величина его не должна превышать 1,05, которая указывает на отсутствие нарушения состояния плода; интервал в пределах более 1,05 и менее 2,0 свидетельствует о начальных проявлениях внутриутробного гипоксии плода; более 2,0 и менее 3,0 – говорит о выраженных нарушениях и более 3,0 – о тяжелом состоянии плода.

2.2.3. Специальные методы исследования

Изучение состава гликокаликса в структурах плаценты проводилось в области мембраны синцитиотрофобласта и эндотелия капилляров терминальных ворсин, на основании чего давалось заключение об особенностях состава гликокаликса вышеуказанных структур при физиологической беременности и беременности, осложненной развитием ЗРП.

Определение анти-гликановых антител в сыворотке крови женщины. Антигликановые антитела (АгАТ) IgG и IgM классов исследовались в сыворотке крови с помощью гликочипа, содержащего 473 гликана, 216 полисахаридов и 25 пептидов и гликопептидов. Гликочипы были напечатаны как описано в [146]. Каждый лиганд был напечатан в 6 повторах. Перед нанесением сыворотки, чипы выдерживали в течение 15 мин в 0,1 М изотоническом фосфатном буфере (ИФБ) (0,01 М Na_2HPO_4 , 0,01 М NaH_2PO_4 , 0,138 М NaCl и 0,0027 М KCl , pH 7,4), содержащем 0,1%-ный Tween20 (0,1%-ный ИФБ). На чип наносили анализируемую сыворотку крови, разбавленную в 15 раз 0,1%-ым ИФБ, содержащим 3% БСА, и выдерживали на шейкере при относительной влажности 80% в течение 1 ч. Затем чип промывали 0,05%-ым ИФБ и наносили антитела против человеческих IgG и IgM, меченые $\text{Cy}3$ и $\text{Cy}5$, соответственно (20 мкг/мл раствора антител в 0,1%-ном ИФБ). После инкубации на шейкере при относительной влажности 80% в течение 1 ч чипы про-

мывали сначала 0,05%-ым ИФБ, затем бидистиллированной водой. Для каждого образца сыворотки крови использовался отдельный чип по принципу: 1 чип – 1 образец.

Относительную интенсивность флуоресценции (ОИФ) измеряли с помощью конфокального сканера Innoscan AL1100 с разрешением 10 мкм. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения ScanArray Express 3.0, используя метод фиксированных колец диаметром 100 мкм.

Процесс проведения процедуры контроля качества данных был четырехстадийным. В результате каждой стадии из рассмотрения исключались либо данные целого чипа, либо те или иные лиганды, не проходящие по определенным критериям [147].

1. Проводилась проверка данных чипа на воспроизводимость между 6 повторами. Для каждого чипа рассчитывался обобщенный коэффициент согласованности (overall concordance correlation coefficient, ОССС) как описано в [39] и чипы с ОССС < 0.9 отсеивались. В результате данные по IgG с 5 чипов и данные по IgM с 17 чипов были удалены из рассмотрения.

2. Фильтрация лигандов, для которых флуоресцентная интенсивность была меньше или равна 95-ому перцентилю абсолютного отклонения медианы между повторами для как минимум $n-4$ образцов (n – общее число образцов). В результате по IgG было отсеяно 119 лигандов, по IgM - 50.

3. Исключение лигандов с высокой вариацией между повторами (коэффициент вариации был больше или равен 0.5 для 50% образцов). Таких лигандов не оказалось.

4. Оценка внутриклассового коэффициента корреляции (interclass correlation coefficient, ICC), т.е. соотношения между биологической вариабельностью и общей вариабельностью данных для каждого лиганда. Пороговое значение для ICC было 0.85. По IgG 287 лигандов, а по IgM – 384 лиганда с $ICC < 0.85$ были исключены из рассмотрения.

Суммарно для дальнейшего анализа были взяты 348 образцов, для которых по IgG в рассмотрение были взяты 293 лиганда, а по IgM - 287. Прошедшие контроль данные были подвергнуты процедуре общей внутрислайдовой линейной нормализации, позволяющей убрать линейное межслайдовое смещение с незначительными потерями данных. При этом в процессе нормализации появлялись сигналы, имеющие отрицательные величины. Это указывает на то, что сигнал к данному гликану оказался ниже медианы сигналов всех гликанов на слайде. Степень параметра преобразования выбрана одинаковой для всех гликанов и равной $\lambda = 0.2$, что соответствует ее оптимальному значению, подобранному эмпирическим путем в работе Vuskovic [147]. Затем следовало нормализующее преобразование данных, в результате которого получается переменная, чье распределение более похоже на нормальное (симметричное), чем исходное. Для имеющейся выборки было использовано преобразование Бокса-Кокса [105] с поправками, предложенными авторами John [103] для решения проблемы учета отрицательных значений данных. Были рассчитаны медианы преобразованных сигналов в группах и ее отклонения. Для установления межгрупповых различий был использован непараметрический тест Вилкоксона-Манна-Уитни (WMW-тест). Значимыми считали отличия, для которых величина $p < 0.00017$, что соответствует уровню значимости 0.05 после поправки на множественность [120].

Патогистологическое исследование последа включало в себя макро- и микроскопическую оценку последа, а именно: плодных оболочек, пуповины и плаценты с целью верификации диагноза ЗРП, полученного в результате клинико-лабораторного обследования. С этой целью использовались образцы, полученные не позднее 5-10 минут после родоразрешения. Небольшие фрагменты ткани плаценты (размерами 1,5x1x0,3 см) брали из парацентральной зоны (включающей ворсинчатый хорион, базальную и хориальную пластинки). Полученные кусочки фиксировали в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина (Biovitrum, Россия) в течение 24 часов, затем

заключили в парафин, согласно стандартной методике, из которых в дальнейшем изготавливали срезы толщиной 4 мкм с последующей их окраской гематоксилином и эозином. Количество исследованных фрагментов плаценты включало не менее 7 кусочков (3 из центральной, 2 из парацентральной и 2 из периферической зон), захватывающих хориальную, базальную пластинки, а также по 2 образца пуповины и экстраплацентарных оболочек. Микроскопическое исследование включало обзорный анализ препаратов ткани плаценты, окрашенных гематоксилином и эозином. В частности, особое внимание уделялось наличию или отсутствию лимфоидной инфильтрации, структуре ворсинчатого дерева, количеству синцитиальных почек, количеству синцитио-капиллярных мембран, наличию или отсутствию инфарктов.

2.2.4. Изучение здоровья новорожденных

Для анализа состояния новорожденных применялись общепринятые клинические методы исследования. Оценка состояния детей при рождении проводилась на 1-й и 5-й минутах жизни при помощи шкалы Апгар. Проведение антропометрических параметров новорожденного позволяет оценить формирования различных осложнений плода до его рождения. Всех детей непосредственно после рождения осматривал неонатолог или детский реаниматолог, в том случае, когда была необходима реанимационная помощь новорожденному. В течение 5 мин определялась оценка состояния по шкале Апгар, массу плода и рост, окружности грудной клетки и головки. При оценке показателей физического развития новорожденных пользовались шкалой Фентона и сравнивалось с популяционными нормативами. При массе новорожденного менее 10 перцентилей от гестационной нормы устанавливался диагноз гипотрофия. Диагноз гипотрофия делился на 3 степени: 1-я степень – массо-ростовой показатель составлял от 50 до 60; 2-я степень – от 50 до 55; 3-я степень – менее 50 перцентилей.

В ходе последующих суток после рождения изучалось течение раннего неонатального периода, оценивалась динамика изменения массы новорож-

денных, течение раннего адаптационного периода. В случае изменения состояния новорожденного производился перевод в другие отделения на второй этап выхаживания.

2.2.4. Обработка данных и статистический анализ

В ходе данной работы результаты обследований и наблюдений всех женщин включенных в работу вносились в специально разработанную индивидуальную карту, а также дублировалось в электронную таблицу в программе MicrosoftExcel.

На персональном компьютере с применением специальной статистической программой обеспечения «SPSS Statistics22.0» для операционных систем Windows была произведена статистическая обработка данных полученных в ходе исследования. На первом этапе определялся формат данных, а именно номинальный, порядковый или интервальный. Для оценки и сравнения групп в ходе работы были выбраны следующие непараметрические тесты: тест Уайта применяющийся для малых выборок (данный анализ был проведен вручную с использованием калькулятора и таблиц значений F); U тест по методу Вилкоксона-Манна-Уитни применяется для несвязанных совокупностей при сравнении параметров в 2-х независимых выборок; ранговый коэффициент корреляции по Спирману использовался для выявления корреляции между различными переменными.

Для определения степени корреляции, а также для большинства показателей при оценке достоверности между средними значениями выборок рассчитывалась вероятность ошибки p . На основании принятых нормативах, интервал данного показателя менее 0,05, считается значимыми; утверждения с вероятностью ошибки $p \leq 0,01$ – очень значимыми, а показатель в интервале менее 0,001 – максимально значимыми. Если различия p было более 0,05, то считалось, что b статистически не является достоверным.

Для проведения дальнейшего анализа подготовка данных выполнялась с помощью SNP_tools версии 1.61 – свободно-распространяемого расширения для MicrosoftExcel.

Также в программном продукте WINPEPI версии 10.8 проводилась статистическая обработка определенных данных. Для выявления статистической значимости различий применялись критерии Фишера и Вилкоксона-Манна-Уитни для несвязанных совокупностей.

Глава 3. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

В период с 10.10.2015 по 01.08.2017г. было выполнено проспективное исследование, в которое включался анализ исходной клинической характеристики, особенностей течения беременности и её исходов для матери, плода и новорожденного у 274 женщин, наблюдавшихся в научно-поликлиническом отделении и родоразрешенных в акушерском отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Для реализации задач, поставленных в исследовании, всем беременным, включённым в исследование, был выполнен стандартный набор обследований и произведён забор крови. Кроме стандартного клинико-лабораторного обследования, у пациенток достигших 3 триместра беременности, проводилось ультразвуковое исследование, которое включало в себя: фетометрию, плацентометрию, определение количества околоплодных вод и доплерометрию кровотока в системе «мать-плацента-плод» и кардиомониторирование состояния плода.

У всех, включенных в исследование беременных, были изучены анамнестические данные, такие как: возраст, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, состояние менструальной и репродуктивной функций, оперативные вмешательства. Тщательным образом был проанализирован репродуктивный анамнез: количество беременностей и их исходы (аборты, самопроизвольные выкидыши, эктопическая беременность, роды). Особое внимание обращалось на наличие ЗРП в предыдущих беременностях.

3.1. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза основной группы и группы сравнения, вошедших в исследование

Все пациентки, участвующие в исследовании, были сопоставимы по возрасту и соматическому здоровью. Возрастной интервал беременных основной группы и группы сравнения колебался от 18 до 45 лет и составил в

среднем $29 \pm 3,4$ лет. Распределение возраста по группам составило $30 \pm 3,2$ и $29 \pm 2,7$ лет соответственно. Распределение женщин по возрастным группам представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение беременных по возрасту, %

Группы/Возраст	18-25 лет	26-30 лет	31-35 лет	36 и более лет
Основная группа (n=99)	18 (18%)	34 (35%)	25 (25%)	22 (22%)
Группа сравнения (n=175)	34 (19%)	66 (38%)	59 (34%)	16 (9%)

При анализе распределения беременных внутри групп, достоверных различий выявлено не было. При этом в основной группе преобладали пациентки в возрасте от 26 до 30 лет.

Изучение показателей массо-ростовых соотношений в данном исследовании у обследованных женщин выявило, что в основной группе средняя масса тела составляла $70 \pm 3,7$ кг, средний рост $164 \pm 4,3$ см, в группе сравнения средняя масса тела составила $69 \pm 2,4$ и средний рост $167 \pm 3,7$. Массо-ростовой коэффициент составил 28,5 и 32,1 соответственно.

Был произведен анализ состояния здоровья беременных, а также изучены особенности гинекологического и соматического анамнеза.

При анализе перенесенных детских инфекционных заболеваний выявлено, что в основной группе чаще встречались такие заболевания, как ветряная оспа 75,9% (OR=1,6; CI=0,6-2,8) и краснуха 46,6% (OR=1,2; CI=0,4-3,8). Достоверных отличий по другим нозологиям не выявлено. Острые респираторные заболевания у пациенток основной группы встречались чаще, частота встречаемости составила 67,2% (OR=1,4; CI=0,7-2,8). Структура детских инфекционных заболеваний представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Структура детских инфекционных заболеваний, %

Заболевания	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Корь	5 (8,6)	6 (8,6)
Краснуха	27 (46,6)	35 (50,0)
Ветряная оспа	44 (75,9)	50 (71,4)
Скарлатина	1 (1,7)	4 (5,7)
Паротит	6 (10,3)	4 (5,7)
Коклюш	2 (3,4)	0 (0,0)
ОРЗ	39 (67,2)	42 (60,0)
Грипп	11 (19,0)	13 (18,6)
Ангина	8 (13,8)	17 (24,3)
Бронхит	3 (5,2)	0 (0,0)
Пневмония	2 (3,4)	1 (1,4)

Особый интерес представлял анализ частоты и структуры экстрагенитальной патологии у пациенток изучаемых групп, которая представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Структура соматических заболеваний пациенток в группах n, %

Нозологические формы	Основная группа n (%)	Группа сравнения n (%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1 (1,7)	5 (7,1)
Заболевания органов дыхания	3 (5,2)	0 (0,0)
Заболевания ЛОР-органов	8 (13,8)	5 (7,1)
Миопия различной степени	23 (39,7)	16 (22,9)
Заболевания органов пищеварения	17 (25,8)	2 (2,9)
Заболевания мочевыделительной системы	10 (18,9)	1 (1,4)
Заболевания ЦНС	3 (5,1)	0 (0,0)
Варикозная болезнь вен	10 (18,9)	3 (4,3)
Заболевания молочной железы	1 (1,7)	0 (0,0)

Анализ структуры экстрагенитальной патологии показал, что у пациенток с задержкой роста плода (основная группа) отмечалась более высокая ча-

стота миопии различной степени 39,7% (OR=2,2; CI=1,2-4,8), варикозной болезни 18,9% (OR=1,2; CI=1,1-2,8), хронического гастрита 13,8% (OR=5,4; CI=1,1-26,7), хронического пиелонефрита 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2) и тонзиллита 5,2% (OR=0,9; CI=0,2-4,2).

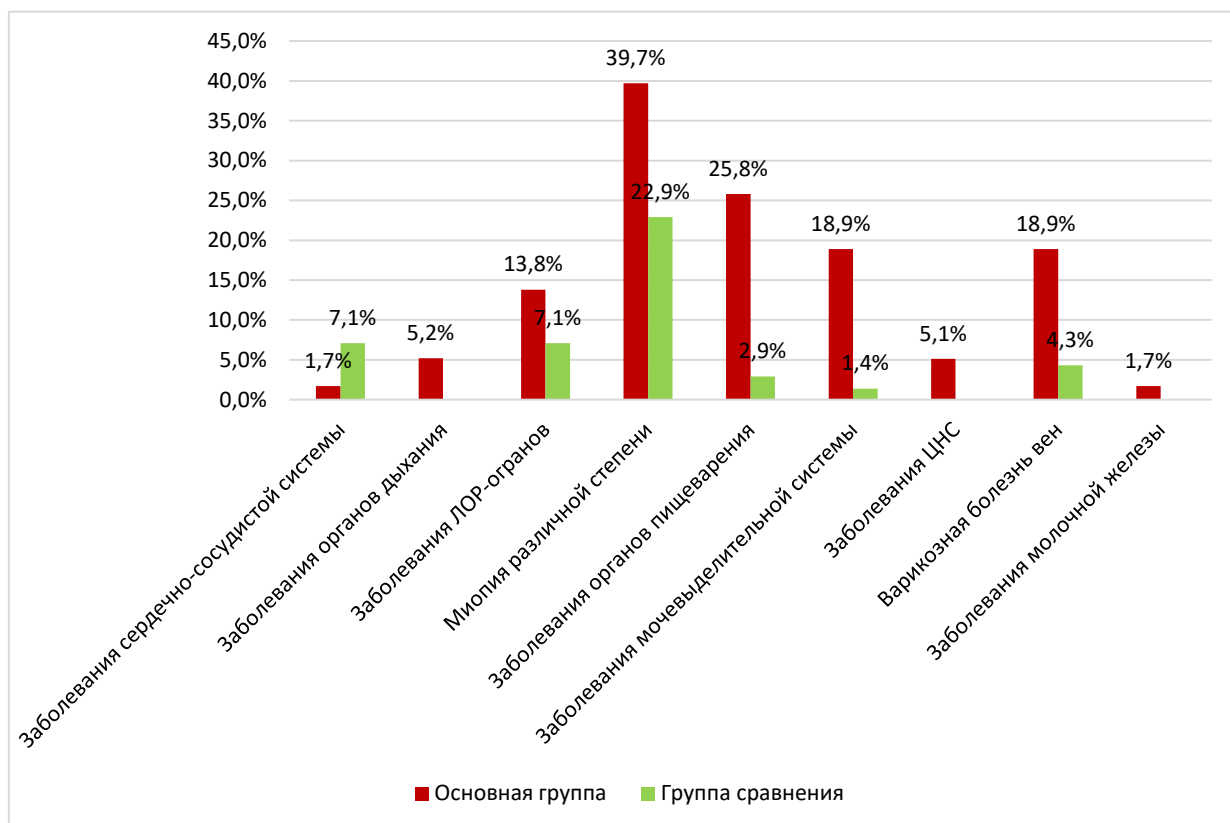


Рисунок 3. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии, %

Таким образом, достоверно чаще отмечена более высокая частота заболеваний органов пищеварения, мочевыделительной системы, варикозной болезни вен и миопии различной степени с задержкой роста плода, что обосновывает перспективность проведения корреляционного анализа.

С целью изучения репродуктивного здоровья у женщин, вошедших в данное исследование, был проведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза.

Средний возраст наступления менархе в основной группе был ниже по сравнению с группой сравнения $12,8 \pm 1,1$ и $13,2 \pm 1,2$ соответственно. Также стоит отметить, что обильные менструации встречались в основной группе чаще, чем в группе сравнения: 17,2% против 12,9% (OR=1,4; CI=0,5-3,8). Рас-

пределение данных о возрасте наступления менархе и особенности менструального цикла представлены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 - Характеристика менархе у обследованных женщин, %

Возраст менархе, лет	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
До 12 лет	6 (10,3)	6 (8,6)
12 – 14 лет	48 (82,8)	53 (75,7)
15 лет и более	4 (6,9)	11 (15,7)

Таблица 6 - Характеристика продолжительности менструального цикла у пациенток в изучаемых группах, %

Длительность менструального цикла, дни	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Менее 25	-	2 (2,9)
25-35	57 (98,3)	68 (97,1)
Более 35	1 (1,7)	-
Нарушение менструального цикла (гипо-, гипер-, олигоменоррея)	3 (5,2)	2 (2,9)

При изучении длительности менструального цикла достоверных отличий выявлено не было. Средняя продолжительность цикла в группах варьировалась от 28 до 33 дней.

Был проведен анализ структуры гинекологических заболеваний. В основной группе чаще встречались следующие заболевания: миома матки 10,3% (OR=8,0; CI=1,1-68,2) и бесплодие 3,4% (OR=2,5; CI=0,2-25,9). По другим нозологиям достоверных различий в группах не выявлено. Однако, выявлена более высокая частота у пациенток изучаемой группы дисфункции яичников – 3,4% (OR=0,8; CI=0,1-4,9), кандидоза 5,2% (OR=0,7; CI=0,2-3,1). Частота гинекологической заболеваемости представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Структура гинекологических заболеваний у пациенток в группах, %

Нозологические формы	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)
Эрозия шейки матки	19 (32,7)	28 (40)
Кандидоз	3 (5,2)	5 (7,1)
Миома матки	6 (10,3)	1 (1,4)
Хронический эндометрит	1 (1,7)	0 (0,0)
Кисты яичников	2 (3,4)	0 (0,0)
Хронический сальпингоофорит	3 (5,2)	0 (0,0)
Дисфункция яичников	2 (3,4)	3 (4,3)
Бесплодие I и II	2 (3,4)	1 (1,4)

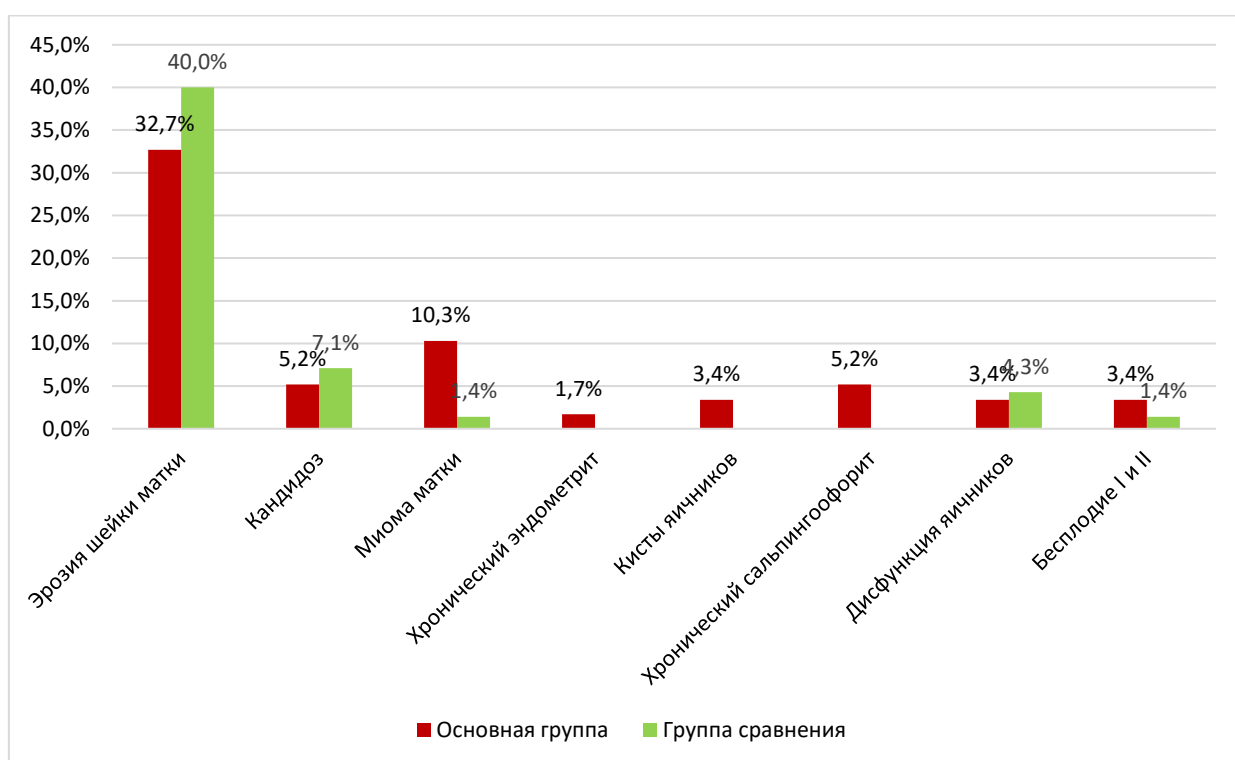


Рисунок 4. Структура гинекологических заболеваний у обследуемых женщин

При анализе инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы достоверных отличий выявлено не было. Частота уреоплазмоза составила – 8,6% (OR=0,9; CI=0,3-2,8). Хламидиоз встречался у 1,7% (OR=0,4; CI=0,1-3,9), ВПЧ – 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2), ВПЧ 5,2% (OR=2,8; CI=0,4-

37,2) и микоплазмоз в 3,4 % случаев (OR=2,5; CI=0,2-27,9). Данные представлены на рисунке 5.

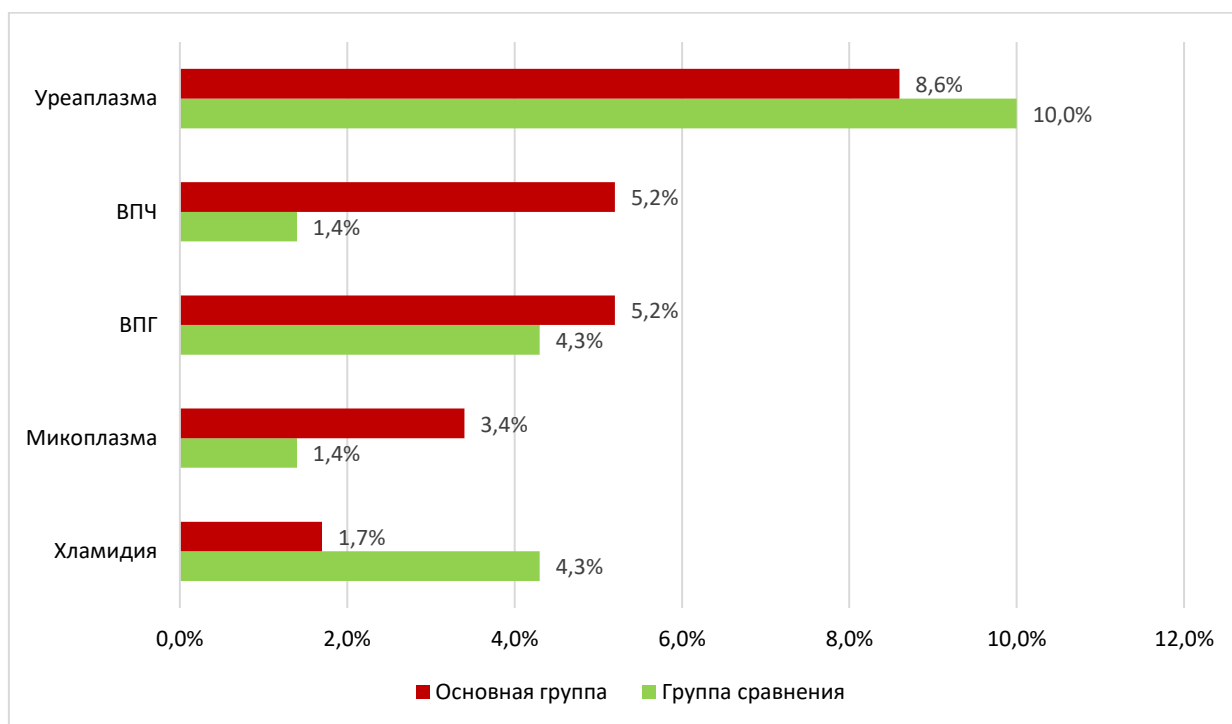


Рисунок 5. Спектр возбудителей, выделенных при обследовании органов мочеполовой системы в группах

Далее в ходе исследования был изучен акушерский анамнез. Большинство женщин имели в анамнезе одну или более беременностей. Среднее количество первородящих в основной группе было выше, чем в группе сравнения: 46,6% и 37,1% соответственно. Также отмечалось, что частота аборт в основной группе составила 15,5% (OR=0,9; CI=0,4-2,3).

При изучении анамнеза основной группы выявлено, что частота наличия в анамнезе самопроизвольных родов составила 19,0% (OR=0,8; CI=0,3-1,9), а оперативных родов 20,7% (OR=1,4; CI=0,6-3,5). Достоверных различий по видам родоразрешения выявлено не было. Также отмечалось, что антенатальная гибель плода встречалась только в основной группе и составила 6,9%, также у данных пациенток чаще встречались ранние потери беремен-

ности: частота неразвивающихся беременностей составила 13,8% случаев (OR=1,2; CI=1,4-3,5) и самопроизвольного выкидыша – 8,6% (OR=1,9; CI=1,3-2,8). Исходы беременностей представлены на рисунке 6.

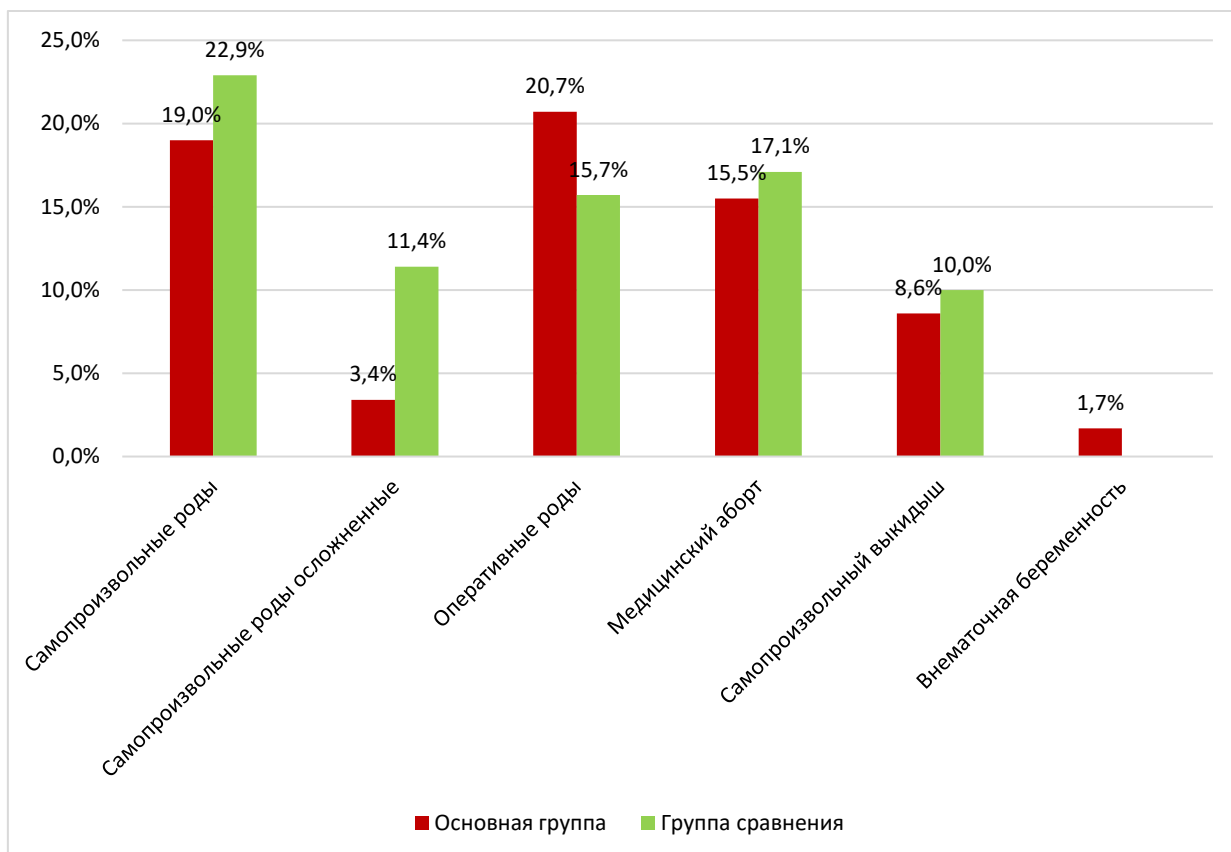


Рисунок 6. Исходы предыдущих беременностей

Таким образом, проведенный комплексный анализ соматического и репродуктивного здоровья беременных женщин установил, статистически значимые различия в особенностях акушерско-гинекологического анамнеза, указывающие на более высокую частоту потерь беременности, в виде антенатальной гибели плода, неразвивающейся беременности или самопроизвольных выкидышей у пациенток с задержкой роста плода, что подчеркивает значимость анамнеза в развитии данной патологии, которая может являться предрасполагающим фактором для формирования данного акушерского осложнения.

Так же, в нашей работе была показана значимость соматического анамнеза, в виде увеличения частоты заболевания органов пищеварения, мочевыделительной системы, варикозной болезни вен и миопии различной степени при задержке роста плода. И так же, была установлена корреляция миомы матки и хронического сальпингоофорита с развитием задержки роста плода. По-видимому, выше указанные факторы можно рассматривать в качестве факторов риска развития данной патологии, однако для уточнения их значимости необходимо проведение корреляционного и многофакторного анализа.

Учитывая полученные статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, интерес представлял проведение корреляционного анализа для установления степени взаимосвязи между выявленными изменениями и формирования данного синдрома. Было установлено среди клинико-анамнестических данных высокая степени корреляции между формированием задержки роста плода и наследственностью по сахарному диабету ($R=0,33$, $p<0,05$). Так же отмечалось у пациенток с задержкой роста плода позднее наступление менархе ($R=0,24$, $p<0,05$). Среди гинекологических заболеваний: эрозия шейки матки ($R=0,29$, $p<0,05$); миома матки ($R=0,35$, $p<0,01$) и бесплодие ($R=0,31$, $p<0,05$). У пациенток с ЗРП отмечалась высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний дыхательной системы, в виде хронического бронхита ($R=0,24$, $p<0,05$); мочевыделительной системы, в виде хронического пиелонефрита ($R=0,28$, $p<0,01$) и хронического цистита ($R=0,27$, $p<0,05$); желудочно-кишечного тракта, в виде хронического гастрита ($R=0,18$, $p<0,01$) и дискинезии желчевыводящих путей ($R=0,23$, $p<0,01$). Так же, выявлена корреляция между артериальной гипертензией ($R=0,22$, $p<0,01$) и малыми аномальными развития сердца, в виде пролапса митрального клапана ($R=0,20$, $p<0,05$) и тахикардией ($R=0,21$, $p<0,05$). Особый интерес представлял корреляция между наличием антенатальной гибели плода ($R=0,39$, $p<0,01$); неразвивающейся беременностью

($R=0,37$, $p<0,01$); самопроизвольных выкидышей ($R=0,34$, $p<0,05$) и высокой частотой искусственного прерывания беременности в анамнезе, один и более аборт ($R=0,31$, $p<0,01$).

Принимая во внимание большое количество выявленных взаимосвязей, применив метод бинарной логистической регрессии, определена вероятность развития задержки роста плода с учетом клинико-анамнестических данных.

Таблица 8 - Анализ анамнестических данных

Заболевания	Коэффициент	Стандартная ошибка	Тест Вальда	Экспонент коэффициента
Миома матки	2,154	0,670	10,329	8,617
Хронические заболевания дыхательной системы	2,254	1,133	3,957	9,525
Артериальная гипертензия	21,781	18444,454	,000	2879033133,024
Хронические заболевания мочевыделительной системы	2,022	0,832	5,899	7,552
Хронические заболевания ЖКТ	1,376	0,586	5,518	3,959
Неразвивающаяся беременность	0,731	0,390	3,512	2,077
Константа	-1,016	0,153	44,290	0,362

Вероятность развития задержки роста плода проводится на основании формулы:

$$P=1/(1+e^{-z})$$

$$z=-1,016+2,154*X1 + 2,254*X2 + 21,781*X3 + 2,022*X4 + 1,376*X5 + 0,63*X6;$$

где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904;

X1 – миома матки, X2 – хронические заболевания дыхательной системы, X3 – артериальная гипертензия, X4 – хронические заболевания мочевыделительной системы, X5 – хронические заболевания ЖКТ, X6 – число неразвивающихся беременностей в анамнезе. Данная модель имеет чувствительность 36,4% и специфичность 92,6%.

Учитывая низкую чувствительность полученной модели вышеперечисленные признаки не должны использоваться для скрининга, но могут быть использованы для верификации риска развития задержки роста плода у пациенток из группы риска. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Предсказательная способность модели

Наблюдение		Предсказанные		
		ЗРП		Процент корректных
		НЕТ	ЕСТЬ	
ЗРП	НЕТ	162	13	92,6
	ЕСТЬ	63	36	36,4
Общий процент				72,3

Так же, принимая во внимание изменение клинико-лабораторных показателей, выявленных нами при обследовании данной группы пациенток, применив метод бинарной логистической регрессии, мы определили вероятность формирования задержки роста плода с учетом клинико-лабораторных методов.

Таблица 10 - Анализ анамнестических данных

Данные	Коэффициент	Стандартная ошибка	Тест Вальда	Экспонент коэффициента
Прибавка веса	-0,012	0,093	0,018	0,988
Моноциты	-0,604	0,399	2,289	0,547
Нейтрофилы	-0,141	0,093	2,285	0,869
Мочевина	0,145	0,518	0,078	1,156

АЧТВ	0,458	0,257	3,180	1,581
Агрегация тромбоцитов	0,019	0,024	0,601	1,019
Константа	0,929	9,199	0,010	2,531

Вследствие этого, на основании клинико-анамнестических лабораторных методов обследование определена вероятность развития задержки роста плода по формуле:

$$P=1/(1+e^{-z})$$

$$z=0,93 - 0,012*X1 - 0,604*X2 - 0,141*X3 + 0,145*X4 + 0,458*X5 + 0,019*X6;$$

где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904;

$X1$ – прибавка в весе, $X2$ – моноциты, $X3$ – нейтрофилы, $X4$ – мочевины, $X5$ – АЧТВ, $X6$ – агрегация тромбоцитов.

Используя 90 и 10% перцентили, определены границы степеней вероятности развития рождения маловесного плода.

Так нами были сформированы 3 группы пациенток:

- с вероятностью низкой ($p \leq 10\%$) $z = 0-0,39$;
- с умеренной вероятностью (p от 10 до 90%) $z = 0,4-0,79$;
- с высокой вероятностью - $p = 0,8-1,0$.

Чувствительность данного метода составляет 80,0%, специфичность 76,9%. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Предсказательная способность модели

Наблюдение		Предсказанные		
		ЗРП		Процент корректных
		НЕТ	ЕСТЬ	
ЗРП	НЕТ	10	3	76,9
	ЕСТЬ	3	12	80,0
Общий процент				78,6

3.2. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ранней формой задержки роста плода

Был произведен анализ состояния здоровья пациентов с ранней формой задержки роста плода и физиологической протекающей беременностью, а также изучены особенности соматического и гинекологического анамнеза в данных подгруппах.

При анализе перенесенных детских инфекционных заболеваний выявлено, что достоверных отличий в данных подгруппах выявлено не было. Структура детских инфекционных заболеваний представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Структура детских инфекционных заболеваний

Заболевания	Группа 1А, n (%)	Группа 2А, n (%)
Корь	2 (9,5)	1 (6,7)
Краснуха	8 (38,1)	8 (53,3)
Ветряная оспа	17 (81,0)	13 (86,7)
Скарлатина	0 (0,0)	0 (0,0)
Паротит	1 (4,8)	1 (6,7)
Коклюш	0 (0,0)	1 (6,7)
ОРЗ	13 (61,9)	9 (60,0)
Грипп	4 (19,0)	2 (13,3)
Ангина	4 (19,0)	3 (20,0)
Бронхит	4 (19,0)	0 (0,0)
Пневмония	1 (4,8)	0 (0,0)

Так же был исследован наследственный анамнез у пациенток в изучаемых подгруппах. Достоверных отличий между группами выявлено не было.

Особый интерес представлял анализ частоты и структуры соматической патологии у пациенток изучаемых подгрупп, которая представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Структура соматических заболеваний пациенток в исследуемых подгруппах, %

Нозологические формы	Группа 1А, n (%)	Группа 2А, n (%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4 (19,0)	1 (6,7)
Заболевания органов дыхания	3 (14,3)	1 (6,7)
Заболевания ЛОР-органов	3 (14,4)	7 (46,7)
Миопия различной степени	5 (23,8)	7 (46,7)
Заболевания органов пищеварения	6 (28,7)	4 (26,7)
Заболевания мочевыделительной системы	8 (38,1)	5 (33,4)
Заболевания ЦНС	1 (4,8)	1 (6,7)
Варикозная болезнь вен	2 (9,5)	1 (6,7)
Заболевания молочной железы	1 (4,8)	1 (6,7)

В структуре соматической заболеваемости было отмечено, что у пациенток с ранней формой задержки роста плода было выявлено более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой патологии 19,0% и органов дыхания 14,3%, в отличие от пациенток в подгруппе с нормальной протекающей беременностью.

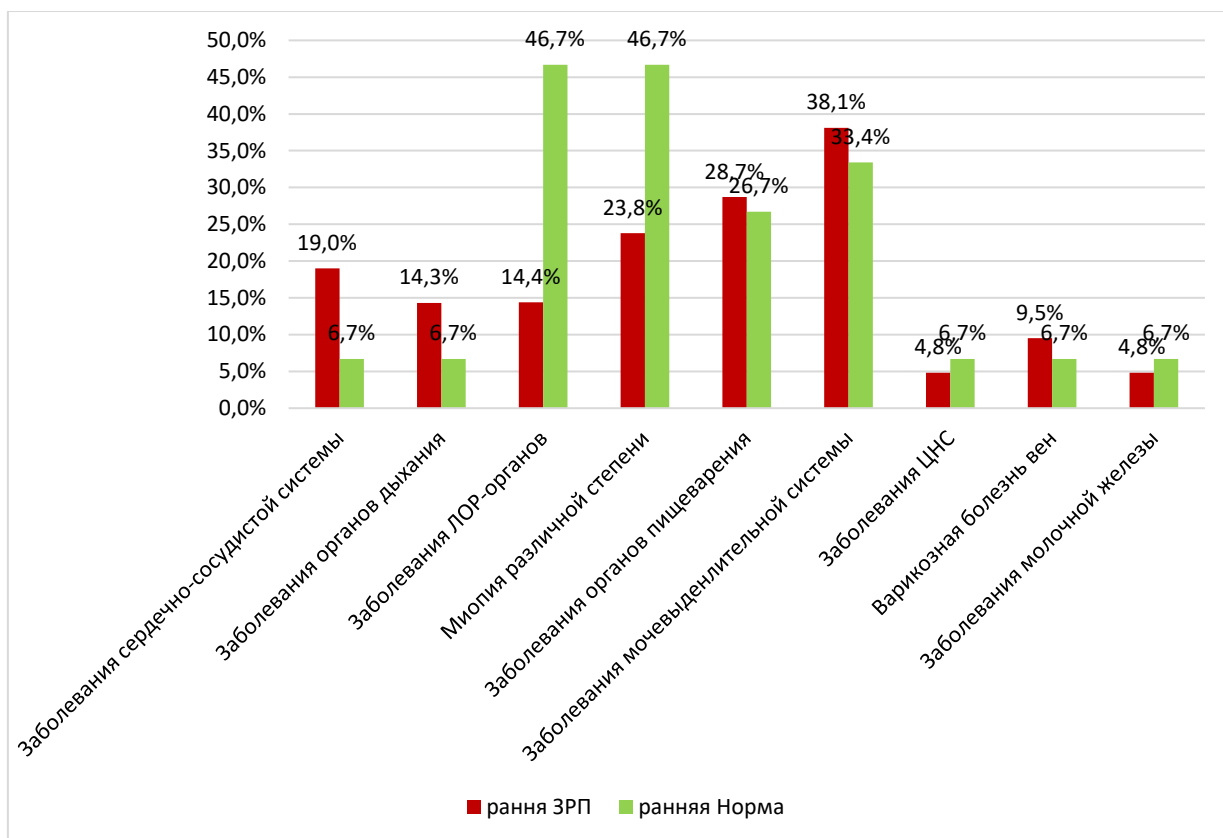


Рисунок 7. Структура соматической патологии

С целью изучения состояния репродуктивного здоровья женщин, вошедших в данное исследование, был произведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза.

Средний возраст наступления менархе в 1А подгруппе был ниже по сравнению с 2А подгруппой $12,0 \pm 1,1$ и $13,3 \pm 1,2$ соответственно. Также стоит отметить, что в характере выделений достоверных отличий не выявлено. Распределение данных о возрасте наступления менархе и особенности менструального цикла представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 - Характеристика менархе у обследованных женщин, %

Возраст менархе, лет	Группа 1А, n (%)	Группа 2А, n (%)
До 12 лет	3 (14,3)	0 (0,0)
12 – 14 лет	16 (76,2)	13 (86,7)
15 лет и более	2 (9,5)	2 (13,3)

Таблица 15 - Характеристика продолжительности менструального цикла у пациенток в изучаемых группах, %

Длительность менструального цикла, дни	Группа 1А, n (%)	Группа 2А, n (%)
Менее 25	0 (0,0)	0 (0,0)
25-35	21 (100)	15 (100)
Более 35	0 (0,0)	0 (0,0)

При изучении длительности менструального цикла достоверных отличий выявлено не было. Средняя продолжительность цикла в группах варьировала от 28 до 30 дней.

Таблица 16 - Структура гинекологических заболеваний у пациенток в исследуемых подгруппах, %

Нозологические формы	Группа 1А, n (%)	Группа 2А, n (%)
Эрозия шейки матки	5 (23,8)	7 (46,7)
Миома матки	4 (19,0)	0 (0,0)
Хронический эндометрит	1 (4,8)	1 (6,7)
Кисты яичников	0 (0,0)	1 (6,7)
Хронический сальпингоофорит	0 (0,0)	2 (13,3)
Бесплодие I и II	1 (4,8)	2 (13,3)

В структуре гинекологических заболеваний следует отметить увеличение миомы матки 19,0% у пациенток с ранней формой задержки роста плода. Так же следует отметить, что при физиологической протекающей беременности преобладают хронический сальпингоофорит 13,3% и бесплодие 13,3%. По другим нозологиям достоверных различий в данных подгруппах не выявлено.

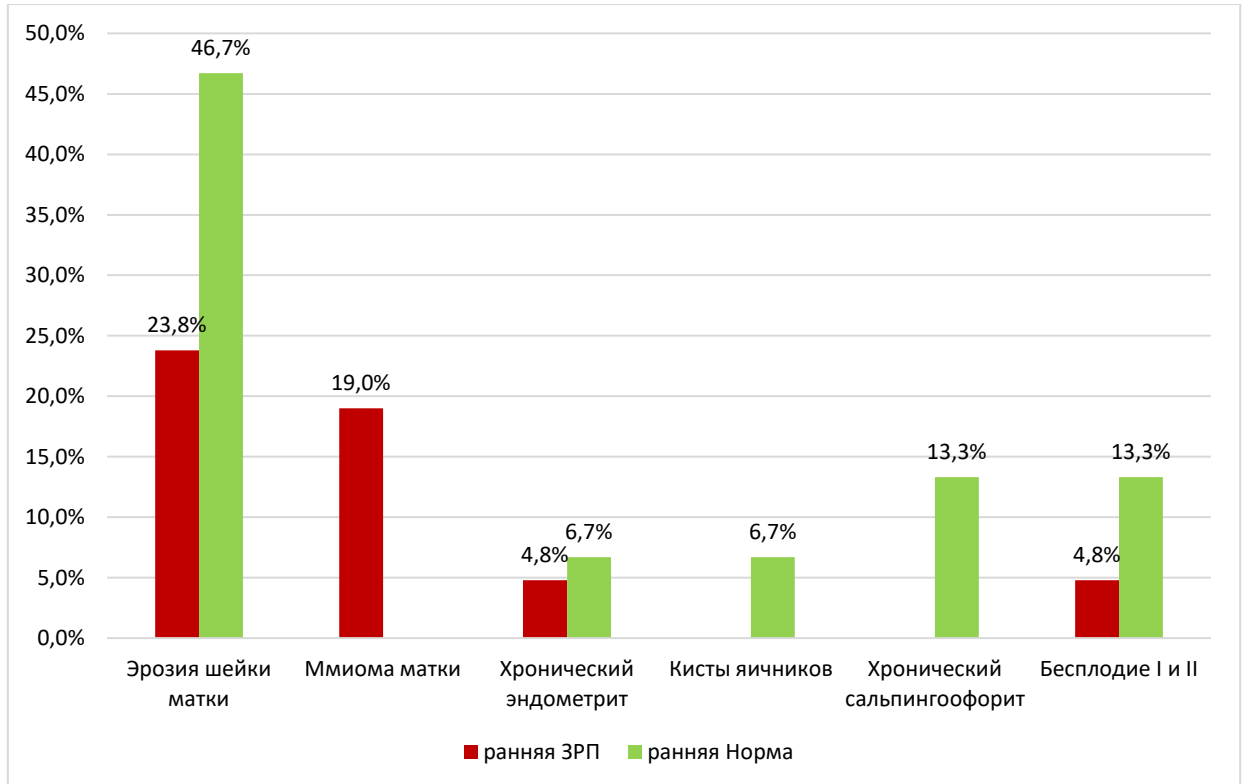


Рисунок 8. Структура гинекологических заболеваний у обследуемых женщин

При анализе инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы достоверных отличий выявлено не было. Частота уреаплазмоза составила – 9,5%, хламидиоз встречался у 4,8%, ВПЧ – 4,8% (OR=2,1; CI=0,5-8,7) в подгруппе с ранней формой задержки плода. В то время как у пациенток с физиологической протекающей беременностью, было выявлено увеличение частоты хламидиоза 20,0%, ЦМВ – 6,7%, ВПЧ – 6,7%. Данные представлены на рисунке 9.

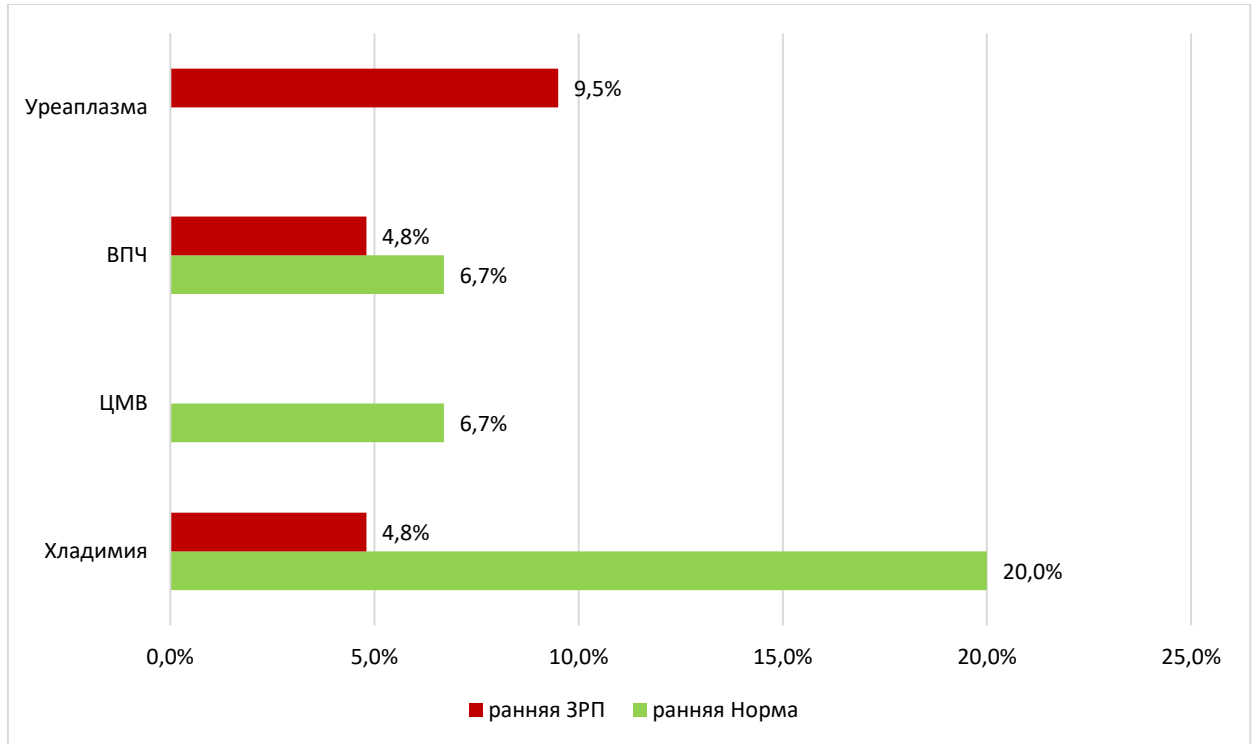


Рисунок 9. Спектр возбудителей, выделенных при обследовании органов мочеполовой системы в группах

3.3. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с поздней формой задержки роста плода

Был произведен анализ состояния здоровья в данных подгруппах, а также изучены особенности соматического и гинекологического анамнеза.

При анализе перенесенных детских инфекционных заболеваний выявлено, что при поздней форме задержки роста плода чаще встречались такие заболевания: корь 9,0% (OR=1,5; CI=0,5-4,0), острые респираторные заболевания 64,1% (OR=1,4; CI=0,8-2,4) и грипп 20,5% (OR=1,5; CI=0,8-3,1). Достоверных отличий по другим нозологиям не выявлено. Структура детских инфекционных заболеваний представлена в таблице 17.

Таблица 17 - Структура детских инфекционных заболеваний

Заболевания	Группа 1В, n (%)	Группа 2В, n (%)
Корь	7 (9,0)	10 (6,3)
Краснуха	38 (48,7)	74 (46,3)

Ветряная оспа	60 (76,9)	115 (71,9)
Скарлатина	2 (2,6)	9 (5,6)
Паротит	4 (5,1)	13 (8,1)
Коклюш	2 (2,6)	4 (2,5)
ОРЗ	50 (64,1)	90 (56,3)
Грипп	16 (20,5)	23 (14,4)
Ангина	14 (17,9)	38 (23,8)
Бронхит	1 (1,3)	2 (1,3)
Пневмония	4 (5,1)	3 (1,9)

Особый интерес представлял анализ частоты и структуры соматической патологии у пациенток изучаемых подгрупп, которая представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Структура соматических заболеваний пациенток в исследуемых подгруппах, %

Нозологические формы	Группа 1В, n (%)	Группа 2В, n (%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	9 (11,7)	12 (7,5)
Заболевания органов дыхания	4 (5,1)	0 (0,0)
Заболевания ЛОР-органов	13 (16,7)	6 (3,7)
Миопия различной степени	26 (33,4)	35 (21,9)
Заболевания органов пищеварения	19 (24,3)	3 (1,9)
Заболевания мочевыделительной системы	17 (21,9)	4 (2,5)
Заболевания ЦНС	4 (5,2)	0 (0,0)
Варикозная болезнь вен	4 (5,2)	3 (1,9)
Заболевания молочной железы	1 (1,3)	1 (0,6)

Следует отметить, что у пациенток с поздней формой задержки роста плода было выявлено более высокая частота заболеваний пищеварения 24,3% (OR=6,8; CI=1,8-26,0), мочевыделительной системы 21,9% (OR=8,6; CI=1,0-78,2) и ЛОР-органов 16,7 (OR=2,1; CI=0,6-7,6), в отличие от пациенток в подгруппе с физиологической протекающей беременностью.

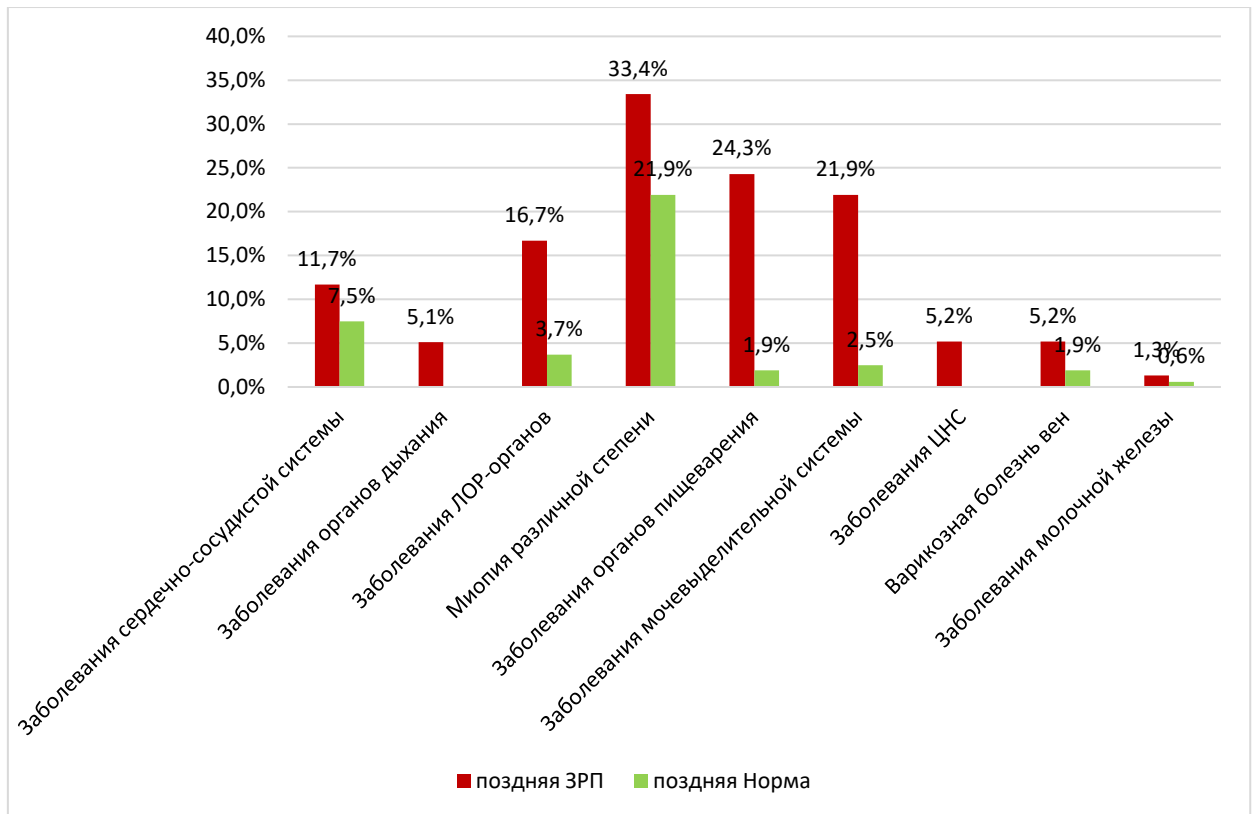


Рисунок 10. Частота встречаемости соматических заболеваний

В ходе исследования также был изучен наследственный анамнез у пациенток в изучаемых подгруппах. Было выявлено, что близкие родственники беременных с поздней формой задержки роста плода достоверно чаще имели в анамнезе такие заболевания как: сахарный диабет 2 типа 19,2% (OR=12,5; CI=3,5-44,5), онкологические заболевания 15,4% (OR=4,0; CI=1,5-10,5) и заболевания сердечно-сосудистой системы 12,8% (OR=5,7; CI=1,7-19,0).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза у женщин, вошедших в данное исследование, включал в себя изучение характера менструальной функции, перенесенных гинекологических заболеваний.

Средний возраст наступления менархе у пациенток с поздней формой задержки роста плода был схож по сравнению с физиологической протекающей беременностью и составил $13,4 \pm 1,1$. Распределение данных о возрасте наступления менархе и особенности менструального цикла представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 - Характеристика менархе у обследованных женщин, %

Возраст менархе, лет	Группа 1В, n (%)	Группа 2В, n (%)
До 12 лет	7 (9,0)	14 (8,7)
12 – 14 лет	66 (84,6)	124 (77,5)
15 лет и более	5 (6,4)	22 (13,8)

Таблица 20 - Характеристика продолжительности менструального цикла у пациенток в изучаемых группах, %

Длительность менструального цикла, дни	Группа 1В, n (%)	Группа 2В, n (%)
Менее 25	0 (0,0)	6 (3,8)
25-35	75 (96,2)	154 (96,2)
Более 35	3 (3,8)	0 (0,0)

При изучении длительности менструального цикла достоверных отличий выявлено не было. Средняя продолжительность цикла в группах варьировалась от 28 до 35 дней.

Таблица 21 - Структура гинекологических заболеваний у пациенток в исследуемых подгруппах, %

Нозологические формы	Группа 1В, n (%)	Группа 2В, n (%)
Эрозия шейки матки	28 (35,9)	73 (45,6)
Кандидоз	5 (6,4)	15 (9,4)
Миома матки	10 (12,8)	3 (1,9)
Хронический эндометрит	0 (0,0)	1 (0,6)
Кисты яичников	3 (3,8)	0 (0,0)
Хронический сальпингоофорит	4 (5,1)	4 (2,5)
Дисфункция яичников	3 (3,8)	5 (3,1)
Бесплодие I и II	4 (5,1)	2 (1,3)

Среди гинекологических заболеваний при поздней форме задержки роста плода следует отметить более высокую частоту миомы матки 12,8% (OR=7,7; CI=2,1-28,9) и бесплодия 5,1% (OR=1,0; CI=0,1-11,5). По другим нозологиям достоверных различий в данных подгруппах не выявлено.

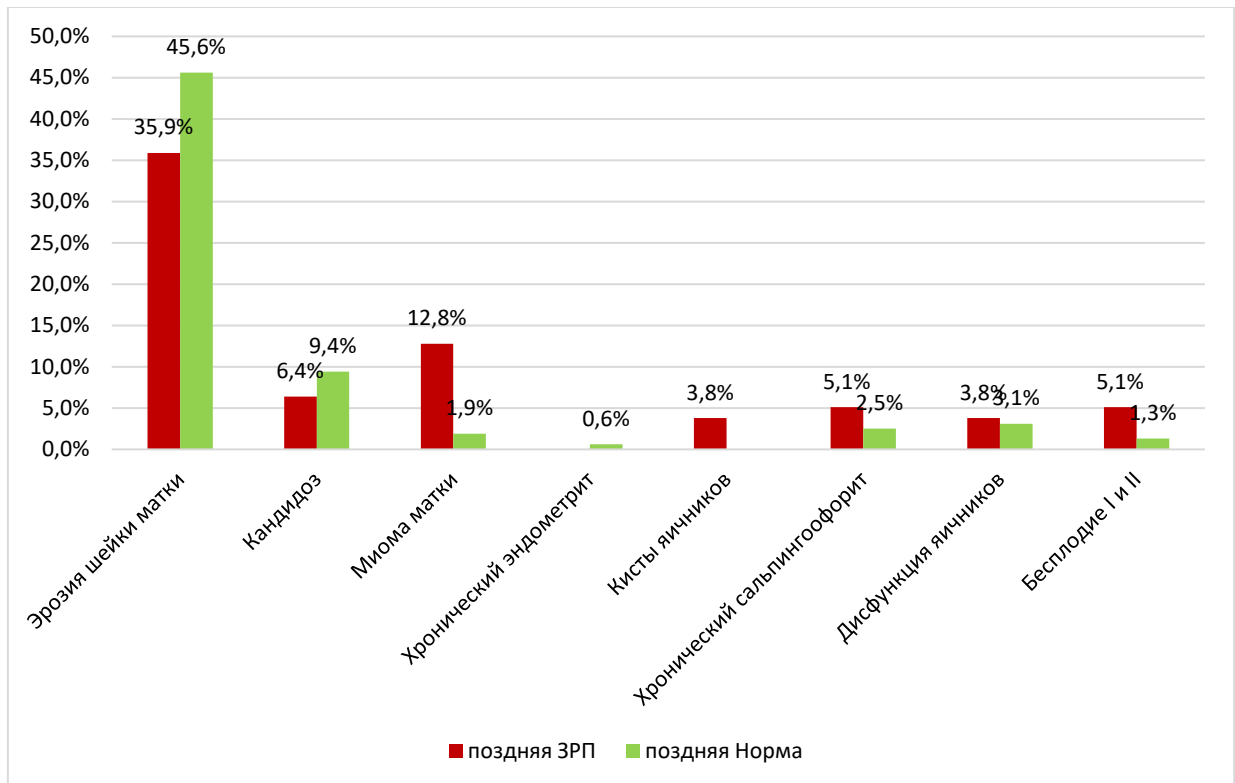


Рисунок 11. Структура гинекологических заболеваний у обследуемых женщин

При анализе инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы достоверных отличий выявлено не было. Частота уреоплазмоза составила – 7,7% (OR=0,8; CI=0,3-2,0). Хламидиоз встречался у 3,8% (OR=0,8; CI=0,2-3,0), ВПЧ – 5,1% (OR=2,1; CI=0,5-8,7) и микоплазмоз в 3,8 % случаев (OR=2,1; CI=0,4-10,6). Данные представлены на рисунке 12.

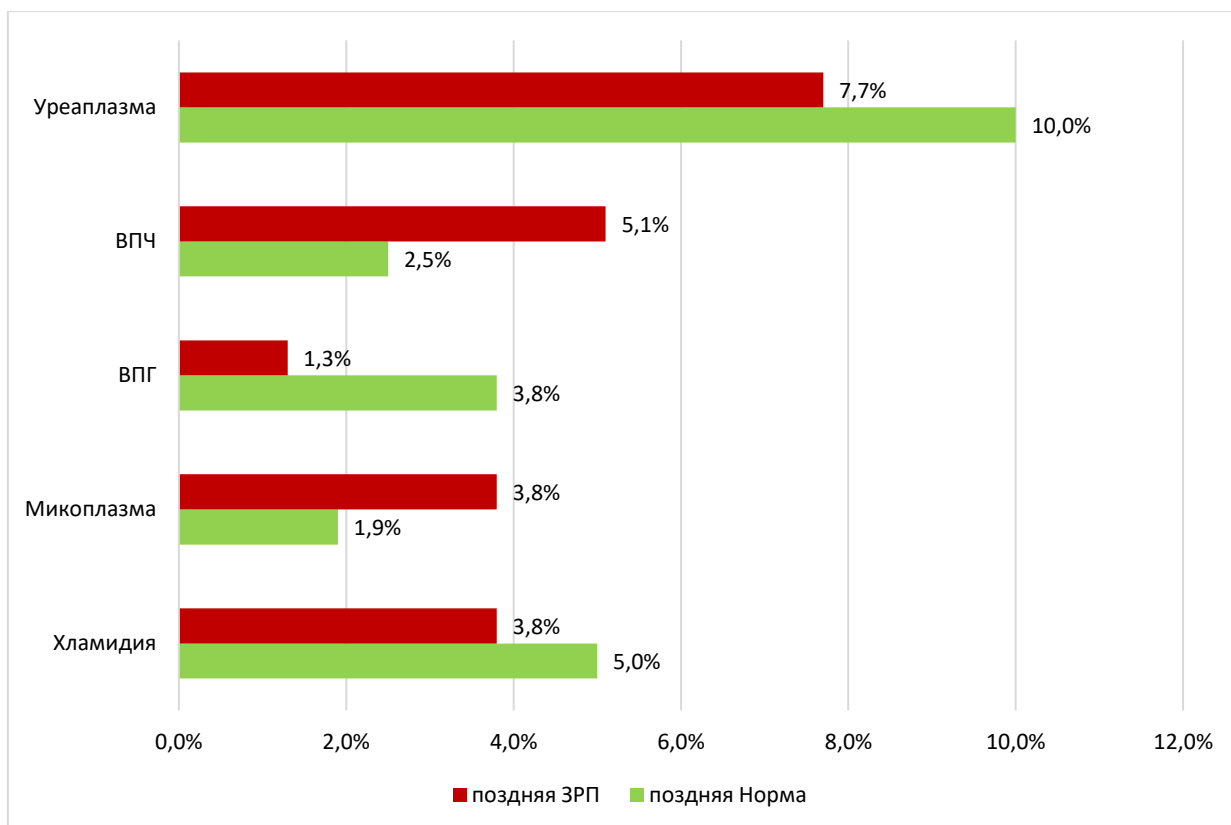


Рисунок 12. Спектр возбудителей, выделенных при обследовании органов мочеполовой системы в группах

3.4. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода

Был произведен анализ состояния здоровья пациентов с ранней и поздней формой задержки роста плода, а также изучены особенности соматического и гинекологического анамнеза в данной группе.

При анализе перенесенных детских инфекционных заболеваний, пациентки с ранней формой задержки роста плода чаще перенесли бронхит 19% (OR=0,1; CI=0,01-0,6). В то время как, у пациенток с поздней формой задержки роста плода выявлено, увеличение частоты краснухи 48,7% (OR=1,5; CI=0,6-4,1). Структура детских инфекционных заболеваний представлена в таблице 22.

Таблица 22 - Структура детских инфекционных заболеваний

Заболевания	Группа 1А, n (%)	Группа 1В, n (%)
-------------	------------------	------------------

Корь	2 (9,5)	7 (9,0)
Краснуха	8 (38,1)	38 (48,7)
Ветряная оспа	17 (81,0)	60 (76,9)
Скарлатина	0 (0,0)	2 (2,6)
Паротит	1 (4,8)	4 (5,1)
Коклюш	0 (0,0)	2 (2,6)
ОРЗ	13 (61,9)	50 (64,1)
Грипп	4 (19,0)	16 (20,5)
Ангина	4 (19,0)	14 (17,9)
Бронхит	4 (19,0)	1 (1,3)
Пневмония	1 (4,8)	4 (5,1)

Так же в ходе исследования был изучен наследственный анамнез у пациенток в изучаемых группах. Было выявлено, что близкие родственники беременных с ранней формой задержки роста плода чаще имели в анамнезе такие заболевания как: сахарный диабет 2 типа 28,6% (OR=0,6; CI=0,2-1,8) и заболевания сердечно-сосудистой системы 23,8% (OR=0,5; CI=0,2-1,6).

Особый интерес представлял анализ частоты и структуры соматической патологии у пациенток изучаемых подгрупп, которая представлена в таблице 23.

Таблица 23 - Структура соматических заболеваний пациенток с задержкой роста плода, %

Нозологические формы	Группа 1А, n (%)	Группа 1В, n (%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5 (23,8)	9 (11,7)
Заболевания органов дыхания	3 (14,4)	4 (5,1)
Заболевания ЛОР-органов	3 (14,4)	13 (16,7)
Миопия различной степени	5 (23,8)	26 (33,4)
Заболевания органов пищеварения	6 (28,7)	19 (24,3)
Заболевания мочевыделительной системы	8 (38,1)	17 (21,9)
Заболевания ЦНС	1 (4,8)	4 (5,2)

Варикозная болезнь вен	2 (9,5)	4 (5,2)
Заболевания молочной железы	3 (14,3)	1 (1,3)

В структуре соматической патологии установлено, статистически значимые более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы 23,8% и превалирование заболеваний органов дыхания 14,4% и молочной железы 14,3% при ранней форме задержки роста плода. В то же время следует отметить, что при поздней форме задержки роста плода имела место тенденция к увеличению частоты заболевания органов пищеварения 24,3%, мочевыделительной системы 21,9%, варикозной болезни вен 5,2% и миопии различной степени 33,4%. Достоверных различий в частоте перенесенных детских инфекций между группами не выявлено.

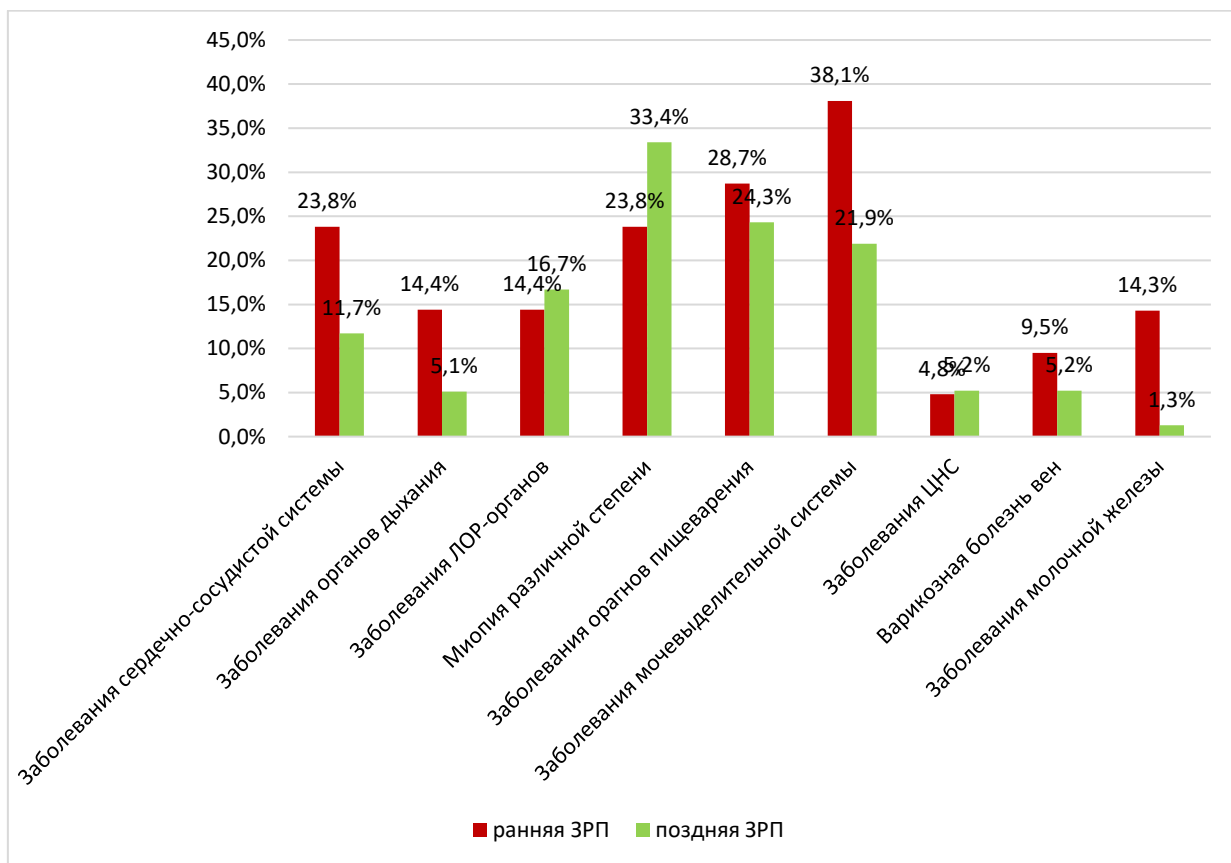


Рисунок 13. Частота встречаемости соматических заболеваний

С целью изучения состояния репродуктивного здоровья женщин, вошедших в данное исследование, был произведен анализ акушерско-гинекологического анамнеза.

Средний возраст наступления менархе у пациенток с ранней формой задержки плода был ниже по сравнению с поздней формой задержки роста плода $12,2 \pm 1,4$ и $13,1 \pm 1,9$ соответственно. Также стоит отметить, что в характере менструального цикла достоверных отличий не выявлено. Распределение данных о возрасте наступления менархе и особенности менструального цикла представлены в таблицах 24 и 25.

Таблица 24 - Характеристика менархе у обследованных женщин, %

Возраст менархе, лет	Группа 1А, n (%)	Группа 1В, n (%)
До 12 лет	3 (14,3)	7 (9,0)
12 – 14 лет	16 (76,2)	66 (84,6)
15 лет и более	2 (9,5)	5 (6,4)

Таблица 25 - Характеристика продолжительности менструального цикла у пациенток в изучаемых группах, %

Длительность менструального цикла, дни	Группа 1А, n (%)	Группа 1В, n (%)
Менее 25	0 (0,0)	0 (0,0)
25-35	21 (100)	75 (96,2)
Более 35	0 (0,0)	3 (3,8)

При изучении длительности менструального цикла достоверных отличий не выявлено. Средняя продолжительность цикла в группах варьировалась от 28 до 32 дней.

Таблица 26 - Структура гинекологических заболеваний у пациенток с задержкой роста плода, %

Нозологические формы	Группа 1А, n (%)	Группа 1В, n (%)
Эрозия шейки матки	5 (23,8)	28 (35,9)
Кандидоз	0 (0,0)	5 (6,4)
Миома матки	4 (19,0)	10 (12,8)
Хронический эндометрит	1 (4,8)	0 (0,0)
Кисты яичников	0 (0,0)	3 (3,8)
Хронический сальпингоофорит	0 (0,0)	4 (5,1)
Дисфункция яичников	0 (0,0)	3 (3,8)

Бесплодие I и II	1 (4,8)	4 (5,1)
------------------	---------	---------

В структуре гинекологической заболеваемости следует отметить прева-лирование миомы матки 19,0% и хронического эндометрита 4,8% у пациен-ток с ранней формой задержкой роста плода. В то время как у пациенток с поздней формой задержкой роста плода отмечается увеличение хронического сальпингоофорита 5,1%.

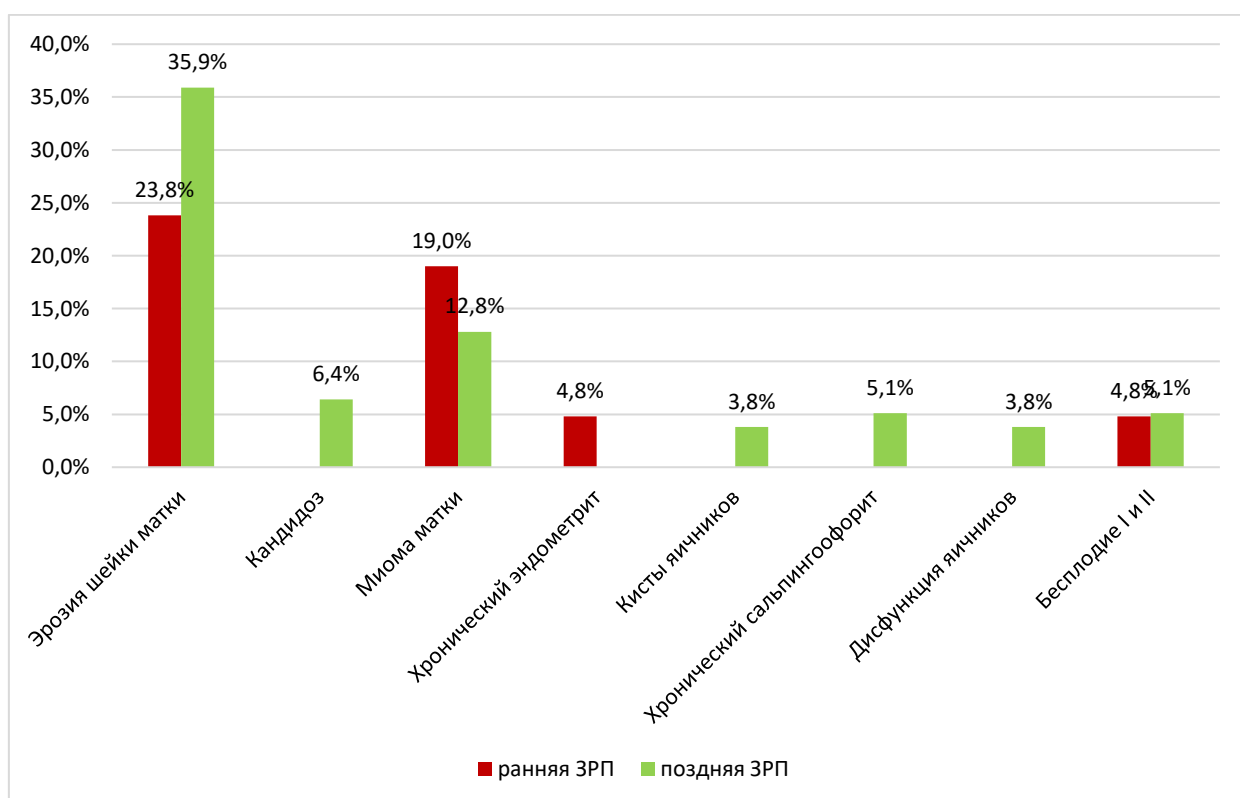


Рисунок 14. Структура гинекологических заболеваний у обследуемых жен-щин

При анализе инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы достоверных отличий не выявлено. Частота уреаплазмоза составила – 9,5%, хламидиоз встречался у 4,8%, ВПЧ – 4,8% (OR=2,1; CI=0,5-8,7) у па-циенток с ранней формой задержки плода. В то время как у пациенток с поздней формой задержки роста плода, было выявлено увеличение частоты

микоплазма 3,8%, ВПЧ – 5,1%, уреоплазма 7,7%. Данные представлены на рисунке 15.

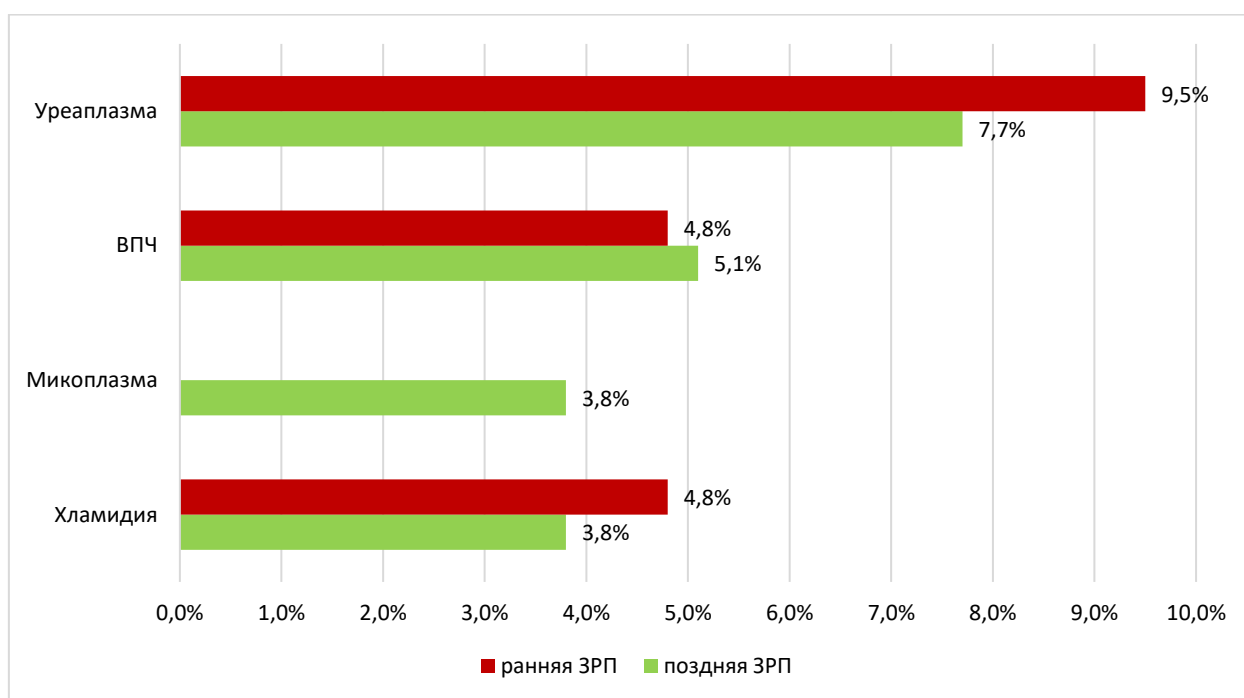


Рисунок 15. Спектр возбудителей, выделенных при обследовании органов мочеполовой системы в группах

В структуре соматической заболеваемости было отмечено, что у пациенток с ранней формой задержки роста плода было выявлено более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой патологии 19,0% и органов дыхания 14,3%, в отличие от пациенток в подгруппе с физиологической протекающей беременностью.

Однако, учитывая различный генез данной патологии, особый интерес представлял корреляционный анализ. Согласно результатам корреляционного анализа установлено, что поздняя задержка роста плода была ассоциирована с нарушением менструального цикла ($R=0,21$, $p<0,01$), наличием эндометриодных кист ($R=0,26$, $p<0,05$), миомой матки ($R=0,29$, $p<0,01$), хроническим холециститом ($R=0,20$, $p<0,01$), дискинезией желчевыводящих путей ($R=0,22$, $p<0,01$) и самопроизвольных выкидышей ($R=0,31$, $p<0,05$). Ранняя форма задержки роста плода была ассоциирована с возрастом женщин ($R=0,25$, $p<0,01$), миомой матки ($R=0,31$, $p<0,05$), хронического бронхита

($R=0,24$, $p<0,05$), бронхиальной астмы ($R=0,21$, $p<0,05$), артериальной гипертензией ($R=0,42$, $p<0,01$), хронического пиелонефрита ($R=0,24$, $p<0,01$), антенатальной гибелью плода ($R=0,42$, $p<0,01$) и неразвивающейся беременностью ($R=0,24$, $p<0,05$). Факторы риска задержки роста плода представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Факторы риска задержки роста плода

Факторы риска	ЗРП ранняя	ЗРП поздняя
Нарушение менструального цикла	-	$R=0,21$, $p<0,01$
Миома матки	$R=0,31$, $p<0,05$	$R=0,29$, $p<0,01$
Эндометриозные кисты	-	$R=0,26$, $p<0,05$
Хронический бронхит	$R=0,24$, $p<0,05$	-
Бронхиальная астма	$R=0,21$, $p<0,05$	-
Хронический пиелонефрит	$R=0,24$, $p<0,01$	-
Дискинезия желчевыводящих путей	-	$R=0,22$, $p<0,01$
Хронический холецистит	-	$R=0,20$, $p<0,01$
Артериальная гипертензия	$R=0,42$, $p<0,01$	-
Антенатальная гибель плода	$R=0,42$, $p<0,01$	-
Неразвивающаяся беременность	$R=0,24$, $p<0,05$	-
Самопроизвольный выкидыш	-	$R=0,31$, $p<0,05$

Кроме того, отмечена тенденция к высокой частоте ассоциации задержки роста плода с миомой матки и хроническим эндометритом у пациенток. Принимая во внимание различный генез формирования ранней и поздней форм задержки роста плода, аналогично преэклампсии, которая основная роль отводится нарушению инвазии трофобласта, по-видимому наличие миомы матки и хронического эндометрита могут являться неблагоприятным фоном, способствующим нарушению инвазии трофобласта и последующей плацентации, приводящим к формированию ранней формы задержки роста плода. В то время как, поздняя форма задержки роста плода связана с системным воспалительным ответом, нарушением иммунологической толерантности, а

именно наличие хронического сальпингоофорита, то есть наличие хронического воспалительного процесса, по-видимому, тоже подтверждает генез различных форм задержки роста плода.

Глава 4. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Течение и исходы беременности

Принимая во внимание значимость течения беременности и ее осложнений в формировании задержки роста плода, нами были проанализированы акушерские исходы в изучаемых группах.

При изучении течения I триместра настоящей беременности у пациенток достоверно чаще отмечалась угроза прерывания беременности 39,7% (OR=1,3; CI=1,7-2,8). Анемия беременных выявлялась в 3,4% случаев (OR=2,5; CI=1,2-27,9) и острые респираторные заболевания в 12,1% случаев (OR=4,7; CI=0,9-23,4). Стоит отметить, что в основной группе токсикоз легкой степени тяжести встречался реже, чем в группе сравнения 27,6% (OR=0,5; CI=0,3-1,2). Остальные осложнения не имели значимых отличий по группам. Осложнения 1-го триместра беременности представлены на рисунке 16.

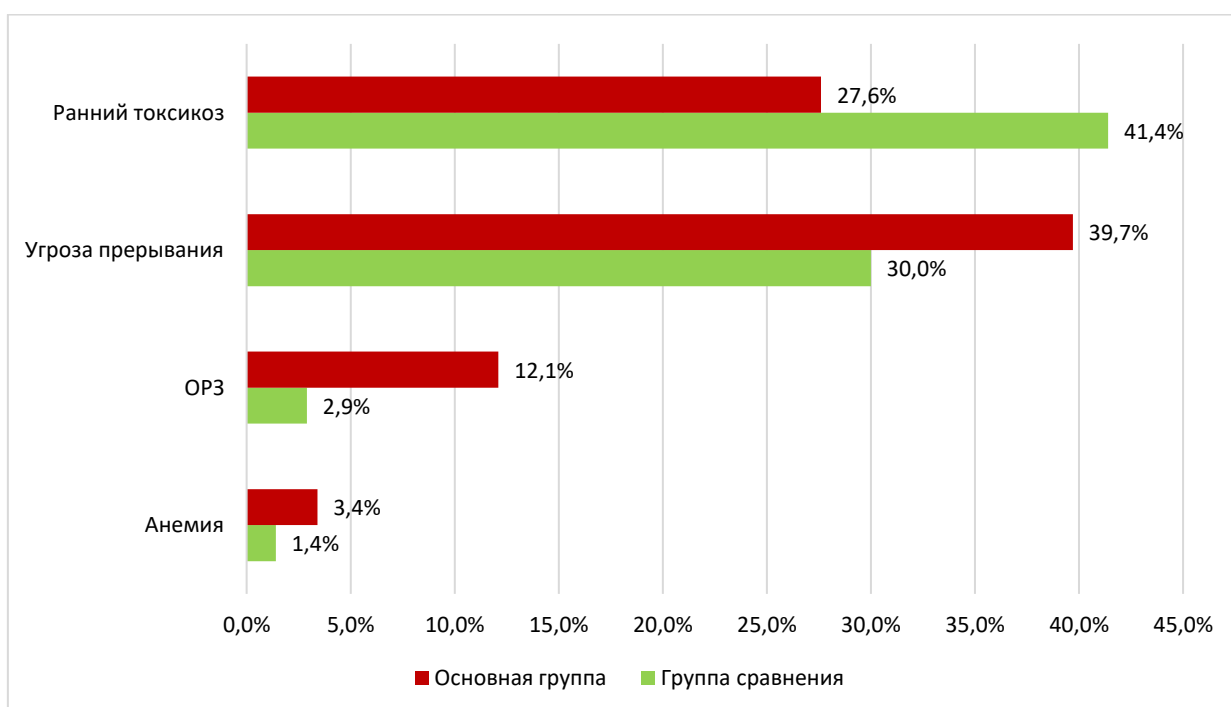


Рисунок 16. Особенности течения I триместра беременности

Анализ течения II триместра выявил достоверное отличие угрозы прерывания беременности, частота которой составила 25,9% (OR=3,1; CI=1,2-8,3), с переходом в ИЦН, частота которой составил 6,9 % случаев (OR=5,1; CI=0,6-47,1), с последующей хирургической коррекцией. Отмечалось, что диагноз плацентарная недостаточность и задержка роста плода был поставлен только в основной группе и составил 8,6% и 5,2% соответственно.

Также, в основной группе чаще выявлялась анемия беременных – 15,5% (OR=3,1; CI=0,9-10,4), острые респираторные заболевания - 12,1% (OR=3,1; CI=0,8-12,4) с повышением температуры тела в 8,6% случаев (OR=3,2; CI=0,6-17,2). Остальные различия не являлись статистически значимыми. Кольпит беременных в обеих группах выявлялся с одинаковой частотой – 1,7% случаев (OR=1,2; CI=0,1-20,8). Осложнения II триместра беременности представлены на рисунке 17.

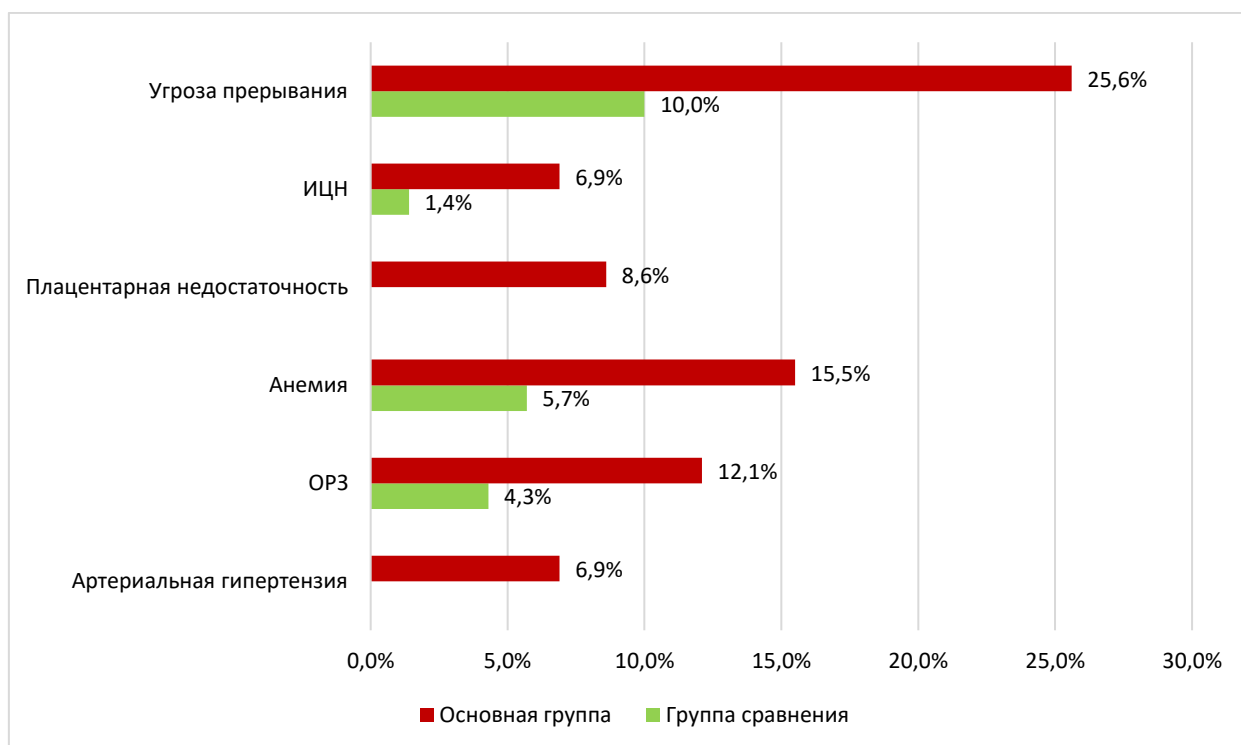


Рисунок 17. Особенности течения II триместра беременности

Более информативным для данного исследования явился анализ III триместра беременности. Достоверно чаще отмечается высокая частота угрозы

преждевременных родов – 20,7% (OR=3,4; CI=1,2-10,3), плацентарной недостаточности – 20,7% (OR=18; CI=2,7-143,2) и отеков беременных – 17,2% (OR=3,4; CI=1,1-11,6). Стоит отметить, что установленный антенатально диагноз задержки роста плода и преэклампсии отмечались только в основной группе, и составила 29,3% и 6,9% соответственно. Частота гестационной артериальной гипертензии составила 3,4%, кандидоза – 3,4%, единственной артерии пуповины и маловодия по данным УЗИ – 1,7% и 1,7% соответственно и обострения генитального герпеса в 1,7% случаев отмечалось только в основной группе. Также выявлено, что анемия беременных и острые респираторные заболевания в обеих группах встречались практически в одинаковом количестве – 12,1% (OR=0,9; CI=0,3-2,7) и 3,4% (OR=1,2; CI=0,2-8,9). Данные представлены на рисунке 18.

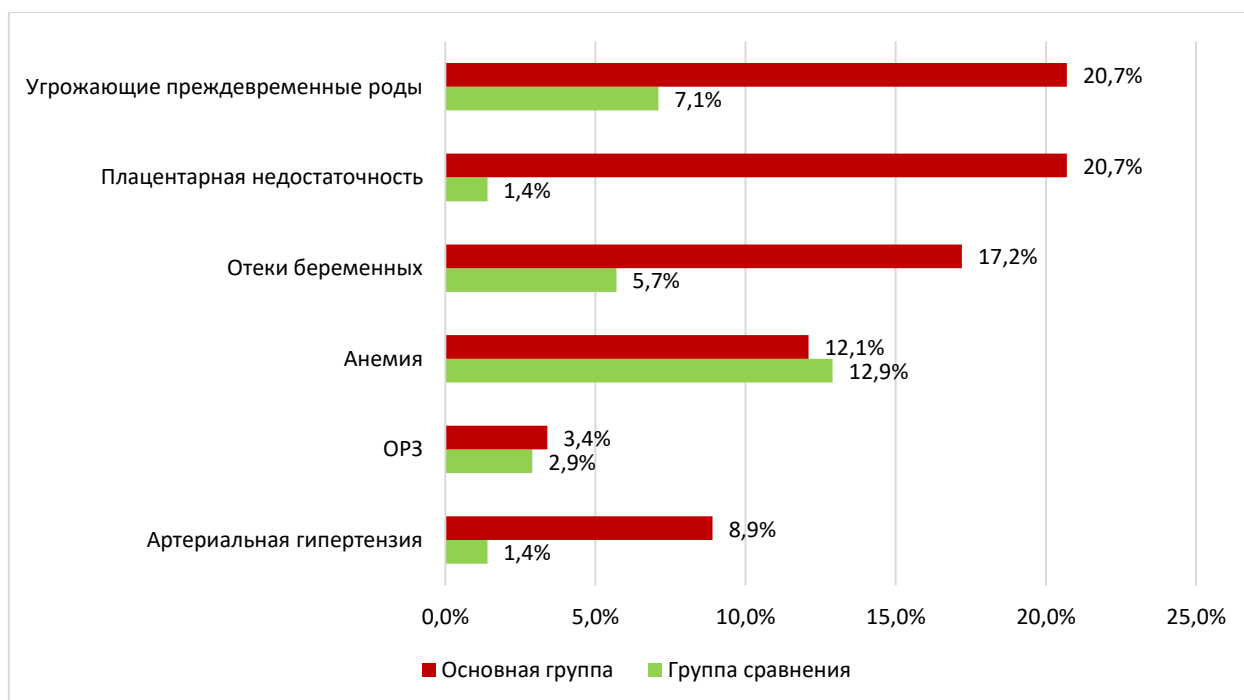


Рисунок 18. Особенности течения III триместра беременности

При изучении сроков родоразрешения выявлено, что в основной группе срок составил 36 недель 6 дней, а в группе сравнения 39 недель 3 дня. Большинство пациенток основной группы были родоразрешены путем операции кесарева сечения, частота которой составляет 58,6% (OR=1,9; CI=0,9-3,8). Была проанализирована структура родоразрешения. Стоит также отметить,

что частота экстренных операций в основной группе выше – 31,0% (OR=1,5; CI=1,1-5,9). Структура методов родоразрешения представлена на рисунке 19.

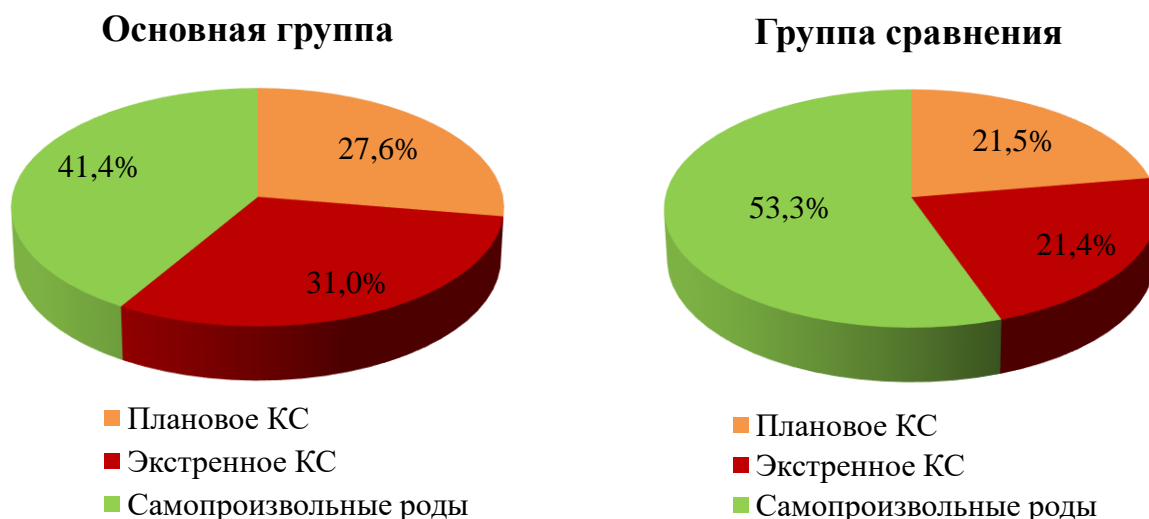


Рисунок 19. Структура методов родоразрешения

При анализе самопроизвольных родов были получены следующие результаты: средняя длительность периодов родов в основной группе составили 11 ч 50 мин, 22 мин и 12 мин, а в группе сравнения 10 ч 40 мин, 20 мин и 10 мин соответственно.

Был произведен анализ оперативного родоразрешения и достоверных отличий не выявлено. В структуре показаний рубец на матке, после оперативных родов, составил 20,7% (OR=1,4; CI=0,6-3,5), миопия различной степени тяжести и её осложнения - 5,2% (OR=1,2; CI=0,2-6,3), острая гипоксия плода – 3,4% (OR=0,4; CI=0,1-2,0), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - 1,7% (OR=1,2; CI=0,1-19,8), начало регулярной родовой деятельности – 6,9% (OR=1,2; CI=0,3-5,2) и преждевременное излитие околоплодных вод – 3,4% (OR=0,8; CI=0,2-4,9). Такие показания как ухудшение состояния плода 15,5%, умеренная и тяжелая преэклампсия –

6,9% и 5,2% соответственно, выявлялись только в основной группе. Структура показаний к оперативному родоразрешению представлена на рисунке 20.



Рисунок 20. Структура показаний к оперативному родоразрешению в изучаемых группах

Изучение послеродового периода в группах также не выявило значимых различий. Было отмечено, что средний объем кровопотери в основной группе составлял 609 ± 164 мл, в группе сравнения - 593 ± 103 мл. Случаев послеоперационных осложнений, как в раннем, так и в позднем послеродовом периодах выявлено не было.

4.2. Течение и исходы беременности у пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода

При изучении I первого триместра настоящей беременности у пациенток достоверных отличий не выявлено. Стоит отметить, что в подгруппе с ранней формой задержки роста плода чаще встречалась частота токсикоза легкой степени 38,1% (OR=0,8; CI=0,3-2,1). В то время как в подгруппе с поздней

формой задержки роста плода выявлено увеличение частоты острых респираторных заболеваний 10,3% (OR=2,3; CI=0,3-19,4) с подъемом температуры тела в 3,8% случаев. Обострение хронического цистита и токсикоза средней степени были отмечены только в подгруппе с поздней формой задержки роста плода и составили 2,6% и 3,8% соответственно. Остальные осложнения не имели значимых отличий по подгруппам. Осложнения 1-го триместра беременности представлены на рисунке 21.

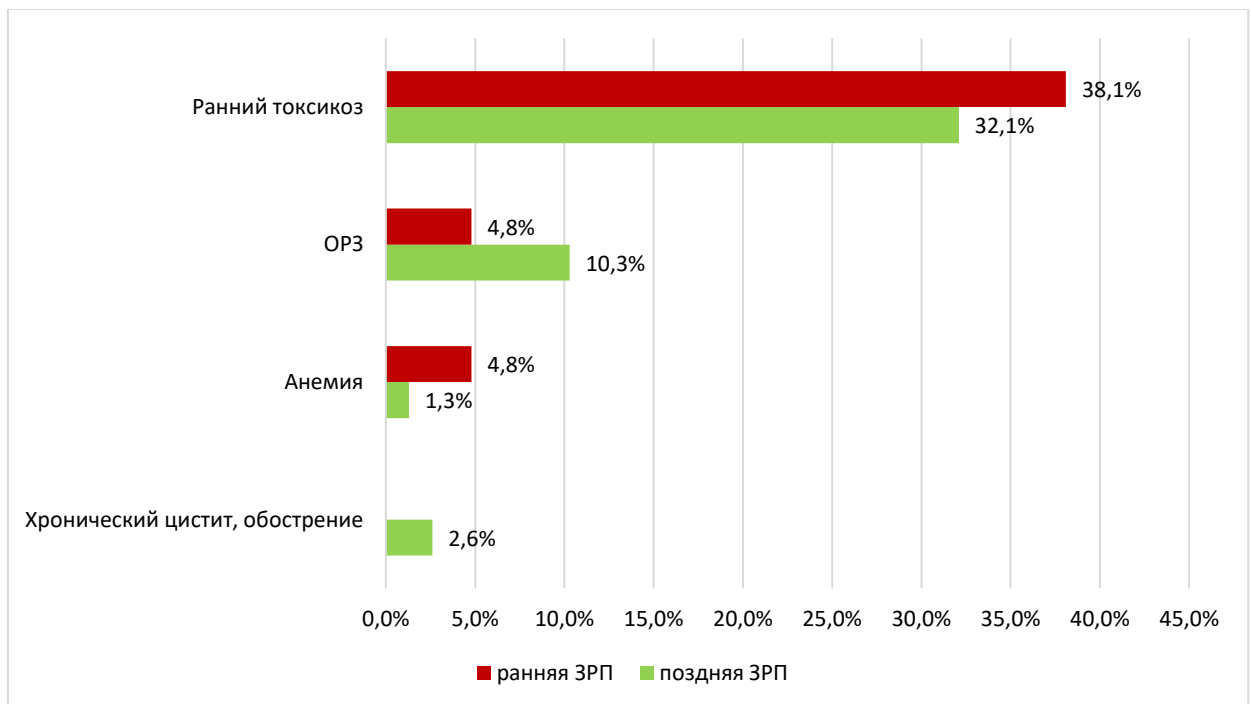


Рисунок 21. Особенности течения I триместра беременности

Анализ течения II триместра в подгруппе с поздней формой задержки роста плода выявил, что угроза прерывания беременности встречалась в 28,2% (OR=1,6; CI=0,4-3,8), с переходом в ИЦН, процент развития которой составил 7,7 % случаев. Так же было отмечено увеличение частоты подъема артериального давления 28,6% (OR=0,04; CI=0,1-0,3) в подгруппе с ранней формой задержки роста плода. В то время как, острые респираторные заболевания 15,4% и гестационный пиелонефрит 1,3% встречались только в подгруппе с поздней формой задержки роста плода. Отмечалось, что диагноз плацентарная недостаточность и задержка роста плода чаще был поставлен в

подгруппе с ранней формой задержки роста плода и составил 23,8% и 23,8% соответственно.

Остальные различия не являлись статистически значимыми. Анемия беременных встречалась в 10,3% случаев ($OR=1,1$; $CI=0,2-5,5$) в обеих группах. Осложнения II триместра беременности представлены на рисунке 22.

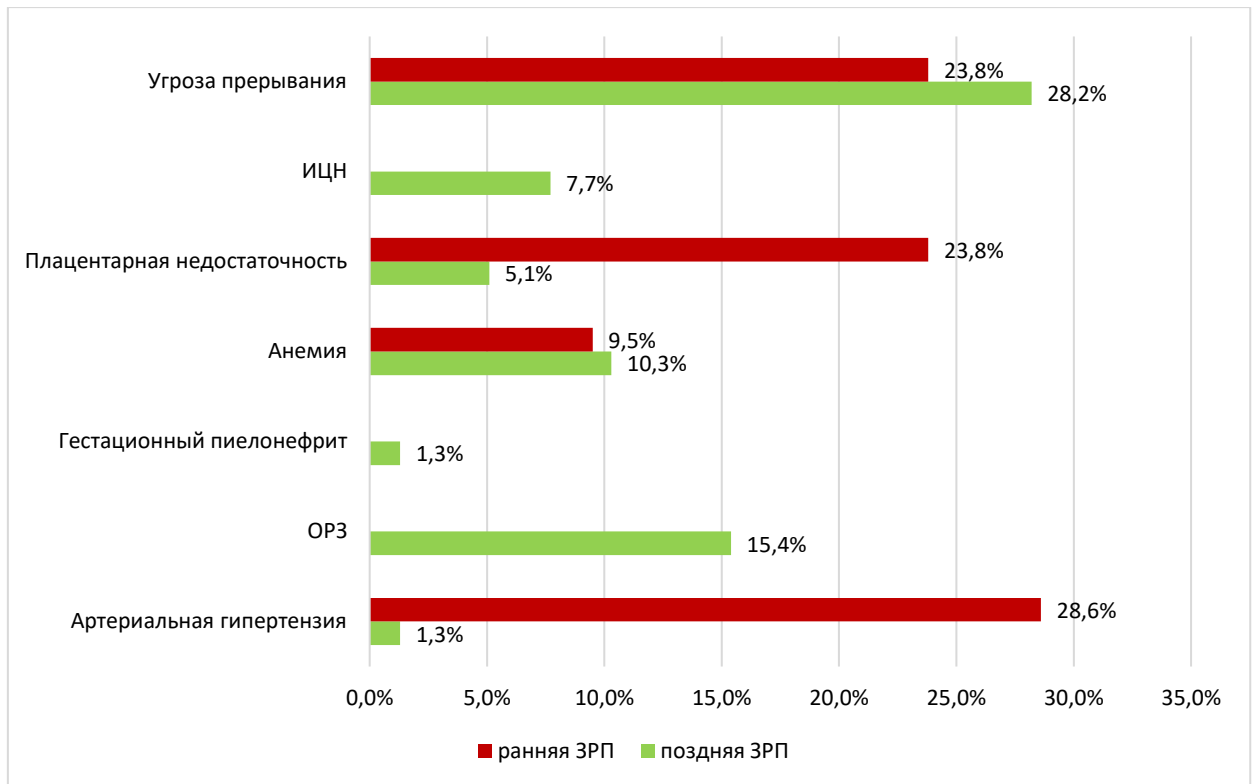


Рисунок 22. Особенности течения II триместра беременности

При изучении III триместра у пациенток вошедших в данное исследование, выявлено, что диагноз задержка роста плода 38,1% ($OR=0,7$; $CI=0,3-2,0$), плацентарная недостаточность 28,6% ($OR=0,5$; $CI=0,2-1,6$), преэклампсия 28,6% ($OR=0,3$; $CI=0,1-0,3$) и артериальная гипертензия 23,8% ($OR=0,3$; $CI=0,1-1,0$) встречались чаще в подгруппе с ранней формой задержки роста плода. А такие осложнения как, внутриутробная гипоксия плода 1,3%, острые респираторные заболевания 9,0%, кольпит 2,6% встречались только в подгруппе с поздней формой задержки роста плода.

Также выявлено, что угроза прерывания беременности 23,1% ($OR=1,3$; $CI=0,4-4,3$), анемия беременных 7,7% ($OR=1,7$; $CI=0,2-14,7$) и отеки беремен-

ных 14,3% (OR=0,9; CI=0,2-3,6) в обеих подгруппах встречались практически в одинаковом количестве. Данные представлены на рисунке 23.

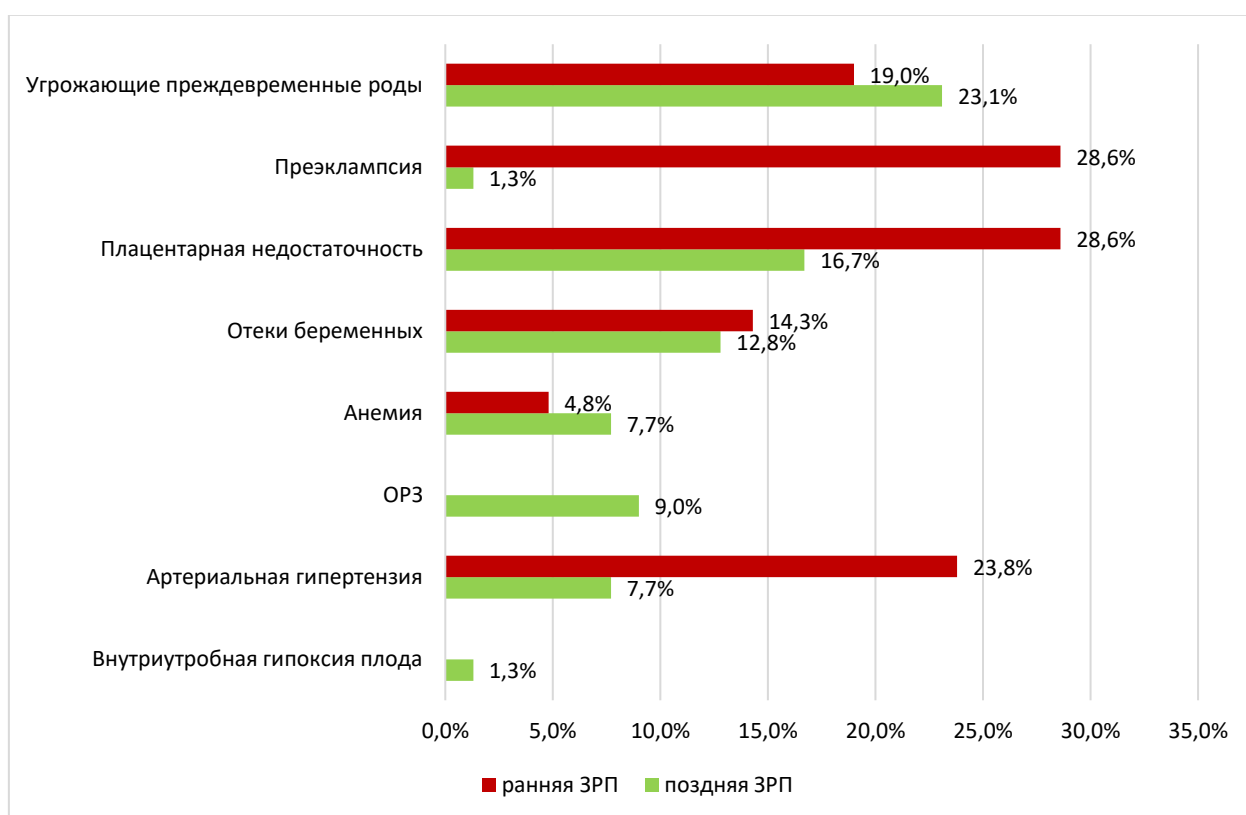


Рисунок 23. Особенности течения III триместра беременности

Принимая во внимание отсутствие достоверных клинических предикторов задержки роста плода, для уточнения значимости функциональных методов диагностики были изучены ряд критериев с учетом ее форм и перинатальных исходов.

Таблица 28 - Показатели доплерометрии

Группы	a.umb (N)	a.ut.d. (N)	a.ut.s. (N)	MCA (N)
Ранняя ЗРП	2,5	2,4	3,0	3,5
Поздняя ЗРП	1,8	1,8	1,9	4,2
Норма	2,0	1,7	1,8	4,6

a.umb - кровоток в пуповинной артерии;

a.ut.d. a.ut.s – правая и левая маточная артерия;

MCA – кровоток в среднемозговой артерии.

Согласно полученных нами данных, было установлено, что при ранней форме задержки роста плода наряду со снижением кровотока в пупочной артерии и усилением кровотока в среднемозговой артерии, свидетельствующим о нарушении состояния плода, отмечалось изменение кровотока в левой маточной артерии, что многими авторами рассматривается неблагоприятный прогностический признак, что и было подтверждено в нашем исследовании. В то время как при поздней форме задержки роста плода такой тенденции не наблюдалось. На фоне нормальных показателей кровотоков в правой и левой маточной артерии, мы отмечали в более поздние сроки, после 34 недель беременности, снижение кровотока в пупочной артерии и усиление кровотока в среднемозговой артерии.

Изменение кровотока в левой маточной артерии при ранней форме задержки роста плода наблюдалось еще и при первых показаниях доплерометрии у беременных женщин вошедших в исследование.

По данным ряда исследователей именно изменение кровотока в маточных артериях является ранним прогностическим признаком задержки роста плода, в то время как изменение в пупочных артериях может регистрироваться на более поздних сроках, и именно более выраженные изменения мы отмечали при ранней форме задержки роста плода. Кроме того выявлено, что в случае ранних изменений в маточных артериях и изменениях среднемозговой артерии у плода имели место наиболее неблагоприятные исходы, в виде асфиксии при рождении, развитии геморрагического синдрома и др.

Как видно из представленных данных ранняя форма задержки роста плода ассоциирована с более выраженными нарушениями показателей доплерометрии, что диктует необходимость изучения фето-плацентарного комплекса для уточнения морфологического субстрата выявленных закономерностей.

При изучении структуры гестационного срока родоразрешения выявлено, что в подгруппе с ранней формой задержки роста плода срок в среднем

составил 31 неделю, а в подгруппе с поздней формой задержки роста плода - 39 недель. Отмечено, что частота родоразрешения путем операции кесарева сечения в подгруппе с ранней формой задержки роста плода выше 61,9% (OR=0,3; CI=0,1-0,7), чем в подгруппе с поздней формой задержки роста плода - 26,9%.

Был произведен анализ оперативных родов, в ходе которого достоверных отличий не выявлено. Однако, такие показания, как рубец на матке после оперативных родов - 14,3% (OR=0,3; CI=0,1-1,3), плацентарная недостаточность - 23,8% (OR=0,3; CI=0,1-1,0), задержка роста плода - 23,8% (OR=0,3; CI=0,1-1,1), неготовность родовых путей - 9,5% (OR=0,3; CI=0,1-1,9) и ухудшение состояния плода - 23,8% (OR=0,3; CI=0,1-1,1) чаще встречались в подгруппе с ранней формой задержки роста плода. Такие показания, как острая гипоксия плода 3,8% и начало первого периода родов - 5,1%, выявлялись только в подгруппе с поздней формой задержки роста плода. Также выявлено, что тазовое предлежание 4,8% (OR=0,5; CI=0,1-6,1), умеренная и тяжелая преэклампсия 4,8% (OR=0,5; CI=0,1-6,1) и 9,5% (OR=0,2; CI=0,1-1,4) соответственно и преждевременное излитие околоплодных вод 9,5% (OR=0,5; CI=0,1-3,1) в обеих подгруппах встречались практически в одинаковом количестве. Структура показаний к оперативному родоразрешению представлена на рисунке 24.



Рисунок 24. Структура показаний к оперативному родоразрешению в изучаемых группах

Изучение послеродового периода в группах также не выявило значимых различий. Было отмечено, что средний объем кровопотери в подгруппе с ранней формой задержки роста плода составлял 631 ± 164 мл, в подгруппе с поздней формой задержки роста плода - 590 ± 103 мл. Случаев послеоперационных осложнений, как в раннем, так и в позднем послеродовом периодах выявлено не было.

4.3. Анализ неонатального периода пациенток основной группы и группы сравнения

По данным литературы у пациенток с задержкой роста плода дети рождаются с низкими массо-ростовыми показателями. Учитывая это, нами произведен анализ раннего неонатального периода. Средний вес детей при рождении в основной группе составил $2219 \pm 102,4$ г, против $3343 \pm 160,7$ г. Сред-

ний рост при рождении в основной группе составил 46 см в группе сравнения 51 см. В основной группе медиана балльной оценки по шкале Апгар составила на первой минуте жизни 7 баллов, на пятой минуте – 8 баллов. Медиана показателя состояния при рождении по шкале Апгар в группе сравнения составила на первой минуте 8 баллов, на пятой минуте составила 9 баллов. В ходе работы, был проведен анализ рожденных детей по полу. Отмечалось, что в основной группе преобладали девочки 62,1% с соответственно 37,9% мальчики. В то время как, в группе сравнения достоверных отличий выявлено не было: девочек - 55,7%, мальчиков - 44,3%. Следует отметить, что в основной группе достоверно чаще был поставлен диагноз маловесный к сроку гестации и составил 91,4% (OR=137,8; CI=37,9-501,4), а в группе сравнения – 7,1%.

В структуре неонатальной заболеваемости отмечалось, что достоверно отличалась частота признаков врожденной пневмонии в основной группе – 13,8% (OR=5,4; CI=1,1-26,7) и гипербилирубинемия новорожденных – 15,5% (OR=12,7; CI=1,6-103,3). Также в основной группе преобладал респираторный дистресс синдром – 12,1% против 1,4% (OR=9,5; CI=1,1-79,4). Другие показания статистически были не значимы. Однако, у детей женщин основной группы чаще выявляли неонатальную желтуху – 3,4% (OR=0,3; CI=0,1-1,6), асфиксию легкой степени – 13,8% (OR=1,7; CI=0,6-68,2), асфиксию средней степени – 10,3% (OR=7,8; CI=0,9-68,2), ДВС синдром – 6,9% (OR=5,1; CI=0,6-47,1), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1 степени – 6,9% (OR=5,1; CI=1,6-47,1), транзиторное тахипное – 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2), гемолитическую болезнь по системе Rh – 1,7% (OR=0,6; CI=0,1-6,8), тромбоцитопению – 1,7% (OR=1,2; CI=0,1-19,8), кровоизлияние в кожу – 1,7% (OR=1,2; CI=0,1-19,8) и кефалогематому – 1,7% (OR=0,6; CI=0,1-6,8). По мимо этого, у детей рожденных в основной группе диагностировали анемию новорожденных 10,3%, очень низкую массу тела при рождении 6,9%, экстремально низкую массу при рождении 5,2%, врожденный сепсис 5,2%,

внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени 3,4%, конъюгационную желтуха 3,4%, полицитемию 1,7% и некротический энтероколит 1,7%. Данные представлены на рисунке 25.

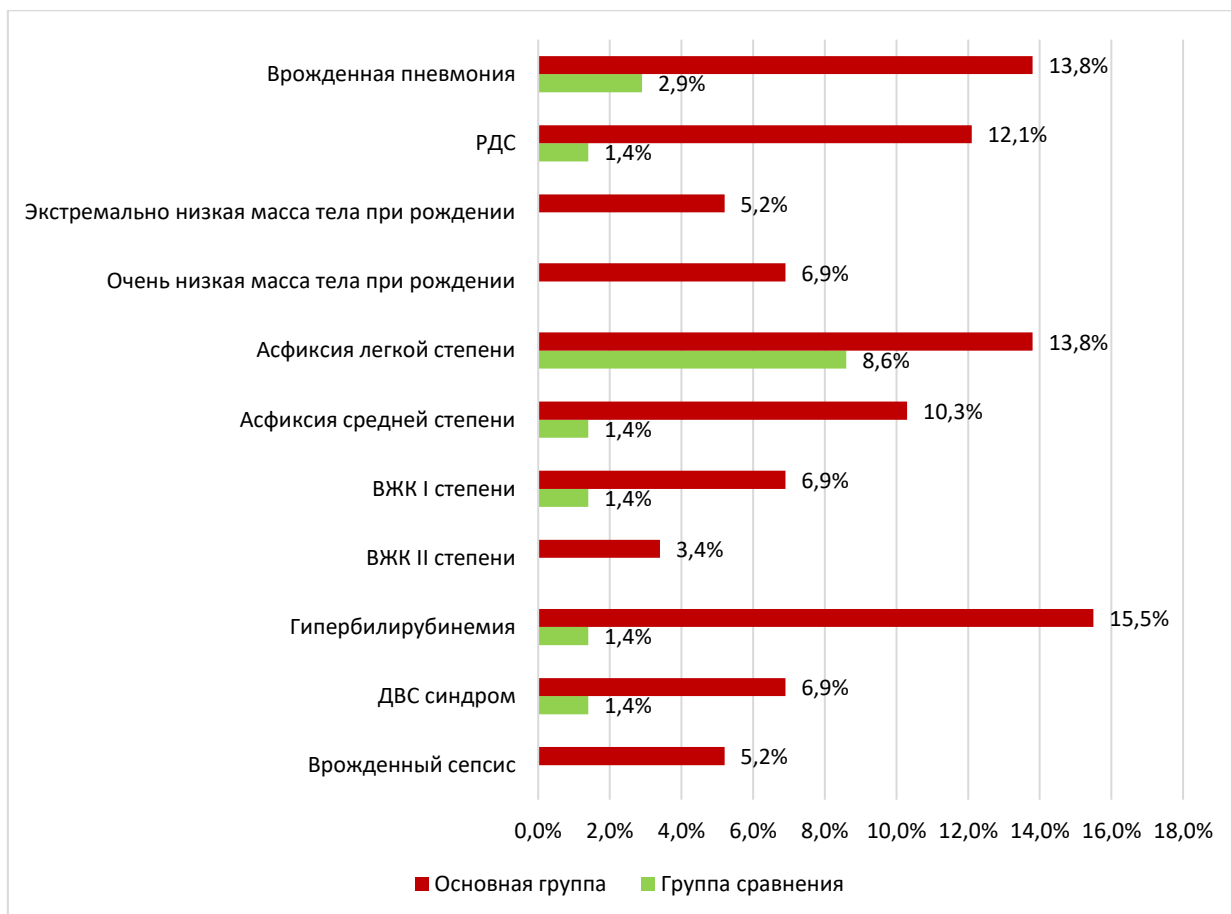


Рисунок 25. Особенности течения раннего неонатального периода

В подавляющем большинстве, дети рожденные в основной группе, были выписаны на 15 сутки жизни, а дети в группе сравнения на 5 сутки жизни. Таким образом, пациентки с задержкой роста плода имеют более высокую частоту неонатальных осложнений.

4.4. Анализ неонатального периода пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода

Проанализировав полученные результаты неонатального периода с ранней и поздней формой задержки роста плода, было выявлено, что вес детей, рожденных с диагнозом ранней формой задержки роста плода при рождении

составил $1241 \pm 98,7$ г, в то время как с поздней задержкой плода $2465 \pm 103,5$ г. Средний рост при рождении в подгруппе с ранней формой задержки роста плода составил 37 см, а в подгруппе с поздней формой задержки роста плода 48 см. В подгруппе 1А медиана балльной оценки по шкале Апгар составила на первой минуте жизни 6 баллов, на пятой минуте – 7 баллов. Медиана показателя состояния при рождении по шкале Апгар в подгруппе 1В составила на первой минуте 8 баллов, на пятой минуте составила 9 баллов.

В ходе работы, был проведен анализ неонатальной заболеваемости, отмечалось что достоверно отличалась частота признаков врожденной пневмонии в подгруппе с ранней формой задержки роста плода составила 61,9% (OR=0,03; CI=0,01-0,2), респираторный дистресс синдром – 42,9% (OR=0,1; CI=0,01-0,2), гипербилирубинемия новорожденных – 57,1% (OR=0,02; CI=0,0-0,1) и внутрижелудочковые кровоизлияния I степени – 23,8% (OR=0,04; CI=0,0-0,4). Также в подгруппе 1А преобладала анемия новорожденных – 52,4% против 1,3% и асфиксия легкой степени – 23,8% против 9,0%. Другие показания статистически были не значимы. Частота таких заболеваний как: экстремально низкая масса тела при рождении – 28,6%, очень низкая масса тела при рождении – 23,8%, асфиксия средней степени – 14,3%, транзиторное тахипноэ – 9,5%, кровоизлияние в кожу – 9,5% и полицитемия 9,5% чаще встречались в подгруппе с ранней формой задержки роста плода. Однако, кефалогематома – 2,6%, гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору – 1,3% и срыгивание новорожденных – 1,3% встречались у детей только в подгруппе с поздней формой задержки роста плода. Данные представлены на рисунке 26.

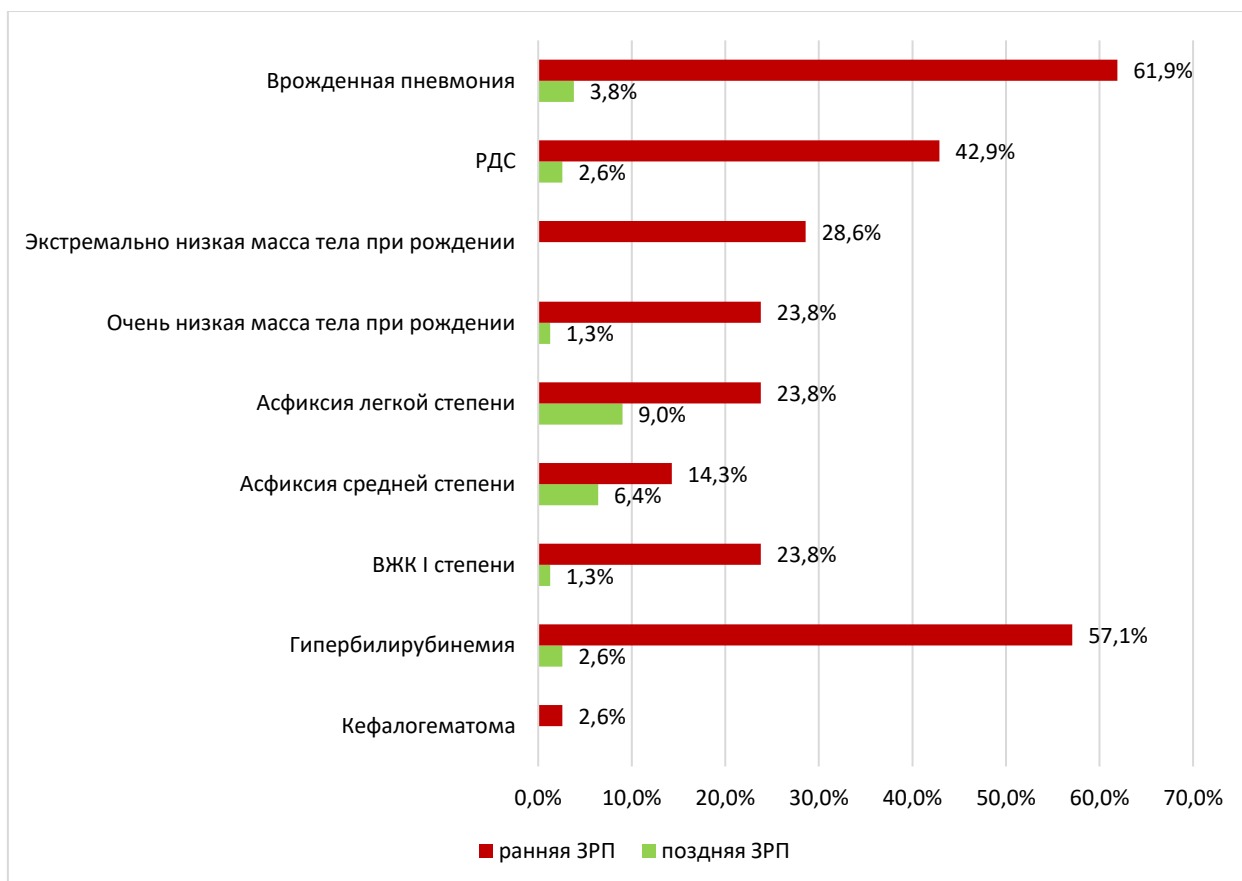


Рисунок 26. Особенности течения раннего неонатального периода при ранней и поздней задержке роста плода

Дети, рожденные в подгруппе с ранней формой задержки роста плода, были выписаны на 38 сутки жизни, а дети в подгруппе с поздней формой задержки роста плода на 7 сутки жизни. Таким образом, дети рожденных в подгруппе с ранней формой задержки роста плода имеют более высокую частоту неонатальных осложнений.

Таким образом, анализ клинической характеристики и течения беременности показал значимость predisposing неблагоприятных материнских факторов в развитии задержки роста плода в виде высокого инфекционного индекса, наличия анемии, отягощенного акушерского анамнеза и др. В тоже время, несмотря на достаточную информативность антенатальной диагностики данной патологии с использованием функциональных методов исследования обосновывает необходимость проведения исследований по выявлению неинвазивных предикторов развития данного осложнения.

Учитывая различный генез развития ранней и поздней форм задержки роста плода, интерес представляет сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных и течения беременности.

4.5. Изучение состава гликокаликса в структурах плаценты при физиологической беременности и осложненной развитием ЗРП

Исследование окрашивания лектинами углеводных остатков в составе гликанов проводилось в области мембраны синцитиотрофобласта и эндотелия капилляров терминальных ворсин, на основании чего давалось заключение об особенностях состава гликокаликса вышеуказанных структур при физиологической беременности и беременности, осложненной развитием ЗРП. Установлено, что окрашенный продукт реакции визуализировался во всех указанных структурах, но интенсивность окрашивания была различной. Значения медианы оптической плотности продукта окрашивания гликоконъюгатов растительными лектинами с известной специфичностью, а также результаты межгрупповых сравнений представлены в таблицах

Окрашивание лектином MAL-II

Интенсивность окрашивания сиалогликанов (остатков α 2,3-связанной сиаловой кислоты) в области мембраны синцитиотрофобласта и эндотелия капилляров было значимо выше как при ранней, так и при поздней ЗРП по сравнению с физиологической беременностью. При этом значимых различий в интенсивности окрашивания гликоконъюгатов в обеих структурах между группами с ранней и поздней ЗРП выявлено не было.

После обработки ткани нейраминидазой (отрицательный контроль исследования) сохранялась значимо повышенная интенсивность окрашивания в гликокаликсе синцитиотрофобласта в обеих группах с ЗРП по сравнению с нормальной беременностью. В гликокаликсе эндотелия значимые различия сохранялись только при поздней ЗРП. Интенсивность окрашивания сиалогликанов в составе гликокаликса синцитиотрофобласта в ткани плаценты

пациенток с ранней ЗРП была значимо выше, чем при поздней ЗРП после обработки нейраминидазой.

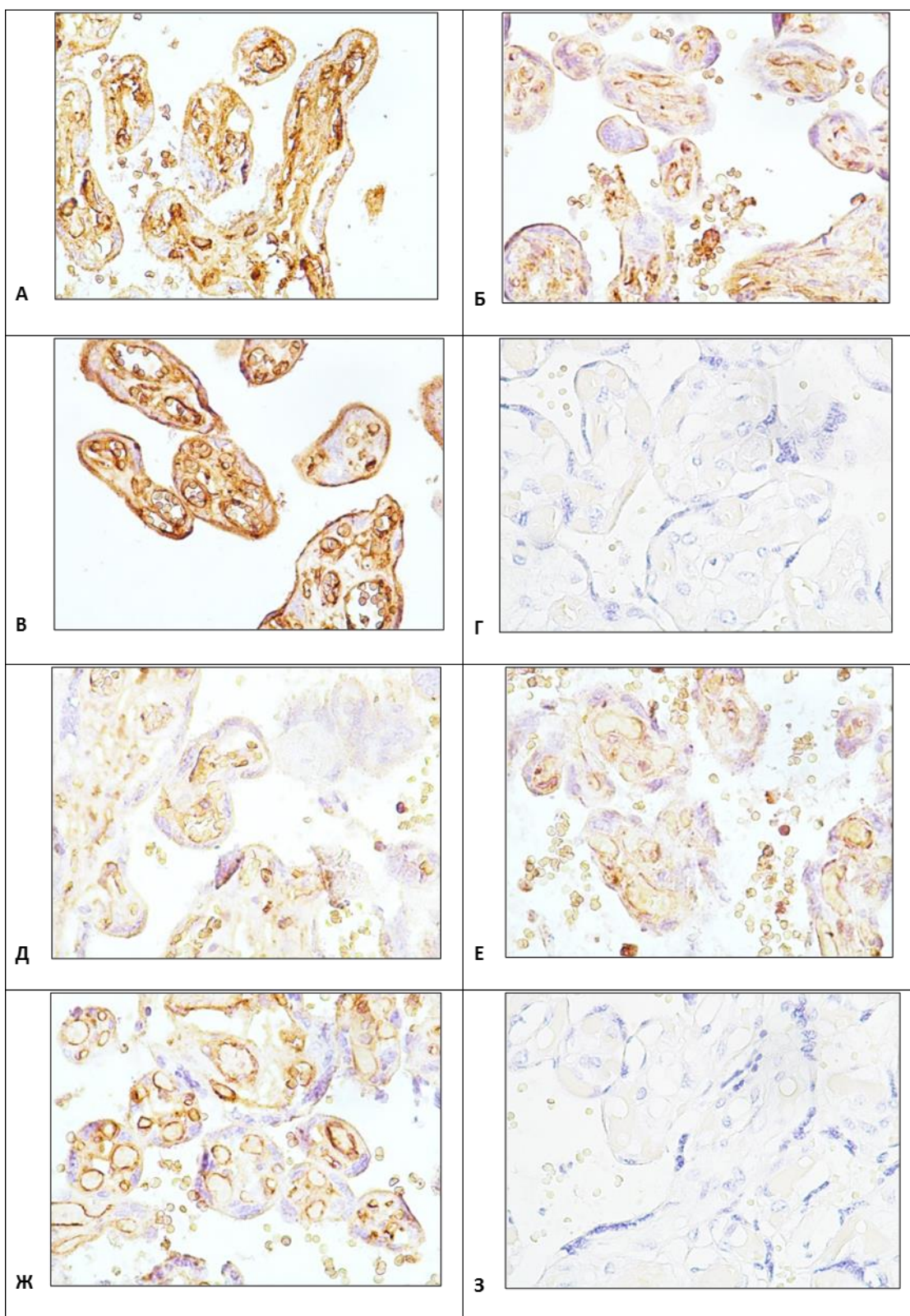


Рисунок 27. Окрашивание гликоконъюгатов в тканях плаценты растительным лектином MAL II. **А, Д** – ткань плаценты при нормальной беременности; **Б, Е** – ткань плаценты при ранней ЗРП; **В, Ж** – ткань плаценты при поздней ЗРП; **Г, З** – негативный контроль. **А, Б, В, Г** – окрашивание лектином MAL II без предварительной обработки ткани нейраминидазой; **Д, Е, Ж, З** – окрашивание лектином MAL II после предбработки ткани нейраминидазой. Увеличение $\times 400$

Окрашивание лектином SNA

Выявлены значимые различия в окрашивании лектином SNA, который взаимодействует с остатками $\alpha 2,6$ -связанной сиаловой кислоты, в области мембраны синцитиотрофобласта при поздней ЗРП (значение медианы оптической плотности составляет 0,310 уед против 0,290 уед при нормальной беременности). После обработки ткани нейраминидазой значения оптической плотности окрашенного продукта снизились, но межгрупповое сравнение показало значимо повышенное окрашивание в гликокаликсе синцитиотрофобласта в обеих группах пациенток с ЗРП по сравнению с нормальной беременностью. Значимых различий между группами с ранней и поздней формами ЗРП при окрашивании лектином гликокаликса синцитиотрофобласта выявлено не было.

В области эндотелиального гликокаликса терминальных ворсин при ранней ЗРП выявлено значимое снижение содержания сиалогликанов, содержащих $\alpha 2,6$ -связанную сиаловую кислоту (медиана оптической плотности 0,275 уед против 0,310 уед при нормальной беременности). После обработки ткани нейраминидазой окрашивание в эндотелии ворсин у пациенток с физиологической беременностью и ранней формой ЗРП было одинаковым, но при поздней ЗРП выявлено значимое повышение оптической плотности окрашенного продукта реакции (медиана оптической плотности окрашенного

продукта при поздней ЗРП 0,275 уед против 0,310 уед при нормальной беременности).

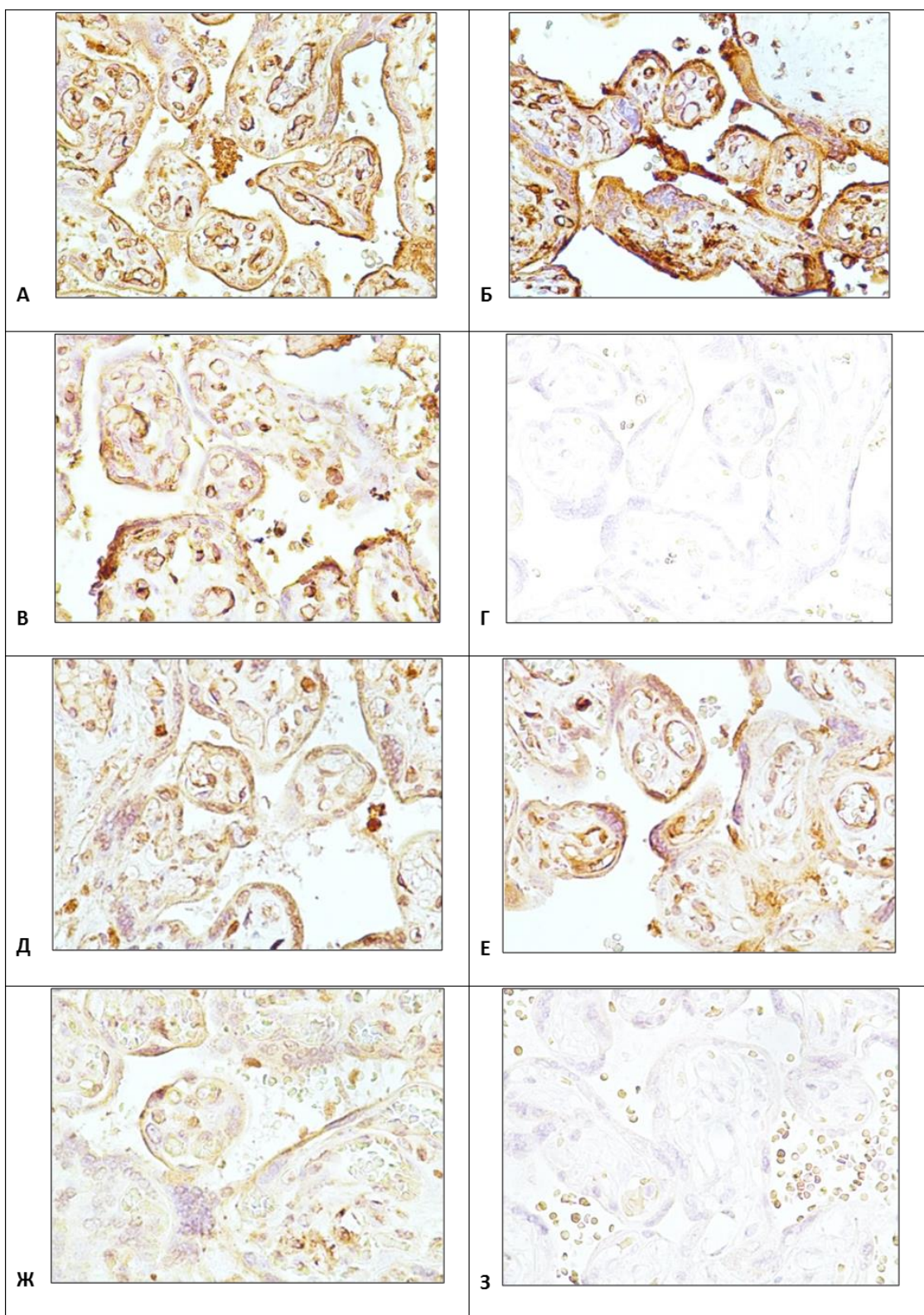


Рисунок 28. Окрашивание гликоконъюгатов в тканях плаценты растительным лектином SNA. **А, Д** – ткань плаценты при нормальной беременности; **Б, Е** – ткань плаценты при ранней ЗРП; **В, Ж** – ткань плаценты при поздней ЗРП; **Г, З** – негативный контроль. **А, Б, В, Г** – окрашивание лектином SNA без предварительной обработки ткани нейраминидазой; **Д, Е, Ж, З** – окрашивание лектином SNA после предбработки ткани нейраминидазой. Увеличение $\times 400$

Окрашивание лектином ECL

Окрашивание лектином ECL, который специфически связывается с терминальными олиго-N-ацетил-лактозаминовыми фрагментами в составе N-гликанов комплексного типа показало, что значимое снижение содержания вышеназванных фрагментов гликанов выявлено в синцитии и в эндотелии терминальных ворсин при ранней ЗРП (медиана оптической плотности составляет 0,120 уед и 0,170 уед, соответственно) при сравнении с физиологической беременностью (медиана 0,150 уед и 0,200 уед, соответственно). При поздней ЗРП выявлено значимое повышение окрашивания терминальных гликанов в составе гликокаликса синцитиотрофобласта (0,160 уед) по сравнению с нормальной беременностью (0,150 уед) и ранней формой ЗРП (0,120 уед).

После воздействия на ткань плаценты нейраминидазой интенсивность окрашивания продукта реакции в синцитии возросла в 2 раза, а в эндотелии, напротив, снизилась. Межгрупповое сравнение показало, что интенсивность окрашивания углеводных остатков лектином ECL после обработки нейраминидазой в обеих исследуемых структурах плаценты пациенток с нормальной беременностью и ранней формой ЗРП была сопоставима и не имела значимых различий. У пациенток с поздней формой ЗРП выявлено значимо более низкие значения оптической плотности окрашенного продукта, чем в двух других группах.

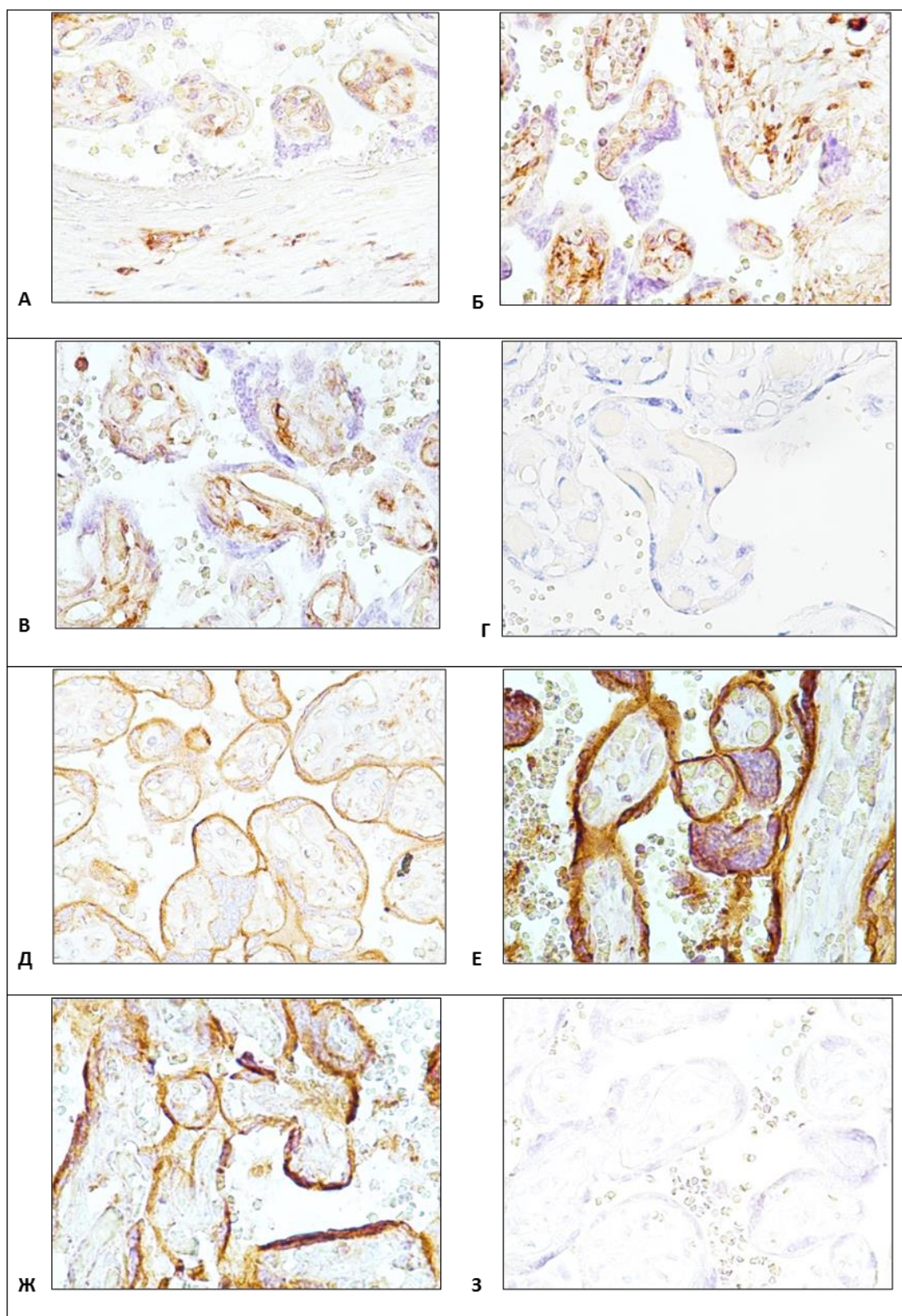


Рисунок 29. Окрашивание гликоконъюгатов в тканях плаценты растительным лектином ECL. А, Д – ткань плаценты при нормальной беременности; Б, Е – ткань плаценты при ранней ЗРП; В, Ж – ткань плаценты при поздней ЗРП; Г, З

З – негативный контроль. **А, Б, В, Г** – окрашивание лектином ЕСL без предварительной обработки ткани нейраминидазой; **Д, Е, Ж, З** – окрашивание лектином ЕСL после предбработки ткани нейраминидазой. Увеличение x 400

Окрашивание лектином Con A

Окрашивание маннозосвязывающим лектином выявило значимые различия при межгрупповом анализе: повышенное содержание остатков маннозы в составе гликокаликса синцитиотрофобласта и, напротив, сниженное - в составе эндотелиального гликокаликса терминальных ворсин плаценты при обеих формах ЗРП по сравнению с нормальной беременностью. Наиболее выраженные изменения выявлены при ранней форме ЗРП.

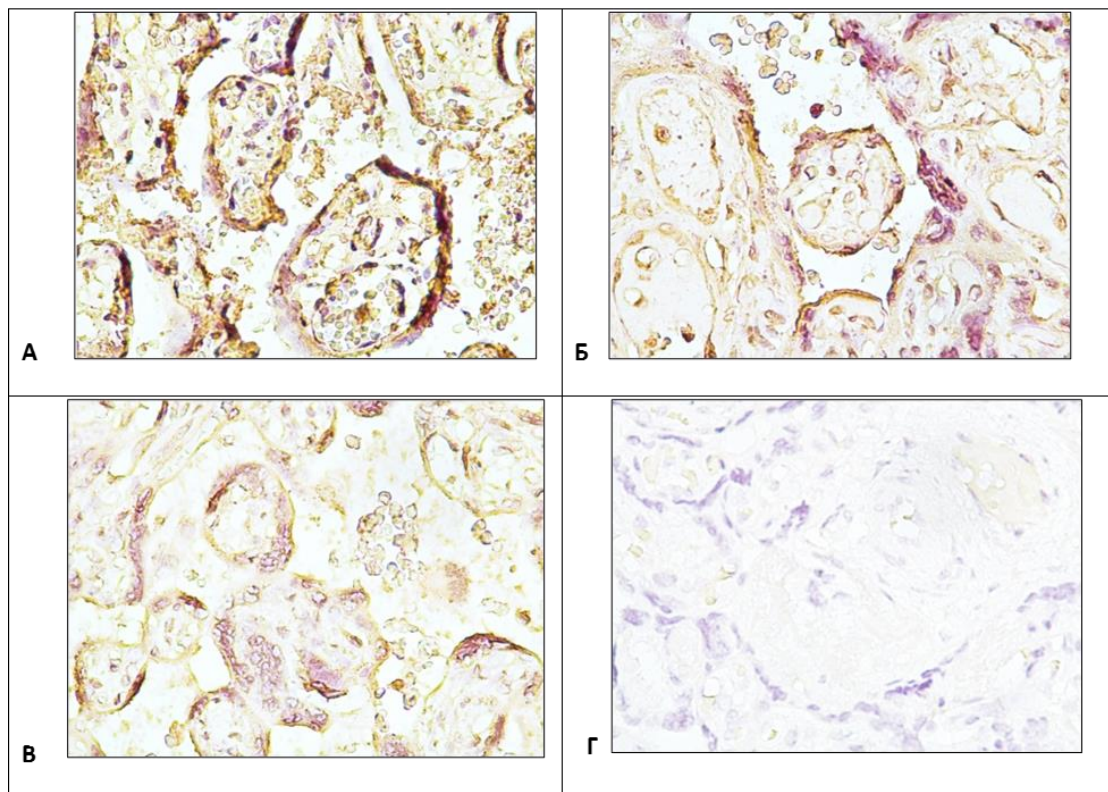


Рисунок 30. Окрашивание гликоконъюгатов в тканях плаценты растительным лектином Con A. **А**– ткань плаценты при нормальной беременности; **Б**– ткань плаценты при ранней ЗРП; **В**– ткань плаценты при поздней ЗРП; **Г**– негативный контроль. Увеличение x 400

Окрашивание лектином UEA-I

Значимое снижение фукозилированных фрагментов гликанов в составе гликокаликса синцитиотрофобласта установлено при ранней форме ЗРП (значение медианы оптической плотности составило 0,230 уед в норме и 0,210 при ранней ЗРП). Содержание остатков фукозы в гликокаликсе синцитиотрофобласта в плаценте при поздней ЗРП было сопоставимо с нормальной беременностью. В составе эндотелиального гликокаликса ворсин при ранней ЗРП содержание фукозилированных фрагментов, напротив, было повышено (медиана оптической плотности составила 0,200 уед и 0,170 уед в норме и при патологии, соответственно).

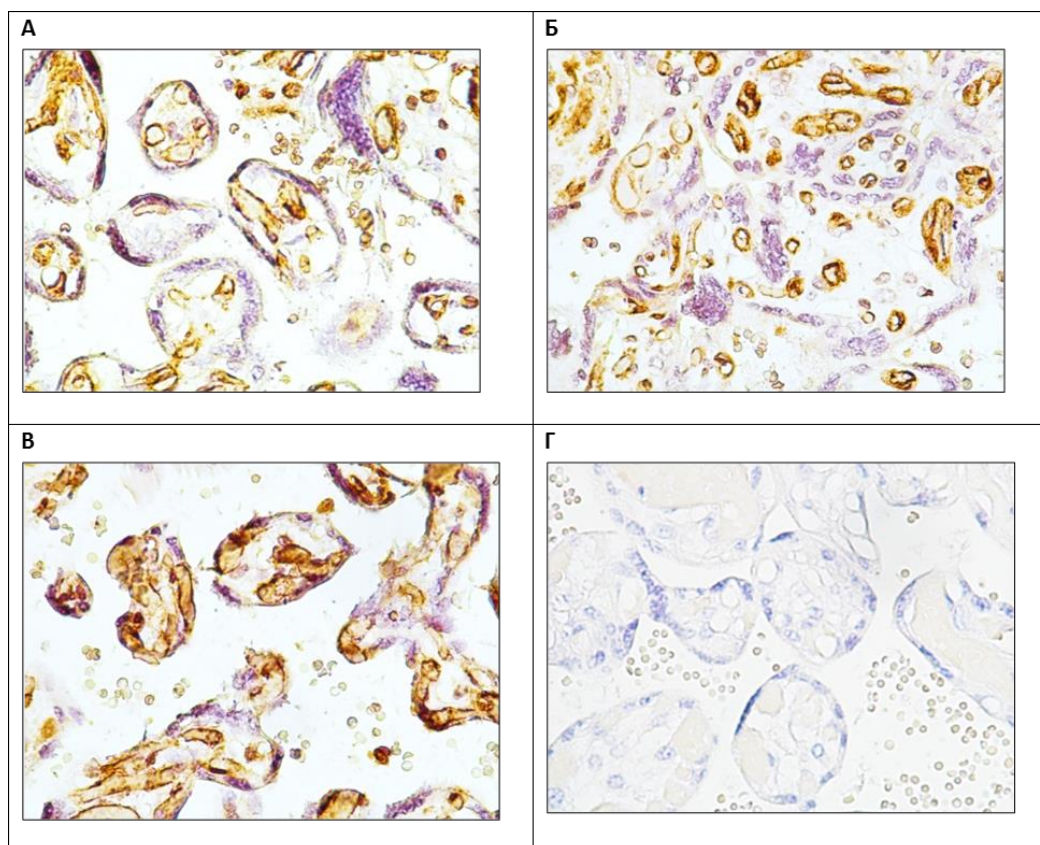


Рисунок 31. Окрашивание гликоконъюгатов в тканях плаценты растительным лектином UEA I. А – ткань плаценты при нормальной беременности; Б –

ткань плаценты при ранней ЗРП; **В** – ткань плаценты при поздней ЗРП; **Г** –
негативный контроль. Увеличение х 400

Таблица 29 - Количественная характеристика содержания гликоконъюгатов, окрашиваемых специфическими лектинами в гликокаликсе синцитиотрофобласта при нормальной беременности и задержке роста плода

Лектин	Физиологическая беременность	Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП
Con A	0,280 (0,260; 0,280)	0,300 (0,290; 0,310) *, #	0,290 (0,270; 0,300) *, #, @
UEA-I	0,230 (0,220; 0,250)	0,210 (0,195; 0,230) *, #	0,240 (0,230; 0,255) @, #
MAL-II	0,190 (0,180; 0,210)	0,240 (0,215; 0,250) *, #	0,250 (0,210; 0,285) *, #, @
MAL-II +нейраминидаза	0,150 (0,140; 0,160) •	0,190 (0,170; 0,200) *, #, •	0,170 (0,160; 0,190) *, #, @, •
SNA	0,290 (0,275; 0,305)	0,290 (0,270; 0,315) #	0,310 (0,290; 0,330) *, #, @
SNA +нейраминидаза	0,170 (0,150; 0,200) •	0,190 (0,180; 0,220) *, #, •	0,190 (0,175; 0,200) **, #, @, •
ECL	0,150 (0,125; 0,160)	0,120 (0,105; 0,145) *, #	0,160 (0,140; 0,170) *, #, @
ECL +нейраминидаза	0,320 (0,310; 0,330) •	0,330 (0,310; 0,340) #, •	0,245 (0,225; 0,260) *, #, @, •

*<0,01; **<0,05; #-сравнение с физиологической беременностью; @-сравнение с группой ранняя ЗРП; • -сравнение со значением оптической плотности до обработки ткани нейраминидазой

Таблица 30 - Количественная характеристика содержания гликоконъюгатов, окрашиваемых специфическими лектинами в гликокаликсе эндотелия терминальных ворсин плаценты при нормальной беременности и задержке роста плода

Лектин	Физиологическая беременность	Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП
Con A	0,200 (0,180; 0,210)	0,160 (0,140; 0,170) *, #	0,170 (0,160; 0,180) *, #, @
UEA-I	0,320 (0,310; 0,330)	0,330 (0,320; 0,340) **, #	0,325 (0,305; 0,350) #, @
MAL-II	0,250 (0,230; 0,265)	0,260 (0,240; 0,290) *, #	0,280 (0,240; 0,310) *, #, @
MAL-II +нейраминидаза	0,200 (0,180; 0,210) •	0,220 (0,190; 0,245) #, •	0,215 (0,190; 0,240) **, #, @, •
SNA	0,310 (0,275; 0,320)	0,275 (0,235; 0,310) **, #	0,290 (0,245; 0,330) #, @
SNA +нейраминидаза	0,170 (0,140; 0,200) •	0,170 (0,150; 0,190) #, •	0,210 (0,165; 0,225) **, #, @, •
ECL	0,200 (0,190; 0,215)	0,170 (0,155; 0,180) *, #	0,200 (0,190; 0,270) #, @
ECL +нейраминидаза	0,140 (0,130; 0,180) •	0,145 (0,135; 0,160) #, •	0,090 (0,075; 0,100) *, #, @, •

*<0,01; **<0,05; #-сравнение с физиологической беременностью; @-сравнение с группой ранняя ЗРП; • -сравнение со значением оптической плотности до обработки ткани нейраминидазой

4.6. Характеристика профилей антител у пациенток исследуемых групп

Полученные результаты представлены в виде индекса активности связывания АгАТ с антигенами, иммобилизованными на чипе, (IBA – index of binding activity) который отражает аффинность антител и их количество.

1. Пациентки с нормальной беременностью vs пациентки с ЗРП (срок: до 34 недели)

При межгрупповом сравнении АгАТ в группах 1А и 2А установлены значимые различия по IBA антител IgM класса к полисахариду, выделенному из бактерии *Sh. boydii* штамм 12 (рис.32).

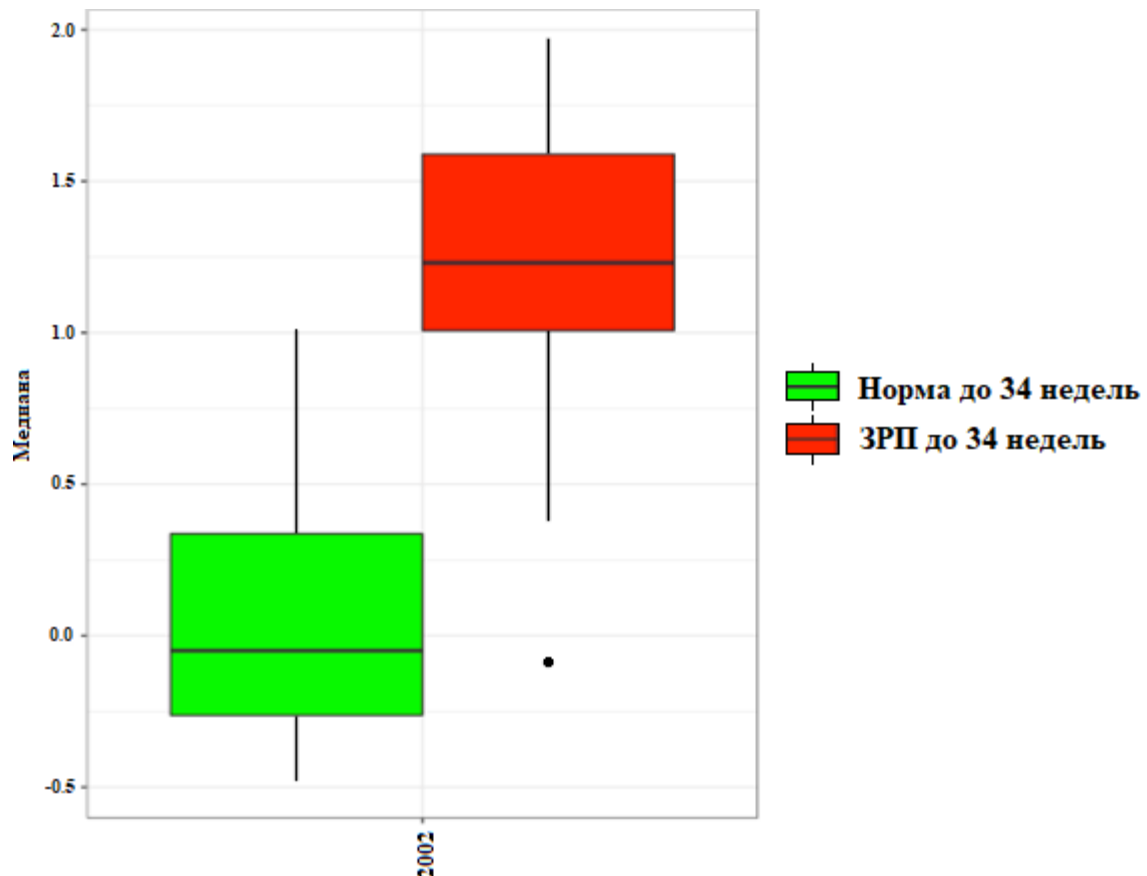


Рисунок 32. Характеристика анти-гликановых антител (IgM) в группах 1А и 2А (тест *WMW*, $p < 0.00017$)

где ID гликана 2002 – *Sh. Boydii* type 12.

2. Пациентки с нормальной беременностью vs пациентки с ЗРП
(срок: после 34 недели)

В группах 1Б и 2Б были установлены значимые отличия по ИВА АгАТ IgM класса. Специфичность АгАТ представлена в рисунке 33.

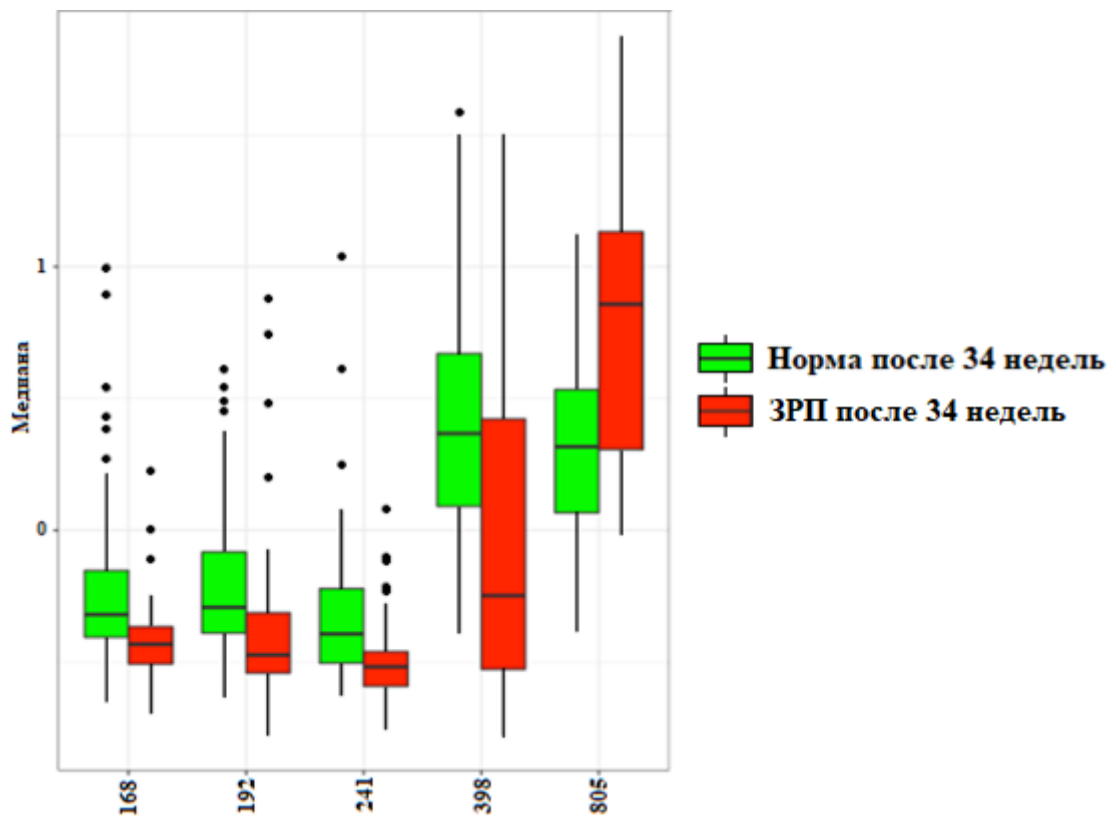


Рисунок 33. Характеристика анти-гликановых антител (IgM) в группах 1Б и 2Б (после 34 недель) (*тест WMW, p < 0.00017*)

где ID гликана 805 - 6'Вn-LacdiNAc;

ID гликана 168 – GMDPLys;

ID гликана 241 - (Ga6)3β;

ID гликана 398 - LeC(Fm)3'LeC;

ID гликана 192 - LacdiNAc6Su.

Снижение ИВА АгАТ (IgM) выявлено к ряду гликанов, среди которых фрагмент пептидогликана клеточной стенки бактерий - глюкозаминилмурамилдипептид (№168), производное дисахарида *LeC* (*Galβ1-3GlcNAcβ*) (№398)

и гликану изомальтотриозе (№241). Обращает на себя внимание, что *IBA* антител специфичных к гликану №192 снижен, а *IBA* антител к гликану № 805, напротив, повышен у пациенток с ЗРП. Оба гликана являются производными ди-N-ацетиллактозамина: №805 – бензильным производным, №192 – сульфатированным производным.

3. Пациентки с нормальной беременностью до 34 недель vs пациентки с нормальной беременностью после 34 недель

Значимые отличия *IBA* AgAT(IgM) выявлены у пациенток с нормальной беременностью во II (группа 1А) и III (группа 1Б) триместрах по ряду антител к полисахаридам (№1615, 1618, 1807) и пептидам (№928 и 908) (рисунок 34). Установлено увеличение *IBA* антител ко всем значимым гликанам у здоровых пациенток во II триместре по сравнению с III-м.

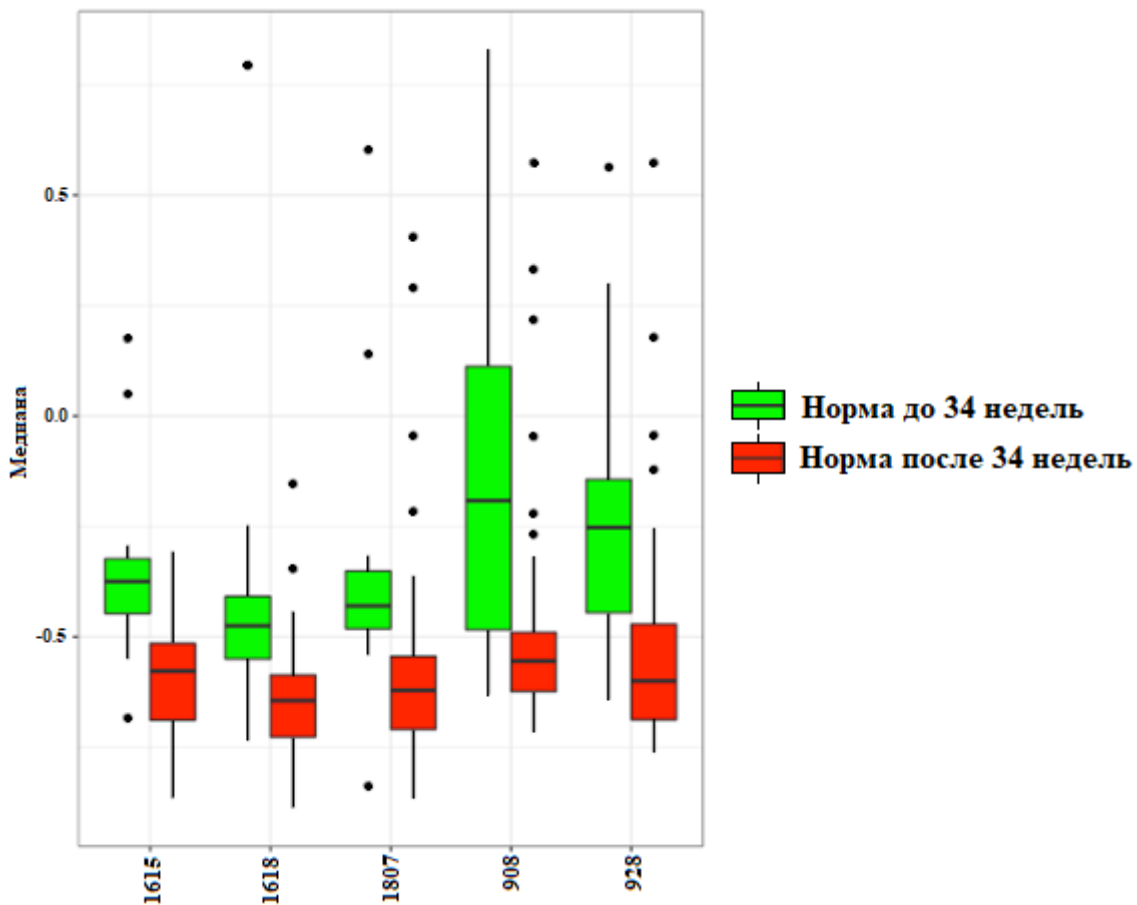


Рисунок 34. Характеристика анти-гликановых антител (IgM) в группах 1А и 1Б (*тест WMW, p < 0.00017*)

где ID гликана 928 - TmpA-2;

ID гликана 1615 - *P. mirabilis* O58;

ID гликана 1618 - *P. mirabilis* OE;

ID гликана 1807 - *P. vulgaris* O46;

ID гликана 908 - SYPH-2.

4. Пациентки с ЗРП до 34 недели vs пациентки с ЗРП после 34 недели беременности

Межгрупповое сравнение ИВА АгАТ у пациенток с ЗРП во II (группа 2А) и III (группа 2Б) триместрах беременности показало, что значимые различия установлены как по IgG, так и по IgM антителам. Снижение ИВА АгАТ(IgG) установлено с гликаном №164 (структурным фрагментом гиалуроновой кислоты) и индазолом №911 и при ЗРП в III триместре по сравнению со II-ым (рисунок 35).

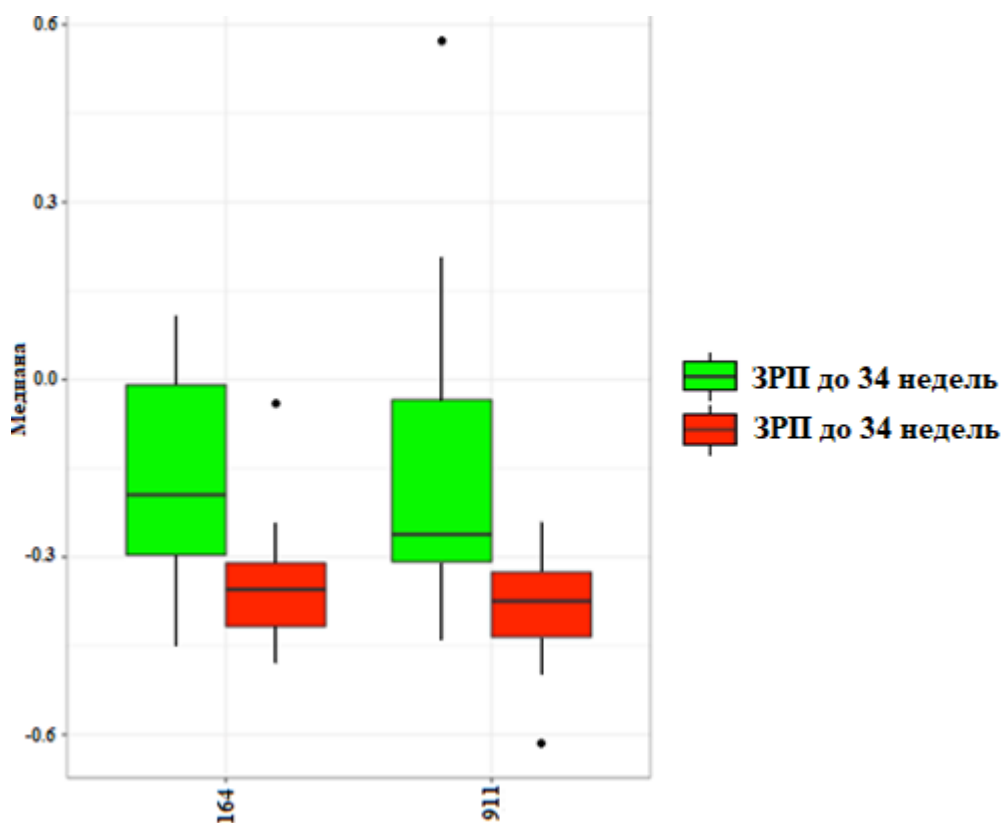


Рисунок 35. Характеристика анти-гликановых антител (IgG) в группах 2А и 2Б (тест *WMW*, $p < 0.00017$)

где ID гликана 911 - NC5-indazole;

ID гликана 164 - GUb3GN.

У пациенток с ЗРП в III триместре выявлено снижение ИВА АгАТ(IgM) с гликаном №505 (фрагментом N-цепей гликопротеинов) и бактериальными полисахаридами №1302 и 1503 (рисунок 36). Повышение ИВА АгАТ(IgM) с гликаном №800 (α -хитобиоза) выявлено в III триместре у пациенток с ЗРП.

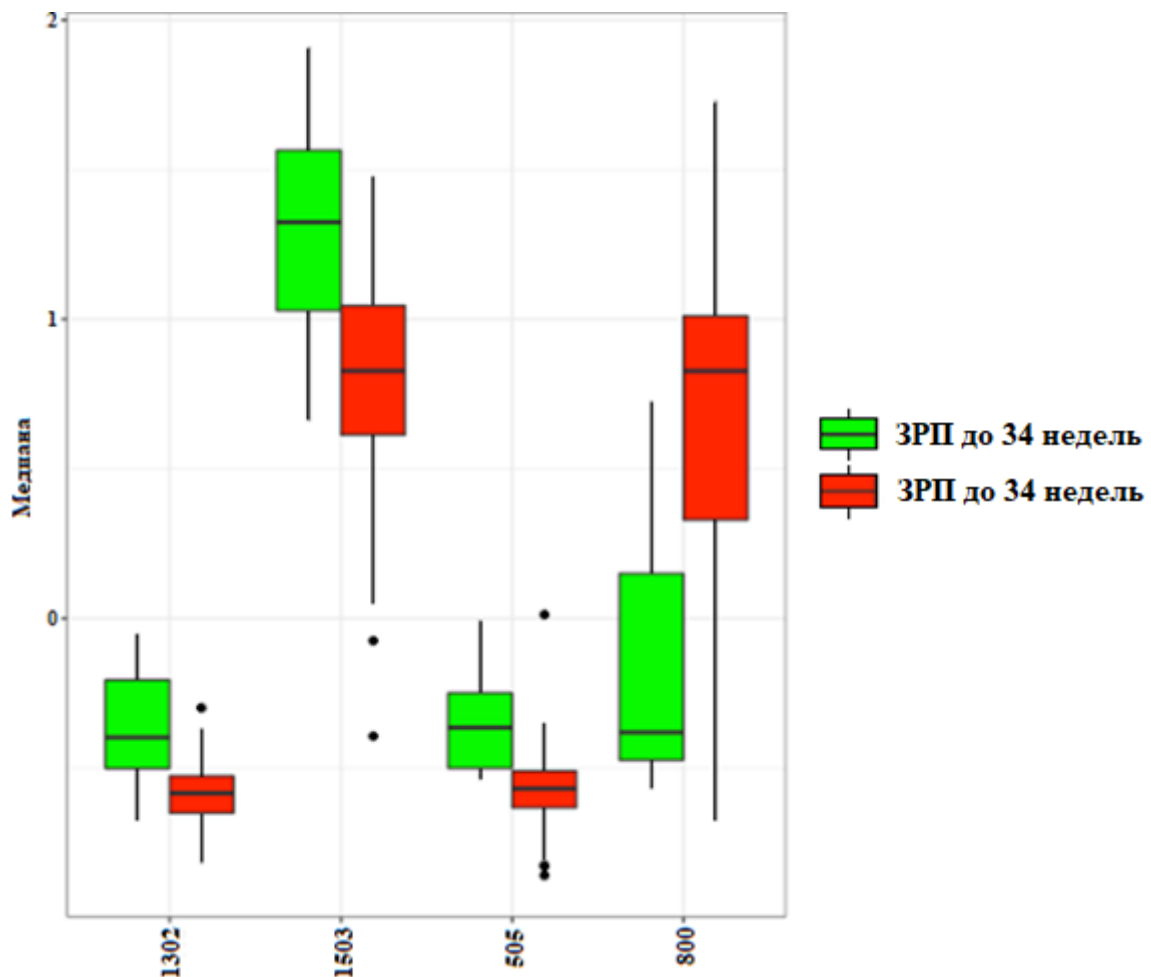


Рисунок 36. Характеристика анти-гликановых антител (IgM) в группах 2А и 2Б (тест *WMW*, $p < 0.00017$)

где ID гликана 505 - 7-OS;

ID гликана 1302 - *P. alcalifaciens* O3 CPS;

ID гликана 1503 - *E. cloacae* G2277;

ID гликана 800 - GNa4GN.

5. Пациентки с неосложненной ЗРП беременностью vs пациентки с ЗРП (срок: после 34 недель)

Значимые различия в значениях ИВА АгАТ(IgM), специфичным к структурам, указанным на рисунке 37, выявлены при сравнении 3Б и 2Б групп.

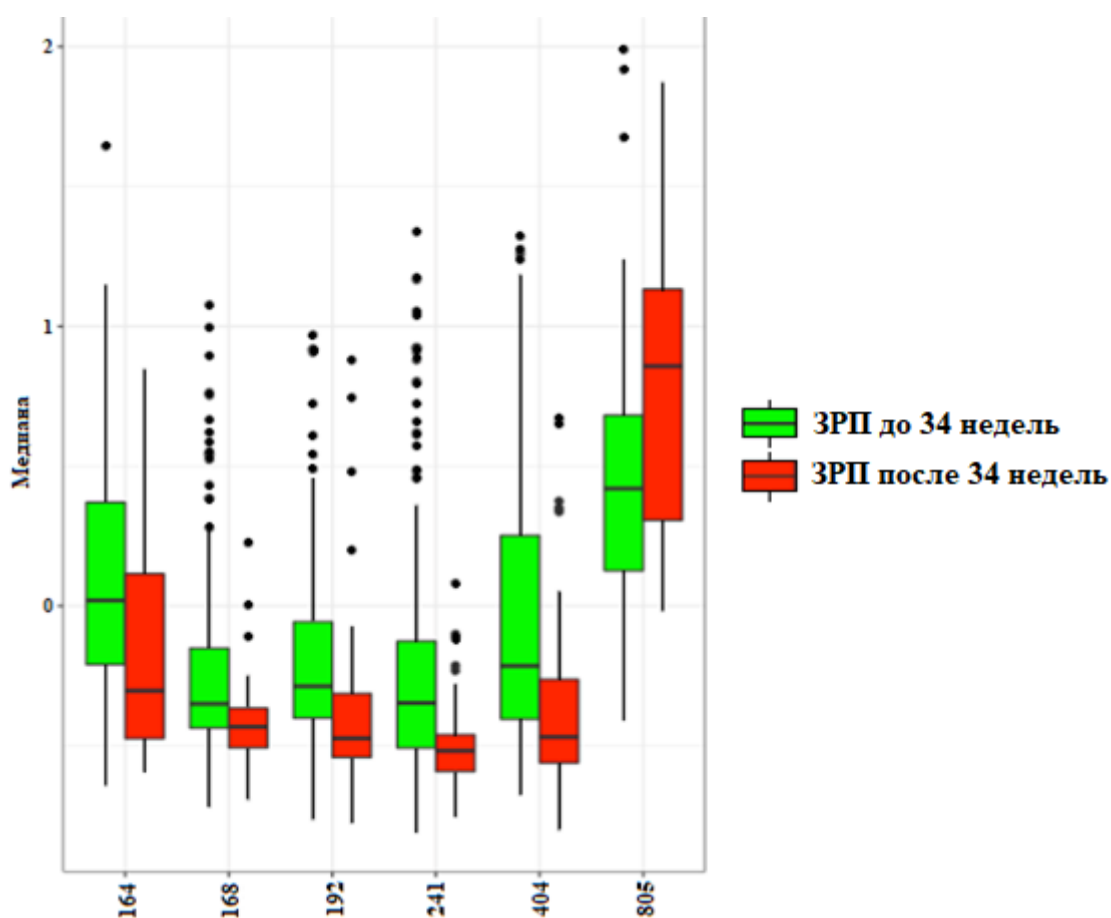


Рисунок 37. Характеристика анти-гликановых антител (IgM) в группах 3Б и 2Б (тест *WMW*, $p < 0.00017$)

где ID гликана 192 - LacdiNAc6Su;

ID гликана 404 – AnaLeX;

ID гликана 164 - GUb3GN;

ID гликана 805 - 6'Vn-LacdiNAc;

ID гликана 241 - (Ga6)3b;

ID гликана 168 – GMDPLys.

Приложение полученной информации к разработке диагностики синдрома задержки роста плода

Для применения полученных данных к диагностике ЗРП был использован подход, в котором несколько показателей – в нашем случае несколько АгАТ – объединяются, что позволяет достичь лучших диагностических характеристик. Такая комбинация диагностически значимых антител называется сигнатура. Данный подход позволяет объединять антитела разных классов и достигать лучших показателей диагностической значимости теста.

Приведем пример: сравнение ЗРП до 34 недель – ЗРП после 34 недель (таблица 37).

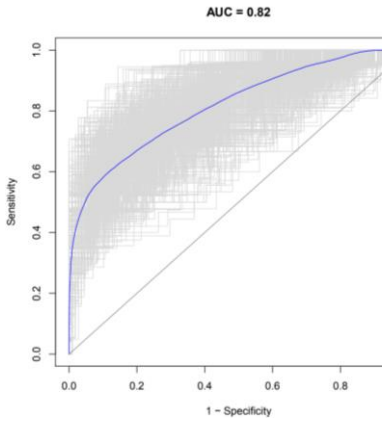
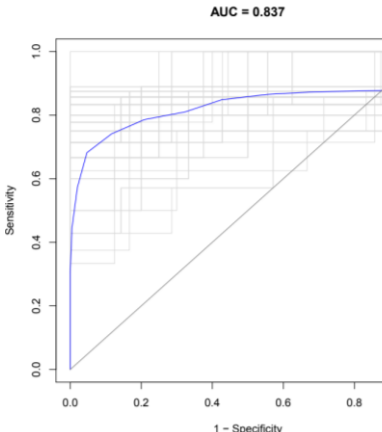
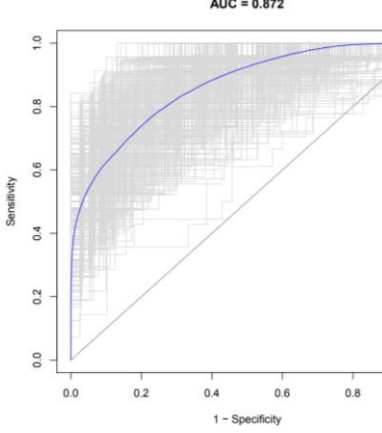
Таблица 31 - Сравнение диагностической значимости сигнатур, составленных только из антигликановых антител класса G, только из антител класса M и комбинации IgG и IgM

Сигнатура	AUC	Спец.	Чувств.	Ac	PVP	PVC
2 IgG	0.88	0.63	0.95	0.89	0.89	0.83
3 IgM	0.91	0.75	0.91	0.85	0.91	0.71
4 IgM + 2 IgG	0.91	0.80	0.90	0.85	0.94	0.71

Из таблицы видно, что при использовании комбинации иммуноглобулинов классов G и M достигаются лучшие показатели теста, чем если бы каждый из них рассматривался по-отдельности.

Ниже приведена таблица 38, суммирующая показатели диагностической ценности тестов и соответствующие ROC-кривые.

Таблица 32 - Диагностические сигнатуры и их характеристики

№	Сигна- тура: ID гли- кана /класс антител	ROC-кривая	AU C*	Специфич- ность	Чувствитель- ность	Ac	PV P	PV C
Не ЗРП-ЗРП до 34 недель								
1	192/IgM 404/IgM 164/IgM 241/IgM 168/IgM 1614/IgM 805/IgM		0.82	0.97	0.45	0.8 9	0.7 5	0.9 1
Здоровые беременные-ЗРП до 34 недель								
2	2002/IgM 1251/IgG		0.84	0.86	0.71	0.7 9	0.8 3	0.7 9
Здоровые беременные-ЗРП после 34 недель								
3	805/IgM 168/IgM 241/IgM 398/IgM 192/IgM 242/IgG		0.87	0.86	0.67	0.7 9	0.7 5	0.8 1

Примечания: Для ROC-кривых по оси X отложена величина 1- специфичность, по оси Y – 1-чувствительность; * AUC – показатель качества теста.

Чувствительность – это доля больных, у которых данное исследование даст положительный результат.

Специфичность – доля здоровых лиц, у которых это исследование даст отрицательный результат.

Точность (Ac), или информативность диагностического теста –пропорция правильных результатов теста среди всех обследованных пациентов.

PVP и PVN - прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов соответственно, т.е. вероятность наличия/отсутствия заболевания при условии известного результата диагностического исследования.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на ряд крупных достижений акушерства и перинатологии, одной из серьезных проблем современного акушерства остается увеличение количества новорожденных с задержкой роста плода.

Задержка роста плода является основной проблемой общественного здравоохранения. Это связано с гибелью плода, неонатальной смертностью, детскими и неонатальными заболеваниями и риском сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте. Своевременное выявление данного заболевания имеет важное значение для благоприятного исхода беременности [167].

Несмотря на пристальное внимание исследователей к этой проблеме следует признать, что до настоящего времени окончательный диагноз ставится только постнатально, и при этом сохраняются сложности в дифференциальной диагностике истинной задержки роста плода и конституционально обусловленного маловесного к росту гестации здорового новорожденного. В связи с этим попытки выделить группы риска по развитию данного синдрома для проведения динамического наблюдения и обследования проводятся непрерывно. С этих позиций изучение прогностической ценности клинико-анамнестических факторов является наиболее актуальным. В связи с вышеуказанным, в нашей работе для уточнения данных факторов, был проведено изучение исходной клинической характеристики с последующим проведением корреляционного анализа.

При анализе перенесенных детских инфекционных заболеваний выявлено, что в основной группе чаще встречались такие заболевания, как ветряная оспа 75,9% (OR=1,3; CI=0,6-2,8) и краснуха 46,6% (OR=1,2; CI=0,4-3,8), а частота встречаемости острых респираторных заболеваний составила 67,2% (OR=1,4; CI=0,7-2,8). Анализ структуры экстрагенитальной патологии показал, что у пациенток с ЗРП отмечалось более высокая частота миопии различной степени 39,7% (OR=2,2; CI=1,2-4,8), и варикозной болезни 18,9% (OR=1,2; CI=1,1-2,8), что согласуется с данными [7; 9; 11] указывающими на

более высокую частоту плацентарной недостаточности и ЗРП при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. По-видимому нарушение формирования соединительнотканного каркаса плацента является predisposing фактором формирования данной патологии. Также отмечена более высокая встречаемость хронического гастрита 13,8% (OR=5,4; CI=1,1-26,7), хронического пиелонефрита 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2) и тонзиллита 5,2% (OR=0,9; CI=0,2-4,2). Высокий индекс инфекционно-воспалительной заболеваемости указывает на значимость инфекционного фактора. До настоящего времени именно ему отводилась ведущая роль в генезе плацентарной недостаточности [8; 18]. Следует отметить, что анализ спектра возбудителей заболеваний мочеполовой системы достоверных отличий не выявил. Так, частота уреоплазмоза составила – 8,6% (OR=0,9; CI=0,3-2,8). Хламидиоз встречался у 1,7% (OR=0,4; CI=0,1-3,9), ВПЧ – 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2), ВПЧ 5,2% (OR=2,8; CI=0,4-37,2) и микоплазмоз - в 3,4 % случаев (OR=2,5; CI=0,2-27,9). Полученные результаты не опровергают роль инфекционного фактора, а указывают на все возрастающую значимость условно-патогенной флоры, и подтверждают гипотезу об иницирующей роли возбудителей в развитии синдрома системного воспалительного ответа.

Изучение гинекологических заболеваний установило, что в основной группе чаще встречались миома матки различных размеров 10,3% (OR=8,0; CI=1,1-68,2), заболевания шейки матки 34,0% (OR=1,7; CI=1,0-1,4) и кандидоз 15,2% (OR=1,7; CI=0,2-3,1). Также выявлены более высокая частота у пациенток изучаемой группы хронического эндометрита – 4,5 % (OR=1,5; CI=0,2-3,4), новообразований яичников 5,2% (OR=2,8; CI=0,4-37,2). По-видимому, данные заболевания являются неблагоприятными факторами для инвазии и плацентации, и как следствие формирования плацентарной недостаточности. Большинство женщин имели в анамнезе одну или более беременностей. Среднее количество первородящих в основной группе было выше, чем в группе сравнения: 46,6% и 37,1% соответственно. Также отмеча-

лось, что частота аборт в основной группе составила 15,5% (OR=0,9; CI=0,4-2,3). В основной группе частота наличия в анамнезе самопроизвольных родов составила 19,0% (OR=0,8; CI=0,3-1,9), а оперативных родов 20,7% (OR=1,4; CI=0,6-3,5), и достоверных различий по видам родоразрешения выявлено не было. Однако антенатальная гибель плода встречалась только в основной группе и составила 6,9%, также у в этой группе чаще встречались ранние потери беременности – частота неразвивающейся беременности составила 13,8% случаев (OR=1,2; CI=1,4-3,5), медикаментозного аборта 15,5% (OR=1,9; CI=0,4-2,3) и самопроизвольного выкидыша – 8,6% (OR=1,9; CI=1,3-2,8). Представленные результаты подтверждают значимость акушерского анамнеза в виде антенатальной гибели, неразвивающейся беременности в риске формирования ЗРП, а, отсутствие корреляции с паритетом родов и предыдущими способами родоразрешения, по-видимому, требует проведения исследования с большей выборкой. Вместе с тем, следует отметить, что изучение причин, приведших к потерям беременности, в том числе антенатальной гибели помогут раскрыть или уточнить механизмы формирования ПН.

Большинство авторов сходятся во мнении [9; 18; 20], что осложненной течение беременности привносит вклад в формирование ПН, и как следствие ЗРП. При изучении течения первого триместра настоящей беременности у пациенток достоверно чаще отмечалась частота угрозы прерывания беременности 39,7% (OR=1,3; CI=1,7-2,8) и анемия беременных 3,4% (OR=2,5; CI=1,2-27,9) а также острые респираторные заболевания 12,1% (OR=4,7; CI=0,9-23,4). Стоит отметить что в основной группе токсикоза легкой степени тяжести встречался реже чем в группе сравнения 27,6% (OR=0,5; CI=0,3-1,2). Анализ течения II триместра выявил достоверное увеличение угрозы прерывания беременности, частота которой составила 25,9% (OR=3,1; CI=1,2-8,3), с формированием ИЦН, в 6,9 % случаев (OR=5,1; CI=0,6-47,1), с последующей хирургической коррекцией. Диагноз плацентарная недостаточ-

ность и задержка роста плода был поставлен только в основной группе и составил 8,6% и 5,2% соответственно, что обусловлено дизайном исследования. Также, в основной группе чаще выявлена анемия беременных – 15,5% (OR=3,1; CI=0,9-10,4), острые респираторные заболевания с частотой 12,1% (OR=3,1; CI=0,8-12,4) с повышением температуры тела в 8,6% случаев (OR=3,2; CI=0,6-17,2). Остальные различия не являлись статистически значимыми. Более информативным для данного исследования явился анализ III триместра беременности. Достоверно чаще отмечается высокая частота угрозы преждевременных родов – 20,7% (OR=3,4; CI=1,2-10,3), плацентарной недостаточности – 20,7% (OR=18; CI=2,7-143,2) и отеков беременных – 17,2% (OR=3,4; CI=1,1-11,6). Стоит отметить, что задержка внутриутробного развития плода и преэклампсия отмечалась только в основной группе и составила 29,3% и 6,9% соответственно. Частота гестационной АГ составила 3,4%, единственной артерии пуповины и маловодия по данным УЗИ – 1,7% и 1,7% соответственно и обострения генитального герпеса в 1,7% случаев отмечалось только в основной группе. Полученные нами данные подтвердили роль осложнений беременности в виде угрозы ее прерывания на различных сроках, а также анемии и вирусных заболеваний в формировании данного синдрома. Вышеуказанное позволяет нам рассматривать их в качестве предрасполагающих факторов риска.

Кроме того, было установлено, что данных ранняя форма ЗРП ассоциирована с более выраженными нарушениями показателей доплерометрии, что диктует необходимость изучения фето-плацентарного комплекса с ранних сроков беременности. При изучении структуры срока при родоразрешении гестационный срок в основной группе составил 36 недель 6 дней а в группе сравнения 39 недель 3 дня. Большинство пациенток основной группы были родоразрешены путем операции кесарева сечения, частота которой составляет 58,6% (OR=1,9; CI=0,9-3,8). Была проанализирована структура родоразрешения. Стоит также отметить, что частота экстренных операций в

основной группе выше – 31,0% (OR=1,5; CI=1,1-5,9). Был произведен анализ оперативных родов, в ходе которого достоверных различий не выявлено. Однако, такие показания, как рубец на матке после оперативных родов – 20,7% (OR=1,4; CI=0,6-3,5), миопия различной степени тяжести и её осложнения – 5,2% (OR=1,2; CI=0,2-6,3), острая гипоксия плода – 3,4% (OR=0,4; CI=0,1-2,0), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 1,7% (OR=1,2; CI=0,1-19,8), начало регулярной родовой деятельности – 6,9% (OR=1,2; CI=0,3-5,2) и преждевременное излитие околоплодных вод – 3,4% (OR=0,8; CI=0,2-4,9). Такие показания как ухудшение состояния плода 15,5%, умеренная и тяжелая преэклампсия – 6,9% и 5,2% соответственно выявлялись только в основной группе. По данным литературы у пациенток с ЗРП дети рождаются с низкими массо-ростовыми показателями. Был произведен анализ раннего неонатального периода, и установлено, что средний вес детей при рождении в основной группе составил $2219 \pm 102,4$ г, против $3343 \pm 160,7$ г. Средний рост при рождении в основной группе составил $46 \pm 1,4$ см в группе сравнения $51 \pm 3,7$ см. В основной группе медиана балльной оценки по шкале Апгар составила на первой минуте жизни 7 баллов, на пятой минуте – 8 баллов. Медиана показателя состояния при рождении по шкале Апгар в группе сравнения составила на первой минуте 8 баллов, на пятой минуте составила 9 баллов. В ходе работы, был проведен анализ рожденных детей по полу. Отмечалось, что в основной группе превалировало количество девочек 62,1% с соотношением 37,9% мальчиков. В то время как, в группе сравнения достоверных отличий выявлено не было: девочек – 55,7%, мальчиков – 44,3%. Следует отметить, что в основной группе достоверно чаще проводился дифференциальный диагноз с диагнозом маловесный к сроку гестации и составил 91,4% (OR=137,8; CI=37,9-501,4), а в группе сравнения – 7,1%. В структуре неонатальной заболеваемости отмечалось, что достоверно отличалась частота признаков врожденной пневмонии в основной группе – 13,8% (OR=5,4; CI=1,1-26,7) и гипербилирубинемия новорожденных – 15,5%

(OR=12,7; CI=1,6-103,3). Также в основной группе преобладал респираторный дистресс синдром – 12,1% против 1,4% (OR=9,5; CI=1,1-79,4). Другие показания статистически были не значимы. Однако, у детей женщин основной группы чаще выявляли неонатальную желтуху – 3,4% (OR=0,3; CI=0,1-1,6), асфиксию легкой степени – 13,8% (OR=1,7; CI=0,6-68,2), асфиксию средней степени – 10,3% (OR=7,8; CI=0,9-68,2), ДВС синдром – 6,9% (OR=5,1; CI=0,6-47,1), внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени – 6,9% (OR=5,1; CI=1,6-47,1), транзиторное тахипное – 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2), гемолитическую болезнь по системе Rh – 1,7% (OR=0,6; CI=0,1-6,8), тромбоцитопению – 1,7% (OR=1,2; CI=0,1-19,8), кровоизлияние в кожу – 1,7% (OR=1,2; CI=0,1-19,8) и кефалогематому – 1,7% (OR=0,6; CI=0,1-6,8). По мимо этого, у детей рожденных в основной группе диагностировали анемию новорожденных 10,3%, очень низкую массу тела при рождении 6,9%, экстремально низкую массу при рождении 5,2%, врожденный сепсис 5,2%, внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени 3,4%, конъюгационную желтуху 3,4%, полицитемию 1,7% и некротический энтероколит 1,7%. В среднем, дети рожденные в основной группе, были выписаны на 15 сутки жизни, а дети в группе сравнения на 5 сутки жизни.

Таким образом, проведенный комплексный анализ соматического и репродуктивного здоровья беременных женщин установил, статистически значимые различия в особенностях акушерско-гинекологического анамнеза, указывающие на более высокую частоту потерь беременности, в виде антенатальной гибели плода, неразвивающейся беременности или самопроизвольных выкидышей у пациенток в задержкой роста плода, что подчеркивает значимость анамнеза в развитии данной патологии, которая может являться предрасполагающим фактором для формирования данного акушерского осложнения. В работе была показана значимость соматического анамнеза в виде высокой степени корреляции между формированием задержки роста плода и наследственностью по сахарному диабету ($R=0,33$, $p<0,05$). Среди

гинекологических заболеваний значимыми являлись: эрозия шейки матки ($R=0,29$, $p<0,05$); миома матки ($R=0,35$, $p<0,01$) и бесплодие ($R=0,31$, $p<0,05$). Также, у этих пациенток отмечалась высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний дыхательной системы, в виде хронического бронхита ($R=0,24$, $p<0,05$); мочевыделительной системы, в виде хронического пиелонефрита ($R=0,28$, $p<0,01$) и хронического цистита ($R=0,27$, $p<0,05$); желудочно-кишечного тракта, в виде хронического гастрита ($R=0,18$, $p<0,01$) и дискинезии желчевыводящих путей ($R=0,23$, $p<0,01$). Отмечалась корреляция между артериальной гипертензией ($R=0,22$, $p<0,01$) и малыми аномальными развития сердца, в виде пролапса митрального клапана ($R=0,20$, $p<0,05$) и тахикардией ($R=0,21$, $p<0,05$). Особый интерес представляла обнаруженная корреляция между наличием антенатальной гибели плода ($R=0,39$, $p<0,01$); неразвивающейся беременностью ($R=0,37$, $p<0,01$); самопроизвольных выкидышей ($R=0,34$, $p<0,05$) и высокой частотой искусственного прерывания беременности в анамнезе, один и более аборт ($R=0,31$, $p<0,01$).

Применив метод бинарной логистической регрессии была определена вероятность развития задержки роста плода с учетом клиничко-анамнестических данных по формуле: $P=1/(1+e^{-z})$, $z=-1,016+2,154*X_1 + 2,254*X_2 + 21,781*X_3 + 2,022*X_4 + 1,376*X_5 + 0,63*X_6$; где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904; X_1 – миома матки, X_2 – хронические заболевания дыхательной системы, X_3 – артериальная гипертензия, X_4 – хронические заболевания мочевыделительной системы, X_5 – хронические заболевания ЖКТ, X_6 – число неразвивающихся беременностей в анамнезе. Данная модель имеет чувствительность 36,4% и специфичность 92,6%.

Учитывая низкую чувствительность полученной модели вышеперечисленные признаки не должны использоваться для скрининга, но могут быть использованы для верификации риска развития задержки роста плода у пациенток из группы риска.

Принимая во внимание изменение клинико-лабораторных показателей, выявленных нами при обследовании данной группы пациенток, применив метод бинарной логистической регрессии, была определена вероятность развития задержки роста плода по формуле:

$$P=1/(1+e^{-z})$$

$$z=0,93 - 0,012*X1 - 0,604*X2 - 0,141*X3 + 0,145*X4 + 0,458*X5 + 0,019*X6;$$

где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904; $X1$ – прибавка в весе, $X2$ – моноциты, $X3$ – нейтрофилы, $X4$ – мочевины, $X5$ – АЧТВ, $X6$ – агрегация тромбоцитов.

Используя 90 и 10% перцентили, определены границы степеней вероятности развития рождения маловесного плода.

Так нами были сформированы 3 группы пациенток:

- с вероятностью низкой ($p \leq 10\%$) $z = 0-0,39$;
- с умеренной вероятностью (p от 10 до 90%) $z = 0,4-0,79$;
- с высокой вероятностью - $p = 0,8-1,0$.

Чувствительность данного метода составляет 80,0%, специфичность 76,9%.

Однако, учитывая различный генез данной патологии, особый интерес представлял определение факторов риска для ранней и поздней форм задержки роста плода. Поздняя задержка роста плода была ассоциирована с нарушением менструального цикла ($R=0,21$, $p<0,01$), наличием эндометриодных кист ($R=0,26$, $p<0,05$), миомой матки ($R=0,29$, $p<0,01$), хроническим холециститом ($R=0,20$, $p<0,01$), дискинезией желчевыводящих путей ($R=0,22$, $p<0,01$) и самопроизвольных выкидышей ($R=0,31$, $p<0,05$). Ранняя форма задержки роста плода была ассоциирована с возрастом женщин ($R=0,25$, $p<0,01$), миомой матки ($R=0,31$, $p<0,05$), хронического бронхита ($R=0,24$, $p<0,05$), бронхиальной астмы ($R=0,21$, $p<0,05$), артериальной гипертензией ($R=0,42$, $p<0,01$), хронического пиелонефрита ($R=0,24$, $p<0,01$), антенаталь-

ной гибелью плода ($R=0,42$, $p<0,01$) и неразвивающейся беременностью ($R=0,24$, $p<0,05$).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что течение беременности у пациенток с задержкой роста плода чаще осложнялось угрозой прерывания ($R= 0,135$, $p<0,05$), анемией ($R= 0,178$, $p<0,01$), повышением температуры тела ($R= 0,136$, $p<0,05$) и повышением артериального давления ($R= 0,215$, $p<0,01$). При поздней форме задержки роста плода отмечалась угроза прерывания ($R= 0,128$, $p<0,05$) и повышение температуры тела ($R= 0,184$, $p<0,01$). В то время как, при ранней форме задержки плода - повышение артериального давления ($R= 0,475$, $p<0,01$). Так же, только при ранней ЗРП пациентки получали НМГ (низкомолекулярных гепаринов) ($R= 0,125$, $p<0,05$).

Таким образом, значимые клиничко-анамнестические и лабораторные факторы позволяют с определенной степенью вероятности прогнозировать формирование ЗРП, однако недостаточная предиктивная способность, диктует целесообразность проведения дальнейших исследований. С этих позиций интерес представляет изучение гликома плаценты и антигликановых антител как перспективных маркеров развития задержки роста плода.

Согласно современным представлениям в основе формирования ранней и поздней формы ЗРП лежат разные патогенетические механизмы [165]. Ведущей причиной развития ранней ЗРП, диагностированной до 32 недель гестации, являются нарушения плацентации вследствие измененных процессов инвазии трофобласта в спиральные артерии матки что проявляется клинически в неадекватном ремоделировании маточно-плацентарных артерий, сокращении площади поверхности ворсинчатого дерева, нарушении маточно-плацентарного кровообращения и повышении резистентности в артериях пуповины, что свидетельствует о гемодинамических расстройствах в фетоплацентарной системе [44; 129; 165]. Причины развития поздней ЗРП (диагностируемой после 32 недели беременности) более гетерогенны; установлено,

что развитие синдрома на поздних сроках сопровождается комплексными нарушениями созревания ворсинчатого дерева и изменениями маточно-плацентарного кровотока с развитием выраженной хронической гипоксии, реализующиеся в перераспределении плодного кровотока [67; 129]. Недостаточность процессов метаболизма и газообмена в плаценте и развитие гипоксии в тканях плода наблюдается при обеих формах ЗРП. Несмотря на многообразие причин и гетерогенность клинических проявлений ЗРП общим звеном патогенеза являются нарушенные межклеточные взаимодействия при формировании плаценты, связанные с изменением фундаментальных биологических механизмов регулирующих пролиферацию, дифференцировку, миграцию и инвазию клеток и развитие функционально адекватных органов, выполняющих эволюционно запрограммированные функции. [28; 121; 128; 148].

Исследования последних лет показали, что одним из факторов, обеспечивающих физиологическое формирование плаценты является совпадение или комплементарность контактирующих клеток по углеводному коду, т.е. функциональным остаткам гликанов гликокаликса клетки, которые не только участвуют в межклеточных взаимодействиях, но и имеют ключевое значение для индукции иммунологической толерантности к аллоантигенам плода [53; 92; 104; 162]. Установлены отличия углеводного фенотипа в структурах и клетках плаценты при различной акушерской патологии, в том числе и при синдроме преэклампсии, который имеет общие патогенетические факторы с синдромом ЗРП [64]. Проведенное нами исследование состава гликокаликса в структурных элементах плаценты в норме и при ранней и поздней формах ЗРП показало наличие значимых различий по составу и количеству функциональных остатков гликанов в гликокаликсе синцитиотрофобласта, который является поверхностью контакта материнской крови с фетальными тканями, и в эндотелии терминальных ворсин, непосредственно соприкасающемся с кровью плода. Синцитиотрофобласт и фетальный эндотелий входят в состав

плацентарного барьера, что обуславливает их особую роль во взаимном обмене между матерью и плодом.

Поскольку доказано, что гликаны играют ключевую роль в процессах регуляции межклеточных взаимодействий, дифференцировочного статуса клетки, сигналинга, иммунных реакций, ангиогенеза и процессах опухолевой трансформации и метастазирования [169], то мы рассматривали их участие в патогенезе ЗРП в нескольких аспектах. Во-первых, одним из факторов, обеспечивающих адекватную плацентацию является углевод-белковое и углевод-углеводное взаимодействия между контактирующими клетками [93; 107; 127; 162]. Следовательно, отличия углеводного кода в структурах плаценты может быть свидетельством нарушенных межклеточных контактов при плацентации, особенно при ранней форме ЗРП. Во-вторых, гликаны являются функциональными группами, обеспечивающими специфические взаимодействия с эндогенными лектинами – молекулами, экспрессия которых установлена на широком спектре клеток, в т.ч. иммунных клетках (СС). Поскольку эндогенные лектины осуществляют функции активирующих/ингибирующих рецепторов на клетках иммунной системы, то детекция специфических функциональных групп в структурах плаценты может являться свидетельством формирования активирующего/регуляторного фенотипа плаценты. В-третьих, установлены модификации гликанов, связанные с развитием тканевой гипоксии при опухолевых процессах [55; 91] и изменением метаболического статуса клетки, в частности, изменением метаболизма глюкозы (СС), что позволяет провести параллели с развитием гипоксии и метаболических нарушений плаценты при ЗРП.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при физиологической беременности в гликокаликсе синцитиотрофобласта и эндотелия терминальных ворсин в значительном количестве представлены 6'-сиалозиды в составе N-гликанов комплексного типа (окрашивание лектином SNA). В гликокаликсе синцитиотрофобласта выражено окрашивание лектином Con A, который

детектирует остатки маннозы в N-цепях олигоманнозного и гибридного типа. В гликокаликсе эндотелия терминальных ворсин преобладают фукозилированные гликаны (UEA-I), что закономерно, поскольку UEA-I является маркером эндотелия сосудов (Holthofer H., 1982). В предшествующих исследованиях, посвященных изучению распределения гликанов в структурах нормальной плаценты [50; 64–66; 111] получены сопоставимые результаты. Необходимо отметить, что метод лектиновой гистохимии имеет ряд особенностей, связанных с вариациями в специфичности лектинов разных производителей и вариантами in-home-протоколов выполнения анализа, что влияет на сопоставимость результатов метода между разными исследованиями.

Анализ полученных данных показал, что более выраженные количественные изменения терминальных гликанов гликокаликса – гликанов, которые являются функциональными группами, взаимодействующими с эндогенными лектинами иммунных клеток, выявлены при ранней ЗРП. При этом наиболее выражены изменения гликома эндотелия, поскольку выявлено снижение маннозобогатых N-связанных олигосахаридных цепей (окрашивание лектином Con A), остатков α 2,6-связанной терминальной сиаловой кислоты (SNA) и терминальных олиго-N-ацетил-лактозаминовых фрагментов (ECL), но повышено содержание фукозилированных гликанов (UEA-I) и остатков α 2,3-связанной терминальной сиаловой кислоты (MAL-II). При поздней форме ЗРП аналогично выявлены изменения маннозобогатых N-гликанов (Con A) и 3'-сиалозидов (MAL-II) гликокаликса эндотелия терминальных ворсин, что свидетельствует о схожем характере изменения терминальных гликанов, но более выраженном при ранней форме, поскольку изменениям подвергается более широкий репертуар функциональных остатков гликанов (Таблица). При поздней ЗРП изменения не затрагивают количественного содержания фукозилированных гликанов (Con A), 6'-сиалозидов (SNA) и терминальных олиго-N-ацетил-лактозаминовых фрагментов (ECL) – их содержание сопоставимо с нормальной беременностью. Но, отличительной особенностью из-

менений эндотелиального гликокаликса при поздней ЗРП являются значимые различия в количестве субтерминальных гликанов, что подтверждается окрашиванием лектинами MAL-II, SNA и ECL после обработки ткани нейрамидазой. По-видимому, данный эффект обуславливается нарушениями биосинтеза олигосахаридных цепей вследствие влияния более разнообразных этиологических факторов поздней ЗРП.

Значительные изменения гликома синцитиотрофобласта выявлены при обеих формах ЗРП. Но, наблюдаются как схожий для обеих форм патологии характер количественных изменений гликанов, так и характерный для ранней или поздней ЗРП. Например, в гликокаликсе синцитиотрофобласта при ранней и поздней ЗРП выявлено повышение маннозобогатых N-связанных олигосахаридных цепей (Con A) и α 2,3-связанной терминальной сиаловой кислоты (MAL-II). Также для обеих форм установлены изменения субтерминальных олигосахаридных структур, поскольку после обработки ткани нейрамидазой (ферментом, отщепляющим терминальные остатки сиаловой кислоты, вследствие чего связывание с лектинами, специфически детектирующими терминальную α 2,3- (MAL-II) и α 2,6- (SNA) сиаловую кислоту, снижается) значимые отличия в содержании гликана в гликокаликсе синцитиотрофобласта между нормальной беременностью и обеими группами с ЗРП сохраняется при окраске MAL-II, и появляется для ранней ЗРП при окраске лектином SNA. Наличие связывания лектинов с тканью и значимые различия с нормальной беременностью могут объясняться за счет связывания лектинов с высокоаффинными лигандами, поскольку данные лектины имеют более широкую специфичность, которая не ограничена только α 2,3- и α 2,6-связанной сиаловой кислотой, чему есть свидетельства в Консорциуме Функционального Гликома. Вследствие этого наличие значимых различий в связывании лектинов с гликокаликсом синцитиотрофобласта между ферментативно обработанной тканью плаценты в норме и при обеих формах ЗРП

может являться свидетельством изменения субтерминальных гликанов при патологии.

Вышеописанные изменения гликома синцитиотрофобласта выявлены при обеих формах ЗРП, но как уже было указано выше, отмечены и характерные для конкретной формы ЗРП изменения. Так, при ранней ЗРП отмечено снижение содержания фукозилированных гликанов (UEA-I). При поздней ЗРП, выявлено повышение содержания остатков α 2,6-связанной терминальной сиаловой кислоты (SNA). Содержание N-гликанов комплексного типа с терминальными олиго-N-ацетил-лактозаминовыми фрагментами (ECL) снижено при ранней ЗРП, и, напротив, повышено при поздней ЗРП, по сравнению с нормой. Различия по субтерминальным структурам гликанов особенно ярко наблюдается при окрашивании ткани плаценты пациенток с поздней формой ЗРП лектином ECL, который специфически детектирует терминальные остатки β Gal- и остатки лактозамина ($\text{Gal}\beta$ 1-3GlcNAc β). Ферментативное отщепление остатков сиаловой кислоты, маскирующих N-ацетил-лактозаминовые олигосахариды, приводит к увеличению связывания лектина ECL с демаскированными остатками, что и наблюдается в представленных результатах, поскольку сиаловая кислота часто связана с лактозамином. Представленные данные свидетельствуют, что при поздней ЗРП выявлено минимальное по сравнению с нормальной беременностью и ранней ЗРП окрашивание синцитиотрофобласта лектином ECL, что свидетельствует об изменении субтерминальных гликанов, в частности, при высоком содержании терминальных остатков лактозамина, сниженное содержание субтерминальных.

Патологическое развитие плаценты сопровождается изменением/повреждением структур гликанов (СС по плаценте), что является отражением общего механизма, поскольку гликаны рассматриваются в качестве биомаркеров физиологических и патофизиологических альтераций [122]. Это подтверждено при исследовании профиля N-гликанов плацентарных мем-

бренных гликопротеинов, в результате которого было показано, что в норме наблюдаются изменения гликома, связанные со сроком беременности (снижение количества $\alpha 2,3$ -связанной сиаловой кислоты в составе гликанов к концу беременности), и возрастом беременной (снижение количества $\alpha 2,6$ -связанной сиаловой кислоты у беременных старшей возрастной группы по сравнению с молодыми пациентками) [164]. Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют об обратной тенденции, поскольку повышенное содержание $\alpha 2,3$ -связанной сиаловой кислоты выявлено в синцитии, и в фетальном эндотелии, а $\alpha 2,6$ -связанной сиаловой кислоты – в синцитии при обеих формах ЗРП, что может быть свидетельством незрелости ворсинчатого дерева (это утверждение верно если наши выборки не различаются по возрасту).

Ключевую роль в обменных процессах между матерью и плодом выполняет система инсулин-подобных факторов роста (IGF-I и IGF-II), их связывающих белков (IGFBPs), рецепторов (IGF1R и IGF2R), а также рецептора инсулина (IR) [81]. Методами вестерн-блоттинга и аффинной хроматографии, основанной на связывании с лектинами, было показано, что состав N-цепей рецепторов инсулина и инсулин-подобных факторов роста, локализованных в плаценте, различается в зависимости от срока беременности. Установлено, что содержание остатков фукозы и $\alpha 2,6$ -связанной сиаловой кислоты в составе N-цепей рецепторов IR и IGF1R снижается, а в составе N-цепей IGF2R – повышается с увеличением срока физиологической беременности [89]. Также было показано, что в течение беременности меняется гистотопография IRs на мембране синцитиотрофобласта – экспрессия в апикальной мембране в первом триместре и в базальной в третьем, что в комплексе с количественными изменениями состава N-цепей рецепторов свидетельствует об регуляции интенсивности метаболизма глюкозы в плацентарном барьере посредством экспрессии разных гликоформ рецептора [89]. Полученные нами данные, свидетельствующие о количественном изменении в апикальной

мембране синцития (гликокаликсе) остатков фукозы и $\alpha 2,6$ -сиало-N-гликанов при патологии фетоплацентарной системы, подтверждают гипотезу о вероятном участии N-гликанов в регуляции обмена и транспорта глюкозы между материнской и плодовой кровью. Схожие результаты лектиновой гистохимии были получены в исследовании Sgambati E. при изучении плаценты пациенток с начальной стадией развивающегося сахарного диабета и с установленным диагнозом «сахарный диабет» [66].

Нельзя исключить вероятность, что наблюдаемые нами изменения гликофенотипа плаценты при ранней и поздней формах ЗРП являются следствием нарушенных межклеточных взаимодействий, т.к. система инсулин-подобных факторов роста связана также с регуляцией инвазивного клеточного фенотипа и предполагается влияние гликозилирования рецепторов, составляющих данную систему на пролиферацию, дифференцировку клеток и эпителиально-мезенхимальный переход [90]. Аналогично, анализ состава и структуры гликанов интегрина $\alpha 5\beta 1$, выделенного из нормальной плаценты человека показал, что преобладают структуры с $\alpha 2,3$ -связанной сиаловой кислотой и терминальными остатками N-ацетиллактозамина, а также маннозо-богатые олигосахариды [59].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выделить наиболее значимые клинико-анамнестические и клинико-лабораторные показатели, позволяющие прогнозировать формирование ЗРП. Кроме того, применение моделей прогнозирования позволяет оценить риски развития данного осложнения беременности при различных формах (ранней и поздней). Однако ввиду недостаточной информативности клинических предикторов, несомненно наиболее перспективным является применение в практической деятельности гликочипов, позволяющих не только прогнозировать развитие ЗРП, но и проводить дифференциальный диагноз ее форм, являющийся основополагающим при выборе тактики ведения беременности. Вместе с тем, описание особенностей углеводного профиля плаценты при

ЗРП не только раскрывает новые звенья патогенеза, но и предрасполагает к выработке современных мер профилактики данного осложнения беременности.

ВЫВОДЫ

1. К факторам риска задержки роста плода следует относить такие заболевания, как хронический пиелонефрит 5,2% (OR=3,8; CI=0,4-37,2), миома матки 10,3% (OR=8,0; CI=1,1-68,2), бесплодие 3,4% (OR=2,5; CI=0,2-25,9), а также отягощенный акушерский анамнез в виде антенатальной гибели плода 6,9% и неразвивающейся беременности 13,8%.

2. Разработанная модель прогнозирования ЗРП позволяет определить вероятность ее формирования

$P=1/(1+e^{-z})$ где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904; $z=-1,016+2,154*X1 + 2,254*X2 + 21,781*X3 + 2,022*X4 + 1,376*X5 + 0,63*X6$, где $X1$ – миома матки, $X2$ – хронические заболевания дыхательной системы, $X3$ – артериальная гипертензия, $X4$ – хронические заболевания мочевыделительной системы, $X5$ – хронические заболевания ЖКТ, $X6$ – число неразвивающихся беременностей в анамнезе.

3. Задержка роста плода ассоциирована с высокой частотой осложнений в раннем неонатальном периоде: врожденная пневмония – 13,8% (OR=5,4; CI=1,1-26,7), респираторный дистресс синдром – 12,1% неонатальная желтуха – 3,4% (OR=0,3; CI=0,1-1,6), асфиксия легкой степени – 13,8% (OR=1,7; CI=0,6-68,2), средней степени – 10,3% (OR=7,8; CI=0,9-68,2), ДВС синдром – 6,9% (OR=5,1; CI=0,6-47,1), внутрижелудочковое кровоизлияние – 6,9% (OR=5,1; CI=1,6-47,1).

4. Ранняя форма ЗРП характеризуется выраженными изменениями состава терминальных гликанов в эндотелиальном гликокаликсе терминальных ворсин плаценты: снижение содержания 6'-сиалозидов, олиго-N-ацетил-лактозаминовых фрагментов и маннозобогатых цепей и повышение остатков фукозы и 3'-сиалозидов. При поздней форме ЗРП выявлены изменения субтерминальных структур гликанов в гликокаликсе структур плаценты, образующих плацентарный барьер: синцитиотрофобласте и фетальном эндотелии.

5. Ранняя ЗРП характеризуется наличием значимо высокого содержания антител к бактериальному полисахариду из клеточной стенки бактерии *Shigella boydii*. При поздней ЗРП репертуар антигликановых антител более разнообразный: выявлено сниженное, по сравнению с нормальной беременностью, содержание антител к гликанам – сульфатированному производному дисахарида Le^C, сульфатированному производному *ди-N-ацетиллактозамина* и глюкозаминилмурамилдипептиду - фрагменту пептидогликана клеточной стенки бактерий, а также повышение антител к гликану производному *ди-N-ацетиллактозамина*.

6. Выявлены диагностические сигнатуры, основанные на сочетании антигликановых антител IgM и IgG классов, характеризующиеся высокой диагностической ценностью, применение которых позволяет провести дифференциацию ранней и поздней ЗРП с нормальной беременностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также указания на отягощенный, акушерский анамнез (антенатальная гибель плода и неразвивающаяся беременность), осложненное течение настоящей беременности (угроза прерывания беременности, анемия беременных, острые респираторные заболевания беременных) следует отнести в группу риска по развитию задержки роста плода.

2. Целесообразно определять вероятность развития задержки роста плода на основании формулы:

$P=1/(1+e^{-z})$ где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904; $z=-1,016+2,154*X1 + 2,254*X2 + 21,781*X3 + 2,022*X4 + 1,376*X5 + 0,63*X6$, где $X1$ – миома матки, $X2$ – хронические заболевания дыхательной системы, $X3$ – артериальная гипертензия, $X4$ – хронические заболевания мочевыделительной системы, $X5$ – хронические заболевания ЖКТ, $X6$ – число неразвивающихся беременностей в анамнезе. Данная модель имеет чувствительность 36,4% и специфичность 92,6%.

3. Следует определять вероятность развития задержки роста плода по формуле:

$P=1/(1+e^{-z})$, где e - основание натурального логарифма и имеет значение 2,71828182845904; $z=0,93 - 0,012*X1 - 0,604*X2 - 0,141*X3 + 0,145*X4 + 0,458*X5 + 0,019*X6$; где $X1$ – прибавка в весе, $X2$ – моноциты, $X3$ – нейтрофилы, $X4$ – мочевины, $X5$ – АЧТВ, $X6$ – агрегация тромбоцитов.

4. Целесообразно использовать диагностическую сигнатуру, представленную антигликановыми антителами класса IgG и IgM для прогнозирования и диагностики ЗРП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бовин, Н.В. Естественные антитела к гликанам / Н.В. Бовин // БИОХИМИЯ. – 2013.
2. Борисова, Л.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода как фактор риска формирования кардиоваскулярной патологии у детей / Л.Г. Борисова// Уральский медицинский журнал. – 2012. – С. 21.
3. Володин, Н.Н. Неонатология: национальное руководство / Н.Н. Володин // ГЭОТАР- Медиа, – 2007. – С. 127-133.
4. Гугушвили, Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода / Н.А. Гугушвили – 2014. – С. 24.
5. Зиганшина, М.М. Аутоантитела и молекулы клеточной адгезии при беременности, осложненной преэклампсией / М.М. Зиганшина – 2016. – С 215.
6. Игнатко, И.В. Синдром Задержки Развития Плода / И.В. Игнатко , М.М. Мирющенко // Журнал Научных Статей “Здоровье И Образование.” – 2016. – Vol. 18. – № 1. – С. 1-4.
7. Кадурина, Т.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Vol. 88. – № 4. – С. 7-10.
8. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 22-26.
9. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, И.В.

Климанцев, Е.А. Дубова, [и др.]// *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 3. – С. 54-57.

10. Кан, Н.Е. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 7. – С. 38-42.

11. Краснопольский, В.И. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова // *Акушерство и гинекология*. – 2006. – № 1. – С. 13-16.

12. Синдром задержки роста плода: клинико-морфологические аспекты / П.Г. Ларина, Е.Б., Мамедов, Н.Н., Нефедова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2013. – С. 22-27.

13. Макаров, И.О. Задержка роста плода / Е.И. Макаров, И.О., Юдина, Е.В., Боровкова. – МЕДпресс-информ, –С. 56 .

14. Обухова, П.С. Специфичность естественных анти-углеводных антител человека в норме / П.С. Обухова. – 2011. – С. 179.

15. Охупкин, М.Б. Внутриутробная задержка роста плода / М.В. Охупкин, М.Б., Хитров // *АГ-Инфо (Журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов)*. – 2008. – С. 29-33.

16. Павлов, К.А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста / А.И. Павлов, К.А., Дубова, Е.А., Щеголев // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – С. 11-16.

17. *Акушерство* / М.А. Савельева, Г.М., Шалина, Р.И., Сичинова, [и др.] – ГЭОТАР- Медиа, 2009. – С. 656 .

18. Серов, В.Н. Пути снижения акушерской патологии / В.Н. Серов // *Акушерство и гинекология.* – 2007. – С. 8-12.
19. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – Триада–Х, 2002. – С. 300.
20. Сидорова, И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.О. Сидорова, И.С., Макаров // *МИА.* – 2005. – С. 296.
21. Стрижаков, А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике / М.В. Стрижаков, А.Н., Бунин, А.Т., Медведев // *Медицина.* – 1990.
22. Синдром задержки роста плода. Патогенез. Диагностика. Лечение / Л. Стрижаков, А.Н., Игнатко, И.В., Тимохина, [и др.]– ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 120.
23. Хурасева, А.Б. Современный взгляд на проблему синдрома задержки внутриутробного развития плода / А.Б. Хурасева // *Гинекология.* – 2007. – Vol. 9. – С. 40-45.
24. A comparison of fetal abdominal circumference measurements and Doppler ultrasound in the prediction of small-for-dates babies and fetal compromise / S.E. Chambers [et al.] // *British journal of obstetrics and gynaecology.* – 1989. – Vol. 96. – № 7. – P. 803-808.
25. A comparison of fetal organ measurements by echo-planar magnetic resonance imaging and ultrasound / K.R. Duncan [et al.] // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* – 2005. – Vol. 112. – № 1. – P. 43-49.
26. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction / N.K. Grote [et al.] // *Archives of general psychiatry.* – 2010. – Vol. 67. – № 10. – P. 1012-1024.
27. A pattern of anti-carbohydrate antibody responses present in patients

with advanced atherosclerosis / D.E. Mosedale [et al.] // *Journal of Immunological Methods*. – 2006. – Vol. 309. – № 1-2. – P. 182-191.

28. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction / J.C. Kingdom [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2S. – P. 803-817.

29. A role for glycoconjugates in human development: The human fetoplacental defence system hypothesis / G.F. Clark [et al.] // *Human Reproduction*. – 1996. – Vol. 11. – № 3. – P. 467-473.

30. Acute pure motor demyelinating neuropathy with hyperreflexia and anti-GalNAc-GD1a antibodies / J.K. Kim [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 114. – № 10. – P. 1345-1347.

31. Alberry, M. P.S. Management of fetal growth restriction / P.S. Alberry, M. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* – 2007. – Vol. 92. – № 1. – P. 62-67.

32. Alfirevic, Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies / Z. Alfirevic, T. Stampalija, G.M.L. Gyte // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2013. – № 11.

33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstetrics and gynecology*. – 2013. – Vol. 121. – № 5. – P. 1122-1133.

34. Anderson, M.S., Hay, W.W., Avery, G.B., Fletcher, M.A., MacDonald M.G. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant / M.G. Anderson, M.S., Hay, W.W., Avery, G.B., Fletcher, M.A., MacDonald // *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. – 1991. – P. 411.

35. Anti-alpha-glucose-based glycan IgM antibodies predict relapse activity in multiple sclerosis after the first neurological event / M.S. Freedman [et al.] // Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). – 2009. – Vol. 15. – № 4. – P. 422-430.
36. Anti-GalNAc β : A novel anti-glycan autoantibody associated with pregnancy loss in women with antiphospholipid syndrome and in a mouse experimental model / M. Blank [et al.] // Journal of Autoimmunity. – 2012. – Vol. 39. – № 4. – P. 420-427.
37. Anti-glycan antibodies as biomarkers for diagnosis and prognosis / N. Dotan [et al.] // Lupus. – 2006. – Vol. 15. – № 7. – P. 442-450.
38. Are autoantibodies against Lewis antigens involved in the pathogenesis of Helicobacter pylori-induced peptic ulcers / K. Kamiya [et al.] // Microbiology and immunology. – 1999. – Vol. 43. – № 5. – P. 403-408.
39. Barnhart, H.X. Overall Concordance Correlation Coefficient for Evaluating Agreement Among Multiple Observers / H.X. Barnhart, M. Haber, J. Song // Biometrics. – 2002. – Vol. 58. – № 4. – P. 1020-1027.
40. Battaglia, F.C. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age / F.C. Battaglia, L.O. Lubchenco // The Journal of pediatrics. – 1967. – Vol. 71. – № 2. – P. 159-163.
41. Blidner, A.G. “Sweetening” pregnancy: galectins at the fetomaternal interface / A.G. Blidner, G.A. Rabinovich // American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989). – 2013. – Vol. 69. – № 4. – P. 369-382.
42. Blois, S.M. Galectin signature in normal pregnancy and preeclampsia / S.M. Blois, G. Barrientos // Journal of Reproductive Immunology. – 2014. – Vols. 101-102. – № 1. – P. 127-134.
43. Blood plasma-derived anti-glycan antibodies to sialylated and sulfated

glycans identify ovarian cancer patients / T. Pochechueva [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 10. – P. 1-16.

44. Brosens, I. Placental bed & maternal - fetal disorders. Preface / I. Brosens // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. – 2011. – Vol. 25. – № 3. – P. 247-248.

45. Care-related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study / S.A. Ernst [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2014. – Vol. 14. – P. 371.

46. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study / B. Jacobsson [et al.] // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. – 2008. – Vol. 115. – № 10. – P. 1250-1255.

47. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index / R. Cruz-Martinez [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol. 38. – № 4. – P. 400-405.

48. Changes in the distribution pattern of galectin-1 and galectin-3 in human placenta correlates with the differentiation pathways of trophoblasts / E. Maquoi [et al.] // Placenta. – 1997. – Vol. 18. – № 5-6. – P. 433-439.

49. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy / A. Higashijima [et al.] // Prenatal Diagnosis. – 2013. – Vol. 33. – № 3. – P. 214-222.

50. Characterization of the sugar chain expression of normal term human placental villi using lectin histochemistry combined with immunohistochemistry / A. Tatsuzuki [et al.] // Archives of histology and cytology. – 2009. – Vol. 72. – № 1. – P. 35-49.

51. Chemical Characterization of N-Linked Oligosaccharide As the Antigen Epitope Recognized by an Anti-Sperm Auto-Monoclonal Antibody, Ts4 / H. Yoshitake [et al.] // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. 133-784.
52. Clark, G.F. The role of glycans in immune evasion: the human foetoembryonic defence system hypothesis revisited / G.F. Clark // *Molecular human reproduction.* – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 185-199.
53. Clark, G.F. Manifestations of immune tolerance in the human female reproductive tract / G.F. Clark, D.J. Schust // *Frontiers in immunology.* – 2013. – Vol. 4. – P. 26.
54. Competition between serum IgG, IgM, and IgA anti-glycan antibodies / S.M. Muthana [et al.] // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. 119-298.
55. Croci, D.O. Linking tumor hypoxia with VEGFR2 signaling and compensatory angiogenesis: Glycans make the difference / D.O. Croci, G.A. Rabinovich // *Oncoimmunology.* – 2014. – Vol. 3.
56. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity / F. Figueras [et al.] // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 277-280.
57. Lopez, D. O. Perinatal and neurodevelopmental outcome of lateonset growth restricted fetuses / O. D. Lopez – 2010.
58. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow / V. O'Dwyer [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2014. – Vol. 211. – № 4. – P. 1-5.
59. Detailed oligosaccharide structures of human integrin alpha 5 beta 1 analyzed by a three-dimensional mapping technique / H. Nakagawa [et al.] // *European journal of biochemistry.* – 1996. – Vol. 237. – № 1. – P. 76-85.

60. Detection of Growth-Restricted Fetuses in Preeclampsia / S.P. Chauhan [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1999. – Vol. 93. – № 5, Part 1. – P. 687-691.
61. Deter, R.L. Individualized growth assessment: evaluation of growth using each fetus as its own control / R.L. Deter // *Seminars in Perinatology*. – 2004. – Vol. 28. – № 1. – P. 23-32.
62. Diagnosis and management of postnatal fetal growth restriction / E. Giabicani [et al.] // *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 32. – № 4. – P. 523-534.
63. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height / J.M. Belizán [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1978. – Vol. 131. – № 6. – P. 643-646.
64. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia / G.T. Sukhikh [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 43. – P. 69-76.
65. Distribution of sugar residues in human placentas from pregnancies complicated by hypertensive disorders / M. Marini [et al.] // *Acta histochemica*. – 2011. – Vol. 113. – № 8. – P. 815-825.
66. Distribution of the glycoconjugate oligosaccharides in the human placenta from pregnancies complicated by altered glycemia: Lectin histochemistry / E. Sgambati [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology*. – 2007. – Vol. 128. – № 3. – P. 263-273.
67. Early onset fetal growth restriction / A. Dall'Asta [et al.] // *Maternal health, neonatology and perinatology*. – 2017. – Vol. 3. – P. 2.
68. Effects of monoclonal antibody directed to LeY on implantation in the mouse / X.Q. Wang [et al.] // *Molecular human reproduction*. – 1998. – Vol. 4. –

№ 3. – P. 295-300.

69. Evidence for Differential Glycosylation of Trophoblast Cell Types / Q. Chen [et al.] // *Molecular & cellular proteomics : MCP.* – 2016. – Vol. 15. – № 6. – P. 1857-1866.

70. Expression and function of galectins in the endometrium and at the human feto-maternal interface / U. Jeschke [et al.] // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34. – № 10. – P. 863-872.

71. Expression of Galectin-1, -3 (gal-1, gal-3) and the Thomsen-Friedenreich (TF) Antigen in Normal, IUGR, Preeclamptic and HELLP Placentas / U. Jeschke [et al.] // *Placenta.* – 2007. – Vol. 28. – № 11-12. – P. 1165-1173.

72. Expression of the blood-group-related antigens Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x and Lewis y in term placentas of normal, preeclampsia, IUGR- and HELLP-complicated pregnancies / V. Minas [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology.* – 2007. – Vol. 128. – № 1. – P. 55-63.

73. Ferrario, M., M. G. Signorini G.M. Complexity analysis of the fetal heart rate variability : early identification of severe intrauterine growth-restricted fetuses / G.M. Ferrario, M., M. G. Signorini // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2009. – Vol. 47. – № 9. – P. 911-919.

74. Fetal gender specific expression of tandem-repeat galectins in placental tissue from normally progressed human pregnancies and intrauterine growth restriction (IUGR) / S. Hutter [et al.] // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36. – № 12. – P. 1352-1361.

75. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / C. Vayssière [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2015. – Vol. 193. – P. 10-18.

76. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children / F. Crispi [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – № 22. – P. 2427-2436.
77. Figueras, F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management / F. Figueras, J. Gardosi // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2011. – Vol. 204. – № 4. – P. 288-300.
78. Figueras, F. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol / F. Figueras, E. Gratacós // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 86-98.
79. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler / F. Crovetto [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 43. – № 1. – P. 34-40.
80. First-trimester uterine artery doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications / S.L. Khong [et al.] // *Disease Markers*. – 2015. – Vol. 2015.
81. Forbes, K. The IGF axis and placental function. a mini review / K. Forbes, M. Westwood // *Hormone research*. – 2008. – Vol. 69. – № 3. – P. 129-137.
82. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth / T.N. Sparks [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2011. – Vol. 24. – № 5. – P. 708-712.
83. Fundal height growth curve for thai women / J. Deeluea [et al.] // *ISRN obstetrics and gynecology*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 463-598.

84. Galactose alpha 1-3 galactose and anti-alpha galactose antibody in normal and pathological pregnancies / Y. Christiane [et al.] // *Placenta*. – 1992. – Vol. 13. – № 5. – P. 475-487.
85. Galectin-I influences trophoblast immune evasion and emerges as a predictive factor for the outcome of pregnancy / I. Tirado-gonzález [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. – 2013. – Vol. 19. – № 1. – P. 43-53.
86. Gardosi, J. Customized fetal growth standards : rationale and clinical application / J. Gardosi // in *Perinatol*. – 2004. – Vol. 28. – № 1. – P. 33-40.
87. Gardosi, J. A customized standard to assess fetal growth in a US population / J. Gardosi, A. Francis // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2009. – Vol. 201. – № 1. – P. 1-7.
88. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction / B. Börzsönyi [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2011. – Vol. 39. – № 6. – P. 701-707.
89. Gestation-associated changes in the glycosylation of placental insulin and insulin-like growth factor receptors / D. Robajac [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 39. – P. 70-76.
90. Glycans as Regulatory Elements of the Insulin/IGF System: Impact in Cancer Progression / J.C.M. de-Freitas-Junior [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18. – № 9.
91. Glycobiology Modifications in Intratumoral Hypoxia: The Breathless Side of Glycans Interaction / A.F. Silva-Filho [et al.] // *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. – 2017. – Vol. 41. – № 5. – P. 1801-1829.
92. Glycosylation at the fetomaternal interface in hemomonochorial

placentae from five widely separated species of mammal: Is there evidence for convergent evolution / C.J.P. Jones [et al.] // *Cells Tissues Organs*. – 2007. – Vol. 185. – № 4. – P. 269-284.

93. Glycosylation of human trophoblast integrins is stage and cell-type specific / L. Moss [et al.] // *Glycobiology*. – 1994. – Vol. 4. – № 5. – P. 567-75.

94. Grannum P.A. Ultrasound examination of the placenta / P.A. Grannum // *Clinics in obstetrics and gynaecology*. – 1983. – Vol. 10. – № 3. – P. 459-473.

95. Gynaecologists R.C. of O. and. the Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus / R.C. of O. and Gynaecologists // *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Guideline No. 31*. – 2013. – № 31. – P. 1-16.

96. Hadlock, F.P. Sonographic estimation of fetal age and weight / F.P. Hadlock // *Radiologic clinics of North America*. – 1990. – Vol. 28. – № 1. – P. 39-50.

97. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction. / S. Sabra [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12. – № 10.

98. IgG1 anti-cell wall and IgG2 anti-phosphopeptidomannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis and heavy *Candida* colonization / I. Mattsby-Baltzer [et al.] // *Medical Mycology*. – 2015. – Vol. 53. – № 7. – P. 725-735.

99. Increased levels of microRNA-424 are associated with the pathogenesis of fetal growth restriction / L. Huang [et al.] // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34. – № 7. – P. 624-627.

100. Intra-uterine growth restriction impact on maternal serum

concentration of PlGF (placental growth factor): A case control study / A. Margossian [et al.] // *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. – 2016. – Vol. 44. – № 1. – P. 23-28.

101. Intravenous immunoglobulin contains a broad repertoire of anticarbohydrate antibodies that is not restricted to the IgG2 subclass / S. von Gunten [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 123. – № 6. – P. 1268-1276.

102. J. Robert Peter, J. J Ho J.V. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth / J.V. J. Robert Peter, J. J Ho // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – № 7.

103. John, J.A. An Alternative Family of Transformations / J.A. John, N.R. Draper // *Applied Statistics*. – 1980. – Vol. 29. – № 2. – P. 190.

104. Jones, C.J.P. Reproductive Glycogenetics - A Critical Factor in Pregnancy Success and Species Hybridisation / C.J.P. Jones, J.D. Aplin // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30. – № 3. – P. 216-219.

105. Journal, S. Assessing Sensitivity to an Unobserved Binary Covariate in an Observational / S. Journal, R. Statistical, S. Series. – 1964. – Vol. 45. – № 2. – P. 211-252.

106. Kaufmann, P. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / P. Kaufmann, S. Black, B. Huppertz // *Biology of reproduction*. – 2003. – Vol. 69. – № 1. – P. 1-7.

107. Kaufmann, P. Endovascular Trophoblast Invasion: Implications for the Pathogenesis of Intrauterine Growth Retardation and Preeclampsia / P. Kaufmann, S. Black, B. Huppertz // *Biology of Reproduction*. – 2003. – Vol. 69. – № 1. – P. 1-7.

108. Kehnert, M., L. Hellmeyer W.S. Twenty-four-hour CTG monitoring:

comparison of normal pregnancies of 25-30 weeks of gestation versus 36-42 weeks of gestation / W.S. Kehnert, M., L. Hellmeyer // Arch. Gynecol. Obstet. – 2007. – Vol. 275. – № 6. – P. 451-460.

109. Lang, G.A. Autoantibodies in endometriosis sera recognize a Thomsen-Friedenreich-like carbohydrate antigen / G.A. Lang, G.R. Yeaman // Journal of Autoimmunity. – 2001. – Vol. 16. – № 2. – P. 151-161.

110. Lausman, A. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management / A. Lausman, J. Kingdom, maternal fetal medicine committee // Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. – 2013. – Vol. 35. – № 8. – P. 741-748.

111. Lectin histochemistry in the human placenta of pregnancies complicated by intrauterine growth retardation based on absent or reversed diastolic flow / E. Sgambati [et al.] // Placenta. – 2002. – Vol. 23. – № 6. – P. 503-515.

112. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses / D. Oros [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol. 37. – № 2. – P. 191-195.

113. M Kady, S. Perinatal mortality and fetal growth restriction / S. M Kady, J. Gardosi // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. – 2004. – Vol. 18. – № 3. – P. 397-410.

114. Machavariani, N. N.K. Significance of cardiotocographic assessment of post term pregnancy treatment / N.K. Machavariani, N. // Georgian. Med. News. – 2005. – № 121. – P. 16-19.

115. March, M. I.,S. L. Warsof S.P.C. Fetal Biometry : Relevance in Obstetrical Practice / S.P.C. March, M. I.,S. L. Warsof // Clin. Obstet. Gynecol. –

2012. – Vol. 55. – № 1. – P. 281-287.

116. Mari, G. F.H. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver / F.H. Mari, G. // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 50. – № 2. – P. 497-509.

117. Martín-Estal I. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) as a Novel Condition of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency / I. Martín-Estal, R.G. de la Garza, I. Castilla-Cortázar // *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology.* – 2016. – Vol. 170. – P. 1-35.

118. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2013. – Vol. 346. – P. 108.

119. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia / C. Agostinis [et al.] // *Clinical & developmental immunology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 321-484.

120. McDonald, J.H. *Handbook of Biological Statistics* (3rd ed.) / J.H. McDonald // Sparky House Publishing. – 2014.

121. Mifsud, W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction / W. Mifsud, N.J. Sebire // *Fetal diagnosis and therapy.* – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 117-128.

122. Miura, Y. Glycomics and glycoproteomics focused on aging and age-related diseases--Glycans as a potential biomarker for physiological alterations / Y. Miura, T. Endo // *Biochimica et biophysica acta.* – 2016. – Vol. 1860. – № 8. – P. 1608-1614.

123. Mongelli, M. Symphysis-fundus height and pregnancy characteristics in ultrasound-dated pregnancies / M. Mongelli // *Obstetrics & Gynecology.* – 2002. – Vol. 94. – № 4. – P. 591-594.

124. Motor performance of infants born small or appropriate for gestational

age: A comparative study / D. Campos [et al.] // *Pediatric Physical Therapy*. – 2008. – Vol. 20. – № 4. – P. 340-346.

125. Mureşan, D. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature / D. Mureşan, I.C. Rotar, F. Stamatian // *Medical Ultrasonography*. – 2010. – Vol. 18. – № 1. – P. 103-109.

126. Murki, S. Intrauterine Growth Retardation - A Review Article / S. Murki // *Journal of Neonatal Biology*. – 2014. – Vol. 03. – № 03.

127. N-acetylglucosaminyltransferase V regulates extravillous trophoblast invasion through glycosylation of alpha5beta1 integrin / E. Yamamoto [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150. – № 2. – P. 990-999.

128. Nardozza, L.M.M. New Definition of Fetal Growth Restriction: Consensus Regarding a Major Obstetric Complication / L.M.M. Nardozza, A.C.P. Zamarian, E. Araujo Júnior // *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. – 2017. – Vol. 39. – № 7. – P. 315-316.

129. Nawathe A. Early onset fetal growth restriction / A. Nawathe, C. Lees // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2017. – Vol. 38. – P. 24-37.

130. New, J.S. Manipulation of the glycan-specific natural antibody repertoire for immunotherapy / J.S. New, R.G. King, J.F. Kearney // *Immunological Reviews*. – 2016. – Vol. 270. – № 1. – P. 32-50.

131. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: The multicenter prospective PORTO Study / J. Unterscheider [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 208. – № 4. – P. 290.e1-290.e6.

132. Ortigosa Rocha, C. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction / C. Ortigosa Rocha, R.E. Bittar, M. Zugaib // *Obstetrics and gynecology international*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 231-842.

133. Owen, P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction / P. Owen, K.S. Khan, P. Howie // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 1999. – Vol. 13. – № 6. – P. 415-419.

134. Paszkiewicz-Gadek, A. Expression of MUC1 mucin in full-term pregnancy human placenta / A. Paszkiewicz-Gadek, H. Porowska, K. Sredzińska // *Advances in medical sciences*. – 2008. – Vol. 53. – № 1. – P. 54-58.

135. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE) / C. Lees [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2013. – Vol. 42. – № 4. – P. 400-408.

136. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards / B. Clausson [et al.] // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2001. – Vol. 108. – № 8. – P. 830-834.

137. Placental Expression Patterns of Galectin-1, Galectin-2, Galectin-3 and Galectin-13 in Cases of Intrauterine Growth Restriction (IUGR) / S. Hutter [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 523.

138. Placental gene expression of the placental growth factor (PIGF) in intrauterine growth restriction / J.G. Joó [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal*

Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2017. – Vol. 30. – № 12. – P. 1471-1475.

139. Placental histopathological correlates of umbilical artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by fetal growth restriction / A. Spinillo [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2012. – Vol. 32. – № 13. – P. 1263-1272.

140. Placental syndecan-1 and sulphated glycosaminoglycans are decreased in preeclampsia / N. Heyer-Chauhan [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2014. – Vol. 42. – № 3. – P. 329-338.

141. Potential selectin L ligands involved in selective recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium. / T. Yamaguchi [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2006. – Vol. 74. – № 1. – P. 35-40.

142. Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 19-24 weeks / C. Lesmes [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 46. – № 3. – P. 332-340.

143. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best / T.C. Chang [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 1992. – Vol. 80. – № 6. – P. 1030-1038.

144. Predictors of Neonatal Outcome in Early- / A. a Baschat [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – Vol. 109. – № 2. – P. 253-261.

145. Prenatal application of the individualized fetal growth reference / J. Zhang [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2011. – Vol. 173. – № 5. – P. 539-43.

146. Printed covalent glycan array for ligand profiling of diverse glycan binding proteins / O. Blixt [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101. – № 49. – P. 17033-

8.

147. Processing and analysis of serum antibody binding signals from Printed Glycan Arrays for diagnostic and prognostic applications / I. Vuskovic, Marko [et al.] // International journal of bioinformatics research and applications. – 2011. – Vol. 7. – № 4. – P. 402-426.

148. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction / L. Tang [et al.] // Reproduction (Cambridge, England). – 2017. – Vol. 153. – № 6. – P. 227-240.

149. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction / O.M. Turan [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 32. – № 2. – P. 160-167.

150. Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of invasive Candida infections in patients with neutropenic fever / M. Ellis [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2009. – Vol. 58. – № 5. – P. 606-615.

151. Receiver-operator characteristic curves for the ultrasonographic prediction of small-for-gestational-age fetuses in low-risk pregnancies / C. David [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 1996. – Vol. 174. – № 3. – P. 1037-1042.

152. Routine obstetric ultrasound: effectiveness of cross-sectional screening for fetal growth retardation / E. Ferrazzi [et al.] // Journal of clinical ultrasound : JCU. – 1986. – Vol. 14. – № 1. – P. 17-22.

153. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation / S.L. Warsof [et al.] // Obstetrics and gynecology. – 1986. – Vol. 67. – № 1. – P. 33-39.

154. Sabarinath, P.S. Immunopathology of desialylation: human plasma lipoprotein(a) and circulating anti-carbohydrate antibodies form immune complexes that recognize host cells / P.S. Sabarinath, P.S. Appukuttan // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2015. – Vol. 403. – № 1-2. – P. 13-23.
155. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity / K.R. Goetzinger [et al.] // *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. – 2013. – Vol. 33. – № 5. – P. 352-357.
156. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome / F. Figueras [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2008. – Vol. 136. – № 1. – P. 34-38.
157. Snijders, R.J. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation / R.J. Snijders, K.H. Nicolaides // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 1994. – Vol. 4. – № 1. – P. 34-48.
158. Sterner, E. Perspectives on Anti-Glycan Antibodies Gleaned from Development of a Community Resource Database / E. Sterner, N. Flanagan, J.C. Gildersleeve // *ACS Chemical Biology*. – 2016. – Vol. 11. – № 7. – P. 1773-1783.
159. Suppression of allogeneic reactivity in vitro by the syncytiotrophoblast membrane glyocalyx of the human term placenta is carbohydrate dependent / P.D. Arkwright [et al.] // *Glycobiology*. – 1994. – Vol. 4. – № 1. – P. 39-47.
160. Suspected Fetal Growth Restriction at 37 Weeks: A Comparison of Doppler and Placental Pathology / W.M. Curtin [et al.] // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017.
161. Systematic review: New serological markers (anti-glycan, anti-GP2, anti-GM-CSF Ab) in the prediction of IBD patient outcomes / J. Bonneau [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2015. – Vol. 14. – № 3. – P. 231-245.

162. The human fetoembryonic defense system hypothesis: Twenty years on / P.-C. Pang [et al.] // *Molecular aspects of medicine*. – 2016. – Vol. 51. – P. 71-88.

163. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal, and metabolic function / P.Y.L. Chan [et al.] // *International journal of pediatrics*. – 2010. – P. 280-402.

164. The N-glycan profile of placental membrane glycoproteins alters during gestation and aging / D. Robajac [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2014. – Vol. 138. – P. 1-9.

165. The placental factor in early- and late-onset normotensive fetal growth restriction / M. Kovo [et al.] // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34. – № 4. – P. 320-324.

166. The presence of functional mannose receptor on macrophages at the maternal-fetal interface / G. Laskarin [et al.] // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20. – № 4. – P. 1057-1066.

167. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction / E.D. Barker [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2013. – Vol. 122. – № 2 Pt 1. – P. 248-254.

168. Transcriptional profiling of human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia reveals dysregulation of sialic acid acetyltransferase and immune signalling pathways / S. Tsai [et al.] // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32. – № 2. – P. 175-182.

169. Translating the “Sugar Code” into Immune and Vascular Signaling Programs / J.P. Cerliani [et al.] // *Trends in biochemical sciences*. – 2017. – Vol. 42. – № 4. – P. 255-273.

170. Turrentine, J.E.C. *Protocols in obstetrics and gynecology* / J.E.C. Turrentine // *Informa Health Care*. – 2008. – P. 432.

171. Ultrasonic recognition of the small-for-gestational-age fetus / H.L. Brown [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 1987. – Vol. 69. – № 4. – P. 631-635.
172. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: A randomized trial (ROUTE) / E. Roma [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 391-397.
173. Vićovac, L. Galectin-1 and -3 in cells of the first trimester placental bed / L. Vićovac, M. Janković, M. Čuperlović // *Human Reproduction*. – 1998. – Vol. 13. – № 3. – P. 730-735.
174. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants / L.S. Pulver [et al.] // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123. – № 6.
175. Winer M.A. Autoantibodies / Winer M.A., J.W. Terryberry // *Elsevier Science*. – 1996. – P. 314-324.

Алгоритм диагностики и прогнозирования задержки роста плода

