

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение**

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

ЯРЫГИНА

Тамара Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РОЖДЕНИЯ МАЛОВЕСНОГО
ДЛЯ GESTАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ПЛОДА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

14.01.01 Акушерство и гинекология

14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия

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

**Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор Гус А.И.
кандидат медицинских наук Батаева Р.С.**

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: Задержка роста плода и рождение маловесного ребенка как патофизиологическая основа перинатальной и постнатальной заболеваемости и смертности: необходимость прогнозирования и профилактики)	13
1.1. Определение и критерии диагностики.....	13
1.2. Антенатальные осложнения.....	14
1.3. Неонатальные осложнения.....	16
1.4. Отдаленные последствия для ребенка.....	18
1.5. Влияние на взрослую жизнь.....	21
1.6. Профилактика.....	23
1.7. Прогнозирование в первом триместре беременности.....	23
1.8. Наблюдение за пациентками группы высокого риска.....	38
1.9. Прогнозирование в третьем триместре беременности.....	39
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1. Материалы исследования.....	52
2.1.1. Дизайн исследования.....	52
2.1.2. Расчет необходимого объёма выборки и определения статистической мощности исследования.....	52
2.1.3. Критерии включения в исследование.....	53
2.2. Методы исследования.....	54
2.2.1. Клинико–анамнестический метод.....	54
2.2.2. Биохимические исследование крови.....	55
2.2.3. Биофизические исследования.....	56
2.2.4. Анализ способов родоразрешения и перинатальных исходов.....	63
2.2.5. Методы статистического анализа.....	63

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	66
3.1. Анализ клиническо–эпидемиологических характеристик, результатов скринингового исследования в первом триместре и исходов беременности у пациенток, включенных в исследование.....	66
3.2. Анализ значимости индивидуальных материнских, биофизических, биохимических факторов и результатов комбинированного скрининга для случаев рождения маловесного недоношенного и доношенного ребенка.....	71
3.3. Валидация комбинированного скрининга первого триместра беременности по расчету риска рождения маловесного ребенка на российской популяции.....	77
3.4. Оценка рисков рождения маловесного ребенка, перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высокими рисками комбинированного скрининга при отсутствии аномалий развития плода.....	84
3.5. Оценка эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка по результатам ультразвукового исследования в третьем триместре беременности.....	91
3.6. Оценка результативности исследования изолированных и комбинированных показателей кровотока в сосудах матки и плода в третьем триместре беременности в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка.....	100
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	103
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
Заключение	116
Список сокращений и условных обозначений	119
Список литературы	121
ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Алгоритм прогнозирования рождения маловесного ребенка в безвыборочной популяции	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Масса новорожденного – один из важнейших критериев его внутриутробного развития, оценивается в соответствии с процентильными значениями для срока беременности на момент родоразрешения. Новорожденный с массой менее 10–го перцентилья расценивается как малый («маловесный») для гестационного возраста (коды Международной классификации болезней 10–го пересмотра (МКБ–10) P05.0, P05.1, P05.9, относящиеся к группе P05 «замедленный рост и недостаточность питания плода») [1]. В Российской Федерации ежегодно замедленный рост и недостаточность питания диагностируется у нескольких десятков тысяч новорождённых. В 2018 этот диагноз был выставлен 6,2% детей (98262 ребенка) из общего числа родившихся живыми, составляя 5,7% от числа доношенных (84225 детей) и 14,5% от числа недоношенных (14037 детей) [2], соответственно доношенные составляли 85,7 %, недоношенные 14,3% от общего числа рожденных маловесными детей.

Маловесные новорожденные имеют повышенные риски неонатальной гибели, риски развития ранних осложнений с необходимостью госпитализации ребенка в отделения реанимации и интенсивной терапии [3-5], поздних кардиоваскулярных, неврологических, офтальмологических и эндокринных осложнений [6-26], приводящих к снижению качества и сокращению продолжительности предстоящей жизни [27-32].

Своевременное определение риска может значительно снизить частоту перинатальных осложнений [33] за счет доказательно эффективного профилактического лечения [34, 35, 36] и индивидуального подхода в ведении беременности [33, 37, 38-41].

До последнего времени в повседневной практике для оценки факторов риска рождения маловесного ребенка использовались клиничко–анамнестические характеристики матери, которые в популяционных исследованиях [42,43] показали

низкую эффективность, особенно в случаях первобеременных пациенток [44]. Для улучшения прогнозирования рождения маловесного плода были предложены комбинированные алгоритмы [45-50], учитывающие индивидуальные для каждой пациентки сочетания анамнестических, биофизических и биохимических показатели. В Российской Федерации с 2021 года внедрен безвыборочный комбинированный скрининг первого триместра беременности [51] с расчетом рисков хромосомных аномалий плода, преждевременных родов, преэклампсии и задержки роста плода (более точно, как указано в оригинале у авторов алгоритма: рождения маловесного ребенка – small for gestational age, до 37 недель беременности [47]), однако эффективность в отношении последнего осложнения для российской популяции не изучена. Так же не были проведены проспективные исследования дальнейшего течения беременности и частоты перинатальных осложнений у пациенток с ложноположительным риском хромосомных аномалий, которые по данным зарубежных исследователей [52-58] имеют высокий риск неблагоприятных исходов беременности.

Помимо этого, начиная с 2021 года в нашей стране в третьем триместре беременности ультразвуковые и доплерографические исследования рекомендованы только пациенткам групп высокого перинатального риска [51, 59]. Однако результаты масштабных зарубежных исследований по оценке эффективности прогнозирования рождения доношенных маловесных детей свидетельствуют в пользу безвыборочного ультразвукового исследования в третьем триместре при необходимости изменения сроков его проведения и определении оптимальных процентильных показателей предполагаемой массы плода и показателей кровотока [44, 60, 61-63], что не было проанализировано до настоящего момента в российских когортных исследованиях.

Цель исследования

Создание этапного скринингового алгоритма, прогнозирующего рождение маловесного недоношенного и доношенного ребенка.

Задачи исследования

1. Оценить значимость индивидуальных материнских, биофизических, биохимических факторов и результатов комбинированного скрининга для случаев рождения маловесного недоношенного и доношенного ребенка.

2. Провести валидацию комбинированного скринингового алгоритма первого триместра беременности по расчету риска задержки роста плода с определением оптимальных порогов отсечки для российской популяции.

3. Определить риски рождения маловесного ребенка, других перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высокими рисками комбинированного скрининга при отсутствии аномалий плода.

4. Уточнить эффективность прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка по результатам ультразвукового исследования в третьем триместре беременности с определением оптимального срока для исследования и пороговых значений фетометрических критериев.

5. Представить результативность оценки показателей кровотока в сосудах матки и плода, а также комбинированных доплеровских показателей в третьем триместре беременности в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка

6. Разработать этапный алгоритм оценки риска рождения маловесного ребенка.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности популяционного применения в первом триместре комбинированного скринингового алгоритма расчета риска задержки роста плода.

Доказано значительное повышение частоты перинатальных осложнений у пациенток с высокими рисками комбинированного скрининга при отсутствии аномалий плода.

Установлено значимое повышение эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка при проведении ультразвукового исследования в более поздние сроки беременности.

Продемонстрирована высокая точность нового доплеровского маркера церебрально–плацентарно–маточного отношения в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка.

Разработан этапный алгоритм прогнозирования рождения маловесного ребенка по результатам скрининговых исследований.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказано значимое повышение эффективности прогнозирования рождения маловесного ребенка при применении комбинированного алгоритма скрининга первого триместра беременности в сравнении с прогнозированием по отдельным факторам риска.

Определены значения оптимальных порогов отсечки риска по данным комбинированного скрининга, применение которых позволяет достичь максимальной эффективности прогнозирования для российской популяции.

Установлено влияние сочетания рисков хромосомных аномалий и задержки роста плода по результатам комбинированного скрининга первого триместра на повышение частоты последующих осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Предложены планы обследования данной группы пациенток для случаев пролонгирования и самопроизвольного прерывания беременности

Выявлены значимые различия в прогностической эффективности комбинированного алгоритма первого триместра беременности в отношении рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка: подтверждена высокая точность в отношении рождения недоношенного маловесного ребенка, и недостаточная эффективность в отношении рождения доношенного маловесного ребенка, обуславливающая необходимость проведения ультразвукового исследования в третьем триместре беременности.

Определены наиболее значимые для прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка значения предполагаемой массы плода и оптимальные сроки для проведения ультразвукового исследования в третьем триместре беременности. Установлены критерии отнесения пациенток к группам высоко и низкого риска.

Установлена высокая эффективность нового комбинированного доплеровского показателя: церебрально–плацентарно–маточного отношения, – определены его референсные интервалы, необходимые для внедрения в клиническую практику.

Разработан алгоритм этапной комплексную оценки риска рождения маловесного ребенка в безвыборочной популяции, позволяющий сформировать оптимальный индивидуальный план наблюдения и профилактических мероприятий для каждой пациентки и добиться популяционно значимого снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Использование в алгоритме уже существующих диагностических методик позволяет избежать увеличения общей стоимости обследования.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специфичных методов и основах доказательной медицины. Для решения поставленных задач проведено открытое продольное безвыборочное когортное проспективное контролируемое исследование с участием 2500 беременных в первом триместре беременности, из которых 1500 пациенток было обследовано в третьем триместре беременности. В работе были использованы клиничко–лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическим исследованиям.

Положения, выносимые на защиту

1. В первом триместре беременности комбинированный скрининг является наиболее эффективным методом прогнозирования рождения маловесного ребенка в безвыборочной популяции.

2. Для российской популяции комбинированный скрининг первого триместра беременности имеет высокую прогностическую эффективность в отношении рождения недоношенного маловесного ребенка. Недостаточная эффективность методов раннего прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований в третьем триместре беременности.

3. Пациентки с высоким риском задержки роста плода по данным комбинированного скрининга первого триместра имеют значимое повышение частоты осложнений и неблагоприятных исходов беременности, в особенности в случае наличия ложноположительного риска хромосомных аномалий плода. Данные случаи должны быть отнесены к группе наибольшего перинатального риска.

4. Чувствительность ультразвукового исследования третьего триместра беременности в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка при использовании традиционного порогового значения предполагаемой массы плода, равному десятому перцентилю, является низкой. Повышение эффективности прогнозирования может быть достигнуто за счет изменения пороговых значений и формирования группы промежуточного риска, пациенткам которой должно быть проведено доплеровское исследование для уточнения состояния кровотока в «мать–плацента–плод».

5. Церебрально–плацентарно–маточное отношение является максимально эффективным доплеровским параметром в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка, рекомендованным к применению в третьем триместре беременности.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Проведение диссертационного исследования одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 23 мая 2019 года (протокол №5). Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании межклинической конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 20 августа 2020 года. Апробация диссертации прошла на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 7 сентября 2020 года (протокол №27).

По материалам работы сделаны доклады на английском языке: XXVI Европейский конгресс перинатальной медицины (Санкт – Петербург, 2018); 27 и 29 Всемирные Конгрессы Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии ISUOG (Сингапур, 2017; Берлин, 2019).

Материалы диссертационной работы доложены на российских и международных конгрессах и конференциях на русском языке: VII и VIII Съезды Российской Ассоциации Специалистов Ультразвуковой Диагностики в медицине (Москва, 2015, 2019); II–IV Общероссийские конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт–Петербург 2016–2018); V–VI Съезды специалистов ультразвуковой диагностики Юга России (Геленджик, 2016, 2018); Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарсии. Московские чтения» (Москва, 2016); Всероссийские научно–образовательные конгрессы «Ультразвуковая и лучевая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Москва, 2016, 2018–2020); Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт – Петербург, 2017); Первый Восточно–Европейский Саммит акушеров, гинекологов и

перинатологов (Москва, 2017); XI Региональный Научно–Образовательный Форум "Мать и Дитя " (Ярославль, 2018); XIX – XX Всероссийские научно–образовательные форумы "Мать и Дитя – 2018" (Москва, 2018–2019); Первый международный научно–практический по ультразвуковой диагностике и медицине плода (Черногория, 2019); Международная конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (Санкт–Петербург, 2019); Межрегиональная научно–практическая конференция «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики (Оренбург, 2019); XIII Ежегодная Сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2019); XXXVIII Региональная Образовательная Школа Российского Общества Акушеров–Гинекологов «Перинатальная Медицина с курсом неонатологии» (Санкт–Петербург, 2020); XIII Региональный Научно–Образовательный Форум "Мать и Дитя " (Казань, 2020).

Личное участие автора

Автором лично была выбрана тематика, предложена концепция и дизайн научного исследования. Совместно с научными руководителями д.м.н. Гусом А.И. и к.м.н. Батаевой Р.С. автором были определены цель и задачи, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично проведен анализ российских и зарубежных публикаций по теме диссертации, сформирована базы данных пациентов с исходами беременности, проведена обработка материала и статистический анализ. Сбор клинико–anamнестических данных, проведение ультразвуковых и доплеровских исследований проводились автором в числе сотрудников отделения ультразвуковой и функциональной диагностики: лично автором из общего числа включенных в исследование случаев было проведено 566 скрининговых исследования в первом триместре, 380 ультразвуковых и доплеровских исследований в третьем триместре. Лично автором было выполнено написание текста диссертации и научных публикаций под редакцией научных руководителей.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 статья, опубликованная на английском языке в журнале «Ultrasound in Obstetrics & Gynecology» – официальном журнале Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG), входящем в базы данных Scopus и Web of Science, 7 статей опубликовано в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций («Акушерство и гинекология», «Ультразвуковая и функциональная диагностика»), 13 работ опубликовано в материалах конференций и форумов, в том числе 3 в международном журнале на английском языке.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в работу отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики и поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор академик РАН Г.Т. Сухих).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах печатного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 28 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 221 источник, из которых 31 отечественных и 190 зарубежных.

ГЛАВА 1.

ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА И РОЖДЕНИЕ МАЛОВЕСНОГО РЕБЕНКА КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И ПОСТНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ)

Защита материнства и детства является одной из приоритетных задач нашего государства, закрепленных в Конституции Российской Федерации (статья 38) [64]. Улучшение демографической ситуации, обеспечение устойчивого естественного роста численности населения Российской Федерации за счет повышения рождаемости и повышения ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет (к 2030 году – до 80 лет) являются важнейшими задачами ближайших лет [65, 66].

1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Задержка (замедление) роста плода (ЗРП) как один из «больших акушерских синдромов» [67] – состояние, при котором плод не может реализовать свой потенциал роста, что приводит к рождению маловесного для гестационного возраста (далее – маловесного) ребенка, осложняет течение 5–10% беременностей и является второй, после недоношенности, из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [68, 69].

Задержка роста плода является дородовым диагнозом, который устанавливается по унифицированным критериям, утвержденных несколькими десятками ведущих мировых специалистов в многоэтапном опросе, проведенном в 2016 году по Дельфийской системе [70] и рекомендованных ко всеобщему применению практическим руководством международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG, 2019) [71].

Диагноз маловесный ребенок устанавливается постнатально. Масса новорожденного оценивается в соответствии с процентильными значениями для срока беременности на момент родоразрешения. Вес новорожденного менее 10-го перцентиля расценивается как малый («маловесный») для гестационного возраста (коды в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1]: P05.0, P05.1, P05.9, относящиеся к группе P05 «замедленный рост и недостаточность питания плода») [1]. Диагнозы «задержка роста» и «гипотрофия» различных степеней для новорожденных, не используются в официальной отчетной документации и статистике.

Ежегодно в мире рождается более 30 миллионов маловесных детей [72].

1.2. АНТЕНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Задержка (замедление) роста плода (ЗРП), обусловленная нарушением функции плаценты, является причиной каждого третьего случая антенатальной гибели [73], общее число которой в мире достигает 2,4–3,0 миллионов в год, и не имеет столь значимой тенденции к снижению как материнская и младенческая смертность [74, 75]. Ретроспективное исследование McEwen et al. [76] на когорте более 35 тысяч детей подтвердило, что максимум частоты перинатальной смертности приходится на случаи маловесности, и дополнительно продемонстрировало, как показатель перинатальной смертности снижался на 4% с каждым перцентилем увеличения веса при рождении с минимальными показателями при массе новорожденного между 50-ым и 93-им перцентилями.

Систематический обзор и мета-анализ Malacova et al. (2018) [72] показал, что анамнез, отягощенный рождением маловесного ребенка, двукратно увеличивает риск антенатальной гибели плода при последующих беременностях у матери (ОШ, 1,98; 95%-й ДИ 1,70–2,13), четырехкратно в случаях рождения недоношенного маловесного ребенка (ОШ, 4,47; 95%-й ДИ 2,58–7,7), и шестикратно, при рождении предыдущего маловесного ребенка на сроках менее 34 недель беременности (ОШ, 6,0; 95%-й ДИ 3,43–10,45). При том, что в популяционном

исследовании Gardosi et al. (2013) [33] установлено, что большинство смертельных исходов, связанных с ЗРП потенциально могут быть предотвращены за счет лучшей оценки факторов риска и усиления контроля за пациентками группы высокого риска.

Своевременная диагностика ЗРП является один из принципиальных шагов в программе «Мертворождения: прекращение предотвратимых смертей к 2030 году /Stillbirths: ending preventable deaths by 2030» международной Глобальной стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков на 2016–30 годы [77].

Актуальность описанных состояний для Российской Федерации подтверждает факт, что в нашей стране в 2018 году родилось мертвыми 8788 детей, из них до начала родовой деятельности умер 8071 ребенок; внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах были диагностированы у 4,9% (77348 детей); замедление роста имели 6,2% (98262 ребенка) из общего числа родившихся живыми, составляя 5,7% от числа доношенных (84225 детей) и 14,5% от числа недоношенных (14037 детей) [2].

В связи с отсутствием доказательно эффективных методов лечения ЗРП только своевременное, нередко досрочное, родоразрешение с применением сульфата магния для нейропротекции и кортикостероидов для снижения риска дыхательных расстройств у новорожденного является профилактикой перинатальной гибели [34, 35, 78]. Однако, в свою очередь ятрогенная недоношенность становится причиной развития у ребенка множественных сердечно–легочных, неврологических, офтальмологических и гастроинтестинальных осложнений как после рождения, так и в последующем [79, 80].

1.3. НЕОНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Маловесные новорожденные находятся в группе высокого риска по неонатальной заболеваемости и смертности [3,4]. Согласно систематическому обзору и мета-анализу Chiossi et al. (2017) [5] маловесные дети имеют многократно повышенные риски перинатальной (ОШ, 5,8; 95%-й ДИ 13,8 – 7,8) и неонатальной гибели (ОШ, 3,5; 95%-й ДИ 1,1 – 8,0), госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОШ, 3,6; 95%-й ДИ 2,0 – 5,5) в сравнении с немаловесными новорожденными.

При ЗРП в функционировании его сердечно-сосудистой системы возникают изменения, направленные на снижение потребления кислорода и перераспределение сердечного выброса с преимущественной перфузией головного мозга (так называемый «brain sparing») [81]. Однако, имея первоначально протективную функцию, длительно существующее внутриутробное перераспределение кровотока ассоциируется с развитием после рождения более серьезных нарушений нервной системы ребенка в сравнении со случаями задержки роста без доплеровских признаков централизации [82]. Несмотря на наличие адаптационных механизмов, по результатам некоторых зарубежных публикаций ультразвуковое исследование и МРТ может выявить статистически значимое уменьшение размеров различных структур головного мозга, включая проводящие пути и мозжечок, у маловесных плодов и плодов с задержкой внутриутробного роста [83-86]. Экспериментальные модели подтвердили наличие прогрессирующих глиальных нарушений в структурах мозжечка при плацентарной недостаточности [87]. Исследования новорожденных демонстрируют сохранение антенатально возникшего усиления перфузии головного мозга, которое может привести к гипероксии и дальнейшему повреждению нервной ткани [88].

Недостаток кислорода и питательных веществ, связанные с ЗРП, нарушают нормальное развитие легких, делая их более уязвимыми для послеродовых поражений [89]. В прошлом считалось, что у новорожденных, родившихся с ЗРП, более зрелые легкие в результате внутриутробного воздействия высоких уровней

глюкокортикоидов. Но последующие клинические исследования показали, что у недоношенных маловесных детей повышен риск развития респираторного дистресса новорожденных по сравнению с нормовесными недоношенными детьми [90-91].

Кроме того, установлено влияние ЗРП на развитие и функцию иммунной системы у новорожденных [92], для которых характерно значимое снижение числа лимфоцитов, тромбоцитов, уровня IgG в сравнении с нормовесными детьми [92-94]. Исследования [94-97] связывают сниженный уровень Т-лимфоцитов (Т-regs: CD3+, CD4+, CD25high) у маловесных в сравнении с нормовесными детьми с более частым ($p = 0,008$) развитием в неонатальном периоде некротического энтероколита у первой группы пациентов [95]. Проспективное многоцентровое исследование Tröge et al (2014) [96], включившее в анализ 5886 недоношенных новорожденных, выявило значимое увеличение частоты развития сепсиса через ≥ 72 часов после рождения (ОШ, 1,31; 95%-Й ДИ %, 1,02–1,68; $p = 0,03$) у маловесных в сравнении с нормовесными детьми.

Помимо прочего, внутриутробный недостаток кислорода и питательных веществ, может привести к метаболическим изменениям в неонатальном периоде, таким как гипо– или гипергликемия, гипокальциемия, желтуха.

Высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности, связанный с рождением маловесного ребенка, ведет к значительным экономическим затратам как для семей, так и для системы здравоохранения. К примеру, канадское исследование Lim et al (2009) [98] показало, что финансовые расходы на случай рождения недоношенного маловесного ребенка составили 109286 против 85103 долларов США для недоношенного нормовесного ребенка, в то время как средние расходы на случай рождения доношенного маловесного ребенка были примерно вдвое выше таковой для ребенка с нормальным весом. Популяционное исследование Marzouk et al (2017) [99], проведенное во Франции установило из 777720 родов за год, случаи рождения маловесного ребенка составили 10,9%, при этом на них пришлось 23% общих финансовых затрат. С учетом поправки на гестационный возраст финансовые расходы на каждый случай рождения

маловесного ребенка на 2783 евро превышали таковые при рождении ребенка нормальной массы.

1.4. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ РЕБЕНКА

Важно помнить, что негативное влияние неблагоприятного течения перинатального периода на здоровье ребенка не заканчивается выпиской из родильного дома. Дети, рожденные маловесными, относятся к группе высокого риска по развитию отдаленных неврологических, кардиоваскулярных, офтальмологических и значительного ряда других осложнений.

В настоящее время ЗРП признан фактором риска развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) и его отдаленных последствий, включая бронхиальную астму [6,7]. Исследования Pike K. et al. (2010) [8] выявили связь между ЗРП и развитием атопии и одышки в возрасте 3 лет, независимо от гестационного возраста при рождении. Кроме того, в ряде публикаций демонстрируется, что у детей, родившихся с низкой массой тела выполненная в школьном возрасте спирометрия выявляет более низкую функцию легких [9-11].

ЗПР является одной из основных причин нейрокогнитивных нарушений у детей [97]. Научные данные демонстрируют строгую ассоциацию ЗРП и перенесенную перинатальную гипоксии с замедлением физического и психомоторного развития у детей первых лет жизни [12, 88]. Поскольку в нашей стране ежегодно диагноз внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах устанавливается у 3,8% доношенных и 21,8% недоношенных новорожденных [2], проблема дородовой диагностики и, что еще более важно, прогнозирования этих состояний является бесспорно актуальной.

Проспективное исследование Bataille et al (2012) [13] с использованием МРТ проводящих путей головного мозга выявило значительное отставание в неврологическом развитии, оцениваемом по шкале Бейли, на фоне изменения проводящих путей головного мозга у детей, рожденных с задержкой роста, в сравнении с группой контроля. По мнению Vollmer et al (2019) [14] в школьном

возрасте недоношенные дети, рожденные с задержкой роста, имеют повышенный риск развития нервно–психических расстройств. Систематический обзор и мета–анализ данных об ассоциации ЗРП и когнитивных расстройств, проведенный Sacchi et al (2020) [15], включающий более 52 тысяч детей в возрасте 11–12 лет, выявил, что рождение ребенка с малым весом, в значительной степени связано с более низкими когнитивными исходами в детском возрасте как у недоношенных, так и у доношенных детей по сравнению с нормовесными при рождении сверстниками (ОШ, 1,57; 95%–й ДИ %, 1,40–1,77).

По данным, полученным Patey O. et al (2019) [16], у плодов и новорожденных с задержкой роста наблюдаются измененные сердечные показатели: нарушенная геометрия и функция миокарда, значимо отличающаяся по всем параметрам ($p < 0,01$) от плодов и новорожденных нормальной массы. С помощью трехмерной эхокардиографии Sarvari et al (2017) [17] выявили, что кардиомоделирование, характерное для плодов с задержкой роста сохраняется у детей в возрасте 8–12 лет, у которых, по сравнению с контрольной группой, присутствуют особенности формы сердца с большей сферичностью, меньшими общими размерами и достоверными изменениями функциональных параметров, что, по мнению авторов, подтверждает гипотезу о первичном программировании сердца при ЗРП и связи между низкой массой при рождении и сердечно–сосудистым риском во взрослом возрасте. Данную гипотезу поддерживают Zanardo et al (2013) [18], которые в проспективном исследовании выявили значимое утолщение интимы аорты у плодов с задержкой роста в сравнении с нормовесными плодами ($p < 0,0001$), сохраняющееся и в возрасте детей 18 месяцев ($p < 0,0001$). Авторами было отмечено повышение артериального давления в первой группе детей ($p < 0,0004$), показатели которого строго коррелировали с пренатальной ($p < 0,0156$) и постнатальной ($p < 0,0054$) толщиной интимы аорты, что позволило предположить, что доклинический атеросклероз может предрасполагать детей к гипертонии.

Популяционное исследование Gur et al (2018) [19], учитывающее данные 243682 пациентов установило повышение риска офтальмологических проблем у детей, рожденных с малой массой (ОШ, 1,22; 95%–й ДИ 1,02–1,46; $p = 0,026$).

Spiegel E (2019) [20] на популяции 235614 детей установили взаимосвязь малой массы ребенка при рождении с последующим развитием гипотиреоза (ОШ, 3,2; 95%–й ДИ 1,82–5,8; $p = 0,001$). Исследование Steiner et al (2019) [60], проследив заболеваемость желудочно–кишечного тракта в течение 18 лет жизни у 225600 детей, установило, что маловесность при рождении является независимым фактором риска госпитализаций ребенка в связи с развитием воспалительных заболеваний кишечника, целиакии, грыж, гепатитов и холециститов (ОШ, 1,23; 95%–й ДИ 1,14–1,33; $p < 0,001$) в сравнении нормовесными или крупными при рождении детьми.

Экспериментальные модели на животных продемонстрировали, что анатомия и функция почек нарушаются вследствие ЗРП [22], что было подтверждено в клинических исследованиях Vollsæter et al (2018) [23], выявившим, что в 11–летнем возрасте дети, рожденные маловесными, имели сниженную почечную функцию в сравнении с ровесниками, рожденными с нормальной массой, что, по мнению авторов [23,24], относит их группе высокого риска по развитию хронических нефрологических заболеваний.

Во внутриутробном периоде скелетные мышцы составляют около 35–40% массы тела и играют важную роль в метаболическом гомеостазе, отвечая за 65% потребления глюкозы плода. Для плодов с задержкой роста характерно снижение роста мышечной массы, которое не компенсируется после рождения и сохраняется до зрелого возраста [25]. Последствия ограниченного внутриутробного роста мышц и характерного для маловесных детей постнатального «догоняющего» роста с преимущественным развитием жировой ткани могут способствовать повышению риска развития висцерального ожирения, периферической резистентности к инсулину, диабета и сердечно–сосудистых заболеваний в будущем [26].

1.5. ВЛИЯНИЕ НА ВЗРОСЛУЮ ЖИЗНЬ

В конце прошлого века Barker (1990) ввел понятие «фетального программирования» [27], проиллюстрировав как эпигенетические факторы окружающей среды, действующие на ранних этапах развития человека, влияют на риск развития поздних хронических, особенно неинфекционных, заболеваний. В описанном процессе программирования участвуют ткани материнского организма, рацион ее питания, маточно–плацентарный кровоток и плацентарная функция, патологические изменения в которых приводят к метаболическим и эндокринным изменениям у плода, являющихся первопричиной постнатального развития сердечно–сосудистых, нервных и эндокринных заболеваний в более позднем возрасте.

В течение последних десятилетий эта концепция получила дальнейшее развитие в так называемой «Теории происхождения здоровья и болезней (The Theory Of The Developmental Origin Of Health and Disease), связывающей постоянные эпигенетические модификации, вызванные ЗРП (метилование, ацетилование ДНК, модификация гистонов), с влиянием на экспрессию генов во взрослом возрасте. Соответственно, возможность предотвращения осложнений путем медицинского воздействия в прекоцепционный и внутриутробный периоды у пациенток повышенного риска может стать механизмом улучшения показателей качества и продолжительности предстоящей жизни человека [28, 29].

Показано, что нормальная функция плаценты является фактором первостепенной важности в антенатальном периоде, имеющем долгосрочное влияние на подверженность человека хроническим заболеваниям во взрослом возрасте [28, 29].

В частности, была ярко показана связь между низкой массой при рождении и рисками развития диабета 2 типа, ожирения, неврологической и кардиальной патологии в более позднем возрасте [28, 30-32], которые в 2–8 раз чаще развиваются у людей, маловесных при рождении.

В нашей стране указанные заболевания оказывают значимый негативный вклад в здоровье населения. Так, данные официальной статистики свидетельствуют, что от рождения до 14 летнего возраста болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ диагностируются у 4,2% детей, болезни нервной системы у 9,1% детей, органов кровообращения у 1,9% детей. В возрасте 15–17 лет частота данных патологий увеличивается до 10,2%, 12,4% и 5,2%, соответственно [2]. Среди взрослого населения эти заболевания являются одними из ведущих причин временной потери трудоспособности, инвалидизации и смерти [100].

Помимо негативного влияния на состояние здоровья и продолжительность предстоящей жизни ребенка, задержка роста плода является фактором риска для развития хронических заболеваний у матери. Так, в исследовании Pariente G et al. (2013) [101], включавшим более, чем десятилетний период наблюдения за 47 612 пациентками, было установлено, что рождение маловесного ребенка увеличивало риск развития сердечно–сосудистых осложнений у матери (ОШ, 2,3; доверительный интервал 95%–й ДИ 1,3 – 4,4; $p = 0,006$); и риск гибели от сердечно–сосудистых заболеваний (ОШ, 3,4; 95%–й ДИ 1,5–7,6; $p = 0,006$).

Аналогичные выводы в отношении связи рождения маловесного ребенка и последующего развития заболеваний почек у матери (ОШ 1,6, 95%–й ДИ 1,01–2,5; $p = 0,04$) были сделаны в популяционном исследовании Almasi et al. (2016) [102], включавшем более 99 тысяч пациенток.

Учитывая потенциальную возможность снижения частоты развития неблагоприятных исходов беременности, ранних и отдаленных осложнений для ребенка и матери за счет своевременного выявления беременных группы высокого риска представляется крайне важным разработка и внедрение дополнительных диагностических инструментов для прогнозирования, профилактики ЗРП в группах высокого риска, усиления дородового контроля за развитием и функциональным состоянием плода у этих пациенток [37].

1.6. ПРОФИЛАКТИКА

В связи с отсутствием доказательных данных о наличии специфического лечения [34,35,78], в мировой литературе большое внимание уделяется профилактическому назначению низких доз аспирина пациенткам группы высокого риска [34-36]. Roberge et al. (2017) [36] в систематическом обзоре и мета-анализе 45 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающих в общей сложности 20,909 пациенток, установил, что в случаях начала приема 50 – 150 мг аспирина в сроки ≤ 16 недель беременности было выявлено значительное снижение частоты ЗРП (отношение шансов 0,56; 95%-й ДИ 0,44–0,70). Напротив, при начале приема аспирина после 16 недель беременности был выявлен незначительный эффект либо полное отсутствие влияния на частоту данного осложнения. Рандомизированные исследования Haddad et al. (2016) [103] и Groom et al. [104] (2017) не выявили повышения эффективности профилактики ЗРП при дополнительном назначении препаратов низкомолекулярного гепарина пациентам группы высокого риска, получавшим аспирин.

С учетом всех опубликованных научных данных клинические рекомендации США [105], Великобритании [106], Канады [107], Ирландии [108], Франции [109] и Германии [110] поддерживает идею необходимости раннего выявления пациенток группы высокого риска. Большинство из указанных руководств [106-110], рекомендуют профилактическое применение аспирина для пациенток группы высокого риска с обязательным началом лечения до 16 недель беременности.

1.7. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Для корректного формирования группы высокого риска необходима тщательная оценка факторов риска формирования нарушений функционирования маточно-плацентарной системы: материнских и плацентарных. Болезни плода: хромосомные и генетические аномалии, внутриутробное инфицирование – так же

могут быть причиной задержки роста неплацентарного генеза, описываются в соответствующих тематических публикациях и не будут освещаться в настоящем исследовании [111,112].

1.7.1. Материнские факторы риска

Перечень материнских факторов риска очень значителен, к таковым относятся: неевропейская раса, антропометрические особенности (низкая масса и рост), возраст менее 18 и старше 35–40 лет, никотиновая и алкогольная зависимость, сахарный диабет, системная красная волчанка, хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек, антифосфолипидный синдром, первая беременность и беременность, наступившая в результате стимуляции овуляции и ЭКО, короткий или длинный интергенетический интервал, рождение самой беременной с малой массой, акушерский анамнез, отягощенный рождением маловесного ребенка, антенатальной гибелью [113, 114].

Исследование Sepúlveda-Martínez Á. et al. (2019) [115] на рандомизированной когортной выборке, включавшей 2043 беременных, установило, что потомки лиц, рожденных маловесными, имели меньший процентиль массы тела при рождении (медиана 26 (межквартильный интервал (IQR) 7–52) против 43 (IQR 19–75); $p < 0,001$) и большую частоту рождения маловесного ребенка (40,3% против 16,3%; $p = 0,001$), чем у детей от родителей, рожденных с нормальной массой. Маловесность у родителей была связана с почти трехкратным повышением риска маловесности в следующем поколении, причем влияние маловесности при рождении матери было двукратно выше, чем у маловесного отца.

В мета-анализе Goto et al. (2016) [116] определил эффективность прогнозирования рождения маловесного ребенка на основании индекса массы тела (ИМТ) и прироста массы тела матери во время беременности как низкую, с площадью под кривой (AUC) равной 0,56 и 0,60, соответственно.

В литературе была представлена противоречивая информация о влиянии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на частоту ЗРП. Epsteiner et al. (2014) [117] сообщил об относительном риске (ОР 1,45) для ЗРП при

беременности, наступившей в результате ЭКО. Dunietz et al. (2017) [118] обнаружили повышение рисков рождения (ОР 1,18–1,24) маловесного ребенка при одноплодных беременностях при переносе свежих эмбрионов по сравнению с беременностями, наступившими без ЭКО. И напротив, то же исследование показало, что дети, рожденные после переноса криоконсервированных эмбрионов, имели более низкие риски рождения (ОР 0,56–0,71) с малой массой в сравнении с естественно зачатыми детьми.

Хотя такие заболевания матери, как системная красная волчанка [119], антифосфолипидный синдром [120], хроническая артериальная гипертензия [121], сахарный диабет [122] строго ассоциируются с повышением риска ЗРП/рождения маловесного ребенка, эффективность прогнозирования данных патологических состояний только на основании материнских факторов риска в безвыборочной популяции остается низкой.

К примеру, проспективное многоцентровое исследование SCOPE [42], ставившее целью разработку скрининговых тестов для прогнозирования преэклампсии, рождения маловесного ребенка и спонтанных преждевременных родов, включало 5628 здоровых первобеременных, обследованных первично в 15 недель беременности, установило низкую прогностическую ценность комплексной оценки материнских факторов (AUC 0,63). Популяционные исследования Франции продемонстрировали, что, несмотря на наличие факторов риска, 60% случаев рождения маловесного ребенка остаются не диагностированы антенатально [43], что определило необходимость поиска новых маркеров первого триместра, свидетельствующих о нарушении формирования плаценты.

1.7.2. Биохимические и биофизические маркеры

К биохимическим маркерам, изучаемых в контексте ЗРП, относятся множественные показатели, определяемые в крови беременных, из которых наиболее изученными являются ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (PLGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1)). Так же изучались прочие проангиогенные факторы

(Vascular Endothelial Growth Factor), антиангиогенные факторы (Soluble Endoglin, Inhibin-A, Activin-A, плацентарный белок (PP-13), дезинтегрин, металлопротеаза, альфа-фетопротеин), уровень которых может меняться при ЗПП.

Российскими учеными Кудинова Е. и соавт. (2017) [123] было продемонстрировано, что снижение уровня плацентарного белка (PP-13) в первом триместре гестации является прогностически значимым признаком по развитию ЗПП у женщин с плацентарной недостаточностью (чувствительность 92%, специфичность 93%), получен патент на изобретение. Однако, данное исследование не вышло за рамки экспериментальной модели, и популяционную клиническую практику данный метод до настоящего момента не внедрен.

Интересным является тот факт, что исследование Schwartz N. et al (2014) [124] при проспективном исследовании 578 беременных установило отсутствие статистически значимой связи между уровнем PP-13 в первом триместре и последующим развитием ЗПП ($p = 0,99$).

В отличие от PP-13, определение уровня PAPPA проводится в нашей стране каждой беременной при прохождении в первом триместре скринингового исследования на наличие хромосомных аномалий у плода [59]. По рекомендациям Королевского Колледжа Акушеров-Гинекологов Великобритании [106], снижение PAPPA $<0,415$ МоМ относится в «большим» факторам риска маловесности у плода. В Казахстане, где так же введен безвыборочный ранний скрининг, Кыстаубаевой А. С. и соавт. (2017) [125] было проведено исследование по типу случай-контроль (72 и 288 пациенток, соответственно), в котором было установлено, что отношение шансов развития ЗПП при снижении уровня PAPPA ниже $0,5$ МоМ составило $5,46$ (95%-й ДИ $2,80 - 10,68$). Авторами были сделаны выводы о возможности использования данного параметра в предикции ЗПП в сочетании с другими маркерами.

Определение уровня PLGF находится на этапе внедрения в нашей стране [126], однако ранее проведенные зарубежные исследования Vandenberghe et al. [127] установили низкую эффективность данного показателя AUC $0,593$ ($0,474 - 0,712$).

На основании данных более, чем 400 тысяч пациенток Zhong et al. (2015) [128] в систематическом обзоре и мета-анализе продемонстрировал, что любой индивидуальный биохимический показатель (РАРР-А, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), PLGF, РР-13) имеет недостаточную прогностическую ценность в отношении ЗРП и рождения маловесного ребенка. Аналогичные выводы были получены в систематическом обзоре и мета-анализе Heazell A et al. (2019) [129], включавшим в общей сложности 175426 беременностей, из которых 15471 беременность закончилась рождением маловесного ребенка, а 740 – антенатальной гибелью плода. После изучения прогностических возможностей ряда биохимических показателей (плацентарный лактоген, PLGF, мочевиная кислота и эстриол в моче беременной) авторами было сделано заключение, что биохимические маркеры плацентарной дисфункции, используемые отдельно от других параметров, имеют недостаточную точность для определения беременности, заканчивающейся рождением маловесного ребенка или мертворождением.

Поскольку нарушение ремоделирования спиральных артерий и инвазии трофобласта лежит в основе всех «больших акушерских синдромов» [130, 131], изучение кровотока по маточным артериям в конце первого триместра беременности является один из способов прогнозирования данных патологий. Однако, выводы о низкой эффективности изолированного использования определения резистентности кровотока в маточных артериях были сделаны в мета-анализе результатов обследования более 55000 пациенток, проведенном Velauthar et al (2014) [132]. Авторы изучили возможности выявления случаев нарушения плацентации на основании показателей кровотока (ПИ либо ИР ≥ 90 перцентиля) в маточных артериях в первом триместре и определили низкую чувствительность метода в отношении общего числа случаев ЗРП и ее ранней формы, равную 15,4% (95%-й ДИ 12,4–18,9), и 39,2% (95%-й ДИ 26,3–53,8), при специфичности 93,3% (95%-й ДИ 90,9–95,1) и 93,1% (95%-й ДИ 90,6–95,0), соответственно.

Современные технологии позволяют выполнять 3Д-доплерометрию плацентарного кровотока и измерение объема плаценты в 1 триместре, что может

быть использовано в прогнозировании ЗРП [133-136], однако сложность методики и необходимость использования оборудования высокого класса в значительной мере затрудняют широкое внедрение данных методов.

Недостаточная клиническая эффективность прогнозирования ЗРП при использовании отдельных показателей сделала актуальной создание комбинированных алгоритмов.

1.7.3. Комбинированные алгоритмы прогнозирования

Кипрос Николаидес, глава Фонда Медицины Плода (ФМФ, Великобритания) предложил специалистам медицины матери и плода перевернутую пирамиду дородовой помощи с оценкой в первом триместре беременности индивидуальных для каждой пациентки рисков развития широкого спектра осложнений беременности (антенатальная гибель плода, преждевременные роды, преэклампсия, гестационный диабет, рождение маловесного ребенка и макросомия новорожденного) [137].

Комбинированные алгоритмы прогнозирования, учитывающие все материнские факторы в сочетании с индивидуальными значениями биохимических и биофизических маркеров, производят расчет индивидуальных рисков указанных патологий на основании Байесовской теории вероятности [138], построенной на совмещении исходного «a priori» риска, основанного на материнских факторах с полученными результатами различных сочетаний биофизических и биохимических измерений.

На основании этого принципа Karayiannis et al. (2010) [45] выполнил на когорте 32850 беременных в сроке 11–13 недель гестации исследование прогнозирования рождения маловесного ребенка на основе материнских характеристик, толщины воротникового пространства (ТВП), PAPP–А, свободного β -ХГЧ, PLGF, PP–13, дезинтегрин и металлопротеазы в сыворотке крови беременной, среднего артериального давления (СрАД), пульсационного индекса маточных артерий (ПИ МА). Предполагаемая частота выявления случаев последующего рождения недоношенного маловесного ребенка составила 73%, для

случаев рождения доношенного маловесного ребенка данный показатель соответствовал 46% при уровне ложноположительных результатов в 10%. Однако, большое количество исследуемых биохимических маркеров делает затруднительным популяционное применение подобного алгоритма за счет уровня финансовых затрат.

Roop et al. (2011) [46] в исследовании у более чем 30 000 одноплодных беременностей установили, что эффективность прогнозирования рождения маловесного ребенка при отсутствии преэклампсии может быть обеспечена в первом триместре беременности путем сочетания материнских характеристик и измерений параметров, обычно используемых при раннем скрининге на хромосомные аномалии плода: ТВП и сывороточные концентрации свободного β -ХГЧ и PAPP-A. Чувствительность, обеспечиваемая этим алгоритмом, составила 37,0% при уровне ложноположительных результатов 10%.

Позднее Roop et al. (2013) [47] на исследуемой группе из 62 050 беременных женщин был разработан алгоритм прогнозирования случаев рождения недоношенного и доношенного ребенка по характеристикам матери, ПИ МА, уровню СрАД, PAPP-A и PLGF, выраженных в значениях, кратных медианам (MoM). Авторы отмечают, что эти биомаркеры также могут быть оценены при обычном проведении комбинированного скрининга в первом триместре на выявление хромосомных аномалий плода. По данным авторов, частота выявления случаев рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка составила 55,5 и 44,3%, соответственно, при уровне ложноположительных результатов 10,9%.

Группой испанских ученых Crovetto et al. (2014) [48] в проспективном исследовании 4970 женщин с одноплодной беременностью была разработана логистическая прогностическая модель для случаев рождения маловесного ребенка, рожденного до или после 34 недель. Модель включала исходные характеристики матери, уровни PAPP-A и свободного β -ХГЧ в сыворотке крови в 8–12 недель, а также СрАД, и ПИ МА в 11⁺⁰–13⁺⁶ недель. Согласно результатам этого исследования, показатели прогнозирования рождения маловесного ребенка

до 34 недель беременности существенно отличались для случаев с наличием и отсутствием преэклампсии у матери (90% против 40%), с ложноположительным показателем 15%. Напротив, эффективность прогнозирования рождения маловесного ребенка после 34 недель беременности не была связана с наличием преэклампсии, и при ложноположительных показателях 15 и 50% частота выявления составляла 32% и 70%.

В своем следующем исследовании на когорте 9150 беременных Crovetto et al. (2016) [49] предположили, что скрининг первого триместра на развитие ЗРП выполняется более эффективно с использованием отдельных алгоритмов для «раннего» (требующего родоразрешения до 34 недель) и «позднего» (требующего родоразрешения после 34 недель беременности) ЗРП. В своих результатах комбинация нескольких материнских характеристик, биофизических параметров (ПИ МА, СрАД) и уровней PLGF и sFlt-1 достигли частоты обнаружения для ранней и поздней формы ЗРП 86% и 66%, соответственно, с ложноположительным показателем 10%.

В последнем проспективном когортном исследовании на той же когорте пациенток (n = 9,150) Crovetto et al. (2017) [50] разработали прогностические модели на основе логистической регрессии для прогнозирования рождения маловесного ребенка и ЗРП. Случаи маловесности при рождении определяли, как массу тела при рождении <10-го перцентиля, а ЗРП определяли, как ультразвуковое значение предполагаемой массы плода (ПМП) <10-го перцентиля плюс доплеровские отклонения или ПМП <3-го перцентиля. В соответствии с предыдущим исследованием, модели включали априорный риск от материнских характеристик, СрАД, МА ПИ, PLGF и sFlt-1. Для прогнозирования рождения маловесного ребенка, модель достигла уровня обнаружения 35% для ложноположительного уровня 5% и 42% для ложноположительного уровня 10%. Для прогнозирования ЗРП показатели обнаружения были значительно выше и достигли 59% и 67% при ложноположительном уровне 5% и 10% соответственно.

1.7.4. Прогнозирование ЗРП в Российской Федерации

В последние годы в Российской Федерации так же были проведены многочисленные исследования по прогнозированию задержки роста плода. Однако они не являлись популяционными, проводились на относительно небольших когортах беременных, включали в протокол исследования широкий ряд дополнительных лабораторных показателей.

К примеру, Тимохиной Е.В. (2012) [139] беременным, имевшим тяжелые формы гестоза, преждевременную отслойку плаценты, неблагоприятные перинатальные исходы при предыдущих беременностях, тромботические и тяжелые соматические заболевания, осложненное течение настоящей беременности, с первого триместра было предложено проводить комплексное эхографическое и доплерометрическое исследование с определением уровня ангиогенных факторов роста, исследование на наличие генетических тромбофилий (мутации С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена PAI-I 4G/4G и мутацию в гене протромбина G20210A), циркулирующие АФА и антитела к ко-факторам АФА (протромбину, /32-гликопротеину I, аннексину V), маркеры апоптоза (антитела к аннексину V) в сыворотке крови. Автор рекомендует для прогнозирования ЗРП у беременных группы высокого риска определять показатели инсулиноподобного фактора роста I и уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста плаценты и их рецептора. При выявлении отклонений от нормы, автором рекомендуется назначение профилактической терапии с последующим клинико-лабораторным контролем.

С широким внедрением раннего комбинированного скрининга первого триместра на хромосомные аномалии плода [59], у отечественных ученых накопились данные об уровне биохимических маркеров у значительного количества пациенток, что легло в основу изучения возможности их применения в прогнозировании акушерских осложнений, включая ЗРП.

К примеру, Игнатко и соавт. (2016) [140] провели на когорте 63 беременных ретроспективный анализ по поиску предикторов ЗРП в первом триместре беременности, включавший оценку данных анамнеза жизни, биохимические

маркеры (РАРР–А и в–ХГЧ), полученные при первом скрининге на сроке 12–13 недель и данные УЗИ. По результатам исследования было установлено, что уровень биохимических маркеров первого скрининга позволяет не только выявлять аномалии развития плода, но и определять риск развития осложнений беременности, включая ЗРП. Было отмечено, что низкий уровень РАРР–А (<0,5 МоМ) был у беременных с минимальными значениями массы новорожденных. С учетом разнонаправленности изменений биохимических показателей, авторами сделаны выводы о строгой необходимости оценивать все параметры скрининга в совокупности.

Черепанова и соавт. (2016) [141] провели сочетанный анализ уровня РАРР–А, в–ХГЧ, ПИ МА, а также аутоантител класса IgG, связывающихся с двуспиральной ДНК, β 2–гликопротеином, суммарными фосфолипидами, хорионическим гонадотропином человека, маркерам васкулопатий, коллагеном, РАРР–А и инсулином у 117 беременных группы исходно высокого риска ЗРП. К группе исходно высокого риска ЗРП были отнесены беременные, имеющие в анамнезе ранние репродуктивные потери, три и более медицинских аборта, преждевременные роды, преэклампсию, антенатальную гибель плода, ЗРП II–III степени, бесплодие, хроническую артериальную гипертензию, пиелонефрит, воспалительные заболевания органов малого таза, угрозу прерывания беременности и ОРВИ в первом триместре, ранний токсикоз средней и тяжелой степени. Авторами были сделаны выводы, об отсутствии целесообразности изолированного определения лишь одного из маркеров первого скрининга и обоснована необходимость использования сочетания разных тестов для прогнозирования развития акушерских осложнений, в частности ЗРП. Так, по результатам данного исследования чувствительность сочетания снижения РАРР–А и повышения ПИ МА в отношении ЗРП составила 68%, при специфичности равной 61%, а совместное использование показателей биохимического скрининга первого триместра, ПИ МА и анализ аутоантител к инсулину, РАРР–А и коллагену существенно позволяет достичь чувствительности 91% при специфичности 88% в отношении развития ЗРП. Авторами было отмечено, что увеличение количества

включенных в анализ показателей, несомненно увеличивает эффективность прогнозирования ЗРП и другой акушерской патологии, однако требует разработки специального программного обеспечения.

Исследования Стрижакова и соавт. (2014) [142] так же было проведено на когорте 184 беременных исходно высокого риска, определенного по шкале, предложенной В.Е. Радзинским и И.Н. Костиным (2011), из которых в 146 случаях при настоящей беременности развилась ЗРП. В методы обследования 1 триместра беременности были включены PAPP-A, β -ХГЧ, ИФР-1 и витамин D. Обращают на себя внимание полученные авторами результаты, о наличии статистически значимой разницы между группами только в уровне витамина D ($p = 0,002$) и отсутствии таковой для других показателей, включая PAPP-A. В данной публикации возможности применения уровня витамина D для прогнозирования ЗРП в группах низкого риска и безвыборочной популяции беременности не обсуждались.

Анохова и соавт. (2016) [143] провели проспективное исследование на когорте 264 беременных, распределенных ретроспективно на 2 группы: пациенток с преждевременными родами (164 человека), включая 70 случаев ЗРП и группу сравнения с физиологическим течением беременности (100 человек). Авторы изучали прогностические маркеры ЗРП, включающие определение уровня PAPP-A, β -ХГЧ в 1 триместре беременности, полиморфизмы генов FGB:455 G>A (фактор свертывания крови), F7:10976 G>A (коагуляционный фактор 7) и ITGB3:1565 T>C (GPIIb/IIIa – рецепторный гликопротеин III α), а также данные УЗИ и доплерометрии во второй половине беременности. Разработанная логистическая регрессионная модель продемонстрировала эффективность выявления случаев ЗРП, соответствующую AUC=0,792.

1.7.5. Популяционный комбинированный алгоритм раннего скрининга на хромосомные аномалии плода и осложнения беременности.

В Российской Федерации внедрен безвыборочный ранний скрининг [59] по алгоритму ФМФ, позволяющему произвести одновременный расчет риска

хромосомных аномалий, развития преэклампсии и рождения недоношенного маловесного ребенка/задержки роста плода [47]. В последние годы в нашей стране обхват ранним пренатальным скринингом по алгоритму ФМФ достиг 80% беременных [144].

Перед внедрением в рутинную клиническую практику алгоритмов, разработанных в других странах, проводится проверка эффективности данных прогностических инструментов на когорте пациенток своего региона. К примеру, Mosimann et al. (2017) [145] провели валидацию указанного алгоритма ФМФ в Швеции, на когорте 1129 пациенток. 1129 случаев с известными исходами беременности были включены в данное исследование. Результаты исследования показали, что эффективность скрининга на развитие преэклампсии в 1 триместре беременности была удовлетворительной и соответствовала ожидаемой, в то время как скрининг на рождение маловесного ребенка имел высокий уровень ложноположительных результатов. Так 49 из 1110 (4,41%) беременностей, не осложненных преэклампсией, закончились рождением маловесного для гестационного возраста плода, 3 (0,27%) из которых были рождены до 37 недель беременности. По результатам скрининга 210/1110 (18,9%) пациенток имели высокий риск рождения маловесного для гестационного возраста плода, включая 2/3 (66,7%) случаев преждевременного родоразрешения и 18/46 (39,1%) случаев родов в доношенный срок.

В 2019 году группа австралийских ученых Graham K. et al [146] опубликовала данные о валидации алгоритма ФМФ по прогнозированию рождения маловесного ребенка в гестационных сроках <37 или ≥ 37 недель на собственной популяции. Результаты ретроспективного анализа, включавшего 3380 пациенток, продемонстрировали более низкую эффективность в сравнении с исходной когортой в Великобритании: в Австралии алгоритм выявлял 15,0% (95%-й ДИ 3,2–37,9) недоношенных маловесных новорожденных при 10% уровне ложноположительных результатов и 35,0% (95%-й ДИ 15,4–59,2) при 20% уровне ложноположительных результатов. Из случаев последующего рождения доношенных маловесных детей в первом триместре было выявлено 23,4% (95%-й

ДИ 16,1–30,7) при фиксированной частоте ложноположительных результатов 10%; и 39,1% (95%-й ДИ 3,7–47,5) при фиксированной частоте ложноположительных результатов 20%. К положительным характеристикам алгоритма ФМФ авторами был отнесен тот факт, что комбинированный анализ превосходил по своей эффективности прогностическую ценность отдельных скрининговых маркеров.

В Китае валидацию описанного алгоритма ФМФ провели Zhang J. et al (2019) [147] в проспективном анализе у 3207 пациенток. По результатам исследования при 10% уровне ложноположительных результатов частота выявления ранней и поздней преэклампсии составила 87,50 и 48,57%, частота выявления рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка составила 41,67 и 28,00% соответственно.

Оценка эффективности алгоритма ФМФ по прогнозированию преэклампсии на российской популяции была проведена А.М. Холиным и соавт. (2017) [148], в отношении прогнозирования рождения маловесного ребенка/задержки роста плода подобный анализ в нашей стране до настоящего времени не проводился.

1.7.6. Риск рождения маловесного ребенка при ложноположительных результатах скрининга на хромосомные аномалии плода

Как было упомянуто выше, комбинированный скрининг первого триместра беременности, определяющий риск наличия хромосомных аномалий плода, является одним из обязательных этапов дородового обследования как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира [59, 149, 150]. С помощью комплексного анализа демографических, антропометрических характеристик матери, ее общего и акушерского анамнеза, ультразвуковых маркеров и показателей биохимического скрининга (свободной β -субъединицы человеческого гонадотропина (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) [59, 151] возможно выявление 80 – 96% случаев трисомии 21 (синдром Дауна), 92% случаев трисомии 18 (синдром Эдвардса) и 100% случаев трисомии (синдром Патау) [151]. По данным официального аудита эффективность пренатального выявления трисомии 21 в Российской Федерации в 2017 году составила 84% [49].

Однако у ряда пациенток с высоким риском по данным комбинированного скрининга инвазивная генетическая диагностика не подтверждает наличие хромосомной патологии у плода – уровень ложноположительных результатов (ЛПР) скрининговых алгоритмов по данным литературных источников составляет 2,5%–5,0% [151].

Более 20 лет тому назад, было отмечено, что частота преждевременных родов, преэклампсии, случаев антенатальной гибели или рождения маловесного плода у пациенток с ЛПР скрининга была в 3,5 раза чаще, чем у беременных с нормальными результатами теста [52]. Исследования последних лет, проведенные в различных странах мира (Португалия, Индия, США, Иран, Финдландия), подтвердили полученные ранее результаты [53-57].

К примеру, ретроспективное исследование Godbole et al. (2016) [54], проведенное по типу случай–контроль (189 и 157 пациенток, соответственно), установило, что среди случаев ЛПР комбинированного скрининга значимо более высокими были вероятности рождения маловесного ребенка (ОШ, 2,56; 95%–й ДИ 1,01–6,53, $p < 0,05$) и преждевременных родов (ОШ 2,93; 95%–й ДИ 1,11–7,65, $p < 0,05$). Исследование Yazdani et al (2015) [56] так же проводилось по типу случай–контроль, включало 80 пациенток с ЛПР и 151 пациентку с нормальными результатами биохимического скрининга 2 триместра беременности (14–18 недель беременности). Авторами было установлено значительное повышение частоты задержки роста плода в первой группе пациенток (12,5% и 1,3%, соответственно, $p < 0,027$). Больше по числу пациенток исследование Rodrigues (2013) [53], проведенное аналогично описанным выше работам по типу случай–контроль, учитывало данные результатов двойного и интегрированного (сочетающего показатели первого и второго триместров) скрининга 4224 пациенток и подтвердило наличие взаимосвязи задержки роста и ЛПР проведенных тестов на хромосомные аномалии плода ($p < 0,05$).

Однако мета–анализ Rylyurjuk et al (2019) [58], включавший 68515 пациенток и подтвердивший увеличение частоты преэклампсии и антенатальной гибели плода после ЛПР скрининга, не выявил подобной связи в отношении рождения

маловесных плодов и преждевременных родов, однако данное исследование учитывало только результаты биохимических показателей скрининга.

Особый интерес представляет масштабное исследование Ваггера и др. (2014) [55], оценившего риск акушерских, перинатальных и плодовых осложнений у беременных с ложноположительным результатом последовательного интегрированного скрининга, проведенного у более, чем 30 тысяч пациенток по Калифорнийской пренатальной скрининговой программе с определением риска трисомии 21, трисомии 18, дефектов нервной трубки плода и синдрома Смита–Лемли–Опица. Исследование показало, что в сравнении со случаями низкого риска у пациенток группы высокого риска беременность чаще осложнялась развитием преэклампсии, предлежанием и преждевременной отслойкой плаценты – общей частотой осложнений 7.6% у группы высокого риска, 3,8% процентов в группе низкого риска; (ОР 1,7, 95%–й ДИ 1,6–1,8). Самопроизвольное прерывание беременности до 20 недель встречалось у 1,9% пациенток высокого риска в сравнении с 0,2% пациенток группы низкого риска (ОР 3,5, 95%–й ДИ 3,2–3,8). Частота преждевременных родов в группе высокого риска была вдвое выше таковой группы низкого риска (12,2% в сравнении с 6,3%; ОР 1,7, 95%–й ДИ 1,6–1,8), аналогичным образом частота рождения маловесного ребенка в группе высокого риска значительно превышала частоту группы низкого риска (21% в сравнении с 8,8%; ОР 2,6, 95%–й ДИ 1,8–3,7). Случаи высокого риска по более, чем одной патологии плода, имели значительно более высокий риск ante- и неонатальной гибели (ОР 33,6–156,7, 95%–й ДИ 21,8–194,4).

Во всех публикациях была установлена строгая корреляция степени отклонения от нормативных биохимических показателей скрининга с дальнейшим осложненным течением беременности [52-58].

По данным официального аудита [144] в 2018 году в нашей стране охват скринингом достиг 80% общего числа беременных: количество обследованных составило 1126662 пациентки, из них в группу риска хромосомных аномалий плода были отнесено 20280 случаев (1,8% от количества обследованных). Хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода были подтверждены в 5997

(29,57%) случаях. Анализ дальнейшего течения беременности, ее осложнений и исходов, включая рождение маловесного ребенка, у пациенток с ЛПР скрининга до настоящего времени в нашей стране не проводился.

Поскольку для определения риска хромосомных аномалий и задержки роста плода во всех прогностических алгоритмах, включая применяемый в России алгоритм ФМФ, используются одни и те же биохимические маркеры, логично предположить, что определенный процент пациенток будет иметь одновременно высокие, в том числе и ложноположительные, риски анэуплодии и задержки роста плода. Однако, особенности течения беременности и ее исходы у подобной группы пациенток в мировых научных публикациях до настоящего момента не освещались.

1.8. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

Популяционные исследования показали Gardosi et al. (2013, 2018) [38,3 9], что проведение пациенткам группы высокого риска ЗРП ультразвукового исследования с определением предполагаемой массы плода (ПМП) каждые 3 недели начиная с 26–28 недель беременности до родов, приводит к снижению частоты антенатальной гибели плода на 25%.

При беременности высокого риска трехнедельный режим может привести к 4,5 ультразвуковым исследованиям в третьем триместре: в 28, 31, 34, 37 и 40 недель беременности, – при этом последнее исследование необходимо не более, чем половине пациенток, поскольку большое количество беременных уже родоразрешены к этому сроку [38-40]. Развертывание в национальном масштабе в Великобритании подобной программы профилактики мертворождения в структуре протокола оценки роста (GAR: growth assessment protocol) было связано со значительным падением частоты данного неблагоприятного исхода беременности до самого низкого уровня в истории государства: 4,35 / 1000. В 2016 году сокращение составило 19% по сравнению со средним показателем за последние 10 лет (2000–2009 годы: 5,35 / 1000) [40].

Gardosi и Williams (2014) [41] были произведены расчеты финансовых затрат на проведение дополнительных исследований пациенткам высокого риска и определение потенциальной экономии средств за счет антенатального выявления ЗРП, приводящего к снижению частоты мертворождений, реанимационной терапии новорождённых, ранних и отдаленных постгипоксических осложнений, включая детский церебральный паралич, и возможных судебных издержек. Авторам было установлено 12-кратное возвращение инвестиций в программу усиленного наблюдения.

1.9. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В Российской Федерации среди маловесных новорождённых доношенные дети составляют более 85% (84225/98262 случаев в 2018 году) [2], при этом, как уже описывалось выше, возможности раннего прогнозирования этого состояния в первом триместре беременности в безвыборочной популяции довольно низкие [46-50], в особенности с использованием в прогностических алгоритмах стандартного набора биохимических маркеров [47, 59]. В связи с чем актуальным остается поиск эффективного способа выявления беременных группы высокого риска в третьем триместре беременности, основным инструментом для которого является ультразвуковая фетометрия [152, 153].

В отличие от ряда зарубежных клинических рекомендаций [154, 155], указывающих на необходимость проведения ультразвукового исследования в 3 триместре беременности только у пациенток группы высокого риска задержки роста плода, до января 2021 года в Российской Федерации [156] скрининговое ультразвуковое исследование проводилось трехкратно всем беременным в сроках беременности 11–14 недель, 18–21 неделя и 30–34 недели. Однако, выявляемость случаев последующего рождения маловесного ребенка, по результатам исследования третьего триместра не была изучена, целесообразность

безвыборочного исследования в данном сроки гестации не была установлена. Начиная с января 2021 года в соответствии с приказом Минздрава России от 20.10.2020 года N1130н [51] в Российской Федерации безвыборочное ультразвуковое исследование в третьем триместре беременности не будет проводиться. В соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» [59] рекомендовано направление на УЗИ и ультразвуковую доплерографию в сроках 30-34 недели беременности пациенток группы высокого перинатального риска; дополнительные УЗИ после 34–36 недель беременности могут быть назначены при наличии показаний: для уточнения акушерской ситуации при подозрении на неправильное положение плода или предлежание плода, при отсутствии или нарушении ЧСС плода во время аускультации, при несоответствии размеров матки и срока беременности.

Однако доказательные данные проспективного исследования POP Study (Pregnancy Outcome Prediction), результаты которого были опубликованы в 2015 году в журнале The Lancet [44], свидетельствуют в пользу безвыборочного проведения ультразвукового исследования в 3 триместре всем беременным. В данное исследование были включены 3977 здоровых первобеременных, которым проводились ультразвуковые исследования (селективные) третьего триместра при наличии акушерских показаний и подозрении на задержку роста плода, и их результаты передавались наблюдающим лечащим врачам в обычном режиме; так же проводились безвыборочные универсальные (исследовательские) ультразвуковые исследования в 28 и 36 недель беременности, результаты которых оставались неизвестными для пациенток и наблюдающих специалистов. Чувствительность выявления случаев последующего рождения маловесного ребенка составила 20% (95%-й ДИ 15–24; 69/352 плодов) для селективного УЗИ и 57% (95%-й ДИ 51–62; 199 /352 плодов) для универсального УЗИ, что соответствовало увеличению чувствительности в 2,9 раз (95%-й ДИ 2,4–3,5, $p < 0,0001$).

Однако, согласно результатам зарубежных публикаций [152, 153, 157] эффективность прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка по

результатам исследования именно в сроки 30–34 недели беременности является низкой. К примеру, исследование Fratelli et al. (2012) [60], установило, что при проведении всем беременным ультразвукового исследования в сроки 28–32 недели по официальным рекомендациям Италии [158] с общепринятым включением в группу риска случаев с окружностью живота плода менее 10-го перцентиля антенально выявляется только 17% случаев рождения маловесного ребенка в сроках после 36 недель беременности.

Одной из первых публикаций, посвященных поиску оптимального гестационного срока для ультразвукового исследования в 3 триместре беременности, было проспективное наблюдение за 7792 беременными, проведенное Souka et al. (2013) [153]. Результаты проведенной работы выявили значительно большую эффективность обследования, проведенного в сроки 34–37 недель беременности в сравнении с таковыми в сроки 30⁺⁰ – 33⁺⁶ дней: чувствительность в отношении рождения маловесного ребенка составила 75.2% (AUC = 0,9074, $p < 0,001$) и 58% (AUC = 0,8578, $p < 0,001$), соответственно. Несколько позже аналогичные результаты были получены в ряде других исследований [61], включая рандомизированное исследование ROUTE (2015) [152], в котором пациентки без отягощенного акушерского и соматического анамнеза, с неосложненным течением беременности, были направлены на ультразвуковое исследование в 32 недели (1272 пациентки) либо в 36 недель (1314 пациенток). При исходном уровне ложноположительных результатов (FPR) (8,2% против 6,4%) показатели выявления ЗРП были ниже при исследовании в 32 недели нежели в 36 недель беременности (чувствительность, 22,5% против 38,8 %; $p = 0,006$).

Аналогичные результаты были получены также в недавно опубликованном масштабном проспективном исследовании Ciobanu et al (2019) [62], включавшем более 20 тысяч беременных. Указанные авторы установили значительно более высокую точность прогнозирования рождения маловесного ребенка при сроках проведения ультразвукового исследования в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ нед по сравнению со сроками 31⁺⁰ – 33⁺⁶ недель при использовании в качестве основного метода

фетометрической оценки предполагаемую массу плода (ПМП), а не окружность живота (ОЖ) плода – критерия, который так же нередко является ведущим в определении нормальности темпов роста плода [60]. В своем исследовании Ciobanu et al. (2019) [62] установил, что при использовании порога отсечки <10–го перцентиля ПМП в сроки $31^{+0} - 33^{+6}$ недель частота обнаружения рождения маловесного ребенка составляла 38%, увеличиваясь при обследованиях на сроках $35^{+0} - 36^{+6}$ недель до 46%. По мнению авторов, применение порогового значения отсечки предполагаемой массы плода <40-го перцентиля в $35^{+0} - 36^{+6}$ недель является самым надежным методом прогнозирования рождения маловесного ребенка, позволяющим прогнозировать 87% случаев.

Необходимость применения иных порогов отсечки фетометрических параметров (ОЖ и/или ПМП) нежели ранее принятого 10–го перцентиля для эффективного прогнозирования рождения маловесного ребенка, поддерживают в своих выводах De Reu et al (2008) [63]. Для ультразвукового исследования в начале третьего триместра беременности авторами предложен порог отсечки ОЖ <25–го перцентиля, как наиболее оптимальный для формирования группы пациенток, нуждающихся в динамическом наблюдении за ростом плода; чувствительность и специфичность при этом составили 53% и 81%, соответственно.

Определение ПМП на основании полученных при ультразвуковом исследовании измерений частей тела плода производится с помощью специальных формул. В нашей стране самое широкое применение получил метод определения ПМП и прогнозирования веса новорожденного, разработанный Демидовым В.Н. и Розенфельдом Б.Е. (2000) [159].

Принимая во внимание существование более 70 различных формул определения ПМП, важным для проведения достоверного исследования является выбор наиболее корректной из них. Исследование Hammami et al (2018) [160] на когорте более 5 тысяч пациенток установило, что наиболее точные результаты во всех группах плодов: маловесных для гестационного возраста, крупных и соответствующих сроку беременности – были получены при помощи формулы Hadlock et al [161], учитывающей окружности головы и живота, длину бедра плода.

Самым распространенным современным критерием оценки соответствия ПМП сроку беременности является оценка ее процентильных значений. Учитывая быструю динамику прироста массы плода, использование процентильных, а не абсолютных (выраженных в граммах) значений предполагаемой массы плода, позволяет сравнивать результаты исследований, проведенных в различные сроки беременности. У нас в стране анализ эффективности ультразвукового исследования в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка в безвыборочной популяции с использованием процентильных показателей ПМП до настоящего времени не проводился.

1.9.1. Выбор нормативов фетометрических параметров

Существует большое количество референсных интервалов (процентильных/нормативных таблиц/номограмм) соответствия фетометрических параметров и ПМП сроку беременности.

В начале нынешнего тысячелетия публикации профессора Демидова В.Н. и соавт (2001) [162] были посвящены разработке стандартов ультразвуковой биометрии плода на когорте 155 пациенток с экстракорпоральным оплодотворением (первая группа), из которых 40 пациенток прошли УЗИ в I триместре беременности, 64 – во II триместре и 51 пациентка – в III триместре. На пациентках второй группы (n=61), прервавших беременность по социальным показаниям во 2 триместре верифицировалась масса плода. Для верификации определения массы доношенного плода была выбрана группа из 101 пациентки с физиологически протекающей беременностью.

Широкое применение в нашей стране так же нашли нормативные таблицы, разработанные группой специалистов под руководством проф. Медведева М.В. [162]. Однако, в отдельных регионах Российской Федерации были отмечены особенности фетометрических параметров у местных жительниц и опубликованы собственные нормативы. К примеру, Шальнев В. и соавт. (2012) [164], в ретроспективном анализе 2534 протоколов ультразвуковых исследований, проведенных в 15–42 нед беременности при неосложненной беременности в

Амурской области, выявили снижение темпов роста плодов с 30 нед беременности по сравнению с применяемыми в регионе нормативами г. Москвы [163]. По мнению авторов, применение региональных нормативов повысит эффективность выявления случаев макросомии, что было подтверждено Сабуреллиной С. и соавт (2014) [165] в ретроспективном анализе протоколов ультразвукового исследования, проведенного по типу случай–контроль у 150 пациенток с крупными размерами и 150 пациенток с нормальными размерами новорожденных.

Проведенное в Ростовской области Александровой Е и соавт (2014) [166] ретроспективное исследование в группе 230 пациенток, установило существование отличий в темпах роста плода у женщин русской, ингушской и чеченской национальности, что, по мнению авторов, может представлять интерес при разработке региональных стандартов ультразвуковой фетометрии.

Ретроспективный анализ Штах А. (2017) [167], проведенный в Пензенской области на когорте 322 беременных, также установил отличия в фетометрических параметрах исследуемой группы от нормативных значений, представленных в справочных пособиях, разработанных в московском регионе. По мнению автора, при проведении второго скрининга необходимо применять региональные нормативы.

Кроме различий в размерах плода у женщин разных регионов России рядом авторов были отмечены различия этих показателей между женщинами разных конституциональных типов. Так, Леванова и соавт. (2015) [168], разделив когорту 150 первородящих женщин с нормально протекающей одноплодной беременностью и родами на группы женщин брахи-, долихо- и мезоморфными формами телосложения высокого, низкого и среднего роста, определили различия в фетометрических параметрах (БПР, ЛЗР, окружности головы и черепной индекс, окружность живота и длина бедренных костей) и в интенсивности прироста данных показателей между группами. Авторами сделаны выводы о необходимости введения полученных результатов в клиническую практику, поскольку это позволит более точно и дифференцировано проводить оценку развития плода [169].

В международной науке и практике также существует два глобальных подхода во взгляде на оценку физиологического развития плода: кастомизированный и популяционный. Первый – кастомизированный (индивидуальный), детально описанный Gardosi et al. [39], постулирует, что для женщин разных национальностей и конституциональных типов, «нормы» массы плода различны: «One Size Does Not Fit All/один размер не подходит всем».

Использование кастомизированных номограмм, рекомендованных Королевским Колледжем Акушеров–Гинекологов (Великобритания) [80], применяются в ряде европейских стран [170]. В США, несмотря на публикацию Louis et al (2015) [171] О расовых и этнических стандартах роста плода, большинство специалистов, по данным Blue et al. (2019) [172], продолжают использовать разработанную несколько десятилетий назад популяционную кривую внутриутробного развития, опубликованную Hadlock et al. (1991) [173].

Популяционный подход базируется на противоположной кастомизированному точке зрения, заключающейся в том, что исходно заложенный потенциал роста всех плодов одинаков для разных популяций, и отклонение от этой средней нормы указывает на депривацию или другие негативные воздействия окружающей плод среды, а не на внутренние биологические различия [174].

Подобный подход лежал в основе многонационального проспективного исследования Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), проведенного Kiserud et al. (2017) [175] в десяти странах (Аргентина, Бразилия, Демократическая Республика Конго, Дания, Египет, Франция, Германия, Индия, Норвегия и Таиланд), включавшего 1387 одноплодных беременностей низкого риска у пациенток с высоким или средним социально–экономическим статусом. В 2018 году по результатам исследования были опубликованы номограммы, предназначены для использования на международном уровне [176].

Классическим примером популяционных стандартов так же являются номограммы [177], представленные Консорциумом INTERGROWTH–21st – самым крупным в мире, объединившим 5 континентов, научным проектом в сфере

исследования перинатального здоровья, созданным под руководством Оксфордского Университета. Одной из целей работы Консорциума являлся анализ развития плодов в популяции низкого риска, для чего был осуществлен строгий контроль за отсутствием сопутствующих заболеваний и социально–экономических факторов риска, включенных в исследование пациенток. В многоцентровом исследовании, проведенном в восьми странах (Бразилия, Италия, Оман, США, Великобритания, Китай, Кения, Индия), было проведено шестикратное измерение фетометрических параметров с 14 до 42 недели беременности у 4231 пациентки при строгом контроле за стандартизацией проведения ультразвуковых исследований.

Доказательные данные об однозначности преимуществ той или иной системы на настоящий момент не получены, о чем свидетельствуют результаты масштабного систематического обзора, и мета–анализа, включавшего в общей сложности 20 исследований (1095589 пациенток), проведенного Chiossi et al. (2017) [5]. В выводах авторы говорят о том, что, как кастомизированные, так и популяционные номограммы могут идентифицировать случаи задержки роста плода с высоким риском неблагоприятных исходов, и, несмотря на имеющиеся отличия эффективности методов по результатам отдельных публикаций, сделать выводы о превосходстве одного метода над другим невозможно.

Эксперты дельфийского консенсуса по задержке роста плода [70] также не пришли к единому мнению о выборе между популяционными или кастомизированными номограммами.

В выборе номограмм (процентильных таблиц) ISUOG [71] рекомендует использовать международные стандарты, созданные проспективно с соблюдением строгой методологии на большой выборке здоровых пациенток, например, стандарты проекта INTERGROWTH–21st [177], не исключая при этом возможности применения кастомизированных стандартов.

Помимо разработки антенатальных стандартов консорциумом INTERGROWTH–21st при соблюдении строгих критериев отбора пациенток из популяции низкого риска (общей сложностью 20 486 женщин из таких стран, как

Бразилия, Италия, Оман, Великобритания, США, Китай, Индия и Кения) и датирования срока гестации были разработаны международные антропометрические стандарты для оценки размера новорожденных, которые позволяют проводить сравнения между многонациональными группами населения [178]. Данные стандарты предпочтительнее для применения в рутинной клинической практике в сравнении с широко распространёнными ранее стандартами Fenton (2003) [179], созданными первоначально с целью контроля набора массы недоношенных детей, и в последствие также рекомендованные Fenton et al. (2013) [180] для контроля за ростом плодов и доношенных детей.

Еще одним важным результатом работы консорциума INTERGROWTH-21st явилась разработка международного стандарта точного датирования срока гестации по копчико–теменному размеру (КТР) плода при ультразвуковом исследовании в сроки 9⁺⁰ – 13⁺⁶ недель беременности, применение которого позволяют сравнивать данные различных публикаций и проводить совместные многоцентровые исследования, посвященные анализу роста плода [181].

1.9.2. Допплеровское исследование кровотока в системе «мать–плацента–плод» в третьем триместре беременности в прогнозировании рождения маловесного ребенка

Как уже обсуждалось ранее, исследование показателей кровотока является неотъемлемым компонентом диагностики ЗРП [70,71] и алгоритмов прогнозирования, применяемых в первом триместре беременности [45-50]. Однако для третьего триместра беременности прогностическая ценность этого метода до настоящего времени однозначно не установлена.

Хотя повышение резистентности в маточных артериях значимо ассоциируется с ЗРП и последующим рождением маловесного ребенка, в том числе и среди беременных исходно низкого риска [182], а церебрально – плацентарное отношение (ЦПО) рекомендуется рядом российских [183] и зарубежных [184, 185] авторов для оценки у всех беременных, данная точка зрения выводами существенного количества публикаций не поддерживается [186, 187].

К примеру, Bakalis S. et al (2015) [188] на когорте 30849 одноплодных беременностей, обследованных в 30–34 недели, установили, что для случаев рождения маловесного ребенка с родами < 5 недель и ≥ 5 недель после обследования, при 10%-й фиксированной частоте ложноположительных результатов, чувствительность скрининга по материнским факторам и ПМП составила 79% и 53%, соответственно. Добавление ПИ и СрАД улучшило первый показатель до 83%, и не изменило второй. Несмотря на это, авторами были сделаны выводы о том, что комбинированное тестирование по материнским факторам, биометрии плода, ПИ МА и СрАД в 30–34 недель беременности может выявить большую долю случаев рождения маловесного плода.

И, напротив, Rial–Crestelo M. et al. (2019) [189] в проспективном когортном исследовании, включавшем 1030 женщин с одноплодной беременностью, которые прошли обычное обследование в третьем триместре ($32^{+0} - 34^{+6}$ недель), изучили относительную эффективность определения ПИ МА и ЦПО в безвыборочной популяции для прогнозирования рождения маловесного ребенка. По полученным результатам, добавление доплеровских параметров к ПМП лишь незначительно улучшило чувствительность исследования (38% против 34% для 10% ложноположительных результатов).

Аналогичные выводы об отсутствии улучшения показателей скрининга на рождение маловесного ребенка при добавлении в протокол исследования ПИ МА и СрАД к комбинированному тестированию по материнским факторам и биометрии плода в 35–37 недель беременности были получены ранее Fadigas C. et al. (2015) [190]. При 10% уровне ложноположительных результатов чувствительность составила 90% и 66% для случаев рождения маловесного ребенка менее чем через 2 недели после обследования и для всех родов ≥ 37 недель беременности.

Triunfo S. et al. (2017) [191] в проспективном когортном исследовании, включавшем 946 одноплодных беременностей низкого риска, предприняли попытку изучить прогностическую способность фето–плацентарного доплера при беременности в течение 37 недель в выявлении маловесных новорожденных. При

включении в исследование проводилось измерение фетометрических параметров для оценки ПМП и доплеровские переменные (ПИ МА, ЦПО, кровотока в пупочной вене (UVBF)). По результатам исследования было установлено, что проведение доплерометрии не повысило эффективность прогнозирования по измерению только ПМП. Так при фиксированном уровне ложноположительных результатов (ЛПР), равном 10%, частота обнаружения рождения маловесного ребенка по отдельным показателям: ПМП, ПИ МА, ЦПО, UVBF и по комбинации доплеровских переменных (ПИ МА и ЦПО) с ПМП составила 59,2%, 10,5% 13,7%, 3,2% и 61,0% соответственно.

Для увеличения прогностической значимости оценки показателей кровотока в 3 триместре в 2019 году MacDonald et al. [192] был предложен новый комбинированный показатель: церебрально–плацентарно–маточное отношение (ЦПМО), – включающий в одномоментный анализ пульсационные индексы средней мозговой артерии, артерий пуповины и маточных артерий. В своем проспективном когортном исследовании, проведенном в 36 недель гестации у 347 первобеременных, авторами была продемонстрирована большая эффективность прогнозирования задержки роста плода при использовании ЦПМО нежели ЦПО и ПИ МА. Так, в отношении рождения маловесного плода при специфичности 90% снижение ЦПМО имела чувствительность 50%, соответствующая чувствительность снижения ЦПО или повышения ПИ МА составляли 26% и 34%, соответственно. В нашей стране исследования, посвященные анализу ЦПМО, до настоящего момента не опубликованы.

Кохрейновский обзор Alfirevic Z et al (2017) [193] установил, что доплерометрия при беременности высоко риска может приводить к снижению частоты перинатальной гибели и ятрогенных вмешательств. Напротив, обзоры [194, 195], посвященные доплеровским исследованиям у пациенток низкого риска и в безвыборочной популяции, не нашли данных за улучшение исходов беременности ни для матери, ни для ребенка.

1.9.3. Этапный алгоритм прогнозирования рождения маловесного ребенка в третьем триместре

Для увеличения эффективности выявления случаев с высоким риском осложненного течения последних недель беременности и перинатальной гипоксии, снижения уровня ложноположительных результатов, то есть сужения потенциальной группы риска, в проспективном исследовании 45847 одноплодных беременностей, проходивших плановое ультразвуковое исследование в период беременности 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель, Akolekar et al. (2019) [196] был предложен следующий двухэтапный подход. На первом этапе, учитывая результаты Ciobanu et al. (2019) [62], о необходимости дальнейшего контроля за плодами с предполагаемой массой <40-го перцентиля, в группу с очень низким риском были отнесены беременности с ПМП \geq 40-го перцентиля (63% пациенток), независимо от доплерографии, им не были проведены дальнейшие антенатальные исследования.

На втором этапе случаи с ПМП <40-го перцентиля были разделены на 3 группы в зависимости от результатов доплерометрии:

- в группу высокого риска входили группы с ПМП <10-го перцентиля или ПМП между 10-ым и 40-ым перцентилями с выраженными нарушениями кровотока (по крайней мере один следующих показателей) ПИ МА МоМ > 95-го перцентиля, ПИ АП МоМ > 95-го перцентиля или СМА ПИ МоМ <5-го перцентиля (12% пациенток); данным пациенткам назначался контроль за состоянием плода с момента первого исследования и до родов;
- в группу с промежуточным риском были отнесены случаи беременности с ПМП между 10-ым и 20-ым перцентилями или ПМП между 10-ым и 40-ым перцентилями с умеренными нарушениями кровотока (по крайней мере один следующих показателей) ПИ МА МоМ между 90-ым и 95-ым перцентилями, ПИ АП МоМ между 90-ым и 95-ым перцентилями, или СМА ПИ МоМ между 5-ым и 10-ым перцентилями (10% пациенток); этим пациенткам рекомендовалось повторное проведение УЗИ и доплерометрии через 2 недели.

– в группу низкого риска были отнесены беременности с ПМП между 20-ым и 40-ым перцентилями и нормальными показателями кровотока, то есть ПИ МА МоМ \leq 90-го перцентиля, ПИ АП МоМ \leq 90-го перцентиля, или СМА ПИ МоМ \geq 10-го перцентиля (15% пациенток); этим пациенткам рекомендовалось повторное проведение УЗИ и доплерометрии через 4 недели.

Результатами этого исследования, было показано, что подобный подход значительно эффективнее в прогнозировании рождения маловесного ребенка в сравнении с классической моделью выявления случаев с ПМП <10-го перцентиля. Анализируя отдельно случаи с родоразрешением \leq 2, 2.1–4 и $>$ 4 недель после обследования, чувствительность составила 75%, 74% и 82% для нового алгоритма и 69%, 45% и 30% для традиционной модели, соответственно.

Создание подобного алгоритма прогнозирования рождения маловесного ребенка, объединяющего интерпретированные по современным принципам фетометрические и доплерометрические показатели, представляется значимым для клинической практики нашей страны.

Новые направления в прогнозировании ЗРП могут открывает изучение микроРНК [197], внеклеточной ДНК [198] и метаболические [199] исследования, которые в перспективе могут изменить вектор рутинной практики, но на настоящий момент существуют только в качестве экспериментальных моделей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

2.1.1. Дизайн исследования

Дизайн – проспективное продольное контролируемое когортное испытание.

2.1.2. Расчет необходимого объёма выборки и определения статистической мощности исследования

Для определения необходимого объема выборки были сделаны следующие расчеты. Во-первых, в проспективном исследовании для сравнения частоты рождения маловесного ребенка в группе низкого риска (группе контроля) и группе ложноположительного риска хромосомных аномалий плода по результатам комбинированного скрининга первого триместра при предполагаемой частоте рождения маловесного ребенка в группе контроля равной 5%, в группе ложноположительного риска хромосомных аномалий плода равной 24%, и предполагаемой частоте случаев ложноположительного риска хромосомных аномалий плода равной 3,0% от всех проведенных исследований, для значений альфа-риска 5% и бета-риска 10% (статистическая мощность исследования 90%), необходим минимальный объем выборки 1683 человека (1634 человек в группе низкого риска и 49 человек в групп ложноположительного риска хромосомных аномалий плода). Во-вторых, в проспективном исследовании для сравнения частоты рождения маловесного ребенка в группе низкого риска (группе контроля) и группе высокого риска данной патологии по результатам комбинированного скрининга первого триместра при предполагаемой частоте рождения маловесного ребенка в группе контроля равной 5%, в группе высокого риска равной 12% и предполагаемой частоте случаев высокого равной 10,0% от всех проведенных исследований, для значений альфа-риска 5% и бета-риска 10% (статистическая мощность исследования 90%), необходим минимальный объем выборки: 1810 человек в группе низкого и 181 человек в группе высоко риска рождения маловесного ребенка) [200]. Итого, минимальный объем когорты обследованных

беременных должен был включать 2040, из которых 1810 случаев низкого риска (группа контроля), 181 случаев высокого риска рождения маловесного ребенка и 49 случаев ложноположительного риска хромосомных аномалий плода по результатам комбинированного скрининга первого триместра. С учетом ожидаемого выхода из исследования по причине выявления патологии плода и отсутствия данных об исходах беременности было решено рекрутировать для исследования 2500 беременных в первом триместре.

2.1.3. Критерии включения в исследование

В амбулаторных условиях на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и ООО «Центр медицины плода МЕДИКА» (г. Москва) в 2016–2018 гг. было безвыборочно обследовано 2500 пациенток в сроках 11 – 13 нед беременности, из которых в сроки 30 – 33 недели и 35 – 36 недель беременности было обследовано 1500 пациенток.

Критерии включения

1. одноплодная беременность с живым плодом в полости матки на момент проведения ультразвукового исследования в первом триместре
2. согласие пациентки на участие в исследовании

Критерии не включения

1. отсутствие сердечной деятельности плода на момент проведения ультразвукового исследования в первом триместре
2. многоплодная беременность
3. отсутствие согласия пациентки на участие в исследовании

Критерии исключения

1. патология плода или новорожденного: врожденные пороки развития, водянка, гемолитическая болезнь, внутриутробная инфекция, хромосомные аномалии
2. отсутствие данных об исходах

2.2. Методы исследования

Ранний пренатальный скрининг проводился в полном соответствии с алгоритмом ФМФ [47,59] с использованием специализированного компьютерного программного комплекса Astraia Software (ПК Astraia Software) (version 2.8, 3.0) (Германия), прошедшего сертификацию ФМФ и рекомендованного для использования национальным проектом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации "Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка" [59].

2.2.1. Клинико–анамнестический метод

Для каждой пациентки заполнялась электронная карта ПК Astraia Software с внесением всех результатов обследования.

Демографические характеристики матери, общий и акушерский анамнез:

В определении индивидуальных рисков хромосомных аномалий (ХА) и задержки роста плода учитывались:

- Возраст беременной
- Расовая принадлежность:

Белая (европейская, латиноамериканская, Средний Восток, Северная Африка) / Негроидная (африканская, карибская, афроамериканская), Южноазиатская (Индия/ Пакистан/ Бангладеш), Восточноазиатская (Китай/ Япония/ Корея), смешанная раса

- Паритет
- Способ зачатия (естественное зачатие/стимуляция овуляции без экстракорпорального оплодотворения/ экстракорпоральное оплодотворение)

В случае экстракорпорального оплодотворения указывался его тип: стандартный протокол/ криопротокол с указанием даты криоконсервации эмбрионов/ донация яйцеклеток с указанием возраста донора яйцеклеток (либо биологической матери в программах суррогатного материнства)

- Курение при настоящей беременности (да/нет)
- Сахарный диабет (1 или 2 типа/нет)
- Системная красная волчанка (да/нет)
- Антифосфолипидный синдром (да/нет)
- Преэклампсия при предыдущей беременности (да/нет)
- Малый для гестационного возраста новорожденный при предыдущей беременности (да/нет).
- Преэклампсия у матери пациентки (да/нет)

Текущая масса тела (кг) и рост (см) измерялись в клинике при прохождении комбинированного скрининга. Индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) определялся ПК Astraia Software автоматически по стандартной формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

2.2.2. Биохимические исследование крови

Биохимический анализ на определение уровня в-ХГЧ и PAPP-A в сыворотке крови беременных проводился в день прохождения ультразвукового исследования. Кровь забиралась в специализированные пробирки размерами не менее 13x100 мм с активатором свертывания (кремнезем) распыленным на стенки пробирок, разделительным инертным гелем, расположенным под углом к стенке пробирки для лучшего центрифугирования образца. Объем забираемой крови был равен 4 мл. После забора проводилось центрифугирование крови со скоростью 3000 оборотов/мин в течение 10–15 минут. Биохимический анализ проводился на анализаторе DELFIA Xpress (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, США).

Поскольку на концентрацию плацентарных гормонов оказывает значимое влияние срок гестации, определяемый по КТР плода, характеристики матери и данные анамнеза [201, 202], ПК Astraia Software был осуществлён перевод абсолютных значений биохимических показателей в значения, кратные медианам (Multiple of Median (MoM)), с учетом материнских характеристик.

Нормальными считались показатели биохимического маркера, находящиеся в диапазоне 0,5–2,0 МоМ.

2.2.3. Биофизические исследования

2.2.3.1 Среднее артериальное давление

Артериальное давление (АД) измерялось с помощью автоматического сфигмоманометра (OMRON Healthcare Europe B.V. Hoofddorp, The Netherlands) по международным правилам [203]:

- положение беременной сидя в расслабленной позиции, обе ноги стоят на полу, не скрещиваются; руки располагаются на подставках на уровне сердца
- измерения начинались после 5 минутного отдыха
- манжета накладывалась на 2–3 см выше локтевого сгиба при положении руки под углом 45° к туловищу; выбор манжеты тонометра осуществлялся согласно окружности плеча пациентки: маленький (менее 22 см), нормальный (22–32 см) и большой (33–42 см)
- артериальное давление измерялось одновременно на обеих руках, с учетом возможной значительной разницы в цифрах АД между руками, что встречается у ряда здоровых пациенток, а также при патологических состояниях, таких как коарктация аорты, некоторые заболевания периферических сосудов, односторонние нейромышечные и скелетно–мышечные аномалии [204]
- производилась серия (в среднем по 2–4) измерений с минутным интервалом до получения результатов с разницей не более 10 мм рт. ст. для систолического, и 6 мм рт. ст. для диастолического давления для каждой из рук.
- фиксировались 2 последних стабильных измерения для каждой руки.

Среднее АД (СрАД) рассчитывалось ПК Astraia Software по формуле: разницу систолического и диастолического АД поделить на три и к результату

прибавить значение диастолического АД [205, 206]. Поскольку СрАД находится в зависимости от ряда материнских характеристик, в особенности массы и хронической артериальной гипертензии, для максимально эффективного его использования в комбинированном скрининге применялся перевод его показателя в МоМ путем деления цифр СрАД пациентки на медиану – средний популяционный показатель СрАД у пациенток с такой же массой и аналогичным анамнезом по артериальной гипертензии [207]. Перевод абсолютных значений СрАД в MOM с учетом материнских характеристик осуществлялся автоматически ПК Astraia Software. Нормальными считались показатели, не превышающие 1,15 МоМ.

2.2.3.2 Ультразвуковые исследования

Ультразвуковые исследования проводились врачами с действующими российскими сертификатами по специальности «ультразвуковая диагностика», имеющими действующие ежегодно обновляемые сертификаты ФМФ для определения ультразвуковых маркеров I триместра беременности: определение толщины воротникового пространства (ТВП), носовых костей (НК) плода, кровотока через трикуспидальный клапан (ТК) и венозный проток (ВП), кровотока в маточных артериях (ПИ МА) на ультразвуковой системе Voluson E8 Expert (GE Healthcare, Австрия) с использованием 4D внутриволостного мультимодального датчиков (5 – 13 MHz) и 4D трансабдоминального конвексного мультимодального датчика (2 – 8 MHz).

При проведении ультразвуковых исследований соблюдался рекомендованный стандартами надлежащей клинической практики ISUOG принцип ALARA (As Low As Reasonably Achievable – настолько минимально, насколько это целесообразно) [208]: время воздействия ультразвука на плод было минимизировано за счет отсутствия экспериментальных методик и применения только утвержденных ISUOG и ФМФ [209, 210] скрининговых маркеров при обязательном контроле за значениями механического и температурного индексов, которые не превышали 1.

Ультразвуковое исследование во всех случаях включало в себя детальную оценку анатомии плода. Случаи с врожденными пороками развития были исключены из дальнейшего исследования.

Ультразвуковое исследование в 1 триместре

При проведении ультразвукового исследования в первом триместре срок беременности устанавливался по КТР плода, согласно рекомендациям проекта INTERGROWTH-21ST [181], проводилось определение ТВП, частоты сердечных сокращений плода, оценка НК плода, параметров кровотока через ТК и в ВП.

Оценка толщины воротникового пространства при соблюдении следующих правил:

Получение изображения, горизонтально лежащего в нейтральной позиции плода (шея плода по одной линии с позвоночником)

- Увеличение изображения: голова плода и верхняя часть грудной клетки в средне–сагиттальном срезе профиля плода занимают весь экран
- Достижение максимальной прозрачности с получением изображения тонкой шейной мембраны.
- Измерение ТВП в самом широком месте с расположением курсоров на внутренние границы эхопозитивных линий, представляющих собой кожу и мягкие ткани плода, окружающие позвоночник

Оценка носовых костей проводилась при соблюдении следующих правил:

- Увеличение изображения: голова плода и верхняя часть грудной клетки в средне–сагиттальном срезе профиля плода занимают весь экран
- Расположение датчика параллельно направлению носовой кости
- Расценка носовых костей как нормальных при ее эхогенности, превышающей эхогенность кожных покровов над ней и отсутствующих при эхогенности, равной или более низкой в сравнении с кожными покровами либо при отсутствии носовой кости.

Допплеровские исследования проводились в строгом соответствии с рекомендациями комитета клинических стандартов ISUOG [211].

Для всех исследуемых сосудов:

- соблюдался угол инсонации менее 30 градусов;
- выбиралась скорость горизонтальной развертки доплеровского спектра для одномоментного отображения от 4 до 6 полных сердечных циклов;
- настраивалась частота повторения импульсов (PRF) для оптимизации изображения кривой скорости кровотока, которая должна была занимать как минимум 75% площади экрана;
- измерение ПИ производилось после получения не менее трех последовательных циклов одинаковой формы.

Оценка кровотока через трикуспидальный клапан на наличии патологической регургитации проводилась при соблюдении следующих правил:

- Увеличение изображения: грудь плода в поперечном срезе занимает весь экран
- Получение апикального четырехкамерного среза сердца плода
- Расположение контрольного объем размером 2 мм на трикуспидальном клапане
- Выбор угла инсонации максимально близкого к 0 градусов
- Определение патологической регургитации по скорости более 60 см/сек и продолжительности более 2/3 диастолы

Оценка кровотока в венозном протоке проводилась при соблюдении следующих правил:

- Увеличение изображения: грудь и живот плода в средне–сагиттальном срезе занимают весь экран
- Выбор контрольного объема 0.5–1 мм

- Выбор низкого фильтра 50–70 Hz
- Измерение ПИ во всех случаях, включая наличие реверсной а–волны.

Исследование кровотока в маточных артериях в 1 триместре беременности:
В 1 триместре беременности ПИ МА с обеих сторон определялся транвагинальным доступом по протоколу ФМФ для измерения пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях [212, 213]:

- получался сагиттальный срез матки с визуализацией цервикального канала и внутреннего зева.
- датчик сдвигался латерально до визуализации сосудов парацервикса
- с помощью цветового доплеровского картирования определялась маточная артерия на уровне внутреннего зева
- выбирался контрольный объем 2 мм
- проводился контроль показателя максимальной скорости кровотока в исследуемом сосуде: показатели более 60 см/сек (необходимое условие, подтверждающее, что измерение проводится в маточной, а не аркуатной артерии)
- средние значения ПИ МА рассчитывались по показателям правой и левой маточной артерий как среднее арифметическое.

Для ПИ МА во всех сроках беременности использовались референсные значения по Gómez O. et al (2008) [213], интегрированные в ПК Astraia Software.

Поскольку исследованиями ФМФ [214] было установлено, что показатели ПИ МА во многом находятся в зависимости от материнских характеристик (масса, рост – ИМТ, курит\не курит) и анамнеза: медицинского (наличия сахарного диабета, системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома у женщины), акушерского (первородящая\повторнородящая; у повторнородящей наличие преэклампсии (ПЭ) и\ или рождения маловесного ребенка при предыдущей беременности) и семейного (наличие ПЭ у матери пациентки), в алгоритме прогнозирования используются значения ПИ МА, переведенные в МоМ.

Перевод абсолютных значений ПИ МА в МОМ с учетом материнских характеристик и срока беременности, определяемого по КТР плода [181], осуществлялся автоматически ПК Astraia Software. Нормальными считались показатели, не превышающие 1,50 МоМ.

Расчет индивидуального риска хромосомных аномалий плода (синдрома Дауна, синдрома Эдвардса и синдрома Патау) с порогом отсечки $\leq 1:100$ производился ПК Astraia Software на основании материнских характеристик, данных ультразвукового исследования плода, уровня в-ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови беременных [47, 215].

При высоком риске хромосомных аномалий проводилась консультация генетика и инвазивная генетическая диагностика. Случаи с подтвержденной генетической патологией плода исключались из дальнейшего исследования. Случаи с подтвержденным нормальным кариотипом плода относились к группе ложноположительных результатов (ЛПР) скрининга.

Расчет индивидуального риска задержки роста плода с предустановленный ФМФ порогом отсечки $\leq 1:150$ производился ПК Astraia Software на основании материнских характеристик, значения СрАД и ПИ МА, уровня РАРР-А в сыворотке крови беременных [47, 215].

Ультразвуковое исследование в 3 триместре

Ультразвуковое исследование в 3 триместре проводилось в сроки 30^{+0} – 33^{+6} недели и 35^{+0} – 36^{+6} недель беременности с измерением окружности головы и живота, длины бедра плода, согласно рекомендациям ISUOG [71, 210].

Окружность головы (ОГ) измерялась на поперечном срезе на уровне зрительных бугров/таламусов с симметричным изображением обоих полушарий под углом падения ультразвукового луча по отношению к срединным структурам головного мозга равным 90° и расположения эллипс–курсора вокруг наружного края костей черепа.

Окружность живота (ОЖ) измерялась по наружной поверхности кожи с использованием эллипс–курсора на поперечном срезе сечение живота плода с

визуализацией желудка и расположением пупочной вены располагается на уровне портального синуса.

Длина бедренной кости (ДБ) измерялась по наибольшей продольной оси окостеневшего диафиза при угле падения ультразвукового луча к оси кости от 45° до 90° .

ПМП определялась автоматически ПК Astraia Software с использованием формулы Hadlock et al. [161]

Абсолютные значения ПМП (в граммах) переводились в процентильные значения в соответствии со сроком беременности на основании данных проекта INTERGROWTH-21st [177].

Пороговым значением отсечки, используемым на момент исследования, являлась ПМП равная 10-му процентилю.

Допплеровское исследование в 3 триместре

Допплеровское исследование кровотока проводилось с определением пульсационного индекса кровотока в маточных артериях (ПИ МА), артериях пуповины (ПИ АП), и средней мозговой артерии (ПИ СМА).

Исследование кровотока в маточных артериях проводилось трансабдоминально с продольным расположением датчика в нижнем латеральном квадранте живота беременной с наклоном в медиальном направлении. Режим цветовой доплерографии использовался для обнаружения маточной артерии в ее месте пересечения с наружной подвздошной артерией, каудальнее которого на 1 см располагался контрольный объем импульсно-волнового доплера. Измерения повторялись с контралатеральной стороны. Рассчитывались средние значения ПИ МА как среднее арифметическое показателей правой и левой маточной артерий.

Исследование сосудов плода проводилось в периоды его покоя: в отсутствии двигательной активности и дыхательных движений. Кровоток в артериях пуповины определялся в ее свободной петле. Для определения кровотока в СМА выводилось поперечное сечение головки плода на уровне таламусов и крыльев крыловидной кости, выполнялось увеличение изображения. В режиме цветовой

доплерографии визуализировались сосуды Виллизиевого круга и СМА, в проксимальной части которой устанавливался контрольный объем.

ЦПО рассчитывалось как отношение ПИ СМА к ПИ АП.

Для определения соответствия процентильным значениям абсолютных показателей ПИ АП, ПИ СМА и ЦПО использовались данные крупного исследования ФМФ, опубликованные Ciobanu et al (2019) [216].

ЦПМО рассчитывалось как отношение ЦПО к ПИ МА.

Нарушенными считались показателями кровотока: повышение ПИ МА и ПИ АП > 95-го перцентиля и снижение ЦПО и ЦПМО < 5-го перцентиля.

2.2.4. Анализ способов родоразрешения и перинатальных исходов

Данные об исходах беременностей были получены из амбулаторных карт и в результате телефонного интервьюирования пациенток.

Изучаемые исходы.

Основным изучаемым исходом было рождение маловесного ребенка: масса новорожденного менее 10-го перцентиля значений для данного гестационного возраста [178] при преждевременных и своевременных родах.

Дополнительными изучаемыми исходами были самопроизвольное прерывание беременности или гибель плода до 22 недель беременности; преждевременные роды (до 37 недель беременности); отслойка плаценты; госпитализация новорожденного в отделение реанимации и интенсивной терапии; перинатальная гибель, включающая антенатальную гибель плода после 22 недель беременности и гибель новорожденного до 28 дня жизни.

2.2.5. Методы статистического анализа

Для статистической обработки данных и построения графиков использовались пакеты программ "MedCalc Statistical Software version 16.4.3 (MedCalc Software bv Ostend, Belgium) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, USA).

Качественные характеристики представлены в абсолютных числах (n), процентах от общего количества (%). Количественные данные представлены в среднем арифметическом (со стандартным отклонением) и медианах (с интерквартильным диапазоном).

Для оценки различий между группами по количественным переменным с нормальным распределением применялся t–критерий Стьюдента для независимых выборок, при отклонении от нормального распределения количественных переменных использовался U–тест Манна–Уитни.

Тест Шапиро–Уилка применялся для проверки формы распределения.

Точный критерий Фишера применялся для оценки различий между группами по качественным признакам.

Относительный риск (OR) был рассчитан для оценки вероятности рождения маловесного недоношенного и доношенного ребенка, развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высокими рисками по проспективно оцененным результатам комбинированного скрининга в первом триместре беременности в сравнении с пациентками группы низкого риска.

Для оценки прогностической точности алгоритма строилась характеристическая кривая (ROC) и применялся ROC–анализ с оценкой площади под кривой (Area under Curve (AUC)). AUC представлялась в виде её значения, границ ДИ и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения параметра: пороговые значения отсечки показателя. Для точки разделения приведены значения чувствительности, специфичности с 95%–ми доверительными интервалами. Оценка AUC проводилась по шкале, согласно которой качество модели прогнозирования определяется как отличное (outstanding) при $AUC \geq 0.9$, высокое (excellent) – при $0.8 \leq AUC < 0.9$, приемлемое (acceptable) – при $0.7 \leq AUC < 0.8$ [217]. Для определения оптимального порога отсечки применялся индекс Юдена. Сравнение площадей под ROC–кривыми было выполнено методом DeLong [218].

Для определения статистической мощности ретроспективного анализа показателей ультразвукового и доплеровского исследования в 3 триместре беременности проводился «post-hoc» анализ [200].

Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ клиническо–эпидемиологических характеристик, результатов скринингового исследования в первом триместре и исходов беременности у пациенток, включенных в исследование

Из исследования было исключено 265 случаев по причине отсутствия детальной информации о течении и исходах беременности (наличие акушерских осложнений, точный гестационный срок на момент родоразрешения, масса и пол новорожденного, данные о состоянии ребенка и течении неонатального периода), и 159 случаев патологии у плода либо новорожденного: врожденных пороков развития, хромосомных аномалий, водянки, гемолитической болезни, внутриутробного инфицирования.

В итоговый анализ было включено 2076 пациенток, из числа которых у 23 произошло самопроизвольное прерывание беременности в сроки до 22 нед, и они не были включены в анализ эффективности прогнозирования рождения маловесного ребенка (рисунок 1).

Из 2053 случаев, закончившихся родами в сроки ≥ 22 недель беременности, было 5 (0,24%) мертворождения, 11 (0,53%) случаев гибели ребенка в неонатальном периоде, 5 случаев (0,24%) отслойки плаценты, 97 (4,72%) новорожденных нуждались в интенсивной терапии и реанимации.

Средние показатели массы новорождённых соответствовали 50-му перцентилю перцентилю референсных интервалов международного проекта INTERGROWTH–21st [178] для гестационного срока на момент родоразрешения.

1916 (93,33%) беременностей закончились рождением ребенка массой ≥ 10 -го перцентиля: данные случаи были отнесены к контрольной группе исследования. 137 (6,67%) случаев с массой новорожденного < 10 -го перцентиля были разделены на группы с учетом срока беременности на момент родоразрешения: преждевременное (< 37 недель) в 37 (1,8%) и своевременное (≥ 37 нед). родоразрешение у 100 (4,87%) пациенток.

137 случаев с массой новорожденного <10–го перцентиля составили 6,67% от общего числа исследований, что значимо не отличалось от общероссийского уровня данного показателя, равного 6,2% (98262/1578665 родов) ($p = 0,42$) [2].

Общая частота преждевременных родов была равна 6,38% (131 случай), а частота рождения маловесного ребенка при преждевременных родах составляла 28,2% (37/131 случаев).

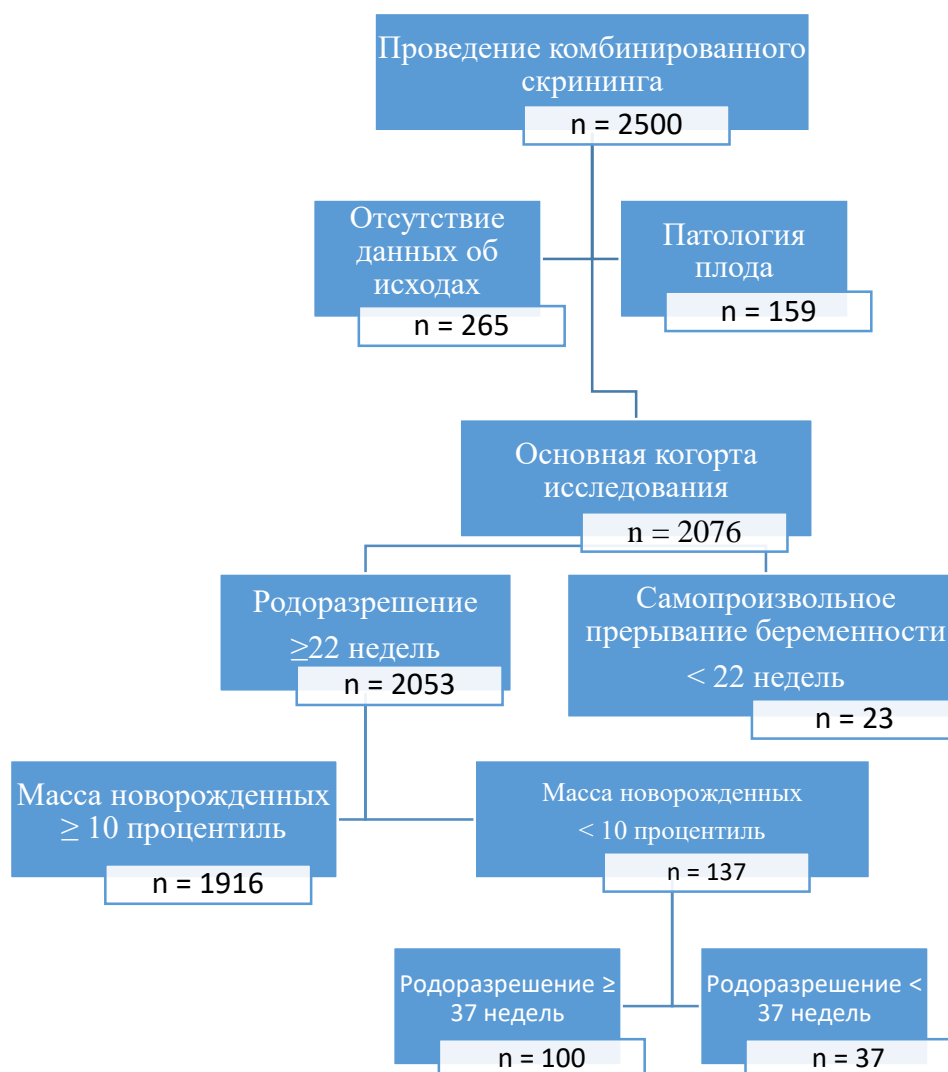


Рисунок 1 – **Материалы исследования**

В таблице 1 приведены клинико–эпидемиологические характеристики обследованных, стратифицированные в зависимости от массы новорожденных и срока на момент родоразрешения. В случаях последующего рождения недоношенного маловесного ребенка у пациенток отмечалась более высокая

частота антифосфолипидного синдрома, преждевременных родов в анамнезе, рождения маловесного ребенка при предыдущей беременности и семейного анамнеза преэклампсии. В случаях последующего рождения доношенного маловесного новорожденного в сравнении с группой контроля больше пациенток имели низкий ИМТ и рождение маловесного ребенка в анамнезе.

Таблица 1. Клинико–эпидемиологические характеристики у пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой новорожденного и гестационным возрастом на момент родоразрешения

	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1916)	Масса новорожденных < 10-го перцентиля для гестационного возраста	
		Родоразрешение < 37 недели (n = 37)	Родоразрешение ≥ 37 недели (n = 100)
Возраст матери, годы	32,0 (4,9)	32,0 (4,3)	33,0 (4,2)
Не европеоидная раса; n (%)	1 (0,1%)	1 (2,7%)*	–
Первородящие, n (%)	1050 (54,8%)	23 (62,1%)	70 (70,0%)
ИМТ, кг/м ²	21,7 (4,8)	22,2 (4,7)	21,3 (4,1)
Низкий ИМТ (<20,00 кг/м ²); n (%)	344 (18,0%)	8 (21,6%)	28 (28,0%)*
Нормальный ИМТ (20,00–24,99 кг/м ²); n (%)	1106 (57,8%)	18 (48,6%)	49 (49,0%)
Высокий ИМТ ($\geq 25,00$ кг/м ²); n (%)	466 (24,3%)	11 (29,8%)	23 (23,0%)
Курение; n (%)	96 (5,0%)	2 (5,4%)	3 (3,0%)
Сахарный диабет; n (%)	12 (0,6%)	–	2 (2,0%)
Хроническая гипертензия; n (%)	57 (2,9%)	3 (8,1%)	2 (2,0%)
Системная красная волчанка; n (%)	10 (0,5%)	–	–
Антифосфолипидный синдром; n (%)	18 (0,9%)	3 (8,1%)* \times	–
Преждевременные роды в анамнезе; n (%)	92 (4,8%)	4 (28,6%)*	6 (6,0%)
Преэклампсия в анамнезе; n (%)	73 (3,8%)	3 (8,1%)	2 (2,0%)
Рождение маловесного ребенка в анамнезе; n (%)	39 (2,0%)	3 (8,1%)*	6 (6,0%)*
Семейный анамнез преэклампсии; n (%)	48 (2,5%)	4 (10,8%)* \times	–
Экстракорпоральное оплодотворение; n (%)	313 (16,3%)	5 (13,5%)	19 (19,0%)

Примечание: Качественные характеристики представлены в абсолютных числах (n), процентах от общего количества (%). Количественные данные представлены в среднем арифметическом (со стандартным отклонением). *Статистически значимая разница с показателями контрольной группой ($p < 0,05$). \times Статистически значимая разница показателей между группами рождения маловесного плода ($p < 0,05$).

В случаях рождения недоношенного маловесного ребенка при данной беременности частота преждевременных и оперативных родов, перинатальной гибели, госпитализаций ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии и общая длительность госпитализации были значимо больше, чем в контрольной группе и группе доношенных маловесных детей. Среди последних в свою очередь показатели частоты оперативных родов, госпитализаций ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии, и общей длительности госпитализации так же были выше таковых группы контроля (таблица 2).

Таблица 2. Клинико–эпидемиологические характеристики у пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой новорожденного и гестационным возрастом на момент родоразрешения

	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1916)	Масса новорожденных < 10-го перцентиля для гестационного возраста	
		Родоразрешение < 37 недели (n = 37)	Родоразрешение ≥ 37 недели (n = 100)
Срок беременности на момент родоразрешения, недель	39,0 (38–40)	31,0 (27–33) * \times	39,0 (38–40)
Оперативные роды; n (%)	428 (22,3%)	28 (75%)* \times	32 (32%)*
Масса новорожденного, г	3481,0 (3200–3727)	1100,0* \times (775–1627)	2630,0* (2460–2791)
Перцентиль массы новорожденного	50 (33–70)	6* (3–9)	5* (1–6)
Госпитализация новорожденного в отделение реанимации; n (%)	20 (1,0%)	30 (81,1%)* \times	8 (8%)*
Перинатальная гибель плода; n (%)	1 (0,09%)	14 (37,8%) * \times	1 (1,0%)
Госпитализация ребенка до выписки из стационара, сутки	5,0 (3–5)	30 (19–60) * \times	6 (3–6) *

Примечание: Качественные характеристики представлены в абсолютных числах (n), процентах от общего количества (%). Количественные данные представлены в медианах (с интерквартильным диапазоном). *Статистически значимая разница с показателями контрольной группой ($p < 0,05$). \times Статистически значимая разница показателей между группами рождения маловесного плода ($p < 0,05$)

Таблица 3 отражает показатели скрининга 1 триместра беременности в группах исследования. В группе последующего рождения недоношенных маловесных детей в первом триместре беременности отмечалось значимое понижение с уровня PAPP-A (MoM), повышение ПИ МА (MoM), более высокие показатели индивидуальных рисков и больших процент случаев с патологическими значениями указанных показателей в сравнении с двумя другими группами исследования.

В сравнении с пациентками группы контроля в группе последующего рождения доношенных маловесных детей в первом триместре беременности уровень PAPP-A (MoM) был ниже, уровень СрАД (MoM) и значения индивидуального риска рождения маловесного ребенка выше, как и процент случаев с патологическими значениями данных показателей.

Таблица 3. Показатели комбинированного скрининга I триместра беременности у 2053 пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой новорожденного и гестационным возрастом на момент родоразрешения

Показатели скрининга I триместра беременности	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1916)	Масса новорожденных < 10-го перцентиля для гестационного возраста	
		Родоразрешение < 37 недели (n = 37)	Родоразрешение ≥ 37 недели (n = 100)
Пульсационный индекс в маточных артериях, MoM	1,01 (0,28)	1,27 (0,39) * \times	1,11 (0,33)
Случаи с ПИ МА MoM > 1,5; n (%)	84 (4,3%)	10 (27%)* \times	7 (7%)
PAPP-A, MoM	1,05 (0,51)	0,52 (0,21) * \times	0,85 (0,42) *
Случаи с PAPP-A MoM < 0,5 MoM; n (%)	220 (11,4%)	17 (46%) * \times	24 (24%)*
СрАД, MoM	1,07 (0,07)	1,09 (0,08)	1,10 (0,08) *
Случаи с СрАД MoM > 1,15; n (%)	335 (17,5%)	8 (21,6%)	34 (34%)*

Показатели скрининга I триместра беременности	Масса новорожденных ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста (n = 1916)	Масса новорожденных < 10-го перцентиля для гестационного возраста	
		Родоразрешение < 37 недели (n = 37)	Родоразрешение ≥ 37 недели (n = 100)
Значения риска хромосомных аномалий плода (1:X)	7932 (3113–14114)	565 * \times (6107–9954)	2550 * (6010–11927)
Случаи со ложно–положительными значениями риска хромосомных аномалий плода >100; n (%)	41 (2,1%)	6 (16,2%)* \times	3 (3%)
Значения риска задержки роста плода (1:X)	409 (184–693)	97 (35–135) * \times	182 (89–433)*
Случаи со значениями риска задержки роста плода > 1:150; n (%)	405 (21,1%)	30 (81,1%)* \times	45 (45%)*

Примечание: Качественные характеристики представлены в абсолютных числах (n), процентах от общего количества (%). Количественные данные представлены в среднем арифметическом (со стандартным отклонением) и медианах (с интерквартильным диапазоном). *Статистически значимая разница с показателями контрольной группой ($p < 0,05$). \times Статистически значимая разница показателей между группами рождения маловесного плода ($p < 0,05$).

3.2. Анализ значимости индивидуальных материнских, биофизических, биохимических факторов и результатов комбинированного скрининга для случаев рождения маловесного недоношенного и доношенного ребенка

Для характеристик со статистически значимой разницей между группами исследования был проведен дальнейший однофакторный анализ, определение эффективности прогнозирования и относительного риска рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка.

Для случаев рождения недоношенного маловесного ребенка были проанализированы показатели отягощенного акушерского анамнеза и антифосфолипидного синдрома у матери (рисунки 2 и 3, таблица 4), при чем

последний имел наибольшие значения относительного риска. Несмотря на то, что показатели специфичности прогнозирования были высокими, чувствительность прогнозирования была низкой для каждого из факторов (таблица 4).

Таблица 4. Параметры эффективности прогнозирования и относительный риск рождения недоношенного маловесного ребенка при наличии материнских факторов риска

	АФС	Маловесный ребенок в анамнезе	Преждевременные роды в анамнезе	Семейный анамнез преэклампсии
Чувствительность	9,4%	9,4%	10,8%	10,8%
Специфичность	99,1%	98,0%	95,2%	97,5%
PPV	14,3%	7,1%	4,17%	7,69%
NPV	99,5%	98,5%	98,28%	98,38%
Точность теста	97,6%	96,5%	93,6%	95
Относительный риск (ОР)	9,3	4,2	5,4	4,7
95%-й ДИ ОР	2,6–33,1	1,6–14,4	1,8–5,9	1,6–13,8
Уровень значимости ОР	P = 0,0006	P = 0,0205	P = 0,0022	P = 0,0047

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром; ДИ – доверительный интервал
 ОР – относительный риск; PPV – Предсказательная ценность положительного теста
 NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

При анализе отдельных биофизических, биохимических маркеров и результатов комбинированного скрининга, наибольшее значение чувствительности и относительного риска рождения маловесного недоношенного ребенка было получено для результатов комбинированной оценки, как представлено в таблице 5, на рисунках 2 и 3.

Таблица 5. Параметры эффективности прогнозирования и относительный риск рождения недоношенного маловесного ребенка в зависимости от наличия патологических показателей комбинированного скрининга 1 триместра

	Высокий риск задержки роста плода	ЛПР ХА	PAPP-A < 0.5 МоМ	ПИ МА > 1.5 МоМ
Чувствительность	81,1%	16,2%	45,6%	27%
Специфичность	78,9%	99,7%	88,5%	95,61%
PPV	7,01%	30%	7,17%	10,6%
NPV	99,5%	98,4%	98,8%	98,6%
Точность теста	78,9%	9,7%	87,7%	94,3%
Относительный риск	15,0	10,1	6,1	7,3
95%-й ДИ	7,0–33,8	4,5–22,8	3,2–11,8	2,8–20,3
Уровень значимости	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Примечание: ДИ – доверительный интервал; PPV – Предсказательная ценность положительного теста; NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста; ЛПР ХА – ложноположительный риск хромосомных аномалий плода

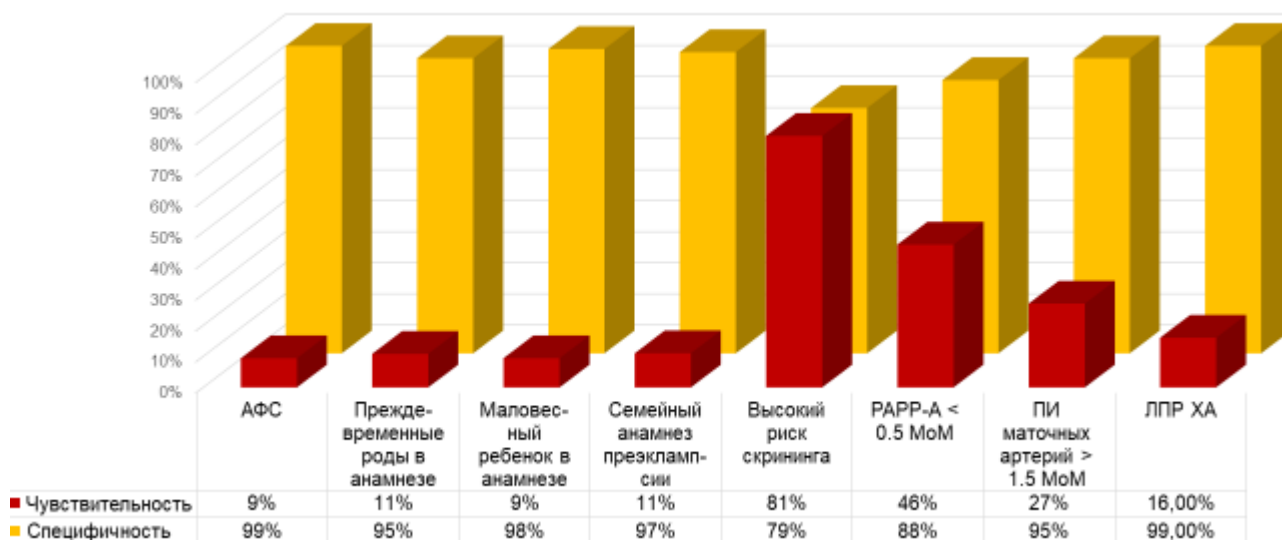


Рисунок 2 – Параметры прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка в зависимости от наличия материнских факторов риска и патологических показателей комбинированного скрининга 1 триместра

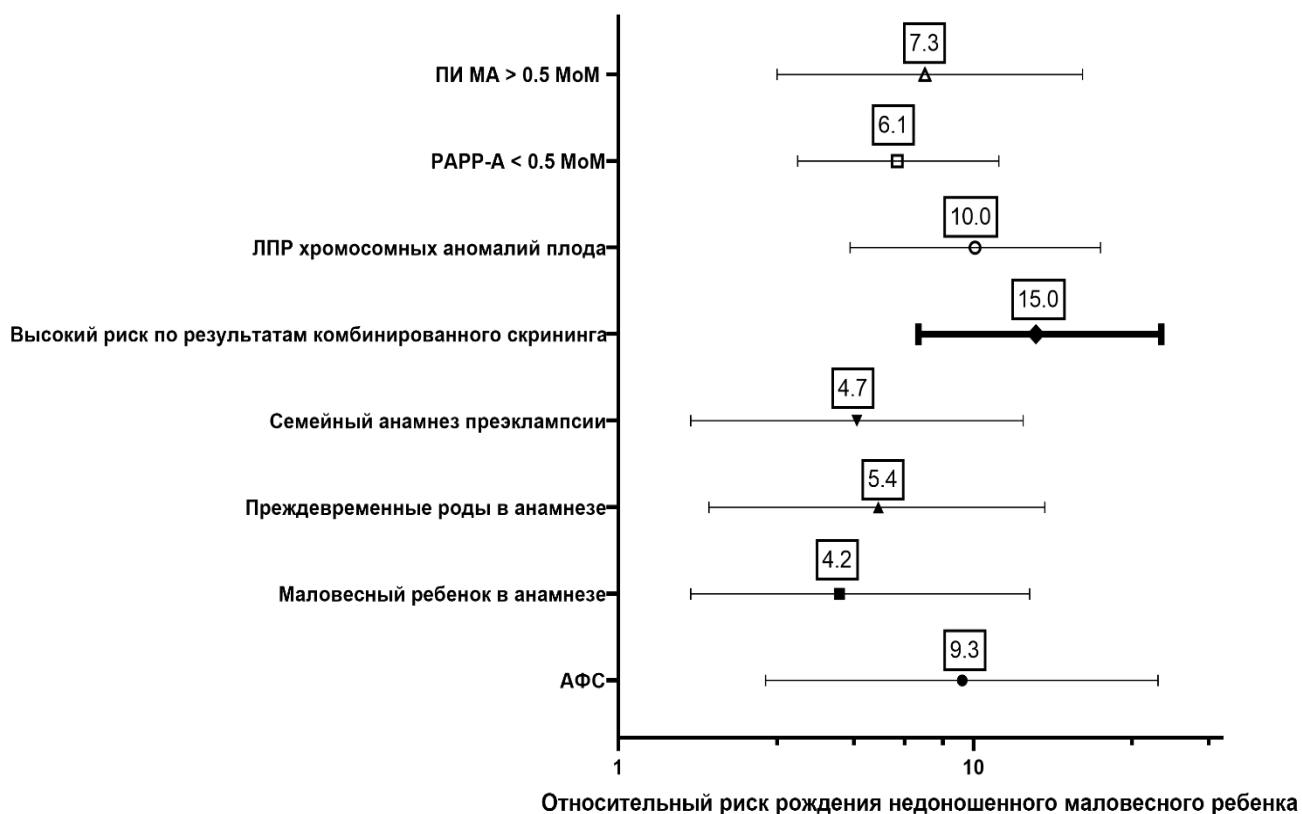


Рисунок 3 – Относительный риск рождения недоношенного маловесного ребенка в зависимости от наличия факторов риска и патологических показателей комбинированного скрининга 1 триместра

В отношении случаев последующего рождения доношенного маловесного ребенка были проведены аналогичные расчёты для факторов, частота которых имела статистически значимые отличия в сравнении с группой контроля (рисунок 4, таблица 6), а также для отдельных скрининговых маркеров и результатов комбинированного скрининга 1 триместра беременности (таблица 7). Значения относительного риска (таблицы 6 и 7, рисунок 5) как для отдельных показателей, так и для результатов комбинированного скрининга были ниже в сравнении с ранее приведенными в таблицах 4 и 5 и на рисунке 3 значениями для случаев рождения недоношенного маловесного ребенка.

Таблица 6. Параметры эффективности прогнозирования и относительный риск рождения доношенного маловесного ребенка при наличии материнских факторов риска

	Низкий ИМТ беременной < 20 кг/м ²	Маловесный ребенок в анамнезе
Чувствительность	28%	6%
Специфичность	82,1%	98,0%
PPV	7,5 %	13,3%
NPV	95,6%	95,2%
Точность теста	79,4%	93,4%
Относительный риск (OR)	1,7	2,8
95%-й ДИ	1,2–2,6	1,3–6,4
Уровень значимости	P=0,01	P=0,009

Примечание: ДИ – доверительный интервал; PPV – Предсказательная ценность положительного теста; NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Таблица 7. Параметры эффективности прогнозирования и относительный риск рождения доношенного маловесного ребенка в зависимости от наличия патологических показателей комбинированного скрининга 1 триместра.

	Высокий риск задержки роста плода	PAPP-A < 0,5 МоМ	СрАД > 1,15 МоМ
Чувствительность	45,0%	24%	34%
Специфичность	79,0%	88,5%	82,5%
PPV	10,2%	9,8%	9,21%
NPV	96,5%	95,7%	96,0%
Точность теста	77,3%	85,3%	80,1%
Относительный риск	2,8	2,3	2,3
95%-й ДИ	1,9–4,2	1,5–3,6	1,5–3,4
Уровень значимости	p < 0,0001	P = 0,0002	p < 0,0001

Примечание: ДИ – доверительный интервал; PPV – Предсказательная ценность положительного теста; NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

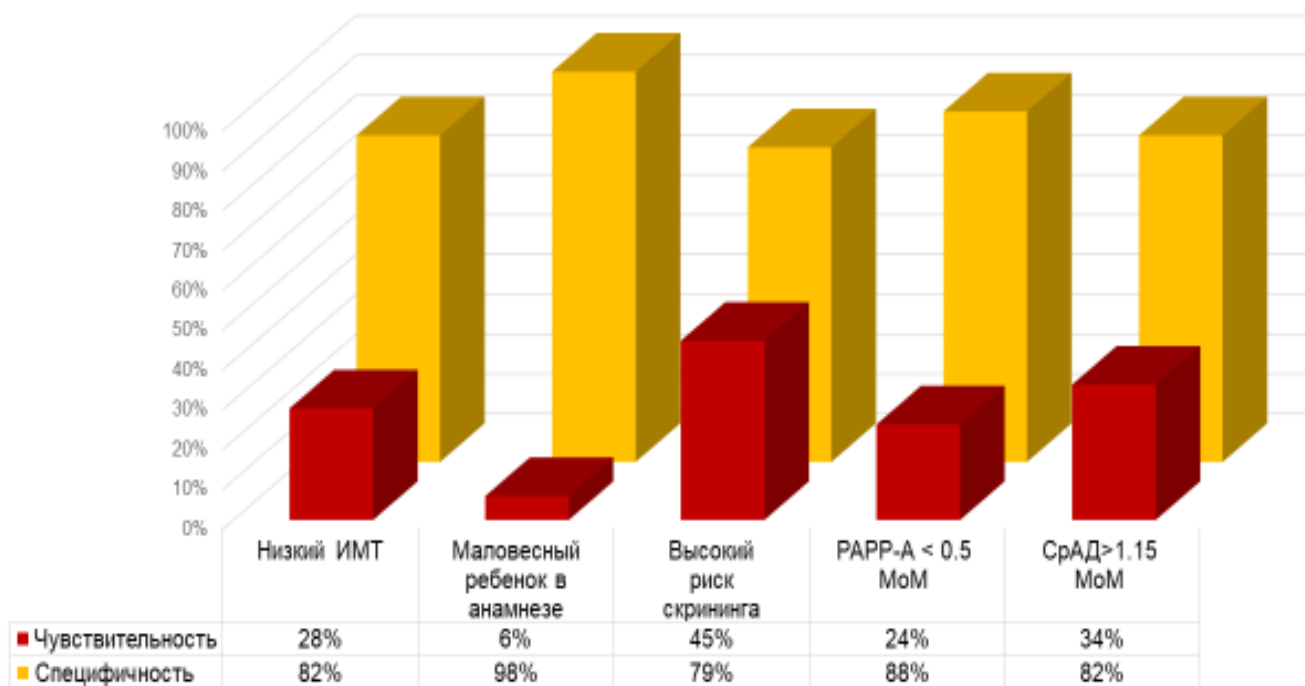


Рисунок 4 – Параметры прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка в зависимости от наличия материнских факторов риска и патологических показателей комбинированного скрининга 1 триместра

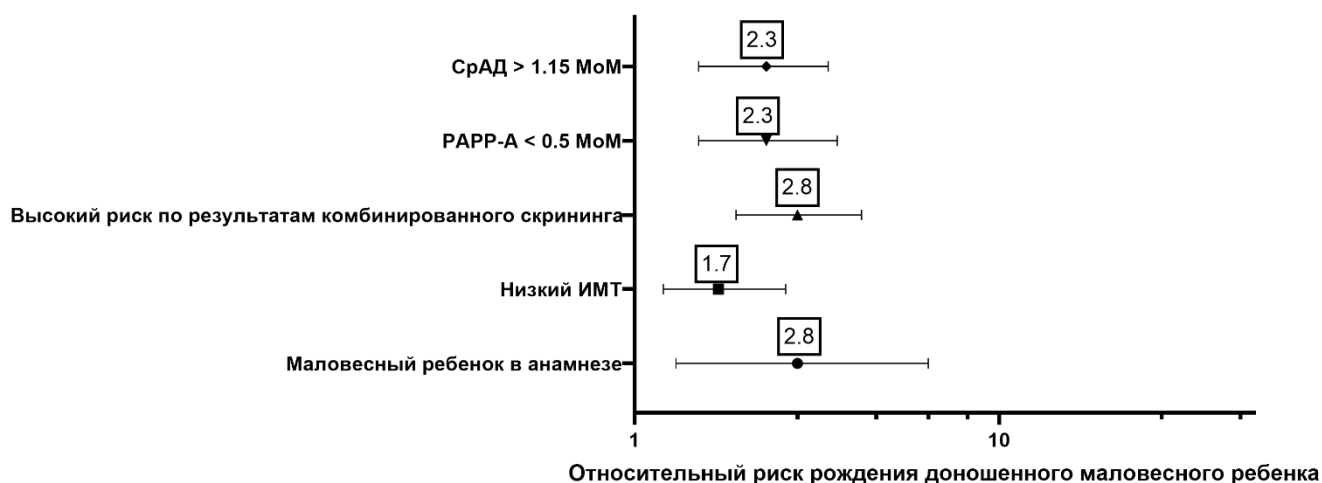


Рисунок 5 – Относительный риск рождения доношенного маловесного ребенка в зависимости от наличия факторов риска и патологических показателей комбинированного скрининга 1 триместра

3.3. Валидация комбинированного скрининга 1 триместра беременности по расчету риска задержки роста плода на российской популяции

С применением предустановленного ФМФ порогового значения риска задержки роста плода ($\leq 1:150$) в группу высоко риска в I триместре беременности, включавшую 480 (23,38%) пациенток, были отнесены 30/37 случаев последующего рождения недоношенного и 45/100 доношенного маловесного ребенка беременные, в группу низкого риска – 1573 (76,6%).

Чувствительность и специфичность прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка по результатам комбинированного скрининга составили 81,1 и 78,9% соответственно (фракция ложноотрицательных результатов – 18,9%, фракция ложноположительных результатов – 21,1%) с точностью теста 78,9%.

В то время, как чувствительность и специфичность прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка составили 45,0 и 79,0% соответственно (фракция ложноотрицательных результатов – 55,0%, фракция ложноположительных результатов – 21,0%) с точностью теста 77,3%.

Проведенный ROC–анализ установил различия эффективности прогнозирования рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка ($p < 0.001$) с характеристиками AUC, детально представленными ниже.

В прогнозировании рождения недоношенного маловесного ребенка с использованием отдельных показателей скрининга (MoM) (рисунок 6) только AUC PAPP–А достигла приемлемого качества модели, соответствуя 0,738 (95%–й ДИ: 0,717–0,757) ($p < 0,001$). Для пульсационного индекса в маточных артериях AUC составила 0,690 (95%–й ДИ: 0,669–0,711) ($p = 0,001$), для СрАД – 0,557 (95%–й ДИ: 0,535–0,580) ($p = 0,248$).

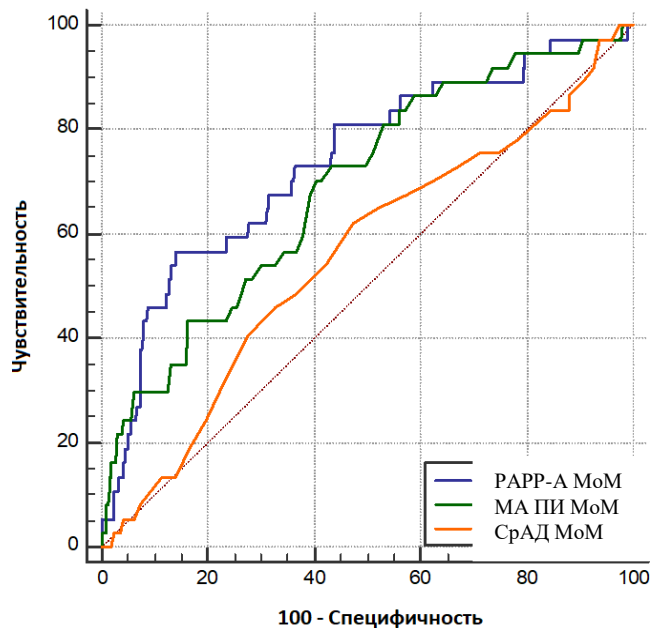


Рисунок 6 – ROC – анализ эффективности прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка с помощью индивидуальных скрининговых параметров

Для прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка качество полной комбинированной модели скрининга (рисунок 7, таблица 8) оценивалось как высокое, составляя AUC 0,836 (95%–й ДИ: 0,819–0,852) ($p < 0,001$).

Таблица 8. Площадь под ROC кривой для комбинированного алгоритма прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка в 1 триместре беременности

Показатели информативности	Значения
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,836
Стандартная ошибка	0,0312
95%–й ДИ	0,819–0,852
Уровень значимости	<0,0001

Примечание: ДИ – доверительный интервал

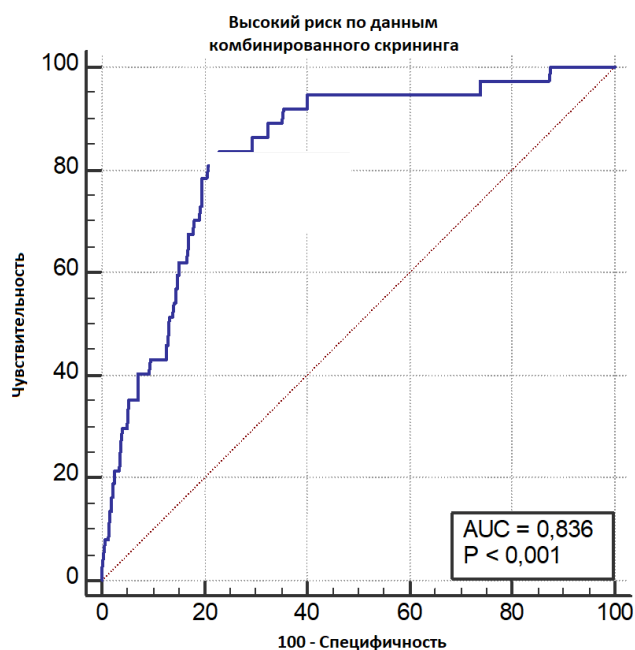


Рисунок 7 – ROC – анализ эффективности прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка с помощью комбинированного алгоритма

Оптимальный порог отсечки для определения риска рождения недоношенного маловесного ребенка для российской популяции соответствовал значению $\leq 1 : 162$ (рисунок 8), обеспечивая выявление более 83,8% подобных случаев (таблица 9).

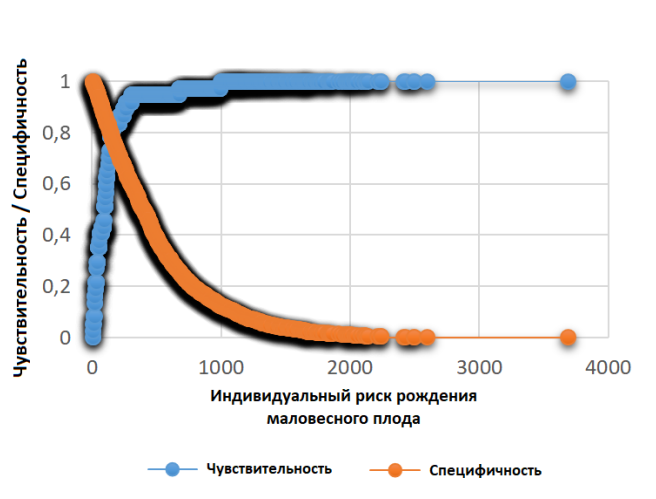


Рисунок 8 – Расчет оптимального порога отсечки показателя риска в прогнозировании рождения недоношенного маловесного ребенка с помощью комбинированного алгоритма

Таблица 9. Прогностическая точность раннего комбинированного скрининга на рождение недоношенного маловесного ребенка с использованием оптимального порога отсечки

Показатели информативности	Значения
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,836
Оптимальный порог отсечки	$\leq 1 : 162$
Чувствительность	83,8%
Специфичность	76,9%
PPV	6,5%
NPV	99,6%
Точность	77,0%

Примечание: PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Практическое применение порогового значения индивидуального риска, равного $\leq 1 : 100$, будет соответствовать параметрам чувствительности и специфичности выявления случаев последующего рождения недоношенного маловесного ребенка равным соответственно 51,35% (95%–й ДИ 34,4–68,1), 86,6% (95%–й ДИ 85,0–88,0).

В данном исследовании проведено определение пороговых значений отсечки комбинированного скрининга при фиксированных параметрах специфичности (таблица 10) и чувствительности (таблица 11).

Таблица 10. Показатели чувствительности скрининга на рождение недоношенного маловесного ребенка при заданных параметрах специфичности

Специфичность, %	Чувствительность, %	95%–й ДИ, %	Порог отсечки (риск)
80,0	78,4	62,2–91,9	$\leq 1 : 141$
90,0	43,2	29,7–62,2	$\leq 1 : 78$
95,0	31,0	16,2–48,6	$\leq 1 : 44$

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Таблица 11. Показатели специфичности скрининга на рождение недоношенного маловесного ребенка при заданных параметрах чувствительности

Чувствительность. %	Специфичность. %	95%–й ДИ. %	Порог отсечки (риск)
80,0	78,2	61,4–82,1	$\leq 1 : 146$
90,0	63,4	11,5–76,3	$\leq 1 : 266$
95,0	25,3	10,4–63,9	$\leq 1 : 672$

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Аналогичные расчеты были проведены для случаев рождения доношенного маловесного ребенка. Прогностические возможности отдельных скрининговых показателей были значительно слабее для данных сроков родоразрешения: для РАРР–А значения AUC составили 0,606 (95%–й ДИ 0,584–0,627), СрАД – 0,594 (95%–й ДИ 0,535–0,580) и пульсационного индекса в маточных артериях – 0,548 (95%–й ДИ 0,526–0,570) (рисунок 9).

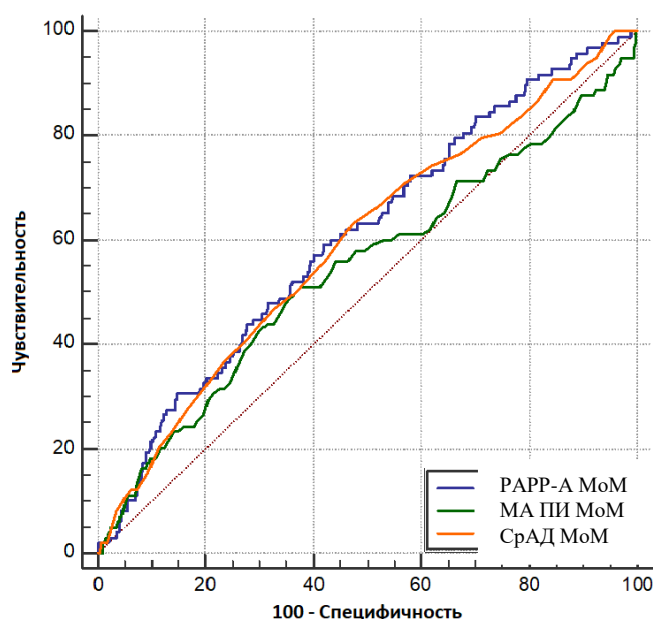


Рисунок 9 – ROC – анализ эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка с помощью индивидуальных скрининговых параметров.

Как показали осуществленные расчёты, для прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка качество полной комбинированной модели

скрининга (рисунок 10, таблица 12) не достигло приемлемого, составляя AUC 0,650 (95%–й ДИ 0,633–0,675).

Таблица 12. Площадь под ROC кривой для комбинированного алгоритма прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка в 1 триместре беременности

Показатели информативности	Значения
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,654
Стандартная ошибка	0,0279
95%–й ДИ	0,633 – 0,675
Уровень значимости	<0,0001

Примечание: ДИ – доверительный интервал

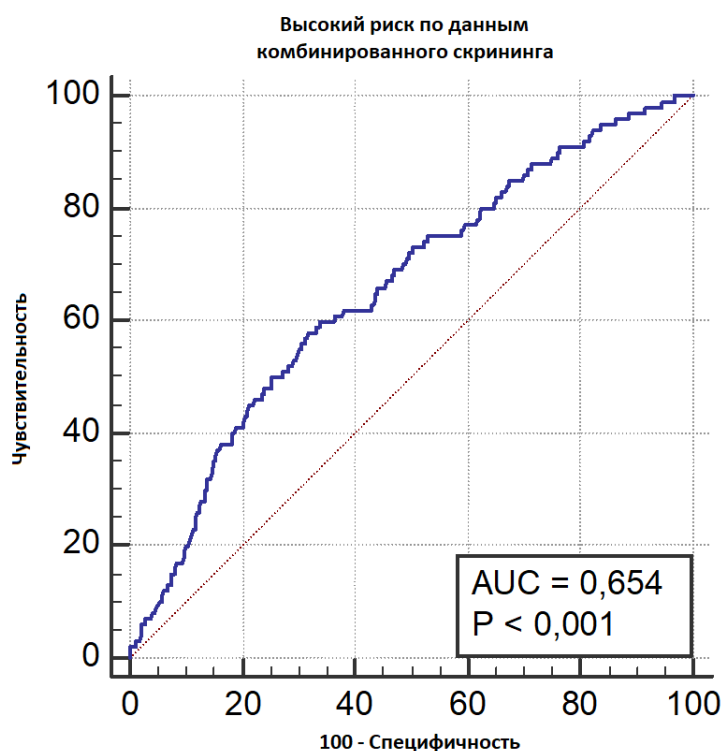


Рисунок 10 – ROC – анализ эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка с помощью комбинированного алгоритма

Оптимальный порог отсечки для прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка для российской популяции составил $\leq 1 : 256$ (рисунок 11) с прогностическими характеристиками, приведенными в таблице 13.

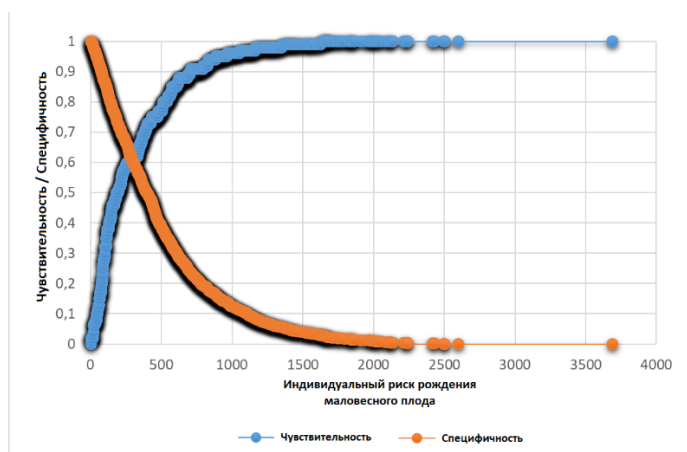


Рисунок 11 – Расчет оптимального порога отсечки показателя риска в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка с помощью комбинированного алгоритма

Таблица 13. Прогностическая точность раннего комбинированного скрининга на рождение доношенного маловесного ребенка с использованием оптимального порога отсечки

Показатели информативности	Значения
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,650
Оптимальный порог отсечки	$\leq 1 : 256$
Чувствительность	60,0%
Специфичность	66,2%
PPV	8,5%
NPV	96,9%
Точность	65,0%

Примечание: PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Практическое применение порогового значения индивидуального риска, равного $\leq 1 : 100$, будет соответствовать параметрам чувствительности и специфичности выявления случаев последующего рождения доношенного маловесного ребенка равным соответственно 29,0% (95%–й ДИ 20,4–38,9), 86,6% (95%–й ДИ 85,0–88,1).

В процессе проведенного исследования также определялись пороговые значения индивидуального риска при фиксированных параметрах специфичности и чувствительности в отношении рождения доношенного маловесного ребенка, представленный на таблицах 14 и 15.

Таблица 14. Показатели чувствительности скрининга на рождение доношенного маловесного ребенка при заданных параметрах специфичности

Специфичность, %	Чувствительность, %	95%-й ДИ, %	Порог отсечки (значения риска)
80,0	41,0	31,0–51,0	$\leq 1 : 141$
90,0	20,0	13,0–31,0	$\leq 1 : 78$
95,0	9,2	4,5–17,0	$\leq 1 : 44$

Примечание: ДИ – доверительный интервал

Таблица 15. Показатели специфичности скрининга на рождение доношенного маловесного ребенка при заданных параметрах чувствительности

Чувствительность, %	Специфичность, %	95%-й ДИ, %	Порог отсечки (значения риска)
80,0	41,0	33,0–52,1	$\leq 1 : 133$
90,0	17,1	10,0–27,0	$\leq 1 : 74$
95,0	8,0	3,0–14,0	$\leq 1 : 42$

Примечание: ДИ – доверительный интервал

3.4. Оценка рисков рождения маловесного ребенка, перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высокими рисками комбинированного скрининга при отсутствии аномалий развития плода

По результатам комбинированного скрининга 1 триместра беременности исходная группа 2076 пациенток были разделены на группы исследования, представленные в рисунке 12:

Контрольная группа (n=1563): случаи с низким риском хромосомных аномалий и задержки роста плода;

Группа 1 группа (n=458): случаи с низким риском хромосомных аномалий и высоким риском задержки роста плода;

Группа 2 (n=55): случаи с ложноположительным риском (ЛПР) хромосомных аномалий в сочетании с высоким (группа 2a (n=32)) или низким (группа 2b (n=23)) риском задержки роста плода.



Рисунок 12 – Пациентки, разделенные на группы в зависимости от результатов комбинированного скрининга первого триместра беременности

Анализ дальнейшего течения беременности выявил повышение частоты большинства исследуемых осложнений и неблагоприятных исходов у пациенток группы 1 и 2 в сравнении с контрольной группой.

Как видно из данных, представленных в таблице 16, у пациенток 1 группы значительно выше была частота рождения маловесного ребенка, частота госпитализации ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии, перинатальной гибели.

У пациенток 2 группы отмечалось повышение частоты самопроизвольного прерывания беременности в сроки до 22 недель. Детальный анализ исходов после данного срока продемонстрировал, что частота развития осложнений у пациенток подгруппы 2b не превышала таковую группы контроля. Подавляющее большинство преждевременных родов, рождения недоношенного маловесного ребенка, перинатальная гибель было отмечено у пациенток подгруппы 2а, при чем частота указанных осложнений превышала таковую и группы контроля, и группы 1 (таблица 16, рисунки 13 и 14).

Таблица 16. Частота развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток, разделенных на группы в зависимости от значений индивидуальных рисков комбинированного скрининга

Осложнения и неблагоприятные исходы беременности	Контрольная группа n=1563	Группа 1 n=458	Группа 2a n=32	Группа 2b n=23
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель; n (%)	11 (0,7%)	7 (1,5%)	3 (9,4%)* ×	2 (8,7%)*×
Преждевременные роды; n (%)	62 (4,0%)	56 (12,2%)*	12 (37,2%)* ×	1 (4,3%)#
Рождение маловесного ребенка (все случаи); n (%)	62 (4,0%)	66 (14,4%)*	9 (28,1%)*	0 (0,0%) #
Рождение доношенного маловесного ребенка; n (%)	55 (3,5%)	42 (9,8%)*	3 (9,3%)*	0(0,0%)
Рождение недоношенного маловесного ребенка; n (%)	7 (0,5%)	24 (5,2%)*	6 (18,8%)*×	0 (0,0%)#
Частота маловесных детей при преждевременных родах (%)	11,2%	42,8%*	50%*	0 (0,0%)
Госпитализация новорожденного в отделение реанимации; n (%)	38 (2,4%)	52 (11,35%)*	6 (18,75%)*	1 (4,36%)
Перинатальная гибель; n (%)	1 (0,06%)	11 (2,4%)*	4 (12,5%)*×	0 (0,0%)
Отслойка плаценты	2 (0,13%)	3 (0,43%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Примечание: Данные представлены в абсолютных числах (n), процентах от общего количества (%).

* Статистически значимая разница показателя с контрольной группой

× Статистически значимая разница показателя между 1ой и 2ой группами ($p < 0,05$)

Статистически значимая разница показателя между подгруппами 2a и 2b ($p < 0,05$)

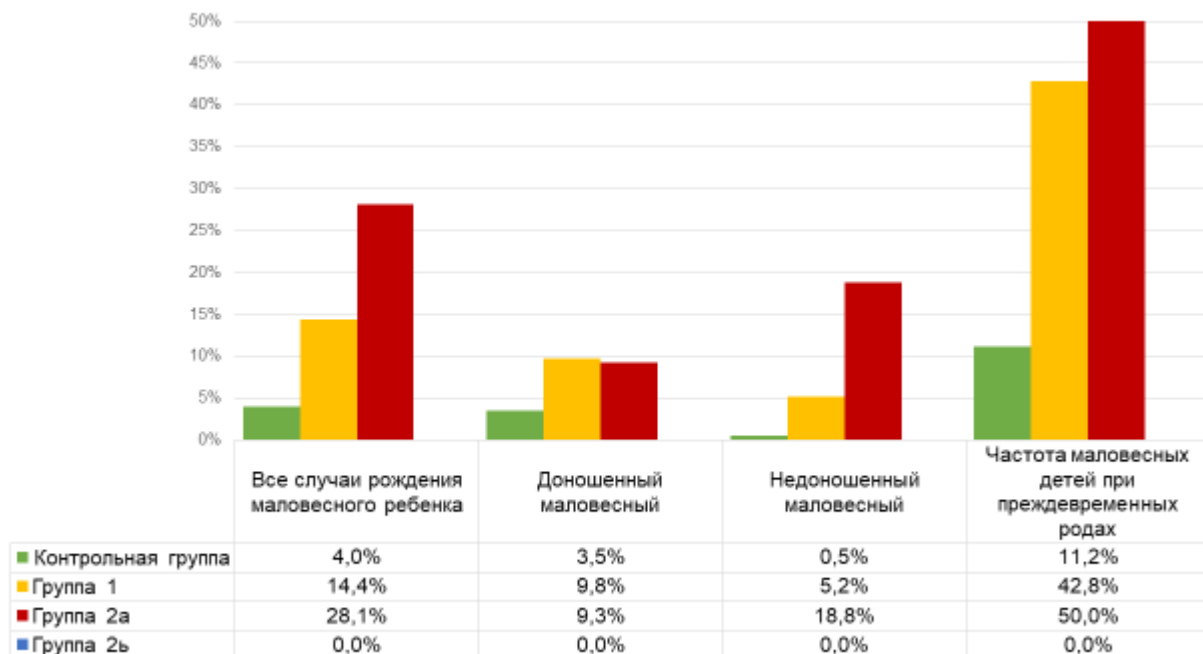


Рисунок 13 – Частота рождения маловесного ребенка у пациенток, разделенных на группы в зависимости от значений индивидуальных рисков комбинированного скрининга

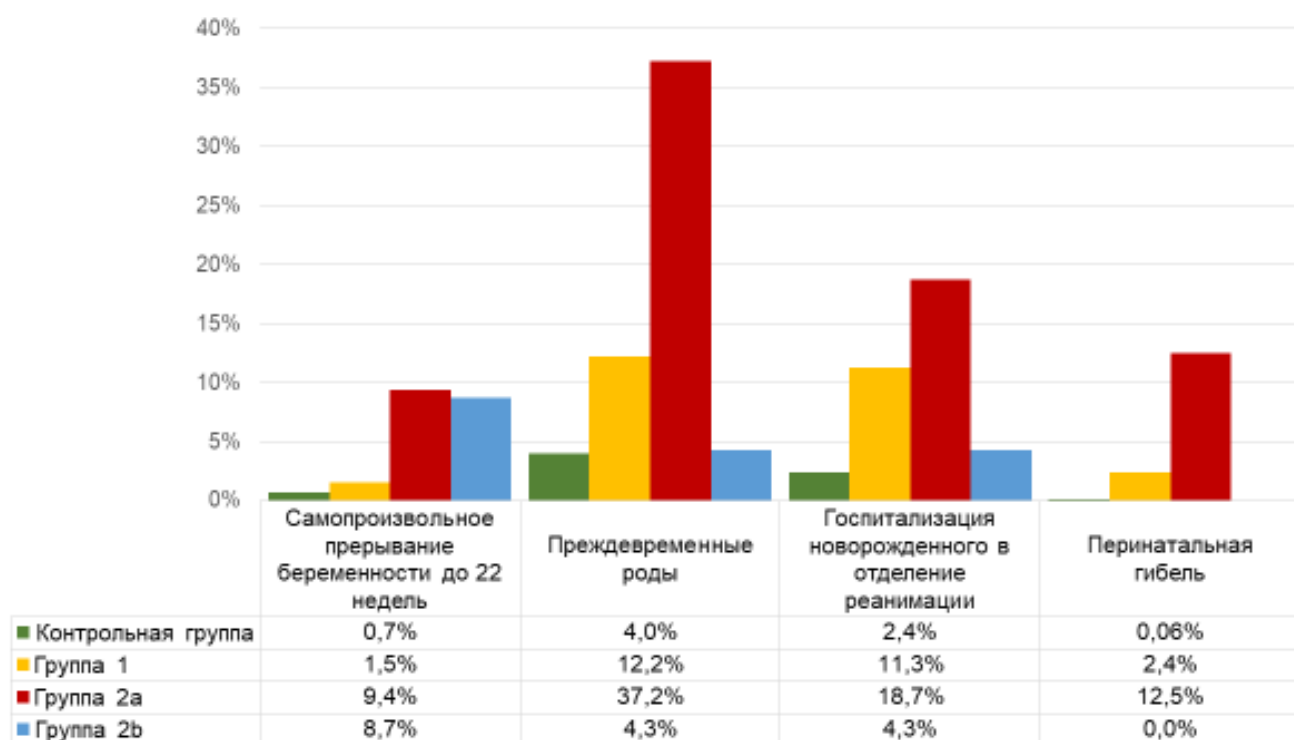


Рисунок 14 – Частота осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток, разделенных на группы в зависимости от значений индивидуальных рисков комбинированного скрининга

Нами были определены значения относительных рисков развития осложнений и неблагоприятных исходов у пациенток 1 и 2 групп в сравнении с группой контроля (таблица 17, рисунок 15), продемонстрировавшие многократное увеличение вероятности рождения маловесного ребенка, в особенности в недоношенном сроке, реанимационной терапии новорожденного и перинатальной гибели, достигающей максимальный значений в группе 2а.

Таблица 17. Относительный риск развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высокими рисками комбинированного скрининга в сравнении с пациентами контрольной группы

Осложнения и неблагоприятные исходы беременности	Группа 1 Относительный риск (95%-й ДИ)	Группа 2а Относительный риск (95%-й ДИ)	Группа 2б Относительный риск (95%-й ДИ)
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель	2,17 0,84–5,57	13,32* 3,90–45,47	12,35* 2,90–52,6
Преждевременные роды;	3,08* 2,18–4,35	9,45* 5,67–15,73	1,14 0,17–7,90
Рождение маловесного ребенка (все случаи)	3,63* 2,61–5,0	7,09* 3,87–13,00	0,58 0,03–9,2
Рождение доношенного маловесного ребенка	2,73 * 1,86–4,03	3,23* 1,09–9,76	0,58 0,03–9,2
Рождение недоношенного маловесного ребенка	11,7 * 5,07–27,0	41,8* 14,90–177,59	0,58 0,03–9,2
Госпитализация новорожденного в отделение реанимации	4,67* 3,18–7,01	7,72* 3,51–16,93	1,78 0,25–12,47
Перинатальная гибель	37,53* 4,86–290,0	195,0* 22,45–1699,57	21,72 0,91–519,8

Примечание: * Статистически значимая величина показателя; ДИ – доверительный интервал

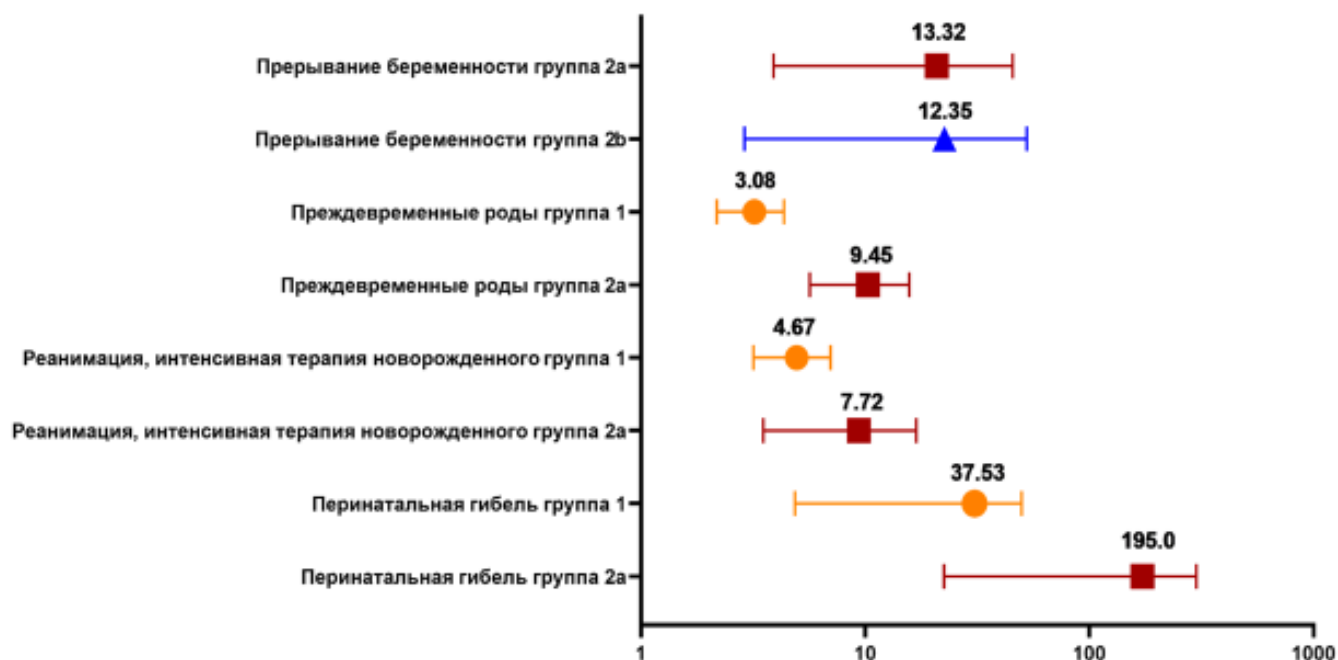


Рисунок 15 – Относительный риск развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высокими рисками комбинированного скрининга в сравнении с пациентами контрольной группы

Рисунок 16 представляет значительное повышение относительного риска рождения маловесного ребенка, который составлял для доношенного и недоношенного срока беременности 2,73 и 11,7; 3,23 и 41,8 у пациенток групп 1 и 2а, соответственно, в сравнении с группой контроля.

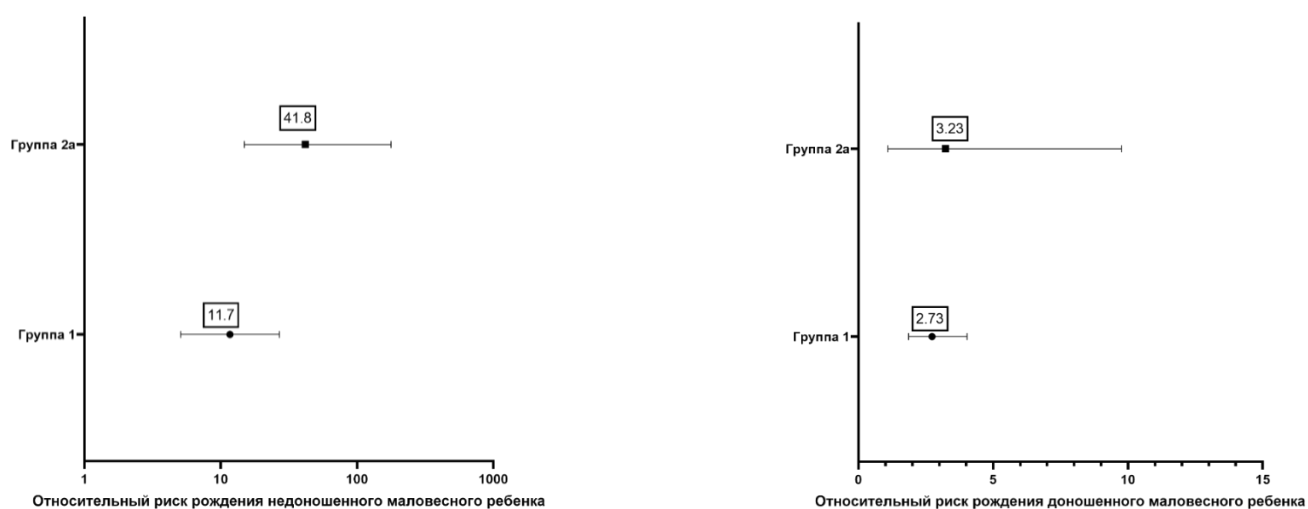


Рисунок 16. Относительный риск рождения недоношенного (слева) и доношенного (справа) маловесного ребенка у пациенток с высокими рисками по данным комбинированного скрининга 1 триместра

Кроме того, относительный риск развития осложнений беременности был определен для пациенток группа 2а с двойными высокими рисками в сравнении с пациентами группы 1, имеющими только высокий риск рождения маловесного ребенка. Полученными результатами (таблица 18, рисунок 17) продемонстрировано значительное увеличение вероятности рождения маловесного ребенка, в особенности в недоношенных сроках, преждевременных родов, перинатальной гибели и прерывания беременности до достижения плодом жизнеспособности в случаях сочетания высоких рисков при комбинированном скрининге.

Таблица 18. Относительный риск развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток группы 2а в сравнении с группой 1

Осложнения и неблагоприятные исходы беременности	Группа 2а Относительный риск (95%-й ДИ)
Самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель	6,14 (1,66–22,6)*
Преждевременные роды	3,16 (1,90–5,29)*
Рождение маловесного ребенка (все случаи)	1,95 (1,07–3,54)*
Рождение недоношенного маловесного ребенка	3,58 (1,57–8,12)*
Госпитализация новорожденного в отделение реанимации	1,65 (0,76–3,5)
Перинатальная гибель	5,20 (1,75–15,43)

Примечание: * Статистически значимая величина показателя; ДИ – доверительный интервал

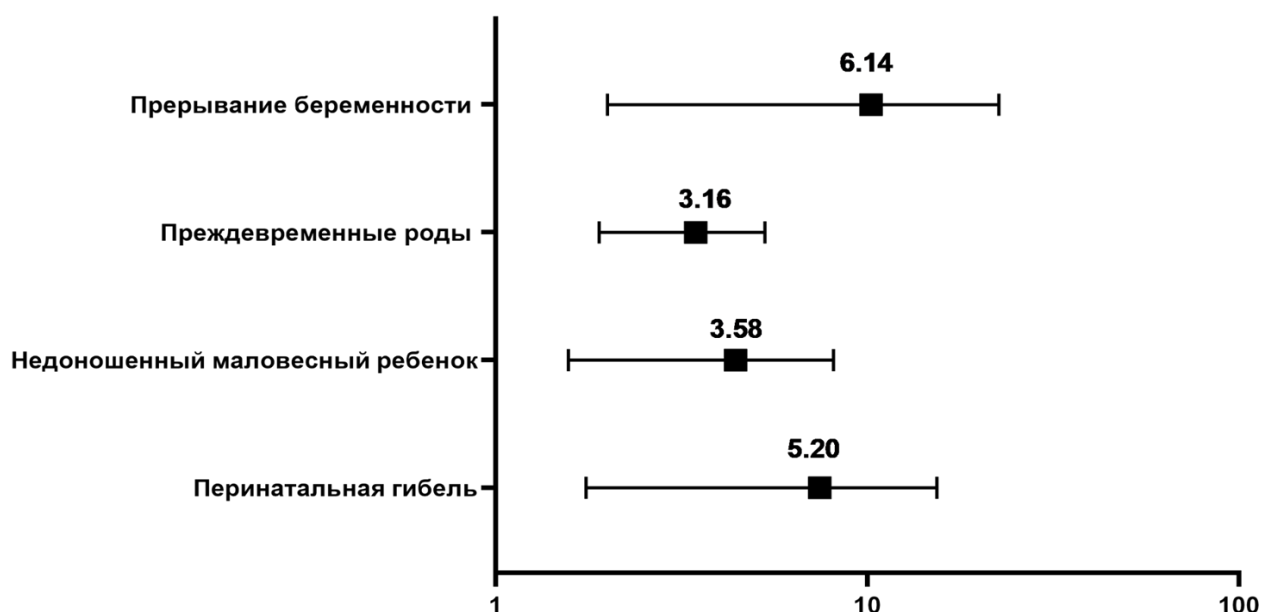


Рисунок 17. Относительный риск развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток группы 2а в сравнении с группой 1

3.5. Оценка эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка по результатам ультразвукового исследования в третьем триместре беременности

Для оценки эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка были проведены и проанализированы результаты ультразвукового исследования 1151 пациентки исходной когорты с известными исходами беременности и родоразрешением в сроки ≥ 37 недель беременности. У 1087 (94,44%) женщин беременность закончилась рождением ребенка массой ≥ 10 -го перцентиля: данные случаи были отнесены к группе сравнения. Оставшиеся 64 (5,56%) случая с массой новорожденного < 10 -го перцентиля составили группу исследования (рисунок 18).

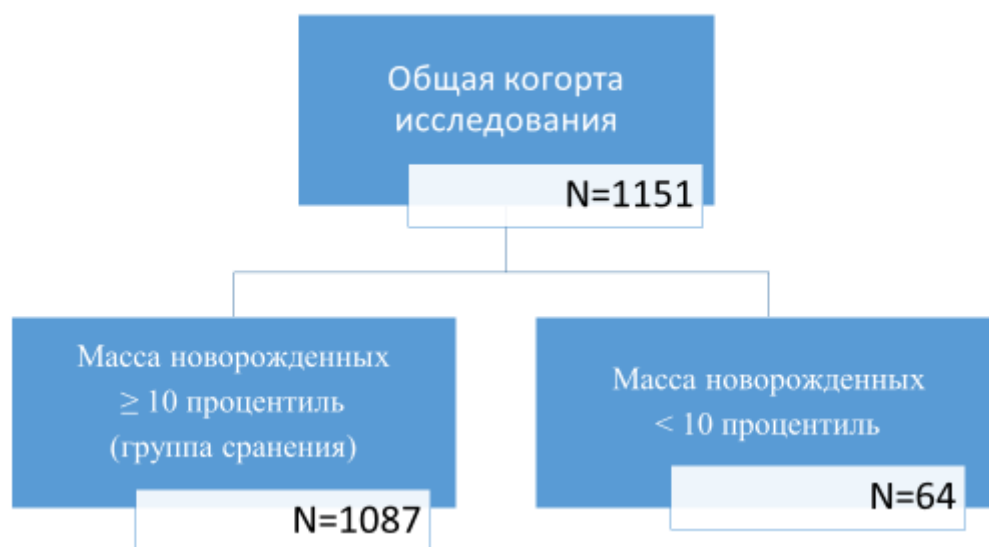


Рисунок 18. Пациентки, обследованные в третьем триместре беременности, разделенные на группы в зависимости от массы новорожденных

Анализ процентильных значений предполагаемой массы плода (ПМП) при исследованиях выявил значимую разницу ($p < 0,0001$) между группами как при исследовании в $30^{+0} - 33^{+6}$ недель, так и с $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности (таблица 19).

Кроме того, было установлено, что процент случаев с ПМП <10-го перцентиля оставался практически неизменным в группе сравнения (2,5% и 3,0% ($p > 0,05$)) плода при исследованиях в сроки $30^{+0} - 33^{+6}$ недель и $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности, соответственно. И напротив, в группе с последующим рождением маловесного ребенка процент случаев с ПМП <10-го перцентиля статистически значимо вырос, составив 29,7% и 50% ($p < 0,05$) при исследованиях в сроки $30^{+0} - 33^{+6}$ недель и $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности, соответственно (таблица 19, рисунок 19), отражая замедление роста у данной группы плодов в третьем триместре беременности.

Таблица 19. Предполагаемая масса плода при исследованиях в сроки 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель и 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности у пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой доношенного новорожденного

Параметры	Масса новорожденных $\geq 10^{\text{го}}$ перцентиля для гестационного возраста (n = 1087)	Масса новорожденных $< 10^{\text{го}}$ перцентиля для гестационного возраста (n = 64)
Предполагаемая масса плода в сроки исследования 30 ⁺⁰ – 33 ⁺⁶ недель беременности (перцентиля)	52,1 270–63,8	16,0* 9,7–35,0
Предполагаемая масса плода в сроки исследования 35 ⁺⁰ – 36 ⁺⁶ недель беременности (перцентиля)	45,1 35,1–69,8	11,3* 5,2–20,9
Случаи с ПМП < 10 -го перцентиля сроки исследования 30 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ недель беременности; n (%)	27 (2,5%)	19 (29,7%)*
Случаи с ПМП < 10 -го перцентиля сроки исследования 35 ⁺⁰ –36 ⁺⁶ недель беременности; n (%)	33 (3,0%)	32 (50%)*

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы (первая строка ячейки), интерквартильного диапазона (вторая строка ячейки); * Статистически значимая разница между группами ($p < 0,0001$); × Статистически значимая разница между различными сроками проведения ультразвукового исследования ($p < 0,05$). ПМП – Предполагаемая масса плода

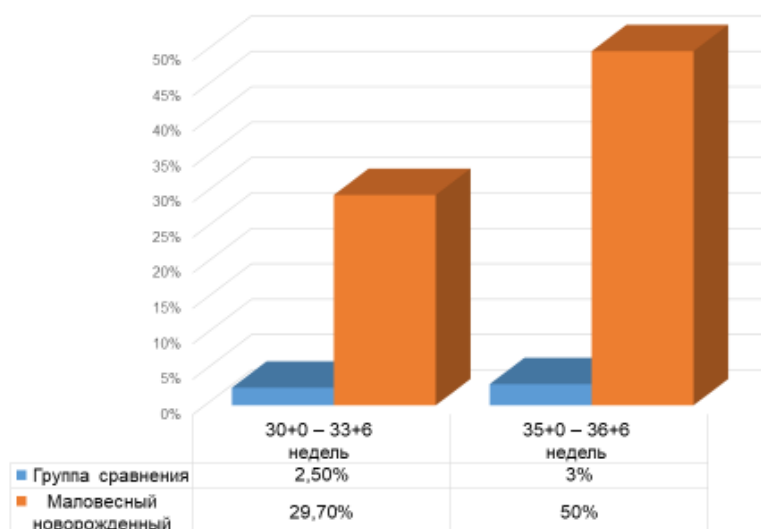


Рисунок 19. Процент случаев с предполагаемой массой плода $<10^{\text{го}}$ перцентиля исследованиях в сроки $30^{+0} - 33^{+6}$ недель и $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности у пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой доношенного новорожденного

При применении стандартного порога отсечки, равного 10–му перцентилю ПМП, чувствительность исследования в $35^{+0} - 36^{+6}$ недель статистически значимо превышала такую в сроки в $30^{+0} - 33^{+6}$ недель беременности, составляя 50% и 29,7% соответственно ($p = 0,0195$). При этом значения специфичности равнялись 97,1% и 97,5% соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 20).

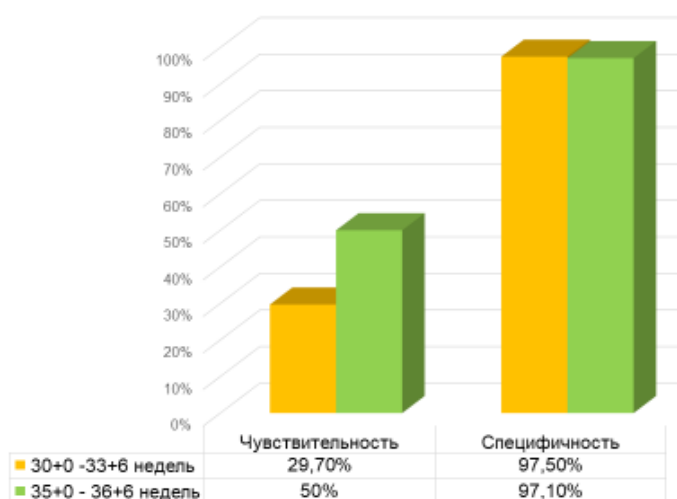


Рисунок 20 - Параметры эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка при исследованиях в сроки $30^{+0} - 33^{+6}$ недель и $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности при использовании стандартного порога отсечки, равного 10–му перцентилю предполагаемой массы плода

Ретроспективный ROC–анализ установил «высокое» качество модели прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка на основании показателей предполагаемой массы плода как при исследовании в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель AUC 0,830 (95%–й ДИ 0,760 – 0,902), так и с 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности AUC 0,888 (95%–й ДИ 0,818 – 0,958) ($p > 0.05$), однако чувствительность метода была значительно выше при проведении исследования в более поздние сроки. Эффективность прогнозирования в сроки 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель с использованием различных порогов отсечки предполагаемой массы плода представлена в таблице 20.

Таблица 20. Возможности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка в зависимости от значений предполагаемой массы плода при проведении ультразвукового исследования в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель беременности

Порог отсечки (перцентиль ПМП)	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
<5	11,6	99,8	71,4	95,5
<10	29,7	97,5	41,3	95,9
<20	58,1	91,3	26,0	97,6
<30	72,1	83,9	19,3	98,3
<40	79,1	65,7	10,9	98,3
<50	90,0	50,4	8,6	98,8

Примечание: ПМП – Предполагаемая масса плода

PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

При проведении исследования в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности при выборе аналогичных порогов отсечки предполагаемой массы плода прогнозирование рождения маловесного ребенка в доношенном сроке беременности показало большую точность (таблица 21).

Таблица 21. Возможности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка зависимости от значений предполагаемой массы плода при проведении ультразвукового исследования в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности

Порог отсечки (процентиль ПМП)	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
<5.0	29,2	99,4	77,8	95,0
<10	50,0	97,1	49,2	97,1
<20	75,0	85,8	28,1	97,9
<30	91,7	73,2	20,2	99,2
<40	95,8	58,6	14,6	99,5

Примечание: ПМП – Предполагаемая масса плода

PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Для достижения различных целевых параметров специфичности и чувствительности прогнозирования было произведено определение пороговых значений отсечки показатели предполагаемой массы плода в зависимости от срока беременности при проведении исследования. В таблицах 22 и 23 представлены рассчитанные показатели для сроков 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель беременности.

Так, специфичность исследования равная 90% достигается в эти сроки при выборе порога отсечки ПМП <22-го перцентиля и показателях чувствительности 62,8% (таблица 22). Чувствительность исследования 90% достигается при выборе порога отсечки ПМП <52-го перцентиля, для достижения чувствительности 80% необходим выбор порога отсечки ПМП <42-го перцентиля, соответствующие значения специфичности указаны в таблице 23.

Таблица 22. Показатели чувствительности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка при заданных параметрах специфичности при исследовании в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель беременности

Специфичность; %	Чувствительность ; %	95%–й ДИ; %	Порог отсечки (процентил ь ПМП)	PPV	NPV
80,0	72,1	55,8 – 83,7	< 32	18,9	98,2
90,0	62,8	44,1 – 74,6	< 22	25,2	97,9
95,0	48,8	32,5 – 65,1	< 16	34,4	97,2

Примечание: ПМП – Предполагаемая масса плода

ДИ– доверительный интервал

PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Таблица 23. Показатели специфичности прогнозирования рождения доношенного маловесного для гестационного возраста ребенка при заданных параметрах чувствительности при исследовании в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель беременности

Чувствительность; %	Специфичность %	95%–й ДИ; %	Порог отсечки (процентиль ПМП)	PPV	NPV
80,0	65,7	28,6 – 85,1	< 42	11,0	98,4
90,0	50,2	19,5– 66,5	< 52	8,8	99,0
95,0	28,7	16,4 – 61,1	< 66	6,6	99,1

Примечание: ПМП – Предполагаемая масса плода

ДИ– доверительный интервал

PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Таблицы 24 и 25 отражают параметры прогнозирования при фиксированных значениях специфичности и чувствительности для сроков проведения ультразвукового исследования 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности.

Так, специфичность исследования равная 90% достигается в эти сроки при выборе порога отсечки ПМП <23-го процентиля и показателях чувствительности 62,5% (таблица 24).

В свою очередь чувствительность исследования 90% достигается при выборе порога отсечки ПМП <28-го перцентилья, для достижения чувствительности 80% необходим выбор порога отсечки ПМП <23-го перцентилья, соответствующие значения специфичности указаны в таблице 24.

Таблица 24. Показатели чувствительности прогнозирования рождения доношенного маловесного для гестационного возраста ребенка при заданных параметрах специфичности при исследовании в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности

Специфичность %	Чувствительность %	95%–й ДИ; %	Порог отсечки (перцентиль ПМП)	PPV	NPV
80,0	79,2	49,8 – 91,6	< 23	25,3	98,1
90,0	62,5	38,8 – 79,1	< 17	33,1	97,1
95,0	54,5	29,3 – 75,0	< 1	50,0	96,6

Примечание: ПМП – Предполагаемая масса плода

ДИ– доверительный интервал

PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

Таблица 25. Показатели специфичности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка при заданных параметрах чувствительности при исследовании в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности

Чувствительность %	Специфичность %	95%–й ДИ; %	Порог отсечки (перцентиль ПМП)	PPV	NPV
80,0	79,9	54,3 – 86,7	< 23,0	25,3	98,1
90,0	73,1	22,0 – 83,0	< 28	22,3	99,2
95,0	58,7	19,9 – 79,0	<38	13,5	99,8

Примечание: ПМП – Предполагаемая масса плода

ДИ– доверительный интервал

PPV – Предсказательная ценность положительного теста

NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

С помощью индекса Юдена было проведено определение оптимального порога отсечки предполагаемой массы плода, который соответствовал значению ≤ 22 -го перцентиля для сроков $30^{+0} - 33^{+6}$ недель беременности и ≤ 23 -го перцентиля для сроков $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности. В таблице 26 представлены данные об эффективности прогнозирования с использованием оптимальных порогов отсечки, демонстрирующие статистически значимое ($p = 0,0067$) повышение чувствительности с 67,4% до 87,5% при снижении специфичности с 89,6% до 79,9% при исследовании в более поздние сроки беременности. Проведенный ретроспективный “post-hoc” анализ установил 78,3% мощность проведенного исследования в отношении данных параметров.

Таблица 26. Возможности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка при использовании оптимальных порогов отсечки значений предполагаемой массы плода в зависимости от срока беременности при проведении исследования

Показатели информативности	Исследование в $30^{+0} - 33^{+6}$ недель беременности	Исследование в $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,830	0,888
Оптимальный порог отсечки (перцентиль ПМП)	$\leq 22^{\text{ой}}$	$\leq 23^{\text{ий}}$
Чувствительность	67,4%	87,5%
Специфичность	89,6%	79,9%
Фракция ложно-отрицательных результатов	32,6%	12,5%
Фракция ложно-положительных результатов	10,4%	21,1%
PPV	25,7%	24,4%
NPV	98,1%	98,9%

Примечание: + PPV – Предсказательная ценность положительного теста

– NPV – Предсказательная ценность отрицательного теста

3.6. Оценка результативности исследования изолированных и комбинированных показателей кровотока в сосудах матки и плода в третьем триместре беременности в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка

Для оценки эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка при помощи параметров кровотока в сосудах матки и плода проанализированы показатели доплеровского исследования в сроки 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель и 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности у 1151 пациентки, разделенных на группы в зависимости от массы новорожденного: нормальной (группа сравнения, включавшая 1087 случаев) и малой для гестационного срока (64 случая), как было ранее описано в разделе 3.4 (рисунок 19).

Для создания процентильных интервалов ЦПМО, приведенных в таблице 27, использованы результаты доплеровских исследований 1087 пациенток, дети которых при рождении имели массу ≥ 10 -го перцентиля. Обращает на себя внимание, что значения 5-го перцентиля, являющегося клинически значимым пороговым показателем, в указанные сроки беременности колебались в пределах 5% (от 1,50–1,58).

Таблица 27. Процентильные значения церебрально–плацентарно–маточного отношения в зависимости от срока беременности

Срок беременности (недель)	ЦЕРЕБРАЛЬНО–ПЛАЦЕНТАРНО–МАТОЧНОЕ ОТНОШЕНИЕ				
	5 процентиль	25 процентиль	50 процентиль	75 процентиль	95 процентиль
30	1,55	2,23	2,70	3,25	4,44
31	1,51	2,24	2,92	3,54	4,89
32	1,56	2,30	2,83	3,56	4,69
33	1,58	2,17	2,79	3,41	4,61
35	1,50	2,11	2,86	3,55	5,43
36	1,55	2,28	2,89	3,48	4,90

Результаты сравнительного анализа изолированных и комбинированных доплеровских параметров, приведенные в таблице 28, демонстрируют, что из изолированных показателей в сроки 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель беременности разница

между группами отмечалась только в процентильных значениях ПИ МА, который был значимо выше в группе последующего рождения доношенного маловесного ребенка (70,1 процентиль против 48,2 процентиль в группе сравнения; $p < 0,05$). Однако, в указанные сроки беременности качество модели прогнозирования с использованием данного параметра не имело приемлемого значения (AUC 0,66; 95%-й ДИ 0,57 – 0,74) (таблица 28), которое было достигнуто при исследовании в сроки 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности (AUC 0,75; 95%-й ДИ 0,64 – 0,86).

Процентильные показатели ПИ АП имели статистически значимые отличия между группами только при проведении исследования в сроки 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель (70,5 процентиль против 47,1 процентиль в группе сравнения; $p < 0,05$); но не имели приемлемой прогностической эффективности (AUC 0,69; 95%-й ДИ 0,58 – 0,80).

Процентильные показатели ПИ СМА не имели статистически значимых различий между группами при исследованиях в оба указанных гестационных интервала (таблица 27) и приемлемой прогностической эффективности (AUC 0,56; 95%-й ДИ 0,46 – 0,66 в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель и AUC 0,59; 95%-й ДИ 0,51 – 0,68 в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности).

Прогностические возможности двух изучаемых комбинированных показателей: ЦПО и ЦПМО, была различна. Процентильные показатели ЦПО, аналогично ПИ СМА, не имели статистически значимых отличий между группами и приемлемой прогностической эффективности (AUC 0,59; 95%-й ДИ 0,51 – 0,68 в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель и AUC 0,63; 95%-й ДИ 0,49 – 0,77 в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности). Напротив, показатели ЦПМО при исследовании в оба гестационных интервала имели значимые отличия между группами, и эффективность прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка оценивалась по экспертной шкале как отличная, достигая значений AUC 0,997 (95%-й ДИ 0,995 – 1,000) в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель и AUC 0,99 (95%-й ДИ 0,9576 – 1,000) в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности.

Таблица 28. Показатели доплеровского исследования кровотока с площадью под кривой в сроки исследования 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель и 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности у пациенток, разделенных на группы в соответствии с массой доношенного новорожденного

Параметры доплеровского исследования (процентили)	Масса новорожденных $\geq 10^{\text{го}}$ перцентиля для гестационного возраста (n = 1087)	Масса новорожденных $< 10^{\text{го}}$ перцентиля для гестационного возраста (n = 64)	Площадь под ROC кривой (AUC) для прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка
30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель беременности			
ПИ МА	48,2 25,8 – 70,7	70,1* 45,2 – 80,4	0,66 (0,0446) 0,57 – 0,74
ПИ АП	47,0 23,0 – 68,0	59,1 25,0 – 77,2	0,56 (0,050) 0,46 – 0,66
ПИ СМА	55,2 30,0 – 82,0	54,0 21,5 – 73,0	0,56 (0,050) 0,46 – 0,66
ЦПО	59,5 33,0 – 84,0	47,2 24,7 – 75,5	0,59 (0,042) 0,51 – 0,68
ЦПМО	52,9 29,4 – 76,4	3,2* 1,57 – 4,6	0,98 (0,00138) 0,95 – 1,0
35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности			
ПИ МА	48,6 20,5 – 61,5	77,1* 42,9 – 88,9	0,75 (0,0569) 0,64 – 0,86
ПИ АП	47,1 22,0 – 68,0	70,5* 47,0 – 86,5	0,69 (0,0563) 0,58 – 0,80
ПИ СМА	43,7 16,0 – 76,0	56 11,0 – 77,0	0,59 (0,0425) 0,51 – 0,68
ЦПО	47,5 27,0 – 76,0	45,0 10,0 – 70,0	0,63 (0,0697) 0,49 – 0,77
ЦПМО	52,6 29,4 – 76,4	2,6* 1,57 – 4,6	0,99 (0,0026) 0,95 – 1,0

Примечание к таблице 28: доплеровские параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки) и интерквартильного диапазона (вторая строка ячейки)

* Статистически значимая разница между группами ($p < 0,0001$)

Показатели площади под кривой (AUC) представлены в виде значений со средней ошибкой в скобках (первая строка ячейки) и 95% доверительного интервала (вторая строка ячейки)

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внутриутробная задержка роста плода, рождение маловесного ребенка являются ситуациями, многократно увеличивающими риск перинатальной гибели и развития осложнений, негативно влияющих на дальнейшее развитие ребенка, ухудшающих качество, сокращающих продолжительность его предстоящей жизни [2, 5-33, 68, 69, 73, 75-77, 82–102], требующих значительных экономических затрат системы здравоохранения [98, 99]. Актуальность описанных состояний для Российской Федерации подтверждает тот факт, что в нашей стране в 2018 году зафиксировано 8788 случаев мертворождений, замедление роста имели 14037 недоношенных и 84225 доношенных детей [2].

Данное когортное исследование, включавшее 2076 пациенток, с общей частотой рождения маловесного ребенка (6,67%) соответствующей общероссийским показателям, подтвердило значительное повышение частоты перинатальной гибели, оперативного родоразрешения, реанимационных мероприятий, и увеличения длительности лечения маловесных, в особенности недоношенных, новорожденных в сравнении со детьми, рожденными массой ≥ 10 -го перцентиля для гестационного возраста.

Значимость прогнозирования рождения маловесного ребенка обусловлена наличием доказательно эффективного профилактического лечения [34-36] и научными данными, подтверждающими, что дополнительный контроль за пациентками, отнесенными к группе высокого риска, приводит к своевременному выявлению задержки роста плода и значительному снижению частоты развития осложнений и перинатальной гибели, являясь экономически обоснованной системой мероприятий [33, 37-41].

В данном исследовании впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности по расчету риска задержки роста плода и рождения маловесного

ребенка и прогностических возможностей отдельных материнских характеристик и индивидуальных скрининговых параметров.

Преыдущие российские исследования [139-143], не являясь безвыборочными, проводились преимущественно по типу «случай–контроль», анализировали отдельные биохимические и биофизические параметры и включали в структуру диагностики дополнительные клиничко–лабораторные показатели (витамин D, аутоантитела, гены тромбофилии), что может ограничивать их применение в качестве скрининговых алгоритмов.

Из включенных в комбинированный алгоритм клиничко–эпидемиологических характеристик в случаях последующего рождения недоношенного маловесного ребенка чаще встречались антифосфолипидный синдром, маловесный ребенок и преждевременные роды в анамнезе и семейный анамнез преэклампсии, что соответствовало данным ряда зарубежных публикаций [72, 113, 120]. Однако частота этих факторов риска в общей когорте обследованных нами пациенток низка, составляя 1,0%, 2,3%, 5,0% и 2,5%, соответственно, что объясняет низкие показатели чувствительности прогнозирования, базирующегося на этих факторах, в популяционных исследованиях.

Выявление значительно большего количества женщин с низким ИМТ среди пациенток, чья беременность закончилась рождением доношенного маловесного ребенка, по сравнению с пациентками контрольной группы согласуется с выводами отечественных и зарубежных авторов о взаимосвязи антропометрических характеристик матери и плода [39,113,168]. Однако, данный фактор встречается менее, чем в одной трети из указанных случаев, что так же согласуется с выводами Goto et al. (2016) [116] о его низкой прогностической эффективности.

Таким образом, установленная низкая чувствительность прогнозирования рождения маловесного ребенка в первом триместре беременности на основании только материнских характеристик, в особенности у первородящих пациенток, что совпадает с выводами крупных популяционных европейских исследований [42, 43].

Проведенный в данном исследовании анализ скрининговых маркеров первого триместра беременности установил, что уровень PAPP-A достоверно снижается в случаях рождения как недоношенного, так и доношенного маловесного ребенка, что соответствует результатам крупных зарубежных публикаций, клинических рекомендаций [106, 124]. Указанный биохимический показатель является единственным скрининговым маркером, изолированное использование которого продемонстрировало приемлемое качество модели прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка. Однако этот маркер значительно уступает эффективности комбинированной модели, работающей с учетом не только биохимических показателей, но и данных анамнеза, ультразвукового исследования маточных артерий, показателей артериального давления и антропометрических характеристик беременной.

Несмотря на статистически достоверное повышение пульсационного индекса в маточных артериях в случаях последующего рождения недоношенного маловесного ребенка, изолированное использование данного показателя имеет низкую прогностическую эффективность, что также соответствует данным мета-анализа, подтверждающего необходимость использования комбинированных алгоритмов Velauthar L et al. (2014) [132].

Уровень среднего артериального давления как изолированный показатель также не позволяет в первом триместре беременности достоверно разделить случаи последующего рождения маловесных детей от контрольной группы.

Данное исследование показало высокую чувствительность (81,1%) комбинированного алгоритма ФМФ по прогнозированию в 1 триместре беременности рождения недоношенного маловесного ребенка на российской популяции с более низкой специфичностью (77,5%), чем в оригинальном исследовании [47] (55,5 и 89,1% соответственно) при использовании предустановленного порога отсечки $\leq 1:150$. Подобные отличия в показателях эффективности алгоритма были отмечены при его валидации в различных странах [145-147]. Однако, не смотря на снижение специфичности при внедрении алгоритма на других популяциях, как в российском, так и в зарубежных

исследованиях данная прогностическая модель являлась наиболее эффективной из существующих на настоящий момент [145-147].

При выборе оптимального порога отсечки $\leq 1:162$ применение комбинированного алгоритма ФМФ на российской популяции показало высокие результаты по шкале оценки AUC, позволяя спрогнозировать 83,8% случаев рождения недоношенного маловесного ребенка уже в 1 триместре беременности при 23,1% ложноположительных и 16,2% ложноотрицательных результатов.

Относительно прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка эффективность алгоритма была значительно меньше и не достигла приемлемого качества. При использовании оптимального порога отсечки $\leq 1: 256$ в 1 триместре беременности к группе высоко риска относятся 60,0% случаев при 33,8% ложноположительных и 40,0% ложноотрицательных результатов.

Комбинируя полученные данные, для российской популяции может быть предложен оптимальный порог отсечки $\leq 1:141$, позволяющий в 1 триместре беременности прогнозировать 78,4% случаев рождения недоношенного и 41,0% случаев рождения доношенного маловесного ребенка с 20,0% уровнем ложноположительных результатов и уровнями ложноотрицательных результатов – 21,6 и 59,0%, соответственно.

Практическое применение порогового значения индивидуального риска, равного $\leq 1: 100$ [51], будет соответствовать параметрам чувствительности выявления случаев последующего рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка равным 51,5% и 29,0% при специфичности 86,6%.

Достаточно высокая эффективность прогнозирования рождения недоношенного маловесного ребенка и статистически значимое увеличение рисков развития прочих осложнений, таких как преждевременные роды, перинатальная гибель, состояние новорожденного, требующее реанимационной терапии – позволяет относить пациенток с положительными результатами скрининга в группу высокого риска с выработкой алгоритма динамического наблюдения за состоянием плода [51]: ультразвуковая фетометрия, ультразвуковое исследование состояния гемодинамики в системе «мать–плацента–плод», кардиомониторное

наблюдение, – и решением клиническими специалистами вопроса о назначении профилактического лечения.

Низкая эффективность комбинированного скрининга первого триместра беременности в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка свидетельствует о необходимости проведения ультразвуковых исследований в третьем триместре.

Повышение чувствительности и специфичности алгоритма первого триместра беременности может быть достигнуто внедрением дополнительных маркеров, таких как PLGF и sFLT-1 в скрининговые протоколы [45, 49, 50]. Однако заметное увеличение стоимости исследования может являться существенным ограничением безвыборочного применения расширенных биохимических панелей [219], в то время как определение уровня PAPP-A на данный момент уже проводится каждой пациентке при расчете индивидуального риска хромосомных аномалий плода [59]. Это немаловажный для популяционной методики факт был принят во внимание Фондом Медицины Плода и лег в основу новых, проведенных в 2020 году, масштабных исследований по разработке усовершенствованных моделей прогнозирования рождения маловесного плода на основании материнских факторов риска и уровне PAPP-A [220, 221].

К сильным сторонам нашего исследования относятся безвыборочность и четкое соблюдение методологии исследования биофизических и биохимических маркеров с контролем качества, проводимым на ПК Astraia Software согласно требованиям ФМФ. Поскольку именно нарушение методологии может являться одной из причин неоправданно низкой эффективности диагностических алгоритмов [145]. Слабой стороной исследования можно считать относительно небольшое количество случаев рождения маловесного ребенка, однако на настоящий момент в Российской Федерации не опубликованы результаты когортных исследований по раннему прогнозированию рождения маловесного ребенка на больших выборках.

Помимо изучения течения и исходов беременности у пациенток группы высокого риска рождения маловесного ребенка, нами проведено первое в

Российской Федерации исследование о влиянии ложноположительного риска хромосомных аномалий плода на дальнейшее течение беременности, продемонстрировавшее значительное увеличение риска (относительный риск 4,1) рождения маловесного ребенка, в особенности в недоношенном сроке (относительный риск 24,4) беременности, развития осложнений и неблагоприятных исходов у данной группы пациенток, что согласуется с результатами зарубежных публикаций [52-58]. Было установлено, что все случаи ложноположительного риска должны быть отнесены к группе высокого риска самопроизвольного прерывания беременности в сроки до 22 недель (относительный риск 12,9), которое может быть связано как с наличием врожденных пороков развития плода, недоступных для выявления в первом триместре беременности, так и истмико-цервикальной недостаточностью. Данным беременным должно быть рекомендовано проведение дополнительного ультразвукового исследования в 16 недель для оценки анатомии плода и состояния шейки матки. При неблагоприятном исходе беременности целесообразно проведение детального патологоанатомического исследования плода и постмортального хромосомного микроматричного анализа, результаты которых могут оказать существенную помощь в консультировании пациентки при подготовке к последующей беременности.

Впервые в Российской Федерации и в мире было установлено, что основным предиктором развития осложнений после 22 недель беременности будет сочетание ложноположительного риска хромосомных аномалий и высокого риска рождения маловесного плода по результатам комбинированного скрининга. Для данных пациенток так же должен быть разработан индивидуальный план лечебно-профилактических мероприятий и дополнительного контроля за состоянием плода до момента родоразрешения.

Для повышения эффективности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка произведен анализ показателей необходимо ультразвуковых и доплеровских исследований в 3 триместре беременности.

Результаты проведенного нами исследования, согласуясь с крупными зарубежными исследованиями последних лет, подтвердили, что соответствие предполагаемой массы плода нормативным значениям в сроки проведения обязательного до 2021 года [44] скринингового ультразвукового обследования третьего триместра беременности (30–34 недели), не является достаточным предиктором нормальной массы ребенка при рождении. Так как в большинстве случаев последующего рождения доношенного маловесного ребенка в сроки 30–34 недели беременности фетометрические параметры еще находятся в пределах общепринятых значений нормы, превышая 10-ый перцентиль.

К примеру, исследование Fratelli et al (2012) [60], установило, что при проведении всем беременным ультразвукового исследования в сроки 28–32 недели по официальным рекомендациям Италии [158] с общепринятым включением в группу риска случаев с окружностью живота плода менее 10-го перцентиля антенально выявляется только 17% случаев рождения маловесного для гестационного возраста ребенка в сроках после 36 недель беременности.

В нашем исследовании при использовании порога отсечки <10-го перцентиля предполагаемой массы плода в сроки исследования 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель частота обнаружения маловесного доношенного ребенка составляла 29,7%, что свидетельствует о том, что ультразвуковые фетометрические параметры у более 70% детей, маловесных при рождении, были не менее 10-го перцентиля в данные сроки беременности.

В исследовании Ciobanu et al. (2019) [62] при использовании порога отсечки <10-го перцентиля ПМП в сроки 31⁺⁰ – 33⁺⁶ недель частота обнаружения случаев рождения маловесного ребенка составляла 38%, увеличиваясь при сроках обследования 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель до 46%. В нашем исследовании при использовании порога отсечки <10-го перцентиля в сроки 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель частота обнаружения МГВ ребенка составляла 50%.

По мнению Ciobanu et al [62] применение порогового значения отсечки предполагаемой массы плода <40-го перцентиля в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель является самым надежным методом прогнозирования рождения маловесного ребенка,

позволяющим прогнозировать 87% случаев. В нашей когорте при использовании в сроки беременности $35^{+0} - 36^{+6}$ недель данного порогового значения ПМП чувствительность в отношении рождения маловесного ребенка достигала бы 95,8% при низких значениях специфичности 58,6%. Оптимальным порогом отсечки по данным настоящего исследования является значение $\leq 23^{\text{ой}}$ перцентиль, позволяющее достигать чувствительности 87,5% при специфичности 79,9%. Эти результаты в значительной мере соответствуют эффективности прогнозирования в исследовании Ciobanu et al [62], а выбранный оптимальный порог отсечки согласовывается с выводами De Reu et al (2008) [63] о необходимости дальнейшего контроля за ростом плодов, имеющих фетометрические параметры менее 25-го перцентиля:

Аналогичным образом наши результаты (62,5% чувствительности при 90% специфичности для сроков исследования $35^{+0} - 36^{+6}$ недель беременности) коррелируют с публикацией Fadigas et al. (2015) [61] в котором при проведении ультразвукового исследования в 35–37 недель беременности авторы показали 70% чувствительность при 90% специфичности в отношении рождения доношенного маловесного ребенка.

Принимая во внимание результаты кохрейновских систематических обзоров о неэффективности применения доплерометрии в безвыборочной популяции [193–195] и соответствующие им указания в клинических рекомендациях Российского общества акушеров–гинекологов «Нормальная беременность» [59] одновременное повышение чувствительности и специфичности исследования может быть достигнуто за счет проведения дополнительного доплеровского исследования у группы пациенток, сформированной по примеру Akolekar et al. (2019) [196] на основании перцентильных показателей ПМП. К примеру, поскольку в соответствии с полученными нами результатами в сроки $30^{+0} - 33^{+6}$ недель беременности чувствительность исследования 90% может быть достигнута при выборе порога отсечки ПМП < 52 перцентиль с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (99,0%), но низкой специфичностью (50%), пациентки с ПМП ≥ 52 перцентиля могут быть отнесены к группе низкого риска без

необходимости проведения дополнительных исследований. В свою очередь повышение специфичности до 90% может быть достигнута при выборе порога отсечки ПМП <22-го перцентилья, соответствующему чувствительности 62,8%; подобные случаи должны быть отнесены к группе высоко риска с необходимостью проведения дополнительных ультразвуковых исследований в сроки 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности. Пациенткам с ПМП в интервале 22-ой – 52-ой перцентиль (группа промежуточного риска) должно быть проведено доплеровское исследование для уточнения состояния кровотока в «мать–плацента–плод». При нарушениях кровотока пациентки должны быть отнесены в группу риска и дополнительного контроля.

Аналогичным образом в 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности чувствительность исследования 90% может быть достигнута при выборе порога отсечки ПМП <28-го перцентилья с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (99,2%), и специфичностью (73,1%), пациентки с ПМП \geq 28-го перцентилья могут быть отнесены к группе низкого риска без необходимости проведения дополнительных исследований. В свою очередь повышение специфичности до 90% может быть достигнута при выборе порога отсечки ПМП <17-го перцентилья, соответствующему чувствительности 62,5%; подобные случаи должны быть отнесены к группе высоко риска с необходимостью проведения дополнительных кардиомониторных и ультразвуковых исследований для контроля за функциональным состоянием и ростом плода. Пациенткам с ПМП в интервале 17-ый – 28-ой перцентиль (группа промежуточного риска) должно быть проведено доплеровское исследование для уточнения состояния кровотока в «мать–плацента–плод». При нарушениях кровотока пациентки должны быть отнесены в группу риска и дополнительного контроля.

В нашем исследовании проведен поиск доплеровских параметров наиболее эффективных в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка. Согласно с результатами зарубежных исследований была установлена низкая прогностическая ценность параметров кровотока в артериях пуповины, средней мозговой артерии плода и церебрально–плацентарного отношения [186 – 189, 191].

Повышение пульсационного индекса в маточных артериях позволяло достичь приемлемого качества прогнозирования только при исследовании в сроки 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель, подтверждая результаты исследования Arrue M. et al (2017) [182], однако значительно уступая при этом прогностическим возможностям церебрально–плацентарно–маточного отношения, предложенному впервые в 2019 году MacDonald et al. [192]. Данный унифицированный критерий, впервые изученный на российской популяции, включает одновременную оценку всех взаимосвязанных показателей кровотока в системе «мать–плацента–плод»: маточных артерий, артерий пуповины и церебрального кровотока плода – что потенциально позволяет в количественном представлении выявить наличие, степень выраженности и динамику нарушений функционирования данной системы в целом. Значения церебрально–плацентарно–маточного отношения <5–го перцентиля позволяют достичь чувствительность прогнозирования рождения маловесного ребенка 83,3% при специфичности 99,7% в оба изученных гестационных интервала. Обращает на себя внимание тот факт, что значения 5–го перцентиля в указанные сроки беременности колебания важного для клинического применения 5–го перцентиля в сроки 30–36 недель беременности являются несущественными (1,50 – 1,58), что может облегчить запоминание и практическое применение данного пограничного значения в разработанном по результатам исследования алгоритме, который позволит эффективно прогнозировать рождение недоношенного и доношенного маловесного ребенка, способствуя в итоге улучшению перинатальных исходов.

На основе подробной оценки уровня достоверности клинико–лабораторных данных и результатов ультразвукового и доплеровского исследований, приведенных в предыдущих разделах, разработан этапный алгоритм прогнозирования рождения маловесного ребенка, представленный в приложении 1.

ВЫВОДЫ

1. Ряд индивидуальных материнских факторов риска (отягощенный акушерский анамнез, антифосфолипидный синдром), биохимических (снижение уровня PAPP-A) и биофизических (повышение резистентности кровотока в маточных артериях) показателей скрининга значимо увеличивают риск рождения маловесного ребенка (относительный риск 2,8 – 9,3), в особенности в недоношенные сроки, однако обладают низкой чувствительностью (9,4% – 45,6%) при прогнозировании данного состояния. Комбинированный скрининг имеет наибольшую прогностическую эффективность в сравнении с любыми изолированными факторами, увеличивая риск рождения недоношенного маловесного ребенка в 15 раз с чувствительностью исследования 81,1%.

2. Комбинированный скрининговый алгоритм первого триместра беременности обладает высокой эффективностью (AUC 0,836 (95%-й ДИ: 0,819–0,852)) в отношении случаев рождения недоношенного маловесного ребенка и не достигает приемлемой эффективности в отношении рождения доношенного маловесного ребенка (AUC 0,650 (95%-й ДИ 0,633–0,675)). Оптимальными для российской популяции является пороговое значение индивидуального риска рождения маловесного ребенка $\leq 1:141$, позволяющее в 1 триместре беременности прогнозировать 78,4% случаев рождения недоношенного и 41,0% случаев рождения доношенного маловесного ребенка с при фиксированном уровне ложноположительных результатов 20,0%.

3. У пациенток с ложноположительным риском хромосомных аномалий плода отмечается значительное повышение риска рождения маловесного ребенка (в 41,8 раз для недоношенных и 3,23 раза для доношенных сроков), других перинатальных осложнений, неблагоприятных исходов (в 7,72 – 13,3 раза) и гибели плода (до 195 раз) в особенности при сочетании с высоким риском рождения маловесного ребенка по результатам комбинированного скрининга.

4. Чувствительность ультразвукового исследования третьего триместра беременности в прогнозировании рождения доношенного маловесного ребенка значительно повышается с 29,7% в 30⁺⁰ – 33⁺⁶ недель до 50% 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель при использовании традиционного порогового значения предполагаемой массы плода <10-го процентиля, и может достигать 67,4% и 87,9% при изменении пороговых значений предполагаемой массы плода на показатель \leq 22-го/23-го процентиля, соответственно.

5. Прогнозирование рождения доношенного маловесного ребенка на основании отдельных показателей кровотока в сосудах матки, плода и церебрально–плацентарного отношения обладает низкой эффективностью: приемлемое качество может быть достигнуто только в сроки 35⁺⁰ – 36⁺⁶ недель беременности при использовании оценки параметров кровотока в маточных артериях (AUC 0,75; 95%-й ДИ 0,64 – 0,86). Использование комбинированного показателя церебрально–плацентарно–маточного отношения позволяет значительно повысить качество модели прогнозирования AUC 0,997 (95%-й ДИ 0,995 – 1,000).

6. Проведенное исследование позволило установить наиболее значимые критерии высокого риска рождения маловесного ребенка, выявляемые в безвыборочной популяции и разработать этапный алгоритм, позволяющий эффективно прогнозировать рождение недоношенного и доношенного маловесного ребенка с параметрами чувствительности, и специфичности, достигающими 80–90%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для всех пациенток с высоким риском задержки роста плода по результатам комбинированного скрининга должен быть разработан индивидуальный план профилактического лечения и дополнительного контроля за течением беременности, ростом и функциональным состоянием плода до конца беременности.

2. Пациенткам с ложноположительным риском хромосомных аномалий плода необходимо проведение дополнительного ультразвукового исследования в 16 недель беременности для исключения врожденных пороков развития и истмико–цервикальной недостаточности. При неблагоприятном исходе беременности целесообразно проведение патологоанатомического и хромосомного микроматричного исследования плода для консультирования пациентки при подготовке к последующей беременности.

3. При проведении ультразвукового исследования сроки 30^{+0} – 33^{+6} недель беременности к группе высокого риска рождения маловесного ребенка должны быть отнесены пациентки с предполагаемой массой плода <22-го перцентилья и пациентки с предполагаемой массой плода в интервале 22-ой – 50-ый перцентиль и снижением церебрально–плацентарно–маточного отношения <5-го перцентилья. Данным пациенткам необходим дополнительный контроль за ростом и функциональным состоянием плода в сроки 35^{+0} – 36^{+6} недель беременности.

4. Для эффективного антенатального выявления случаев рождения доношенного маловесного ребенка необходимо проведение ультразвукового исследования в сроки 35^{+0} – 36^{+6} недель беременности. К группе высокого риска должны быть отнесены пациентки с предполагаемой массой плода <17-го перцентилья и пациентки с предполагаемой массой плода в интервале 17-ый – 28-ой перцентиль и снижением церебрально–плацентарно–маточного отношения <5-го перцентилья. Данным пациенткам необходим дополнительный контроль за ростом и функциональным состоянием плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема прогнозирования рождения маловесного для гестационного возраста ребенка является крайне актуальностью в связи с доказательно эффективной возможностью снижения частоты маловесности за счет раннего (до 16 недель беременности) начала профилактического приема низких доз ацетилсалициловой кислоты [34-36] и наличия убедительных данных о снижении частоты ассоциированных с маловесностью перинатальных гипоксических осложнений за счет усиленного динамического наблюдения за ростом и состоянием плодов у пациенток группы высокого риска [33, 37-41].

Для определения возможностей прогнозирования рождения маловесного ребенка в российской популяции в проведенном безвыборочном исследовании в рамках комбинированного скрининга было проспективно обследовано в первом триместре 2076 пациенток, из которых 1151 беременной были проведены ультразвуковые и доплеровские исследования в 3 триместре беременности. При анализе исходов было установлено, что общая частота случаев рождения маловесного ребенка составляла 6,67% (137/2053 родов в сроке беременности более 22 недель), при чем недоношенные дети составляли 27% от всех маловесных (37/137), доношенные – 73% (100/137).

Проведенные статистические расчеты продемонстрировали наибольшую эффективность комбинированных скрининговых алгоритмов раннего (в первом триместре беременности) прогнозирования рождения маловесного ребенка в сравнении с любыми отдельными материнскими, биофизическими или биохимическими параметрами. Кроме того, были установлены значимые различия эффективности алгоритма в прогнозировании рождения недоношенного и доношенного маловесного ребенка: AUC 0,836 (95%-й ДИ: 0,819–0,852) – высокая эффективность, – и AUC 0,650 (95%-й ДИ 0,633–0,675) – недостаточная эффективность ($p < 0,001$). Были выработаны оптимальные для российской популяции пороги отсечки значений индивидуального риска рождения

маловесного ребенка, составляющие $\leq 1:141$, позволяющие в 1 триместре беременности прогнозировать 78,4% случаев рождения недоношенного и 41,0% случаев рождения доношенного маловесного ребенка с при фиксированном уровне ложноположительных результатов 20,0%.

Проведенный впервые в Российской Федерации анализ дальнейшего течения беременности и исходов выявил значительное (от 3 до 195 раз) увеличение частоты развития перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов беременности у пациенток с высоким риском рождения маловесного ребенка по результатам комбинированного скрининга, в особенности при наличии ложноположительного риска хромосомной патологии плода, что соответствует выводам крупных зарубежных исследований [54-58].

Так же соответствует выводам зарубежных публикаций [44,60-63,152,153,157,158] установленный в данном исследовании факт недостаточной эффективности ультразвукового исследования в сроках 30^{+0} – 33^{+6} недель беременности в отношении случаев рождения доношенного маловесного ребенка. Проведенное исследование подтвердило повышение эффективности с 29,7% до 50% ($p < 0.05$) при проведении исследования в сроки 30^{+0} – 33^{+6} недель и 35^{+0} – 36^{+6} недель беременности, соответственно, при использовании стандартного порога отсечки, равного 10–му перцентилю ПМП.

Впервые предложенный для практического применения в Российской Федерации комбинированный показатель: церебрально–плацентарно–маточное отношение – продемонстрировал наибольшую прогностическую эффективность (AUC 0,97 и 0,99) в отношении рождения доношенного маловесного ребенка в сравнении с оценкой традиционных показателей кровотока (маточные артерии AUC 0,66 и 0,75; артерии пуповины AUC 0,56 и 0,69; церебрально–плацентарное отношение AUC 0,59 и AUC 0,63 в 30^{+0} – 33^{+6} и 35^{+0} – 36^{+6} недель, соответственно ($p < 0,05$)). Разработаны референсные интервалы данного показателя для указанных сроков беременности.

Для увеличения чувствительности и специфичности прогнозирования рождения доношенного маловесного ребенка выработаны критерии разделения

пациенток на группы высокого и низкого риска в зависимости от процентильных показателей ПМП и церебрально-плацентарно-маточного отношения в $30^{+0} - 33^{+6}$ недель и $35^{+0} - 36^{+6}$ недель; предложены схемы динамического наблюдения для каждой из групп.

Все полученные при проведенном исследований данные легли в основу этапного алгоритма, представленного в приложении 1, направленного на прогнозирование рождения недоношенного и доношенного ребенка в безвыборочной популяции.

Перспективой дальнейших научных и практических работ по данному направлению являются проведение многоцентровых исследований оценки эффективности комбинированного алгоритма прогнозирования рождения маловесного ребенка в других регионах России, имеющих отличные от Московского региона социальные, экономические и этнические характеристики беременных с оценкой эффективности профилактического лечения у групп высокого риска. Необходимы проспективные исследования с оценкой эффективности клинического применения церебрально–плацентарно–маточного отношения в составе разработанного этапного алгоритма прогнозирования рождения маловесного ребенка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AUC – площадь под кривой
- NPV – предсказательная ценность отрицательного теста
- PLGF – плацентарный фактор роста
- PP-13 – плацентарный белок 13
- PPV – Предсказательная ценность положительного теста
- sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1
- UVBF – кровоток в пупочной вене
- АД – артериальное давление
- БЛД – бронхолегочной дисплазии
- БПР – бипариетальный размер
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- в-ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
- ДБ – длина бедра
- ДИ – доверительный интервал
- ЗРП – задержка роста плода
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛЗР – лобно-затылочный размер
- ЛПР – ложноположительный риск
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МОМ – значения, кратные медианам
- ОЖ – окружность живота
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ПИ АП – пульсационный индекс в артериях пуповины
- ПИ МА – пульсационный индекс в маточных артериях
- ПИ СМА – пульсационный индекс в средней мозговой артерии
- ПМП – предполагаемая масса плода

РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин А

СрАД – среднее артериальное давления

ТВП – толщина воротникового пространства

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФМФ – Фонд Медицины Плода

ХА – хромосомные аномалии

ЦПМО – церебрально-плацентарно-маточное отношение

ЦПО – церебрально-плацентарное отношение

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. [Электронный ресурс] – Принята 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения с изменениями и дополнениями Всемирной Организации Здравоохранения 1990–2020 гг. – Режим доступа: <https://mkb-10.com>.
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации за 2018 г. [Электронный ресурс]/М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2019. – С. 170. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>
3. Vasak B. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival/Vasak, B., Koenen, S.V., Koster, M.P., Hukkelhoven, C.W., Franx, A., Hanson, M.A. and Visser, G.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Т. 45. – №. 2. – С. 162–167.
4. Figueras F. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome/Figueras, F., Eixarch, E., Meler, E., Iraola, A., Figueras, J., Puerto, B. and Gratacos, E.//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2008. – Т. 136. – №. 1. – С. 34–38.
5. Chiossi G. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies/Chiossi, G., Pedroza, C., Costantine, M.M., Truong, V.T., Gargano, G. and Saade, G.R.//*Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2017. – Т. 50. – №. 2. – С. 156–166.
6. Cokyaman T. Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: A 3-year retrospective study/Cokyaman T., Kavuncuoglu S.//*Northern Clinics of İstanbul*. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 124.

7. Liu X. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization/Liu, X., Olsen, J., Agerbo, E., Yuan, W., Cnattingius, S., Gissler, M. and Li, J.//*Allergy, asthma & clinical immunology*. – 2014. – T. 10. – №. 1. – C. 13.
8. Pike K.C. Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years/Pike, K.C., Crozier, S.R., Lucas, J.S., Inskip, H.M., Robinson, S., Roberts, G., Godfrey, K.M. and Southampton Women's Survey Study Group, 2010.//*Thorax*. – 2010. – T. 65. – №. 12. – C. 1099–1106.
9. Morsing E. Lung function in children born after foetal growth restriction and very preterm birth/Morsing, E., Gustafsson, P., Brodzki, J.//*Acta paediatrica*. – 2012. – T. 101. – №. 1. – C. 48–54.
10. Ronkainen E. Intrauterine growth restriction predicts lower lung function at school age in children born very preterm/Ronkainen, E., Dunder, T., Kaukola, T., Marttila, R. and Hallman, M.//*Archives of Disease in Childhood–Fetal and Neonatal Edition*. – 2016. – T. 101. – №. 5. – C. F412–F417.
11. Kotecha S.J. The effect of birth weight on lung spirometry in white, school-aged children and adolescents born at term: a longitudinal population based observational cohort study/Kotecha, S.J., Watkins, W.J., Henderson, A.J. and Kotecha, S.//*The Journal of pediatrics*. – 2015. – T. 166. – №. 5. – C. 1163–1167.
12. Murray E. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review/Murray, E., Fernandes, M., Fazel, M., Kennedy, S.H., Villar, J., Stein, A.//*BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – T. 122. – №. 8. – C. 1062–1072.
13. Batalle D. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome/Batalle, D., Eixarch, E., Figueras, F., Muñoz–Moreno, E., Bargallo, N., Illa, M., Acosta–Rojas, R., Amat–Roldan, I. and Gratacos, E.//*Neuroimage*. – 2012. – T. 60. – №. 2. – C. 1352–1366.
14. Vollmer B. School age neurological and cognitive outcomes of fetal growth retardation or small for gestational age birth weight/Vollmer B., Edmonds, C.J.//*Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – T. 10. – C. 186.

15. Sacchi C. Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status with Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis/Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., Vieno, A., Visentin, S. and Simonelli, A.//*JAMA Pediatrics*. – 2020.
16. Patey O. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term/Patey, O., Carvalho, J.S., Thilaganathan, B.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – T. 53. – №. 5. – C. 655–662.
17. Sarvari S. I. Persistence of cardiac remodeling in preadolescents with fetal growth restriction/Sarvari, S.I., Rodriguez–Lopez, M., Nunez–Garcia, M., Sitges, M., Sepulveda–Martinez, A., Camara, O., Butakoff, C., Gratacos, E., Bijmens, B. and Crispi, F.//*Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2017. – T. 10. – №. 1. – C. e005270.
18. Zanardo V. Fetal aortic wall thickness: a marker of hypertension in IUGR children? / Zanardo, V., Visentin, S., Trevisanuto, D., Bertin, M., Cavallin, F. and Cosmi, E.//*Hypertension Research*. – 2013. – T. 36. – №. 5. – C. 440–443.
19. Gur Z. Association between delivery of small–for–gestational age neonate and long–term pediatric ophthalmic morbidity/Gur, Z., Tsumi, E., Wainstock, T., Walter, E., Sheiner, E. // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2018. – 298(6) – C. 1095–1099.
20. Spiegel E. The association between birth weight at term and long–term endocrine morbidity of the offspring/Spiegel, E., Shoham–Vardi, I., Sergienko, R., Landau, D. and Sheiner, E.//*The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine*. – 2019. – T. 32. – №. 16. – C. 2657–2661.
21. Steiner N. Small for gestational age as an independent risk factor for long–term pediatric gastrointestinal morbidity of the offspring/Steiner, N., Wainstock, T., Sheiner, E., Segal, I., Landau, D. and Walfisch, A.//*The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine*. – 2019. – T. 32. – №. 9. – C. 1407–1411.
22. Wlodek M.E. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats/Wlodek, M.E., Westcott, K., Siebel, A.L., Owens, J.A. and Moritz, K.M.//*Kidney international*. – 2008. – T. 74. – №. 2. – C. 187–195.

23. Vollsæter M. Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age/Vollsæter, M., Halvorsen, T., Markestad, T., Øymar, K., Ueland, P.M., Meyer, K., Midttun, Ø. and Bjørke–Monsen, A.L.//*PLoS One*. – 2018. – T. 13. – №. 10. – C. e0205558.
24. Bacchetta J. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm/Bacchetta, J., Harambat, J., Dubourg, L., Guy, B., Liutkus, A., Canterino, I., Kassai, B., Putet, G. and Cochat, P.//*Kidney international*. – 2009. – T. 76. – №. 4. – C. 445–452.
25. Năstase L. Skeletal muscle damage in intrauterine growth restriction/Năstase, L., Cretoiu, D., Stoicescu, S. M.//*Muscle Atrophy*. – Springer, Singapore – 2018. – C. 93–106.
26. Brown L.D. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth/Brown, L.D., Hay Jr, W.W.//*Molecular and cellular endocrinology*. – 2016. – T. 435. – C. 69–77.
27. Barker D.J. The fetal and infant origins of adult disease/Barker D.J.//*BMJ: British Medical Journal*. – 1990. – T. 301. – №. 6761. – C. 1111.
28. Kwon E.J. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health/Kwon, E.J., Kim, Y.J.//*Obstetrics & gynecology science*. – 2017. – T. 60. – №. 6. – C. 506–519.
29. Rosenfeld C.S. The epigenome and developmental origins of health and disease/Rosenfeld, C.S.//*Academic Press* – 2015. – C.439–461
30. Alexander B.T. Fetal programming and cardiovascular pathology/Alexander B. T., Dasinger, J.H., Intapad, S.//*Comprehensive Physiology*. – 2011. – T. 5. – №. 2. – C. 997–1025.
31. Faa G. Fetal programming of neuropsychiatric disorders/Faa, G., Manchia, M., Pintus, R., Gerosa, C., Marcialis, M.A. and Fanos, V.//*Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. – 2016. – T. 108. – №. 3. – C. 207–223.

32. Marciniak A. Fetal programming of the metabolic syndrome/Marciniak, A., Patro–Malysza, J., Kimber–Trojnar, Z., Marciniak, B., Oleszczuk, J., Leszczynska–Gorzela, B.//Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2017. – Т. 56. – №. 2. – С. 133–138.
33. Gardosi J. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study/ Gardosi, J., Madurasinghe, V., Williams, M., Malik, A. and Francis, A.//Bmj. – 2013. – Т. 346.
34. Nawathe A. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction/Nawathe, A., David, A.L.//Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Т. 49. – С. 66–78.
35. Groom K.M. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction /Groom, K.M., David, A.L.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Т. 218. – №. 2. – С. S829–S840.
36. Roberge S. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta–analysis/Roberge, S., Nicolaides, K., Demers, S., Hyett, J., Chaillet, N. and Bujold, E.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – Т. 216. – №. 2. – С. 110–120.
37. Ганичкина М.Б. Ведение беременности при задержке роста плода/Ганичкина, М.Б., Мантрова, Д.А., Кан, Н.Е., Тютюнник, В.Л., Хачатурян, А.А., Зиганшина, М.М.//Акушерство и гинекология. – 2017. – №. 10. – С. 5–10.
38. Gardosi J. Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment/Gardosi, J., Giddings, S., Clifford, S., Wood, L. and Francis, A.//BMJ open. – 2013. – Т. 3. – №. 12.
39. Gardosi J. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits/ Gardosi, J., Francis, A., Turner, S. and Williams, M.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Т. 218. – №. 2. – С. S609–S618.
40. Williams M. Fetal growth surveillance–Current guidelines, practices and challenges/Williams, M., Turner, S., Butler, E. and Gardosi, J.//Ultrasound. – 2018. – Т. 26. – №. 2. – С. 69–79.

41. Gardosi J. Serial ultrasound scanning in pregnancies at risk of intrauterine growth restriction [Электронный ресурс]/Gardosi, J., Williams, M.// 2014 – Режим доступа: https://www.perinatal.org.uk/gap/Resources/RCOG_serial_scans_cost_benefit_analysis.pdf
42. McCowan L.M.E. Clinical prediction in early pregnancy of infants small for gestational age by customised birthweight centiles: findings from a healthy nulliparous cohort/McCowan, L.M., Thompson, J.M., Taylor, R.S., North, R.A., Poston, L., Baker, P.N., Myers, J., Roberts, C.T., Dekker, G.A., Simpson, N.A. and Walker, J.J.//PLoS One. – 2013. – Т. 8. – №. 8. – С. e70917.
43. Monier I. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study/Monier, I., Blondel, B., Ego, A., Kaminiski, M., Goffinet, F. and Zeitlin, J.//BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2015. – Т. 122. – №. 4. – С. 518–527.
44. Sovio U. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study/Sovio, U., White, I.R., Dacey, A., Pasupathy, D. and Smith, G.C.//The Lancet. – 2015. – Т. 386. – №. 10008. – С. 2089–2097
45. Karagiannis G. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks/Karagiannis, G., Akolekar, R., Sarquis, R., Wright, D. and Nicolaides, K.H.//Fetal diagnosis and therapy. – 2011. – Т. 29. – №. 2. – С. 148–154.
46. Poon L.C. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates/Poon, L.C., Karagiannis, G., Staboulidou, I., Shafiei, A. and Nicolaides, K.H.//Prenatal Diagnosis. – 2011. – Т. 31. – №. 1. – С. 58–65.
47. Poon L.C. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11–13 weeks/Poon, L.C., Syngelaki, A., Akolekar, R., Lai, J. and Nicolaides, K.H.//Fetal diagnosis and therapy. – 2013. – Т. 33. – №. 1. – С. 16–27.

48. Crovetto F. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler/Crovetto, F., Crispi, F., Scazzocchio, E., Mercade, I., Meler, E., Figueras, F. and Gratacos, E.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Т. 43. – №. 1. – С. 34–40.
49. Crovetto F. First-trimester screening with specific algorithms for early-and late-onset fetal growth restriction/Crovetto, F., Triunfo, S., Crispi, F., Rodriguez-Sureda, V., Roma, E., Dominguez, C., Gratacos, E. and Figueras, F.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Т. 48. – №. 3. – С. 340–348.
50. Crovetto F. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction/Crovetto, F., Triunfo, S., Crispi, F., Rodriguez-Sureda, V., Dominguez, C., Figueras, F. and Gratacos, E.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Т. 49. – №. 3. – С. 349–356.
51. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 г. №60869 – М.: 2020 – 688 с.
52. Pergament E. Adverse pregnancy outcome after a false-positive screen for Down syndrome using multiple markers/Pergament, E., Stein, A.K., Fiddler, M., Cho, N.H. and Kupferminc, M.J.//*Obstetrics & Gynecology*. – 1995. – Т. 86. – №. 2. – С. 255–258.
53. Rodrigues L.C. False positive results of trisomy 21 prenatal screening as a surrogate marker for adverse pregnancy outcome/Rodrigues L.C.//*Diagnóstico Prenatal*. – 2013. – Т. 24. – №. 4. – С. 135–140.
54. Godbole K. Maternal serum aneuploidy screen and adverse pregnancy outcomes/Godbole, K., Kulkarni, A., Kanade, A., Kulkarni, S., Godbole, G. and Wakankar, A.//*The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2016. – Т. 66. – №. 1. – С. 141–148.
55. Baer R.J. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results/Baer, R.J., Currier, R.J., Norton, M.E., Flessel, M.C.,

- Goldman, S., Towner, D. and Jelliffe–Pawlowski, L.L.//*Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Т. 123. – №. 3. – С. 603–609.
56. Yazdani S. Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester/Yazdani, S., Rouholahnejad, R., Asnafi, N., Sharbatdaran, M., Zaker-shob, M. and Bouzari, Z.//*Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. – 2015. – Т. 29. – С. 281.
57. Äyräs O. High risk in the first–trimester combined screening: Long–term outcomes of the children/Äyräs, O., Rahkola–Soisalo, P., Kaijomaa, M., Tikkanen, M., Paavonen, J. and Stefanovic, V.//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Т. 237. – С. 117–120.
58. Pylypjuk C. Are false–positive maternal serum screens for fetal aneuploidy associated with adverse outcomes amongst singleton pregnancies globally? A systematic review and meta–analysis/Pylypjuk, C., Espino, J. M.//*Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2019. – Т. 41. – №. 5. – С. 731.
59. Клинические рекомендации "Нормальная беременность". Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: Российское общество акушеров–гинекологов, 2019 – 89 с.
60. Fratelli N. Effects of antenatal recognition and follow-up on perinatal outcomes in small-for-gestational age infants delivered after 36 weeks/Fratelli, N., Valcamonico, A., Prefumo, F., Pagani, G., Guarneri, T. and Frusca, T.//*Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2013. – Т. 92. – №. 2. – С. 223–229.
61. Fadigas C. Prediction of small–for–gestational–age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks/Fadigas, C., Saiid, Y., Gonzalez, R., Poon, L.C., Nicolaides, K.H. Prediction//*Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – V. 45. – No. 5. P. 559–565.
62. Ciobanu A. Routine ultrasound at 32 vs 36 weeks' gestation: prediction of small-for-gestational-age neonates/Ciobanu, A., Khan, N., Syngelaki, A., Akolekar, R. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Т. 53. – №. 6. – С. 761–768.
63. De Reu P.A. Value of a single early third trimester fetal biometry for the prediction of birth weight deviations in a low risk population/De Reu, P.A., Smits, L.J.M.,

- Oosterbaan, H.P. and Nijhuis, J.G. // *Journal of perinatal medicine*. – 2008. – Т. 36. – №. 4. – С. 324–329.
64. Конституция Российской Федерации (1993): офиц. текст. – М.: Маркетинг, 2001. – 39 с.
65. Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. N 606 "О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями от: 18 октября 2017 г., 9 ноября 2018 г., 20 марта 2019 г., 25 ноября 2019 г.) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://base.garant.ru/70170932/#ixzz6PRi3xivx>
66. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. N 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года" [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1195467/#ixzz6PRjj22f4>
67. Brosens I. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation/Brosens, I., Pijnenborg, R., Vercruyssen, L., Romero, R. // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2011. – Т. 204. – №. 3. – С. 193–201.
68. Katz J. CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis/ Katz, J., Lee, A.C., Kozuki, N., Lawn, J.E., Cousens, S., Blencowe, H., Ezzati, M., Bhutta, Z.A., Marchant, T., Willey, B.A., Adair, L., Barros, F., Baqui, A.H., Christian, P., Fawzi, W., Gonzalez, R., Humphrey, J., Huybregts, L., Kolsteren, P., Mongkolkeha, A., Mullany, L.C., Ndyomugenyi, R., Nien, J.K., Osrin, D., Roberfroid, D., Sania, A., Schmiegelow, C., Silveira, M.F., Tielsch, J., Vaidya, A., Velaphi, S.C., Victora, C.G., Watson-Jones, D., Black, R.E. // *Lancet*. – 2013. – 382(9890) – С. 417–425.
69. Kady S.M. Perinatal mortality and fetal growth restriction/Kady S. M., Gardosi J. // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2004. – Т. 18. – №. 3. – С. 397–410.
70. Gordijn S.J. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure/ Gordijn, S.J., Beune, I.M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A.A.,

- Baker, P.N., Silver, R.M., Wynia, K. and Ganzevoort, W.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – T. 48. – №. 3. – C. 333–339.
71. Salomon L.J. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth/Salomon, L.J., Alfirevic, Z., Da Silva Costa, F., Deter, R.L., Figueras, F., Ghi, T., Glanc, P., Khalil, A., Lee, W., Napolitano, R. and Papageorghiou, A. //*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – T. 53. – №. 6. – C. 715–723.
72. Malacova E. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis/ Malacova, E., Regan, A., Nassar, N., Raynes-Greenow, C., Leonard, H., Srinivasjois, R., Shand, A.W., Lavin, T. and Pereira, G.//*BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – T. 125. – №. 2. – C. 183–192.
73. Silver R. M. Examining the link between placental pathology, growth restriction, and stillbirth/Silver R. M.//*Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2018. – T. 49. – C. 89–102.
74. Lawn J. E. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data/Lawn, J.E., Blencowe, H., Waiswa, P.//*BMC pregnancy and childbirth*. – 2010. – T. 10. – №. S1. – C. S1.
75. Lawn J.E. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030/Lawn, J.E., Blencowe, H., Waiswa, P., Amouzou, A., Mathers, C., Hogan, D., Flenady, V., Frøen, J.F., Qureshi, Z.U., Calderwood, C., Shiekh, S.//*The Lancet*. – 2016. – T. 387. – №. 10018. – C. 587–603.
76. McEwen E.C. What birthweight percentile is associated with optimal perinatal mortality and childhood education outcomes?/McEwen, E.C., Guthridge, S.L., He, V.Y., McKenzie, J.W., Boulton, T.J. and Smith, R.//*American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – T. 218. – №. 2. – C. S712–S724.
77. De Bernis L. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030/De Bernis, L., Kinney, V., Stones, W., ten Hoop–Bender, P., Vivio, D., Leisher, S.H., Bhutta, Z.A., Gülmezoglu, M., Mathai, M., Belizán, J.M., Franco, L.//*The Lancet*. – 2016. – T. 387. – №. 10019. – C. 703–716.

78. Groom K.M. Clinicians should stop prescribing sildenafil for fetal growth restriction (FGR): comment from the STRIDER Consortium/Groom, K.M., Ganzevoort, W., Alfirevic, Z., Lim, K., Papageorghiou, A.T. and STRIDER Consortium.//*Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – T. 52. – №. 3. – C. 295.
79. Patel R.M. Short and long-term outcomes for extremely preterm infants/Patel, R. M. // *American journal of perinatology*. – 2016. – T. 33. – №. 3. – C. 318.
80. Natarajan G. Short-and long-term outcomes of moderate and late preterm infants/Natarajan, G., Shankaran, S.// *American Journal of Perinatology*. – 2016. – T. 33. – №. 03. – C. 305–317.
81. Giussani D.A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms/Giussani, D.A.// *The Journal of physiology*. – 2016. – T. 594. – №. 5. – C. 1215–1230.
82. Murray E. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review/Murray, E., Fernandes, M., Fazel, M., Kennedy, S.H., Villar, J., Stein, A.// *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – T. 122. – №. 8. – C. 1062–1072.
83. Yalin Imamoglu E. Does being born small-for-gestational-age affect cerebellar size in neonates?/ Yalin Imamoglu, E., Gursoy, T., Sancak, S. and Ovali, F.// *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – T. 29. – №. 6. – C. 892–896.
84. Caetano A.C.R. Assessment of Intracranial Structure Volumes in Fetuses With Growth Restriction by 3-Dimensional Sonography Using the Extended Imaging Virtual Organ Computer-Aided Analysis Method/Caetano, A.C.R., Zamarian, A.C.P., Júnior, E.A., Cavalcante, R.O., Simioni, C., Silva, C.P., Rolo, L.C., Moron, A.F. and Nardoza, L.M.M.// *Journal of ultrasound in medicine*. – 2015. – T. 34. – №. 8. – C. 1397–1405.
85. Zuccotti G.V. Nomogram of the cerebellar vermis height at birth in small-for-gestational-age neonates/Zuccotti, G.V., Pogliani, L., Dilillo, D., Lista, G. and Radaelli, G.// *Acta Pædiatrica*. – 2008. – T. 97. – №. 6. – C. 745–750.

86. Batalle D. Altered small-world topology of structural brain networks in infants with intrauterine growth restriction and its association with later neurodevelopmental outcome/Batalle, D., Eixarch, E., Figueras, F., Muñoz-Moreno, E., Bargallo, N., Illa, M., Acosta-Rojas, R., Amat-Roldan, I. and Gratacos, E.//*Neuroimage*. – 2012. – T. 60. – №. 2. – C. 1352–1366.
87. Yawno T. Fetal growth restriction alters cerebellar development in fetal and neonatal sheep/Yawno, T., Sutherland, A.E., Pham, Y., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G. and Miller, S.L.//*Frontiers in physiology*. – 2019. – T. 10. – C. 560.
88. Cohen E. Brain-sparing in intrauterine growth restriction: considerations for the neonatologist/Cohen, E., Baerts W., van Bel F.//*Neonatology*. – 2015. – T. 108. – №. 4. – C. 269–276.
89. Burri P.H. Structural aspects of postnatal lung development–alveolar formation and growth/Burri, P.H.//*Neonatology*. – 2006. – T. 89. – №. 4. – C. 313–322.
90. Dezateux C. Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis/Dezateux, C., Lum, S., Hoo, A.F., Hawdon, J., Costeloe, K. and Stocks, J.//*Thorax*. – 2004. – T. 59. – №. 1. – C. 60–66.
91. Bose C. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation/Bose, C., Van Marter, L.J., Laughon, M., O'Shea, T.M., Allred, E.N., Karna, P., Ehrenkranz, R.A., Bogges, K. and Leviton, A.//*Pediatrics*. – 2009. – T. 124. – №. 3. – C. e450–e458.
92. Longo S. IUGR and infections/Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M.//*Early human development*. – 2014. – T. 90. – C. S42–S44.
93. Mukhopadhyay D. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns/Mukhopadhyay, D., Weaver, L., Tobin, R., Henderson, S., Beeram, M., Newell-Rogers, M.K. and Perger, L.//*Journal of Pediatric Surgery*. – 2014. – T. 49. – №. 5. – C. 727–732.
94. Tröger B. Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of ≤ 32 weeks' gestation/Tröger, B., Müller, T., Faust, K., Bendiks, M., Bohlmann, M.K., Thonnissen, S., Herting, E., Göpel, W. and Härtel, C.//*Neonatology*. – 2013. – T. 103. – №. 3. – C. 199–204.

95. March M. I. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis/March, M.I., Gupta, M., Modest, A.M., Wu, L., Hacker, M.R., Martin, C.R. and Rana, S.//The journal of maternal–fetal & neonatal medicine. – 2015. – Т. 28. – №. 11. – С. 1285–1290.
96. Tröger B. Risk for late–onset blood–culture proven sepsis in very–low–birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network/Tröger, B., Göpel, W., Faust, K., Müller, T., Jorch, G., Felderhoff–Müser, U., Gortner, L., Heitmann, F., Hoehn, T., Kribs, A. and Laux, R. //The Pediatric infectious disease journal. – 2014. – Т. 33. – №. 3. – С. 238–243.
97. Colella M. Neonatal and long–term consequences of fetal growth restriction/Colella, M., Frérot, A., Novais, A.R. and Baud, O.//Current pediatric reviews. – 2018. – Т. 14. – №. 4. – С. 212–218.
98. Lim G. Hospital costs for preterm and small–for–gestational age babies in Canada/Lim, G., Tracey, J., Boom, N., Karmakar, S., Wang, J., Berthelot, J.M. and Heick, C.//Birth. – 2009. – Т. 750. – №. 999. – С. 1,000–1,499.
99. Marzouk A. Prenatal and post–natal cost of small for gestational age infants: a national study/Marzouk, A., Filipovic–Pierucci, A., Baud, O., Tsatsaris, V., Ego, A., Charles, M.A., Goffinet, F., Evain–Brion, D. and Durand–Zaleski, I.//BMC Health Services Research. – 2017. – Т. 17. – №. 1. – С. 221.
100. Оксенойт, Г. К. Здравоохранение в России. 2017/Оксенойт, Г. К., НИКИТИНА, С. Ю.//Статья сборника Росстата – М., 2017. – С. 170.
101. Pariente G. Association between delivery of a small–for–gestational–age neonate and long–term maternal cardiovascular morbidity/Pariente, G., Sheiner, E., Kessous, R., Michael, S., Shoham–Vardi, I.//International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2013. – Т. 123. – №. 1. – С. 68–71.
102. Almasi O. Association between delivery of small–for–gestational–age neonate and long–term maternal chronic kidney disease/Almasi, O., Pariente, G., Kessous, R., Sergienko, R., Sheiner, E.//The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – Т. 29. – №. 17. – С. 2861–2864

103. Haddad B. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications/Haddad, B., Winer, N., Chitrit, Y., Houfflin-Debarge, V., Chauleur, C., Bages, K., Tsatsaris, V., Benachi, A., Bretelle, F., Gris, J.C. and Bastuji-Garin, S.//*Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Т. 128. – №. 5. – С. 1053–1063.
104. Groom K.M. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial/Groom, K.M., McCowan, L.M., Mackay, L.K., Lee, A.C., Said, J.M., Kane, S.C., Walker, S.P., van Mens, T.E., Hannan, N.J., Tong, S. and Chamley, L.W.//*American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Т. 216. – №. 3. – С. 296. e1–296. e1.
105. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 204: fetal growth restriction. – *Obstetrics and gynecology*. – 2019. – Т. 133. – №. 2. – С. e97–e109.
106. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. [Электронный ресурс] – Green-top guideline no. 31. 2013. 2nd ed. – Режим доступа: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf. 2013. Accessed September 10, 2017.
107. Lausman A. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management/ Lausman, A., Kingdom, J., Gagnon, R., Basso, M., Bos, H., Crane, J., Davies, G., Delisle, M.F., Hudon, L., Menticoglou, S. and Mundle, W.//*Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2013. – Т. 35. – №. 8. – С. 741–748.
108. Institute of Obstetricians and Gynecologists Royal College of Physicians of Ireland. Fetal growth restriction–recognition, diagnosis management. [Электронный ресурс] – Clinical practice guideline no. 28. 2017. Version 1.1. – Режим доступа: <http://www.hse.ie/eng/services/publications/Clinical-Strategy-and-Programmes/Fetal-Growth-Restriction.pdf>. March 2014. Updated March 2017. Accessed September 10, 2017.
109. Vayssière C. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians/ Vayssière, C., Sentilhes, L., Ego, A., Bernard, C., Cambourieu, D., Flamant, C.,

- Gascoin, G., Gaudineau, A., Grangé, G., Houfflin–Debarge, V. and Langer, B.//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2015. – T. 193. – C. 10–18.
110. Kehl S. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k–level, AWMF registry no. 015/080, October 2016)/ Kehl, S., Doetsch, J., Hecher, K., Schlembach, D., Schmitz, D., Stepan, H. and Gembruch, U.//*Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. – 2017. – T. 77. – №. 11. – C. 1157.
111. Dall'Asta A. et al. Etiology and perinatal outcome of periviable fetal growth restriction associated with structural or genetic anomaly/Dall'Asta, A., Girardelli, S., Usman, S., Lawin-O'Brien, A., Paramasivam, G., Frusca, T. and Lees, C.C. //*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – T. 55. – №. 3. – C. 368–374.
112. Meler E. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction/Meler, E., Sisterna, S., Borrell, A.//*Prenatal Diagnosis*. – 2020. – T. 40. – №. 4. – C. 432–446.
113. Khalil A. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study/ Khalil, A., Rezende, J., Akolekar, R., Syngelaki, A. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2013. – T. 41. – №. 3. – C. 278–285.
114. Abraham M.A. systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta–analysis/Abraham, M., Alramadhan, S., Iniguez, C., Duijts, L., Jaddoe, V.W., Den Dekker, H.T., Crozier, S., Godfrey, K.M., Hindmarsh, P., Vik, T. and Jacobsen, G.W.//*PloS one*. – 2017. – T. 12. – №. 2. – C. e0170946.
115. Sepúlveda-Martínez Á. Transgenerational transmission of small-for-gestational age /Sepúlveda-Martínez, Á., Rodríguez-López, M., Paz Y Miño, F., Casu, G., Crovetto, F., Gratacós, E. and Crispi, F.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – T. 53. – №. 5. – C. 623–629.
116. Goto E. Maternal anthropometry to predict small for gestational age: a meta–analysis /Goto, E.//*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – T. 203. – C. 193–198.

117. Eppsteiner E. E. Influence of infertility diagnosis on pregnancy outcome in ART/Eppsteiner, E.E., Stegmann, B.J., Santillan, M.K.//Proceedings in Obstetrics and Gynecology. – 2014. – Т. 4. – №. 1. – С. 1–10.
118. Levi Dunietz G. Assisted reproductive technology and newborn size in singletons resulting from fresh and cryopreserved embryos transfer/Levi Dunietz, G., Holzman, C., Zhang, Y., Talge, N.M., Li, C., Todem, D., Boulet, S.L., McKane, P., Kissin, D.M., Copeland, G. and Bernson, D.//PloS one. – 2017. – Т. 12. – №. 1. – С. e0169869.
119. Kroese S.J. Maternal and perinatal outcome in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective bicenter cohort study/Kroese, S.J., Abheiden, C.N., Blomjous, B.S., Van Laar, J.M., Derksen, R.W., Bultink, I.E., Voskuyl, A.E., Lely, A.T., De Boer, M.A., De Vries, J.I. and Fritsch–Stork, R.D.//Journal of Immunology Research. – 2017. – Т. 2017.
120. Bramham K. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome/Bramham, K., Hunt, B.J., Germain, S., Calatayud, I., Khamashta, M., Bewley, S. and Nelson–Piercy, C.//Lupus. – 2010. – Т. 19. – №. 1. – С. 58–64.
121. Fisher S.C. Maternal Hypertension, Antihypertensive Medication Use, and Small for Gestational Age Births in the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011/Fisher, S.C., Van Zutphen, A.R., Romitti, P.A. and Browne, M.L.//Maternal and child health journal. – 2018. – Т. 22. – №. 2. – С. 237–246.
122. Wei Y. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population–based cohort study in China/Wei, Y., Xu, Q., Yang, H., Yang, Y., Wang, L., Chen, H., Anderson, C., Liu, X., Song, G., Li, Q. and Wang, Q.//PloS medicine. – 2019. – Т. 16. – №. 10. – С. e1002926.
123. Кудинова Е. И. Способ прогнозирования задержки роста плода у беременных с плацентарной недостаточностью/Кудинова, Е.И., Боташева, Т.Л., Орлов, А.В., Хлопоница, А.В., Палиева, Н.В., Шубитидзе, М.Г., Ильин, А.Ю.//Патент на изобретение. Номер патента: 2614692С – 2017.
124. Schwartz N. First–trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small–for–gestational–age infants/Schwartz, N., Sammel, M.D., Leite,

- R. and Parry, S.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2014. – Т. 211. – №. 3. – С. 253. e1–253. e8
125. Кыстаубаева А.С. Влияние уровня содержания ассоциированного с беременностью плазменного белка-а (РАРР-А) на развитие нарушений роста плода/Кыстаубаева, А.С., Танышева, Г.А., Шарипова, М.Г., Кырыкбаева, С.С., Семенова, Ю.М., Бологан, И.//Наука и здравоохранение. – 2017. – №. 5.
126. Соколян А.В. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных с хронической венозной недостаточностью: дисс. канд. мед. наук: 14.00.01/Соколян Анжела Владимировна – М., 2009. 139 с.
127. Vandenberghe G. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia/Vandenberghe, G., Mensink, I., Twisk, J.W.R., Blankenstein, M.A., Heijboer, A.C., & van Vugt, J.M.G.// Prenatal diagnosis – 2011 – Т.31(10) – С. 955–961.
128. Zhong Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis/Zhong, Y., Zhu, F., Ding, Y.//BMC pregnancy and childbirth. – 2015. – Т. 15. – №. 1. – С. 1–10.
129. Heazell A.E.P. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants/Heazell, A.E., Hayes, D.J., Whitworth, M., Takwoingi, Y., Bayliss, S.E. and Davenport, C.//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №. 5.
130. Lyall F. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome/Lyall, F., Robson, S.C., Bulmer, J.N.//Hypertension. – 2013. – Т. 62. – №. 6. – С. 1046–1054.
131. Brosens I. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes/Brosens, I., Puttemans, P., Benagiano, G.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – Т. 221. – №. 5. – С. 437–456.
132. Velauthar L. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women/Velauthar, L., Plana, M.N., Kalidindi, M., Zamora, J., Thilaganathan, B., Illanes, S.E., Khan, K.S., Aquilina, J. and

- Thangaratinam, S.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Т. 43. – №. 5. – С. 500–507.
133. Фомина М.П. 3D–доплерометрия плацентарного кровотока в прогнозировании синдрома задержки роста плода/Фомина, М.П.//*Журнал акушерства и женских болезней*. – 2013. – Т. 62. – №. 2.
134. Холин А.М. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре/Холин, А.М., Ходжаева, З.С., Гус, А.И.//*Акушерство и гинекология*. – 2018 – № 5. – С. 12–9.
135. Collins S.L. 3D fractional moving blood volume (3D–FMBV) demonstrates decreased first trimester placental vascularity in pre–eclampsia but not the term, small for gestation age baby/Collins, S.L., Welsh, A.W., Impey, L., Noble, J.A. and Stevenson, G.N.//*PloS one*. – 2017. – Т. 12. – №. 6. – С. e0178675.
136. Mathewlynn S. Volume and vascularity: Using ultrasound to unlock the secrets of the first trimester placenta/Mathewlynn, S., Collins, S.L.//*Placenta*. – 2019. – Т. 84. – С. 32–36.
137. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment/Nicolaides, K.H.//*Prenatal diagnosis*. – 2011. – Т. 31. – №. 1. – С. 3–6.
138. Spiegelhalter D.J. Bayesian methods in health technology assessment: a review/ Spiegelhalter, D.J., Myles, J.P., Jones, D.R. and Abrams, K.R.//*Health Technology Assessment (Winchester, England)*. – 2000. – Т. 4. – №. 38. – С. 1.
139. Тимохина Е. В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: дисс. Д–ра. мед. наук: 14.00.01/ Тимохина Елена Владимировна – М., 2012. 369 с.
140. Игнатко И.В. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода/ Игнатко, И.В., Мирющенко, М.М.//*Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18. – №. 1.
141. Черепанова Н.А. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин/Черепанова, Н.А., Замалева, Р.С., Мальцева, Л.И., Фризина,

- А.В., Лазарева, В.К., Зефирова, Т.П., Железова, М.Е.//Практическая медицина. – 2016. – №. 1 (93).
142. Стрижаков А.Н. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска/Стрижаков, А.Н., Мирющенко, М.М., Игнатко, И.В., Попова, Н.Г., Флорова, В.С., Кузнецов, А.С.//Акушерство и гинекология. – 2017. – №. 7. – С. 34–44.
143. Анохова Л.И. Метод прогнозирования задержки роста плода в сроки недоношенной беременности/Анохова, Л.И., Белокриницкая, Т.Е., Смоляков, Ю.Н.//Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1. – №. 2.
144. Жученко Л.А. Анализ результатов раннего пренатального скрининга в Российской Федерации АУДИТ–2018./Жученко, Л.А., Андреева, Е.Н., Голошубов, П.А., Калашникова, Е.А., Одегова, Н.О., Юдина, Е.В.// Информационно–справочные материалы. М.: – 2018 – 111 с.
145. Mosimann B. First trimester combined screening for preeclampsia and small for gestational age—a single centre experience and validation of the FMF screening algorithm/Mosimann, B., Pfiffner, C., Amylidi, S.K., Risch, L., Surbek, D. and Raio, L.//Swiss medical weekly. – 2017. – Т. 147. – С. w14498.
146. Graham K. Clinical evaluation of a first trimester pregnancy algorithm predicting the risk of small for gestational age neonates/Graham, K., Park, F., McLennan, A., Pelosi, M., Williams, P., Poon, L.C. and Hyett, J.//Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2019. – Т. 59. – №. 5. – С. 670–676.
147. Zhang J. Early prediction of preeclampsia and small–for–gestational–age via multi–marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study/Zhang, J., Han, L., Li, W., Chen, Q., Lei, J., Long, M., Yang, W., Li, W., Zeng, L. and Zeng, S.//BMC pregnancy and childbirth. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 304.
148. Холин А.М. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции [Электронный ресурс]/Холин, А.М., Муминова, К.Т., Балашов, И.С., Ходжаева, З.С., Боровиков, П.И., Иванец, Т.Ю., Гус, А.И.//Акушерство и гинекология. – 2017 – № 8 – С. 74–84 – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.74–84>.

149. Audibert F. No. 348–Joint SOGC–CCMG guideline: update on prenatal screening for fetal aneuploidy, fetal anomalies, and adverse pregnancy outcomes/Audibert, F., De Bie, I., Johnson, J.A., Okun, N., Wilson, R.D., Armour, C., Chitayat, D. and Kim, R.//Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2017. – Т. 39. – №. 9. – С. 805–817.
150. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, Committee Practice bulletin no. 163: screening for fetal aneuploidy//Obstetrics and gynecology. – 2016. – Т. 127. – №. 5. – С. e123.
151. Santorum M. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13/Santorum, M., Wright, D., Syngelaki, A., Karagioti, N. and Nicolaides, K.H.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Т. 49. – №. 6. – С. 714–720.
152. Roma E. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE)/Roma, E., Arnau, A., Berdala, R., Bergos, C., Montesinos, J. and Figueras, F.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Т. 46. – №. 4. – С. 391–397.
153. Souka A.P. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations/Souka, A.P., Papastefanou, I., Pilalis, A., Michalitsi, V., Panagopoulos, P. and Kassanos, D.//Prenatal Diagnosis. – 2013. – Т. 33. – №. 10. – С. 915–920.
154. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy/ACOG//Obstetrics and gynecology – 2009. – V. 113 (2 Pt 1) – pp. 61 – 451.
155. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies//NICE clinical guidelines. Updated edition. – London, 2008 (Last updated: February 2019).
156. Приказ МЗ РФ. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 01.11. 2012 г. № 572н (ред. от 11.06. 2015 г.) [Электронный ресурс] – 2015. – Режим доступа: <https://base.garant.ru/70352632/>

157. Bakalis S. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks/Bakalis, S., Silva M., Akolekar, R., Poon, L.C., Nicolaides, K.H.//Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015. V. 45. No. 5. P. 551–558. Doi: 10.1002/uog.14771.
158. Bergeretti F. Valutazione economica dello "screening" ecografico delle malformazioni fetali/Bergeretti, F., Vanara, F., Todros, T.//Tendenze nuove. – 2003. – Т. 3. – №. 4–5. – С. 373–384.
159. Демидов В.Н. Возможности прогнозирования массы и роста плода при однократном и многократных исследованиях в III триместре при физиологически развивающейся беременности/Демидов, В.Н., Розенфельд, Б.Е.//SonoAce International. – 2000. – №. 6. – С. 51.
160. Hammami A. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models/Hammami, A., Mazer Zumaeta, A., Syngelaki, A., Akolekar, R. and Nicolaides, K.H.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Т. 52. – №. 1. – С. 35–43.
161. Hadlock F.P. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study/Hadlock, F.P., Harrist, R.B., Sharman, R.S., Deter, R.L. and Park, S.K.//American journal of obstetrics and gynecology. – 1985. – Т. 151. – №. 3. – С. 333–337.
162. Демидов В.Н. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность)/ Демидов, В.Н., Розенфельд, Б.Е., Воеводин, С.М., Логвиненко, А.В.//Клиническая визуальная диагностика. – 2001. – №. 1. – С. 3–18.
163. Медведев М.В. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. Изд. 8ое, переработанное/Медведев, М.В., Алтынник, Л.А.//М.: Реальное время – 2009. – С. 19–24.
164. Шальнев В.В. Региональные нормативы фетометрии Амурской области в оценке темпов роста плода/Шальнев, В.В., Макарова, Н.В., Новолодская, О.А., Фесик, О.А., Витер, М.С., Шпидонова, М.А.//Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – №. 1. – С. 32–40.

165. Саберуллина С.В. Прогнозирование крупного плода методом ультразвуковой фетометрии/Саберуллина, С.В., Быстрицкая, Т.С.//Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – №. 51.
166. Александрова Е.М. Особенности параметров ультразвуковой фетометрии в динамике физиологической беременности в зависимости от этнической принадлежности женщин/Александрова, Е.М., Боташева, Т.Л., Ермолова, Н.В., Авруцкая, В.В., Палиева, Н.В.//Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №. 2. – С. 299–299.
167. Штах А.Ф. Оценка показателей ультразвуковой фетометрии у беременных Пензенской области/Штах, А.Ф.//Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – №. 1 (41).
168. Леванова О.А. Ультразвуковая фетометрия–зависимость от типа телосложения матери и ее роста/Леванова О.А., Железнов Л.М., Классен А.А.//Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 2. – С. 36–36.
169. Леванова О.А. Конституциональные особенности беременных и фетометрия–закономерности и прикладные аспекты: дис. канд. мед. наук 14.03.01/Леванова Ольга Анатольевна – Оренбург, – 2017. – 24 с.
170. Gonzalez Gonzalez N.L. Customized weight curves for Spanish fetuses and newborns/Gonzalez Gonzalez, N.L., Gonzalez Davila, E., Cabrera, F., Padrón, E., Castro, J.R. and Garcia Hernandez, J.A.//The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. – 2014. – Т. 27. – №. 14. – С. 1495–1499.
171. Louis G.M.B. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies/Louis, G.M.B., Grewal, J., Albert, P.S., Sciscione, A., Wing, D.A., Grobman, W.A., Newman, R.B., Wapner, R., D’Alton, M.E., Skupski, D. and Nageotte, M.P.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – Т. 213. – №. 4. – С. 449. e1–449. e41.
172. Blue N.R. The Hadlock method is superior to newer methods for the prediction of the birth weight percentile/Blue, N.R., Savabi, M., Beddow, M.E., Katukuri, V.R., Fritts, C.M., Izquierdo, L.A. and Chao, C.R.//Journal of Ultrasound in Medicine. – 2019. – Т. 38. – №. 3. – С. 587–596.

173. Hadlock F.P. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard/ Hadlock, F.P., Harrist, R.B., Martinez–Poyer, J.//Radiology. – 1991. – Т. 181. – №. 1. – С. 129–133.
174. Stock S.J. Defining abnormal fetal growth and perinatal risk: population or customized standards? [Электронный ресурс]/Stock, S. J., Myers, J. – 2017. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/313232630_Defining_Abnormal_Fetal_Growth_and_Perinatal_Risk_Population_or_Customized_Standards
175. Kiserud T. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight /Kiserud, T., Piaggio, G., Carroli, G., Widmer, M., Carvalho, J., Neerup Jensen, L., Giordano, D., Cecatti, J.G., Abdel Aleem, H., Talegawkar, S.A. and Benachi, A.//PLoS medicine. – 2017. – Т. 14. – №. 1. – С. e1002220.
176. Kiserud T. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application/Kiserud, T., Benachi, A., Hecher, K., Gonzales, R.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Т. 218. – №. 2. – С. S619–S629.
177. Papageorghiou A.T. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH–21st Project/Papageorghiou, A.T., Ohuma, E.O., Altman, D.G., Todros, T., Ismail, L.C., Lambert, A., Jaffer, Y.A., Bertino, E., Gravett, M.G., Purwar, M. and Noble, J.A.//The Lancet. – 2014. – Т. 384. – №. 9946. – С. 869–879.
178. Villar J. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross–Sectional Study of the INTERGROWTH–21st Project/Villar, J., Ismail, L.C., Victora, C.G., Ohuma, E.O., Bertino, E., Altman, D.G., Lambert, A., Papageorghiou, A.T., Carvalho, M., Jaffer, Y.A. and Gravett, M.G.//The Lancet. – 2014. – Т. 384. – №. 9946. – С. 857–868.
179. Fenton T.R. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format/Fenton T.R.//BMC pediatrics. – 2003. – Т. 3. – №. 1. – С. 1–10.

180. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants/Fenton T.R., Kim J.H.//BMC pediatrics. – 2013. – Т. 13. – №. 1. – С. 59.
181. Papageorghiou A.T. International standards for early fetal size and pregnancy dating based on ultrasound measurement of crown-rump length in the first trimester of pregnancy/Papageorghiou, A.T., Kennedy, S.H., Salomon, L.J., Ohuma, E.O., Cheikh Ismail, L., Barros, F.C., Lambert, A., Carvalho, M., Jaffer, Y.A., Bertino, E. and Gravett, M.G.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Т. 44. – №. 6. – С. 641–648.
182. Arrue M. Do low-risk nulliparous women with abnormal uterine artery Doppler in the third trimester have poorer perinatal outcomes? A longitudinal prospective study on uterine artery Doppler in low-risk nulliparous women and correlation with pregnancy outcomes/Arrue, M., Garcia, M., Rodriguez-Bengoia, M.T., Landa, J.M., Urbietta, L., Maiztegui, M., Salgueiro, L., Belar, M., Trecet, J.C. and Lekuona, A.//The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Т. 30. – №. 7. – С. 877–880.
183. Троханова О.В. Неонатальные и постнеонатальные исходы при различных нарушениях фетоплацентарного кровотока. [Электронный ресурс]/Троханова, О.В., Гурьев, Д.Л., Гурьева, Д.Д., Ермолина, Е.А., Матвеев, И.М., Мартыанова, М.В.//Obstetrics and Perinatology. – 2018 – 10 (154): 10–17. – Режим доступа: <https://journal.gynecology.school/wp-content/uploads/2019/02/Neonatalnye-i-post-neonatalnye-ishody-pri-razlichnyh-narushenijah-fetoplacentarnogo-krovotoka.pdf>
184. Khalil A. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term/Khalil A., Thilaganathan B.//Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2017. – Т. 38. – С. 38–47.
185. DeVore G.R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses./DeVore, G.R.// American journal of obstetrics and gynecology. – 2015. – 213(1). – С. 5-15.
186. Akolekar R. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome/Akolekar, R., Ciobanu, A., Zingler,

- E., Syngelaki, A. and Nicolaides, K.H./Akolekar, R., Ciobanu, A., Zingler, E., Syngelaki, A. and Nicolaides, K.H.//American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – T. 221. – №. 1. – C. 65. e1–65. e18.
187. Leavitt K. The value of introducing cerebroplacental ratio (CPR) versus umbilical artery (UA) Doppler alone for the prediction of neonatal small for gestational age (SGA) and short-term adverse outcomes/Leavitt, K., Odibo, L., Nwabuobi, C., Tuuli, M.G. and Odibo, A.//The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. – 2019. – C. 1–5.
188. Bakalis S. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30–34 weeks/Bakalis, S., Stoilov, B., Akolekar, R., Poon, L.C., Nicolaides, K.H.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2015. – T. 45. – №. 6. – C. 707–714.
189. Rial–Crestelo M. Added value of cerebro–placental ratio and uterine artery Doppler at routine third trimester screening as a predictor of SGA and FGR in non–selected pregnancies/Rial–Crestelo, M., Martinez–Portilla, R.J., Cancemi, A., Caradeux, J., Fernandez, L., Peguero, A., Gratacos, E. and Figueras, F.//The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. – 2019. – T. 32. – №. 15. – C. 2554–2560.
190. Fadigas C. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 35–37 weeks/Fadigas, C., Guerra, L., Garsia–Tizon Larroca, S., Poon, L.C., Nicolaides, K.H.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2015. – T. 45. – №. 6. – C. 715–721.
191. Triunfo S. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation/Triunfo, S., Crispi, F., Gratacos, E. and Figueras, F.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2017. – T. 49. – №. 3. – C. 364–371.
192. MacDonald T.M. Cerebral–placental–uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study/MacDonald, T.M., Hui, L., Robinson, A.J., Dane, K.M., Middleton, A.L., Tong, S. and Walker, S.P.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019. – T. 54. – №. 3. – C. 367–375.

193. Alfirevic Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies/ Alfirevic, Z., Stampalija, T., Dowswell, T.//Cochrane Database of Systematic Reviews – 2017. – Issue 6. – Art. No.: CD007529.
194. Stampalija T. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome/Stampalija, T., Gyte, G.M.L., Alfirevic, Z.//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. – №. 9.
195. Alfirevic Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy/ Alfirevic, Z., Stampalija, T., Medley, N.//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – №. 4.
196. Akolekar R. Two-stage approach for prediction of small-for-gestational-age neonate and adverse perinatal outcome by routine ultrasound examination at 35–37 weeks' gestation/Akolekar, R., Panaitescu, A.M., Ciobanu, A., Syngelaki, A. and Nicolaides, K.H.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019. – T. 54. – №. 4. – C. 484–491.
197. Hromadnikova I. The Prediction of Gestational Hypertension, Preeclampsia and Fetal Growth Restriction via the First Trimester Screening of Plasma Exosomal C19MC microRNAs/Hromadnikova, I., Dvorakova, L., Kotlabova, K., Krofta, L.// International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – 20(12) – 2972.
198. Morano D. Cell-free DNA (cfDNA) fetal fraction in early-and late-onset fetal growth restriction/Morano, D., Rossi, S., Lapucci, C., Pittalis, M.C. and Farina, A.//Molecular diagnosis & therapy. – 2018. – T. 22. – №. 5. – C. 613–619.
199. Leite D.F.B. Examining the predictive accuracy of metabolomics for small-for-gestational-age babies: a systematic review/Leite, D.F.B., Morillon, A.C., Júnior, E.F.M., Souza, R.T., McCarthy, F.P., Khashan, A., Baker, P., Kenny, L.C. and Cecatti, J.G.//BMJ open. – 2019. – T. 9. – №. 8. – C. e031238.
200. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 7th ed. Boston./Rosner B.// MA.: Brooks/Cole. – 2011. – pp.381–390
201. Spencer K. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses/Spencer, K., Cowans, N.J., Avgidou, K., Molina, F., Nicolaides, K.H.//Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.– 2008. – 31. – pp. 15–19

202. Wright D. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history/Wright, D., Silva, M., Papadopoulos, S., Wright, A. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Т. 46. – №. 1. – С. 42–50.
203. Poon L.C.Y. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11–13 weeks' gestation/Poon, L.C.Y., Zymeri, N.A., Zamprakou, A., Syngelaki, A. and Nicolaides, K.H.//*Fetal diagnosis and therapy*. – 2012. – Т. 31. – №. 1. – С. 42–48.
204. Clark C.E. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis/Clark, C.E., Taylor, R.S., Shore, A.C., Ukoumunne, O.C. and Campbell, J.L.//*The Lancet*. – 2012. – Т. 379. – №. 9819. – С. 905–914.
205. Klabunde R.E. Normal and Abnormal Blood Pressure/Klabunde R.E.// Amazon Kindle Book, 2013. – 134 с.
206. Гребнев А.А. Пропедевтика внутренних болезней/Гребнев А.А.// М.: Медицина, 2001. – 592 с. – С. 165–166.
207. Wright A. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history/Wright, A., Wright, D., Ispas, C.A., Poon, L.C. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Т. 45. – №. 6. – С. 698–706.
208. Bhide A. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics/Bhide, A., Acharya, G., Bilardo, C.M., Brezinka, C., Cafici, D., Hernandez–Andrade, E., Kalache, K., Kingdom, J., Kiserud, T., Lee, W. and Lees, C.//*Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Т. 41. – №. 2. – С. 233.
209. Salomon L.J. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan/Salomon, L.J., Alfirevic, Z., Bilardo, C.M., Chalouhi, G.E., Ghi, T., Kagan, K.O., Lau, T.K., Papageorghiou, A.T., Raine–Fenning, N.J., Stirnemann, J., Suresh, S., Tabor, A., Timor–Tritsch, I.E., Toi, A., Yeo G.//*Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Т. 41. – №. 1. – С. 102.

210. Salomon L.J. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan/Salomon, L.J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C., Hernandez-Andrade, E., Johnsen, S.L., Kalache, K., Leung, K.Y., Malinger, G., Munoz, H. and Prefumo, F.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Т. 37. – №. 1. – С. 116–126.
211. Bhide A. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics/Bhide, A., Acharya, G., Bilardo, C.M., Brezinka, C., Cafici, D., Hernandez-Andrade, E., Kalache, K., Kingdom, J., Kiserud, T., Lee, W. and Lees, C.//*Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Т. 41. – №. 2. – С. 233.
212. Plasencia W. Uterine artery Doppler at 11+ 0 to 13+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia/Plasencia, W., Maiz, N., Bonino, S., Kaihura, C. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Т. 30. – №. 5. – С. 742–749.
213. Gómez O. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation/Gómez, O., Figueras, F., Fernández, S., Bennasar, M., Martínez, J.M., Puerto, B. and Gratacós, E.//*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Т. 32. – №. 2. – С. 128–132.
214. Tayyar A. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history/Tayyar, A., Guerra, L., Wright, A., Wright, D. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Т. 45. – №. 6. – С. 689–697.
215. Акушерско–гинекологическая база данных Astraia. Версия 1.23. – Руководство пользователя, 2012. – С. 38
216. Ciobanu A. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio/Ciobanu, A., Wright, A., Syngelaki, A., Wright, D., Akolekar, R. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Т. 53. – №. 4. – С. 465–472.

217. Hosmer D.W. Assessing the fit of the model. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed./Hosmer, D.W., Lemeshow, S.//NY.: John Wiley & Sons, 2000. – pp. 143–202.
218. DeLong E.R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach/DeLong, E.R., DeLong, D.M., Clarke–Pearson, D.L.//*Biometrics*. – 1988. – C. 837–845.
219. Lakshmy S. OC10.02: Implementation of first trimester screening for PE and FGR in low-resource settings/Lakshmy, S., Ziyauulla, T., Rose, N.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – T. 52. – C. 21–22.
220. Papastefanou I. Competing risks model for prediction of small-for-gestational-age neonates from maternal characteristics and medical history/Papastefanou, I., Wright, D. and Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – 56(2). – pp.196–205.
221. Papastefanou I. Competing–risks model for prediction of small–for–gestational–age neonates from maternal characteristics and serum pregnancy–associated plasma protein–A at 11–13 weeks' gestation/Papastefanou, I., Wright, D., Nicolaides, K.H.//*Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – 56(4). – pp. 541–548.

**ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Алгоритм прогнозирования рождения маловесного плода
в безвыборочной популяции**

КОМБИНИРОВАННЫЙ СКРИНИНГ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ				НЕДЕЛЬ	
ПМП <10 ПРОЦЕНТИЛЯ: ВЕДЕНИЕ СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ	ВЫСОКИЙ РИСК ЗРП	ВЫСОКИЙ РИСК ЗРП + ЛПР ХА	ЛПР ХА	НИЗКИЙ РИСК	11-14
	<i>начало профилактического лечения</i>				
		УЗИ + ЦЕРВИКОМЕТРИЯ			16
	УЗИ + ДОППЛЕРОГРАФИЯ		УЗИ		18 - 20
	УЗИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПМП (ПРОЦЕНТИЛЬ) + ДОППЛЕРОГРАФИЯ				
	НИЗКИЙ РИСК	ВЫСОКИЙ РИСК			30-33
	$\text{ПМП} \geq 52$ <i>либо</i>	$10 \leq \text{ПМП} < 22$ <i>либо</i>			
	$22 \leq \text{ПМП} < 52 +$ ЦПМО ≥ 5	$22 \leq \text{ПМП} < 52 +$ ЦПМО < 5			
		УЗИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПМП (ПРОЦЕНТИЛЬ)			
		ВЫСОКИЙ РИСК		НИЗКИЙ РИСК	35-36
	$10 \leq \text{ПМП} < 17$ <i>либо</i>		$\text{ПМП} \geq 28$ <i>либо</i>		
	$17 \leq \text{ПМП} < 28 +$ ЦПМО < 5		$17 \leq \text{ПМП} < 28 +$ ЦПМО ≥ 5		

Примечание: ЛПР ХА – ложноположительный риск хромосомных аномалий плода;

ЗРП – задержка роста плода; УЗИ – ультразвуковое исследование;

доплерография – ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока;

ЦПМО – церебрально-плацентарно-маточное отношение; ПМП – предполагаемая масса плода